



THE EUROPEAN  
SOCIETY  
FOR CLINICAL  
NUTRITION  
AND  
METABOLISM



## **LINEA GUIDA PRATICA ESPEN**

# **NUTRIZIONE CLINICA NELLA MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA INTESTINALE (MICI)**

## **Linea guida pratica ESPEN: Nutrizione Clinica nella malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI)**

Stephan C. Bischoff<sup>a</sup>, Johanna Escher<sup>b</sup>, Xavier Hébuterne<sup>c</sup>, Stanisław Kłęk<sup>d</sup>, Zeljko Krznaric<sup>e</sup>, Stéphane Schneider<sup>e</sup>, Raanan Shamir<sup>f</sup>, Kalina Stardelova<sup>g</sup>, Nicolette Wierdsma<sup>h</sup>, Anthony E Wiskin<sup>j</sup>, Alastair Forbes<sup>k</sup>, Michela Zanetti<sup>l</sup>, Gianmarco Giorgetti<sup>m</sup>

*Documento basato su:*

### ***ESPEN guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease***

*Alastair Forbes, Johanna Escher, Xavier Hébuterne, Stanisław Kłęk, Zeljko Krznaric, Stéphane Schneider, Raanan Shamir, Kalina Stardelova, Nicolette Wierdsma, Anthony E. Wiskin, Stephan C. Bischoff*

*Clinical Nutrition 36:321-47, 2017*

<sup>a</sup> University of Hohenheim, Institute of Nutritional Medicine, Stuttgart, Germany

<sup>b</sup> Erasmus Medical Center - Sophia Children's Hospital, Rotterdam, The Netherlands

<sup>c</sup> Gastroentérologie et Nutrition Clinique, CHU de Nice, Université Côte d'Azur, Nice, France

<sup>d</sup> General and Oncology Surgery Unit, Stanley Dudrick's Memorial Hospital, Krakow, Poland

<sup>e</sup> Clinical Hospital Centre Zagreb, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

<sup>f</sup> Tel-Aviv University, Schneider Children's Medical Center of Israel, Petach-Tikva, Israel

<sup>g</sup> University Clinic for Gastroenterohepatology, Clinal Centre "Mother Therese", Skopje, Republic of North Macedonia

<sup>h</sup> Amsterdam university medical centers, Amsterdam, The Netherlands

<sup>j</sup> Paediatric Gastroenterology & Nutrition Unit, Bristol Royal Hospital for Children, Bristol, United Kingdom

<sup>k</sup> Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, United Kingdom

<sup>l</sup> Università di Trieste, Ospedale di Cattinara, Trieste, Italy

<sup>m</sup> Unità Operativa di Nutrizione Clinica e Artificiale, Ospedale S. Eugenio, CTO ASL Roma 2, Roma, Italy

Per corrispondenza: Dott. Gianmarco Giorgetti, Unità Operativa di Nutrizione Clinica e Artificiale, Ospedale S. Eugenio, CTO ASL Roma 2, Roma, Italy; e-mail: [gianmarco.giorgetti@aslroma2.it](mailto:gianmarco.giorgetti@aslroma2.it). tel: 06.5100.2561

**Parole chiave:** malattia di Crohn, rettocolite ulcerosa, nutrizione enterale, nutrizione parenterale, malattia infiammatoria cronica intestinale, terapia nutrizionale

**Abbreviazioni:** M. di Crohn, malattia di Crohn; NE, nutrizione enterale; MICI, malattia infiammatoria cronica intestinale; SNO, supplementi nutrizionali orali; NP, nutrizione parenterale; RCU, rettocolite ulcerosa

## **1. Introduzione**

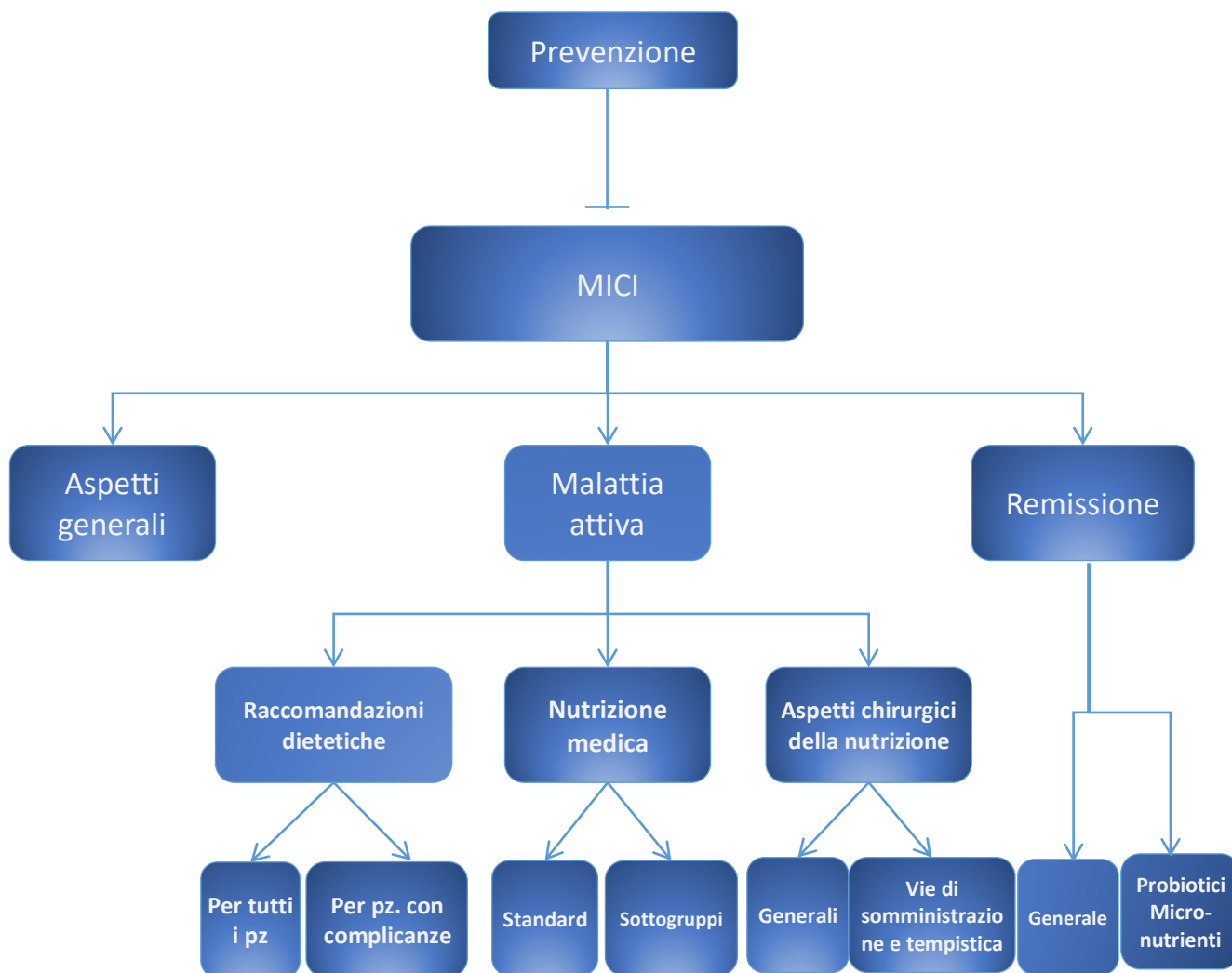
La malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI), che comprende principalmente la rettocolite ulcerosa (RCU) e la malattia di Crohn (M. di Crohn), è una patologia comune in tutto il mondo industrializzato. La malnutrizione può verificarsi sia nella RCU che nella M. di Crohn, ma è un problema considerevolmente maggiore nella M. di Crohn data la sua caratteristica di interessare qualsiasi parte del tratto gastroenterico, a differenza della RCU, che è limitata al colon e ha pochi effetti diretti sull'assorbimento intestinale. Nella MICI la malnutrizione è comune sia nella popolazione adulta che pediatrica, principalmente nelle fasi di attività della malattia e maggiormente nella M. di Crohn che nella RCU. Poiché i pazienti con MICI costituiscono una popolazione ad alto rischio di malnutrizione, necessitano di essere sottoposti a screening per la malnutrizione, a valutazione nutrizionale e successivo trattamento. Il sostegno nutrizionale è molto importante nel trattamento dei pazienti con MICI e comprende la prevenzione della malnutrizione e delle carenze di micronutrienti, la prevenzione dell'osteoporosi e, in età pediatrica, l'ottimizzazione della crescita e dello sviluppo.

## **2. Metodologia**

La presente linea guida pratica comprende 40 raccomandazioni e si basa sulla linea guida ESPEN: Clinical Nutrition in Inflammatory Bowel Disease, in versione pratica (1a) e scientifica (1b). La linea guida originale è stata abbreviata limitando i commenti alle evidenze raccolte e alla letteratura su cui si basano le raccomandazioni. Le raccomandazioni non sono state modificate (tranne "nutrizione artificiale" è stata sostituita da "nutrizione medica" e il linguaggio è stato tradotto dall'inglese americano), ma l'esposizione dei contenuti è stata trasformata in una presentazione grafica che consiste in diagrammi di flusso decisionali ove possibile. Le linee guida originali sono state sviluppate secondo la procedura operativa standard (SOP) per le linee guida ESPEN (2). La SOP è orientata secondo la metodologia utilizzata dallo Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Dopo accurata ricerca, la letteratura è stata classificata in 4 gruppi (1-4) secondo le evidenze in base a cui sono state create le raccomandazioni e classificate in quattro classi (A / B / 0 / GPP). Tutte le raccomandazioni non solo sono basate su evidenze, ma sono anche state sottoposte a un processo di consenso, che ha portato a una percentuale di accordo (%). Ove possibile, sono stati coinvolti rappresentanti di diverse professioni (medici, dietisti, infermieri, altri) e rappresentanti dei pazienti. Il processo di formulazione delle linee guida è stato finanziato esclusivamente da ESPEN. La diffusione delle linee guida è stata finanziata in parte da UEG (United European Gastroenterology) e

anche da ESPEN. Per ulteriori dettagli sulla metodologia, consultare la versione completa delle linee guida ESPEN (1b) e SOP ESPEN (2).

La linea guida pratica ESPEN "Nutrizione clinica nella malattia infiammatoria intestinale" è stata strutturata secondo un diagramma di flusso che copre tutti gli aspetti nutrizionali della MICI (Fig.1).



**Fig. 1.** Struttura della linea guida pratica ESPEN “Nutrizione Clinica nella malattia infiammatoria intestinale (MICI)”.

### 3. Risultati

#### 3.1. Prevenzione della MICI (Fig. 2)

##### **Raccomandazione 1**

Una dieta ricca di frutta e verdura, arricchita di acidi grassi omega-3 e a basso contenuto di omega-6 è associata a un rischio ridotto di sviluppo di M. di Crohn e RCU e perciò viene raccomandata.

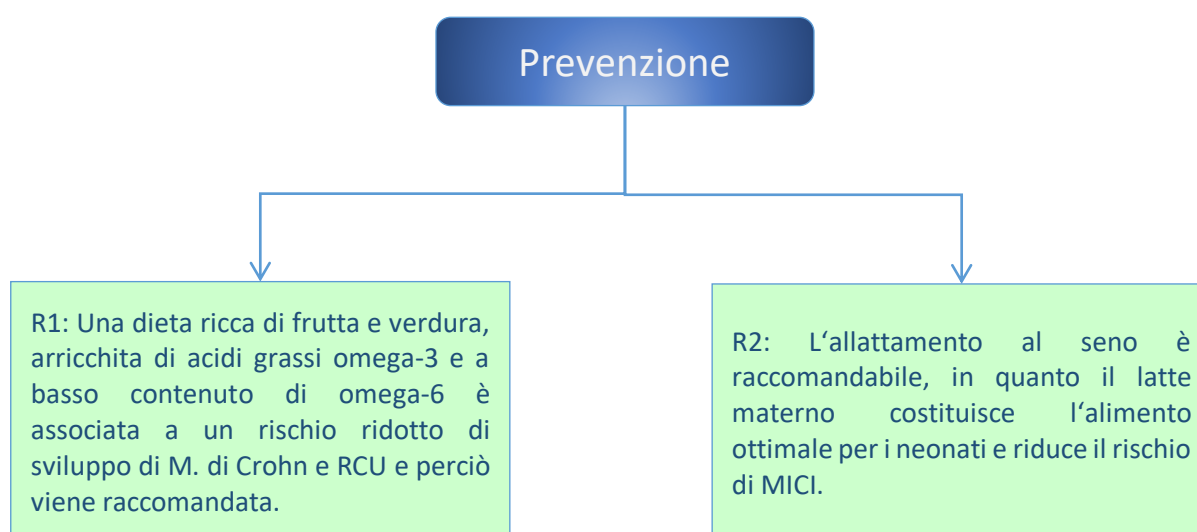
*Grado di raccomandazione 0 - forte consenso (accordo del 90%)*

##### **Commento**

Il fumo, l'uso di antibiotici e la dieta sono fattori di rischio potenzialmente reversibili per l'insorgenza di MICI. Molti studi hanno valutato l'effetto della dieta sul rischio di sviluppo di MICI. Tuttavia, la maggior parte di essi sono studi retrospettivi caso-controllo. Nel 2011 Hou et al. ha pubblicato la prima revisione sistematica dal titolo " Dietary Intake and Risk of Developing IBD " (3). In questo lavoro è stata utilizzata la metodologia raccomandata dalle linee guida per valutare l'associazione tra assunzione pre-malattia di nutrienti (grassi, carboidrati, proteine) e gruppi alimentari (frutta, verdura, carne) e il rischio di una successiva diagnosi di MICI. Sono stati inclusi diciannove studi, 2.609 pazienti affetti da MICI (1.269 con M. di Crohn e 1.340 con RCU) e oltre 4.000 controlli. I risultati principali dello studio sono: (i) aumento del rischio di sviluppare RCU e M. di Crohn con un elevato apporto di acidi grassi polinsaturi, acidi grassi omega-6 e carni, (ii) riduzione del rischio di M. di Crohn, ma non di RCU, con un elevato consumo di fibra alimentare (> 22 g/giorno) e frutta.

**Fibra, frutta e verdura** (4): In uno studio prospettico condotto sui dati di 170776 donne appartenenti al Nurses Health Study, l'assunzione di fibra nel quintile più alto (mediana 24 g/giorno) è risultata associata a una significativa riduzione del rischio di sviluppo di M. di Crohn [RR 0,59, 95 % CI 0,39 - 0,90] ma non di RCU rispetto al quartile più basso aggiustato per apporto energetico. In una meta-analisi che ha incluso un totale di 14 studi caso-controllo (5), il consumo di verdura è risultato negativamente associato al rischio di sviluppare RCU (OR = 0,71), ma non M. di Crohn (OR = 0,66). Un maggiore consumo di frutta era associato negativamente al rischio di sviluppo di RCU (OR = 0,69) e di M. di Crohn (OR = 0,57).

**Lipidi dietetici (6):** l'assunzione cumulativa aggiustata per apporto energetico di lipidi totali, saturi, insaturi, omega-6 e omega-3 non è risultata associata al rischio di M. di Crohn o RCU. Tuttavia, una maggiore assunzione di acidi grassi polinsaturi omega-3 a lunga catena è risultata correlata a una tendenza verso un rischio inferiore di sviluppo di RCU (RR 0.72). Al contrario, un'elevata assunzione a lungo termine di acidi grassi trans-insaturi è risultata associata a una tendenza verso una maggiore incidenza di RCU (RR 1,34). Nello studio EPIC sono stati reclutati 229.702 partecipanti da nove centri europei tra il 1991 e il 1998 (7). Al momento del reclutamento, l'assunzione dietetica di DHA e acidi grassi è stata quantificata utilizzando questionari validati sulla frequenza alimentare. In una successiva analisi caso-controllo, ogni partecipante che ha sviluppato RCU (n = 126) è stato abbinato a quattro controlli. Il quartile più alto di assunzione di acido linoleico era associato ad un aumentato rischio di sviluppo di RCU (OR 2,49) con una tendenza significativa tra i quartili (OR 1,32 per aumento di quartile).



**Fig. 2.** Prevenzione della malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI; M. di Crohn: malattia di Crohn, RCU: rettocolite ulcerosa).

### **Raccomandazione 2**

L'allattamento al seno è raccomandabile, in quanto il latte materno costituisce l'alimento ottimale per i neonati e riduce il rischio di MICI.

*Grado di raccomandazione B - forte consenso (accordo del 93%)*

#### **Commento**

I risultati delle revisioni sistematiche del 2004 e del 2009 hanno concluso fortemente a favore dell'allattamento al seno (8, 9) e studi successivi hanno rafforzato questa interpretazione. Uno studio caso-controllo condotto in Nuova Zelanda ha evidenziato che l'allattamento al seno è protettivo contro lo sviluppo di MICI (M. di Crohn OR 0,55 IC 95% 0,41-0,74, RCU OR 0,71 IC 95% 0,52-0,96) con un effetto durata-risposta (10). Dati simili sono stati riportati da uno studio effettuato su una coorte danese, in cui l'allattamento al seno per oltre sei mesi ha ridotto la probabilità di sviluppo di MICI (OR 0,50, IC 95% 0,23-1,11) (11). Altri due lavori di letteratura hanno confermato questa associazione, uno condotto dagli Stati Uniti e un altro in Asia-Pacifico (12,13). L'allattamento al seno per circa sei mesi o più è auspicabile in tutti i neonati (14).

### **3.2 Aspetti generali (Fig. 3)**

### **Raccomandazione 3A**

I pazienti affetti da MICI sono a rischio di malnutrizione e pertanto devono essere sottoposti a screening nutrizionale al momento della diagnosi e in seguito su base regolare.

*Grado di raccomandazione GPP - forte consenso (accordo del 96%)*

### **Raccomandazione 3B**

Una volta documentata, la malnutrizione nei pazienti con MICI deve essere adeguatamente trattata, in quanto associata a peggior prognosi, aumentato tasso di complicanze, di mortalità e a peggior qualità della vita.

*Grado di raccomandazione GPP - forte consenso (accordo del 96%)*

#### **Commento per A / B**

**Gli adulti con MICI** presentano un aumentato rischio di malnutrizione, con deficit più comuni nei pazienti con M. di Crohn rispetto a quelli con RCU (15). I pazienti obesi possono presentare deficit



poco evidenti quali una riduzione della massa magra che possono essere diagnosticati con metodiche come la misurazione dello spessore delle pliche cutanee. I pazienti con MICI attiva, in particolare quelli la cui malattia è scarsamente responsiva alla terapia medica sono a rischio più elevato di malnutrizione. Negli adulti, il rischio di malnutrizione può essere valutato con strumenti di screening validati (16).

I pazienti malnutriti con MICI hanno maggiori probabilità di ospedalizzazione in urgenza (17) e di ricoveri ospedalieri per infezione (18). Nei pazienti ospedalizzati, la malnutrizione è un fattore di rischio indipendente per tromboembolismo venoso (19), chirurgia non elettiva (20), degenza protratta (15, 20) e aumentata mortalità (15).

**Malnutrizione nei bambini:** la malnutrizione nel M. di Crohn infantile è comune alla diagnosi e può persistere nonostante il trattamento della malattia (21). Anche i bambini con RCU sono a rischio di malnutrizione, ma i deficit nutrizionali potrebbero non risultare immediatamente evidenti sulla base della valutazione dei soli peso e altezza (22). Sebbene esista una varietà di strumenti di screening, tali strumenti hanno una scarsa capacità di intercettare diversi livelli di rischio nutrizionale nei bambini con MICI (23). La malnutrizione nella MICI infantile è una causa di ritardo dello sviluppo puberale e di rallentamento della velocità di crescita che può portare a bassa statura in età adulta. Di particolare importanza nella MICI pediatrica è il difetto di crescita, che è il risultato di una combinazione di infiammazione e malnutrizione cronica (24).

#### **Raccomandazione 4**

In generale, il fabbisogno energetico nei pazienti con MICI è simile a quello della popolazione sana; pertanto l'apporto dovrebbe essere in linea con questo ultimo.

*Grado di raccomandazione GPP - forte consenso (accordo del 93%)*

#### **Commento**

Per chiarezza alla base di questa affermazione ci sono le evidenze che rispondono a due quesiti, in primo luogo, se il fabbisogno energetico è alterato nei pazienti con MICI rispetto agli individui sani, e in secondo luogo se esso varia in base all'attività di malattia.

Esistono relativamente pochi studi che hanno esaminato il dispendio energetico in pazienti con RCU e tutti hanno preso in considerazione un numero molto limitato di pazienti. Potrebbe esserci un aumento dell'attività metabolica in momenti di riattivazione della RCU rispetto alla fase di

remissione negli adulti (25, 26), il che è comprensibile considerando che i sintomi sistemici associati (febbre e tachicardia) sono comuni. Tuttavia, è probabile che un aumento del dispendio energetico a riposo sia compensato dalla riduzione dell'attività fisica. Una significativa riduzione dell'apporto dietetico è comune nella RCU acuta e può determinare un bilancio energetico negativo (27).

Un solo studio ha misurato il dispendio energetico totale negli adulti con M. di Crohn riscontrando valori normali (28). Il dispendio energetico a riposo misurato per chilogrammo di massa magra nei pazienti adulti è risultato superiore a (29) o uguale a (30) quello misurato nei controlli sani. Queste discordanze possono essere dovute ad una inadeguata valutazione delle dimensioni corporee e di conseguenza delle proporzioni relative dei tessuti a diversa attività metabolica. Non è stata dimostrata un'associazione tra attività di malattia nella M. di Crohn e dispendio energetico a riposo negli adulti. Nei bambini con M. di Crohn, il dispendio energetico a riposo misurato non ha dimostrato di essere significativamente diverso dai controlli. In casi selezionati potrebbe essere utilizzata la misurazione del dispendio energetico a riposo mediante calorimetria indiretta.

#### **Raccomandazione 5A**

Il fabbisogno proteico è aumentato nella MICI in fase attiva e gli apporti vanno incrementati (a 1.2-1.5 g/kg/giorno negli adulti).

*Grado di raccomandazione GPP - forte consenso (accordo del 96%)*

#### **Raccomandazione 5B**

Il fabbisogno proteico in fase di remissione non è elevato e l'apporto dovrebbe essere simile (circa 1 g/kg/giorno negli adulti) a quello raccomandato per la popolazione generale.

*Grado di raccomandazione GPP - forte consenso (accordo del 96%)*

#### **Commento per A/B**

Con il trascorrere del tempo i pazienti con MICI tendono a sviluppare una riduzione relativa della massa magra a favore di quella grassa con una tendenza all'obesità. Ciò può verificarsi a causa di un'assunzione dietetica inadeguata, di un aumento della velocità di turnover proteico e della perdita intestinale di nutrienti durante le fasi di attività della malattia o per effetto dei trattamenti. I corticosteroidi aumentano la perdita netta di proteine nei bambini (31) e negli adulti (32) con M. di Crohn. Al contrario, la somministrazione di formule a composizione elementare o polimerica come

trattamento esclusivo della M. di Crohn o come terapia di supporto nutrizionale contribuisce a ridurre la proteolisi e ad acquisire massa magra sia nella popolazione pediatrica che in quella adulta (33-35). Il monitoraggio dell'antropometria fornisce informazioni su quali pazienti sviluppano perdita di massa magra e pertanto possono trarre beneficio dalla supplementazione nutrizionale. Non ci sono evidenze solide che il fabbisogno proteico giornaliero dei pazienti con MICI differisca da quello dei controlli sani, ma come discusso altrove l'iporessia e la riduzione delle ingesta sono riscontri comuni. Nei pazienti che assumono steroidi e sono a riposo intestinale, la nutrizione enterale (NE) può esercitare effetti favorevoli sul turnover proteico senza conseguenze negative sull'attività di malattia. Non ci sono evidenze che il fabbisogno proteico giornaliero dei pazienti con MICI in remissione differisca da quello dei controlli sani. È quindi ragionevole fornire 1 g di proteine per chilogrammo di peso corporeo. Tuttavia, nell'infiammazione attiva la risposta proteolitica catabolica giustifica un aumento dell'apporto da 1,2 a 1,5 g/kg di peso corporeo (36, 37).

#### **Raccomandazione 6**

I pazienti con MICI dovrebbero essere sottoposti a screening periodico regolare per deficit di micronutrienti e le specifiche carenze dovrebbero essere prontamente corrette.

*Grado di raccomandazione GPP - forte consenso (accordo del 100%)*

#### **Commento**

I pazienti con MICI sono soggetti a deficit di micronutrienti a causa delle perdite intestinali da diarrea e assunzione dietetica inadeguata da anoressia associata all'attività di malattia. In concomitanza al supporto nutrizionale, dovrebbe essere instaurato anche un supporto con integratori a base di oligoelementi e multivitamine al fine di per garantire un apporto nutrizionale bilanciato.

Nell'interpretazione dei risultati delle analisi di laboratorio inerenti i livelli ematici di micronutrienti e oligoelementi, è importante considerare che molti valori sierici o marcatori di stato sono proteine reattive di fase acuta positive o negative. I livelli sierici possono pertanto aumentare o diminuire, come parte della risposta infiammatoria; per esempio la ferritina e il rame aumentano, mentre folati, selenio e zinco si riducono in corso di infiammazione (38). Alla luce di ciò, alcuni autori hanno esaminato lo stato dei micronutrienti nei pazienti in remissione clinica della malattia e hanno riscontrato deficit di una varietà di micronutrienti (39, 40). Inoltre, i deficit possono essere presenti anche in soggetti apparentemente ben nutriti (41). Queste osservazioni evidenziano la necessità di un monitoraggio di routine (probabilmente annuale) per individuare eventuali carenze. Un supplemento

multivitaminico giornaliero può correggere la maggior parte dei deficit, ma non è garanzia di adeguatezza, anche a lungo termine; ferro, zinco e vitamina D richiedono probabilmente specifici schemi di sostituzione (42). La scarsa aderenza terapeutica, in particolare negli adolescenti, è comune con gli integratori multivitaminici e l'educazione del paziente sul razionale del loro uso è importante (43).

Le conseguenze del deficit di micronutrienti includono anemia, compromissione della crescita e fragilità ossea. Studi recenti si sono concentrati sulla vitamina D, che insieme al suo recettore potrebbe essere dotata di proprietà immunomodulanti, il che evidenzia ulteriormente la necessità di un'attenzione specifica allo stato dei micronutrienti nei pazienti con MICI (Raccomandazione 11).

#### **Raccomandazione 7A**

La supplementazione marziale è raccomandata in tutti i pz con MICI in presenza di anemia da deficit. L'obiettivo della supplementazione è la normalizzazione dell'emoglobina e dei depositi marziali.

*Grado di raccomandazione GPP - forte consenso (accordo del 100%)*

#### **Raccomandazione 7B**

La supplementazione marziale orale dovrebbe essere considerata come trattamento di I° linea nei pazienti con lieve anemia, la cui malattia sia clinicamente inattiva e che non abbiano precedentemente dimostrato intolleranza al ferro per os.

*Grado di raccomandazione GPP - forte consenso (accordo del 100%)*

#### **Raccomandazione 7C**

La supplementazione marziale per via endovenosa dovrebbe essere considerata come trattamento di I° linea nei seguenti gruppi di pazienti: MICI in fase attiva, pregressa intolleranza al ferro per os, presenza di emoglobina inferiore a 100 g/L, necessità di agenti stimolanti l'eritropoiesi.

*Grado di raccomandazione GPP - forte consenso (accordo del 93%)*

#### **Commento per A/B/C**

L'anemia è considerata la manifestazione extraintestinale più frequente di MICI, complicando il decorso sia della RCU che della M. di Crohn. Tutti i pazienti con MICI indipendentemente dall'età devono essere sottoposti a screening per la presenza di anemia (44). Le principali forme di anemia

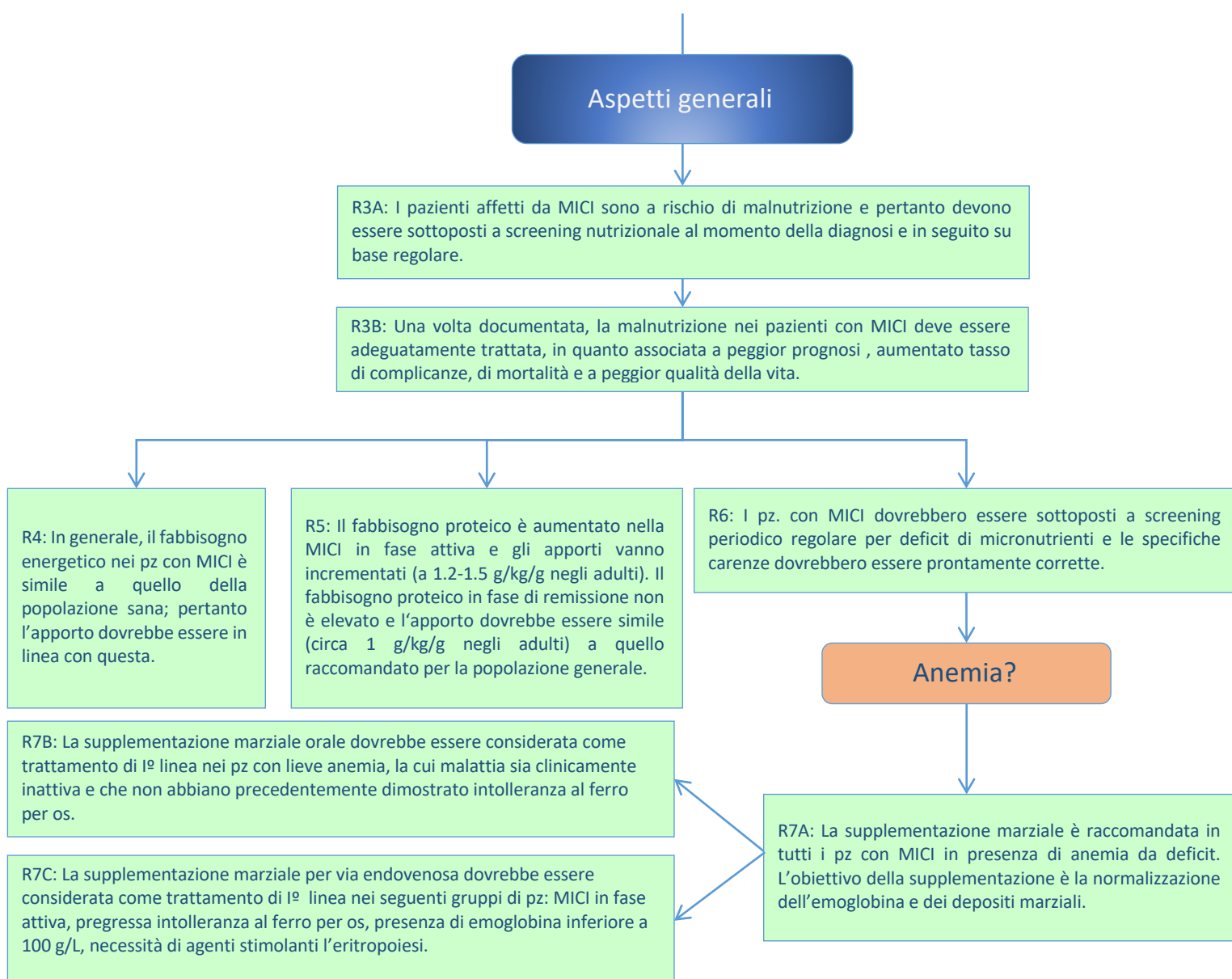
nella MICI sono l'anemia sideropenica, l'anemia da malattia cronica e l'anemia di origine mista [Organizzazione Europea per il Crohn e la Colite - ECCO Anemia Statement 1A] (44). I criteri diagnostici per la carenza di ferro dipendono dal livello di infiammazione. Per lo screening di laboratorio devono essere utilizzati emocromo completo, ferritina sierica e proteina C reattiva [ECCO Anemia Statement 1B]. Per i pazienti in remissione o con malattia lieve, le misurazioni devono essere eseguite ogni sei-dodici mesi. Nei pazienti ambulatoriali con malattia attiva tali misurazioni devono essere eseguite almeno ogni tre mesi [ECCO Anemia Statement 1B]. Nei pazienti senza evidenza clinica, endoscopica o biochimica di malattia attiva, la ferritina sierica  $<30 \mu\text{g} / \text{L}$  è un criterio per la diagnosi di anemia da carenza di ferro. In presenza di infiammazione, una ferritina sierica fino a  $100 \mu\text{g}/\text{L}$  può essere ancora in linea con una carenza di ferro [ECCO Anemia Statement 1D]. In presenza di evidenze biochimiche o cliniche di infiammazione, i criteri diagnostici per l'anemia da malattia cronica sono la presenza di ferritina sierica  $>100 \mu\text{g}/\text{L}$  e di saturazione della transferrina  $<20\%$ . Se il livello sierico di ferritina è compreso tra  $30$  e  $100 \mu\text{g}/\text{L}$ , è probabile una combinazione di carenza di ferro e anemia da malattia cronica [ECCO Anemia Statement 1E].

La supplementazione marziale è raccomandata in tutti i pazienti con MICI, qualunque sia la loro età, quando è presente anemia sideropenica [ECCO Anemia Statement 2A]. La qualità della vita migliora con la correzione dell'anemia e questo miglioramento è indipendente dall'attività clinica di malattia (45). Le linee guida ECCO (44) concludono che "il ferro per via endovenosa è più efficace, mostra una risposta più rapida ed è meglio tollerato del ferro per via orale" e afferma che "il ferro per via endovenosa dovrebbe essere considerato come prima linea trattamento in pazienti con MICI clinicamente attiva, con precedente intolleranza al ferro orale, con emoglobina inferiore a  $100 \text{g}/\text{L}$  e in pazienti che necessitano di terapia con agenti stimolanti l'eritropoiesi; mentre il ferro orale può essere usato in pazienti con lieve anemia, la cui malattia è clinicamente inattiva e che non hanno manifestato in precedenza intolleranza al ferro per via orale (44). La stima del fabbisogno di ferro si basa generalmente sull'emoglobina basale e sul peso corporeo (Tabella 1) (46).

**Tabella 1.** Schema semplificato per la stima del fabbisogno marziale totale (46)

<b>Emoglobina g/L</b>	<b>Peso corporeo <math>&lt;70 \text{ kg}</math></b>	<b>Peso corporeo <math>\geq 70 \text{ kg}</math></b>
100-120 (femmine)	1000 mg	1500 mg
100-130 (maschi)	1000 mg	1500 mg
70-100	1500 mg	2000 mg

Dopo correzione dell'anemia sideropenica con ferro per via endovenosa, il trattamento per la setssa via deve essere ripetuto non appena la ferritina serica scende al di sotto di 100 µg/L o l'emoglobina al di sotto di 12 o 13 g/dL in base al sesso [ECCO Anemia Statement 3E].



**Fig. 3.** Aspetti generali del trattamento nutrizionale nella MICI (fabbisogni calorici e proteici, supplementazione marziale). Per abbreviazioni vedere la Fig. 2.

### 3.3. Raccomandazioni dietetiche per malattia in fase attiva (Fig. 4 e 5)

#### **Raccomandazione 8**

Non esiste alcuna dieta specifica per promuovere la remissione nei pazienti con MICI in fase attiva.  
*Grado di raccomandazione GPP - forte consenso (accordo del 96%)*

Non sono disponibili al momento dati da studi randomizzati controllati relativi agli effetti di diete sperimentali quali la dieta dei carboidrati specifici, quella paleolitica, quella priva glutine, quella a basso tenore di oligo-, di-, mono-saccaridi e polioli fermentabili (FODMAP) o di diete arricchite con acidi grassi della serie omega-3 sull'infiammazione intestinale o sull'induzione della remissione. Uno studio randomizzato controllato con numerosità adeguata sull'effetto dei frutto-oligosaccaridi non ha dimostrato alcun beneficio clinico nei pazienti con M. di Crohn in fase attiva (47). Vedere anche la Raccomandazione 31. Pertanto, nessuna "dieta orale per MICI" può essere generalmente raccomandata per promuovere la remissione nei pazienti con MICI in fase di attività. Questa raccomandazione non preclude la necessità per tutti i pazienti con MICI di ricevere un counseling dietetico individuale basato sulla specifica situazione individuale, preferibilmente con il contributo attivo di un/una dietista dedicata come parte dell'approccio multidisciplinare.

#### **Raccomandazione 9A**

In caso di diarrea severa o di digiunoileostomia con elevata perdita di liquidi è necessario monitorare il bilancio dei fluidi e la sodiuria. Il rimpiazzo idrico deve essere stabilito di conseguenza (riducendo il volume dei fluidi ipotonici e aumentando quello delle soluzioni ipertoniche), considerando le eventuali intolleranze alimentari che possono favorire la perdita di liquidi.

*Grado di raccomandazione 0 - forte consenso (accordo del 93%)*

#### **Raccomandazione 9B**

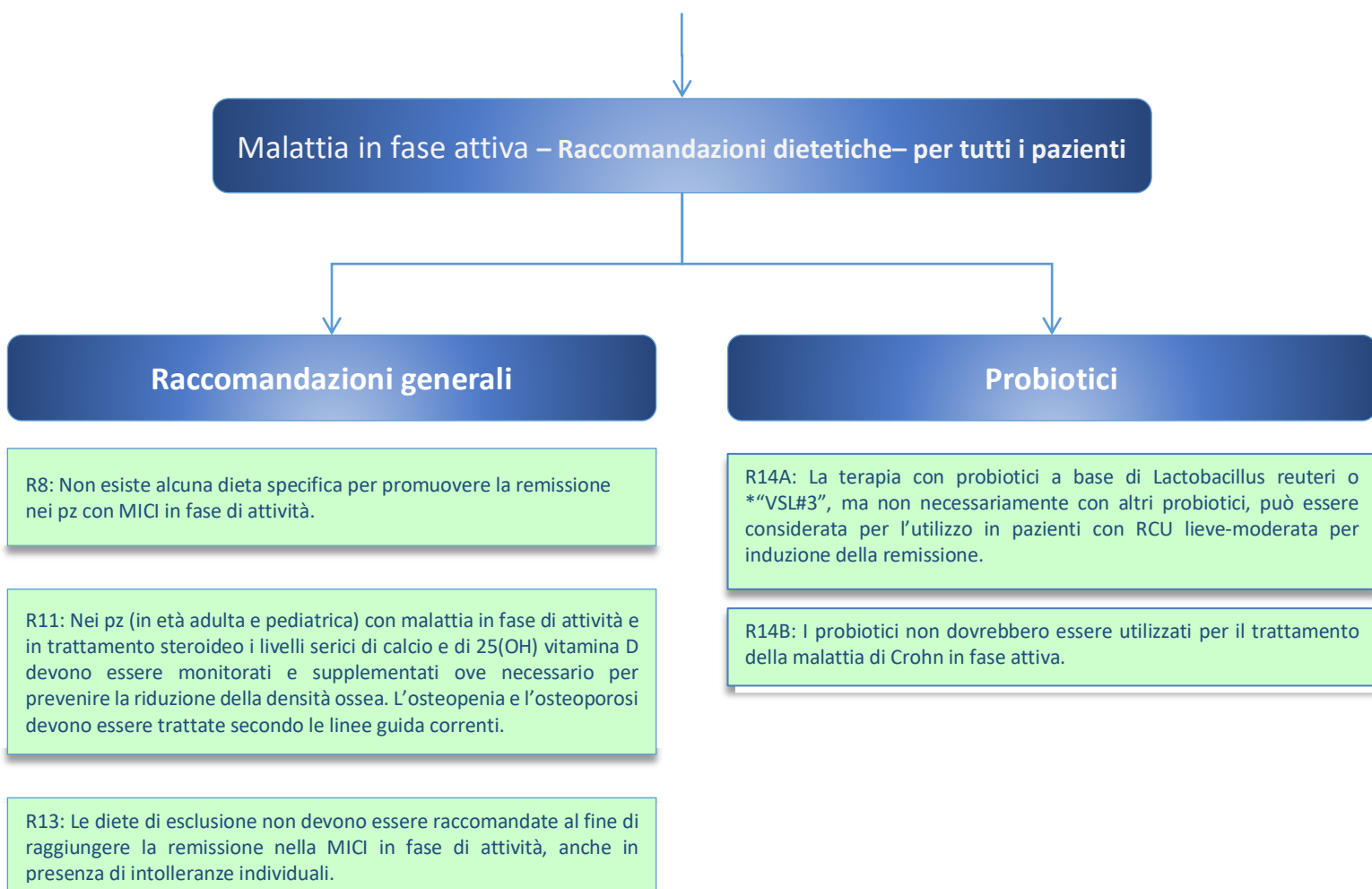
In caso di stomia con perdite elevate può essere necessario il rimpiazzo idrolettrolitico per via parenterale.

*Grado di raccomandazione 0 - forte consenso (accordo del 96%)*

### **Commento per A/B**

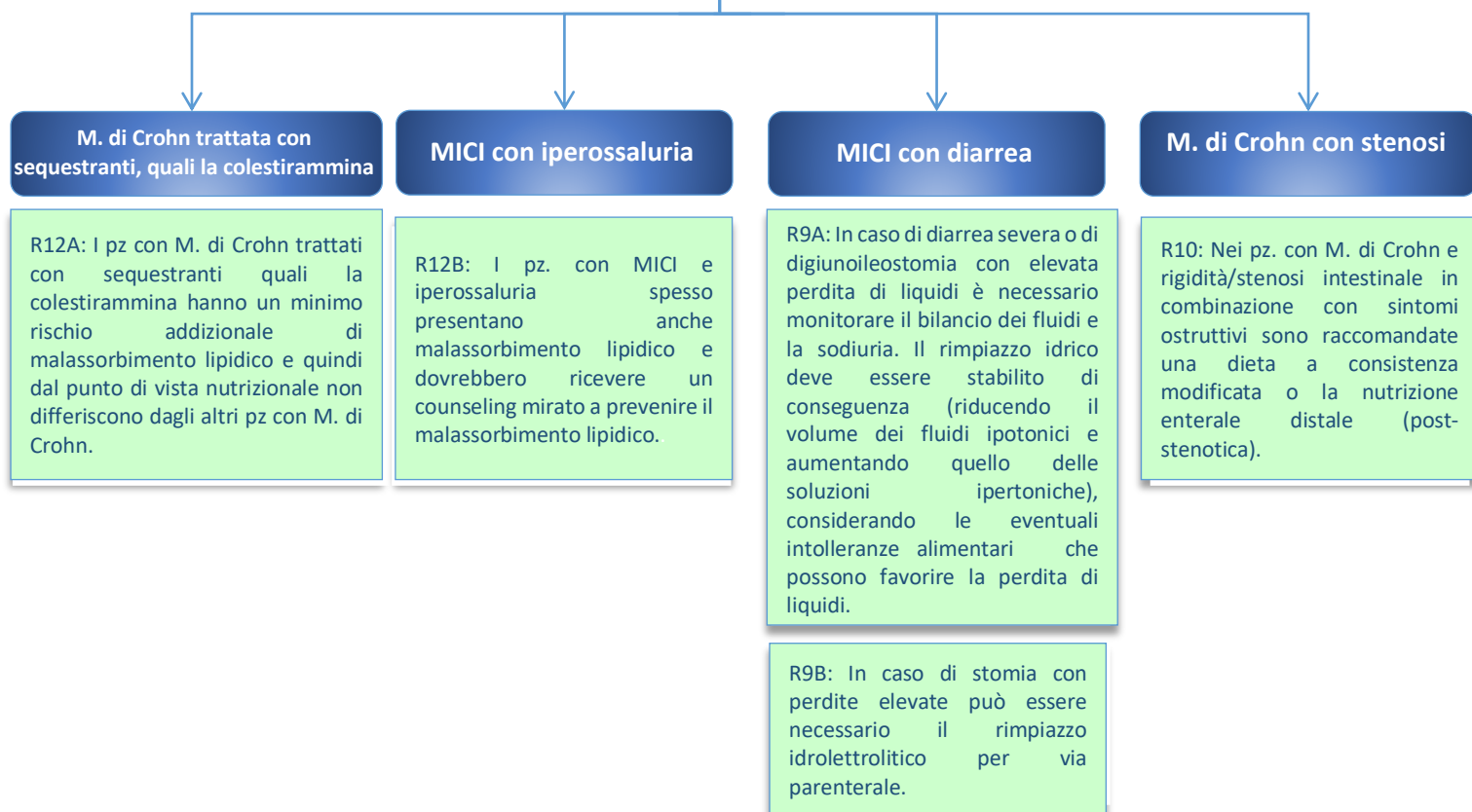
La diarrea severa e persistente e un'elevata perdita di liquidi dallo stoma possono causare insufficienza intestinale (48) con malassorbimento, calo ponderale involontario, malnutrizione, carenze nutrizionali e/o disidratazione. Il malassorbimento è un fattore importante che contribuisce alla malnutrizione nella MICI (49). Lo studio retrospettivo di Baker su 687 pazienti con stomia (50) ha dimostrato che un'elevata perdita di liquidi precocemente (entro tre settimane) dal confezionamento dell'ileostomia è comune e sebbene nel 49% si risolvesse spontaneamente, il 51% necessitava di terapia medica continuativa, di solito a causa di un intestino corto residuo. Il 71% dei pazienti veniva trattato con restrizione orale di fluidi ipotonici, soluzioni glucosate-saline e farmaci antidiarroici per lo svezzamento dall'infusione parenterale e l'8% doveva continuare la soluzione salina parenterale o sottocutanea dopo la dimissione. La possibilità di una gestione domiciliare soddisfacente con limitazione dei liquidi per os e monitoraggio della sodiuria è stata dimostrata oltre 35 anni fa (51). In uno studio condotto su 13 pazienti adulti con ileostomia ed elevate perdite stomali, la somministrazione di soluzioni reidratanti orali a base di maltodestrine provenienti dal riso miglioravano il bilancio di sodio e potassio. Il riscontro di incremento ponderale associato a riduzione delle concentrazioni sieriche di renina suggerisce la positivizzazione del bilancio idrico (52). In un altro studio, tre diverse soluzioni saline e/o a glucosate sono state testate in sei pazienti con digiunostomia. In questo piccolo gruppo, l'assunzione della soluzione orale a base di glucosio risultava essere la strategia ottimale di rimpiazzo del sodio in pazienti con elevate perdite stomali (53). Non sono disponibili dati da studi randomizzati controllati sul trattamento nutrizionale della diarrea o delle elevate perdite stomali correlate alla MICI. Sono disponibili solo dati da casi clinici isolati sul trattamento di M. di Crohn con elevate perdite stomali che dimostrano un effetto clinico favorevole limitando l'assunzione dei fluidi ipotonici, arricchendo la dieta con sodio, utilizzando la nutrizione enterale esclusiva e/o in associazione a infusione parenterale di preparazioni contenenti sodio.





**Fig. 4.** Raccomandazioni dietetiche durante la malattia attiva, parte 1 (consigli dietetici, probiotici). Per abbreviazioni vedere la Fig. 2. \* La raccomandazione che suggerisce l'utilizzo di \*"VSL#3" si riferisce solo al prodotto probiotico utilizzato nella letteratura citata. Da gennaio 2016, la formulazione non è più disponibile con il marchio di VSL#3.

**Malattia in fase attiva – Raccomandazioni dietetiche– Per pz. con complicanze**



**Fig. 5.** Raccomandazioni dietetiche durante la malattia attiva, parte 2 (per pazienti con complicanze). Per abbreviazioni vedere la Fig. 2.

### **Raccomandazione 10**

Nei pz. con M. di Crohn con rigidità e/o stenosi intestinale in combinazione con sintomi ostruttivi sono raccomandate una dieta a consistenza modificata o la nutrizione enterale distale (post-stenotica).

*Grado di raccomandazione GPP - forte consenso (accordo del 95%)*

### **Commento**

A seconda della gravità (grado di ostruzione) e del sito della stenosi intestinale, può essere necessario instaurare un supporto nutrizionale in attesa degli effetti del trattamento. Tale trattamento può essere medico (farmacologico) nel caso in cui in cui la stenosi è principalmente il risultato di un'inflammatione o meccanico (mediante dilatazione con palloncino o chirurgia) in presenza di esiti fibrotici. In pazienti con stenosi dell'intestino diagnosticata radiologicamente ma clinicamente asintomatica è pratica clinica di routine raccomandare una dieta modificata a basso contenuto di fibre insolubili, ma non ci sono dati robusti a supporto di questo approccio empirico apparentemente logico. In presenza di sintomi può essere necessario adattare la dieta a una consistenza morbida, o semiliquida ad elevato contenuto nutrizionale.

La fibrosi intestinale è una caratteristica comune della M. di Crohn e può manifestarsi come rigidità, stenosi o ostruzione intestinale. La M. di Crohn stenosante si associa ad una qualità della vita significativamente compromessa nei pazienti affetti e da punto di vista terapeutico è una situazione di difficile trattamento. Un recente studio osservazionale prospettico cinese su 59 pazienti adulti con M. di Crohn in fase infiammatoria ha dimostrato che una NE esclusiva di dodici settimane può alleviare efficacemente la stenosi infiammatoria intestinale; 48 pazienti (81,4%) hanno raggiunto la remissione sintomatica, 35 pazienti (53,8%) quella radiologica e 42 pazienti (64,6%) la remissione clinica (54). Sebbene sia pratica comune raccomandare una dieta modificata con consistenza adattata, costituita prevalentemente da fluidi ad elevato contenuto nutrizionale, almeno nei pazienti con stenosi dell'intestino (prossimale) e sintomi ostruttivi radiologicamente identificati, o instaurare una NE tramite accesso a livello poststenotico ogni volta che ciò è possibile, non ci sono dati robusti di letteratura a sostegno di questi approcci clinici apparentemente logici.

### **Raccomandazione 11**

Nei pz (in età adulta e pediatrica) con malattia in fase di attività e in trattamento steroideo i livelli sierici di calcio e di 25(OH) vitamina D devono essere monitorati e supplementati ove necessario per prevenire la riduzione della densità ossea. L'osteopenia e l'osteoporosi devono essere trattate secondo le linee guida correnti.

*Grado di raccomandazione B - forte consenso (accordo del 96%)*

### **Commento**

Due studi precedenti in popolazioni adulte affette da MICI (n=116 e n=205) hanno dimostrato che fattori di rischio significativi per ridotta densità minerale ossea sono costituiti da bassi livelli sierici di vitamina D, sesso maschile, etnia asiatica, M. di Crohn, basso indice di massa corporea e uso di corticosteroidi, mentre non è stato raggiunto un consenso sul ruolo dell'età, o dell'età alla diagnosi (55, 56). Nei bambini e negli adolescenti con MICI fattori di rischio di associati a bassa densità minerale ossea sono risultati la dose cumulativa di corticosteroidi, lo Z score in altezza per età e lo Z score del BMI (57).

Non vi è consenso generale sullo stato della vitamina D e sulle azioni da intraprendere nei bambini e negli adolescenti con MICI. Uno studio randomizzato controllato condotto in 132 pazienti adulti affetti da M. di Crohn e da osteopenia ha mostrato una densità minerale ossea migliorata in corrispondenza della colonna lombare dopo due anni di trattamento una volta alla settimana con risedronato 35 mg, in concomitanza con integrazione di calcio e vitamina D (58). Un precedente studio randomizzato controllato non ha mostrato alcun beneficio della supplementazione di solo calcio (1 g/die) sulla densità minerale ossea ad un anno nei pazienti con MICI ed osteoporosi in terapia steroidea (59). In presenza di MICI si raccomanda la valutazione dei livelli di vitamina D per escluderne la carenza; si raccomanda inoltre di garantire sempre un adeguato apporto di calcio e vitamina D, specialmente nei pazienti in trattamento steroideo. La limitazione dell'uso di corticosteroidi contribuisce a prevenire la bassa densità minerale ossea.

### **Raccomandazione 12A**

I pazienti con M. di Crohn trattati con sequestranti quali la colestiramina hanno un minimo rischio addizionale di malassorbimento lipidico e quindi dal punto di vista nutrizionale non differiscono dagli altri pazienti con M. di Crohn.

*Grado di raccomandazione GPP - consenso (accordo dell'86%)*

### **Raccomandazione 12B**

I pazienti con MICI e iperossaluria spesso presentano anche malassorbimento lipidico e dovrebbero ricevere un counseling mirato a prevenire il malassorbimento lipidico.

*Grado di raccomandazione GPP - consenso (accordo dell'88%)*

### **Commento per A/B**

Le cause più comuni di malassorbimento di acidi biliari nella M. di Crohn sono la resezione ileale e l'infiammazione dell'ileo terminale. La riduzione del riassorbimento degli acidi biliari coniugati ne determina un eccessivo passaggio al colon, dove si verifica la deconiugazione da parte dei batteri. Possibili conseguenze sono la diarrea osmotica e (nel grave malassorbimento di acidi biliari) il malassorbimento lipidico (60). Se lieve, la diarrea da acidi biliari può essere controllata da un agente sequestrante come la colestiramina (61, 62). In uno studio in doppio cieco in cross-over condotto su 14 pazienti con M. di Crohn sottoposti a resezione ileale, non è stato riportato alcun effetto negativo del trattamento con colestiramina sull'assorbimento digiunale di lipidi. In caso di grave malassorbimento di acidi biliari, tuttavia, la steatorrea può peggiorare a seguito del trattamento con colestiramina (63).

L'iperossaluria enterica (secondaria) (con aumentato rischio di calcolosi renale) si verifica nella M. di Crohn severa del piccolo intestino associata a malassorbimento lipidico e consecutivo incremento dell'assorbimento di ossalato nell'intestino. L'iperossaluria enterica può verificarsi dopo resezione ileale. La presenza del colon è un fattore importante, poiché l'ossalato rimane disponibile per l'assorbimento del colon a causa del concomitante malassorbimento lipidico e del suo legame con il calcio (64). L'escrezione di ossalato urinario è correlata all'escrezione di lipidi, come è stato dimostrato in uno studio su pazienti con M. di Crohn sottoposti a resezione intestinale. L'aumento dell'assunzione di grassi nella dieta in questi pazienti aumentava ulteriormente l'escrezione di ossalato urinario (65). Nei pazienti pediatrici sono stati trovati valori medi significativamente più bassi di escrezione urinaria di ossalato rispetto ai pazienti adulti con M. di Crohn (66). Una possibile spiegazione potrebbe essere la storia più breve di malattia, che di solito si associa anche a un minor numero di resezioni intestinali. Questo implica che nei pazienti con iperossaluria dovrebbe essere raccomandata una dieta povera di grassi e ossalato e ricca di calcio. La restrizione dell'ossalato dietetico (principalmente contenuto in tè e frutta) sembra giustificata solo nei pazienti con calcoli ricorrenti del tratto urinario.

### **Raccomandazione 13**

Le diete di esclusione non devono essere raccomandate al fine di raggiungere la remissione nella MICI in fase di attività, anche in presenza di intolleranze individuali.

*Grado di raccomandazione GPP - forte consenso (accordo del 96%)*

#### **Commento**

La disamina sistematica della letteratura non ha dimostrato evidenze sufficienti per formulare raccomandazioni forti a favore delle diete di esclusione come terapia di induzione della remissione. L'utilizzo delle diete di esclusione è stato descritto per alleviare i sintomi (67), ma solo pochi studi non controllati riportano l'induzione della remissione (68, 69).

In uno studio randomizzato controllato è stato osservato un mantenimento più lungo della fase di remissione (dopo induzione della stessa utilizzando una formula elementare) nei pazienti che utilizzavano un programma di introduzione dietetica graduale escludendo alimenti che peggioravano i sintomi, rispetto ai pazienti che assumevano corticosteroidi a scalare e in concomitanza assumevano una dieta normale (70). Risultati simili sul mantenimento della remissione sono stati riportati in uno studio aperto pubblicato dallo stesso gruppo utilizzando una dieta di esclusione personalizzata (71). Un altro studio ha riportato il mantenimento della remissione clinica con una dieta di eliminazione IgG4 in pazienti adulti con M. di Crohn (72).

Le diete di esclusione sono complesse, laboriose per il personale addetto alla preparazione, impegnative e spesso sgradevoli per i pazienti. La disamina sistematica della letteratura non ha dimostrato evidenze che le diete di esclusione siano pericolose se seguite sotto controllo medico. Non sono emerse evidenze ad indicare che contribuiscano a carenze nutrizionali. Tuttavia è buona norma monitorare attentamente le carenze che potrebbero insorgere a causa di qualsiasi combinazione di alimenti esclusi.

### **Raccomandazione 14A**

La terapia con probiotici a base di *Lactobacillus reuteri* o \*"VSL#3", ma non necessariamente con altri probiotici, può essere considerata per l'utilizzo in pazienti con RCU lieve-moderata per induzione della remissione

*Grado di raccomandazione 0 - forte consenso (accordo del 92%)*

### **Raccomandazione 14B**

I probiotici non dovrebbero essere utilizzati per il trattamento della M. di Crohn in fase attiva.

*Grado di raccomandazione B - forte consenso (accordo del 95%)*

### **Commento per A/B**

Due studi clinici su pazienti pediatrici con RCU hanno dimostrato un effetto moderato della terapia a base di clismi rettali contenenti *Lactobacillus reuteri* nella RCU distale lieve (73) e di una preparazione orale di "VSL # 3" nella RCU attiva (74). L'indagine sistematica ha indicato che i probiotici erano, in generale, inefficaci nella M. di Crohn attiva.

La raccomandazione che suggerisce l'utilizzo di "VSL#3" si riferisce solo al prodotto probiotico utilizzato nella letteratura citata. Da gennaio 2016, la formulazione non è più disponibile con il marchio di VSL#3.

### **3.4. Nutrizione medica nella MICI attiva (Fig. 6 e 7)**

### **Raccomandazione 15A**

I supplementi nutrizionali orali (SNO) rappresentano la prima strategia quando trova indicazione la nutrizione medica nella MICI, ma in genere costituiscono una terapia di supporto minore in aggiunta all'alimentazione spontanea orale.

*Grado di raccomandazione 0 – forte consenso (accordo del 92%)*

### **Raccomandazione 15B**

Se l'alimentazione spontanea orale è insufficiente va considerata la NE come terapia di supporto. La NE tramite l'utilizzo di formule o supplementi orali dovrebbe sempre essere preferita alla NP, a meno che non sia completamente controindicata.

*Grado di raccomandazione A – forte consenso (accordo del 100%)*

### **Raccomandazione 15C**

La NP è indicata nella MICI (i) quando la nutrizione spontanea orale o la NE sono insufficienti, (es. quando il tratto gastroenterico è disfunzionale o nei pazienti con M. di Crohn e sindrome dell'intestino corto), (ii) in presenza di ostruzione intestinale e impossibilità/fallimento al posizionamento di un accesso nutrizionale oltre l'ostruzione, o (iii) in presenza di altre complicanze quali perdita anastomotica o fistola intestinale ad alta portata.

*Grado di raccomandazione B – forte consenso (accordo del 96%)*

### **Commento per A/B/C**

La decisione sulla via ottimale della nutrizione medica nella MICI può essere complessa e coinvolgere diversi aspetti, tra cui la capacità del paziente di alimentarsi, la capacità di assorbimento del tratto gastrointestinale, lo stato nutrizionale e gli obiettivi terapeutici. I supplementi nutrizionali orali (SNO) sono il primo passo ma generalmente sono una terapia di supporto secondaria utilizzata in aggiunta alla dieta orale. Utilizzando i SNO, è possibile ottenere un apporto supplementare fino a 600 kcal/giorno senza compromettere la normale assunzione di cibo negli adulti. Se non è possibile l'alimentazione orale, va considerata la NE attraverso un sondino nasogastrico o naso-enterico. La NE deve essere considerata nei pazienti con tratto gastrointestinale funzionale ma che non sono in grado di deglutire in sicurezza (75, 76). In situazioni in cui l'intestino non è in grado di assorbire tutti i nutrienti necessari, la NE dovrebbe comunque essere instaurata e integrata con NP supplementare (41, 77, 78). La NP è indicata in presenza di ostruzione intestinale senza possibilità di posizionare una sonda nutrizionale oltre l'ostruzione o in caso di fallimento. È inoltre raccomandata nei pazienti con intestino corto con conseguente grave malassorbimento e/o perdita di liquidi ed elettroliti che non può essere gestita per via enterale. La NP è anche indicata nei casi chirurgici come sopra e in qualsiasi paziente intollerante alla NE o in cui la nutrizione non può essere mantenuta per via enterale (79). Tuttavia appare chiaro che i pazienti che necessitano di NP sono quelli con malattia più complicata (80).

### **Raccomandazione 16**

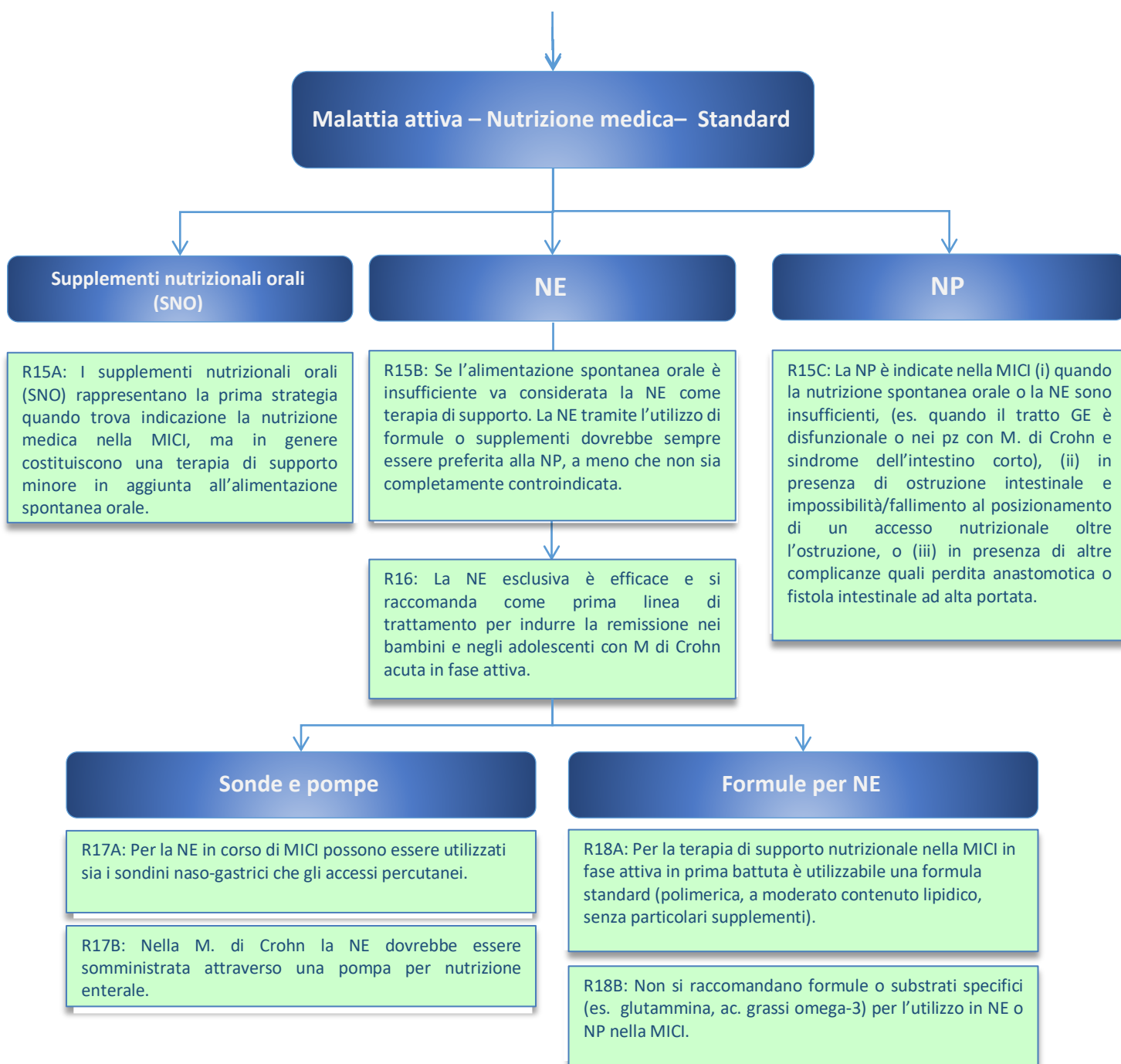
La NE esclusiva è efficace e si raccomanda come prima linea di trattamento per indurre la remissione nei bambini e negli adolescenti con M. di Crohn acuta in fase attiva.

*Grado di raccomandazione B – forte consenso (accordo del 92%)*

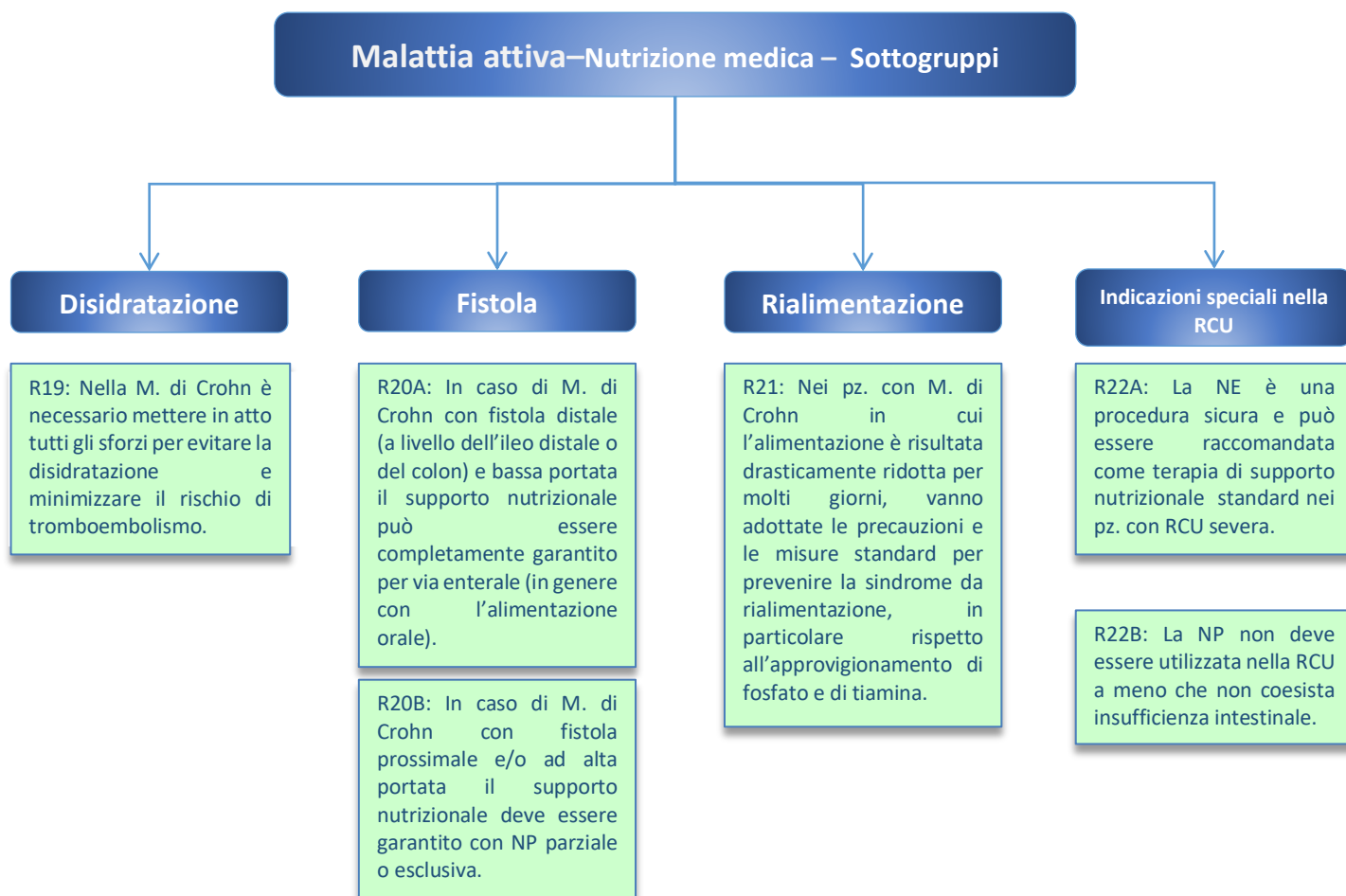


## **Commento**

La terapia nutrizionale primaria sotto forma di NE esclusiva dovrebbe essere considerata in tutti i pazienti con M. di Crohn attiva acuta. Essa costituisce la prima scelta nei pazienti ad alto rischio di effetti collaterali da terapia alternativa quale gli steroidi. Vecchie meta-analisi hanno dimostrato che i corticosteroidi sono migliori della NE esclusiva nell'induzione della remissione negli adulti. L'argomento a favore della NE esclusiva è più forte in età pediatrica ed è normalmente la prima scelta in molti centri. In primo luogo, ciò è dovuto agli effetti deleteri della iponutrizione sulla crescita. In secondo luogo, poiché la crescita è fondamentale nei bambini, la NE esclusiva aumenta la possibilità di evitare l'uso di steroidi o di ritardarne l'introduzione, il che è di sostanziale importanza. In terzo luogo l'effetto osservato sull'induzione della remissione negli studi effettuati in età pediatrica ha dimostrato un'efficacia simile a quella degli steroidi associati alla NE esclusiva (81) e che in alcuni contesti (ovvero trattamento immunomodulante concomitante) la NE esclusiva potrebbe persino essere superiore ai corticosteroidi in questa fascia di età (82). Tuttavia, questi studi non sono privi di limitazioni metodologiche. Le raccomandazioni nei bambini sono formulate solo per NE esclusiva in quanto altri dati suggeriscono che la NE parziale potrebbe essere meno efficace (60), sebbene uno studio randomizzato controllato abbia mostrato un'efficacia simile (83). I dati relativi all'efficacia della NE esclusiva negli adulti sono più deboli e la maggior parte dei centri continua a utilizzare steroidi (o biologici) come terapia di prima linea a meno che questi agenti non siano attivamente controindicati. Tuttavia, le caratteristiche del paziente e della malattia contribuiscono anche alla strategia di gestione terapeutica che può optare per la terapia con NE in prima linea anche in casi selezionati di adulti con M. di Crohn acuta (84). La NE è di elezione in quanto la NP non ha dimostrato di offrire alcun vantaggio nella M. di Crohn e dovrebbe essere utilizzata solo per migliorare lo stato nutrizionale in previsione dell'intervento chirurgico e quando non sono possibili altre modalità di nutrizione (85).



**Fig. 6.** Nutrizione medica nella malattia attiva, parte 1 (supplementi nutrizionali orali, SNO; nutrizione enterale, NE; nutrizione parenterale, NP). Per abbreviazioni vedere la Fig. 2.



**Fig. 7.** Nutrizione medica nella malattia attiva, parte 2 (disidratazione, fistole, sindrome da rialimentazione etc.). Per abbreviazioni vedere la Fig. 2.

### **Raccomandazione 17A**

Per la NE in corso di MICI possono essere utilizzati sia il sondino naso-gastrico che gli accessi percutanei.

*Grado di raccomandazione B – forte consenso (accordo del 96%)*

### **Raccomandazione 17B**

Nella M. di Crohn la NE dovrebbe essere somministrata attraverso una pompa per nutrizione enterale.

*Grado di raccomandazione B – forte consenso (accordo del 92%)*

### **Commento per A/B**

La NE può essere erogata in sicurezza mediante sondino nasogastrico o gastrostomia endoscopica percutanea (86-88). La NE continua somministrata tramite una pompa di alimentazione enterale a velocità progressivamente incrementale fino al target prescritto sembra essere gravata da tassi di complicanze inferiori rispetto alla somministrazione in bolo (86-89). Le complicanze più frequenti della NE sono meccaniche (correlate alla sonda), metaboliche e infettive, ma non sono molto diverse da quelle osservate in altre condizioni croniche (88, 89).

Pochi pazienti con RCU necessitano di NE o NP in periodi diversi da quelli costituiti dalle esacerbazioni più gravi e dalla fase perioperatoria. La NE è la più appropriata e associata a un numero significativamente inferiore di complicanze rispetto alla NP nella RCU in fase acuta. Il riposo intestinale attraverso la nutrizione parenterale non modifica gli esiti, ma non ci sono controindicazioni specifiche per l'uso della NP nella RCU.

Nella M. di Crohn il supporto nutrizionale è necessario con maggior frequenza. Non vi è alcuna controindicazione specifica all'uso della NP nei pazienti con M. di Crohn rispetto ad altre patologie e la via d'accesso (centrale o periferica) può essere selezionata in base alla durata prevista di somministrazione. Non ci sono dati sufficienti in letteratura per raccomandare l'uso di substrati specifici nelle sacche per NP nella M. di Crohn. La NP deve tuttavia essere adattata per soddisfare le esigenze del singolo paziente. La NP, specialmente domiciliare, dovrebbe essere considerata come un'alimentazione complementare non esclusiva, che può essere ridotta al minimo quando la composizione corporea si è sufficientemente ripristinata.

### **Raccomandazione 18A**

Per la terapia di supporto nutrizionale nella MICI in fase attiva in prima battuta è utilizzabile una formula standard (polimerica, a moderato contenuto lipidico, senza particolari supplementi).

*Grado di raccomandazione 0 – forte consenso (accordo del 96%)*

### **Raccomandazione 18B**

Non si raccomandano formule o substrati specifici (es. glutammina, acidi grassi omega-3) per l'utilizzo in NE o NP nella MICI.

*Grado di raccomandazione B – forte consenso (accordo del 96%)*

### **Commento per A/B**

Diversi studi hanno confrontato l'efficacia di diversi tipi di formule enterali (elementari, semi-elementari, oligomeriche o polimeriche) nella gestione della M. di Crohn in fase attiva. Una meta-analisi di Cochrane su dieci studi non ha dimostrato differenze statisticamente significative tra i pazienti trattati con dieta elementare (n = 188) e quelli trattati con dieta non elementare (dieta semi-elementare o polimerica; n = 146) (90). La composizione proteica non sembra influenzare il potenziale terapeutico della NE. Alla presente disamina sistematica non sono emerse evidenze sufficienti per formulare raccomandazioni forti (90, 91). Si consiglia pertanto di utilizzare formule standard se si utilizza la terapia nutrizionale primaria.

L'uso di formule integrate con fattori di crescita, o a livelli più bassi di emulsionanti, o ancora di formule oligomeriche, in alternativa a quelle standard non è supportato da dati solidi. Allo stesso modo non ci sono evidenze che alcuna di queste alternative sia inferiore all'uso di miscele polimeriche standard (92).

Non esistono dati sufficienti per raccomandare l'uso di substrati specifici nella composizione delle miscele per NP nella M. di Crohn. La NP deve tuttavia essere adattata per soddisfare alle esigenze del singolo paziente.

### **Raccomandazione 19**

Nella M. di Crohn è necessario mettere in atto tutti gli sforzi per evitare la disidratazione e minimizzare il rischio di tromboembolismo.

*Grado di raccomandazione GPP – forte consenso (accordo del 100%)*

#### **Commento**

Sebbene non vi siano dati sufficienti per raccomandare l'anticoagulazione di routine, essa dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i pazienti con MICI e in particolare in quelli con NP, ed ogni sforzo dovrebbe essere fatto per evitare la disidratazione (93-97).

### **Raccomandazione 20A**

In caso di M. di Crohn con fistola distale (a livello dell'ileo distale o del colon) e bassa portata il supporto nutrizionale può essere completamente garantito per via enterale (in genere con l'alimentazione orale).

*Grado di raccomandazione 0 – forte consenso (accordo del 100%)*

### **Raccomandazione 20B**

In caso di M. di Crohn con fistola prossimale e/o ad alta portata il supporto nutrizionale deve essere garantito con NP parziale o esclusiva.

*Grado di raccomandazione B – forte consenso (accordo del 96%)*

#### **Commento per A/B**

I pazienti con M. di Crohn sono inclini alla formazione di fistole tra diverse porzioni dell'intestino o tra l'intestino e altri organi (in particolare cute, vescica e vagina). La maggior parte delle fistole si formano dopo l'intervento chirurgico. È dimostrato che nei pazienti chirurgici, il supporto nutrizionale precoce, indipendentemente dalla via di somministrazione, diminuisce l'insorgenza e la gravità delle fistole (84, 98, 99). La malnutrizione con BMI <20 è un fattore di rischio indipendente (100).

Il trattamento delle fistole intestinali è di solito complesso, a seconda della posizione, della gamma e della natura dei sintomi, e necessita della valutazione e della presa in carico da parte di un team multidisciplinare costituito da diverse figure professionali, tra cui gastroenterologo, chirurgo e

dietista (99). Nei pazienti con fistola distale (del basso ileo o del colon) può essere possibile fornire tutto il supporto nutrizionale necessario attraverso la via enterale (101-103). Nel paziente con una fistola prossimale e/o una portata elevata può essere preferibile gestire la situazione con il riposo intestinale e una NP completa (104, 105), ma anche in questo caso, il beneficio psicologico derivante dall'assunzione spontanea orale del cibo può giustificare la sua inclusione nel regime nutrizionale nonostante le aspettative minime dal punto di vista dell'assorbimento dei nutrienti (102). È più probabile che la correzione chirurgica abbia successo se lo stato nutrizionale è stato ottimizzato prima dell'intervento (106).

### **Raccomandazione 21**

Nei pazienti con M. di Crohn in cui l'alimentazione è risultata drasticamente ridotta per molti giorni, vanno adottate le precauzioni e le misure standard per prevenire la sindrome da rialimentazione, in particolare rispetto all'approvvigionamento di fosfato e di tiamina.

*Grado di raccomandazione B – forte consenso (accordo del 100%)*

### **Commento**

La sindrome da rialimentazione non costituisce un problema rilevante nel paziente con MICI se la patologia è gestita in maniera ottimale, ma non è insolito incontrare pazienti in cui la riduzione dell'apporto nutrizionale si è protratta per molti giorni e perciò si pone questo problema. In questi pazienti ad alto rischio vanno messe in atto tutte le precauzioni e gli interventi standard per evitare la sindrome, in particolare per quanto riguarda l'apporto di fosfato e di tiamina (107-109).

### **Raccomandazione 22A**

La NE è una procedura sicura e può essere raccomandata come terapia di supporto nutrizionale standard nei pazienti con RCU severa.

*Grado di raccomandazione GPP – forte consenso (accordo del 100%)*

### **Raccomandazione 22B**

La NP non deve essere utilizzata nella RCU a meno che non coesista insufficienza intestinale.

*Grado di raccomandazione 0 – consenso (accordo dell'88%)*

### **Commento per A/B**

L'utilizzo della NE non è stato adeguatamente valutato nella RCU in fase attiva. Tuttavia essa si è dimostrata un approccio sicuro e adeguato dal punto di vista nutrizionale nei pazienti con malattia grave (110). La sua efficacia deve essere testata in ulteriori studi comprensivi di coorti più ampie di pazienti.

La NP è raccomandata nei pazienti malnutriti con RCU e in quelli con malattia grave solo quando non sono in grado di tollerare la NE o non possono essere nutriti efficacemente per os o tramite l'utilizzo di una sonda enterica (110-112).

### *3.5. Aspetti chirurgici della nutrizione nelle MICI (Fig. 8 e 9)*

#### **Raccomandazione 23A**

Nella maggior parte dei casi di chirurgia in elezione, il digiuno preoperatorio dalla mezzanotte non dovrebbe essere praticato – può essere invece utilizzato un protocollo per un recupero ottimale post-chirurgico tipo ERAS.

*Grado di raccomandazione B, vedere linee guida ESPEN per la Chirurgia (113) – forte consenso (accordo del 100%)*

#### **Commento**

ESPEN ha prodotto linee guida sulla nutrizione nel paziente chirurgico (113) e la maggior parte delle raccomandazioni si applica ugualmente al paziente MICI sottoposto a intervento chirurgico. Le relative linee guida devono essere seguite nel periodo perioperatorio. Da un punto di vista metabolico e nutrizionale, gli aspetti chiave della gestione nutrizionale perioperatoria includono:

- evitare lunghi periodi di digiuno preoperatorio
- ripristinare l'alimentazione orale il più presto possibile dopo l'intervento chirurgico
- integrare la nutrizione nella gestione generale del paziente
- gestire l'aspetto metabolico es. controllo glicemico
- ridurre i fattori che aggravano il catabolismo correlato allo stress o compromettono la funzionalità gastrointestinale
- mobilitare precocemente il paziente per favorire la sintesi proteica e il recupero della funzione muscolare.



### **Raccomandazione 23B**

In caso di chirurgia in urgenza la nutrizione medica (NE, NP) dovrebbe essere iniziata in caso di malnutrizione al momento dell'intervento se si prevede che la dieta orale non possa essere ripristinata entro 7 giorni dalla chirurgia.

*Grado di raccomandazione B, vedere linee guida ESPEN per la Chirurgia (113) – consenso (accordo dell'88%)*

Il supporto nutrizionale è indicato nei pazienti in presenza e anche in assenza di significativa malnutrizione, se si prevede che il paziente non sarà in grado di alimentarsi spontaneamente per oltre sette giorni nel periodo perioperatorio. È inoltre indicato nei pazienti che non sono in grado di garantire un'assunzione orale superiore al 60-75% dell'apporto raccomandato per oltre dieci giorni. In queste situazioni, si raccomanda di iniziare senza indugio il supporto nutrizionale (preferibilmente per via enterale).

### **Raccomandazione 24A**

I pazienti che non soddisfano i fabbisogni energetici e/o proteici con la dieta orale dovrebbero essere incoraggiati ad assumere SNO nel periodo perioperatorio.

*Grado di raccomandazione B – forte consenso (accordo del 100%)*

### **Commento**

Un insufficiente apporto spontaneo orale preoperatorio è un'indicazione al counseling dietetico personalizzato o all'utilizzo di SNO, perché come dimostrato da Kuppinger et al. (114) per i pazienti sottoposti a chirurgia addominale, un'assunzione spontanea orale insufficiente prima del ricovero ospedaliero è un fattore di rischio indipendente per complicanze postoperatorie. Ventiquattro studi sull'uso di SNO e NE hanno riportato significativi vantaggi della NE con particolare riguardo alla riduzione delle complicanze infettive, della durata della degenza ospedaliera e dei costi. In sei studi clinici randomizzati è stata studiata la somministrazione post-operatoria e post-ospedaliera di SNO (115-119). I dati disponibili non mostrano con certezza che la somministrazione di routine migliora gli esiti clinici, ma mostrano benefici in termini di stato nutrizionale, incidenza di complicanze, benessere e qualità della vita in pazienti che non sono in grado di coprire al domicilio il fabbisogno nutrizionale con l'alimentazione spontanea orale.

### **Raccomandazione 24B**

I pazienti che non soddisfano i fabbisogni energetici e/o proteici con la dieta orale e i SNO dovrebbero ricevere NE nel periodo perioperatorio.

*Grado of raccomandazione B – forte consenso (accordo del 100%)*

#### **Commento**

Così come sopra, un insufficiente apporto nutrizionale preoperatorio è associato ad un aumentata incidenza di complicanze. Pertanto, se l'assunzione spontanea è inadeguata, indipendentemente dall'intervento (dieta o SNO), va iniziata la NE (113). Nel postoperatorio la NE dovrebbe essere continuata/avviata poiché molti studi hanno dimostrato i benefici e la fattibilità della nutrizione attraverso una sonda inserita o distalmente all'anastomosi, es. digiunostomia con catetere a punta, o attraverso il naso con la punta passata distalmente al momento dell'intervento (sonda nasodigiuale) (120-125).

### **Raccomandazione 24C**

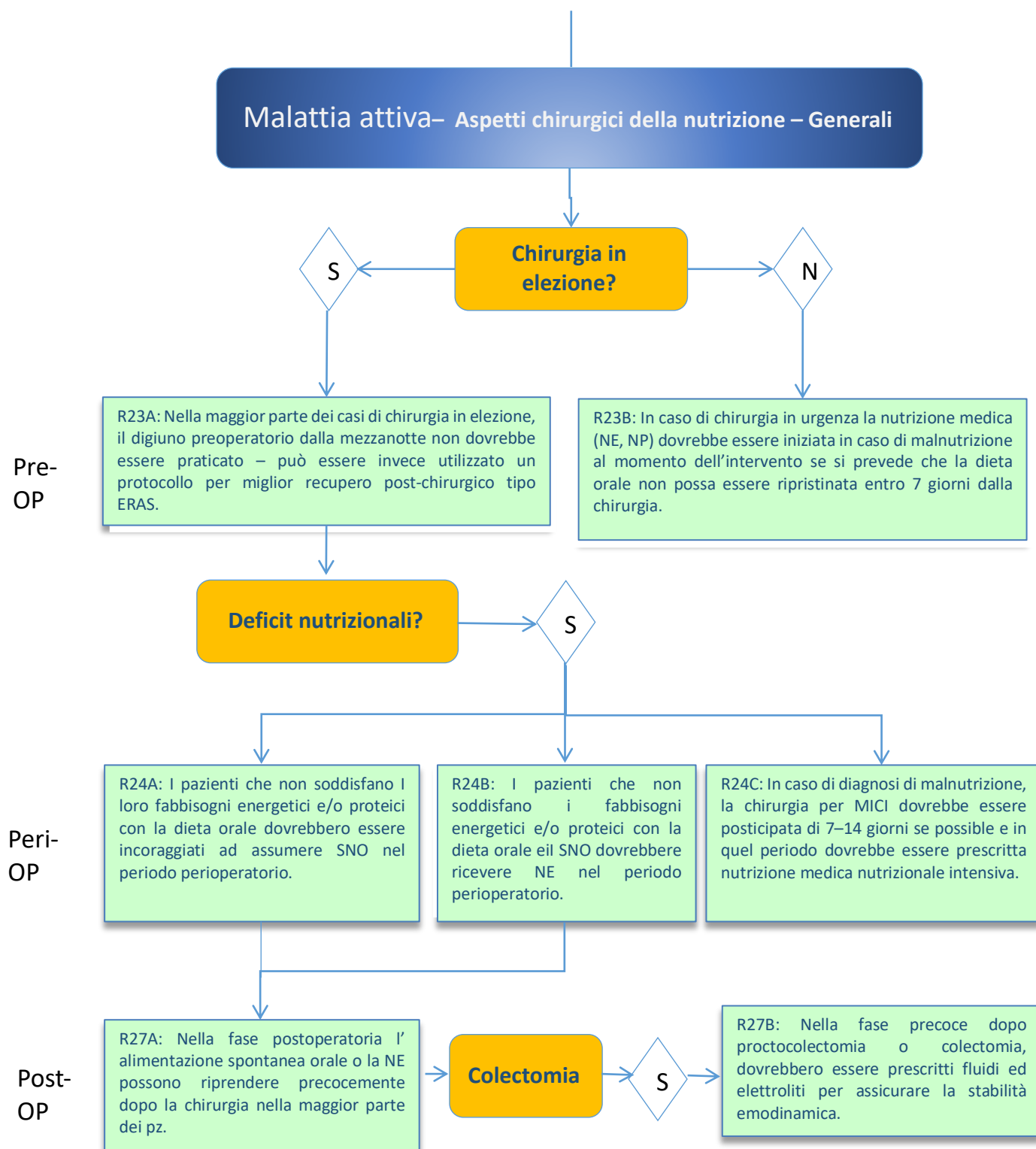
In caso di diagnosi di malnutrizione, la chirurgia per MICI dovrebbe essere posticipata di 7–14 giorni se possibile e in quel periodo dovrebbe essere prescritta nutrizione medica intensiva.

*Grado di raccomandazione A, vedere linee guida ESPEN per la Chirurgia (113) – forte consenso (accordo del 96%)*

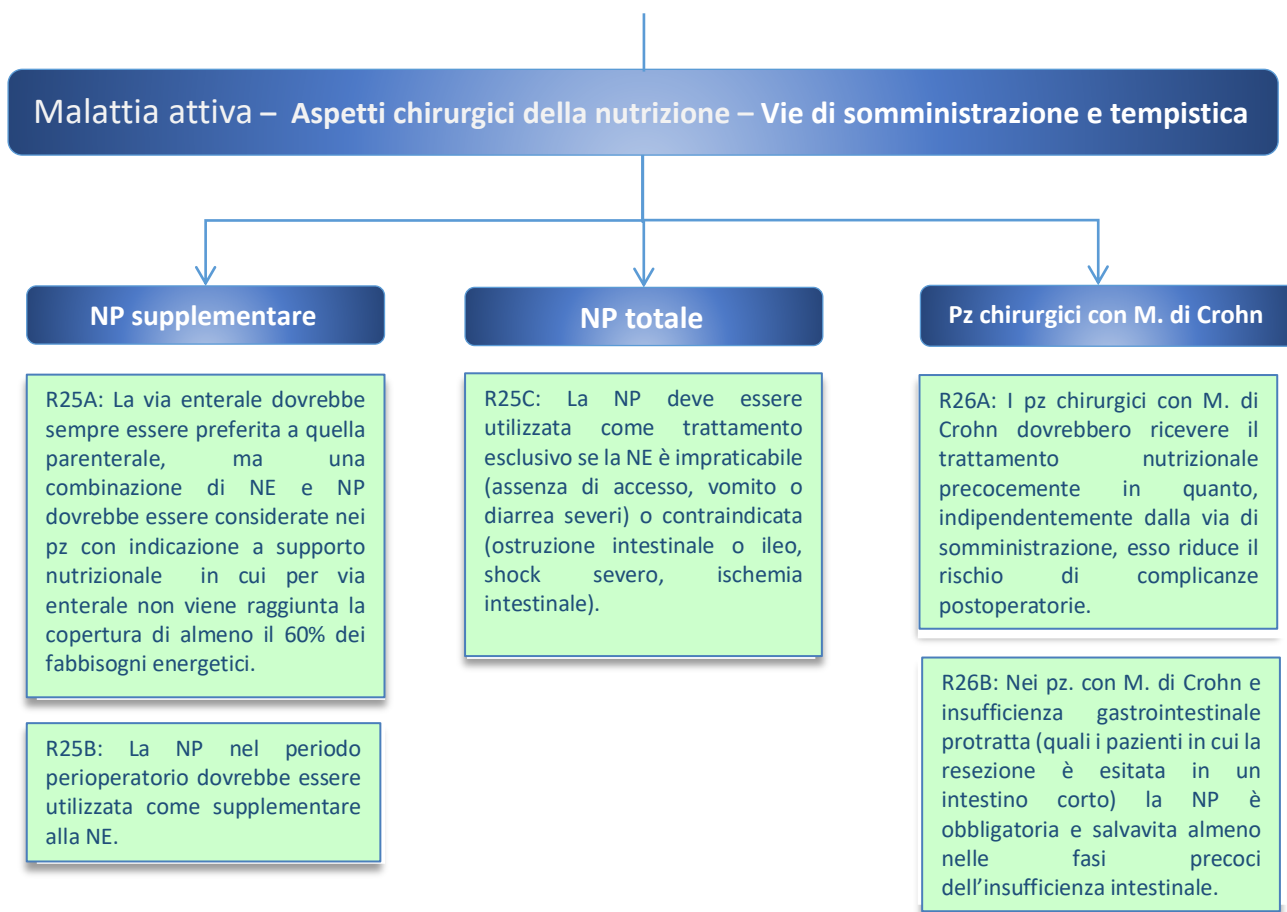
#### **Commento**

La malnutrizione ha un impatto negativo sul decorso clinico, sul tasso di complicanze postoperatorie e sulla mortalità (126-131). Pertanto, i pazienti con rischio nutrizionale elevato trarranno beneficio dalla terapia nutrizionale prima di un intervento chirurgico maggiore anche se l'intervento chirurgico deve essere ritardato. Un rischio nutrizionale "severo" è stato definito dal gruppo di lavoro ESPEN (2006) come la presenza di almeno uno dei seguenti criteri:

- Perdita di peso >10-15% entro sei mesi
- BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>
- Albumina sierica < 30 g/l (in assenza di evidenza di disfunzione epatica o renale)



**Fig. 8.** Aspetti chirurgici della nutrizione nella malattia attiva (raccomandazioni generali). Per abbreviazioni vedere la Fig. 2.



**Fig. 9.** Aspetti chirurgici della nutrizione nella malattia attiva (vie di somministrazione e tempistica). Per abbreviazioni vedere la Fig. 2.

### **Raccomandazione 25A**

La via enterale dovrebbe sempre essere preferita a quella parenterale, ma una combinazione di NE e NP dovrebbe essere considerata nei pazienti con indicazione a supporto nutrizionale in cui per via enterale non viene raggiunta la copertura di almeno il 60% dei fabbisogni energetici.

*Grado di raccomandazione A, vedere linee guida ESPEN per la Chirurgia (113) – forte consenso (accordo del 100%)*

### **Raccomandazione 25B**

La NP nel periodo perioperatorio dovrebbe essere utilizzata come supplementare alla NE.

*Grado di raccomandazione B – forte consenso (accordo del 96%)*

### **Raccomandazione 25C**

La NP deve essere utilizzata come trattamento esclusivo se la NE è impraticabile (assenza di accesso, vomito o diarrea severi) o controindicata (ostruzione intestinale o ileo, shock severo, ischemia intestinale).

*Grado di raccomandazione A – forte consenso (accordo del 96%)*

### **Commento per A/B/C**

La via enterale deve essere sempre preferita, tranne quando sono presenti una o più delle seguenti controindicazioni:

- ostruzione intestinale o ileo,
- shock grave
- ischemia intestinale
- fistola ad alta portata
- grave emorragia intestinale

In questi casi, la NP può essere necessaria per un periodo di giorni o settimane fino al ripristino della funzione del tratto gastrointestinale. Per ulteriori dettagli, consultare le linee guida ESPEN sulla nutrizione clinica in Chirurgia (113).

### **Raccomandazione 26A**

I pazienti chirurgici con M. di Crohn dovrebbero ricevere il trattamento nutrizionale precocemente in quanto, indipendentemente dalla via di somministrazione, esso riduce il rischio di complicanze postoperatorie.

*Grado di raccomandazione B – forte consenso (accordo del 100%)*

### **Commento**

I vantaggi della NE precoce entro 24 ore dall'intervento chirurgico rispetto all'inizio successivo all'intervento sono stati evidenziati in due meta-analisi (di cui una revisione sistematica di Cochrane) (132, 133).

### **Raccomandazione 26B**

Nei pazienti con M. di Crohn e insufficienza gastrointestinale protratta (quali i pazienti in cui la resezione è esitata in un intestino corto) la NP è obbligatoria e salvavita almeno nelle fasi precoci dell'insufficienza intestinale.

*Grado di raccomandazione B, vedere linee guida ESPEN per la Chirurgia (113) – forte consenso (accordo del 92%)*

### **Commento per A/B**

Sebbene la NE si sia dimostrata come la metodica più vantaggiosa in quasi tutte le popolazioni di pazienti, è relativamente raro che essa sia sufficiente nei pazienti con insufficienza intestinale acuta/fistole enterocutanee a causa della compromissione dell'integrità del tratto gastrointestinale. Pertanto, la NP spesso rappresenta l'opzione principale, da sola o in associazione con la NE (NP supplementare) (72).

### **Raccomandazione 27A**

Nella fase postoperatoria, l'alimentazione spontanea orale o la NE possono riprendere precocemente dopo la chirurgia nella maggior parte dei pazienti.

*Grado di raccomandazione 0, vedere linee guida ESPEN per la Chirurgia (113) – forte consenso (accordo del 100%)*

### **Raccomandazione 27B**

Nella fase precoce dopo procto-colectomia o colectomia, dovrebbero essere prescritti fluidi ed elettroliti per assicurare la stabilità emodinamica.

*Grado di raccomandazione A, vedere linee guida ESPEN per la Chirurgia (113) – forte consenso (accordo del 96%)*

### **Commento per A/B**

Come indicato nelle linee guida per la Chirurgia (113), la ripresa dell'alimentazione spontanea orale precoce o la NE, compresa la dieta liquida in prima o seconda giornata postoperatoria, non causano una compromissione della guarigione delle anastomosi nel colon o nel retto e contribuiscono a una significativa riduzione della durata della degenza ospedaliera. Ciò è stato dimostrato da una revisione

sistematica Cochrane (129). Le recenti meta-analisi (133-135) hanno evidenziato benefici significativi per quanto riguarda il recupero postoperatorio e l'incidenza di infezioni. La nutrizione post-operatoria precoce è associata a riduzione significativa delle complicanze totali rispetto alle pratiche cliniche tradizionali di nutrizione postoperatoria e non influisce negativamente su esiti quali mortalità, deiscenze anastomotiche, ripresa della funzione intestinale o durata della degenza ospedaliera (135).

### **3. 6. Raccomandazioni dietetiche durante la fase di remissione (Fig 10 e 11)**

#### **Raccomandazione 28**

Tutti i pazienti con MICI in remissione dovrebbero essere sottoposti a counseling dietetico come parte integrante dell'approccio multidisciplinare per migliorare la terapia nutrizionale e evitare la malnutrizione e le complicanze correlate alla malnutrizione.

*Grado di raccomandazione GPP – forte consenso (accordo del 100%)*

#### **Commento**

Esistono dati originali molto limitati in quest'area, ma almeno nove articoli suggeriscono che l'intervento di un/una dietista potrebbe essere utile nella gestione della MICI negli adulti e nei bambini; tuttavia le evidenze alla base di questa raccomandazione sono scarse. Le carenze nutrizionali sono molto più probabili nei pazienti con M. di Crohn che interessa l'intestino tenue rispetto a quelli con malattia del colon isolata o RCU, ma anche questi ultimi gruppi ne possono essere affetti (102). Lo screening nutrizionale è stato adottato come componente obbligatoria della gestione gastroenterologica in molti Paesi europei ed è inoltre raccomandato che tutti i pazienti con MICI abbiano accesso a un/una dietista con esperienza documentata nella gestione della MICI.

#### **Raccomandazione 29**

Durante la fase di remissione della MICI non è necessario seguire alcuna dieta specifica.

*Grado di raccomandazione 0 – forte consenso (accordo del 96%)*

#### **Commento**

In generale, nessuna dieta specifica deve essere seguita durante la fase di remissione. Nessuna delle diete alternative o diete semi-esclusive sembra efficace nell'ottenere la remissione. Tuttavia, i pazienti con MICI presentano spesso intolleranze alimentari individuali e spesso vi è una scarsa tolleranza a

lattosio e prodotti lattiero-caseari, spezie, erbe aromatiche, prodotti fritti, alimenti che favoriscono la produzione di gas e ricchi di fibre (136-139).

I pazienti con M. di Crohn in genere scelgono una dieta povera di fibre e verdure, spesso ipocalorica che favorisce lo sviluppo di deficit di molti micronutrienti (40). La carenza acquisita di lattasi è particolarmente diffusa nei pazienti con M. di Crohn prossimale e necessita di una dieta a basso contenuto di lattosio. Le diete specifiche di esclusione sono in genere considerate efficaci dai pazienti, ma si consiglia di personalizzarle per ottenere migliori risultati ed evitare le intolleranze alimentari individuali. Questa strategia rende quindi difficile la generalizzazione e non ci sono evidenze da studi recenti sugli effetti delle diete di esclusione. Dati limitati e controllati supportano l'eliminazione di lattosio, latticini in generale, spezie, erbe, cibi fritti, alimenti che favoriscono la produzione di gas e ricchi di fibre, ma solo quando sono scarsamente tollerati. La loro esclusione è quindi probabilmente utile nel prolungare la remissione (140). Altri studi di qualità accettabile hanno incluso anche manipolazioni dietetiche, di concerto con l'utilizzo di integratori alimentari; questi studi saranno affrontati nelle sezioni successive. L'uso di un regime di NE esclusiva è chiaramente una forma estrema di esclusione dietetica.

Si ritiene che la NE abbia un ruolo nella prevenzione delle riacutizzazioni nei bambini con M. di Crohn inattiva (77, 90, 141, 142) e l'effetto è stato osservato anche in uno studio giapponese su pazienti adulti con M. di Crohn (143-145). Esaki et al. (146) ha dimostrato in uno studio su 145 pazienti con M. di Crohn (per lo più indotta in remissione con NP totale) che, nella fase di mantenimento in cui veniva utilizzata una con nutrizione elementare/polimerica, il rischio di recidiva era più basso nei pazienti con coinvolgimento dell'intestino tenue rispetto a quelli con coinvolgimento dell'intestino crasso. Tuttavia, la presente disamina sistematica ha suggerito che nel complesso l'uso della NE elementare è inefficace nel mantenere la remissione nella M. di Crohn. Tale risultato ha portato quindi alla decisione di non raccomandare tale pratica. Il gruppo di esperti ritiene che questa sia una conclusione controversa, soprattutto alla luce di una precedente valutazione di Cochrane che ha ritenuto che la NE continuativa possa contribuire a mantenere la remissione e ridurre l'uso di corticosteroidi nella M. di Crohn (86, 146). Non viene quindi formulata alcuna raccomandazione.

### **Raccomandazione 30**

La supplementazione con acidi grassi omega-3 non dovrebbe essere consigliata per favorire la fase di remissione nei pz. con MICI.

*Grado di raccomandazione B – forte consenso (accordo del 100%)*



### **Commento**

Le revisioni sistematiche hanno dimostrato che l'integrazione della dieta con acidi grassi omega-3 è inefficace nel mantenimento della remissione dei pazienti con RCU (147, 148), la cui assunzione non è quindi consigliata. I dati sopra riportati sono stati ottenuti nella popolazione adulta, ma sembra ragionevole estendere le stesse conclusioni alla pratica pediatrica. L'ultima revisione di Cochrane (149) ha concluso che gli acidi grassi omega-3 sono probabilmente inefficaci per il mantenimento della remissione nella M. di Crohn.

### **Raccomandazione 31**

Le diete ad alto contenuto di fibre non specifiche non dovrebbero essere normalmente raccomandate per il mantenimento della fase di remissione nelle MICI

*Grado di raccomandazione 0 – forte consenso (accordo del 96%)*

### **Commento**

Gran parte della recente letteratura riguarda gli effetti di agenti specifici utilizzati come prebiotici che non sono stati considerati, ma è noto che molte forme di fibra hanno un effetto importante sul microbiota intestinale e quindi probabilmente sul mantenimento della remissione nella MICI. Si conviene generalmente sul fatto che la fibra alimentare non è consigliabile nei pazienti affetti da stenosi intestinali (GPP), ma la letteratura più recente suggerisce che le fibre solubili ad effetto prebiotico possono essere utili nel mantenimento della remissione in alcuni pazienti con RCU. Numerosi piccoli studi controllati hanno mostrato evidenti benefici dall'aggiunta di fibre alla dieta dei pazienti con RCU (150-152). Dato che gli effetti nel mantenimento della remissione erano simili per l'orzo fermentato, la buccia di Ispaghula e i semi di Plantago ovata, può essere ragionevole concludere che quello osservato è un effetto generico associato all'aumentato apporto di fibra alimentare.

La fibra è più spesso relativamente controindicata nella M. di Crohn a causa della presenza di fibrosi e rigidità di parete, e la fibra sotto forma di frutto-oligosaccaridi prebiotici è apparentemente inefficace nella M. di Crohn (47). Tuttavia, in uno studio semi-controllato sulla supplementazione di fibra di grano, i pazienti che la assumevano dimostravano una miglior qualità della vita e non manifestavano eventi avversi (153). Un altro studio recente sull'integrazione con fibra ha anche dimostrato benefici attraverso l'utilizzo non controllato di una dieta ovo-vegetariana con oltre 30 g di fibre per ogni 2000 kcal. Il mantenimento della remissione a un anno è risultato del 92% (154). Vedi anche la raccomandazione 8.

### **Raccomandazione 32A**

La terapia con probiotici dovrebbe essere considerata per il mantenimento della remissione nella RCU.

*Grado di raccomandazione B – forte consenso (accordo del 96%)*

### **Raccomandazione 32B**

La terapia con probiotici non dovrebbe essere utilizzata per il mantenimento della remissione nella M. di Crohn.

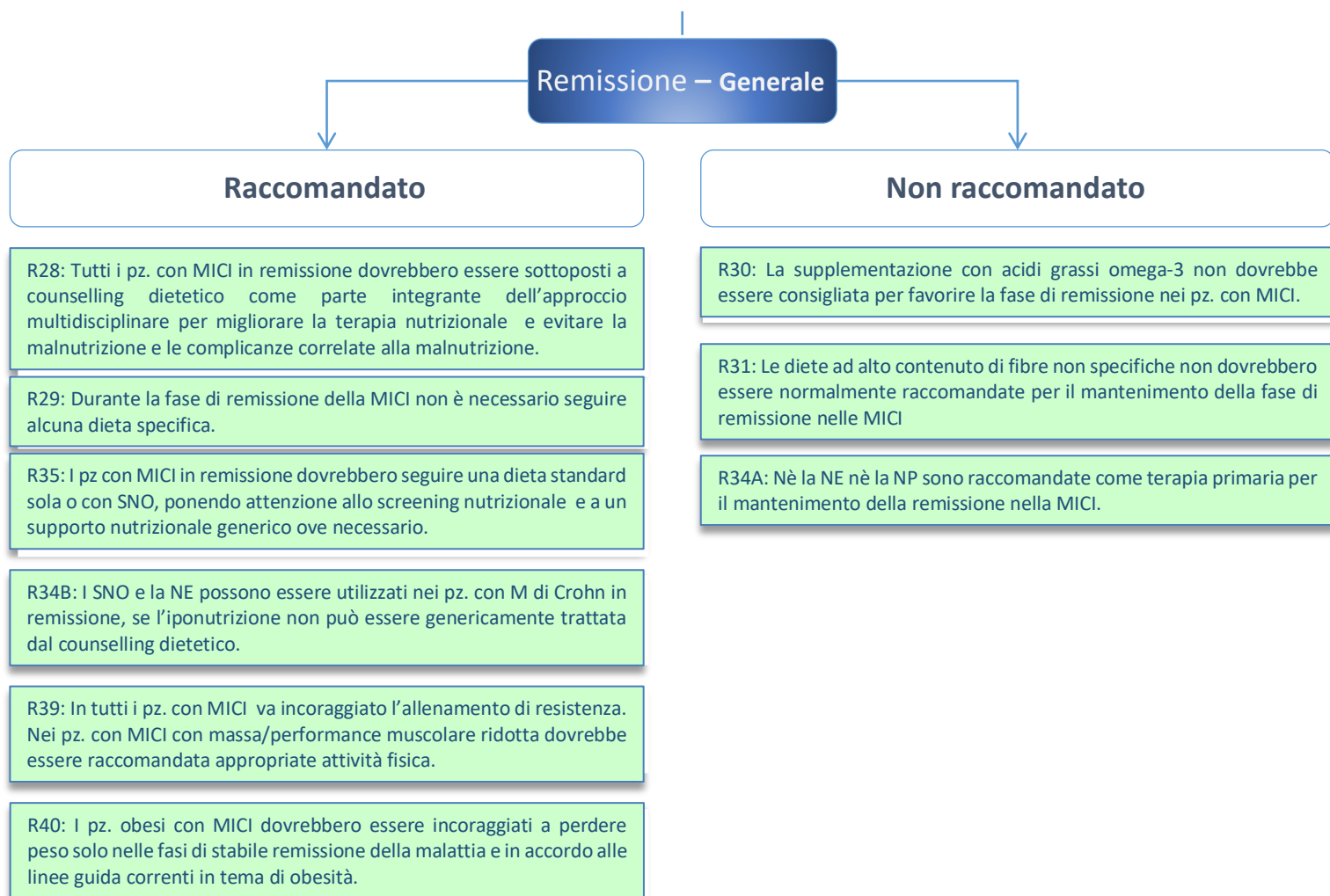
*Grado di raccomandazione 0 – forte consenso (accordo del 100%)*

### **Commento per A/B**

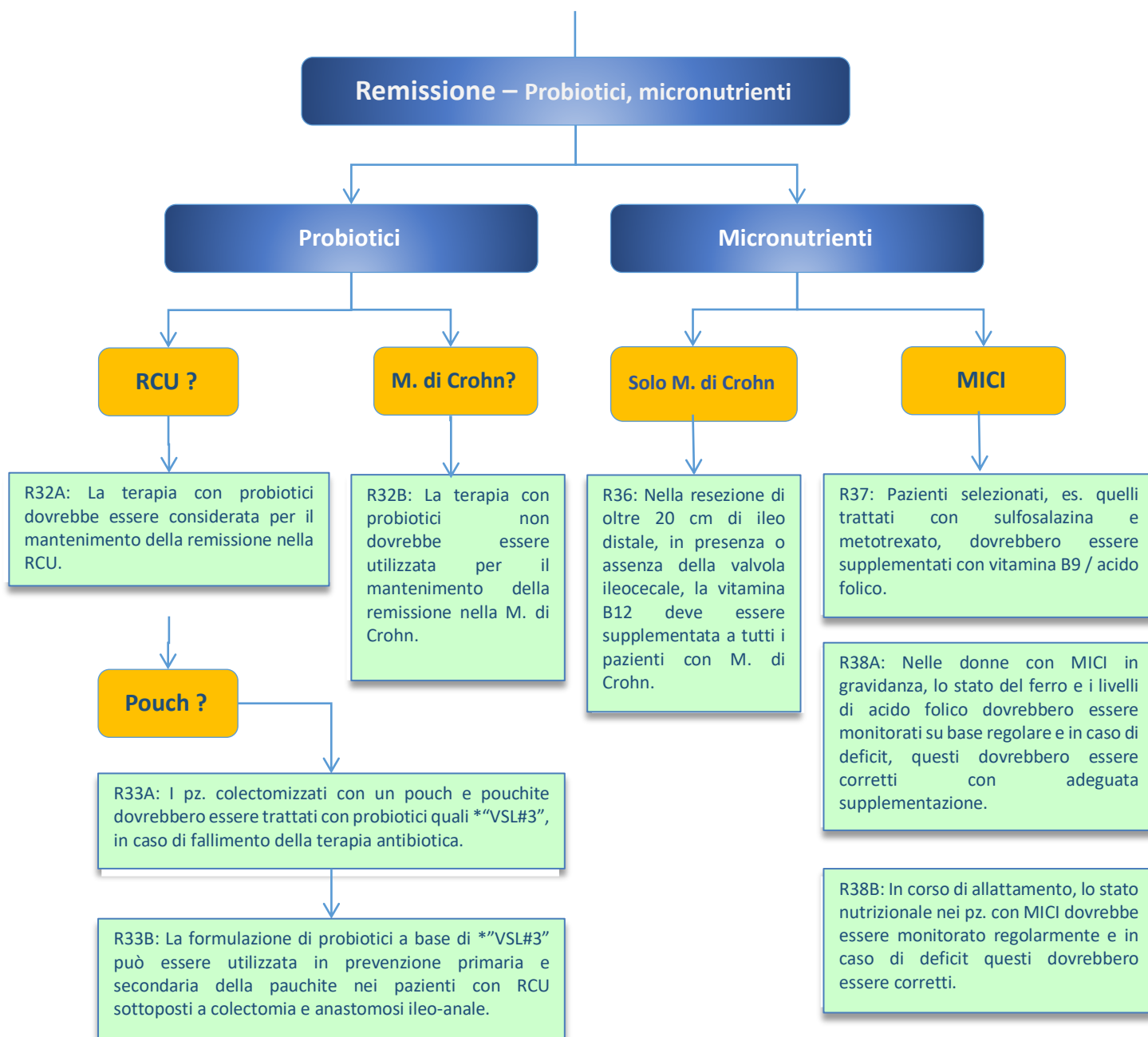
Il ceppo E. coli Nissle 1917 e la formulazione multispecie precedentemente nota come *"VSL#3"* hanno dimostrato benefici, supportati da una meta-analisi (155) nel mantenimento della remissione in pazienti - compresi i bambini - con RCU lieve o moderata, rispetto ad agenti a base di 5-aminosalicilato (74, 156, 157). Altri preparati probiotici sono stati studiati ma sebbene siano stati generalmente ben tollerati con tendenza verso un effetto favorevole, l'efficacia significativa non è stata dimostrata (158, 159). Esiste una nota cautelativa per *Lactobacillus rhamnosus GG*; casi clinici in bambini e adulti hanno descritto l'insorgenza di batteriemia dopo somministrazione del probiotico a pazienti con RCU acuta grave (160, 161).

I probiotici sono probabilmente inefficaci nel prevenire la recidiva della malattia nei pazienti con M. di Crohn (157). Sebbene ci siano delle indicazioni a possibili effetti favorevoli, al momento non è possibile concludere per alcun vantaggio inequivocabile (162-167) e pertanto i probiotici non sono attualmente raccomandati.

\* La raccomandazione che suggerisce l'utilizzo di *"VSL#3"* si riferisce solo al prodotto probiotico utilizzato nella letteratura citata. Da gennaio 2016, la formulazione non è più disponibile con il marchio di VSL#3.



**Fig. 10.** Nutrizione clinica durante la fase di remissione (raccomandazioni generali). Per abbreviazioni vedere la Fig. 2.



**Fig. 11.** Nutrizione clinica durante la remissione (probiotici, micronutrienti). Per abbreviazioni vedere la Fig. 2. \*La raccomandazione che suggerisce l'utilizzo di \*"VSL#3" si riferisce solo al prodotto probiotico utilizzato nella letteratura citata. Da gennaio 2016, la formulazione non è più disponibile con il marchio di VSL#3.

### **Raccomandazione 33A**

I pazienti colectomizzati con pouch e pouchite dovrebbero essere trattati con formulazione di probiotici (“VSL#3”\*), in caso di fallimento della terapia antibiotica.

*Grado di raccomandazione B – forte consenso (accordo del 96%)*

### **Raccomandazione 33B**

La formulazione di probiotici \*”VSL#3” può essere utilizzata in prevenzione primaria e secondaria della pouchite nei pazienti con RCU sottoposti a colectomia e anastomosi ileo-anale.

*Grado di raccomandazione B – forte consenso (accordo del 100%)*

### **Commento per A/B**

Gli antibiotici (ciprofloxacina, metronidazolo) sono il trattamento di riferimento della pouchite acuta (168). Due studi clinici in doppio cieco controllati con placebo condotti su adulti hanno mostrato l'efficacia della miscela di probiotici precedentemente nota come \*”VSL#3” contenente 450 bilioni di unità formanti colonia di otto batteri dell'acido lattico: *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii*, *L. plantarum* e *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*) nel mantenimento della remissione nei pazienti con pouchite cronica (169, 170). Un'analisi aggregata di questi due studi (76 partecipanti) suggerisce che questa batterio-terapia può essere più efficace del placebo per il mantenimento della remissione. L'85% (34/40) dei pazienti trattati con la miscela di probiotici ha mantenuto la remissione da nove a dodici mesi rispetto al 3% (1/36) dei pazienti trattati con placebo (RR 20,24). Un'analisi GRADE ha indicato che la qualità delle evidenze a sostegno di questo risultato era bassa a causa della scarsità degli eventi osservati (35) (171). In un altro studio (168) gli effetti di questa batterio-terapia sono stati valutati in aggiunta a una terapia standard. La riduzione dell'indice di attività di malattia RCU (UCDAI) è stata più elevata nel gruppo in trattamento attivo rispetto al gruppo trattato con placebo (63,1 vs. 40,8; per protocollo P = 0,010). La remissione era maggiore nel gruppo in trattamento attivo rispetto al gruppo trattato con placebo (47,7% vs. 32,4%; P = 0,069).

Prevenzione della pouchite: i risultati di un piccolo studio (40 partecipanti) suggeriscono che la batterio-terapia può essere più efficace del placebo nella prevenzione della pouchite (172). Il 90% (18/20) dei pazienti trattati attivamente non ha presentato episodi di pouchite acuta durante i 12 mesi dello studio rispetto al 60% (12/20) dei pazienti trattati con placebo (RR 1,50). Un'analisi GRADE

ha indicato che la qualità delle evidenze a sostegno di questo risultato era bassa a causa della scarsità degli eventi osservati (30). Al contrario, il ceppo *Lactobacillus rhamnosus* GG non è risultato efficace nel prevenire le recidive (173). Le linee guida ECCO suggeriscono l'uso di "VSL # 3" sia per il mantenimento della remissione indotta da antibiotici sia per la prevenzione della pouchite negli adulti (174) e nella RCU pediatrica (175).

\* La raccomandazione che suggerisce l'utilizzo di "VSL#3" si riferisce solo al prodotto probiotico utilizzato nella letteratura citata. Da gennaio 2016, la formulazione non è più disponibile con il marchio di VSL#3.

#### **Raccomandazione 34A**

Nè la NE nè la NP sono raccomandate come terapia primaria per il mantenimento della remissione nella MICI.

*Grado di raccomandazione GPP – forte consenso (accordo del 100%)*

#### **Raccomandazione 34B**

I SNO e la NE possono essere utilizzati nei pazienti con M. di Crohn in remissione, se l'iponutrizione non può essere genericamente trattata dal counseling dietetico.

*Grado di raccomandazione GPP – forte consenso (accordo del 100%)*

#### **Commento per A/B**

Il supporto nutrizionale non è stato valutato come terapia di mantenimento nella RCU, così come non è stato valutato l'effetto della NP nella M. di Crohn. Una recente revisione sistematica di dodici studi randomizzati e di coorte non randomizzati (176) (1169 pazienti, tra cui 95 bambini), la maggior parte dei quali di buona qualità, ha dimostrato che la NE di mantenimento era similmente o maggiormente efficace del controllo (dieta standard, 5-ASA o azatioprina) nella prevenzione delle recidive della M. di Crohn per periodi da sei mesi a quattro anni. Lo studio a più basso rischio di bias ha confrontato la NE supplementare (50%) con una dieta standard in 51 pazienti adulti con M. di Crohn (177). I pazienti di ciascun braccio dello studio assumevano farmaci simili (5-ASA o azatioprina). Lo studio ha dimostrato che nel gruppo in NE, nove su 26 pazienti (34%) hanno avuto una ricaduta durante un follow-up medio di 11,9 mesi, rispetto a 16 su 25 pazienti (64%) nel gruppo non-NE (RR = 0,40; IC 95% 0,16 - 0,98; P <0,01). L'effetto della NE di mantenimento come adiuvante della terapia con

infliximab è stato affrontato dimostrando risultati contrastanti, con uno studio negativo (144) e due positivi (178, 179) pubblicati finora.

Le formule elementari sono state le più studiate. Una revisione sistematica non ha evidenziato alcuna differenza significativa nel tasso di remissione tra formule elementari e polimeriche (180). Tuttavia, è stato riscontrato un tasso di aderenza più basso nel gruppo trattato con NE elementare rispetto a una dieta libera. Le organizzazioni europee per la MICI e per la gastroenterologia e la nutrizione pediatriche, ECCO ed ESPGHAN, hanno consigliato il possibile uso di NE di mantenimento parziale in pazienti con malattia molto lieve o a basso rischio di ricaduta, preferendo le formule polimeriche, con quelle elementari consigliate solo in caso di allergia alle proteine del latte vaccino (181).

### **Raccomandazione 35**

I pz con MICI in remissione dovrebbero seguire una dieta standard sola o con SNO, ponendo attenzione allo screening nutrizionale e a un supporto nutrizionale generico ove necessario.

*Grado di raccomandazione: GPP – forte consenso (accordo del 95%)*

### **Commento**

Poche supplementazioni dietetiche sono state testate nel mantenimento della remissione nei pazienti con MICI rispetto a diversi endpoint clinici. Uno studio clinico in aperto, multicentrico, randomizzato ha dimostrato che in 105 pazienti con RCU in remissione i semi di plantago ovata (10 g due volte al giorno) erano efficienti quanto la mesalamina (500 mg tre volte al giorno) nel mantenere la remissione per un anno (151). Una revisione sistematica di Cochrane ha analizzato sei studi (1039 pazienti) sulla supplementazione con acidi grassi omega-3 (149), dimostrando un beneficio marginale ma significativo della terapia con omega-3 sul mantenimento della remissione.

### **Raccomandazione 36**

Nella resezione di oltre 20 cm di ileo distale, in presenza o assenza della valvola ileocecale, la vitamina B12 deve essere supplementata a tutti i pazienti con M. di Crohn.

*Grado di raccomandazione A – forte consenso (accordo del 100%)*

### **Commento**

Una recente revisione sistematica ha considerato la letteratura esistente per prevalenza, fattori di rischio, valutazione e gestione della carenza di vitamina B12 nella MICI (182). La RCU in assenza

di resezione chirurgica non predispone a bassi livelli di B12 o a carenza di B12. La prevalenza del deficit di B12 nella M. di Crohn varia dal 5,6 al 38%. La resezione di oltre 30 cm di ileo distale, indipendentemente dalla conservazione o meno della valvola ileo-cecale, predispone il paziente a rischio di carenza di vitamina B12. La resezione inferiore a 20 cm non causa normalmente carenza (183). La M. di Crohn a carico dell'ileo non è inevitabilmente associata alla carenza di vitamina B12 (184, 185), ma è difficile escluderne la responsabilità quando sono coinvolti più di 30-60 cm (182). I pazienti con M. di Crohn con coinvolgimento ileale e/o resezione e/o caratteristiche di carenza clinica devono essere sottoposti a screening annuale per carenza di vitamina B12 (182).

I pazienti con deficit documentato devono ricevere 1000 µg di vitamina B12 mediante iniezione intramuscolare a giorni alterni per una settimana e poi ogni mese per tutta la vita (186). I pazienti con più di 20 cm di ileo resecato dovrebbero anche ricevere 1000 µg di vitamina B12 in modo profilattico ogni mese e indefinitamente a vita (186). La terapia orale può essere altrettanto efficace ma è scarsamente esplorata nella M. di Crohn. Uno studio retrospettivo in aperto non randomizzato su 36 pazienti con M. di Crohn ha dimostrato che la via orale (1200 µg al giorno per 33 pazienti, 2400 µg al giorno per i restanti tre) è efficace nel trattamento della carenza di vitamina B12 (187). Per ora, l'integrazione parenterale rimane il riferimento, ma l'integrazione orale può diventare standard nei prossimi anni.

### **Raccomandazione 37**

Pazienti selezionati, es. quelli trattati con sulfosalazina e metotrexato, dovrebbero essere supplementati con vitamina B9/acido folico.

*Grado di raccomandazione B – forte consenso (accordo del 100%)*

### **Commento**

Esistono diverse cause di carenza di folati nella MICI: scarsa assunzione, malassorbimento, utilizzo eccessivo di folati dovuto a infiammazione della mucosa e farmaci. Una combinazione di questi fattori può essere responsabile della carenza di questa vitamina. I farmaci sono i principali responsabili della carenza di folati mediante l'inibizione della diidrofolato reduttasi, un enzima che catalizza la riduzione dell'acido diidrofolicco in acido tetraidrofolicco (metotrexato) (188) o il malassorbimento di folati (sulfosalazina) (189). L'azatioprina e la 6-mercaptopurina inducono anche macrocitosi ma attraverso l'attività mielosoppressiva.

Una revisione sistematica e una metaanalisi di 10 studi su un totale di 4517 pazienti hanno dimostrato un effetto protettivo complessivo per l'integrazione di acido folico sullo sviluppo del carcinoma del



colon-retto (RR aggregato = 0,58; IC al 95% 0,37 - 0,80) (190). Uno studio italiano ha confrontato un mese di integrazione con 15 mg di acido folico o folinico in 30 pazienti con MICI trattati con sulfasalazina (191). Entrambi sono stati in grado di ripristinare le riserve corporee di folati, ma l'acido folinico era più efficiente. Le linee guida ECCO-ESPGHAN sulla gestione medica della M. di Crohn pediatrica consigliano la somministrazione orale di folati nei pazienti trattati con metotrexato, 5 mg una volta a settimana 24-72 ore dopo il metotrexato o 1 mg al giorno per cinque giorni alla settimana (181). Questo gruppo di esperti raccomanda la stessa pratica negli adulti.

### **Raccomandazione 38A**

Nelle donne con MICI in gravidanza, lo stato del ferro e i livelli di acido folico dovrebbero essere monitorati su base regolare e in caso di deficit, questi dovrebbero essere corretti con adeguata supplementazione.

*Grado di raccomandazione GPP – forte consenso (accordo del 95%)*

### **Raccomandazione 38B**

In corso di allattamento, lo stato nutrizionale nei pazienti con MICI dovrebbe essere monitorato regolarmente e in caso di deficit questi dovrebbero essere corretti.

*Grado di raccomandazione GPP – forte consenso (accordo del 100%)*

### **Commento per A/B**

Le conseguenze dell'anemia e quelle dei difetti del tubo neurale (192), insieme alle frequenti carenze nei pazienti con MICI, giustificano la necessità di uno screening regolare per la carenza di ferro e folati, rispettivamente, durante la gravidanza, insieme al follow-up nutrizionale.

Ci sono poche informazioni disponibili specifiche per le donne con MICI che stanno prendendo in considerazione l'allattamento al seno. Tuttavia, non vi è alcuna prova di danno derivante dall'uso di alcun intervento nutrizionale ritenuto altrimenti appropriato nell'ambito della gestione della maternità.

### **Raccomandazione 39**

In tutti i pazienti con MICI va consigliato l'allenamento di natura aerobica. Nei pazienti con MICI con massa/performance muscolare ridotta dovrebbero essere raccomandati allenamenti personalizzati

*Grado di raccomandazione GPP – forte consenso (accordo del 95%)*

## Commento

La revisione sistematica di 19 studi sulla composizione corporea riferiti a 926 pazienti con MICI ha rivelato una riduzione della massa magra nel 28% dei pazienti con M. di Crohn e nel 13% dei pazienti con RCU (193). Ridotta massa muscolare, forza e performance sono state riportate in coorti adulte di MICI (194, 195), risultati simili sono stati dimostrati anche nei bambini (196). La sarcopenia è stata riportata nel 12% dei pazienti con MICI di età media di 31 anni, associata a osteopenia (194).

In uno studio tedesco, 30 pazienti di età compresa tra  $41 \pm 14$  anni, con MICI da lieve a moderata sottoposti a attività aerobica (corsa) supervisionata di intensità moderata tre volte a settimana per dieci settimane sono stati confrontati a un gruppo di controllo che non svolgeva attività fisica. La qualità della vita correlata allo stato di salute e riportata come punteggio totale IBDQ, migliorava del 19% nel gruppo di intervento e dell'8% nel gruppo di controllo, con differenze significative per l'area "funzione sociale" IBDQ che risultava significativamente migliorata nel gruppo di intervento rispetto a quello di controllo ( $p = 0,023$ ) (197).

Il trattamento di riferimento per la sarcopenia, insieme al mantenimento di un'adeguata assunzione proteica, è l'allenamento di resistenza che viene consigliato anche nel trattamento della sarcopenia legata all'età (198). Tuttavia, esso non è stato valutato nei pazienti con MICI, ma il gruppo di esperti raccomanda la prescrizione di allenamento di resistenza (esercizi con pesi) nei pazienti con MICI e sarcopenia o altre caratteristiche riconducibili alla presenza di sarcopenia (ridotta massa muscolare, forza e/o performance).

### **Raccomandazione 40**

I pazienti obesi con MICI dovrebbero essere incoraggiati a perdere peso solo nelle fasi di stabile remissione della malattia e in accordo alle linee guida correnti in tema di obesità.

*Grado di raccomandazione GPP – forte consenso (accordo del 100%)*

## Commento

Il sovrappeso e l'obesità sono attualmente i disturbi nutrizionali più frequenti nei pazienti con MICI. La loro prevalenza varia da Paese a Paese, interessando il 32,7% in una coorte di 581 pazienti adulti affetti da MICI negli Stati Uniti (30,3% nei pazienti con M. di Crohn e 35,2 nei pazienti con RCU) (199) e il 17% di 100 pazienti con M. di Crohn adulti in uno studio irlandese (200). Uno studio statunitense condotto su 1494 pazienti con MICI (31,5% obesi) ha dimostrato un'associazione tra obesità e comorbidità ad essa correlate, scarsa qualità della vita e alti livelli di proteina C reattiva (201). Tuttavia, l'obesità non è stata associata ad un aumento dell'utilizzo dell'assistenza sanitaria o

della chirurgia correlata alla MICI. Nessuno studio di intervento ha affrontato il tema del trattamento dell'obesità nei pazienti con MICI. Tuttavia, l'elevata prevalenza sia di carenze di micronutrienti che di sarcopenia, nel quadro dell'obesità sarcopenica, indica che il paziente che segue una dieta restrittiva è a rischio di ulteriori carenze e di perdita di massa muscolare, specialmente in situazioni cataboliche come quelle associate alle riacutizzazioni della MICI. Pertanto, il gruppo di esperti raccomanda di evitare le diete ipocaloriche nei pazienti con malattia attiva e raccomanda inoltre l'allenamento di tipo aerobico come primo passo in qualsiasi programma di calo ponderale.

## **Bibliografia**

- 1a. Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2020; 39:632-653.
- 1b. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2017;36:321-47.
2. Bischoff SC, Singer P, Koller M, Barazzoni R, Cederholm T, van Gossum A. Standard operating procedures for ESPEN guidelines and consensus papers. *Clin Nutr.* 2015;34:1043-51.
3. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary Intake and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of the Literature. *Am J Gastroenterol* 2011;106:563–73.
4. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2013;145:970-7.
5. Li F, Liu X, Wang W, Zhang D. Consumption of vegetables and fruit and the risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27:623-30.
6. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2014;63:776-84.
7. Tjonneland A, Overvad K, Bergmann MM, Nagel G, Linseisen J, Hallmans G, et al. Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within a European prospective cohort study. *Gut* 2009;58:1606-11.
8. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1342-52.
9. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, Gilmour WH, Satsangi J, Wilson DC. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 2009;155: 421-6.
10. Geary RB, Richardson AK, Frampton CM, Dodgshun AJ, Barclay ML. Population-based cases control study of inflammatory bowel disease risk factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:325-33.
11. Hansen TS, Jess T, Vind I, Elkjaer M, Nielsen MF, Gøtzsche M, et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study based on a Danish inception cohort. *J Crohns Colitis.* 2011;5:577-84.
12. Guo AY, Stevens BW, Wilson RG, Russell CN, Cohen MA, Sturgeon HC, et al. Early life environment and natural history of inflammatory bowel diseases. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:216.
13. Ng SC, Tang W, Leong RW, Chen M, Ko Y, Studd C, et al. Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study ACCESS Group. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut.* 2015;64:1063-71.
14. ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, et al. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:112-25.
15. Nguyen GC, Munsell M, Harris ML. Nationwide prevalence and prognostic significance of clinically diagnosable protein-calorie malnutrition in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1105-11.

16. Sandhu A, Mosli M, Yan B, Wu T, Gregor J, Chande N, et al. Self-Screening for Malnutrition Risk in Outpatient Inflammatory Bowel Disease Patients Using the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST). *JPEN. J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:507-10.
17. Gajendran M, Umapathy C, Loganathan P, Hashash JG, Koutroubakis IE, Binion DG. Analysis of hospital-based emergency department visits for inflammatory bowel disease in the USA. *Dig Dis Sci* 2016;61:389-99.
18. Ananthakrishnan AN, McGinley EL. Infection-related hospitalizations are associated with increased mortality in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2013;7:107-12.
19. Wallaert JB, De Martino RR, Marsicovetere PS, Goodney PP, Finlayson SR, Murray JJ, et al. Venous thromboembolism after surgery for inflammatory bowel disease: are there modifiable risk factors? Data from ACS NSQIP. *Dis Colon Rectum* 2012;55:1138-44.
20. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, Saeian K. A novel risk score to stratify severity of Crohn's disease hospitalizations. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1799-807.
21. Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Merlin B, et al. Nutritional Status and Growth in Pediatric Crohn's Disease: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1893-900.
22. Hill RJ, Davies PS. You look all right to me: compromised nutritional status in paediatric patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:385-9.
23. Wiskin AE, Owens DR, Cornelius VR, Wootton SA, Beattie RM. Paediatric nutrition risk scores in clinical practice: children with inflammatory bowel disease. *J Hum Nutr Diet* 2012;25:319-22.
24. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:839-49.
25. Inoue M, Sasaki M, Takaoka A, Kurihara M, Iwakawa H, Bamba S, et al. Changes in energy metabolism after induction therapy in patients with severe or moderate ulcerative colitis. *J Clin Biochem Nutr* 2015;56:215-9.
26. Sasaki M, Johtatsu T, Kurihara M, Iwakawa H, Tanaka T, Bamba S, et al. Energy expenditure in Japanese patients with severe or moderate ulcerative colitis. *J Clin Biochem Nutr* 2010;47:32-6.
27. Klein S, Meyers S, O'Sullivan P, Barton D, Leleiko N, Janowitz HD. The metabolic impact of active ulcerative colitis. Energy expenditure and nitrogen balance. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:34-40.
28. Stokes MA, Hill GL. Total energy expenditure in patients with Crohn's disease: measurement by the combined body scan technique. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993;17:3-7.
29. Capristo E, Addolorato G, Mingrone G, Greco AV, Gasbarrini G. Effect of disease localization on the anthropometric and metabolic features of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:2411-9.
30. Zoli G, Katelaris PH, Garrow J, Gasbarrini G, Farthing MJ. Increased energy expenditure in growing adolescents with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1996;41:1754-9.
31. Steiner SJ, Noe JD, Denne SC. Corticosteroids increase protein breakdown and loss in newly diagnosed pediatric Crohn disease. *Pediatric research* 2011;70:484-8.

32. O'Keefe SJ, Ogden J, Rund J, Potter P. Steroids and bowel rest versus elemental diet in the treatment of patients with Crohn's disease: the effects on protein metabolism and immune function. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* 1989;13:455-60.
33. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46-54.
34. Hannon TS, Dimeglio LA, Pfeifferkorn MD, Denne SC. Acute effects of enteral nutrition on protein turnover in adolescents with Crohn disease. *Ped Res* 2007;61:356-60.
35. Royall D, Jeejeebhoy KN, Baker JP, Allard JP, Habal FM, Cunnane SC, et al. Comparison of amino acid v peptide based enteral diets in active Crohn's disease: clinical and nutritional outcome. *Gut* 1994;35:783-7.
36. Griffiths RD, Hinds CJ, Little RA. Manipulating the metabolic response to injury. *Br Med Bull* 1999;55:181-95.
37. Royall D, Greenberg GR, Allard JP, Baker JP, Jeejeebhoy KN. Total enteral nutrition support improves body composition of patients with active Crohn's disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995;19:95-9.
38. Gerasimidis K, Edwards C, Stefanowicz F, Galloway P, McGrogan P, Duncan A, et al. Micronutrient status in children with IBD: true deficiencies or epiphenomenon of the systemic inflammatory response. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:e50-1.
39. Filippi J, Al-Jaouni R, Wiroth JB, Hébuterne X, Schneider SM. Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:185-91.
40. Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in patients with long-standing Crohn disease currently in remission. *Am J Clin Nutr.*1998;67:919-26.
41. Vagianos K, Bector S, McConnell J, Bernstein CN. Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease. *JPEN. Jour Jarenter Enteral NUtr.* 2007;31:311-9.
42. Santucci NR, Alkhoury RH, Baker RD, Baker SS. Vitamin and zinc status pretreatment and posttreatment in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:455-7.
43. Greenley RN, Stephens KA, Nguyen EU, Kunz JH, Janas L, Goday P, et al. Vitamin and mineral supplement adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol* 2013;38:883-92.
44. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015;9:211-22.
45. Wells CW, Lewis S, Barton JR, Corbett S. Effects of changes in haemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:123–30.
46. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, et al. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;141:846–53, e1–2.

47. Benjamin JL, Hedin CR, Koutsoumpas A, Ng SC, McCarthy NE, Hart AL, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut*. 2011;60:923-9.
48. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Peláez RB, Cuerda C, et al. Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure; Acute Intestinal Failure Special Interest Groups of ESPEN. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr*. 2015;34:171-80.
49. Hart JW, Bremner AR, Wootton SA, Beattie RM. Measured versus predicted energy expenditure in children with inactive Crohn's disease. *Clinical Nutrition* 2005;24:1047-55.
50. Baker ML, Williams RN, Nightingale JM. Causes and management of a high-output stoma. *Colorectal Dis*. 2011;13:191-7.
51. Grischkan D, Steiger E, Fazio V. Maintenance of home hyperalimentation in patients with high-output jejunostomies. *Arch Surg*. 1979;114:838-41.
52. Pironi L, Guidetti C, Incasa E, Poggioli G, Paganelli F, Merli C, et al. Oral rehydration solution containing rice maltodextrins in patients with total colectomy and high intestinal output. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2000;20:55-60.
53. Nightingale JM, Lennard-Jones JE, Walker ER, Farthing MJ. Oral salt supplements to compensate for jejunostomy losses: comparison of sodium chloride capsules, glucose electrolyte solution, and glucose polymer electrolyte solution. *Gut*. 1992;33:759-61.
54. Hu D, Ren J, Wang G, Li G, Liu S, Yan D, et al. Exclusive enteral nutritional therapy can relieve inflammatory bowel stricture in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48:790-5.
55. Abraham BP, Prasad P, Malaty HM. Vitamin D deficiency and corticosteroid use are risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease patients. *Dig Dis Sci* 2014;59:1878-84.
56. Bakker SF, Dik VK, Witte BI, Lips P, Roos JC, Van Bodegraven AA. Increase in bone mineral density in strictly treated Crohn's disease patients with concomitant calcium and vitamin D supplementation. *J Crohns Colitis*. 2013;7:377-84.
57. Lopes LH, Sdepanian VL, Szejnfeld VL, de Moraes MB, Fagundes-Neto U. Risk factors for low bone mineral density in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2008;53:2746-53.
58. van Bodegraven AA, Bravenboer N, Witte BI, Dijkstra G, van der Woude CJ, Stokkers PC, et al. Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Treatment of bone loss in osteopenic patients with Crohn's disease: a double-blind, randomised trial of oral risedronate 35 mg once weekly or placebo, concomitant with calcium and vitamin D supplementation. *Gut*. 2014;63:1424-30.
59. Bernstein CN, Seeger LL, Anton PA, Artinian L, Geffrey S, Goodman W, et al. A randomized, placebo-controlled trial of calcium supplementation for decreased bone density in corticosteroid-using patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10:777-86.
60. Hebuterne X, Filippi J, Al-Jaouni R, Schneider S. Nutritional consequences and nutrition therapy in Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33 Suppl 3:S235-44.

61. Jacobsen O, Højgaard L, Hylander Møller E, Wielandt TO, Thale M, et al. Effect of enterocoated cholestyramine on bowel habit after ileal resection: a double blind crossover study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290:1315-8.
62. Little KH, Schiller LR, Bilhartz LE, Fordtran JS. Treatment of severe steatorrhea with ox bile in an ileectomy patient with residual colon. *Dig Dis Sci*. 1992;37:929-33.
63. Westergaard H. Bile Acid malabsorption. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2007;10:28-33.
64. Hylander E, Jarnum S, Jensen HJ, Thale M. Enteric hyperoxaluria: dependence on small intestinal resection, colectomy, and steatorrhea in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1978;13:577-88.
65. Andersson H, Filipsson S, Hultén L. Urinary oxalate excretion related to ileocolic surgery in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 1978;13:465-9.
66. Hueppelshaeuser R, von Unruh GE, Habbig S, Beck BB, Buderus S, Hesse A, et al. Enteric hyperoxaluria, recurrent urolithiasis, and systemic oxalosis in patients with Crohn's disease. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:1103-9.
67. Charlebois A, Rosenfeld G, Bressler B. The Impact of Dietary Interventions on the Symptoms of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;56:1370-8
68. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, Zangen T, Boaz M, Levine A. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20:1353-60.
69. Rajendran N, Kumar D. Food-specific IgG4-guided exclusion diets improve symptoms in Crohn's disease: a pilot study. *Colorectal Dis*. 2011;13:1009-13.
70. Riordan AM, Hunter JO, Cowan RE, Crampton JR, Davidson AR, Dickinson RJ, et al. Treatment of active Crohn's disease by exclusion diet: East Anglian multicentre controlled trial. *Lancet*. 1993; 342:1131-4.
71. Jones VA. Comparison of total parenteral nutrition and elemental diet in induction of remission of Crohn's disease. Long-term maintenance of remission by personalized food exclusion diets. *Dig Dis Sci*. 1987;32:100S-107S.
72. Slonim AE, Grovit M, Bulone L. Effect of exclusion diet with nutraceutical therapy in juvenile Crohn's disease. *J Am Coll Nutr*. 2009; 28:277-85.
73. Oliva S, Di Nardo G, Ferrari F, Mallardo S, Rossi P, Patrizi G, et al. Randomised clinical trial: the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:327-34.
74. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:437-43.
75. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53 Suppl 5:V1-16.
76. Valentini L, Schaper L, Buning C, Hengstermann S, Koernicke T, Tillinger W, et al. Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission. *Nutrition* 2008;24:694-702.



77. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:154-63.
78. Van Limbergen J, Haskett J, Griffiths AM, Critch J, Huynh H, Ahmed N, et al. Toward enteral nutrition for the treatment of pediatric Crohn disease in Canada: A workshop to identify barriers and enablers. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29:351-6.
79. Nguyen GC, Laveist TA, Brant SR. The utilization of parenteral nutrition during the in-patient management of inflammatory bowel disease in the United States: a national survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1499-507.
80. Nguyen DL, Parekh N, Bechtold ML, Jamal MM. National trends and in-hospital outcomes of adult patients with inflammatory bowel disease receiving parenteral nutrition support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40:412-6.
81. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:795-806.
82. Grover Z, Lewindon P. Two-Year Outcomes After Exclusive Enteral Nutrition Induction Are Superior to Corticosteroids in Pediatric Crohn's Disease Treated Early with Thiopurines. *Dig Dis Sci* 2015;60:3069-74.
83. Grogan JL, Casson DH, Terry A, Burdge GC, El-Matary W, Dalzell AM. Enteral feeding therapy for newly diagnosed pediatric Crohn's disease: a double-blind randomized controlled trial with two years follow-up. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:246-253.
84. Li G, Ren J, Wang G, Hu D, Gu G, Liu S, et al. Preoperative exclusive enteral nutrition reduces the postoperative septic complications of fistulizing Crohn's disease. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68:441-6.
85. Smith MA, Smith T, Trebble T. Nutritional management of adults with inflammatory bowel disease: practical lessons from the available evidence. *Frontline Gastroenterology* 2012;3:172-79.
86. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanz M, Shulz T, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr* 2006; 25, 260-274.
87. Fuchssteiner H, Nigl K, Mayer A, Kristensen B, Platzer R, Brunner B, et al. Nutrition and IBD: consensus of the Austrian working group of IBD (inflammatory bowel diseases) of the OGGH. *Z Gastroenterol* 2014;52:376-386.
88. August D, Teitelbaum D, Albina J, Bothe A, Guenter P, Heitkemper M, et al. ASPEN Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients; *JPEN*, 2002;26:1SA-138SA.
89. Matsui T, Sakurai T, Yao T. Nutritional therapy for Crohn's disease in Japan. *J Gastroenterol*. 2005;40 Suppl 16:25-31.
90. Akobeng AK, Thomas AG. Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD005984.
91. Nakahigashi M, Yamamoto T, Sacco R, Hanai H, Kobayashi F. Enteral nutrition for maintaining remission in patients with quiescent Crohn's disease: current status and future perspectives. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31:1-7.

92. Yamamoto T, Shiraki M, Nakahigashi M, Umegae S, Matsumoto K. Enteral nutrition to suppress postoperative Crohn's disease recurrence: a five-year prospective cohort study. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28:335-40.
93. Giannotta M, Tapete G, Emmi G, Silvestri E, Milla M. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: what's the link? *Thromb J* 2015; 13:14.
94. Zegos P, Kouklakis G, Saibil F. Inflammatory Bowel Disease and thromboembolism. *World J Gastroenterol* 2014;20:13863-78
95. Bhakta A, Tafen M, Ahmed M, Ata A, Abraham C, Bruce D, et al. Risk of catheter-associated deep venous thrombosis in inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum.* 2014;57:1379-83.
96. Ha C, Magowan S, Accortt NA, Chen J, Stone CD. Risk of arterial thrombotic events in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1445-51.
97. Papay P, Miehsler W, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, Mayer A, et al. Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7:723-9.
98. Yan D, Ren J, Wang G, Liu S, Li J. Predictors of response to enteral nutrition in abdominal enterocutaneous fistula patients with Crohn's disease. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68:959-63.
99. Visschers RG, Olde Damink SW, Winkens B, Soeters P, van Gemert WG. Treatment strategies in 135 consecutive patients with enterocutaneous fistulas. *World J Surg.* 2008;32:445-453.
100. Llop JM, Cobo S, Padulles A, Farran L, Jodar R, Badia MB. Nutritional support and risk factors of appearance of enterocutaneous fistulas. *Nutr Hosp* 2012;27:213-8.
101. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn Colitis* 2010;4:28–62.
102. Forbes A, Goldesgyme E, Paulon E. Nutrition in inflammatory bowel disease. *J Parent Ent Nutr* 2011;35:571-80.
103. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2011;60:571-607.
104. Uchino M, Ikeuchi H, Matsuoka H, Matsumoto T, Takesue Y, Tomita N. Clinical features and management of duodenal fistula in patients with Crohn's disease. *Hepatogastroenterology.* 2012;59:171-4.
105. Triantafyllidis JK, Papalois AE. The role of total parenteral nutrition in inflammatory bowel disease: current aspects. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49:3-14.
106. Ravindran P, Ansari N, Young CJ, Solomon MJ. Definitive surgical closure of enterocutaneous fistula: outcome and factors predictive of increased postoperative morbidity. *Colorectal Dis.* 2014;16:209-18.
107. Akobeng AK, Thomas AG. Refeeding syndrome following exclusive enteral nutritional treatment in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 51:364-6.
108. Hernando A, Bretón I, Marín-Jimenez I, Menchén L. Refeeding syndrome in a patient with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:430-1.
109. Krznicaric Z, Vranesic Bender D, Ljubas Keleric D, Brinar M. Wernicke's encephalopathy during parenteral nutrition in a Crohn's disease patient. *Nutrition.* 2011 27:503-4

110. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohn Colitis* 2012;6:991–1030
111. Salinas H, Dursun A, Konstantinidis I, Nguyen D, Shellito P, Hodin R, et al. Does preoperative total parenteral nutrition in patients with ulcerative colitis produce better outcomes? *Int J Colorectal Dis.* 2012;27:1479-83.
112. Schwartz E. Perioperative parenteral nutrition in adults with inflammatory bowel disease: a review of the literature. *Nutr Clin Pract.* 2016;31:159-70.
113. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr* 2017;36:623-650
114. Kuppinger D, Hartl WH, Bertok M, Hoffmann JM, Cederbaum J, Küchenhoff H, et al. Nutritional screening for risk prediction in patients scheduled for abdominal operations. *Br J Surg* 2012;99:728-737.
115. Beattie AH, Prach AT, Baxter JP, Pennington CR. A randomised controlled trial evaluating the use of enteral nutritional supplements postoperatively in malnourished surgical patients. *Gut* 2000;46:813-818
116. MacFie J, Woodcock NP, Palmer MD, Walker A, Townsend S, Mitchell CJ. Oral dietary supplements in pre- and postoperative surgical patients: a prospective and randomized clinical trial. *Nutrition* 2000;16:723-728.
117. Espauella J, Guyer H, Diaz-Escriu F, Mellado-Navas JA, Castells M, Pladevall M. Nutritional supplementation of elderly hip fracture patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Age Ageing* 2000; 29:425-431.
118. Smedley F, Bowling T, James M, Stokes E, Goodger C, O'Connor O, et al. Randomized clinical trial of the effects of preoperative and postoperative oral nutritional supplements on clinical course and cost of care. *Br J Surg* 2004;91:983-990.
119. Burden S, Todd C, Hill J, Lal S. Pre-operative nutrition support in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11:CD008879.
120. Braga M, Gianotti L, Gentilini O, Liotta S, Di Carlo V. Feeding the gut early after digestive surgery: results of a nine-year experience. *Clin Nutr* 2002;21:59-65.
121. Daly JM, Bonau R, Stofberg P, Bloch A, Jeevanandam M, Morse M. Immediate postoperative jejunostomy feeding. Clinical and metabolic results in a prospective trial. *Am J Surg* 1987;153:198-206.
122. Delany HM, Carnevale N, Garvey JW, Moss GM. Postoperative nutritional support using needle catheter feeding jejunostomy. *Ann Surg* 1977;186:165-170.
123. Gabor S, Renner H, Matzi V, Ratzenhofer B, Lindenmann J, Sankin O, et al. Early enteral feeding compared with parenteral nutrition after oesophageal or oesophagogastric resection and reconstruction. *Br J Nutr* 2005;93:509-513
124. Gupta V. Benefits versus risks: a prospective audit. Feeding jejunostomy during esophagectomy. *World J Surg* 2009;33:1432-1438
125. Kemen M, Senkal M, Homann HH, Mumme A, Dauphin AK, Baier J, et al. Early postoperative enteral nutrition with arginine-omega-3 fatty acids and ribonucleic acid-supplemented

diet versus placebo in cancer patients: an immunologic evaluation of Impact. *Crit Care Med* 1995; 23:652-659.

126. Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, Alpers D, Hellerstein M, Murray M, et al. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. Summary of a conference sponsored by the National Institutes of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:683-706.

127. Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med* 1991;325:525-532.

128. Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R, Rossi N, Mariani L, Cozzaglio L, et al. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000;24:7-14.

129. Shukla HS, Rao RR, Banu N, Gupta RM, Yadav RC. Enteral hyperalimentation in malnourished surgical patients. *Indian J Med Res* 1984;80:339-346.

130. Von Meyenfeldt MF, Meijerink WJ, Rouflart MM, Builmaassen MT, Soeters PB. Perioperative nutritional support: a randomised clinical trial. *Clin Nutr* 1992;11:180-186.

131. Heyland DK, Montalvo M, MacDonald S, Keefe L, Su XY, Drover JW. Total parenteral nutrition in the surgical patient: a meta-analysis. *Can J Surg* 2001;44:102-111.

132. Andersen HK, Lewis SJ, Thomas S. Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 :CD004080.

133. Lewis SJ, Andersen HK, Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2009; 13:569-575

134. Mazaki T, Ebisawa K. Enteral versus parenteral nutrition after gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in the English literature. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:739-755

135. Osland E, Yunus RM, Khan S, Memon MA. Early versus traditional postoperative feeding in patients undergoing resectional gastrointestinal surgery: a meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011;35:473-487.

136. Cohen AB, Lee D, Long MD, Kappelman MD, Martin CF, Sandler RS, et al. Dietary patterns and self-reported associations of diet with symptoms of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2013;58:1322-8.

137. Zvirbliene A, Kiudelis G, Zalinkevicius R, Kupcinskas L. [Dietary characteristics of patients with inflammatory bowel diseases]. *Medicina (Kaunas)* 2006;42:895-9.

138. Banos Madrid R, Salama Benerroch H, Moran Sanchez S, Gallardo Sanchez F, Albadalejo Merono A, et al. Lactose malabsorption in patients with inflammatory bowel disease without activity: would it be necessary to exclude lactose products in the diet of all patients? *Anales de Medicina Interna* 2004;21:212-14.

139. Triggs CM, Munday K, Hu R, Fraser AG, Gearry RB, Barclay ML, et al. Dietary factors in chronic inflammation: food tolerances and intolerances of a New Zealand Caucasian Crohn's disease population. *Mutat Res* 2010;690:123-38.

140. Jones VA, Dickinson RJ, Workman E, Wilson AJ, Freeman AH, Hunter JO. Crohn's disease: maintenance of remission by diet. *Lancet*. 1985;2:177-80.
141. Turner D, Zlotkin SH, Shah PS, Griffiths AM. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD006320.
142. Cashman KD, Shanahan F. Is nutrition an aetiological factor for inflammatory bowel disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:607-13.
143. Tanaka T, Takahama K, Kimura T, Mizuno T, Nagasaka M, Iwata K, et al. Effect of concurrent elemental diet on infliximab treatment for Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1143-9.
144. Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Matsumoto K. Prospective clinical trial: enteral nutrition during maintenance infliximab in Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2010;45:24-9.
145. Maconi G, Ardizzone S, Cucino C, Bezzio C, Russo AG, Bianchi Porro G. Pre-illness changes in dietary habits and diet as a risk factor for inflammatory bowel disease: a case-control study. *World J Gastroenterol* 2010;16:4297-304.
146. Esaki M, Matsumoto T, Hizawa K, Nakamura S, Jo Y, Mibu R, et al. Preventive effect of nutritional therapy against postoperative recurrence of Crohn disease, with reference to findings determined by intra-operative enteroscopy. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40:1431-7.
147. Richman E, Rhodes JM. Review article: evidence-based dietary advice for patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:1156-71.
148. Cabré E, Mañosa M, Gassull MA. Omega-3 fatty acids and inflammatory bowel diseases - a systematic review. *Br J Nutr*. 2012;107 Suppl 2:S240-52.
149. Lev-Tzion R, Griffiths AM, Leder O, Turner D. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD006320.
150. Hallert C, Kaldma M, Petersson BG. Ispaghula husk may relieve gastrointestinal symptoms in ulcerative colitis in remission. *Scand J Gastroenterol*. 1991;26:747-50.
151. Fernández-Bañares F, Hinojosa J, Sánchez-Lombraña JL, Navarro E, Martínez-Salmerón JF, García-Pugés A, et al. Randomized clinical trial of *Plantago ovata* seeds (dietary fiber) as compared with mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *Am J Gastroenterol*. 1999;94:427-33.
152. Hanai H, Kanauchi O, Mitsuyama K, Andoh A, Takeuchi K, Takayuki I, et al. Germinated barley foodstuff prolongs remission in patients with ulcerative colitis. *Int J Mol Med*. 2004;13:643-7.
153. Brotherton CS, Taylor AG, Bourguignon C, Anderson JG. A high-fiber diet may improve bowel function and health-related quality of life in patients with Crohn disease. *Gastroenterol Nurs*. 2014;37:206-16.
154. Chiba M, Tsuji T, Nakane K, Komatsu M. High amount of dietary fiber not harmful but favorable for Crohn disease. *Perm J*. 2015;19:58-61.
155. Fujiya M, Ueno N, Kohgo Y. Probiotic treatments for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Gastroenterol* 2014;7:1-13.

156. Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, Lukas M, Fixa B, Kascak M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004;53:1617-23.
157. Floch MH, Walker WA, Sanders ME, Nieuwdorp M, Kim AS, Brenner DA, et al. Recommendations for Probiotic Use--2015 Update: Proceedings and Consensus Opinion. *J Clin Gastroenterol* 2015;49 Suppl 1:S69-73.
158. Ishikawa H, Matsumoto S, Ohashi Y, Imaoka A, Setoyama H, Umesaki Y, et al. Beneficial effects of probiotic bifidobacterium and galacto-oligosaccharide in patients with ulcerative colitis: a randomized controlled study. *Digestion* 2011;84:128-33.
159. Yoshimatsu Y, Yamada A, Furukawa R, Sono K, Osamura A, Nakamura K, et al. Effectiveness of probiotic therapy for the prevention of relapse in patients with inactive ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2015;21:5985-94.
160. Meini S, Laureano R, Fani L, Tascini C, Galano A, Antonelli A, et al. Breakthrough *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in an adult patient with severe active ulcerative colitis: case report and review of the literature. *Infection* 2015;43:777-81.
161. Vahabnezhad E, Mochon AB, Wozniak LJ, Ziring DA. *Lactobacillus* bacteremia associated with probiotic use in a pediatric patient with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:437-9.
162. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus* GG. *Gut* 2002;51:405-9.
163. Schultz M, Sartor RB. Probiotics and inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2000;95:S19-21.
164. Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:697-8.
165. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004826.
166. Campieri M, Rizzello F, Venturi A, Poggioli G, Ugolini F, Helwig U. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post operative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled study vs mesalazine. *Gastroenterology* 2000;118:A4179.
167. Garcia Vilela E, De Lourdes De Abreu Ferrari M, Oswaldo Da Gama Torres H, Guerra Pinto A, et al. Influence of *Saccharomyces boulardii* on the intestinal permeability of patients with Crohn's disease in remission. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:842-8.
168. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11:CD001176.
169. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004;53:108-14.
170. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:305-9.

171. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgetti GM, et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2218-27.
172. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;124:1202-9.
173. Kuisma J, Mentula S, Kahri A, Kahri A, Saxelin M, Farkkila M. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:509-515.
174. Biancone L, Michetti P, Travis S, Escher JC, Moser G, Forbes A, et al. European evidence-based Consensus in the management of ulcerative colitis: special situations. *J Crohns Colitis* 2008;2:63-92.
175. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, et al. European Crohn's and Colitis Organization; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55:340-61.
176. El-Matary W, Otley A, Critch J, Abou-Setta AM. Enteral Feeding Therapy for Maintaining Remission in Crohn's Disease: A Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015;41:550-561.
177. Takagi S, Utsunomiya K, Kuriyama S, Yokoyama H, Takahashi S, Iwabuchi M, et al. Effectiveness of an 'half elemental diet' as maintenance therapy for Crohn's disease: A randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1333-40
178. Hirai F, Ishihara H, Yada S, Esaki M, Ohwan T, Nozaki R, et al. Effectiveness of concomitant enteral nutrition therapy and infliximab for maintenance treatment of Crohn's disease in adults. *Dig Dis Sci*. 2013;58:1329-34.
179. Sazuka S, Katsuno T, Nakagawa T, Saito M, Saito K, Matsumura T, et al. Concomitant use of enteral nutrition therapy is associated with sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Eur J Clin Nutr*. 2012 Nov;66:1219-23.
180. Tsertsvadze A, Gurung T, Court R, Clarke A, Sutcliffe P. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of elemental nutrition for the maintenance of remission in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Health Technol Assess*. 2015;19:1-138.
181. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1179-207.
182. Battat R, Kopylov U, Szilagyi A, Saxena A, Rosenblatt DS, Warner M, et al. Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1120-8.
183. Duerksen DR, Fallows G, Bernstein CN. Vitamin B12 malabsorption in patients with limited ileal resection. *Nutrition*. 2006;22:1210-3.
184. Headstrom PD, Rulyak SJ, Lee SD. Prevalence of and risk factors for vitamin B(12) deficiency in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:217-23.

185. Yakut M, Ustün Y, Kabaçam G, Soykan I. Serum vitamin B12 and folate status in patients with inflammatory bowel diseases. *Eur J Intern Med.* 2010;21:320-3.
186. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med.* 2013;368:149–160.
187. Plener I, Ferguson C, Kashkooli S, Saibil F. Oral B12 replacement in Crohn's disease - is B12 by injection obsolete? *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:1365-6.
188. Hornung N, Ellingsen T, Stengaard-Pedersen K, Poulsen JH. Folate, homocysteine, and cobalamin status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate, and the effect of low dose folic acid supplement. *J Rheumatol* 2004;31:2374–81.
189. Halsted CH, Gandhi G, Tamura R. Sulphasalazine inhibits the absorption of folates in ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1981;305:1513–7.
190. Burr NE, Hull MA, Subramanian V. Folic Acid Supplementation May Reduce Colorectal Cancer Risk in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51:247-253.
191. Pironi L, Cornia GL, Ursitti MA, Dallasta MA, Miniero R, Fasano F, et al. Evaluation of oral administration of folic and folinic acid to prevent folate deficiency in patients with inflammatory bowel disease treated with salicylazosulfapyridine. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1988;8:143-8.
192. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LY. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA.* 2001;285:2981–6.
193. Bryant RV, Trott MJ, Bartholomeusz FD, Andrews JM. Systematic review: body composition in adults with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:213-25.
194. Bryant RV, Ooi S, Schultz CG, Goess C, Grafton R, Hughes J, et al. Low muscle mass and sarcopenia: common and predictive of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:895-906.
195. Wiroth JB, Filippi J, Schneider SM, Al-Jaouni R, Horvais N, Gavarry O, et al. Muscle performance in patients with Crohn's disease in clinical remission. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:296-303.
196. Werkstetter KJ, Ullrich J, Schatz SB, Prell C, Koletzko B, Koletzko S. Lean body mass, physical activity and quality of life in paediatric patients with inflammatory bowel disease and in healthy controls. *J Crohns Colitis.* 2012;6:665-73.
197. Klare P, Nigg J, Nold J, Haller B, Krug AB, Mair S, et al. The impact of a ten-week physical exercise program on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a prospective randomized controlled trial. *Digestion.* 2015;91:239-47.
198. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing.* 2014;43:748-59.
199. Flores A, Burstein E, Cipher DJ, Feagins LA. Obesity in Inflammatory Bowel Disease: A Marker of Less Severe Disease. *Dig Dis Sci.* 2015;60:2436-45.
200. Nic Suibhne T, Raftery TC, McMahon O, Walsh C, O'Morain C, O'Sullivan M. High prevalence of overweight and obesity in adults with Crohn's disease: associations with disease and lifestyle factors. *J Crohns Colitis.* 2013;7:e241-8.



201. Seminerio JL, Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, Hashash JG, Dudekula A, Regueiro M, et al. Impact of Obesity on the Management and Clinical Course of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:2857-63.