

SCUOLA DI MEDICINA

Dipartimento di Professioni Sanitarie

Corso di Laurea Triennale in Dietistica

**“Le malattie infiammatorie croniche intestinali e la terapia
nutrizionale ad esse associata: una revisione della
letteratura”**

Tesi di Laurea in Gastroenterologia

Presentata da:

Francesco Di Giosaffatte

Relatore:

**Chiar.mo Prof. Francesco
Azzaroli**

Sessione I

Anno Accademico 2022/2023

Indice

Introduzione

Capitolo 1: Le malattie infiammatorie croniche dell'intestino

- 1.1. Definizione clinica e Classificazione
- 1.2. Epidemiologia
- 1.3. Eziopatogenesi e Fattori di rischio
- 1.4. Sintomatologia e Complicanze
- 1.5. Diagnosi
- 1.6. Terapia

Capitolo 2: Terapia nutrizionale associata alle MICI

- 2.1. Fabbisogni nutrizionali
- 2.2. Stato di malnutrizione
- 2.3. Raccomandazioni nutrizionali in corso di malattia

Sommario e Conclusioni

Bibliografia

Introduzione

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI o MICI, dall'acrostico inglese di "Inflammatory bowel diseases") costituiscono un insieme di disturbi autoimmuni, in cui è l'attivazione anormale del sistema immunitario, a stimoli altrimenti normali, a procurare danno al corpo stesso.

In soggetti geneticamente predisposti si innesca difatti una risposta immunitaria abnorme, la quale produce uno stato infiammatorio cronico all'interno dell'apparato digerente che, nel tempo, genera un danno tissutale con perdita progressiva della funzionalità d'organo.

Rappresentano un caso di malattie di nuova generazione, un peso non indifferente per la società, in termini economici, sanitari e sociali. Si stima che attualmente siano sette milioni le persone al mondo a cui sia stata diagnosticata una MICI¹

Sebbene le MICI siano rappresentate prevalentemente da due patologie principali distinte, Morbo di Crohn (MC) e Rettocolite Ulcerosa (RCU), all'interno del lavoro di tesi sono stati raccolti anche i dati disponibili in letteratura scientifica relativi a Gastroenterite Eosinofila (GE).

Un aspetto caratteristico è il loro andamento clinico: periodi di riacutizzazione della malattia, con comparsa della sintomatologia caratteristica, si alternano a periodi di latenza o remissione dei sintomi, che possono durare anche diversi mesi o anni.

L'obiettivo di questo lavoro di tesi è stato svolgere un'analisi attenta e il più possibile approfondita delle malattie infiammatorie croniche del tratto gastrointestinale, cercando di fornirne una panoramica generale dal punto di vista clinico, per poi addentrarsi nell'ambito della terapia nutrizionale ad esse associata, tema che in questi ultimi anni sta acquisendo progressivamente maggior rilevanza negli standard di cura alla persona.

Capitolo 1

Le malattie infiammatorie croniche dell'intestino

Per delineare i macro-argomenti cardine sui quali si è concentrata la revisione della letteratura, e per garantire una maggior comprensione dei contenuti, il capitolo è stato suddiviso in sei sezioni minori.

Vengono presentati gli aspetti utili a fornire una panoramica clinica generale di tre principali malattie infiammatorie croniche che colpiscono l'apparato digerente: Morbo di Crohn (MC), Rettocolite Ulcerosa (RCU) e Gastroenterite Eosinofila (GE).

All'interno di ogni paragrafo le tre patologie sono state trattate in parallelo per mettere in risalto eventuali somiglianze e differenze esistenti fra le stesse.

Dopo una prima classificazione dei sottotipi di MICI presi in esame, si rivolge successivamente uno sguardo alla loro diffusione nel mondo, nei termini di prevalenza e incidenza di malattia.

Identificati i potenziali fattori di rischio, genetici e ambientali, che possono indurre la comparsa di MICI, si riporta come l'eziologia sia un tema tuttora sconosciuto.

In seguito, si descrive il quadro clinico caratteristico nelle varie fasi di malattia, con le relative complicanze correlate.

Infine, presentando il ventaglio delle diverse opzioni disponibili oggi per effettuare diagnosi di MICI, si propone un insieme di accorgimenti volti a comporre un piano di prevenzione.

Il primo capitolo si conclude con un elenco e una breve presentazione delle strategie terapeutiche oggi esistenti prima di addentrarsi nel merito della terapia di tipo nutrizionale.

1.1. Definizione clinica e Classificazione

MICI (o “MICI”) è un termine generico per indicare le malattie infiammatorie croniche del tratto gastrointestinale che generalmente si riferisce alla rettocolite ulcerosa (RCU) e al morbo di Crohn (MC), oltre ad una serie di forme meno comuni, ma non per questo meno significative, come i disturbi eosinofili gastrointestinali (EGID) o altre non ancora classificate.

L’esordio di MICI può verificarsi a qualsiasi età: in media avviene fra i 15 e i 40 anni, sebbene siano possibili esordi più precoci, persino nei primi anni di vita.

Non è insolito che vengano diagnosticate in ritardo, anche mesi o anni dopo la comparsa dei primi sintomi.

Nel bambino MC e RCU sono difficilmente inquadrabili al momento della diagnosi, e fino al 15% della popolazione infantile presenta una colite non classificata che, solo durante il follow-up, assumerà le caratteristiche di una RCU o di un MC.

Il Morbo di Crohn (MC) è caratterizzato da uno stato infiammatorio cronico che interessa la parete intestinale a tutto spessore, può coinvolgere qualsiasi parte del canale digerente, dalla bocca fino all’ano, anche se viene identificato soprattutto in corrispondenza dell’intestino tenue e del colon. L’infiammazione dei tessuti in presenza di MC, che presenta il tipico aspetto “a chiazze”, può penetrare in profondità e formare anche fistole ed ulcere, responsabili dei sintomi percepiti dal paziente.

Nella Rettocolite Ulcerosa (RCU) si assiste alla formazione di un infiltrato di cellule immunitarie che coinvolge la mucosa e la sottomucosa del colon, senza soluzione di continuità, partendo dal retto e interessando prevalentemente la superficie della parete intestinale. Sebbene i sintomi siano analoghi a quelli del MC, l’infiammazione tissutale è continua e non “a chiazze”.

La Gastroenterite Eosinofila (GE) è una malattia infiammatoria cronica rara che venne identificata e descritta per la prima volta da Kaijser nel 1937².

Si distingue per un’infiltrazione selettiva di eosinofili nello stomaco, nell’intestino tenue, con interessamento variabile dell’esofago e dell’intestino crasso, anche in combinazione fra loro³, in assenza di cause note di eosinofilia (esempi sono reazioni ai farmaci, infezioni parassitarie e tumori maligni).

Appartengono al gruppo dei disturbi gastrointestinali eosinofili (EGID), malattie infiammatorie croniche rare del tratto gastrointestinale che includono: esofagite eosinofila, gastrite eosinofila, gastroenterite eosinofila, enterite eosinofila e colite eosinofila.

Presentano una forte associazione con le allergie, anche alimentari: il 52% dei bambini e il 41,8% degli adulti con EGE hanno una storia di una malattia allergica⁴.

Le MICI hanno un impatto clinico, sociale ed economico significativo: si stima infatti che la spesa sanitaria annuale media per supportare un paziente con MICI si aggiri intorno ai 2088€ per MC e 3200€ per RCU^{5,6}.

1.2. Epidemiologia

A partire dal riconoscimento della rettocolite ulcerosa, nel 1875, e del morbo di Crohn, nel 1932, l'incidenza, e di conseguenza anche la prevalenza delle malattie infiammatorie croniche intestinali, è aumentata notevolmente nel mondo occidentale.

Durante il XX secolo erano infatti i paesi industrializzati del Nord America, dell'Europa e dell'Oceania quelli con il maggior numero di casi.

Oggi invece la loro diffusione ha assunto dimensioni globali: sebbene l'incidenza nella maggior parte dei paesi occidentali abbia iniziato a stabilizzarsi e in alcune regioni a diminuire, l'onere rimane comunque elevato poiché la prevalenza supera lo 0,3%.

In Italia, per esempio, la prevalenza complessiva stimata di MICI è di circa 392,2 persone per 100.000 abitanti: 135 per Morbo di Crohn, 258 per Rettocolite Ulcerosa⁵.

Ancora più sorprendente è assistere allo scenario che si sta verificando in paesi di nuova industrializzazione come Africa, Asia e Sud America: di pari passo con il celere sviluppo socioeconomico delle popolazioni, emergono le MICI e la loro incidenza aumenta rapidamente.

In sintesi, i paesi in via di sviluppo rispecchiano la progressione della malattia infiammatoria cronica intestinale nel mondo occidentale durante il 1900.

Proprio per questa tendenza osservata, negli ultimi anni si sta diffondendo la convinzione che le migliorate condizioni igieniche dei paesi sviluppati favoriscano da un lato la riduzione delle malattie infettive, ma dall'altro siano responsabili di un impoverimento della capacità di risposta immunitaria, promuovendo l'incremento delle malattie autoimmuni.

Uno studio pubblicato nel 2017 sulla rivista scientifica inglese "The Lancet" riporta molto nitidamente l'andamento epidemiologico di questo gruppo di malattie: si tratta di una revisione sistematica degli studi condotti sulla popolazione, che riporta l'incidenza e la prevalenza del morbo di Crohn e della rettocolite ulcerosa in tutto il mondo, dal 1990 fino al 31 dicembre 2016 incluso. Secondo gli autori, complessivamente sedici (72,7%) dei ventidue studi sul morbo di Crohn e quindici (83,3%) dei diciotto studi sulla rettocolite ulcerosa sui quali si è basato il lavoro di ricerca, hanno riportato un'incidenza stabile o

decescente in Nord America e in Europa. Dal 1990, l'incidenza è in aumento nei paesi di nuova industrializzazione in Africa, Asia e Sud America,⁷

Inoltre, gli immigrati provenienti da paesi con una bassa prevalenza di MICI che si trasferiscono in paesi ad alta prevalenza sono a rischio uguale o maggiore sviluppare MICI rispetto alla popolazione locale.⁸

Pertanto - riportano gli autori - si potrebbero rivelare necessari ulteriori studi per esplorare le tendenze differenziali dell'incidenza della malattia infiammatoria cronica intestinale in base all'età in cui si effettua diagnosi e l'effetto dell'immigrazione sull'incidenza delle MICI.

La gastroenterite eosinofila colpisce prevalentemente le femmine ed è più diffusa nella popolazione minorenni^{9,10}, in particolare fra i bambini di età inferiore ai 5 anni⁴.

La prevalenza negli Stati Uniti è 5,1 per 100000, sebbene questi valori siano inferiori a un'incidenza stimata precedentemente di 28 per 100000; la prevalenza complessiva della malattia sembra essere in aumento negli ultimi due decenni^{11,12}.

1.3. Fattori di rischio ed Eziopatogenesi

Sebbene siano state identificate importanti associazioni tra fattori genetici e ambientali e l'insorgenza e lo sviluppo della malattia infiammatoria cronica intestinale, l'eziopatogenesi rimane tuttora ignota ma di probabile origine multifattoriale: sono state escluse le ipotesi di matrice infettiva e psicosomatica.

Diversi fattori modificabili sono stati oggetto di studio: da sottolineare come per alcuni sia stata realmente riscontrata una compartecipazione allo sviluppo di malattia^{13,14} ma, fatta eccezione per il fumo¹⁵, non sono stati identificati ulteriori fattori nocivi o protettivi per i quali si sia riusciti a stabilire un rapporto di causalità con l'insorgenza di MICI.

Ciò che è certo è che l'esposizione a determinati fattori ambientali, in soggetti geneticamente predisposti, innesca una risposta anormale del sistema immunitario, il meccanismo patologico alla base del processo infiammatorio, comune a tutte le MICI.

In linea generale, a livello della porzione intestinale interessata dalla patologia, si verifica un'infiltrazione di cellule del sistema immunitario (monociti-macrofagi-eosinofili a seconda della tipologia di MICI considerata) le quali secernono citochine pro-infiammatorie, quali il Tumor Necrosis Factor (TNF- α), che promuovono in seguito la liberazione di ulteriori mediatori che infine innescano e amplificano il processo a cascata dell'infiammazione.

È quindi l'alterata risposta infiammatoria dell'organismo verso antigeni comuni identificati come estranei e potenzialmente pericolosi a generare il danno tissutale. Nello specifico, con MC si verifica un'iperattivazione della componente cellulo-mediata dell'immunità mucosale, la quale determina la genesi delle peculiari lesioni istopatologiche.

Nella RCU, al contrario, sembra prevalere l'immunità umorale con conseguente deposizione di immunocomplessi e produzione di autoanticorpi con azione diretta contro le cellule dell'organismo stesso.

In presenza di GE numerosi studi hanno dimostrato che la sovrapproduzione di citochine T-helper-2 (p. es., interleuchina-13) e chemochine (p. es., CCL26/eotassina-3), eotassina-1, interleuchina-5 e interleuchina-15, sovraregola gli eosinofili. Nel momento in cui gli eosinofili vengono reclutati a livello dell'epitelio intestinale, diventano citotossici liberando per degranulazione fattori principali della proteina di base, una neurotossina, una proteina cationica eosinofila e la perossidasi eosinofila^{2,16,17}.

Come parte dei meccanismi di difesa dell'ospite, gli eosinofili sono normalmente presenti nella mucosa del tratto gastrointestinale, anche se il loro ritrovamento nei tessuti profondi è quasi sempre patologico.

Le conoscenze di base di queste malattie provengono principalmente da studi sulle reazioni allergiche di tipo EoE e Th2, tra cui IL-5, IL-13 e IL-15, proteina stromale timica ed eotassina-3¹⁷.

I potenziali fattori di rischio per i quali è stata riscontrata una forte associazione con l'insorgenza di MICI possono essere suddivisi in due categorie principali: ambientali e genetici. Gran parte dei dati riferiti qui di seguito sono stati estrapolati dai risultati di una revisione pubblicata il 20 aprile 2019, ad opera di Piovani, D. et al¹⁸.

FATTORI AMBIENTALI

Fumo

Il fumo di sigaretta è noto per essere un fattore di rischio per lo sviluppo di molte patologie e le MICI non fanno eccezione, come testimoniano i primi rapporti risalenti agli anni '80¹⁸.

Ciò che emerge dai risultati è che i fumatori avevano un rischio maggiore di sviluppare MC e minore di RCU rispetto ai non fumatori¹⁵. Negli studi più datati era evidente una relazione dose-risposta.

Tuttavia, il ruolo del fumo è fortemente modificato da fattori genetici ed etnici: queste associazioni sono state osservate solo in individui bianchi non ebrei tramite alcuni studi prospettici che non indicano alcuna associazione tra fumo e MC negli asiatici e le popolazioni ebraiche.

Si ritiene che il fumo influenzi l'eziologia delle MICI attraverso alterazioni epigenetiche che modificano la risposta adattativa e immunitaria¹⁹, l'autofagia, la composizione del microbiota intestinale e l'immunosoppressione.

Al contrario, non è stata trovata alcuna associazione tra inalazione di fumo passivo da bambino o fumo prenatale e MICI: si ritiene che l'entità limitata di queste esposizioni possa non essere sufficiente per influenzarne lo sviluppo²⁰.

Attività fisica²¹

L'esercizio fisico è noto per avere una funzione preventiva verso lo sviluppo di diverse patologie, oltre ad avere la potenziale capacità di migliorare il decorso clinico.

Nel merito delle malattie infiammatorie croniche dell'intestino l'esercizio fisico sembra essere protettivo, in soggetti molto attivi, relativamente alla comparsa di MC ma non di RCU.

Assunzione dietetica e nutrienti²²

Non è stata finora accertata l'esistenza di un nesso di causalità fra nutrienti e sviluppo di MICI; tuttavia, sono state riscontrate potenziali importanti associazioni che vengono elencate qui di seguito.

Gli studi esaminati per la raccolta e il confronto dei dati riportano spesso esiti discordanti in merito ad alcuni gruppi di alimenti sebbene sulla maggior parte di essi esista un sostanziale comune accordo di base: i risultati variano a seconda della popolazione geografica in studio, delle dimensioni del campione, metodologie applicate, ecc.

La relazione fra elevati apporti di alcuni nutrienti (carboidrati raffinati, acidi grassi trans/polinsaturi omega-6, proteine animali) e insorgenza di MICI è uno fra gli ambiti di studio maggiormente ricercati.

È noto come l'esclusione di alcuni cibi promuova il mantenimento dello stato di remissione della MICI: gli allergeni alimentari sono stati chiamati in causa come possibili stimoli infiammatori.

È stato indagato anche il possibile coinvolgimento di uno squilibrio fra sostanze ossidanti e antiossidanti nella patogenesi delle MICI, per la sua capacità di mantenere attivo il danno tissutale.

Gli acidi grassi omega-3 sono argomento di forte interesse per la società scientifica: attualmente sono disponibili numerosi articoli che dimostrano un possibile effetto terapeutico correlato alla loro proprietà di favorire la sintesi di citochine e altri agenti antinfiammatori²².

In definitiva sono numerosi gli studi che hanno investigato l'effetto dell'alimentazione sul rischio di sviluppare MICI; la maggior parte di essi sono però studi retrospettivi caso-controllo.

Nel 2011 Hou et al. ha pubblicato la prima revisione sistematica dal titolo "Dietary Intake and Risk of Developing MICI"²³: in questo lavoro è stata valutata l'associazione tra assunzione pre-malattia di alcuni nutrienti (grassi, carboidrati, proteine) e gruppi alimentari (frutta, verdura, carne) e il rischio di una successiva diagnosi di MICI. In totale sono stati inclusi diciannove studi, 2.609 pazienti affetti da MICI (1.269 con MC e 1.340 con RCU) e oltre 4.000 controlli. I risultati principali sono stati un incremento del rischio di sviluppare RCU e MC in occasione di un elevato apporto di acidi grassi polinsaturi, acidi grassi omega-6 e carne. Una riduzione del rischio di MC, ma non di RCU, si è invece registrato in corrispondenza di un elevato consumo di fibra alimentare (> 22 g/giorno) e frutta.

Si è ormai convinti che l'elevata prevalenza di MICI sia anche probabilmente dovuta a un profondo cambiamento delle abitudini alimentari, caratterizzate da un maggiore consumo di grassi (saturi, trans e polinsaturi PUFA omega-6), zuccheri raffinati e un basso apporto di fibre e grassi PUFA omega-3⁸.

Una dieta ricca di frutta e verdura, arricchita di acidi grassi omega-3 e a basso contenuto di omega-6 sembra essere associata a un rischio ridotto di insorgenza di MC e RCU.

A dimostrazione di questa affermazione esistono una serie di studi

In uno studio prospettico condotto sui dati di 170776 donne appartenenti al Nurses Health Study, l'assunzione di fibra è risultata connessa a una significativa riduzione del rischio di sviluppo di MC ma non di RCU²⁴.

Dagli esiti di una metanalisi di studi caso-controllo, è emerso che il consumo di verdura era negativamente associato al rischio di sviluppare RCU, ma senza raggiungere la significatività in MC, mentre un maggiore consumo di frutta era correlato negativamente al rischio di sviluppo di entrambe²⁵.

L'assunzione di fibre in generale ha ridotto il rischio di MC ma non di RCU, con evidenza di una relazione dose-risposta. I componenti vegetali possono influenzare la traslocazione dei microbi attraverso la mucosa intestinale e i flavonoidi possono promuovere il mantenimento della funzione di barriera intestinale che risulta essere alterato in presenza di MICI.

L'assunzione di lipidi totali, saturi, insaturi, omega-6 e omega-3 non è risultata associata al rischio di insorgenza di MC o RCU²⁶. Tuttavia, un apporto maggiorato di acidi grassi polinsaturi omega-3 a lunga catena è risultato correlato ad una tendenza verso un rischio inferiore di sviluppo di RCU. Al contrario, un'elevata assunzione protratta di acidi grassi trans-insaturi è risultata associata a incidenza di RCU più alta.

Gli SCFA (acetato, propionato e butirato) sono prodotti dalla fermentazione batterica nell'intestino ed esercitano numerosi effetti sul metabolismo dell'ospite e sul sistema immunitario²⁷. Soprattutto le specie batteriche che si nutrono di fibre alimentari non digeribili svolgono un ruolo importante nella salute umana poiché producono metaboliti, come gli SCFA^{22,28}.

Dagli esiti di una revisione di metanalisi sono state individuate le correlazioni che vengono riportate qui di seguito¹⁸.

Il consumo di tè verde era connesso a minor rischio di sviluppare RCU. Tuttavia, erano disponibili solo studi obsoleti condotti su popolazioni asiatiche. I dati sperimentali supportano la plausibilità biologica di questa associazione in quanto i polifenoli del tè verde possiedono proprietà antinfiammatorie che hanno prodotto miglioramenti clinici paragonabili a quelli della sulfasalazina in alcune forme di colite.

Il consumo di bibite analcoliche, al contrario, ha aumentato il rischio di RCU, così come il saccarosio, fattore di rischio anche per MC, con evidenza di una relazione dose-risposta.

Il consumo di alcol e caffè invece, non ha prodotto risultati di associazione positiva verso la malattia infiammatoria cronica intestinale.

La cattiva digestione del lattosio era associata a MC ma non a RCU. Tuttavia, a causa dei limiti del disegno di studio, è più probabile che esista una correlazione fra MC e la cattiva digestione del lattosio anziché viceversa.

L'assunzione di carne, in particolare rossa, era associata a MICI e RCU ma non a MC.

La maggior parte dei livelli sierici di vitamine, ad eccezione della B12, erano più bassi nei pazienti con MICI.

Allattamento al seno^{29,73,74}

L'allattamento al seno è raccomandabile in quanto il latte materno oltre ad essere l'alimento ottimale per il neonato, è anche in grado di ridurre il rischio di comparsa di MICI mediante un effetto durata-risposta: se protratto per circa sei mesi o più è auspicabile per tutti i neonati.

Essere allattati al seno è fortemente associato a una riduzione del rischio di sviluppare MC²⁹. L'effetto protettivo riscontrato era tuttavia maggiore negli individui asiatici rispetto a quelli di etnia caucasica.

Gli esiti delle revisioni sistematiche del 2004 e del 2009^{30,31} hanno concluso fortemente a favore dell'allattamento al seno e studi successivi hanno rafforzato questa interpretazione. Al contrario, l'assenza di una significativa esposizione al latte materno è stata correlata ad aumentata suscettibilità verso colonizzazione da *Clostridium difficile* e insorgenza di malattie autoimmuni. L'effetto protettivo potrebbe risiedere nello sviluppo dell'immunità innata della mucosa attraverso l'interazione del microbioma.

Igiene e condizioni di vita³²

Un'ampia metanalisi³³ ha preso in esame fattori differenti relativi all'igiene e alle condizioni di vita durante l'infanzia. Vivere vicino ad animali da fattoria, convivere con altre persone, la condivisione del letto, avere animali domestici e avere due o più fratelli hanno avuto un ruolo protettivo nel MC. Allo stesso modo, vivere vicino ad animali da fattoria, la condivisione del letto, l'accesso al bagno personale, avere animali domestici e l'accesso all'acqua calda erano protettivi contro RCU. Altri ricercatori hanno anche dimostrato come la vita urbana fosse associata al MC e in misura minore a RCU³².

Da un punto di vista biologico, la mancanza di esposizione a stimoli antigenici infettivi nell'infanzia può diminuire la diversità del microbiota³⁴, favorendo una risposta immunitaria mediata da T-helper di tipo 2 (pro-infiammatoria) in contrasto con la risposta mediata da T-helper di tipo 1, dominante in ambienti con scarsa igiene.

Altri fattori³⁵

Il parto cesareo è stato associato a MC ma non a RCU³⁵.

L'indice di massa corporea (BMI) era più basso nei pazienti con MC ma non in quelli con RCU³⁶.

Appendicectomia^{37,29}

L'appendicectomia è stata collegata a MC: il rischio è minore se sono trascorsi più di 5 anni tra l'appendicectomia e la diagnosi di MC, suggerendo come l'associazione potrebbe essere influenzata da appendicectomie non necessarie eseguite in pazienti con MC incipiente che si presentano con sintomi simili all'appendicite³⁷.

Al contrario, è stato riscontrato un forte effetto protettivo verso RCU. Gli individui che avevano un parente di primo grado con diagnosi di appendicite erano a rischio ridotto di sviluppare RCU, in particolare quando presente una predisposizione familiare³⁸.

Tonsillectomia³⁹

La tonsillectomia è stata connessa a MC ma non a RCU³⁹. Tuttavia, l'esposizione agli antibiotici può essere un fattore confondente non misurato (gli individui sottoposti a tonsillectomia hanno spesso sperimentato una precedente esposizione agli antibiotici).

Antibiotici⁴⁰

La precedente esposizione agli antibiotici ha aumentato il rischio di MC ma non di RCU⁴⁰. Negli studi primari è stata rilevata una relazione dose-risposta. Apparentemente, la dimensione dell'effetto era maggiore nel paziente pediatrico con MC. Qualsiasi classe di antibiotici, ad eccezione delle penicilline a spettro ristretto, aumentava il rischio di insorgenza di MICI.

Gli antibiotici possono alterare la composizione del microbiota intestinale umano diminuendone la ricchezza e la diversità tassonomica mentre influiscono negativamente sul suo stato metabolico. Nella MC è stato riscontrato un microbiota più alterato rispetto alla RCU e gli antibiotici sono stati notati per amplificare la disbiosi osservata nei pazienti con morbo di Crohn.

Contraccettivi orali⁴¹

L'uso di contraccettivi orali è stato associato sia a MC che a RCU. Tuttavia, la stima dell'effetto per MICI era significativamente più prudente negli studi pubblicati dopo il 2000. Esposizioni più lunghe erano associate a un aumento del rischio. Queste associazioni possono essere biologicamente plausibili, dato che gli estrogeni possiedono proprietà antinfiammatorie e immunomodulanti.

Specie Helicobacter^{42,43}

L' *Helicobacter pylori* gastrico era associato a MC e RCU^{42,43}. L'effetto protettivo è stato maggiore per i bambini rispetto agli adulti. Questa associazione ha possibili spiegazioni biologiche, tra cui una ridotta infiammazione intestinale attraverso il recettore Toll-like 2 e la produzione di interleuchina 10, l'inibizione della produzione di interferone di tipo I e interleuchina 12 e l'accumulo di cellule T regolatrici.

Microbiota intestinale

Di recente, il potenziale ruolo del microbioma nello sviluppo, nella progressione e nel trattamento delle MICI è stato oggetto di notevole interesse e ricerca. Di conseguenza, c'è stato molto interesse per i possibili benefici degli interventi di modulazione del microbioma, come probiotici, prebiotici, antibiotici, trapianto di microbiota fecale e manipolazione genica nel trattamento delle MICI⁴⁴.

La disbiosi dei batteri intestinali, con squilibri di funghi o virus, contribuisce allo sviluppo dell'infiammazione intestinale, che era stata precedentemente confermata da evidenze cliniche e sperimentali^{45,46}. Tipicamente, gli studi sul microbioma nelle MICI sono stati coerenti nel trovare una diminuzione della diversità microbica nei pazienti rispetto ai controlli sani e sono state identificate alterazioni specifiche nella composizione del microbiota.

Sia i pazienti con MC che quelli con CU contengono meno *Bacteroidetes* e *Firmicutes* phyla (in particolare *Clostridium*) e significativamente più *Proteobacteria* phyla⁴⁷.

In totale, nove fattori ambientali di rischio (fumo, vita urbana, appendicectomia, tonsillectomia, antibiotici, contraccettivi orali, bibite, carenza di vitamina D, non HPL-EHS) e sette fattori ambientali protettivi (attività fisica, allattamento al seno, condivisione del letto, tè, alti livelli di folati, livelli elevati di vitamina D, *H. pylori*) hanno mostrato evidenze epidemiologiche significative⁴¹.

FATTORI GENETICI

Sono stati fatti enormi passi avanti nella comprensione delle MICI grazie ai progressi tecnologici nell'analisi e nel sequenziamento del DNA^{48,49}

L'era della moderna ricerca genetica sulle MICI è iniziata nel 2001 con la scoperta di NOD2, il primo gene di suscettibilità per MC.

Il miglioramento dei test genetici e delle tecnologie di analisi ha consentito il completamento di molti studi di associazione dell'intero genoma su vasta scala (GWAS), in grado di identificare i polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) all'interno delle popolazioni in esame.

Uno dei GWAS più recenti poteva contare su una coorte estesa di 86.640 individui europei e 9.846 di origine asiatica⁵⁰.

In sintesi, è stata condotta un'indagine di associazione transetnica nella quale sono stati identificati trentotto nuovi loci di rischio rispetto ai 163 precedentemente noti, portando a duecento il numero di loci suscettibili alle MICI⁵¹⁻⁵⁴: la maggior parte di essi sono stati associati sia al morbo di Crohn che alla colite ulcerosa. I restanti sono stati classificati come specifici rispettivamente per la malattia di Crohn o per la rettocolite ulcerosa.

Gli autori riportano come precedenti studi GWAS abbiano segnalato la presenza di fattori di rischio genetico all'interno di diversi processi biologici quali immunità innata, segnalazione delle cellule T e funzione di barriera epiteliale.

Il processo di autofagia è implicato nella patogenesi del MC per via dell'identificazione di due geni di suscettibilità, ATG16L1 e IRGM. È coinvolta nell'omeostasi intracellulare, contribuisce alla degradazione e al riutilizzo del contenuto citosolico e degli organelli, nonché alla resistenza alle infezioni e alla rimozione di microbi⁵⁵.

Allo stesso modo, l'importanza della funzione di barriera epiteliale nella patogenesi delle MICI (in precedenza evidenziata dalle associazioni con LAMB1 e HNF4 α) è sottolineata dalla nuova associazione all'OSMR, che modula una risposta protettiva della barriera dell'ospite nell'infiammazione intestinale.

Un altro gene di nota coinvolto è PTGS2: codifica per COX-2, un enzima che converte l'acido arachidonico in prostaglandine e che è il bersaglio dei farmaci antinfiammatori non steroidei. Un tempo si pensava che le prostaglandine fossero esclusivamente pro-infiammatorie (da cui il soprannome antinfiammatorio dei FANS), sebbene ora vi siano prove crescenti che alcune possano svolgere importanti ruoli antinfiammatori inibendo l'attivazione dei linfociti T e promuovendo lo sviluppo dei linfociti T regolatori. Coerentemente con questo, i FANS sono generalmente evitati nelle MICI poiché sono noti per accelerare le riacutizzazioni della malattia.

A parte le proprietà pro-infiammatorie accertate delle citochine implicate nella patogenesi delle MICI cioè TNF- α , interleuchina (IL)-12/23, IL-1 α , IL-1 β , IL-18 e IL-33, un numero crescente di prove indica che questi mediatori sono necessari per il mantenimento dell'omeostasi della mucosa gestendo efficacemente il microbiota, nonché proteggendo e

ripristinando l'integrità della barriera epiteliale. In questo scenario, la stessa citochina può possedere sia le classiche proprietà pro-infiammatorie, sia funzioni protettive e antinfiammatorie, che dipendono principalmente dalla presenza di cellule portatrici di recettori durante lo stato di malattia dell'ospite.⁵⁶

Infine, è stata recentemente descritta una significativa associazione tra MICI e il gene IL23R⁵⁷: esso codifica per una subunità del recettore per la citochina pro-infiammatoria interleuchina (IL)-23, un peptide coinvolto nella genesi delle cellule Th17. Il percorso Th17 e IL-23 è ben consolidato nella patogenesi dell'MICI.

1.4. Sintomatologia e Complicanze

L'andamento clinico delle malattie infiammatorie croniche intestinali è un loro aspetto distintivo: fasi di riacutizzazione, con comparsa dei sintomi ed eventuale resistenza alle terapie somministrate, si alternano a periodi di remissione, con sintomatologia lieve o assente anche per mesi o anni.

I quadri clinici delle due forme principali di MICI, la Rettocolite ulcerosa (RCU) e il Morbo di Crohn (MC), sono per molti aspetti sovrapponibili e difficilmente distinguibili. Sebbene segni e sintomi possano variare da persona a persona, i più comuni sono: dolore e crampi addominali, diarrea persistente, sangue nelle feci, ridotto senso dell'appetito e perdita di peso. Meno frequentemente possono essere presenti febbre, dolore articolare ed eruzioni cutanee.

Mentre la maggior parte dei pazienti con RCU ha un decorso lieve-moderato, circa il 10-15% di essi presenta un decorso grave della malattia con morbilità significativa e frequenti riacutizzazioni e ospedalizzazioni, che richiedono terapie immunosoppressive e corticosteroidi e impongono un importante impatto economico⁵⁸.

Nella GE la presentazione clinica dipende dal sito gastrointestinale coinvolto, nonché dall'estensione e dalla profondità dell'infiammazione eosinofila attraverso la parete intestinale.

La variante mucosa può presentarsi con nausea, vomito, dolore addominale, diarrea e perdita di peso. Quella muscolare con ostruzione e perforazione intestinale. Infine, la tipologia sottosierosa, più rara, può presentarsi con ascite e distensione addominale^{12,59}.

La stanchezza è un sintomo comune, debilitante e gravoso, sperimentato dalle persone con MICI. La natura soggettiva e complessa della fatica può spesso ostacolarne la gestione e la comprensione da parte del personale sanitario. L'efficacia e la sicurezza dei trattamenti

farmacologici per la fatica nelle MICI non sono ancora state stabilite attraverso una revisione sistematica degli studi.⁶⁰

Fra le complicanze riscontrate si distinguono stenosi intestinali, fistole ai tessuti o agli organi circostanti e ascessi, in particolare in presenza di Morbo di Crohn. Altre condizioni che possono insorgere sia in presenza di MC che di RCU includono il cancro del colon-retto, il malassorbimento dei nutrienti, con conseguente comparsa di uno stato di malnutrizione, e un'ampia serie di manifestazioni extra-intestinali (es. artralgie, lesioni dermatologiche, uveite)⁶¹.

A livello nutrizionale potrebbero presentarsi deficit di micronutrienti in grado di indurre la comparsa di un quadro di anemia, ritardo della crescita (se l'esordio avviene in età evolutiva) e fragilità ossea. Studi recenti si sono concentrati sulla vitamina D, che insieme al suo recettore potrebbe essere dotata di proprietà immunomodulanti.

In presenza di GE l'albumina sierica può risultare bassa a causa di un'enteropatia proteino-disperdente; inoltre può presentarsi anemia sideropenica per ridotto assorbimento del ferro a livello intestinale o per emorragia gastrointestinale occulta, specialmente nel sottotipo che colpisce la mucosa¹².

STOMIA: nei casi in cui, specialmente in presenza di MC, la funzionalità anale risulta essere molto compromessa, o in alternativa se l'ano è sede principale del processo infiammatorio, di fistole e ascessi, può rivelarsi inevitabile l'asportazione dell'ano con confezionamento di un'ileostomia per l'evacuazione delle feci.

SINDROME DELL'INTESTINO CORTO: è una problematica che si sviluppa in pazienti sottoposti a molteplici interventi chirurgici di resezione intestinale, nei quali la lunghezza residua della porzione funzionante è inferiore ai 200cm. Essa, se non gestita con urgenza, evolve nella forma più estrema, l'insufficienza intestinale, condizione incompatibile con la vita.

CANCRO COLON-RETTO: il processo infiammatorio cronico intestinale, inoltre, espone nel tempo ad un aumentato rischio di cancro coloretale⁶². Il rischio di sviluppare un tumore in sede è raddoppiato in presenza di MICI rispetto alla popolazione generale.

I livelli aumentati di ossidanti nel tessuto infiammato causano la morte cellulare o mutazioni nelle cellule epiteliali che, a loro volta, possono avviare la crescita neoplastica. L'infiammazione persistente si sviluppa e probabilmente modella il microambiente tumorale con la presenza aggiuntiva di vasi sanguigni e cellule fibroblastiche⁶³.

1.5. Diagnosi^{64,65}

La diagnosi di MICI è in genere un'operazione difficoltosa. Sono infatti patologie complesse da identificare, soprattutto per l'ampia varietà di quadri clinici con cui possono presentarsi, con manifestazioni intra- ed extra-intestinali molto diverse fra loro.

Per questo motivo è facile che vengano diagnosticate in ritardo, anche mesi o anni dopo la comparsa dei primi sintomi.

Sottoporsi a controlli periodici potrebbe essere in grado di evitare la progressione della malattia e l'accumulo dei danni.

Si effettua diagnosi di MICI sulla base delle informazioni ottenute nel corso del colloquio medico, dei segni caratteristici delle MICI rilevabili tramite esame obiettivo e degli esiti di esami strumentali e bio-umorali.

Dolore addominale cronico, diarrea, feci sanguinolente, perdita di peso, febbre e lesioni anali dovrebbero far sospettare della presenza di MICI, specialmente in pazienti giovani.

Le modalità attuali per valutare l'attività della malattia includono la colonscopia, gli strumenti di valutazione clinica, i biomarcatori sierici, i biomarcatori fecali e gli esami di imaging come l'enterografia TC⁶⁶.

ILEOCOLONSCOPIA

La valutazione endoscopica con ileocolonoscopia è il gold standard ma è invasiva, costosa e richiede tempo.

Esistono molti biomarcatori disponibili in commercio che possono essere utilizzati per valutare lo stato della malattia nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale (MICI), quelli più ampiamente adottati sono la proteina C-reattiva (PCR) e la calprotectina fecale (FC)⁶⁶.

PCR

La PCR non è un marker specifico per l'infiammazione intestinale: può rivelarsi utile poiché si assiste a rapido aumento e diminuzione dei livelli rispettivamente con l'inizio e la risoluzione degli stati infiammatori.

Tuttavia, non predice in modo affidabile la recidiva postoperatoria nel MC. Proprio come postulato nella CU attiva con PCR normale, l'infiammazione precoce nella recidiva postoperatoria potrebbe non essere rilevabile utilizzando la PCR a causa della mancanza di infiammazione transmurale.

FC

Negli ultimi decenni ha ricevuto molta attenzione un secondo approccio conservativo per la diagnosi e la gestione non invasiva delle MICI: si tratta della calprotectina fecale⁶⁴.

Secondo i risultati di alcuni studi, la calprotectina fecale può essere considerata un biomarcatore per differenziare tra IBS e disturbi gastrointestinali organici. In uno studio condotto in forma di metanalisi su 2.822 pazienti con MICI la calprotectina fecale ha mostrato una sensibilità complessiva dell'85% e una specificità del 75% nella diagnosi della malattia attiva. L'analisi per sottogruppi ha rivelato che la FC ha ottenuto risultati migliori nella RCU rispetto alla MC. Esaminando i livelli di cut-off ottimali di FC, la migliore sensibilità (90,6%) è stata raggiunta a 50 µg/g, mentre la migliore specificità (78,2%) è stata trovata a livelli >100 µg/g.

Questa metanalisi ha dimostrato che negli adulti, FC è un test di laboratorio affidabile per valutare l'attività endoscopica in MICI. Le sue prestazioni sono migliori in RCU rispetto a MC.⁶⁷

Nonostante diversi risultati promettenti, studi recenti hanno riportato tassi di sensibilità e specificità inferiori per la calprotectina fecale per predire la remissione endoscopica e istologica. Pertanto, nonostante la sua facilità di misurazione, la calprotectina fecale non può essere considerata un'alternativa affidabile per la colonscopia nella valutazione dell'attività endoscopica delle MICI.

MICRO-RNA

Una terza opzione sono i microRNA (miRNA), una classe di molecole di RNA a filamento singolo non codificanti costituite da 18-22 nucleotidi.

In un primo studio condotto nel 2008, Wu et al. sono stati i primi a mettere in relazione i miRNA con le MICI⁶⁸: è stato scoperto che essi regolano l'espressione delle chemochine derivate dalle cellule epiteliali del colon

Successivamente, cambiamenti nei profili di espressione dei miRNA sono stati affrontati per applicazioni nella diagnosi precoce, nonché nella prognosi, nella classificazione diagnostica e nella previsione della risposta ai farmaci⁶³ e sono stati identificati sia come biomarcatori diagnostici che come target terapeutici⁶⁹.

Alcune condizioni comuni associate all'eosinofilia intestinale sono le malattie autoimmuni come MICI o celiachia, le reazioni ai farmaci, il trapianto di organi solidi, le infezioni (parassitarie, amebiche, fungine), le vasculiti e la sindrome ipereosinofila (HES).

Non tutti i disturbi sopra elencati sono oggetto del presente lavoro di tesi, ma è necessario considerarli nella diagnosi differenziale delle malattie eosinofile primarie⁷⁰.

In assenza di marcatori biologici, la diagnosi di GE si basa sul riscontro dei sintomi clinici con le caratteristiche istologiche peculiari degli EGID, dopo aver escluso le cause secondarie di infiammazione eosinofila del tratto gastrointestinale¹².

I risultati di laboratorio indicano come ulteriore fattore diagnostico la presenza di eosinofilia nel sangue periferico, riscontrabile nel 20-80% dei pazienti⁷¹.

Quando si effettuano biopsie è raccomandato prelevare un totale di almeno quattro campioni dallo stomaco e dall'intestino tenue, compresa la mucosa macroscopicamente normale¹² poiché anch'essa può essere infiltrata da eosinofili.

La TC è preziosa per rilevare le anomalie della parete gastrointestinale, tra cui restringimento irregolare, ispessimento della parete intestinale e ascite.

Infine, in presenza di ascite, l'analisi del liquido per la conta eosinofila è un ulteriore indice diagnostico valido².

1.6. Terapia^{56,72}

Essendo tuttora sconosciuta l'esatta patogenesi di MICI, non esiste un trattamento in grado di colpire all'origine il fattore causale che determini una completa guarigione dalla malattia, pertanto, le terapie odierne si basano principalmente sull'inattivazione del sistema immunitario²⁷.

Le MICI, essendo malattie croniche, richiedono in genere cure mediche per tutta la vita. La gestione dei pazienti MICI, secondo alcune stime statistiche, risulta non essere sotto controllo⁷³.

Molteplici vie infiammatorie sono attive contemporaneamente nella mucosa intestinale⁵⁶, pertanto, bloccarle singolarmente – come si pratica attualmente con monoterapie mirate, come i farmaci biologici – potrebbe non essere sufficiente per ottenere un controllo adeguato sull'infiammazione.

La guarigione endoscopica è stata proposta come l'obiettivo finale da perseguire, poiché ha dimostrato di essere correlata a migliori risultati a lungo termine sia nella MC che nella RCU⁵⁶. I benefici associati alla guarigione istologica sono stati riconosciuti anche in termini di riduzione della ricaduta clinica⁷⁴.

La linea terapeutica primaria si basa sulla somministrazione di farmaci antiinfiammatori che hanno il duplice obiettivo di controllare l'infiammazione durante i periodi di riacutizzazione e prolungare la fase di remissione.

L'intervento chirurgico si rivela indispensabile quando la terapia farmacologica è inefficace nel mantenere sotto controllo la patologia.

In generale, si ricorre alla chirurgia in misura maggiore nei pazienti con MC piuttosto che in quelli con RCU.

Un approccio dinamico, basato sull'uso di terapie combinate e sequenziali, potrebbe rappresentare, nel prossimo futuro, un modo per migliorarne l'efficacia, insieme alla scoperta di nuovi meccanismi d'azione, ai progressi della medicina personalizzata e all'implementazione di nuovi target e strategie terapeutiche.

FARMACO-TERAPIA

La terapia medica farmacologica disponibile attualmente per le MICI include antinfiammatori come mesalamina o sulfasalazina, antibiotici, corticosteroidi, immunomodulatori e farmaci biologici, utilizzati singolarmente o in combinazione.

Ogni strategia di trattamento comporta il rischio di effetti avversi e potrebbe non gestire adeguatamente la malattia del paziente.

In uno studio di riferimento le classi di farmaci incluse nella ricerca erano corticosteroidi (es. budesonide, prednisone), immunomodulatori (es. azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato), antinfiammatori (es. mesalamina, sulfasalazina), antibiotici (es. rifaximina), e biologici (ad es. infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, ustekinumab, vedolizumab). I risultati suggeriscono come le terapie comunemente utilizzate non siano correlate a un aumento del rischio di infezioni gravi nei primi mesi di trattamento.⁷⁵

Uno dei principali problemi associati alle terapie biologiche è il notevole tasso di perdita di risposta secondaria, che impedisce a molti pazienti di raggiungere una remissione stabile e duratura e, quindi, li espone alla progressione del danno associata all'attività della malattia⁵⁶

In effetti, non è stato dimostrato se un farmaco più efficace nell'indurre la remissione sarà anche più efficace nel mantenerla a lungo termine.

L'idea generale qui suggerita è che il trattamento delle MICI deve essere migliorato non solo acquisendo nuovi farmaci con diversi meccanismi d'azione, ma anche sviluppando nuove strategie terapeutiche per ottimizzare l'efficacia.

All'interno rispettivamente di un lavoro di revisione sistematica, e di una metanalisi, è stato riscontrato come infliximab abbia avuto un'efficacia significativa di remissione dei sintomi in pazienti resistenti ai farmaci biologici, mentre ustekinumab e tofacitinib hanno raggiunto un effetto terapeutico maggiore nei pazienti con precedente esposizione agli antagonisti del TNF, per induzione della remissione e il miglioramento endoscopico nei pazienti con rettocolite ulcerosa grave⁷⁶.

Nella GE il trattamento comprende diete di eliminazione (principalmente empiriche o elementari) e/o farmaci diversi, a seconda del segmento gastrointestinale coinvolto dal processo infiammatorio: steroidi sistemici locali o orali se limitata al duodeno; steroidi sistemici orali se presente interessamento dell'intestino tenue inferiore e/o del colon.

I corticosteroidi e i glucocorticoidi sono la terapia farmacologica primaria per la gastroenterite eosinofila².

La dose di steroidi deve essere ridotta rapidamente quando utilizzati per un periodo superiore alle due settimane^{77,78}.

Altre opzioni terapeutiche includono: inibitori dei leucotrieni (montelukast), stabilizzatori dei mastociti (cromolyn orale), inibitori dell'interleuchina-5, Ketotifene, farmaci immunosoppressori, agenti biologici includono vedolizumab, mepolizumab (anticorpi anti-interleuchina-5) e omalizumab (anticorpo monoclonale anti-IgE)^{16,79}.

Il trattamento di prima linea per l'induzione della remissione comprende la dieta di eliminazione e/o gli steroidi, mentre la terapia di mantenimento è adattata all'individuo¹².

L'eliminazione empirica del cibo nella dieta giustifica ulteriori studi per i risultati a lungo termine e l'efficacia nel paziente adulto^{10,80}.

Nella popolazione pediatrica la prima linea terapeutica è la restrizione dei gruppi alimentari, messa in pratica tramite la somministrazione di diete speciali di esclusione, associata o meno a corticosteroidi. Si rivela essenziale monitorare la risposta al trattamento dato che alcuni casi possono ricadere o sviluppare resistenza agli steroidi⁸¹. Il principale limite della terapia dietetica è la compliance del paziente.

Capitolo 2

Terapia nutrizionale associata alle MICI

In linea con gli studi del corso di Laurea di Dietistica, si è scelto di rivolgere particolare attenzione alla gestione nutrizionale del paziente con MICI.

La cura della persona attraverso l'alimentazione è un aspetto che oggi giorno sta prendendo sempre più piede all'interno dell'ambiente sanitario: un numero crescente di articoli scientificamente validati ne rivela l'efficacia come terapia primaria o di supporto, per qualsiasi patologia e le MICI non fanno eccezione.

Come riportato nel capitolo precedente, si è visto come vari studi includano l'alimentazione fra gli eventuali fattori di rischio per lo sviluppo della patologia infiammatoria cronica intestinale.

È stata effettuata una revisione degli articoli che fanno riferimento ai fabbisogni calorici-proteici indotti dallo stato di malattia e, in particolare, alle possibili conseguenze di uno stato di malnutrizione, aspetto critico da non sottovalutare.

Infine, sono stati presi in esame alcuni studi che hanno ricercato un eventuale effetto terapeutico nella somministrazione di diete speciali a pazienti con MICI.

Attraverso un'attenta analisi della letteratura, è stata raccolta una lista di raccomandazioni nutrizionali relative alle diverse fasi di malattia (acuta, transizione e remissione) per garantire il raggiungimento dei fabbisogni ed evitare, o quanto meno ridurre, l'impatto di eventuali complicanze legate alla comparsa di uno stato di malnutrizione.

2.1. Fabbisogni nutrizionali

In generale, il fabbisogno energetico nei pazienti con MICI è simile a quello della popolazione sana, pertanto, l'apporto dovrebbe essere in linea con quest'ultimo.²³

A chiarimento di questa affermazione ci si pone i seguenti 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.

Gli studi che hanno esaminato il dispendio energetico in pazienti con MICI sono ridotti e contano su un campione molto limitato di pazienti. È verosimile un aumento dell'attività metabolica in momenti di riacutizzazione della MICI rispetto alla fase di remissione negli adulti⁸², considerando che i sintomi sistemici associati (febbre e tachicardia) sono comuni. Tuttavia, è probabile che un aumento del metabolismo basale sia compensato dalla riduzione dell'attività fisica.

Una significativa riduzione dell'apporto dietetico è comune nella MICI acuta e può determinare un bilancio energetico negativo, innescando un quadro di malnutrizione.

Il fabbisogno proteico è maggiore nella fase attiva di malattia, per cui gli apporti vanno incrementati a 1.2-1.5 g/kg/giorno negli adulti, rispetto ai 1g/kg/giorno raccomandati per la popolazione sana, ai quali si può fare riferimento durante la fase di remissione.

Il grado del catabolismo proteico dovuto alla malattia infiammatoria induce una riduzione della massa magra a favore di quella grassa con una tendenza all'obesità. Questo può accadere a causa di un'assunzione alimentare insufficiente, di un aumento della velocità di turnover proteico e della perdita intestinale di nutrienti durante le fasi di riacutizzazione o per effetto della terapia farmacologica. I corticosteroidi aumentano la dispersione proteica nei bambini⁸³ e negli adulti con MC. Una soluzione potrebbe rivelarsi la somministrazione di formule a composizione elementare o polimerica per gestire un quadro di MC o, in alternativa, come terapia di supporto nutrizionale poichè contribuisce a ridurre la proteolisi e a preservare e incrementare la massa magra sia nella popolazione pediatrica che in quella adulta^{84,85}.

Per quanto riguarda il fabbisogno di micronutrienti, come prima raccomandazione, si consiglia di attenersi ai livelli di assunzione di riferimento indicati all'interno dei LARN. I pazienti dovrebbero essere sottoposti a screening periodici per identificare precocemente eventuali deficit, in quanto sono molto comuni in presenza di MICI.

Dovrebbe essere instaurato anche un supporto a base di integratori multivitaminici e oligoelementi per garantire la copertura del fabbisogno.

Due cause accertate alla base di eventuali stati carenziali di micronutrienti sono il malassorbimento intestinale e un'assunzione dietetica ridotta per anoressia associata all'attività di malattia.

È importante sottolineare come nei risultati delle analisi di laboratorio inerenti ai livelli ematici di vitamine e oligoelementi, molti valori plasmatici o biomarcatori rilevati fossero proteine reattive di fase acuta. Le loro concentrazioni sieriche, pertanto, possono aumentare o diminuire come conseguenza della risposta infiammatoria. Per esempio, ferritina e rame aumentano, mentre folati, selenio e zinco si riducono in corso di infiammazione.

Alcuni autori hanno esaminato lo stato nutrizionale di pazienti in fase di remissione clinica e sono stati identificati deficit di una varietà di micronutrienti⁸⁶, i quali possono essere presenti anche in soggetti apparentemente ben nutriti.

Un supplemento multivitaminico giornaliero può correggere la maggior parte degli stati carenziali, ma non è garanzia di sicurezza, soprattutto nel lungo termine; ferro, zinco e vitamina D richiedono probabilmente specifici schemi di sostituzione⁸⁷.

Fra le complicanze dovute a carenza di micronutrienti sono incluse anemia, compromissione della crescita e fragilità ossea.

Tutti i pazienti con MICI, indipendentemente dall'età, devono essere sottoposti a screening per la presenza di anemia, di cui la tipologia principale è quella sideropenica⁸⁸. L'anemia è considerata la manifestazione extraintestinale più frequente, in grado di complicare il decorso di RCU e di MC.

La supplementazione di ferro è raccomandata in tutti i pazienti con MICI in presenza di accertata carenza del minerale: l'obiettivo è la normalizzazione dell'emoglobina e dei depositi marziali

Quando eseguita per bocca, dovrebbe essere considerata come trattamento di prima linea nei pazienti con lieve anemia e la cui malattia sia clinicamente inattiva. L'integrazione per via endovenosa dovrebbe invece essere somministrata come terapia primaria in presenza di MICI in fase attiva, di pregressa intolleranza al ferro per bocca e di emoglobina inferiore a 100 g/L.

I risultati di questa metanalisi dimostrano come le concentrazioni sieriche di folati dei pazienti con MICI fossero significativamente inferiori a quelle dei gruppi di controllo. Tuttavia, non sono state osservate differenze sostanziali nelle concentrazioni sieriche di vitamina B12 tra i pazienti patologici e i controlli sani⁵².

Una recente revisione sistematica ha considerato la letteratura esistente per prevalenza, fattori di rischio, valutazione e gestione della carenza di vitamina B12 nella MICI⁸⁹.

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

2.2. Malnutrizione

La malnutrizione è considerata a tutti gli effetti una condizione patologica, innescata da un'insufficiente o eccessivo apporto di nutrienti rispetto ai reali fabbisogni

dell'organismo: spesso nasce come conseguenza di ulteriori morbilità, per le quali rappresenta un fattore prognostico negativo in quanto "malattia nella malattia".

Nel caso di MICI si parla generalmente di malnutrizione "per difetto" e i principali fattori responsabili della sua comparsa sono la riduzione degli apporti orali, il malassorbimento, le aumentate perdite intestinali, gli aumentati fabbisogni calorici-proteici e l'interazione fra farmaci e nutrienti.

Fra le conseguenze che più spesso si associano allo stato di malnutrizione invece sono inclusi il ritardo di crescita in pazienti pediatrici, un aumentato rischio di infezioni, l'elevata morbilità durante e dopo chirurgia, tempi di guarigione più lunghi, alterate funzioni gastro-intestinali.

Un rischio nutrizionale "severo" è stato definito dal gruppo di lavoro ESPEN (2006) come il verificarsi di almeno uno tra i seguenti criteri: calo ponderale >10-15% rispetto al peso iniziale entro sei mesi, BMI <18,5 kg/m², albumina sierica <30 g/l (in assenza di disfunzione epatica o renale).

I pazienti affetti da MICI, in quanto popolazione ad alto rischio di sviluppare malnutrizione, devono essere sottoposti a screening nutrizionali periodici, a partire dal momento in cui viene fatta diagnosi: se documentata deve essere adeguatamente trattata, in quanto correlata a prognosi peggiore, aumentato rischio di complicanze, di mortalità, di ospedalizzazione in urgenza, di ricoveri ospedalieri per infezione e a peggior qualità della vita.²³

Nella MICI la malnutrizione è comune sia alla popolazione adulta che pediatrica, si registra principalmente nelle fasi di attività della malattia, con frequenza maggiore nei pazienti con MC rispetto a quelli con RCU⁹⁰: questo a causa della peculiarità del morbo di Crohn di interessare qualsiasi porzione del tratto gastrointestinale, a differenza della RCU, che è limitata al colon e ha effetti diretti di minore entità sull'assorbimento dei nutrienti.

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, la salvaguardia della crescita e dello sviluppo.²³

La malnutrizione nel MC infantile è comune alla diagnosi e può persistere nonostante il trattamento della malattia⁹¹. Anche i bambini con RCU sono a rischio, la differenza è che i deficit nutrizionali potrebbero non risultare immediatamente evidenti sulla base della sola valutazione antropometrica⁹². Sebbene esista una varietà di strumenti di screening, questi

ultimi hanno dimostrato una scarsa capacità di intercettare alcuni livelli di rischio nutrizionale nei bambini con MICI⁹³. La malnutrizione nella popolazione pediatrica è causa di ritardo dello sviluppo puberale e di rallentamento della velocità di crescita che può portare irreversibilmente a bassa statura in età adulta⁹⁴.

2.3. Raccomandazioni nutrizionali in corso di malattia

In questa sezione è stata eseguita una sintesi e una rielaborazione delle quaranta raccomandazioni nutrizionali contenute all'interno del documento "Linee Guida ESPEN 2017 per la nutrizione clinica nelle MICI"²³.

È noto come il decorso clinico si componga di una fase attiva di malattia, con comparsa dei sintomi, e di una fase di remissione, in cui si assiste a un rientro della peculiare sintomatologia e al recupero di condizioni di vita accettabili.

Mentre per i pazienti in remissione le raccomandazioni nutrizionali non si discostano significativamente da quelle valide per la popolazione generale, in fase di riacutizzazione la questione è diversa.

Vengono aggiunti specifici accorgimenti per fare fronte alla varietà dei quadri clinici che potrebbero manifestarsi, a ciascuno dei quali la terapia nutrizionale cerca di adattarsi al meglio mediante gli strumenti a sua disposizione, per garantire un supporto efficace nella gestione del paziente con MICI.

Oltre a definire le varie componenti della terapia nutrizionale, gli strumenti di cui essa si avvale e l'adattamento ai quadri clinici più comuni in fase attiva di malattia, spazio è stato dedicato anche ad un certo numero di studi che ha indagato l'eventuale effetto terapeutico prodotto dalla somministrazione di diete speciali ai pazienti con MICI.

Indicazioni in presenza di quadri clinici comuni in fase attiva di malattia

STENOSI: in pazienti con MC, in presenza di rigidità e/o stenosi intestinale in combinazione con sintomi ostruttivi, sono raccomandate diete a consistenza modificata a basso contenuto di fibre insolubili anche se non sono presenti sufficienti dati a sostegno di questo approccio empirico. In presenza di sintomi può rivelarsi indispensabile adattare la dieta ad una consistenza morbida o semiliquida, ad elevata densità energetica o, in alternativa, ricorrere alla nutrizione enterale (post-stenotica).

DIARREA: in caso di diarrea severa o di digiuno-ileostomia, con abbondanti perdite di liquidi, è necessario monitorare il bilancio dei fluidi e la concentrazione di sodio presente

nelle urine. Il recupero dei liquidi deve essere stabilito di conseguenza (riducendo il volume dei fluidi ipotonici e aumentando quello delle soluzioni ipertoniche), considerando le eventuali intolleranze alimentari che possono favorirne la perdita.

STOMIA: se presente stomia, con perdite superiori alla norma, può essere necessario il ripristino dei livelli idroelettrolitici per via parenterale.

Nei pazienti (in età adulta e pediatrica) con malattia in fase di attività e in trattamento steroideo, i livelli plasmatici di calcio e vitamina D devono essere monitorati e integrati, ove necessario, per prevenire la riduzione della densità ossea.

I pazienti con MICI e iperossaluria spesso presentano anche malassorbimento lipidico: le cause più comuni di malassorbimento di acidi biliari nella MC sono la resezione ileale e l'infiammazione dell'ileo terminale.

SINDROME DA RIALIMENTAZIONE: Nei pazienti con MC in cui l'alimentazione è risultata drasticamente ridotta per molti giorni, vanno adottate le misure standard per prevenire la sindrome da rialimentazione, in particolare rispetto all'integrazione di fosfato e di tiamina.

OBESITÀ: i pazienti obesi con MICI dovrebbero essere incoraggiati al calo ponderale solamente nelle fasi di stabile remissione della malattia, in accordo alle linee guida correnti in tema di obesità.

Approcci terapeutici sperimentali mediante somministrazione di diete specifiche

Vari tentativi fondati sulla somministrazione di diete specifiche a pazienti con MICI sono stati eseguiti nel corso del tempo, per valutare l'efficacia di interventi nutrizionali differenti, sia in fase acuta che di remissione, sulla gestione della malattia⁹⁵.

Queste persone presentano in genere 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^{96,97}.

Tuttavia, non esiste al momento alcuna dieta "speciale" in grado di indurre la remissione dei sintomi nei pazienti con MICI in fase attiva: non ci sono conferme provenienti da studi randomizzati relative agli effetti di diete sperimentali quali paleolitica, priva di glutine, a basso tenore di oligo/di/mono - saccaridi e polioli fermentabili (FODMAP) o di diete arricchite con acidi grassi della serie omega-3, sull'insorgenza dell'infiammazione intestinale o sull'induzione della remissione del quadro clinico.

Emerge però un sostanziale comune accordo in merito alla dieta mediterranea come modello alimentare da seguire, specialmente durante la fase di remissione.

Specifiche indicazioni vengono aggiunte in merito alla fase attiva di malattia; il consiglio è quello di seguire, alla comparsa dei sintomi, una dieta a basso o nullo contenuto di fibre (a basso residuo o senza scorie) e priva di lattosio per ridurre l'attività peristaltica e i fenomeni osmotici intestinali.

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

Si tratta di eliminare temporaneamente solo gli alimenti non tollerati, ovvero quelli in corrispondenza dei quali, in seguito alla loro assunzione, derivi un peggioramento della sintomatologia.

Di pari passo con la remissione dei sintomi si dimostra auspicabile la graduale reintroduzione dei vegetali, poiché una protratta carenza di fibre rappresenta un fattore prognostico negativo.

PUFA OMEGA-3

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

Alcune revisioni sistematiche presenti in letteratura hanno dimostrato che l'integrazione della dieta con acidi grassi omega-3 è inefficace nel mantenimento della remissione dei pazienti con RCU^{98,99}.

L'ultima revisione di Cochrane¹⁰⁰ ha concluso che essi sono probabilmente inefficaci per il mantenimento della remissione nella MC.

PROBIOTICI

La terapia con probiotici dovrebbe essere considerata per il mantenimento della remissione nella RCU ma non in presenza di MC, anche in fase attiva.

Indicando la direzione di un trattamento prebiotico e/o probiotico per supportare la gestione delle MICI. Ripristinare la disbiosi in MC e RCU aumentando la colonizzazione di organismi produttori di butirrato sembra promettente²⁷.

DIETE DI ELIMINAZIONE

Sono modelli dietetici caratterizzati dall'esclusione di diversi o singoli alimenti (grano, latticini, soia, uova, frutta a guscio e pesce in primis), ai quali si ricorre allo scopo di gestire un'allergia o un'intolleranza verso il cibo.

Inizialmente si procede con l'esclusione contemporanea dalla dieta di tutti gli alimenti identificati come possibili agenti eziologici, al fine di promuovere una remissione della sintomatologia. Successivamente, dopo averli reinseriti uno alla volta, si osserva in

concomitanza di quale alimento assunto ricompare un peggioramento dei sintomi, per identificare il fattore responsabile.

L'intuizione che alcuni alimenti potessero influire sullo sviluppo e la progressione delle MICI ha condotto al ricorso a queste diete come approccio empirico, per valutarne l'effetto sulla remissione della sintomatologia caratteristica.

La maggior parte delle informazioni disponibili in letteratura deriva tuttavia da casi clinici individuali, giudicati di bassa qualità metodologica.

La dieta di eliminazione specifica per il morbo di Crohn (CDED), sviluppata da un gruppo di ricerca israeliano, rappresenta un modello alimentare che può essere abbinato con la nutrizione enterale, somministrata sotto forma di formula polimerica in grado di integrare fino al 50% del fabbisogno calorico totale.

Essa esclude tutti i cibi (quali carne lavorata o affumicata, cibo in scatola, latticini e bevande zuccherate) ritenuti in grado di provocare l'innescò di un processo infiammatorio, alterare la composizione del microbiota e la permeabilità intestinale o compromettere l'immunità innata specifica dell'intestino. Sigillo et al. ne hanno confermato l'efficacia, evidenziando un tasso di remissione del 70% nei bambini e del 69% negli adulti con MC attivo¹⁰¹. Un secondo studio dello stesso gruppo di lavoro ha mostrato come la CDED fosse vantaggiosa anche in pazienti con MC che non rispondono alla terapia biologica, anche in seguito a un aumento delle dosi: la remissione in questo caso è stata raggiunta nel 61,9% dei pazienti.

Ulteriori studi isolati con sufficiente validità scientifica suggeriscono come diete di eliminazione degli allergeni possano rappresentare una valida opzione terapeutica per ottenere la remissione della malattia senza l'utilizzo di farmaci, almeno nel breve periodo, all'interno della popolazione pediatrica¹⁰².

Mentre il valore di una dieta di eliminazione è stato stabilito per il trattamento dell'esofagite eosinofila, per il trattamento della GE deve ancora essere confermato.

Gran parte delle informazioni raccolte sul trattamento dietetico della Gastroenterite eosinofila è relativa alla dieta elementare a base di aminoacidi, una formula artificiale priva di qualsiasi capacità antigenica. I risultati mostrano un miglioramento clinico nel 75% dei casi, tuttavia, la remissione istologica, che costituisce l'obiettivo terapeutico primario in quanto oggettivo e riproducibile, è stata valutata solo per una minoranza di pazienti, perché meno di un quarto di essi è stato sottoposto a ripetute biopsie per valutarne l'efficacia.

Nonostante il loro presunto notevole successo, le diete elementari presentano molteplici inconvenienti, inclusa la necessità di evitare tutti i cibi, il sapore sgradevole, il costo elevato e gli effetti psicologici prodotti dalle limitazioni sociali che comportano¹⁰².

A causa di questi fattori limitanti, il vero valore di una dieta di eliminazione per il trattamento della GE non è stato ancora chiarito¹⁰³.

L'utilizzo delle diete di esclusione è stato valutato come strumento per alleviare i sintomi, ma solo pochi studi non controllati riportano l'induzione della remissione¹⁰⁴.

È fortemente raccomandato monitorare attentamente le carenze che potrebbero insorgere a causa di qualsiasi combinazione di alimenti esclusi.

Nutrizione artificiale in fase di MICI

Durante la fase acuta, per la gravità del quadro clinico o per la comparsa di uno stato occlusivo, può rivelarsi inevitabile interrompere l'alimentazione per bocca e ricorrere alla nutrizione artificiale.

Esistono due diverse tipologie di nutrizione artificiale: la nutrizione enterale (NE) e quella parenterale (NP).

Scegliere la tipologia di nutrizione medica più adatta in presenza di MICI può essere un'operazione complessa, che deve tenere conto di più aspetti, fra i quali per esempio la difficoltà del paziente ad alimentarsi, la capacità di assorbimento del tratto gastrointestinale, lo stato nutrizionale e gli obiettivi terapeutici.

NE

Se l'alimentazione spontanea orale risulta essere insufficiente a soddisfare le richieste dell'organismo, deve essere considerata la NE come prima terapia di supporto: la nutrizione enterale, tramite l'utilizzo di formule o supplementi orali, dovrebbe essere sempre preferita alla NP, a patto che non sia completamente controindicata.

Nel caso in cui il paziente con MICI avesse la possibilità di continuare comunque ad alimentarsi per via orale, i supplementi nutrizionali orali (SNO) rappresentano la prima scelta da seguire, nonostante siano una terapia minore.

Utilizzando i SNO è infatti possibile ottenere un apporto supplementare fino a 600 kcal/giorno, senza compromettere la normale assunzione di cibo per bocca.

Se l'alimentazione orale non fosse praticabile allora andrebbe considerata la NE realizzabile mediante un sondino nasogastrico o naso-enterico.

La NE deve essere considerata nei pazienti con tratto gastrointestinale funzionale che non sono in grado di deglutire in sicurezza.

La terapia nutrizionale primaria sotto forma di NE esclusiva andrebbe considerata in tutti i pazienti con MC in fase attiva. Essa costituisce la prima scelta nei pazienti ad alto rischio di effetti collaterali da terapia alternativa quale gli steroidi, in particolare nella popolazione pediatrica.

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

NP

La NP deve essere utilizzata come trattamento esclusivo quando la nutrizione spontanea orale o la NE sono insufficienti, in presenza di segni di ostruzione intestinale e impossibilità di posizionare un accesso nutrizionale oltre il sito in cui è localizzata l'ostruzione, o in presenza di altre complicanze quali perdita anastomotica, fistola intestinale ad alta portata, vomito o diarrea severi.

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 indicata inoltre nei pazienti sottoposti a interventi chirurgici, intolleranti alla NE o in cui la nutrizione non può essere mantenuta per via enterale.

Si sconsiglia il ricorso a NP in presenza di RCU a meno che non coesista insufficienza intestinale.

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

Nutrizione in presenza di fistola

In caso di MC con fistola distale (a livello dell'ileo distale o del colon) a bassa portata il supporto nutrizionale può essere completamente garantito per via enterale (in genere con l'alimentazione orale) mentre con fistola prossimale e/o ad alta portata il supporto nutrizionale deve essere garantito con NP parziale o esclusiva.

I pazienti con MC sono inclini alla formazione di fistole tra diverse porzioni dell'intestino o tra l'intestino ad 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, diminuisca l'insorgenza e la gravità delle fistole^{105,106}.

Nutrizione peri/post – chirurgica

Secondo le Linee Guida sulla nutrizione nel paziente chirurgico elaborata da ESPEN, la maggior parte delle raccomandazioni si applica ugualmente al paziente MICI sottoposto a intervento.

Nella maggior parte dei casi, il digiuno preoperatorio dalla sera precedente non dovrebbe essere praticato. Al contrario può essere applicato un protocollo tipo ERAS per un recupero ottimale delle condizioni post-intervento.

Da un punto di vista metabolico e nutrizionale, gli aspetti chiave della gestione perioperatoria del paziente chirurgico includono: evitare lunghi periodi di digiuno prima dell'operazione, ripristinare l'alimentazione orale il più presto possibile post-intervento, integrare la nutrizione nella gestione generale del paziente, monitorare l'aspetto metabolico (es. controllo glicemico), ridurre i fattori che aggravano il catabolismo correlato allo stress o che compromettono la funzionalità gastrointestinale, mobilitare precocemente il paziente per favorire la sintesi proteica e il recupero della funzione muscolare.

In caso di chirurgia in urgenza la nutrizione artificiale dovrebbe essere iniziata in presenza di malnutrizione, al momento dell'intervento, se si prevede che l'alimentazione per bocca non possa essere ripristinata entro sette giorni dall'operazione.

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

Come indicato nelle linee guida ESPEN per la Chirurgia¹⁰⁷, 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.

Sommario e Conclusioni

L'obiettivo di questo progetto di tesi, come più volte sottolineato, è stato quello di raccogliere un insieme di dati sotto forma di revisione degli articoli presenti in letteratura, per definire un breve quadro clinico generale, il più possibile esaustivo, delle malattie infiammatorie croniche del tratto gastrointestinale. Identificati gli argomenti cardine sui quali concentrare la ricerca, si è scelto di soffermarsi sull'approfondimento della terapia nutrizionale correlata.

Essa rappresenta un ambito sul quale probabilmente sarà disponibile un numero sempre maggiore di articoli e fonti scientificamente validate, allo scopo di migliorare la comprensione e il trattamento di molteplici condizioni patologiche, di cui le MICI costituiscono solo un esempio.

L'analisi degli aspetti nutrizionali ha permesso di riconoscere fattori di rischio e di protezione verso insorgenza, sviluppo e gestione della malattia infiammatoria cronica intestinale.

Dalla revisione della letteratura non è emersa una dieta speciale in grado di promuovere una guarigione completa dalla malattia, sebbene le conoscenze finora acquisite costituiscano basi solide per la ricerca attuale e futura.

Sensibilizzare in merito alla centralità della terapia nutrizionale nella gestione di pazienti con MICI è il secondo intento che questo lavoro di tesi si prefigge, per richiamare attenzione e curiosità su un aspetto così cruciale.

La formazione dei professionisti sanitari, supportata dai continui aggiornamenti della letteratura scientifica, rappresenta una risorsa di inestimabile valore che garantirà ulteriori avanzamenti e previsioni in merito alla gestione di questa tipologia di pazienti, con il comune obiettivo di migliorarne la qualità di vita generale.

Per la redazione della tesi sono stati consultati siti autorevoli in ambito clinico-sanitario, Pubmed Central in primis, oltre che pubblicazioni di alcune riviste che fanno riferimento allo stesso ambito, vedi The Lancet. Viene riportata infine la bibliografia contenente la letteratura scientifica consultata e citata per la stesura di questo documento, accompagnata dai nominativi degli autori artefici di tali risorse.

Per approcciare il singolo argomento sono stati consultati in principio studi di dimensione e impatto maggiori, come revisioni sistematiche e metanalisi quando disponibili, per poi proseguire con la lettura di articoli minori, richiamati occasionalmente all'interno del documento, come ulteriori fonti di approfondimento.

Bibliografia

1. Alatab, S. *et al.* The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* **5**, 17 (2020).
2. Memon, R. J. & Savliwala, M. N. Eosinophilic Gastroenteritis. *Pediatric Gastroenterology: A Color Handbook* 131–134 (2022) doi:10.1201/b16722.
3. Shearer, W. T., Rosenwasser, L. J., Bochner, B. S. & Rothenberg, M. E. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **113**, 11–28 (2004).
4. Jensen, E. T., Martin, C. F., Kappelman, M. D. & Dellon, E. S. Prevalence of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis: Estimates from a national administrative database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **62**, 36 (2016).
5. (1) Convegno per la giornata mondiale delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali - YouTube. <https://www.youtube.com/watch?v=omi7BPhNooY>.
6. Burisch, J. *et al.* Health-care costs of inflammatory bowel disease in a pan-European, community-based, inception cohort during 5 years of follow-up: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* **5**, 454–464 (2020).
7. Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N. & al., et. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* **390**, 2769–2778 (2018).
8. Zhao, M. *et al.* Systematic review with meta-analysis: environmental and dietary differences of inflammatory bowel disease in Eastern and Western populations. *Aliment Pharmacol Ther* **55**, 266–276 (2022).
9. Jensen, E. T., Martin, C. F., Kappelman, M. D. & Dellon, E. S. Prevalence of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis: Estimates from a national administrative database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **62**, 36 (2016).
10. Alhmod, T., Hanson, J. A. & Parasher, G. Eosinophilic Gastroenteritis: An Underdiagnosed Condition. *Dig Dis Sci* **61**, 2585–2592 (2016).
11. Hui, C. K. & Kit Hui, N. A Prospective Study on the Prevalence, Extent of Disease and Outcome of Eosinophilic Gastroenteritis in Patients Presenting with Lower Abdominal Symptoms. *Gut Liver* **12**, 288 (2018).

12. Koutri, E. & Papadopoulou, A. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Childhood. *Ann Nutr Metab* **73**, 18–28 (2018).
13. Ng, S. C. *et al.* Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* **62**, 630–649 (2013).
14. de Lange, K. M. *et al.* Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease. *Nat Genet* **49**, 256 (2017).
15. Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis - ProQuest. <https://www-proquest-com.ezproxy.unibo.it/docview/216865996?accountid=9652>.
16. Uppal, V., Kreiger, P. & Kutsch, E. Eosinophilic gastroenteritis and colitis: A comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* **50**, 175–188 (2016).
17. Kinoshita, Y. *et al.* Recent Progress in the Research of Eosinophilic Esophagitis and Gastroenteritis. *Digestion* **93**, 7–12 (2016).
18. Piovani, D. *et al.* Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology* **157**, 647-659.e4 (2019).
19. Parkes, G. C., Whelan, K. & Lindsay, J. O. Smoking in inflammatory bowel disease: Impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohns Colitis* **8**, 717–725 (2014).
20. Jones, D. T., Osterman, M. T., Bewtra, M. & Lewis, J. D. Passive Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Am J Gastroenterol* **103**, 2382 (2008).
21. Wang, Q. *et al.* Association between physical activity and inflammatory bowel disease risk: A meta-analysis. *Digestive and Liver Disease* **48**, 1425–1431 (2016).
22. Wagenaar, C. A. *et al.* The effect of dietary interventions on chronic inflammatory diseases in relation to the microbiome: A systematic review. *Nutrients* **13**, (2021).
23. Bischoff, S. C. *et al.* Linea guida pratica ESPEN: Nutrizione Clinica nella malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI).
24. Ananthakrishnan, A. N. *et al.* A Prospective Study of Long-term Intake of Dietary Fiber and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* **145**, 970 (2013).
25. 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* **27**, 623–630 (2015).
26. Ananthakrishnan, A. N. *et al.* Long-term Intake of Dietary Fat and Risk of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Gut* **63**, 776 (2014).

27. Deleu, S., Machiels, K., Raes, J., Verbeke, K. & Vermeire, S. Short chain fatty acids and its producing organisms: An overlooked therapy for IBD? *EBioMedicine* **66**, (2021).
28. Zhuang, X. *et al.* Systematic Review and Meta-analysis: Short-Chain Fatty Acid Characterization in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* **25**, 1751–1763 (2019).
29. Xu, L. *et al.* Systematic review with meta-analysis: Breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* **46**, 780 (2017).
30. Klement, E., Cohen, R. v., Boxman, J., Joseph, A. & Reif, S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr* **80**, 1342–1352 (2004).
31. Barclay, A. R. *et al.* Systematic Review: The Role of Breastfeeding in the Development of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr* **155**, 421–426 (2009).
32. Soon, I. S. *et al.* The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* **12**, 51 (2012).
33. Cholapranee, A. & Ananthakrishnan, A. N. Environmental Hygiene and Risk of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* **22**, 2191 (2016).
34. Kostic, A. D., Xavier, R. J. & Gevers, D. The Microbiome in Inflammatory Bowel Diseases: Current Status and the Future Ahead. *Gastroenterology* **146**, 1489 (2014).
35. Keag, O. E., Norman, J. E. & Stock, S. J. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* **15**, (2018).
36. Dong, J. *et al.* Body Mass Index Is Associated with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* **10**, (2015).
37. Kaplan, G. G. *et al.* The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: A meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology* **103**, 2925–2931 (2008).
38. Sahami, S. *et al.* The link between the appendix and ulcerative colitis: Clinical relevance and potential immunological mechanisms. *American Journal of Gastroenterology* **111**, 163–169 (2016).

39. Sun, W., Han, X., Wu, S. & Yang, C. Tonsillectomy and the risk of inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* **31**, 1085–1094 (2016).
40. Ungaro, R. *et al.* Antibiotics associated with increased risk of New-Onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: A meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology* **109**, 1728–1738 (2014).
41. Piovani, D. *et al.* Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology* **157**, 647-659.e4 (2019).
42. Castañó-Rodríguez, N., Kaakoush, N. O., Lee, W. S. & Mitchell, H. M. Dual role of Helicobacter and Campylobacter species in IBD: A systematic review and meta-analysis. *Gut* **66**, 235–249 (2017).
43. Luther, J., Dave, M., Higgins, P. D. R. & Kao, J. Y. Association Between Helicobacter pylori Infection and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis and Systematic Review of the Literature. *Inflamm Bowel Dis* **16**, 1077 (2010).
44. Glassner, K. L., Abraham, B. P. & Quigley, E. M. M. The microbiome and inflammatory bowel disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **145**, 16–27 (2020).
45. Chu, H. *et al.* Gene-Microbiota Interactions Contribute to the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Science* **352**, 1116 (2016).
46. Sartor, R. B. & Wu, G. D. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology* **152**, 327 (2017).
47. Ni, J., Wu, G. D., Albenberg, L. & Tomov, V. T. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **14**, 573 (2017).
48. Zhang, Y. Z. & Li, Y. Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology : WJG* **20**, 91 (2014).
49. Gaya, D. R., Russell, R. K., Nimmo, E. R. & Satsangi, J. New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? *The Lancet* **367**, 1271–1284 (2006).
50. Liu, J. Z. *et al.* Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet* **47**, 979 (2015).
51. Luo, Y. *et al.* Exploring the genetic architecture of inflammatory bowel disease by whole genome sequencing identifies association at ADCY7. *Nat Genet* **49**, 186 (2017).

52. Liu, J. Z. *et al.* Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet* **47**, 979 (2015).
53. Jostins, L. *et al.* Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* **491**, 119 (2012).
54. Gettler, K. *et al.* Common and Rare Variant Prediction and Penetrance of IBD in a Large, Multi-ethnic, Health System-based Biobank Cohort. *Gastroenterology* **160**, 1546–1557 (2021).
55. Khor, B., Gardet, A. & Xavier, R. J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* **474**, 307 (2011).
56. Privitera, G. *et al.* Novel trends with biologics in inflammatory bowel disease: sequential and combined approaches. *Therap Adv Gastroenterol* **14**, (2021).
57. Duerr, R. H. *et al.* A Genome-Wide Association Study Identifies IL23R as an Inflammatory Bowel Disease Gene. *Science* **314**, 1461 (2006).
58. Vester-Andersen, M. K. *et al.* Disease course and surgery rates in inflammatory bowel disease: A population-based, 7-year follow-up study in the era of immunomodulating therapy. *American Journal of Gastroenterology* **109**, 705–714 (2014).
59. Gonsalves, N. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. (2016) doi:10.1007/s12016-019-08732-1.
60. Farrell, D. *et al.* Interventions for fatigue in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2020**, (2020).
61. Limketkai, B. N. *et al.* Dietary interventions for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* **2019**, (2019).
62. Wewer, M. D. *et al.* The Incidence and Disease Course of Perianal Crohn's Disease: A Danish Nationwide Cohort Study, 1997–2015. *J Crohns Colitis* **15**, 5–13 (2021).
63. James, J. P. *et al.* MicroRNA Biomarkers in IBD—Differential Diagnosis and Prediction of Colitis-Associated Cancer. *Int J Mol Sci* **21**, 1–19 (2020).
64. James, J. P. *et al.* MicroRNA Biomarkers in IBD—Differential Diagnosis and Prediction of Colitis-Associated Cancer. *Int J Mol Sci* **21**, 1–19 (2020).
65. Khaki-Khatibi, F. *et al.* Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta* **510**, 556 (2020).
66. Chang, S., Malter, L. & Hudesman, D. Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology : WJG* **21**, 11246 (2015).

67. Vista della calprotectina fecale nella valutazione dell'attività endoscopica di malattie infiammatorie intestinali: una meta-analisi di accuratezza diagnostica.
<https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/63/1409>.
68. Wu, F. *et al.* MicroRNAs Are Differentially Expressed in Ulcerative Colitis and Alter Expression of Macrophage Inflammatory Peptide-2 α . *Gastroenterology* **135**, 1624-1635.e24 (2008).
69. Feng, Y., Zhang, Y., Zhou, D., Chen, G. & Li, N. MicroRNAs, intestinal inflammatory and tumor. *Bioorg Med Chem Lett* **29**, 2051–2058 (2019).
70. Khan, S. Eosinophilic gastroenteritis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* **19**, 177–198 (2005).
71. Talley, N. J., Shorter, R. G., Phillips, S. F. & Zinsmeister, A. R. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut* **31**, 54–58 (1990).
72. Lamb, C. A. *et al.* British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* **68**, s1 (2019).
73. Burisch, J. *et al.* Validation of the 'United Registries for Clinical Assessment and Research' [UR-CARE], a European Online Registry for Clinical Care and Research in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* **12**, 532–537 (2018).
74. Yoon, H. *et al.* Histologic Remission Is Associated With Lower Risk of Treatment Failure in Patients With Crohn Disease in Endoscopic Remission. *Inflamm Bowel Dis* **27**, 1277 (2021).
75. Wheat, C. L. *et al.* Inflammatory Bowel Disease (IBD) pharmacotherapy and the risk of serious infection: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol* **17**, (2017).
76. Singh, S., Murad, M. H., Fumery, M., Dulai, P. S. & Sandborn, W. J. First- and Second-line Pharmacotherapies for Patients with Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* **18**, 2179 (2020).
77. Zhang, M. M. & Li, Y. Q. Eosinophilic gastroenteritis: A state-of-the-art review. *J Gastroenterol Hepatol* **32**, 64–72 (2017).
78. Gonsalves, N. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. (2016) doi:10.1007/s12016-019-08732-1.
79. Rached, A. A. & Hajj, W. el. Eosinophilic gastroenteritis: Approach to diagnosis and management. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* **7**, 513 (2016).

80. Lucendo, A. J., Serrano-Montalbán, B., Arias, Á., Redondo, O. & Tenias, J. M. Efficacy of Dietary Treatment for Inducing Disease Remission in Eosinophilic Gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **61**, 56–64 (2015).
81. Choi, J. S. *et al.* Clinical Manifestations and Treatment Outcomes of Eosinophilic Gastroenteritis in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* **18**, 253 (2015).
82. Mai, I. *et al.* Changes in energy metabolism after induction therapy in patients with severe or moderate ulcerative colitis. *J Clin Biochem Nutr* **56**, 215 (2015).
83. Steiner, S. J., Noe, J. D. & Denne, S. C. Corticosteroids Increase Protein Breakdown and Loss in Newly Diagnosed Pediatric Crohn Disease. *Pediatric Research* 2011 70:5 **70**, 484–488 (2011).
84. Molodecky, N. A. *et al.* Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology* **142**, 46–54.e42 (2012).
85. Hannon, T. S., Dimeglio, L. A., Pfefferkorn, M. D. & Denne, S. C. Acute effects of enteral nutrition on protein turnover in adolescents with Crohn disease. *Pediatr Res* **61**, 356–360 (2007).
86. Filippi, J., Al-Jaouni, R., Wiroth, J. B., Hébuterne, X. & Schneider, S. M. Nutritional deficiencies in patients with Crohn’s disease in remission. *Inflamm Bowel Dis* **12**, 185–191 (2006).
87. Santucci, N. R., Alkhouri, R. H., Baker, R. D. & Baker, S. S. Vitamin and zinc status pretreatment and posttreatment in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **59**, 455–457 (2014).
88. Dignass, A. U. *et al.* European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis* 211–222 (2015) doi:10.1093/ecco-jcc/jju009.
89. Battat, R. *et al.* Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: Prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflamm Bowel Dis* **20**, 1120–1128 (2014).
90. Nguyen, G. C., Munsell, M. & Harris, M. L. Nationwide prevalence and prognostic significance of clinically diagnosable protein-calorie malnutrition in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* **14**, 1105–1111 (2008).
91. Vasseur, F. *et al.* Nutritional Status and Growth in Pediatric Crohn’s Disease: A Population-Based Study. *American Journal of Gastroenterology* **105**, 1893–1900 (2010).

92. Hill, R. J. & Davies, P. S. W. You look all right to me: Compromised nutritional status in paediatric patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **56**, 385–389 (2013).
93. Wiskin, A. E., Owens, D. R., Cornelius, V. R., Wootton, S. A. & Beattie, R. M. Paediatric nutrition risk scores in clinical practice: children with inflammatory bowel disease. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* **25**, 319–322 (2012).
94. Heuschkel, R. *et al.* Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* **14**, 839–849 (2008).
95. Damas, O. M., Garces, L. & Abreu, M. T. Diet as adjunctive treatment for inflammatory bowel disease: review and update of the latest literature. *Curr Treat Options Gastroenterol* **17**, 313 (2019).
96. Triggs, C. M. *et al.* Dietary factors in chronic inflammation: Food tolerances and intolerances of a New Zealand Caucasian Crohn's disease population. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* **690**, 123–138 (2010).
97. Cohen, A. B. *et al.* Dietary Patterns and Self-Reported Associations of Diet with Symptoms of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* **58**, 1322 (2013).
98. Richman, E. & Rhodes, J. M. Review article: evidence-based dietary advice for patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* **38**, 1156–1171 (2013).
99. Cabré, E., Mañosa, M. & Gassull, M. A. Omega-3 fatty acids and inflammatory bowel diseases – a systematic review. *British Journal of Nutrition* **107**, S240–S252 (2012).
100. Lev-Tzion, R., Griffiths, A. M., Leder, O. & Turner, D. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**, (2014).
101. Sigall-Boneh, R. *et al.* 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* **20**, 1353–1360 (2014).
102. Lucendo, A. J., Serrano-Montalbán, B., Arias, Á., Redondo, O. & Tenias, J. M. Efficacy of Dietary Treatment for Inducing Disease Remission in Eosinophilic Gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **61**, 56–64 (2015).
103. Kinoshita, Y. & Ishihara, S. Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **20**, 311–315 (2020).

104. Charlebois, A., Rosenfeld, G. & Bressler, B. The Impact of Dietary Interventions on the Symptoms of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. <https://doi-org.ezproxy.unibo.it/10.1080/10408398.2012.760515> **56**, 1370–1378 (2015).
105. 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. *European Journal of Clinical Nutrition* 2014 68:8 **68**, 959–963 (2014).
106. Li, G. *et al.* Preoperative exclusive enteral nutrition reduces the postoperative septic complications of fistulizing Crohn's disease. *European Journal of Clinical Nutrition* 2014 68:4 **68**, 441–446 (2014).
107. Weimann, A. *et al.* ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clinical Nutrition* **36**, 623–650 (2017).