

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Medicina

CORSO DI LAUREA IN INFERMIERISTICA

Tesi di Laurea

Studio retrospettivo sull'influenza del grasso viscerale nelle riacutizzazioni di malattia delle IBD (Malattia di Crohn e Colite Ulcerosa) e implicazioni del Nursing

Relatore: Dott.ssa Silvia Galtarossa

Correlatore: Dott.ssa Alessandra Rigo

Laureanda: Francesca Padovese

ANNO ACCADEMICO 2014/2015

Indice

ABSTRACT	1
INTRODUZIONE	3
CAPITOLO 1: QUADRO TEORICO	4
1.1 - Le malattie infiammatorie croniche intestinali	4
1.1.1 - Il Morbo di Crohn	4
1.1.2 - La Colite Ulcerosa	5
1.1.3 - Terapia farmacologica	6
1.2 - Creeping fat e obesità nelle riacutizzazioni di malattia delle IBD	8
1.2.1 - Indici di infiammazione e grasso viscerale	9
1.2.2 - IBD e dieta	9
1.2.3 - IBD ed esercizio fisico	10
1.3 - IBD: markers di laboratorio predittivi di riacutizzazione	11
1.4 - L' <i>Advanced IBD Nurse</i>	12
CAPITOLO 2: REVISIONE DI LETTERATURA	14
2.1 - Revisione di letteratura	14
2.1.1 - Quesiti di ricerca della letteratura:	14
2.1.2 - Modalità di conduzione della ricerca di letteratura	14
2.1.3 - Analisi della letteratura	15
2.1.4 - Sintesi degli articoli selezionati dalla letteratura	16
2.2: SCOPO DELLO STUDIO	17
2.2.1 - Rilevanza del problema per la professione	17
2.2.2 - Scopo dello studio	18

CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI	19
3.1 - Disegno dello studio e campionamento	19
3.2 - Attività di raccolta dati	19
3.3 - Metodo di raccolta dati	20
3.4 - Analisi di dati	20
CAPITOLO 4: RISULTATI	21
4.1 - Descrizione del campione	21
4.2 - Risultati rispetto ai quesiti iniziali	22
CAPITOLO 5: DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	25
5.1 - Discussione	25
5.1.1 - Considerazioni sul risultato	25
5.1.2 - Limiti dello studio	25
5.2 - Conclusioni	26
5.3 - Le implicazioni del nursing nel trattamento delle IBD in Italia	27
BIBLIOGRAFIA	29
ALLEGATI	31
Allegato A: il <i>creeping fat</i>	31
Allegato B: scale HBI e MTWSI	32
Allegato C: informazioni aggiuntive sul campione	33

ABSTRACT

Background: Le malattie infiammatorie croniche intestinali (o IBD, dall'inglese *Inflammatory Bowel Disease*) sono patologie croniche a carattere recidivante e remittente, caratterizzate dall'alternarsi di periodi di remissione e di malattia che compromettono la salute e la qualità di vita dell'individuo. L'insorgenza delle riacutizzazioni non è prevedibile: non sono noti tutti i fattori che possono determinarle, ma alcuni fattori comportamentali (dieta ed esercizio fisico) le influenzano. Studi epidemiologici dimostrano che negli ultimi anni sono aumentate sia l'incidenza delle IBD che la prevalenza di persone obese nei Paesi più sviluppati. Negli obesi le IBD vanno incontro a un maggior numero di recidive. L'obesità è correlata all'aumento del *creeping fat*, una tipologia di grasso viscerale che contribuisce attivamente alla risposta intestinale infiammatoria e al conseguente aumento delle riaccensioni di malattia.

Obiettivo: Indagare se il valore del BMI, considerato correlato alla quantità di *creeping fat*, possa essere utilizzato come fattore predittivo di riacutizzazione.

Verificare se altri fattori come la calprotectina, la PCR, l'albumina possono essere markers predittivi di riaccensione di malattia.

Materiali e metodi: Studio retrospettivo basato sull'analisi di 517 cartelle cliniche di pazienti con diagnosi di IBD in cura presso l'ambulatorio di Gastroenterologia dell'Azienda Ospedaliera di Padova. Per il gruppo dei pazienti in studio sono stati confrontati valori di BMI, calprotectina e PCR rilevati in due visite distinte, una in remissione e una in riaccensione clinica, per verificare se vi sia un aumento di questi valori. Il gruppo di studio è stato poi confrontato con un gruppo di controllo costituito da pazienti che nelle due visite considerate erano in remissione clinica.

Risultati: Il BMI rilevato alla diagnosi tende alla significatività per i pazienti in riaccensione clinica (p-value=0,08). I pazienti con Colite Ulcerosa sono più a rischio di riaccensione rispetto a quelli con Malattia di Crohn, per cui a tipologia di malattia è significativa (p-value=0,006). E' significativo anche il valore della calprotectina, maggiore nei pazienti in riaccensione (p<0,0001).

Conclusioni: Il valore di BMI alla diagnosi è inversamente correlato a un buon decorso di malattia. I risultati dimostrano che la calprotectina può essere considerata un fattore

predittivo di riaccensione di malattia. Per gli altri parametri sono necessari ulteriori studi con un campione più ampio.

Per migliorare l'assistenza a questa tipologia di pazienti sarebbe auspicabile l'introduzione di una figura di infermiere case-manager che possa gestire il percorso di cura e i follow-up sviluppando le capacità di autocura. I parametri identificati come predittivi per le riaccensioni di malattia potranno aiutarlo nelle scelte assistenziali.

INTRODUZIONE

L'incidenza delle malattie infiammatorie intestinali (IBD) è aumentata notevolmente nell'ultimo secolo nei Paesi sviluppati insieme alla percentuale di persone obese. L'obesità è associata alle riaccensioni di malattia, alla necessità di ospedalizzazione e alla riduzione del periodo di tempo tra la diagnosi e l'intervento chirurgico. Si è visto che un tipo di particolare di grasso viscerale, il *creeping fat*, scatena una risposta infiammatoria che contribuisce alle riaccensioni di malattia. Per questi motivi, si suppone che l'aumento del BMI sia correlato alle riaccensioni di malattia nella Colite Ulcerosa e nella Malattia di Crohn e che i soggetti sovrappeso siano più a rischio di esacerbazione rispetto a quelli normopeso.

Le IBD, per la loro cronicità e per il loro carattere recidivante-remittente con riacutizzazioni imprevedibili, non determinano un aumento della mortalità, ma causano un notevole impatto negativo sulla qualità di vita di chi ne è affetto. Rispetto a questa problematica, l'obiettivo dell'infermiere è il miglioramento della qualità di vita per questi pazienti, che si concretizza nella diminuzione delle riacutizzazioni di malattia.

In altri sistemi sanitari, in particolare nel Regno Unito, esiste la figura dell'Advanced IBD Nurse che organizza un'assistenza mirata e personalizzata. E' stato osservato che i pazienti seguiti da questa figura infermieristica sono molto più soddisfatti e che la sua presenza nel processo di cura, finalizzata alla promozione del *self-care*, dell'aderenza alla terapia e ai *follow-up* ambulatoriali, riduce al minimo il tempo tra l'inizio della riaccensione e l'inizio del trattamento con conseguente miglioramento dell'esito delle cure. In Italia, al momento non è presente un corso di studi che formi una figura con una specializzazione analoga, ma negli ultimi anni si sta affermando il ruolo dell'infermiere case-manager e si stanno individuando Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali specifici per patologia. Nel nostro contesto assistenziale, l'utilizzo di un infermiere case-manager che accompagni il paziente affetto da IBD in un PDTA potrebbe migliorare la qualità delle cure. Questo studio osservazionale retrospettivo, finalizzato a comprendere la correlazione esistente tra grasso viscerale, parametri di laboratorio e riacutizzazioni nelle IBD, vuole fornire all'infermiere dei parametri predittivi per le riaccensioni di malattia che possano guidarlo nelle decisioni di nursing finalizzate alla minimizzazione degli episodi acuti.

CAPITOLO 1: QUADRO TEORICO

1.1 - Le malattie infiammatorie croniche intestinali

Le IBD sono dei disturbi infiammatori cronici che possono manifestarsi come Malattia di Crohn (CD) o Colite Ulcerosa (UC), entrambe caratterizzate da fasi di ricaduta clinica e di remissione alternate tra loro. Il CD può colpire qualsiasi parte del tratto gastrointestinale e si presenta generalmente con fatigue, diarrea prolungata con o senza sanguinamento grave, dolori addominali, perdita di peso e febbre. La UC coinvolge tipicamente il colon e si presenta con sintomi che di solito comprendono sanguinamento rettale, feci frequenti, scariche di muco dal retto, tenesmo e dolori al basso ventre. Si pensa che le IBD siano causate da un sistema immunitario mal funzionante in un individuo geneticamente suscettibile. (1)

Nel corso degli ultimi anni sono stati compiuti numerosi studi per identificare l'eziologia e la patogenesi delle IBD. Attualmente, l'ipotesi più accreditata è che, in soggetti geneticamente predisposti, una serie di stimolazioni ambientali e/o della stessa flora intestinale possano determinare, con patogenesi sconosciuta, la perdita dei meccanismi di controllo dell'infiammazione: ciò comporta una produzione amplificata di citochine pro-infiammatorie e la perdita dei normali mediatori della flogosi a livello intestinale. La presentazione delle IBD ha un picco di incidenza tra la II e la IV decade di vita, e la loro distribuzione può variare significativamente in relazione all'area geografica, alla razza e al background etnico. L'incidenza è maggiore nei paesi del Nord America e del Nord Europa (RCU 2-15 per 100.000 abitanti; MC 2-7 per 100.000 abitanti) rispetto ad Asia o Africa. (2) Nelle femmine è lievemente più frequente che nei maschi. (3)

1.1.1 - Il Morbo di Crohn

Il CD coinvolge comunemente l'ileo terminale (nel 40% dei casi), il colon (nel 30% dei casi), il cieco e l'area perianale, ma può comparire in qualsiasi punto del tratto gastrointestinale, dalla bocca all'ano. La presentazione di malattia spesso ha una

distribuzione multifocale, con lesioni tipicamente “a salto”: le porzioni di parete interessata sono separate da aree del tutto indenni e nettamente delimitate l’una dalle altre.

Le manifestazioni cliniche del CD comprendono diarrea non sanguinolenta, febbre, astenia, calo ponderale (rarissimo nella CU, per cui è un elemento di diagnosi differenziale), ascessi anali e dolore addominale, di solito presente e associato con sanguinamento rettale e, nei casi più gravi, perdita di peso. La malattia può dare manifestazioni infiammatorie extraintestinali ad articolazioni, occhi, pelle, bocca e fegato. Tra queste si annoverano: ulcere aftose, ulcera peptica del duodeno, calcolosi della colecisti, pioderma gangrenoso, nefrolitiasi (30%), complicanze da malassorbimento. Il Morbo di Crohn può complicarsi con la comparsa di restringimento del lume intestinale che può portare a stenosi e occlusione intestinale, formazione di ascessi e formazione di fistole tra la pelle e gli organi interni. (3,4)

Il trattamento medico per il Morbo di Crohn consiste principalmente nella terapia farmacologica specifica, mentre si ricorre all’intervento chirurgico solo quando necessario. Il tipo di farmaco impiegato cambia in base allo stato di malattia (le prescrizioni farmacologiche per la forma attiva o remissione clinica sono diverse), al grado di malattia (lieve, moderata, severa) e se la malattia ha un fenotipo penetrante, caratterizzato quindi dalla presenza di fistole. Più del 50% dei pazienti con diagnosi di Morbo di Crohn vengono sottoposti ad almeno un intervento chirurgico durante la loro storia di malattia. L’intervento chirurgico per il trattamento dei sintomi correlati alla Malattia di Crohn è solitamente riservato ai pazienti che non rispondono alla terapia farmacologica o che si trovano in una condizione acuta o mortale di malattia, soprattutto i pazienti che potrebbero andare incontro a occlusione intestinale, oppure che presentano fistole complicate dalla presenza di ascessi o da significative perdite di sangue. (5)

1.1.2 - La Colite Ulcerosa

La CU è una malattia cronica infiammatoria a carattere recidivante-remittente che coinvolge la mucosa del colon. La condizione di malattia può essere limitata al retto

(proctite ulcerosa, circa il 25% dei pazienti), oppure coinvolgere il lato sinistro del colon (non si estende per via prossimale alla flessura splenica), o riguardare l'intero colon (pancolite, <20% dei pazienti). (6)

Il sintomo predominante all'insorgenza di CU è la diarrea con o senza sangue nelle feci. Se l'infiammazione è limitata al retto (proctite), il sangue può essere visto sulla superficie delle feci; altri sintomi includono tenesmo, urgenza, dolore rettale, e il passaggio di muco senza diarrea. La Colite può essere accompagnata da sintomi sistemici, come perdita di peso e malessere, oltre a diarrea sanguinolenta. Anche se il dolore non è una caratteristica dominante, i pazienti possono lamentare crampi e dolore addominale che vengono alleviati dai movimenti intestinali, oppure possono avere indolenzimento addominale, di solito localizzato nel quadrante in basso a sinistra. Occasionalmente i pazienti possono andare incontro a costipazione secondaria allo spasmo del retto. Anche se possono presentare manifestazioni extraintestinali prima di avere i sintomi intestinali propri, più spesso queste manifestazioni sono parallele e proporzionali alla gravità della malattia primaria. (7)

Per quanto riguarda il trattamento medico, esistono diverse opzioni per i pazienti con CU. Il trattamento selezionato dipende dalla gravità della malattia, dal sito di localizzazione e dalla tolleranza del paziente. L'obiettivo del trattamento è quello di indurre e mantenere la remissione di malattia e prevenire le ricadute. (8) Sebbene il trattamento medico sia la terapia per elezione, in caso di acuzie dovrebbe anche essere considerato il trattamento chirurgico, a meno che le condizioni del paziente non migliorino rapidamente. (9)

1.1.3 - Terapia farmacologica

I farmaci impiegati per il trattamento delle IBD possono essere divisi in quattro categorie: amino salicilati, cortisonici, immunosoppressori e biologici. L'approccio alla terapia, che prevede un iniziale utilizzo dei farmaci con un profilo di sicurezza maggiore, ma una minore efficacia (mesalazina, sulfasalazina), fino ad arrivare a quelli con un'efficacia maggiore, ma un maggiore rischio di effetti collaterali (corticosteroidi, immunomodulatori, biologici, chirurgia), è definito *step-up* e ha il vantaggio di limitare

l'utilizzo di farmaci più aggressivi, maggiormente tossici, solo ai pazienti che ne richiedono strettamente l'uso. (10)

- **AMINOSALICILATI:** I farmaci di prima scelta per il trattamento delle IBD sono rappresentati dagli aminosalicilati (5-ASA), per la loro scarsa azione a livello sistemico, gli scarsi effetti collaterali e soprattutto la documentata efficacia; la Salazopirina, che è stato il primo aminosalicilato utilizzato, è sempre meno usato per gli effetti tossici della componente sulfamidica. E' somministrabile per os e via topica (clismi, foam, gel). (11) Questi composti sono utilizzati come farmaci di prima linea per il trattamento della Colite Ulcerosa sia per il mantenimento che per l'induzione della remissione, e sono sicuri e tollerabili per maggior parte dei pazienti. Il loro uso in pazienti con malattia di Crohn rimane controverso. Tra gli effetti indesiderati si annoverano diarrea, nausea, vomito, mal di testa, dolori addominali, affaticamento, debolezza, anomalie epatiche, artralgia e mialgia. (12)
- **CORTICOSTEROIDI:** Gli steroidi sono ancor oggi i farmaci più efficaci nel controllare le fasi acute delle IBD e grazie al loro impiego la mortalità dovuta agli episodi severi di Colite Ulcerosa e Malattia di Crohn si è drammaticamente ridotta. (11) Tuttavia, se si utilizzano i corticosteroidi tutti i giorni e a lungo termine, anche a basse dosi, c'è un aumento nella comparsa di effetti indesiderati come l'osteoporosi, la sindrome metabolica, le malattie cardiovascolari, infezioni, osteonecrosi, e la cataratta. (12)
- **IMMUNOSOPPRESSORI:** gli immunomodulatori rappresentano il trattamento di prima scelta in pazienti steroide-dipendenti o steroide-resistenti, e si sono dimostrati efficaci sia nella Colite che nella Malattia di Crohn, e nel loro trattamento a lungo termine. I farmaci più studiati e usati sono l'Azatioprina e la Mercaptopurina. Poiché la risposta individuale dei pazienti al farmaco è variabile, bisognerà aggiustarne il dosaggio a seconda dei risultati dati dai controlli ematochimici periodici. La più frequente complicanza della terapia è la pancreatite (1-3% dei casi) che fortunatamente si risolve interrompendone l'assunzione, come accade anche per la depressione midollare e la diminuzione

di leucociti. Altri effetti collaterali includono nausea, febbre, rash, artralgie, sindrome *flu-like*.

- FARMACI BIOLOGICI: Le esperienze vertono quasi esclusivamente sugli anti-TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab). Prendendo in esame l'infliximab, elevata efficacia è stata dimostrata nell'indurre la remissione di pazienti con MC luminale e fistolizzante, anche steroideo-dipendenti, così come nei pazienti con CU cronicamente attiva e nei pazienti pediatrici con MC, (11) a seguito della dimostrazione della sua efficacia nell'induzione e nel mantenimento della remissione, sia per la malattia luminale, sia per la malattia fistolizzante. I due trial clinici ACCENT hanno dimostrato che l'infliximab induce la guarigione endoscopica e riduce la necessità di interventi chirurgici e ricoveri. (13)

1.2 - Creeping fat e obesità nelle riacutizzazioni di malattia delle IBD

Nelle IBD, uno studio di *Goncalves et al.* ha certificato la presenza di una tipologia di grasso viscerale con forte attività endocrina, detto *creeping fat*, nella zona adiacente all'intestino infiammato. L'incidenza delle malattie infiammatorie intestinali (IBD) è aumentata notevolmente nell'ultimo secolo nei Paesi sviluppati insieme alla percentuale di persone obese e alcuni studi epidemiologici hanno dimostrato un'associazione tra obesità e disturbi della funzionalità intestinale, la letteratura riporta che il 38% dei pazienti con IBD sono sovrappeso. (14)

L'obesità è una malattia cronica e multifattoriale, che ha ormai raggiunto le proporzioni di un'epidemia globale. Si tratta di una condizione caratterizzata da un eccesso di massa corporea, dovuto essenzialmente all'accumulo di grasso, di ampiezza tale da produrre patologie correlate. L'espansione della massa adiposa è causata dalla combinazione dell'aumento di dimensioni degli adipociti (ipertrofia) e del differenziamento adipocitario *de novo* (iperplasia). Oltre alla sua funzione primaria di serbatoio energetico, il tessuto adiposo bianco viene considerato sempre più come una sorgente di ormoni, cioè come un organo endocrino. Nell'obesità la secrezione del tessuto adiposo, in particolare di citochine proinfiammatorie come la leptina e l'adiponectina, è alterata (15).

L'obesità è quindi associata alle riaccensioni di malattia, alla necessità di ospedalizzazione e alla riduzione del periodo di tempo tra la diagnosi e l'intervento chirurgico. Per questi motivi, si suppone che la presenza di grasso viscerale sia correlata alle riaccensioni di malattia nella UC e nel CD e che i soggetti con BMI elevato siano più a rischio di esacerbazione rispetto a quelli normopeso.

1.2.1 - Indici di infiammazione e grasso viscerale

Secondo quanto riportato da *Fink et al.* il *creeping fat* è stato individuato almeno dall'inizio degli anni '30 e utilizzato dai chirurghi per identificare le regioni dell'intestino più compromesse dalla malattia. E' definito come il grasso che si estende dall'attaccamento mesenterico fino a coprire parzialmente il piccolo o grande intestino, con conseguente perdita dell'angolo intestino-mesentere (16). Il tessuto adiposo è associato nelle IBD a importanti alterazioni nella secrezione di citochine, adipochine, leptine e resistine, molecole coinvolte nel processo di risposta infiammatoria. Gli adipociti possono produrre citochine pro infiammatorie quali TNF- α , IL-77, IL-1b, chemochine e altre adipochine tra cui leptina, adiponectina, e resistina. Quindi, gli adipociti mostrano un forte potenziale proinfiammatorio a causa della loro capacità di indurre risposte immunitarie innate e di produrre molecole specifiche che influenzano l'espressione di mediatori infiammatori. Nei pazienti con IBD, i depositi di tessuto adiposo intorno all'intestino sono caratterizzati da un'anomala iperproduzione di citochine (si formano sia all'interno degli adipociti sia entro macrofagi e linfociti che infiltrano il *creeping fat*), ed è possibile che queste citochine causino un'attivazione cronica del sistema immunitario intestinale, con conseguente aumento della produzione di varie citochine infiammatorie da linfociti T, macrofagi, e cellule epiteliali nell'intestino (14).

1.2.2 - IBD e dieta

Ci sono molte evidenze scientifiche che sostengono che la dieta gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo della malattia. Due diversi studi, uno di *Casman et al.* e

uno di *Skrautvol et al.* hanno evidenziato che la più consistente associazione tra dieta e IBD riguarda l'eccessivo consumo di cibi con carboidrati raffinati e zuccheri aggiunti. Fin dagli anni '80, è riportato che in particolare i pazienti con CD ne sono grandi consumatori. Alcuni trial clinici confermano inoltre che una dieta a basso contenuto di zuccheri gioca un ruolo protettivo. Anche l'ampio consumo di grassi chimicamente modificati, come la margarina, è un fattore di rischio per lo sviluppo di IBD. L'aumento dell'incidenza di IBD e l'eccessivo consumo di proteine animali è documentato da alcune ricerche, anche se occorre sottolineare che secondo *Devi Rampertab et al.* è lo squilibrio in tutti gli elementi nutritivi nella dieta di questi pazienti che accende la malattia, non l'eccesso di elementi singoli. Per quanto riguarda l'apporto di fibre, frutta e verdura, è dimostrato che questi elementi sono inversamente correlati con il rischio di IBD, anzi, alcune ricerche ne confermano un ruolo protettivo per la malattia e le riacensioni. Tuttavia, studi pubblicati da *Casman et al.* nell' *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* hanno riscontrato un ridotto introito di vegetali e fibre soprattutto nei pazienti con UC, meno in quelli con CD. La diffusione di una dieta occidentale, caratterizzata dall'alto contenuto di grassi monoinsaturi, grassi saturi, acidi grassi omega-6, da un ingente quantitativo di zuccheri raffinati e da uno scarso apporto di frutta e verdura, ha portato a un aumento dell'incidenza delle IBD.

Per queste ragioni, un apporto nutrizionale adeguato è di notevole importanza per prevenire le IBD e contenerne le riacutizzazioni: è necessario intervenire su questo aspetto con un approccio educativo (17-19).

1.2.3 - IBD ed esercizio fisico

Insieme all'aspetto nutrizionale, anche l'esercizio fisico ha un notevole impatto nella storia di malattia delle IBD. Difatti, uno studio di *Narula et al.* attesta che l'attività fisica dichiarata dai pazienti è inversamente correlata con bassi livelli di infiammazione sistemica, suggerendo che il regolare esercizio fisico può indurre effetti benefici sui pazienti con malattie croniche in generale. L'esercizio fisico è associato anche con un miglior benessere psicofisico, miglior stato di salute generale e qualità di vita.

Come riportato da *Bilski et al.*, già nel 1998, alcune linee guida specifiche per i pazienti con IBD promuovevano l'esercizio fisico per il complessivo stato di salute, e dichiaravano che se eseguito costantemente riduce o elimina la stanchezza muscolare e migliora la densità ossea riducendo il rischio di frattura. Quasi la metà dei pazienti con Malattia di Crohn ha una diagnosi di osteopenia, e un ulteriore circa 13% ha una pregressa osteoporosi. Problemi muscolari come la sarcopenia sono comuni nei pazienti con IBD, per cui esercizi di resistenza svolti con regolarità contribuiscono a ridurre e prevenire la progressione di tale disturbo. L'esercizio fisico può ridurre anche la percezione della *fatigue*, che compare nei pazienti in seguito al rilascio di citochine infiammatorie, evitando così una riduzione della capacità aerobica, inoltre combatte anche lo stress, a cui i pazienti con IBD sono soggetti. (20,21)

1.3 - IBD: markers di laboratorio predittivi di riacutizzazione

Come per la dieta e l'esercizio fisico, il controllo regolare degli esami ematochimici durante le visite di *follow-up* risulta essere un contributo fondamentale per il miglioramento della qualità di vita dei pazienti con IBD, perché ci dà informazioni sull'andamento della malattia. Risulta scientificamente dimostrato che esami di laboratorio come la Proteina C-reattiva (PCR), emoglobina, albumina, lattoferrina e calprotectina fecale sono importanti markers predittivi di riacutizzazione nelle IBD.

Tra gli esami ematochimici, il più importante è la PCR, una proteina prodotta dal fegato in risposta a diverse condizioni infiammatorie acute o croniche nell'organismo. Nelle IBD, le citochine pro-infiammatorie, rilasciate dal *creeping fat*, stimolano un aumento della PCR negli epatociti. I valori normali della PCR sono minori di 1 mg/l, mentre durante l'attività di malattia si possono riscontrare valori da 5 a 200 mg/l che dipendono dal grado di severità della malattia e dalla capacità dell'individuo di produrre PCR (il grado di infiammazione è maggiore nel CD che nella UC). Tuttavia, è importante considerare che la PCR non è un indicatore specifico per le IBD, in quanto aumenta anche in caso di altre situazioni che stimolano la risposta infiammatoria.(22)

Anche la Velocità di Sedimentazione Eritrocitaria (VES) è un parametro infiammatorio molto importante. L'Albumina è una proteina plasmatica e un noto marker di

infiammazione: bassi livelli di albumina sierica sono riscontrabili durante il processo infiammatorio. Nei pazienti con IBD, però, non è un indicatore attendibile, in quanto può essere influenzato dallo stato nutrizionale, che in questi pazienti è spesso alterato. (22,23) Ultima ma non meno importante, tra i parametri predittivi di riacutizzazione c'è l'emoglobina: è dimostrato infatti che livelli di emoglobinemia <145 g/L sono stati associati a un elevato rischio di riaccensione nei pazienti che assumono terapia con anti-TNF in maniera discontinua. (24) Inoltre, un eventuale reperto di anemia è evidentemente correlato con episodi di sanguinamento gastrointestinale, che può interessare i pazienti con IBD, in particolare quelli affetti da Colite Ulcerosa.

Un ruolo particolare è svolto dai *biomarkers* fecali, calprotectina e lattoferrina. La calprotectina è una proteina di 36 kilodalton che lega zinco e calcio ed ha effetti antimicrobici. Offre il vantaggio di resistere alla degradazione batterica e rimane stabile nelle feci per molti giorni. (22) La calprotectina è direttamente correlata alla migrazione dei neutrofilo nel tratto gastrointestinale, per cui è un indice di infiammazione della mucosa intestinale. Molti studi hanno confermato che la calprotectina fecale è un fattore predittivo di riaccensione di malattia in pazienti in remissione clinica che hanno una riacutizzazione in un arco di tempo di 12 mesi. La calprotectina predice la riaccensione con una sensibilità del 90% e una specificità dell'83%. (23,25) La lattoferrina fecale, invece, è una glicoproteina che si lega al ferro e si trova nei neutrofilo, e possiede anch'essa proprietà antimicrobiche. Diversamente dalla calprotectina, che si correla con la presenza di monociti, la lattoferrina è utilizzata come marker predittivo di riaccensione perché specifica dei neutrofilo. (22)

1.4 - L'Advanced IBD Nurse

Una figura professionale specializzata è un valore aggiunto per i pazienti affetti da IBD, perché rappresenta un punto di riferimento per gli assistiti e facilita l'accesso alle cure, aspetto fondamentale soprattutto nei periodi di riacutizzazione.

L'infermiere specializzato in IBD è una figura già radicata in Europa a partire dagli anni '90, soprattutto nel Regno Unito, dove prende la qualifica di *Advanced IBD Nurse*, e ha un profilo ben consolidato. La N-ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation of*

Nursing), una associazione inglese no-profit che si occupa di IBD descrive nei particolari le caratteristiche di questo infermiere. Egli è un professionista clinico autonomo, responsabile dell'accertamento e della fornitura di un piano assistenziale *evidence-based* e della rivalutazione dell'efficacia dei trattamenti in grado di fornire informazioni pratiche, educazione e supporto emotivo ai pazienti con IBD. Opera secondo la propria competenza professionale e responsabilità, supportato da linee guida e protocolli. Egli ha conoscenze approfondite riguardo la fisiopatologia delle malattie, profonde conoscenze di educazione, ricerca, buone capacità di *counseling* e di organizzazione e coordinamento delle attività che riguardano il controllo della malattia, il tutto rapportato alle IBD. Svolge il ruolo di coach, counselor, confidente, esperto del problema, fornisce supporto empatico, è un facilitatore per l'accesso a cure specifiche, e soprattutto una persona di cui i pazienti si possono fidare. Nella realtà inglese, nonostante non vi siano evidenze scientifiche che la presenza dell'infermiere specializzato in IBD diminuisca il numero di riaccensioni, gli studi hanno riscontrato che l'infermiere riduce al minimo il tempo tra l'inizio della riaccensione e l'inizio del trattamento con conseguente miglioramento dell'esito delle cure. Nel Regno Unito ci sono evidenze che supportano il fatto che l'infermiere specializzato in IBD, come figura facente parte di un team multidisciplinare, è centrale per consentire al paziente di scegliere quale tipo di assistenza ricevere, migliora la partecipazione al processo di cura della propria malattia e aiuta a ridurre i ricoveri ospedalieri. Ne risulta che l'infermiere specializzato in IBD assume anche il ruolo di *case manager* dei pazienti, e diventa un punto di riferimento e di collegamento tra gli assistiti e l'accesso alle cure appropriate. Questi aspetti giustificano il costo della presenza di un infermiere qualificato all'interno del team. (26)

CAPITOLO 2: REVISIONE DI LETTERATURA

2.1 - Revisione di letteratura

Da una prima ricerca sull'argomento, effettuata sui database di articoli scientifici, emerge che sono stati condotti diversi studi sul *creeping fat*, sull'obesità e IBD e sugli esami ematochimici come markers di riacutizzazione. La maggior parte degli articoli indaga la funzione endocrina del grasso viscerale, ma sono pochi gli studi che lo correlano direttamente alle riaccensioni di malattia. Altri articoli parlano di come sia possibile contenere il grasso viscerale attraverso la dieta e l'esercizio fisico, altri descrivono il ruolo degli esami di screening nell'andamento della malattia. Per quanto riguarda l'aspetto infermieristico, sono stati analizzati molti articoli che parlano delle problematiche riguardanti i pazienti con IBD. Gli articoli descrivono le capacità, le competenze e le azioni necessarie agli infermieri per il trattamento e il monitoraggio delle IBD.

2.1.1 - Quesiti di ricerca della letteratura:

Il *creeping fat* causa le riacutizzazioni di malattia nei pazienti con IBD?

Calprotectina, PCR, emoglobina e albumina sono markers predittivi di riaccensione nelle IBD?

Che cosa può fare l'infermiere per consentire al paziente di predire e controllare le riaccensioni?

2.1.2 - Modalità di conduzione della ricerca di letteratura

La ricerca degli articoli è stata effettuata principalmente sulla banca dati MedLine, tramite l'interfaccia Pubmed, entrambe prodotte dal National Centre for Biotechnology Information presso la *National Library of Medicine* (NLM) dei *National Institutes of Health* (NIH) degli Stati Uniti, utilizzando le parole chiave riportate poco più avanti, estratte dal Thesaurus del MeSh database della banca dati, talora associati a *subheading*

e combinati con operatori booleani. Alcuni articoli sono stati ricavati dalla banca dati CINAHL (*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*) della piattaforma EBSCOhost.

Le parole chiave utilizzate per le principali ricerche sono state:

("Body Mass Index"[Mesh]) AND "Inflammatory Bowel Diseases"[Mesh]

(creeping[All Fields] AND fat[All Fields] AND ibd[All Fields]) AND (("loattrfull text"[sb] AND "loattrfree full text"[sb]) AND "humans"[MeSH Terms])

ibd[All Fields] AND ("nursing"[Subheading] OR "nursing"[All Fields] OR "nursing"[MeSH Terms] OR "nursing"[All Fields] OR "breast feeding"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "feeding"[All Fields]) OR "breast feeding"[All Fields]) AND ("diet"[MeSH Terms] OR "diet"[All Fields])

("obesity"[MeSH Terms] OR "obesity"[All Fields]) AND creeping[All Fields] AND fat[All Fields] AND ibd[All Fields]

("abdominal fat"[MeSH Terms] OR ("abdominal"[All Fields] AND "fat"[All Fields]) OR "abdominal fat"[All Fields]) AND ibd[All Fields]

(ibd[All Fields] AND ("c-reactive protein"[MeSH Terms] OR ("c-reactive"[All Fields] AND "protein"[All Fields]) OR "c-reactive protein"[All Fields] OR "c reactive protein"[All Fields])) AND (("loattrfull text"[sb] AND "loattrfree full text"[sb]) AND "2010/10/14"[PDat] : "2015/10/12"[PDat])

Crohn disease diagnosis

IBD nurse specialist

Biological markers and IBD

Gli articoli sono stati selezionati in base ai seguenti criteri: pertinenza al tema, metodologia di conduzione dello studio o revisione e data di pubblicazione, non antecedente a 10 anni.

2.1.3 - Analisi della letteratura

Sono state analizzate soprattutto revisioni di letteratura e alcuni trial clinici. Gli articoli sono stati selezionati attraverso filtri come la presenza di full-text o free full-text, scritti in lingua inglese, pubblicati negli ultimi 10 anni. Una prima selezione è avvenuta

tramite la lettura dell'abstract, che però non è presente in tutti gli articoli o è poco chiaro. L'introduzione definiva sempre lo scopo dello studio, permettendo di capire se l'articolo era pertinente al tema, negli studi clinici definiva anche il metodo di raccolta dei dati e in tutti gli articoli riassumeva i risultati. Nei trial clinici considerati, il campione è espresso chiaramente e il disegno dello studio è ben dichiarato. Gli articoli sono divisi in numerosi paragrafi che trattano di un aspetto della ricerca per volta, seguiti da riflessioni riguardanti le implicazioni per la pratica da parte degli autori. Negli studi clinici, i risultati sono presentati sotto forma di tabelle o grafici o figure, mentre per le revisioni di letteratura sono presenti tabelle che riassumono gli articoli più significativi e che riordinano i concetti.

2.1.4 - Sintesi degli articoli selezionati dalla letteratura

Uno studio di *Goncalves et al.* dimostra l'esistenza di una correlazione tra obesità e sovrappeso e riacutizzazioni nelle IBD. Si suppone che la presenza di *creeping fat*, particolarmente elevata nelle persone sovrappeso e obese, aumenti il rischio di riaccensione di malattia, è noto che il grasso viscerale ha funzioni endocrine poiché rilascia citochine pro-infiammatorie. Molti articoli di revisione di letteratura dimostrano che il *creeping fat* si deposita attorno alla parete intestinale e rilascia citochine, adipochine, leptine e resistine, molecole che causano il processo di risposta infiammatoria nelle IBD.

Secondo molte revisioni di letteratura analizzate (*Casman et al.*, *Devi Rampertab et al.*, *Skrautvol et al.*) ci sono evidenze scientifiche che dimostrano che la dieta svolge un ruolo fondamentale nell'andamento di malattia. E' dimostrato, infatti, che una dieta occidentalizzata, caratterizzata dall'alto contenuto di grassi monoinsaturi, grassi saturi, acidi grassi omega-6 e da un ingente quantitativo di zuccheri raffinati, sia un fattore di rischio per le IBD. Oltre a una dieta che segue le linee guida dell'OMS, alcuni studi clinici asseriscono che l'attività fisica diminuisce i livelli di infiammazione sistemica, promuove il benessere psicofisico e riduce la percezione della *fatigue*.

Secondo alcune ricerche, esami di laboratorio come la Proteina C-reattiva (PCR), emoglobina, albumina, lattoferrina e calprotectina fecale sono importanti markers

predittivi di riacutizzazione nelle IBD. Il controllo regolare di questi parametri durante le visite di *follow-up* risulta essere un contributo fondamentale per il miglioramento della qualità di vita dei pazienti con IBD, perché ci dà informazioni sull'andamento della malattia.

Nel Regno Unito, la N-ECCO dimostra che i pazienti con IBD vengono seguiti con maggior successo da infermieri specializzati che si occupano dell'accertamento, della fornitura di un piano assistenziale *evidence-based*, della rivalutazione dell'efficacia dei trattamenti e che siano in grado di fornire informazioni pratiche, educazione e supporto emotivo ai pazienti. Poiché si tratta di una figura che mette in relazione pazienti, medici di famiglia e accesso alle cure, gli studi condotti in merito hanno riscontrato che questo professionista riduce al minimo il tempo tra l'inizio della riaccensione e l'inizio del trattamento con conseguente miglioramento dell'esito delle cure.

2.2: SCOPO DELLO STUDIO

2.2.1 - Rilevanza del problema per la professione

Lo studio presentato vuole valutare il rapporto tra *creeping fat*, BMI, markers predittivi e riacutizzazioni nelle IBD, affinché l'assistenza infermieristica possa intervenire sulle cause di riacutizzazione e migliorare il benessere dei pazienti. Oltre a ricercare fattori fisici e oggettivi che possano prevedere il disagio, ci si interroga anche su quale sia la migliore assistenza erogabile a questi pazienti.

L'obiettivo è quello di rendere il paziente parte attiva del proprio processo di cura, insegnandogli quali comportamenti possono migliorare l'andamento di malattia, ci si aspetta che impari a nutrirsi correttamente, ad associare all'alimentazione un'adeguata attività fisica e ad aderire ai controlli di *follow-up* clinico.

Il desiderio di fare ricerca infermieristica e l'obiettivo di erogare una assistenza sempre migliore a questi pazienti porta inoltre a chiedersi quali siano le caratteristiche della figura infermieristica più adatta ad assistere i pazienti con IBD. L'assistenza ai pazienti con IBD richiede abilità particolari, questo studio vuole confermare la necessità di un infermiere competente in IBD che sappia come intervenire sugli aspetti che influiscono

sull'andamento di queste patologie. Per quanto riguarda la nutrizione deve saper adattare i consigli alimentari al paziente che ha di fronte e prendere in considerazione fattori come il numero di scariche (che influenzano l'assorbimento), i sintomi come il dolore e la *fatigue* che diminuiscono l'appetito, tener conto delle preferenze del paziente, delle sue abitudini ed essere in grado di adattare i consigli alimentari anche al contesto lavorativo e sociale. Per quanto riguarda l'esercizio fisico l'infermiere educa il paziente, lo aiuta a formulare un obiettivo e gli fornisce strategie per superare le difficoltà, adattando il tutto al grado di severità di malattia, di tollerabilità del paziente e al contesto sociale e lavorativo. Infine, per quanto riguarda il controllo degli indici di laboratorio predittivi di riacutizzazione, l'infermiere deve saper migliorare l'aderenza del paziente ai *follow-up* senza i quali non è possibile controllare l'andamento di malattia, e che sono una risorsa unica e fondamentale per chi soffre di patologie a carattere recidivante come le IBD.

2.2.2 - Scopo dello studio

Lo scopo dello studio è duplice, da un lato si vuole verificare se l'aumento del *creeping fat* è in relazione con la riaccensione di malattia e definire quali sono i fattori che possono predire una riacutizzazione di malattia, dall'altro si vuole stabilire qual è la figura infermieristica adatta a trattare i pazienti affetti da IBD e definirne i compiti. In letteratura è consolidato il fatto che vi sia una correlazione tra IBD, sovrappeso e aumento dell'infiammazione. Il *creeping fat* rilascia ormoni che provocano una risposta infiammatoria e markers come la calprotectina fecale e la PCR aumentano in concomitanza alla riacutizzazione. Tuttavia, ci sono pochi studi che ricercano se calprotectina, PCR e aumento del peso corporeo potrebbero essere fattori predittivi di riaccensione di malattia.

Lo studio si pone quindi i seguenti obiettivi:

- Indagare se il valore del BMI, considerato correlato alla quantità di *creeping fat*, possa essere utilizzato come fattore predittivo di riacutizzazione.
- Verificare se altri fattori come la calprotectina, la PCR, l'albumina possono essere markers predittivi di riaccensione di malattia.

CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI

3.1 - Disegno dello studio e campionamento

Il seguente studio è di tipo retrospettivo osservazionale, e prende in considerazione il periodo che va tra il 1 gennaio 2012 e il 1 ottobre 2015. Sono state esaminate 517 cartelle di pazienti affetti da Morbo di Crohn, Colite Ulcerosa o Colite Indeterminata in cura presso la U.O. Ambulatorio di Gastroenterologia dell'Azienda Ospedaliera di Padova. I criteri di inclusione per lo studio sono: diagnosi di MC (Morbo di Crohn) o CU (Colite Ulcerosa) o CI (Colite Indeterminata), iscrizione al registro IBD, età maggiore di 18 anni, esecuzione di una TAC o RMN addome completo nel periodo 2012-2015. La quantità di *creeping fat* è misurabile indirettamente utilizzando un software che elabora i dati raccolti da una TAC o da una RMN addominale. Non essendo il software disponibile al momento dell'analisi dei dati, si è fatta l'ipotesi che la quantità di *creeping fat* sia correlata al valore di BMI. Abbiamo quindi usato questo parametro per studiare la significatività della correlazione con le riaccensioni di malattia. Tra le 517 cartelle cliniche analizzate, 136 appartengono a pazienti eleggibili per lo studio, rispettivamente 14 con diagnosi di CI, 24 con diagnosi di CU, 98 con diagnosi di MC.

3.2 - Attività di raccolta dati

Dopo aver richiesto la specifica autorizzazione, previa visione del consenso al trattamento dei dati presente in ciascuna cartella clinica, si è proceduto a consultare le cartelle dei pazienti del registro IBD scelti per lo studio: i pazienti eleggibili sono stati distinti in due sottogruppi, Gruppo Studio e Gruppo di Controllo. Il criterio usato per stabilire il gruppo di appartenenza è la presenza o meno di riaccensioni di malattia (attività lieve, moderata, severa) secondo i punteggi HBI (Harvey-Bradshaw Index) per il MC e MTWSI (Modified Truelove and Witts Severity Index) per la CU e CI. I pazienti del Gruppo di Studio hanno avuto almeno una riaccensione di malattia, nel periodo temporale preso in considerazione, mentre i pazienti del Gruppo di Controllo non ne hanno avute.

3.3 - Metodo di raccolta dati

I dati raccolti sono stati organizzati in una cartella di lavoro di Microsoft Office Excel. Il documento è costituito da sette fogli, nel primo, denominato “Anagrafica”, sono riportati: cognome e nome, sesso, data di nascita, tipo di diagnosi IBD (MC, CU, CI), data di diagnosi IBD, presenza di fumo e alcol, altezza, peso e BMI.

Nei fogli successivi si raccolgono parametri significativi rilevati durante 6 visite di follow up eseguite prima, durante e dopo due distinti episodi di riacutizzazione, qualora si siano verificati. I parametri per definire una riacutizzazione sono i punteggi HBI (>4) e MTWSI (>5). I parametri raccolti sono: data della visita, peso, altezza e BMI, l'attività di malattia (punteggio HBI o MTWSI), parametri endoscopici (punteggi SES, MAYO, RUTGEERS', esito dell'esame istologico), terapia, esami ematochimici (GB, GR, Hb, linfociti, VES, PCR, calprotectina, albumina (g/l), sideremia, ferritina, vitamina D, colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi).

3.4 - Analisi di dati

I dati numerici continui sono stati espressi come mediana ed intervallo interquartile (IQR), i dati categoriali come numero e percentuale. I dati numerici continui sono stati confrontati tra i due gruppi con il test di Mann-Whitney, i dati categoriali con il test di Fisher. E' stato considerato significativo un p-value inferiore a 0.05. L'analisi statistica e' stata effettuata con il software SAS 9.1.

CAPITOLO 4: RISULTATI

4.1 - Descrizione del campione

Il campione iniziale comprende 136 pazienti, da cui ne vengono esclusi 6 per informazioni insufficienti sullo stato di attività/remissione, 8 perché hanno solo 1 visita e 10 perché in attività di malattia. Il campione finale include quindi 112 pazienti in remissione all'inizio del periodo di studio: tra questi, 53 (9 con diagnosi di Colite Indeterminata, 13 con Colite Ulcerosa, 31 con Malattia di Crohn) hanno avuto una riaccensione della malattia e 59 (2 con diagnosi di Colite Indeterminata, 7 con Colite Ulcerosa, 50 con Malattia di Crohn) sono rimasti in remissione clinica.

Si considera significativo un p-value <0,05.

Tabella I – Descrizione del campione. Dati espressi come n (%) oppure * mediana (IQR).

	Pazienti in remissione (Gruppo controllo)	Pazienti in riaccensione (Gruppo studio)	p-value
N	59	53	-
Sesso M:F	34:25	30:23	0.99
Età alla diagnosi * (missing=4)	29 (24-39)	30 (21-42)	0.84
Età <40 Età ≥40 (missing=4)	45 (77.6) 13 (22.4)	34 (68.0) 16 (32.0)	0.28
Fumo: SI (missing=4)	27 (48.2)	28 (53.9)	0.57
Alcol: SI (missing=4)	30 (53.6)	28 (53.9)	0.99
Malattia			0.006
CI	2 (3.4)	9 (17.0)	
CU	7 (11.9)	13 (24.5)	
MC	50 (84.7)	31 (58.5)	

E' significativa la tipologia di malattia con un p-value di 0,006 che dimostra che i pazienti con Colite Ulcerosa sono maggiormente a rischio di riaccensione clinica, poiché la percentuale dei pazienti con CU che va incontro a riacutizzazione passa dal 3,4 al 17% per la Colite Indeterminata, e dall' 11,9 al 24,5% per la Colite Ulcerosa. E'

prevalente il sesso maschile, sia per i pazienti in remissione (34:25) che per quelli in riaccensione (30:23); il numero dei pazienti in remissione con età inferiore ai 40 anni è 45 (77,6%), sono 13 i pazienti con età maggiore di 40 anni (22,4%), il numero dei pazienti in riaccensione con età inferiore ai 40 anni è 34 (68%), sono 16 i pazienti con età maggiore di 40 anni (32%). Invece, la mediana dell'età alla diagnosi è di 29 per i pazienti in remissione, con IQR 24-39, mentre per i pazienti in riaccensione è 30 con IQR 21-42. Per quanto riguarda i pazienti in remissione, il 48,2% fuma (sono 27), e il 53,4 % (sono 30) dichiara di consumare alcolici. Tra i pazienti in riaccensione, invece, abbiamo un dato identico, il 53,9% fuma (sono 27) e consuma alcolici.

Tabella II - Dati espressi come mediana (IQR). Valori di Emoglobina, Proteina C-Reattiva e calprotectina rilevati nelle due visite prese in considerazione, per entrambi i gruppi.

	Pazienti in remissione (Gruppo controllo)	Pz in riaccensione (Gruppo studio)	p-value
N	59	53	-
HB (missing=31)	14.0 (13.0-14.7)	13.1 (11.7-14.5)	0.10
PCR (missing=28)	2.9 (1.1-6.1)	5.4 (1.6-12.2)	0.11
Calprotectina (missing=30)	130 (76-300)	795 (174-1480)	<0.0001

4.2 - Risultati rispetto ai quesiti iniziali

Dopo aver registrato tutti i dati, si è proceduto al calcolo della mediana e dell'IQR per ogni parametro e si è calcolato il p-value.

Per il gruppo di pazienti in remissione sono stati riportati i valori rilevati in due visite distinte. La mediana per l'Hb è di 14,0 con un IQR di 13.0-14.7, la mediana per la PCR è di 2,9 con IQR di 1,1-6,1, la mediana per la calprotectina è 130, con IQR di 76-300. I

dati, in questo caso, hanno evidenziato un valore di PCR maggiore rispetto ai valori di riferimento (la PCR è normale se < 1 mg/dl). Si presenta elevato anche il valore di calprotectina, un valore normale è < 50 mentre in questo caso è aumentato di quasi tre volte.

Per i pazienti del gruppo in riaccensione clinica, è stata considerata una visita in cui erano in remissione clinica, e una visita successiva in cui erano in riaccensione di malattia. La mediana dell'Hb è 13,1, minore rispetto ai pazienti del gruppo in remissione, mentre l' IQR è 11,7-14,5. Per la PCR, la mediana è 5,4 e l'IQR è 1,6-12,2. Per la calprotectina la mediana è 795 con IQR di 174-1480: in questo caso si può notare che l'estremo maggiore dell'IQR supera il migliaio, indice di malattia molto severa.

Al fine di valutare l'esistenza di una significatività statistica dei parametri, si è proceduto al calcolo del p-value per i due gruppi di pazienti. Il BMI rilevato alla diagnosi tende alla significatività per i pazienti in riaccensione clinica (p-value=0,08). Risulta statisticamente significativo (p<0,0001) il p-value relativo al parametro calprotectina. Non è stata riscontrata significatività per gli altri due fattori considerati, ma è probabile che il calcolo sia stato influenzato dall'elevato numero di dati *missing*. Per determinare la significatività di Hb e PCR, si rende necessario uno studio più approfondito con un campione più ampio.

Tabella III - Dati espressi come mediana (IQR). I due gruppi sono simili per BMI alla diagnosi ed alla visita di interesse.

	Pz in remissione (Gruppo di Controllo)	Pz in riaccensione (Gruppo Studio)	p-value
N	59	53	-
BMI alla diagnosi (missing=1)	22.3 (19.9-24.7)	22.7 (20.8-26.3)	0.08
BMI alla visita precedente la riaccensione (missing=23)	22.9 (20.3-26.1)	25.5 (22.0-26.3)	0.29

Lo studio indaga anche se il BMI può essere un fattore predittivo di riaccensione di malattia. Si prendono in esame i valori del BMI alla diagnosi e alla prima visita presa in considerazione: la mediana del BMI alla diagnosi è di 22,3 per i pazienti in remissione, con IQR 19,9-24,7, mentre per i pazienti in riaccensione il BMI alla diagnosi è 22,7 con IQR 20,8-26,3. La mediana del BMI misurato alla prima visita è 22,9 con IQR 20,3-26,1 per i pazienti in remissione. Per i pazienti in riaccensione la mediana è 25,5 e l'IQR è 22-26,3. Il calcolo del p-value non ci dà risultati statisticamente significativi, e si può notare che i valori delle mediane riportate non escono dal range di BMI ottimale (18,5-24,9). Anche in questo caso, per quanto riguarda il BMI rilevato alla prima visita presa in considerazione è presente un numero importante di dati *missing*, quindi non è possibile stabilire se il BMI sia un indice predittivo di riaccensione di malattia.

CAPITOLO 5: DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

5.1 - Discussione

5.1.1 - Considerazioni sul risultato

La letteratura scientifica conferma il fatto che la presenza di *creeping fat* a livello dell'intestino facilita le riacutizzazioni di malattia nei pazienti con IBD, a causa delle note proprietà endocrine di questo tessuto adiposo (14,15,16). Poichè per la misura del *creeping fat* è necessario sottoporre i pazienti a costosi e nocivi esami radiologici, supponendo che esso sia correlato al BMI, abbiamo voluto indagare se un dato più facilmente misurabile come il BMI possa essere predittivo di riaccensione di malattia, aspettandoci che aumentasse in caso di riacutizzazione. Il suo p-value tende alla significatività, per cui si può affermare che i pazienti che hanno valori di BMI più alti al momento della diagnosi, probabilmente avranno un decorso di malattia con più riacutizzazioni.

Il p-value calcolato per la calprotectina dimostra che è un fattore predittivo di riaccensione di malattia: aumenta nei pazienti che poi vanno incontro a riaccensione clinica.

Per quanto riguarda PCR e Hb invece, l'alto numero di missing ci ha impedito di stabilire se siano fattori predittivi di riaccensione. Per poterlo valutare, sono necessari studi che osservino un campione di pazienti più numeroso.

5.1.2 - Limiti dello studio

Il limite più importante di questo studio è la ristrettezza del campione, dei 136 pazienti eleggibili ne sono stati esclusi 6 per informazioni insufficienti sullo stato di attività/remissione, 8 perché hanno solo 1 visita e 10 perché in attività di malattia, il campione effettivo consta di soli 112 pazienti. Inoltre, come spesso accade negli studi retrospettivi, c'è stata abbondanza di dati *missing*. Per verificare l'ipotesi con un metodo scientificamente valido sarebbe necessario ampliare il campione di pazienti osservati

oppure modificare la tipologia di studio da retrospettivo a prospettico fino al raggiungimento di un campione statisticamente rappresentativo. Ovviamente tale tipologia di studio richiede però un tempo più lungo.

E' possibile poi che il BMI non sia sempre correlato al grasso viscerale come abbiamo supposto, potrebbero esistere soggetti che hanno un BMI nella norma ma presentano una abbondante quantità di grasso viscerale. Per verificare direttamente se la quantità di grasso viscerale è correlata alle riacutizzazioni di malattia, sarebbe necessario misurarla utilizzando un software specifico che elabora i dati di una TAC addome o di una RMN. Lo studio qui condotto risulta quindi parziale, si suggerisce di proseguirlo considerando la misura del grasso viscerale desunta da uno di questi esami radiologici. Così facendo sarà possibile valutare se effettivamente il *creeping fat* influenza l'andamento di malattia e in che maniera.

5.2 - Conclusioni

Poiché i pazienti con IBD hanno una lunga durata di malattia, effettuare un accurato *follow up* a lungo termine è fondamentale nel trattamento di questi pazienti. Le visite di controllo hanno lo scopo di determinare lo stato di malattia, accertare la sicurezza e l'efficacia della terapia farmacologica, organizzare gli esami di routine. Inoltre, l'aderenza ai *follow up* risulta fondamentale perché permette di monitorare gli esami di laboratorio che riportano i risultati dei markers predittivi di riacutizzazione, come la calprotectina, che possono indicare se il paziente sta andando incontro a una probabile riaccensione di malattia. Il paziente va quindi stimolato ad aderire con costanza al programma di *follow up*, anche nei periodi di remissione.

La visita di *follow up* consente inoltre di monitorare e migliorare la *compliance* del paziente rispetto a una nutrizione e a uno stile di vita sani, aspetti fondamentali per ridurre o addirittura evitare la comparsa di riacutizzazioni. Durante le visite, gli infermieri cercano sempre di mettere il paziente a proprio agio e fare in modo che si confidi, anche per quanto riguarda i quesiti non clinici, favorendo il miglioramento della *compliance*. La presenza dell'infermiere nel *follow up* è quindi fondamentale, perché è

un'occasione per cogliere tutte le problematiche del paziente, comprese quelle psicosociali che spesso al colloquio con il medico non emergono.

5.3 - Le implicazioni del nursing nel trattamento delle IBD in Italia

Per gli infermieri italiani, la sfida attuale è produrre le evidenze che giustificano la loro importanza nel processo di cura dei pazienti con IBD. Una figura infermieristica esperta in materia sarebbe auspicabile anche in Italia, dove il *follow up* e il miglioramento della *compliance* sono un risultato auspicabile nei confronti di questi pazienti da parte del team sanitario, che ha come obiettivo finale gestire la malattia e ridurre i sintomi migliorando la *compliance* del paziente.

L'infermiere che si rivolge a tale categoria di pazienti deve avere conoscenze approfondite riguardo la fisiopatologia delle malattie, ma deve anche avere profonde conoscenze di educazione, ricerca, buone capacità di *counseling* e di organizzazione e coordinamento delle attività che riguardano il controllo della malattia, il tutto rapportato alle IBD. I pazienti con IBD necessitano di una figura di Infermiere Esperto in IBD che sia di riferimento per loro, un coach, un *counselor*, un confidente, un esperto del problema, che fornisca supporto empatico, che sia un facilitatore per l'accesso a cure specifiche, e soprattutto una persona di cui si possono fidare e, come è auspicabile, una presenza costante in grado di dare una risposta alle loro necessità. (26)

L'infermiere esperto in IBD lavora come parte dell'*équipe* multi-disciplinare, interagendo con medici, dietisti e psicologi, migliorando i livelli di cura e l'esperienza del paziente, fornendo un'assistenza efficiente, olistica e accessibile. Un percorso terapeutico mirato e preciso, come il PDTA (Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale), potrebbe rappresentare il piano assistenziale di cui i pazienti con IBD hanno bisogno. Il PDTA rappresenta uno strumento di *Clinical Governance* che, attraverso un approccio per processi, definisce gli obiettivi, i ruoli e gli ambiti di intervento; garantisce chiarezza delle informazioni all'utente e chiarezza dei compiti agli operatori; aiuta a migliorare la qualità, la costanza, la riproducibilità e l'uniformità delle prestazioni erogate; aiuta a prevedere e quindi ridurre i rischi e le complicanze;

facilita la flessibilità e gli adattamenti ai cambiamenti consentendo di strutturare ed integrare attività ed interventi in un contesto in cui diverse specialità, professioni e aree d'azione sono coinvolte nella presa in carico del cittadino con problemi di salute. (27) La valutazione continua dell'efficacia degli interventi e dei risultati dei trattamenti, effettuata dall'infermiere insieme agli specialisti, garantisce poi cure appropriate evitando eventuali duplicazioni o frammentazioni dell'attività programmata, e offrendo così la migliore assistenza possibile utilizzando le risorse disponibili.

La figura infermieristica che potrebbe corrispondere a queste esigenze, sarebbe quella di un infermiere *case manager* che gestisca il percorso di cura di questi pazienti attraverso i *follow-up*, prendendo delle decisioni finalizzate al miglioramento della *compliance* da parte del soggetto. I parametri identificati come predittivi per le riaccensioni di malattia potranno aiutarlo nelle scelte assistenziali. Il ruolo dell'infermiere *case manager* è, infatti, finalizzato a garantire il coordinamento delle cure, in modo tale da facilitare la gestione della malattia in ogni momento: durante i ricoveri e l'intervento chirurgico, durante le riaccensioni e le remissioni, e per la terapia farmacologica a lungo termine. Tale figura assicura inoltre l'accertamento e la presa in carico dei problemi dei pazienti e delle loro famiglie quando essi si presentano, sviluppando poi, in collaborazione con gli altri membri del team multidisciplinare, un piano assistenziale in grado di fornire la risposta più adeguata alle specifiche esigenze. Tutto questo porta a sviluppare competenze sempre migliori nella gestione delle malattie cronico degenerative e risponde all'obiettivo primario del nursing che è stimolare l'autocura nel paziente.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014 Jan 7;20(1):6-21.
- (2) Gullini S, Cantrini D. *Manuale di aggiornamento sulle malattie croniche infiammatorie intestinali*. Ferrara: TLA Editrice; 2004.
- (3) Salvadè G. *Anatomia Patologica*. Bergamo-Tirana: MEG Edizioni; 2011.
- (4) Pullen N, Gale JD. Reference Module in Chemistry, Molecular Science and Chemical Engineering. Sandwich, UK: Pfizer Global Research and Development; 2012. p. 613.
- (5) Mazal J. Crohn Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Radiologic Technology* 2014;85(3).
- (6) Kreiss C, Bauer A. *xPharm: the Comprehensive Pharmacology Reference*. : Elsevier; 2007.
- (7) Rajapakse R, Burton I. *GI/Liver Secrets*. : Elsevier; 2010.
- (8) Fraser A. New treatment options for patient with ulcerative colitis. *Gastrointestinal Nursing* 2008;1(6).
- (9) Stein P. Home Study Program. Ulcerative colitis- Diagnosis and Surgical Treatment. *AORN Journal* 2004;80(2).
- (10) Cucchiara S, Stronati L. Nuove strategie terapeutiche per le malattie infiammatorie intestinali. *PROPED* 2013;43(171).
- (11) Molinari A. Trattamenti farmacologici delle IBD a confronto. *IMID Journal* 2008;1(4).
- (12) Sales-Campos H, Basso P, Alves V. Classical and recent advances in the tratment of inflammatory bowel disease. *Braz J Med Biol Res* 2015;48(2).
- (13) Sostegni R, Pera A, Daperno M. I farmaci biologici nella terapia delle malattie infiammatorie croniche intestinali. *Recenti progressi in medicina* 2008;99(1).
- (14) Goncalves P, Magro F, Martel F. Metabolic Inflammation and Inflammatory Bowel Disease: a Crosstalk Between Adipose Tissue and Bowel. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(2).
- (15) Tedesco L, Corruba M, Nisoli E. Tessuto adiposo come organo endocrino. *G It Diabetol Metab* 2008.

- (16) Fink C, Karagiannides I. Adipose tissue and IBD pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2013.
- (17) Casman KD, Shanahan F. Is nutrition an aetiological factor for inflammatory bowel disease? *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2003;15(6).
- (18) Devi Rampertab S, Turnbull LK, Brown AC. Integrative medicine options for patient with Inflammatory Bowel Disease: Diet, Dietary Supplements and Acupuncture. *Integrative Medicine* 2012;10(6).
- (19) Skrautvol K, Naden D. Nutritional care in inflammatory bowel disease-a literature review. *Scandinavian Journal of Caring Science* 2011.
- (20) Bilski J, Mazur-Bialy AI. The impact of physical activity and nutrition on inflammatory bowel disease: the potential role of cross-talk between adipose tissue and skeletal muscle. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2013;64(2).
- (21) Narula N, Fedorak R. Exercise and inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterology* 2008;22(5).
- (22) Iskandar H, Ciorba M. Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. *Transl Res* 2013.
- (23) Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic or unnecessary toys? *Gut* 2006.
- (24) Gisbert J, Marin A. Systematic review: factors associated with relapse in inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2015.
- (25) Burri E, Berlinger C. Fecal calprotectin-a useful tool in the management of inflammatory bowel disease. *Swiss Medical Weekly* 2012.
- (26) O'Connor M, Bager P, Duncan J. N-ECCO Consensus statements on the European nursing roles in caring for patients with Crohn's Disease or Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn and Colitis* 2013.
- (27) <http://www.amiciitalia.net/index.php/per-i-pazienti/13-tutele-sociali/323-pdta-nelle-malattie-infiammatorie-croniche-dell-intestino>.

ALLEGATI

Allegato A: il *creeping fat*

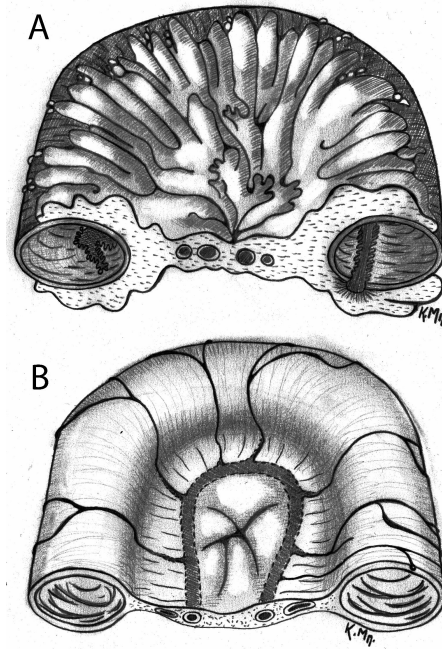


Immagine tratta da *Fink et al., Adipose tissue and IBD pathogenesis, Inflamm Bowel Disease, 2013*

Sezioni intestinali: A. disegno del grasso che avvolge l'intestino durante il CD e B. sezione normale.

Allegato B: scale HBI e MTWSI

RCU - Modified Truelove & Witts Severity Index		MC - Harvey Bradshaw Index	
1. Numero di scariche liquide o soffici negli ultimi 3 giorni.	1-2 scariche al giorno 3-4 scariche al giorno 5-6 scariche al giorno 7-9 scariche al giorno 10 o più scariche al giorno	0 1 2 3 4	1. Livello di benessere generale nel corso dell'ultima giornata? Buono Lievemente compromesso Compromesso Molto compromesso Terribile
2. Risveglio notturno negli ultimi 3 giorni per scaricare?	No Si	0 1	2. Dolore addominale nell'ultima giornata? No Lieve Moderato Severo
3. Le è capitato di trovare sangue nelle feci negli ultimi 3 giorni?	No Occasionalmente Una volta sì e una no Ad ogni scarica	0 1 2 3	3. Scariche con feci liquide nell'ultima giornata? No Sì, quante?
4. Le è capitato di avere incontinenza fecale negli ultimi 3 giorni?	No Sì	0 1	4. Massa addominale alla visita odierna o all'ultima visita? No Dubbia Definita Definita e dolorosa
5. Ha provato dolore addominale negli ultimi 3 giorni?	No Medio; avvertito ma tollerabile Forte; interferisce con le normali attività Severo; rende impossibili le normali attività	0 1 2 3	5. Manifestazioni extraintestinali (indicare tutte quelle presenti)* Dolori articolari Irite/uveite/episclerite Eritema nodoso Pioderma gangrenoso Ulcere aftoidi Fissurazioni anali Fistole attive Ascessi addominali o perianali
6. Come definirebbe il suo benessere generale (ultimi 3 giorni)?	Eccellente Molto buono Buono Sufficiente Scarso Terribile	0 1 2 3 4 5	* <i>Compilare il quesito 5 di HBI anche per i pazienti con RCU per acquisire il dato sulle manifestazioni extra-intestinali, ma non considerare nel calcolo del corrispettivo score MTWSI.</i>
7. Ha fatto ricorso, negli ultimi 3 giorni, all'uso di antidiarroici?	No Sì	0 1	MTWSI TOTALE = 0-3 Remissione 4-8 Attività lieve 9-14 Attività moderata 15-21 Attività severa
8. Dolore addominale alla visita odierna:	Nessuno Da lieve a moderato e localizzato Da lieve a moderato e diffuso Severo o Blumberg positivo	0 1 2 3	HBI TOTALE = 0-4 Remissione 5-7 Attività lieve 8-12 Attività moderata > 12 Attività severa

Allegato C: informazioni aggiuntive sul campione

Tabella IB- Dati espressi come n(%) oppure * mediana (IQR).

Per il secondo gruppo, i dati si riferiscono alla visita precedente la riaccensione.

§Legenda terapia: Mesalazina=A, Mesalazina topica=B, Sps=C, Azt/mercp=D, Cortisone=E, Cortisone topico=F, Humira=G, Infliximab=H, Cyclosporina=I, Salazopirina=L, Adalimumab=M.

	Pz in remissione	Pz in riaccensione	p-value
N	59	53	-
Terapia: §			0.44
Mesalazina	20 (35.7)	23 (50.0)	
Cortisone	5 (8.9)	4 (8.7)	
Azatioprina	11 (19.7)	5 (10.9)	
Biologici	20 (35.7)	14 (30.4)	
(missing=10)			
Istologico:			-
remissione	6	6	
attività lieve	4	5	
attività moderata	1	2	
attività severa	0	1	
(missing=87)			
Albumina *	3.8 (3.5-4.5)	22.1 (3.7-42.4)	dato disponibile in pochi pazienti del campione
(missing=97)			
Sideremia *	35 (16.6-69)	13.1 (8.2-19)	dato disponibile in pochi pazienti del campione
(missing=78)			
Ferritina *	51.8 (6-156)	57.5 (33.1-106)	dato disponibile in pochi pazienti del campione
(missing=79)			
Lattoferrina *	Solo 6 valori	Solo 6 valori	-

Tabella IIB - Dati espressi come n(%)

	Pz in remissione	Pz in riaccensione	p-value
N	59	53	-
Interventi (CI/CU):			0.99
non eseguito	8 (88.9)	19 (86.4)	
uno	1 (11.1)	2 (9.1)	
due o più	0	1 (4.5)	
Interventi (MC):			0.89
non eseguito	22 (44.0)	16 (51.6)	
uno	23 (46.0)	12 (38.7)	
due o più	5 (10.0)	3 (9.7)	
Fenotipo (MC):			-
1 =infiammatorio	9	5	
2 =stenosante	19	7	
3 =fistolizzante	5	5	
4= penetrante	1	3	
(missing=27)			
Localizzazione (CI/CU):			-
1= pancolica	3	4	
2= ileo	0	0	
3= sigma	0	1	
4= ileo-colica	0	1	
5= colon	1	2	
8= distale	2	2	
9=sinistra	1	5	
10= trasverso distale	0	1	
11= perianale	0	0	

(missing=8)			
Localizzazione (MC):			-
1= pancolica	2	2	
	9	12	
2= ileo	1	0	
	28	7	
3= sigma	2	3	
	0	0	
4= ileo-colica	0	0	
	0	0	
5= colon	0	1	
8= distale			
9=sinistra			
10= trasverso distale			
11= perianale			
(missing=14)			
Tipo esame radiologico:			0.99
1=RMN	54 (96.4)	36 (94.7)	
	2 (3.6)	2 (5.3)	
2=TAC			
(missing=18)			