

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola Di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Dipartimento Di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche

U.O.C. Gastroenterologia

Direttrice: Prof.ssa Patrizia Burra

TESI DI LAUREA

Il Ruolo della Dieta Mediterranea e dei Cibi Processati nelle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

Relatrice: Professoressa Fabiana Zingone

Correlatrice: Dottoressa Daria Maniero

Laureando: Nilo Pol

Matricola: 1203997

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

INDICE	1
RIASSUNTO	3
ABSTRACT	5
INTRODUZIONE	7
1.1. DEFINIZIONE GENERALE MICI	7
1.1.1. INCIDENZA E DISTRIBUZIONE	7
1.1.2. EZIOLOGIA MULTIFATTORIALE	8
1.2. MALATTIA DI CROHN (MC)	13
1.2.1. DEFINIZIONE	13
1.2.2. MANIFESTAZIONI CLINICHE	16
1.2.3. DIAGNOSI	19
1.2.4. TRATTAMENTO	25
1.3. RETTOCOLITE ULCEROSA (RCU)	27
1.3.1. DEFINIZIONE	27
1.3.2. MANIFESTAZIONI CLINICHE	29
1.3.3. DIAGNOSI	30
1.3.4. TRATTAMENTO	33
1.4. DIETA COME TERAPIA	35
1.4.1. INTRODUZIONE GENERALE	35
1.4.2. GLI ALIMENTI	37
1.4.3. DIETA ENTERALE ESCLUSIVA	40
1.4.4. DIETA ENTERALE PARZIALE CON E SENZA DIETA DI ESCLUSIONE	41
1.4.5. DIETA PRIVA DI LATTOSIO	42
1.4.6. DIETA PRIVA DI GLUTINE	43
1.4.7. DIETA A RIDOTTO CONTENUTO DI FODMAPs	43
1.4.8. DIETA SPECIFICA DEI CARBOIDRATI	45
1.4.9. DIETA MEDITERRANEA	46
SCOPO DELLO STUDIO	49
MATERIALI E METODI	50
3.1. DISEGNO DELLO STUDIO	50
3.2. DATABASE	51
3.3. ANALISI DEI DATI	53

3.4. RISULTATI

53

DISCUSSIONE DEI RISULTATI

63

CONCLUSIONI

66

BIBLIOGRAFIA

67

RIASSUNTO

Introduzione: L'alimentazione nei pazienti affetti da Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI) rappresenta un importante aspetto in virtù della sua influenza sui sintomi gastrointestinali, sul profilo energetico e metabolico. Rispetto ad altre alternative elaborate, la dieta mediterranea si pone come un modello bilanciato e accessibile a tutti i pazienti. La presenza sempre maggiore di cibi processati, appartenenti ad una dieta occidentale, richiede la comprensione della loro influenza sui sintomi e sulla qualità di vita dei pazienti.

Scopo dello studio: questo studio osservazionale monocentrico mira ad individuare l'aderenza alla dieta mediterranea e l'utilizzo di cibi processati da parte dei pazienti affetti da MICI, valutandone l'effetto sulla qualità di vita e sul controllo della sintomatologia, e confrontando i pazienti con malattia di Crohn (CD) e rettocolite ulcerosa (RCU). L'obiettivo secondario consiste invece nel valutare l'effetto della dieta sull'aspetto metabolico dei pazienti con MICI.

Materiali e Metodi: sono stati reclutati all'interno dello studio pazienti affetti da MICI afferenti all'ambulatorio dell'UOC di Gastroenterologia dell'Azienda Ospedale Università Padova da gennaio a maggio 2024. Sono stati raccolti dati relativi alle caratteristiche di malattia, alle comorbidità, le terapie farmacologiche, parametri nutrizionali ed esami ematochimici. I pazienti inoltre hanno compilato tre questionari per la valutazione della qualità di vita (SIBDQ), dell'aderenza alla dieta mediterranea (PyrMDS) e del consumo di cibi processati (sQ-HPF).

Risultati: sono stati inclusi nello studio 193 pazienti, 100 con MC e 93 con RCU (età media 48.2 ± 15.5 ; 47.2% donne). È stata riscontrata una aderenza alla dieta mediterranea statisticamente inferiore nei pazienti con MC rispetto ai pazienti con RCU (9.2 ± 1.8 vs 9.8 ± 1.6 ; $p=0.03$). Non è stata invece riscontrata una differenza significativa nel consumo di cibi processati tra i pazienti affetti da MC e RCU.

Mettendo in relazione l'aderenza alla dieta mediterranea con lo score clinico HBI, è stato osservato che i pazienti con un HBI più alto (attività clinica più severa) hanno una minore aderenza alla DM ($\rho=-0.16$; $p=0.03$).

In particolare, punteggi più alti dell'HBI sono associati ad una riduzione del consumo di verdura ($\rho=-0.16$; $p=0.02$), frutta fresca ($\rho=-0.14$; $p=0.05$) e legumi ($\rho=-0.16$; $p=0.03$). Non sono state riscontrate correlazioni significative tra l'attività clinica e la DM nei pazienti con RCU. Inoltre non sono state osservate associazioni tra il consumo di cibi processati e l'attività clinica sia nei pazienti con MC che RCU.

Analizzando il consumo di cibi processati con i parametri nutrizionali si è visto che punteggi più alti del questionario correlano con valori della circonferenza addominale più alti ($\rho=0.20$; $p=0.01$). Un minor consumo di cibi processati invece è associato a valori di colesterolo HDL più alti ($\rho=-0.16$; $p=0.03$). Inoltre è stato osservato che i pazienti affetti da sindrome metabolica presentano un consumo più elevato di cibi processati rispetto ai pazienti che non ne soffrono (3.4 ± 2.0 vs 4.5 ± 2.4 ; $p=0.01$). Infine, è stato riscontrato un valore di trigliceridi statisticamente maggiore nei pazienti con MC (111.3 ± 69.5 vs. 94.7 ± 44.1 ; $p=0.05$) rispetto a quelli con RCU.

Conclusioni: Nel nostro studio si rileva che i pazienti con MC con riattivazione clinica consumano meno frutta, verdura e legumi, seguendo meno una DM, verosimilmente attribuendo a questi alimenti un maggior rischio di sintomatologia gastrointestinale. Inoltre, il nostro studio conferma l'associazione tra sindrome metabolica e consumo di cibi processati. Pertanto è fondamentale fornire indicazioni e consigli nutrizionali ai pazienti, al fine di guidarli nella gestione della dieta.

ABSTRACT

Introduction: Diet in patients with Inflammatory Bowel Diseases (IBD) is an important aspect due to its influence on gastrointestinal symptoms, as well as on the energy and metabolic profile. Compared to other elaborate alternatives, the Mediterranean diet stands out as a balanced and accessible model for all patients. The increasing presence of processed foods, typical of a Western diet, necessitates understanding their influence on symptoms and the quality of life of patients.

Aim of the Study: This monocentric observational study aims to identify adherence to the Mediterranean diet and the use of processed foods by patients with IBD, evaluating their effect on quality of life and symptom control, and comparing patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). The secondary objective is to evaluate the effect of the diet on the metabolic aspect of patients with IBD.

Materials and Methods: Patients with IBD attending the Gastroenterology Department of the University Hospital of Padua were recruited for the study from January to May 2024. Data were collected on disease characteristics, comorbidities, pharmacological therapies, nutritional parameters, and blood tests. Additionally, patients completed three questionnaires to assess quality of life (SIBDQ), adherence to the Mediterranean diet (PyrMDS), and consumption of processed foods (sQ-HPF).

Results: The study included 193 patients, 100 with CD and 93 with UC (mean age 48.2 ± 15.5 ; 47.2% women). A statistically lower adherence to the Mediterranean diet was found in patients with CD compared to patients with UC (9.2 ± 1.8 vs 9.8 ± 1.6 ; $p=0.03$). However, no significant difference was found in the consumption of processed foods between patients with CD and UC.

Relating adherence to the Mediterranean diet with the HBI clinical score, it was observed that patients with a higher HBI (more severe clinical activity) had lower adherence to the MD ($\rho=-0.16$; $p=0.03$). Specifically, higher HBI scores were associated with a reduction in the consumption of vegetables ($\rho=-0.16$; $p=0.02$), fresh fruit ($\rho=-0.14$; $p=0.05$) and legumes ($\rho=-0.16$; $p=0.03$).

No significant correlations were found between clinical activity and MD in patients with UC. Additionally, no correlations were observed between the consumption of processed foods and clinical activity in both CD and UC patients.

Analyzing the consumption of processed foods with nutritional parameters, it was found that higher questionnaire scores correlated with higher abdominal circumference values ($p=0.20$; $p=0.01$). Lower consumption of processed foods was associated with higher HDL cholesterol values ($p=-0.16$; $p=0.03$). Furthermore, it was observed that patients with metabolic syndrome had a higher consumption of processed foods compared to patients without it (3.4 ± 2.0 vs 4.5 ± 2.4 ; $p=0.01$). Finally, a statistically higher triglyceride level was found in patients with CD (111.3 ± 69.5 vs. 94.7 ± 44.1 ; $p=0.05$) compared to those with UC.

Conclusions: Our study reveals that patients with CD experiencing clinical relapse consume less fruit, vegetables and legumes, adhering less to the Mediterranean diet, likely attributing a higher risk of gastrointestinal symptoms to these foods. Additionally, our study confirms the association between metabolic syndrome and the consumption of processed foods. Therefore, it is essential to provide nutritional guidelines and advice to patients to help them manage their diet.

INTRODUZIONE

1.1. DEFINIZIONE GENERALE MICI

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) sono un gruppo di patologie caratterizzate dalla presenza di un'inflammatione cronica che può interessare l'intero tratto gastrointestinale (TGI). All'interno di queste, le principali patologie sono la Malattia di Crohn (MC) e la Rettocolite ulcerosa (RCU). Le MICI hanno un'eziologia sconosciuta, inoltre incidono in maniera notevole sulla salute del paziente e sul sistema sanitario, a causa delle numerose comorbidità correlate a queste patologie (1).

1.1.1. INCIDENZA E DISTRIBUZIONE

L'incidenza delle MICI è aumentata nel corso degli ultimi anni, e si stima che globalmente vi siano tra i 6 e gli 8 milioni di individui affetti (2). Negli Stati Uniti si stima che circa 2,2 milioni di abitanti siano affetti da MICI, mentre in Europa il valore si aggira intorno ai 2,5-3 milioni (6). La prevalenza è maggiore nei Paesi Occidentali, anche se si è osservato che, a partire dagli anni 90', l'incidenza è aumentata nei Paesi in via di sviluppo (Africa, Sud America, Asia e Europa dell'Est). I cambiamenti epidemiologici documentati negli anni precedenti hanno fatto sorgere molte domande riguardo ai fattori ambientali e al loro ruolo nella patogenesi delle MICI (3).

L'incidenza della MC è in aumento sia in Europa che in America del Nord. In particolare, nel Nord Europa l'incidenza di nuovi casi di MC ammonta a 6,3 ogni 100.000 abitanti all'anno, rispetto ai 3,6 ogni 100.000 abitanti dell'Europa del sud. L'Europa dell'Est ha visto un aumento dell'incidenza nelle decadi scorse e ora ammonta a circa 8,9 nuovi pazienti ogni 100.000 abitanti all'anno (7). Rispetto alla RCU, studi epidemiologici hanno evidenziato un aumento dell'incidenza di nuovi casi di MC in Asia molto più consistente (8). Nella MC il sesso non risulta essere un fattore di rischio (4). Il picco di incidenza è tra i 20 e i 30 anni, mentre nella popolazione asiatica si è vista una distribuzione bimodale con due picchi compresi tra i 20-24 anni e i 40-44 anni (5).

Allo stesso modo, l'incidenza della RCU nel continente europeo è aumentata nel corso delle ultime decadi, e si riscontrano differenze tra il nord e il sud Europa.

Nello specifico, al nord l'incidenza è di 11,4 nuovi pazienti ogni 100.000 abitanti all'anno, mentre al sud è di 8 ogni 100.000 abitanti. Nell'est Europa invece, si riscontrano 11,9 nuovi pazienti ogni 100.000 abitanti (7). La prevalenza della RCU in Europa varia in base alla regione, con valori che compresi tra 2,4 e 294 pazienti ogni 100.000 abitanti (6). La malattia può insorgere ad ogni età, ma più frequentemente esordisce tra i 15 e i 30 anni, oppure tra i 60 e i 79 anni. Anche per la RCU il sesso non correla con l'incidenza di malattia (9).

1.1.2. EZIOLOGIA MULTIFATTORIALE

Alla base dello sviluppo delle MICI, si riconoscono quattro elementi principali: la genetica, l'ambiente, la barriera intestinale e la risposta immunitaria. Questi ultimi sono strettamente connessi tra di loro e risultano essere coinvolti a diversi livelli nell'eziopatogenesi delle MICI (10).

La componente genetica è stata riconosciuta da tempo come fattore che aumenta il rischio di sviluppare MICI. Gli individui con familiari di primo grado affetti da MC o RCU hanno una probabilità di sviluppare MICI 5 maggiore rispetto alla popolazione generale (11). La componente genetica sembra essere più importante nella patogenesi della MC rispetto alla RCU. Uno studio di coorte tedesco, infatti, ha evidenziato come nei gemelli monozigoti la concordanza per la MC è del 30%, mentre è del 16% per la RCU (12). Diversi studi di genome-wide association (GWAS) evidenziano come nella patogenesi siano coinvolti più geni, e sia causata da più polimorfismi genetici. Sono stati individuati nelle meta-analisi di GWAS un totale di 201 loci associati alle MICI e, tra questi, 41 sono specifici per la MC e 30 per la RCU. A testimonianza dei diversi aspetti in comune tra queste patologie, è stato evidenziato che 137 dei 201 loci sono associati sia alla MC che alla RCU. I loci genici individuati sono collegati ad aspetti e funzioni biologiche fondamentali, come la funzionalità di barriera, la difesa antibatterica, la regolazione della risposta immunitaria innata, la rigenerazione epiteliale, la generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), l'autofagia, la regolazione della risposta immunitaria adattiva, la risposta allo stress del reticolo endoplasmatico e vie metaboliche associate all'omeostasi cellulare (13, 14, 15).

La componente ambientale è stata oggetto di interesse e di studio a partire dalle osservazioni epidemiologiche che riscontravano un aumento dell'incidenza di MICI in Paesi dove fino a qualche decennio prima risultava molto bassa. L'attenzione si è concentrata soprattutto sul ruolo dell'industrializzazione e sull'impatto che questa ha avuto nel promuovere l'infiammazione in soggetti geneticamente suscettibili (16, 17). Sono stati studiati diversi fattori potenzialmente correlati allo sviluppo di MICI. Il fumo di sigaretta si è rivelato dannoso per i pazienti affetti da MC, in quanto potrebbe essere responsabile di esacerbazioni di malattia, mentre risulta essere un fattore protettivo per RCU (18). L'alimentazione può essere considerata un fattore coinvolto nella patogenesi, ma non è ancora chiaro in che modo (19). Alcuni alimenti hanno un ruolo importante nello sviluppo e nella storia di malattia, in particolare sull'equilibrio del microbiota intestinale. Diversi studi hanno evidenziato come una dieta ricca in grassi, cibi processati, zuccheri raffinati e carni rosse, alimenti tipici della dieta occidentale, contribuiscono negativamente sul microbiota intestinale (20, 21). Un'alimentazione povera di grassi e ricca di fibre determina un microbiota con una quantità di batteri patogeni, come l'Escherichia Coli e altre specie di Enterobacteriaceae, più bassa rispetto ad individui con una dieta occidentale, a contenuto minore di fibre e carboidrati complessi (22). L'assunzione di fibre, polisaccaridi che vengono fermentati dai batteri intestinali, è fondamentale per la costituzione di un normale microbiota intestinale. Gli acidi grassi a catena corta (SCFAs), risultato della fermentazione, mantengono l'omeostasi e l'integrità della mucosa intestinale, oltre che fungere da fonte energetica per i colonociti (23). La dieta occidentale è inoltre ricca di additivi alimentari, che possono promuovere l'infiammazione intestinale. (24). Nella review di Xuewei et al. sono stati esaminati i risultati di diversi studi condotti su modelli murini e in vitro che hanno mostrato come gli additivi alimentari, tra cui emulsificanti e addensanti, contribuiscano all'infiammazione intestinale (25). Per quanto riguarda i farmaci, particolare attenzione è stata posta sugli antibiotici e sui relativi cambiamenti provocati nel microbiota intestinale soprattutto nelle prime fasi di vita, quando quest'ultimo coadiuva la formazione della risposta immunitaria (10). Anche gli antinfiammatori non steroidei, i contraccettivi orali e le statine sono stati studiati, e si è visto che sono associati con un aumento di 2 volte del rischio di sviluppare MC e RCU (26, 27).

Altri fattori tra cui il tipo di parto, l'allattamento al seno, l'esposizione ad animali domestici e infezioni sono associati con un variabile aumento del rischio di sviluppo di MICI e sono studiati per il loro potenziale intervento sulla composizione del microbiota (28, 29). Il microbiota intestinale è ufficialmente riconosciuto come "collegamento" tra l'ambiente e la mucosa intestinale. Nei pazienti con MICI, l'alterazione di quest'ultimo, soprattutto dal punto di vista dell'eterogeneità e del rapporto tra batteri con capacità anti-infiammatorie e pro-infiammatorie, è più frequente rispetto agli individui sani (30, 31). L'alterazione viene anche definita disbiosi, e tutt'ora si sta cercando di capire se c'è un nesso di causalità tra quest'ultima e l'infiammazione, o se si tratta di una conseguenza (30). La disbiosi nei pazienti con MC è caratterizzata da una aumentata quantità di Enterobacteriaceae, Pasteurellaceae, Veillonellaceae e Fusobacteriaceae, e da una quantità minore di Erysipelotrichales, Bacteroidales e Clostridiales, rispetto ai soggetti sani. Nella RCU, la disbiosi si associa ad una minore diversità dei batteri commensali con un aumento di Eneobacteriaceae e Enterococcus (32, 33).

La barriera intestinale, costituita dall'epitelio della mucosa intestinale e dalle cellule dell'immunità innata presenti in loco, rappresenta un altro elemento centrale nella patogenesi delle MICI. Il mantenimento del complesso equilibrio tra il contenuto del TGI e la mucosa è svolto proprio dalla barriera intestinale, e qualsiasi elemento in grado di alterarlo può portare allo sviluppo di patologie come le MICI (10). L'importanza della funzione della barriera intestinale è dimostrata dalla presenza di un'anormale permeabilità in pazienti con MC e nei relativi familiari di primo grado (34, 35). Il riscontro in biopsie della mucosa intestinale di pazienti con MC di una inferiore espressione della proteina epiteliale giunzionale caderina, fondamentale nel sostenere le giunzioni strette tra le cellule epiteliali, sottolinea il ruolo della barriera intestinale nella patogenesi delle MICI (36). La barriera intestinale, oltre ad essere una barriera fisica, presenta al suo interno numerose tipologie di cellule, tra cui cellule caliciformi mucipare, le cellule del tessuto linfoide associato alle mucose (MALT), enterociti, cellule di Paneth e cellule neuroendocrine. Insieme, queste cellule collaborano per mantenere un equilibrio tra il contenuto del TGI e la mucosa intestinale (37). Alterazioni del funzionamento di una o più di queste cellule può essere implicato nella patogenesi delle MICI (38).

Altre cellule che possono essere alla base di un alterato funzionamento della barriera intestinale sono le cellule di Paneth. Queste cellule, presenti alla base delle cripte del piccolo intestino, sono responsabili dell'omeostasi della nicchia dove risiedono le cellule staminali e della secrezione di fattori antimicrobici per il controllo dell'equilibrio microbiota-mucosa. Alcuni polimorfismi di gene NOD2, responsabile della produzione dell'omonima proteina espressa anche dalle cellule di Paneth, sono stati associati ad un rischio maggiore di sviluppare MC. Nelle cellule di Paneth, la presenza di questi polimorfismi porta ad una minor produzione di α -defensina, con la conseguente alterazione nel meccanismo di difesa antimicrobica (39). Oltre a NOD2, le cellule di Paneth possono presentare mutazioni anche a livello del locus ATG16L1, responsabile dell'alterazione del meccanismo di autofagia, fondamentale nella difesa contro le infezioni e i batteri intracellulari, e un conseguente rischio aumentato di sviluppare MC (40). Anche le cellule dendritiche esprimono NOD2, e in presenza di polimorfismi a rischio possono presentare difetti nella presentazione dell'antigene alle cellule T (41). Anche macrofagi, cellule linfoidi innate e neutrofilo proteggono la mucosa. Alterazioni nel funzionamento di queste cellule possono portare a cambiamenti nel delicato equilibrio tra la mucosa intestinale e il contenuto del lume. Si è visto infatti che nei pazienti affetti da MC c'è una risposta immunitaria innata anomala, caratterizzata da un'attività macrofagica attenuata e un alterato reclutamento dei neutrofilo, che causano un'aumentata traslocazione batterica attraverso la mucosa (42). Nei pazienti affetti da MC è stata osservata inoltre la presenza di macrofagi che esprimono il marker delle cellule dendritiche, e che si caratterizzavano per la produzione di citochine ad attività pro-infiammatoria come il Tumor Necrosis Factor α (TNF α) e interleuchina-6 (IL-6) (43). Nella patogenesi delle MICI è stata studiata anche l'azione disfunzionale dei Toll-like receptors (TLR), molecole in grado di riconoscere gli antigeni batterici e di dare il via alla cascata immunitaria. Questi recettori sono responsabili dell'omeostasi della barriera intestinale, e alcuni studi li hanno utilizzati come target per bloccare l'infiammazione. Ad oggi però, non è stato individuato un agonista o antagonista in grado di bloccare efficacemente i pathways a causa dell'alto numero di TLR coinvolti (44).

La risposta immunitaria adattiva si attiva con l'ingresso di antigeni e prodotti batterici attraverso la barriera intestinale.

Le cellule presentanti l'antigene e le cellule dendritiche, una volta stimolate, producono una serie di citochine sia anti-infiammatorie che pro-infiammatorie. Quest'ultime promuovono la migrazione dei linfociti tissutali e circolanti verso il punto d'origine della cascata infiammatoria. In questa fase giocano un ruolo importante le cellule endoteliali, che a loro volta producono citochine per attrarre i leucociti e ne sostengono la migrazione grazie all'interazione tra le proteine d'adesione dell'endotelio (VCAM1, VLA4 e ICAM1) e le integrine dei leucociti (45). Si è osservato che, nei pazienti affetti da MC e RCU, la migrazione dei leucociti, causata dalla prevalenza delle citochine pro-infiammatorie su quelle anti-infiammatorie, è sostenuta da un'esagerata risposta immunitaria mediata dalle cellule T. Quest'ultime presentano alcune differenze nei pazienti affetti rispettivamente da MC o RCU, che potrebbero spiegare la diversa presentazione clinica e le risposte alle terapie farmacologiche tra le due patologie. Nei pazienti affetti da MC si è osservata una risposta infiammatoria mediata soprattutto da linfociti T polarizzati Th1 e Th17, mentre nei pazienti con RCU si è vista una prevalenza di linfociti T polarizzati Th2 (46). I linfociti T osservati nei pazienti con RCU presentano alcune caratteristiche particolari, tra cui una bassa produzione di IL-4 e un'aumentata secrezione di IL-5, associata ad un'attivazione più efficiente delle cellule B (47). La polarizzazione dei linfociti Th1 e Th17 è promossa dalla produzione di citochine quali IL-12, IL-18, IL-23 e il fattore di crescita trasformante beta (TGF β) da parte delle cellule presentanti l'antigene e dei macrofagi. A loro volta, i linfociti Th17 e Th1 producono citochine infiammatorie, come IL-17, Interferone γ (INF γ) e TNF α , che alimentano il ciclo grazie alla stimolazione delle cellule presentanti l'antigene, i macrofagi, i fibroblasti e le cellule endoteliali, che producono a loro volta le citochine descritte precedentemente (48). All'interno della mucosa, i linfociti T regolatori e i Th17 hanno attività opposta ma si differenziano a partire dalla stimolazione con TGF β , dal loro precursore comune. In patologie come la MC, la differenziazione in Th17 è promossa dalla presenza tissutale di alti livelli di TGF β , associata alla presenza di citochine e altri stimoli pro-infiammatori. In condizioni normali invece, la presenza di TGF β a livello tissutale promuove la normale differenziazione dei linfociti T regolatori in CD4 positivi (50).

Nella review di Khor et Al. sono stati analizzati i risultati di alcuni studi GWAS che hanno evidenziato il coinvolgimento di diversi geni legati alla differenziazione in linfociti T regolatori e Th17 nella patogenesi delle MICI (18). Nei modelli sperimentali si è visto che la perdita di un fattore di trascrizione (FOXP3) centrale nella differenziazione in linfocita T regolatore porta allo sviluppo della sindrome da disregolazione immunitaria-poliendocrinopatia-enteropatia legata all'X (IPEX) oltre che ad un'inflammatione intestinale. Questa è legata alla perdita di linfociti T regolatori che non possono più espletare la loro funzione di soppressione dell'inflammatione, promossa da linfociti Th17, e di controllo dei meccanismi dell'inflammatione a livello locale (51, 52).

I linfociti T regolatori sono presenti sia nei tessuti infiammati che, nei pazienti affetti da UC, e influiscono in maniera determinante sulla clinica della malattia, tant'è che sono oggetto di studio per lo sviluppo di nuove strategie di controllo dell'inflammatione (53).

1.2. MALATTIA DI CROHN (MC)

1.2.1. DEFINIZIONE

La MC è una malattia infiammatoria cronica che può interessare qualsiasi porzione del tratto gastrointestinale, da ano a bocca (TGI). La malattia è caratterizzata dall'alternanza di periodi di remissione clinica a periodi di attività, con la presenza di sintomi intestinali, o in alcuni casi, extra-intestinali (13).

Ad oggi, non esistono terapie in grado di curare la malattia; tuttavia, grazie alle conoscenze maturate nel corso degli anni, sono stati sviluppati numerosi farmaci in grado di agire a diversi livelli. L'obiettivo terapeutico consiste nel mantenere la remissione, prevenire le riacutizzazioni e trattare le complicanze legate alla malattia (54).

La gestione dei pazienti affetti da MC prevede un follow-up per tutta la vita, costituito da controlli clinici per monitorare l'efficacia delle terapie mediche e valutare la necessità di ulteriori interventi terapeutici, come ad esempio la chirurgia (55).

La MC è caratterizzata da un'inflammatione che coinvolge tutto lo spessore della parete intestinale delle porzioni di TGI coinvolte.

Le lesioni hanno una tipica distribuzione segmentaria, caratterizzata da porzioni di mucosa colpita dal processo flogistico, intervallata da tratti di mucosa indenne da lesioni (56).

Le porzioni di TGI più colpite sono l'ileo distale, nel 30% dei casi, il colon nel 20% dei casi, o entrambi nel 50% dei casi (57). Nelle porzioni di TGI colpite dall'infiammazione, la parete risulta ispessita a causa del processo flogistico, della risposta fibrotica cicatriziale e dell'infiltrato infiammatorio: l'insieme di queste condizioni può predisporre alla formazione di stenosi. Nei tratti colpiti dall'infiammazione si possono formare delle ulcere serpiginose, che possono estendersi in profondità fino alla tonaca sierosa. L'interessamento di quest'ultima può portare alla formazione di aderenze o di tramiti fistolosi (56).

In linea generale, sulla base della classificazione di Montreal si possono distinguere le manifestazioni cliniche di malattia in base all'età di insorgenza, alla localizzazione di malattia e al comportamento di quest'ultima (57). Questi 3 elementi utilizzati per la classificazione della MC sono riassunti all'interno della tabella 1.

Per quanto riguarda i comportamenti di malattia questi possono presentarsi contemporaneamente o possono susseguirsi l'uno all'altro nel corso degli anni (57).

Età alla diagnosi (A)	A1	Insorgenza sotto i 17 anni	
	A2	Insorgenza tra i 17 e i 40 anni	
	A3	Insorgenza dopo i 40 anni	
Localizzazione di malattia (L)	L1	Ileo Terminale	Nel caso del coinvolgimento del TGI superiore insieme al colon o dell'ileo la classificazione prevede l'aggiunta dell'indicazione "+ L4" insieme a L1, L2 o L3
	L2	Colon	
	L3	Ileo-colica	
	L4	Tratto gastrointestinale superiore	
Comportamento	B1	Non stenosante, non penetrante	In presenza di malattia perianale viene aggiunta la sigla "p" accanto a B1, B2 o B3
	B2	Stenosante	
	B3	Penetrante	

Tabella 1: Riassunto della classificazione di Montreal (57)

La MC fibro-stenostante è caratterizzata dalla presenza di un'importante infiammazione trans-murale, che determina l'ispessimento della parete della porzione colpita, con il conseguente restringimento del lume (58). L'ispessimento parietale può essere di lunghezza variabile, e può presentarsi in un unico segmento del TGI o su più di uno. Gli ispessimenti possono portare alla formazione di stenosi e alla dilatazione delle porzioni di TGI prossimali all'ispessimento stesso (59). La porzione più colpita da questo fenomeno è solitamente l'ileo distale (56). La MC fistolizzante, o penetrante, è caratterizzata dal coinvolgimento infiammatorio della tonaca sierosa e dallo sviluppo di tramiti fistolosi tra diversi organi riassunti in tabella 2, oppure di fistole a fondo cieco con un'estensione limitata al retroperitoneo o al mesentere. Quest'ultima tipologia di fistola predispone alla formazione di raccolte ascessuali, che possono sovra-infettarsi complicando ulteriormente il quadro clinico (60).

Fistola	Organi coinvolti	
Entero-enterica	Ansa intestinale	Ansa intestinale
Entero-cutanea	Ansa intestinale	Cute
Entero-ureterali	Ansa intestinale	Uretere
Entero-vescicali	Ansa intestinale	Vescica
Retto-vaginali	Retto	Vagina

Tabella 2: *Descrizione dei tramiti fistolosi principali nella MC a carattere fistolizzante*

La MC a fenotipo infiammatorio è caratterizzata dalla presenza di un ispessimento della parete, causato dal processo flogistico in corrispondenza della porzione di TGI coinvolta. In questo caso però non si riscontrano fistole, stenosi, lesioni ulcerative profonde o fissurazioni (56).

A livello microscopico, la malattia è caratterizzata dalla presenza di una flogosi cronica granulomatosa, caratterizzata dalla presenza di granulomi senza necrosi, osservabili nel 60% dei pazienti. A livello della parete della porzione di TGI coinvolta si possono riscontrare aggregati linfocitari con una distribuzione focale, e che coinvolge tutti gli strati ma soprattutto la sottomucosa (42).

In corrispondenza delle porzioni coinvolte dall'infiammazione è possibile osservare lo sviluppo di fibrosi, secondaria alla riparazione delle lesioni, che contribuisce all'ispessimento parietale (59)

Nei pazienti affetti da MC, l'estensione delle porzioni di TGI coinvolte e la severità delle differenti lesioni insieme alle caratteristiche istologiche di malattia non influiscono in alcun modo sull'attività clinica della malattia (56).

1.2.2. MANIFESTAZIONI CLINICHE

Al momento dell'esordio, la sintomatologia riferita e il decorso della malattia sono estremamente variabili. In alcuni pazienti, l'esordio con i sintomi caratteristici può essere preceduto da un ritardo della crescita, nei pazienti pediatrici, oppure dalla comparsa di una fistola perianale, o di manifestazioni extra-intestinali (61). In una minor parte dei pazienti, la malattia può esordire in modo acuto, simulando un'appendicite (54). Il fattore più influente sulla presentazione clinica è la sede delle lesioni, che possono coinvolgere il digiuno, l'ileo-colon, il colon e l'ano-retto. Le lesioni localizzate nel TGI superiore generalmente si associano anche a lesioni presenti nelle sedi più tipiche, riportate precedentemente (62). L'estensione delle lesioni può influenzare la presentazione e il decorso della malattia, mentre il fenotipo può essere associato alla comparsa di complicanze o manifestazioni extra-intestinali. Altri fattori che contribuiscono alla variabilità nella presentazione clinica della patologia sono l'età, il sesso, la familiarità, lo stile di vita e l'abitudine tabagica (58).

I sintomi intestinali più frequentemente riferiti dai pazienti sono il dolore addominale, associato a diarrea cronica, di natura ematica e non. Il dolore addominale ha un'ampia variabilità, sia per quanto riguarda l'intensità, sia per la frequenza, con possibile comparsa notturna e senza sollievo dopo l'evacuazione. In presenza di stenosi, il dolore è ricorrente e associato alla distensione delle anse, mentre in assenza di restringimenti risulta essere più continuo (62). Rettorragia e tenesmo invece sono associati a lesioni localizzate a livello del sigma e del retto, così come l'incontinenza fecale.

La flatulenza, il gonfiore e la distensione addominale possono essere presenti, e variabili in intensità e frequenza. Il numero di evacuazioni e la consistenza delle feci possono variare ampiamente a seconda della porzione di TGI coinvolta dall'infiammazione (63).

Le masse addominali, generalmente localizzate in fossa iliaca destra, si manifestano con dolore alla palpazione e sono causate dall'ispessimento parietale, dall'infiammazione periviscerale o dalle complicanze della malattia (64). Le manifestazioni anali e perianali, più frequentemente associate a localizzazione colica di malattia, sono caratterizzate da lesioni come ragadi, fistole e ulcere, che possono precedere di anni l'esordio dei sintomi intestinali. Queste lesioni hanno un andamento cronico recidivante e una scarsa propensione alla guarigione spontanea, con la tendenza a complicazioni come l'ascesso. Le lesioni della mucosa anale includono iperemia ed edema della cute, con fissurazioni (63). Localizzazioni gastriche ed esofagee di malattia possono determinare sintomi quali disfagia, dolore addominale ai quadranti superiori e vomito. A livello orale invece, sono frequentemente presenti ulcere aftoidi e, in alcuni casi, anche ulcere granulomatose, piostomatite vegetante o gonfiore diffuso della mucosa orale. A causa del malassorbimento intestinale e orale, possono essere presenti glossite o cheilite angolare, legate alla carenza di vitamina B12 o ferro (64).

Nei pazienti pediatrici, una delle manifestazioni sistemiche di malattia più importante è il ritardo della crescita, che può interessare fino al 30% dei bambini affetti da MC. Nei pazienti pediatrici e adulti può manifestarsi anche la febbre, che varia da febricola sotto i 38 gradi a febbre elevata, associata alla malattia di base, o secondaria ad una raccolta ascessuale (61). Il calo ponderale può essere secondario al ridotto apporto calorico, al malassorbimento o all'aumentato dispendio energetico dovuto all'infiammazione. Un altro sintomo frequentemente riportato dai pazienti è l'astenia, spesso secondario alla presenza di anemia sideropenica (64).

Le manifestazioni extra-intestinali sono varie e possono colpire diversi organi e apparati. La MC si può associare a spondiloartropatie sieronegative, un insieme di patologie dove una o più articolazioni o inserzioni muscolari sono colpite da un processo flogistico.

I dolori articolari possono interessare le grandi articolazioni delle ginocchia, delle spalle, delle anche, dei gomiti o dei polsi, oppure cinque o più piccole articolazioni delle mani o dei piedi. Le manifestazioni articolari possono coinvolgere anche la colonna vertebrale, nel caso della spondilite anchilosante o della sacroileite (65).

Tra le manifestazioni cutanee, la più frequentemente riscontrata è l'eritema nodoso, con i caratteristici noduli rossi causati dall'interessamento infiammatorio del tessuto sottocutaneo. Il pioderma gangrenoso è un'altra manifestazione cutanea, meno frequente rispetto all'eritema nodoso, caratterizzata da noduli ulceranti dolorosi (66). Le manifestazioni oculari possono consistere in uveite, quando è interessata la porzione interna dell'occhio, o in iridociclite o episclerite, quando è interessato il tessuto connettivo. La calcolosi biliare e renale, causata dalla precipitazione dei cristalli di ossalato, secondaria al malassorbimento di sali biliari o resezioni estese, sono frequenti nei pazienti con malattia localizzata all'ileo (65). Manifestazioni epatiche o biliari possono consistere in steatosi o cirrosi epatica, colangite sclerosante primitiva o colangiocarcinoma. Altre complicanze meno frequenti possono essere ematologiche, come l'anemia emolitica autoimmune, la trombocitosi o la trombocitopenia; neurologiche o renali, come l'amiloidosi renale con conseguente insufficienza renale cronica (67).

Nel corso del tempo, il processo flogistico può portare allo sviluppo di complicazioni. A livello intestinale possono presentarsi ostruzioni, causate stenosi o aderenze, che restringono il lume con il conseguente ostacolo al passaggio del contenuto. Le stenosi sono più frequenti nei pazienti con malattia ileale, e si manifestano con sintomi sub-ostruttivi o occlusivi, come dolore addominale, vomito e nausea (59). Un'altra complicanza è rappresentata dall'ascesso, raccolta purulenta con scarsa tendenza alla guarigione spontanea, localizzata a livello addominale o perianale (60). Le complicanze intestinali possono presentarsi simultaneamente e generalmente la loro frequenza aumenta con il passare degli anni (54). La porzione di TGI coinvolta dall'infiammazione ha un rischio maggiore di sviluppare lesioni pre-cancerose e cancerose, come l'adenocarcinoma del tenue o del colon, in entrambi i casi complicanze rare ma possibili (68).

Altre complicazioni legate a MC sono la malnutrizione, a causa del malassorbimento o della riduzione dell'alimentazione orale, o la sovracrescita batterica dell'intestino tenue, causata dalla presenza di fistole, aderenze o alterazioni della motilità intestinale (62).

1.2.3. DIAGNOSI

La diagnosi della MC può risultare complessa a causa dell'assenza di sintomi specifici. In prima istanza, l'anamnesi, insieme all'esame obiettivo, possono guidare all'esecuzione di esami radiologici, endoscopici ed istologici. L'esame obiettivo nello specifico può essere utile per evidenziare la presenza di eventuali fistole o manifestazioni extra-intestinali, o segni come dolorabilità alla palpazione in fossa iliaca destra o nella zona periombelicale oppure una massa addominale (64).

Nella diagnosi differenziale, l'esclusione della RCU, di enterocoliti o coliti di origine infettiva, risulta essere il primo passo da fare. Gli agenti eziologici responsabili delle coliti o enterocoliti possono essere batterici, come la tubercolosi, il Clostridium o la salmonella, virali, come il citomegalovirus, o parassiti, come l'Entamoeba (69). Altre patologie da considerare per la diagnosi differenziale sono la sindrome dell'intestino irritabile (IBS), enteropatie da FANS, la malattia celiaca o enterocoliti ischemiche o da radiazioni. Infine è necessario escludere la presenza di neoplasie, come il linfoma o il carcinoma del colon, la malattia diverticolare o l'appendicite. Nelle pazienti di sesso femminile è importante escludere quadri di endometriosi intestinale o pelvica. Nel 5-10% dei casi è possibile fare una diagnosi differenziale tra MC e RCU, soprattutto quando ad essere coinvolto dal processo flogistico è esclusivamente il colon. In questo caso si parla di Colite non classificata (70).

Nella MC, l'alternanza tra periodi di remissione e di attività rende necessaria una valutazione oggettiva del quadro clinico. Per questo motivo sono stati realizzati degli score, utili a comprendere l'attività di malattia, anche nel corso del tempo. Gli score utilizzano parametri ottenuti dalla valutazione clinica, endoscopica e biochimica, che sommati tra loro permettono la determinazione di un punteggio (57).

Il Crohn's disease activity index (CDAI) raccoglie otto variabili riassunte nella tabella 3. La somma di ogni variabile, moltiplicata per un coefficiente, determina un punteggio che permette di individuare i pazienti in fase di remissione (punteggio inferiore a 150) o in fase attiva (punteggio superiore a 150) (71).

Evacuazioni di feci riferite dal paziente negli ultimi 7 giorni	Numero medio giornaliero di evacuazioni liquide o morbide
	Utilizzo di farmaci per la diarrea
Dolore addominale riferito dal paziente negli ultimi 7 giorni	Dolore assente
	Dolore lieve
	Dolore moderato
	Dolore grave
Benessere generale riferito dal paziente negli ultimi 7 giorni	Buono
	Leggermente inferiore alla media
	Scarso
	Molto scarso
Complicanze	Pessimo
	Artrite e artralgia
	Irite e uveite
	Eritema nodoso, pioderma gangrenoso o stomatite aftosa
	Ragade, Fistola o ascesso anale
	Altra fistola
Massa addominale	Temperatura superiore a 37,8 C° negli ultimi 7 giorni
	Massa assente
	Possibile massa
Anemia	Massa definita
	Deviazione assoluta dell'ematocrito
Peso corporeo	Deviazione in percentuale del peso corporeo

Tabella 3: Variabili utilizzate per determinare il punteggio CDAI (71)

Un altro score clinico è l'Harvey-Bradshaw index (HBI), che si basa su cinque variabili riferite dal paziente riassunte all'interno della tabella 4. Ad ogni variabile viene attribuito un punteggio, che viene sommato per ottenere il punteggio finale: suddivide i pazienti in fase di remissione (punteggio inferiore a 5), in fase di attività lieve (punteggio tra 5 e 7), in fase di attività moderata (punteggio tra 8 e 16) e in fase di attività grave (punteggio superiore a 16) (54).

Benessere generale nel giorno precedente	Buono
	Leggermente inferiore alla media
	Scarso
	Molto scarso
	Pessimo
Dolore addominale nel giorno precedente	Dolore assente
	Dolore lieve
	Dolore moderato
	Dolore grave
Evacuazioni di feci nel giorno precedente	Numero di evacuazioni liquide o morbide
Massa Addominale	Massa assente
	Massa dubbia
	Massa definita
	Massa definita e sensibile alla palpazione
Complicazioni	Artralgia
	Uveite
	Eritema nodoso
	Ulcera aftoide
	Pioderma gangrenoso
	Fissurazione anale
	Comparsa di una nuova fistola
	Ascesso

Tabella 4: Variabili utilizzate per determinare il punteggio dello score clinico HBI (54)

Le analisi ematochimiche sono fondamentali nella diagnosi e nella valutazione dell'attività clinica della MC. All'emocromo è possibile riscontrare la presenza di anemia, che può essere causata dalla carenza di ferro, da una perdita ematica o dal malassorbimento di vitamina B12 o folati. (64). Grazie all'emocromo è possibile monitorare il livello di globuli bianchi e quantificare la leucocitosi durante le fasi di attività clinica. La misurazione dei marcatori di flogosi sistemici, come la velocità di sedimentazione delle emazie (VES), la proteina C reattiva (PCR), e il dosaggio della calprotectina fecale, sono fondamentali per valutare il grado di infiammazione (58). Gli esami permettono inoltre di valutare i livelli di albuminemia, il profilo lipidico, i livelli di vitamina D, e le eventuali alterazioni elettrolitiche secondarie alle scariche diarroiche. L'esame coprocolturale e parassitologico delle feci è fondamentale per escludere eventuali infezioni (62).

La colonscopia con ileoscopia rappresenta l'esame diagnostico di riferimento, con valutazione della mucosa del colon e dell'ileo terminale, e la raccolta di materiale bioptico (69). I pattern endoscopici suggestivi di MC sono: la presenza di segmenti di mucosa indenne intervallate da porzioni di mucosa infiammata con aspetto ad acciottolato, la presenza di ulcere aftoidi o di ulcere serpigginose spesso profonde, la presenza di stenosi invalicabili, la presenza di lesioni all'ileo terminale, il risparmio del retto dalle lesioni (62).

Sulla base delle osservazioni endoscopiche sono stati realizzati alcuni score tra cui il Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD). Quest'ultimo valuta qualitativamente e quantitativamente le ulcere e la superficie coinvolta, oltre che la presenza di stenosi. Ad ogni parametro viene attribuito un punteggio utilizzato per differenziare tra la remissione e l'attività di malattia, a sua volta suddivisa in lieve, moderata e grave (62).

L'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) viene eseguita in presenza di sintomi riferiti al TGI superiore, come nausea, vomito o epigastralgie. L'obiettivo è quello di valutare la presenza di lesioni esofagee, gastriche o duodenali, sempre associate alle tipiche localizzazioni ileali e/o coliche (69).

Gli esami radiologici utilizzati per la MC hanno come obiettivo la valutazione delle sedi e dell'estensione di malattia, e delle complicanze associate alla lesione, con il fine ultimo di supportare o confermare il sospetto diagnostico. Le indagini radiologiche più utilizzate sono l'entero-tomografia assiale computerizzata (entero-TC), l'entero-risonanza magnetica nucleare (entero-RM) e l'ecografia intestinale. Questi strumenti, grazie al mezzo di contrasto orale costituito da una soluzione non assorbibile, permettono di individuare le porzioni di TGI coinvolte dall'infiammazione, che risultano ispessite. La entero-TC permette di diagnosticare, nei pazienti con sintomatologia acuta, complicanze quali stenosi, fistole e ascessi. L'entero-RM e l'ecografia vengono utilizzate per fare diagnosi di malattia e valutare il coinvolgimento del tenue, oltre che per valutare l'andamento delle lesioni nel corso del tempo. L'entero-RM inoltre, grazie all'utilizzo di immagini ad alta risoluzione, è più sensibile nell'identificare ulcerazioni e infiammazioni tissutali rispetto all'entero-TC (64, 72).

Per valutare l'impatto della MC sul benessere psicofisico generale dei pazienti sono stati sviluppati diversi strumenti. Tra questi, i questionari permettono di indagare l'influenza della malattia sull'individuo e/o sulle sue relazioni sociali, al fine di determinare la qualità di vita (QoL) dei pazienti. Quest'ultima è esaminata per esempio dallo Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (SIBDQ).

Nella sua traduzione italiana questo questionario permette di valutare diversi aspetti, tra cui l'entità di alcuni sintomi e il loro impatto sulla vita quotidiana, sulla sfera sociale e sulla salute psicologica. Il questionario è riportato nell'immagine 1 (141).

Domande Questionario	Risposte	Punteggio
Quanto spesso, durante le ultime 2 settimane, ha avuto problemi di stanchezza e affaticamento?	Sempre	1
	Quasi sempre	2
	Spesso	3
	Qualche volta	4
	Raramente	5
	Quasi mai	6
	Mai	7
Quanto spesso, durante le ultime 2 settimane, ha dovuto rimandare, o rinunciare a un incontro con amici o parenti, a causa dei suoi problemi intestinali?	Sempre	1
	Quasi sempre	2
	Spesso	3
	Qualche volta	4
	Raramente	5
	Quasi mai	6
	Mai	7
Quanta difficoltà ha avuto durante le ultime 2 settimane a svolgere le attività sportive e di svago che avrebbe voluto, a causa dei suoi problemi intestinali?	Grandissima	1
	Molta difficoltà	2
	Abbastanza difficoltà	3
	Una certa difficoltà	4
	Poca difficoltà	5
	Quasi nessuna difficoltà	6
	Nessuna difficoltà	7
Quanto spesso, durante le ultime 2 settimane, ha avuto dolori addominali (alla pancia)?	Sempre	1
	Quasi sempre	2
	Spesso	3
	Qualche volta	4
	Raramente	5
	Quasi mai	6
	Mai	7

Quanto spesso, durante le ultime 2 settimane, si è sentito/a depresso/a o scoraggiato/a?	Sempre	1
	Quasi sempre	2
	Spesso	3
	Qualche volta	4
	Raramente	5
	Quasi mai	6
	Mai	7
Nel complesso, in che misura è stato un problema per lei fare molta aria, durante le ultime 2 settimane?	Grossissimo problema	1
	Problema grosso	2
	Problema rilevante	3
	Un certo problema	4
	Leggero problema	5
	Quasi nessun problema	6
	Nessun problema	7
Nel complesso, in che misura è stato un problema per lei riuscire a mantenere o a raggiungere il peso desiderato, durante le ultime 2 settimane?	Grossissimo problema	1
	Problema grosso	2
	Problema rilevante	3
	Un certo problema	4
	Leggero problema	5
	Quasi nessun problema	6
	Nessun problema	7
Quanto spesso, durante le ultime 2 settimane, si è sentito/a rilassato/a e disteso/a?	Sempre	7
	Quasi sempre	6
	Spesso	5
	Qualche volta	4
	Raramente	3
	Quasi mai	2
	Mai	1
Quanto spesso, durante le ultime 2 settimane, ha avuto lo stimolo ad andare in bagno anche se poi non le usciva niente?	Sempre	1
	Quasi sempre	2
	Spesso	3
	Qualche volta	4
	Raramente	5
	Quasi mai	6
	Mai	7
Quanto spesso durante le ultime 2 settimane ha provato rabbia a causa dei problemi intestinali?	Sempre	1
	Quasi sempre	2
	Spesso	3
	Qualche volta	4
	Raramente	5
	Quasi mai	6
	Mai	7

Immagine 1: Domande, risposte e punteggi del questionario SIBDQ (141)

1.2.4. TRATTAMENTO

Il trattamento della MC ha lo scopo di indurre e mantenere la remissione di malattia. La terapia medica ha inoltre come obiettivo la guarigione delle ulcere intestinali e la prevenzione della recidiva post-chirurgica. È importante quindi che i farmaci agiscano contrastando l'infiammazione (54). Nella MC l'utilizzo di aminosalicilati come la mesalazina (5-ASA) a dosi fino 4 g/die può portare benefici nel controllo dell'infiammazione. Tuttavia l'utilizzo di corticosteroidi ha mostrato una efficacia migliore rispetto alla mesalazina (62). Quest'ultimi, vengono somministrati per via endovenosa o intramuscolare, come il metilprednisolone, o per via orale, come il prednisone, a dosaggi pari a 0,75-1 mg/kg (62). Questi farmaci sono in grado di indurre la remissione nel 65-85% dei pazienti, tuttavia tra il 30-40% dei pazienti sviluppa steroido-dipendenza, o più raramente è refrattario alla terapia; inoltre non sono utilizzati per il mantenimento della remissione a causa dei loro effetti collaterali. Per pazienti refrattari ai corticosteroidi, o con una malattia grave all'esordio, è indicato il trattamento con farmaci biologici, che hanno una buona efficacia sia nell'induzione che nel mantenimento della remissione (64).

Questi anticorpi monoclonali possono essere somministrati per via endovenosa o sottocutanea, e sono diretti verso antigeni specifici, tra cui il TNF α (infliximab e adalimumab), l'integrina α 4/ β 7 (vedolizumab), la subunità p40 dell'IL-12 o IL-23 (ustekinumab e risankizumab). Oltre agli anticorpi monoclonali, gli inibitori orali della Janus chinasi 1 (JAK1), come l'upadacitinib, rappresentano un'alternativa per contrastare l'infiammazione e il mantenimento della remissione (55). I possibili effetti collaterali correlati all'assunzione di questi farmaci sono le infezioni batteriche, come quella tubercolare, o virali, come quelle da virus epatotropi, CMV, VZV, EBV e HIV, che devono essere esclusi prima del trattamento. Oltre a questi esami, ogni paziente deve effettuare uno screening escludere la presenza di patologie neoplastiche cutanee, urinarie, ginecologiche ed ematologiche, prima di iniziare la somministrazione dei farmaci (55).

Un'altra categoria di farmaci immunomodulanti che possono essere utilizzati sono le tiopurine, come l'azatioprina e la 6-mercaptopurina, e il metotrexato. Questi farmaci agiscono lentamente e sono indicati in pazienti con malattia cronicamente attiva o steroide-dipendente. Tuttavia anche in questo caso è necessaria una particolare attenzione, dovuta ai possibili effetti collaterali di queste terapie (64). Un altro obiettivo della terapia medica è la prevenzione della recidiva post-chirurgica, che in generale prevede l'utilizzo di mesalazina e immunomodulatori (54). L'efficacia dell'uso di antibiotici, come la ciprofloxacina e il metronidazolo, nel trattamento dell'infiammazione non è stata dimostrata, ma sono raccomandati per trattare le infezioni batteriche (62).

La terapia chirurgica della MC è necessaria per trattare le complicanze acute o croniche, e in caso di fallimento della terapia medica. Le complicanze acute riguardano soprattutto l'occlusione intestinale, la fistolizzazione, lo sviluppo di un ascesso, la perdita ematica e la colite tossica (56). Le complicanze croniche invece possono essere stenosi non reversibili e le neoplasie del colon o dell'intestino tenue (55). L'intervento chirurgico per le complicanze della MC è necessario, nella maggior parte dei pazienti, entro 20 anni dalla diagnosi. Spesso sono necessari più interventi, a causa delle recidive, e per questo la chirurgia ha come obiettivo il risparmio dell'intestino. La chirurgia della malattia perianale è relativamente frequente e ha come obiettivo il trattamento di ascessi, fistole e stenosi del canale anale (73).

1.3. RETTOCOLITE ULCEROSA (RCU)

1.3.1. DEFINIZIONE

La RCU è caratterizzata da lesioni della mucosa che si possono estendere, con una caratteristica continuità e uniformità, fino a coinvolgere tutto il colon. Il processo flogistico che interessa la parete intestinale è confinato allo strato più superficiale della parete intestinale, ossia la mucosa (74). La Classificazione di Montreal suddivide le manifestazioni cliniche della RCU in 3 categorie, sulla base dell'estensione e del coinvolgimento del retto-colon, riassunte nella tabella 5 (57).

E1	Proctite ulcerosa	Coinvolgimento del retto ed estensione prossimale fino alla giunzione retto-sigma
E2	Colite sinistra o distale	Coinvolgimento del colon fino alla flessura splenica
E3	Pancolite	Coinvolgimento del colon in senso prossimale oltre alla flessura splenica

Tabella 5: *Classificazione di Montreal per RCU sulla base dell'estensione (57)*

L'estensione, oltre a variare da paziente a paziente, può evolvere nel corso del tempo, estendendosi sempre più prossimalmente fino a coinvolgere tutto il colon (76). Al momento della diagnosi, i pazienti affetti da RCU con un interessamento esclusivo del retto rappresentano il 10-15% dei casi, mentre nel 30-40%, oltre al retto, c'è il coinvolgimento del colon sigmoideo. Nel 20% dei casi, le lesioni infiammatorie possono arrivare a colpire il colon fino alla flessura splenica, e nel 15% dei casi si estendono anche al colon trasverso. Pazienti affetti da RCU che interessa in modo continuo e uniforme tutto il colon al momento della diagnosi rappresentano il 15% dei casi (77).

Anche la RCU è caratterizzata dall'alternanza tra fasi di attività clinica, con ricomparsa di sintomi, e di periodi di remissione. Nel 10-20% dei pazienti, la malattia presenta un andamento cronicamente attivo senza periodi di remissione prolungata, mentre nella restante percentuale di pazienti, le fasi di attività clinica sono caratterizzate da sintomi e segni generalmente proporzionali all'estensione e alla gravità dell'infiammazione mucosale (75).

La prevenzione della recidiva avviene grazie alla terapia medica, ma nel 15% dei casi c'è un progressivo peggioramento del quadro verso una forma grave che necessita di una gestione medica avanzata.

In questi casi, è fondamentale escludere una possibile sovrainfezione scatenata da patogeni batterici, come il *Clostridium*, o virali, come il Citomegalovirus (76).

Dal punto di vista macroscopico, la mucosa infiammata si presenta edematosa ed iperemica, con un aspetto granuloso sulla superficie. Le ulcerazioni sono generalmente frequenti ed estese in superficie, senza coinvolgimento oltre alla mucosa. Il processo infiammatorio determina un'eccessiva rigenerazione epiteliale, che sui margini delle ulcere può dare luogo alla formazione di lesioni polipoidi (77).

A livello microscopico, la RCU è tipicamente limitata alla mucosa e alla porzione più esterna della sottomucosa. Esclusivamente nei casi di malattia più severi e nel megacolon tossico, l'estensione delle lesioni ulceranti può arrivare fino allo strato muscolare. Le lesioni, così come visto a livello macroscopico, hanno una distribuzione continua e uniforme. L'infiammazione a livello della mucosa determina la formazione di edema, con la presenza di un infiltrato infiammatorio e di globuli rossi provenienti dai capillari (78). Si può inoltre riscontrare, a livello delle cripte, una componente neutrofila, caratteristica della malattia ma non specifica della RCU.

Il processo flogistico determina un danno all'epitelio che si caratterizza per la distorsione dell'architettura ghiandolare delle cripte e per la riduzione del secreto prodotto dalle cellule caliciformi (79). L'alterazione dell'architettura ghiandolare può essere evidenziata anche dopo la remissione clinica, in assenza di flogosi attiva. Si può inoltre evidenziare displasia di basso grado, alto grado o indefinita, nei pazienti affetti da RCU da molto tempo. La displasia richiede un follow-up endoscopico periodico a causa dell'aumentato rischio di sviluppo di adenocarcinoma del colon (80).

1.3.2. MANIFESTAZIONI CLINICHE

Nei pazienti affetti da RCU il sanguinamento rettale è uno dei segni caratteristici della patologia, che è spesso associato al tenesmo. Se la malattia è limitata al retto, può costituire l'unico segno di patologia, o può essere associato a flatulenza e/o muco nelle feci. I pazienti che presentano unicamente questi segni e sintomi hanno un rischio maggiore di diagnosi tardiva, in quanto il quadro clinico può essere riferito alla presenza emorroidi (74). Nelle forme più estese di malattia, oltre al sanguinamento rettale e al tenesmo, possono essere presenti altri sintomi, quali diarrea, spesso anche notturna e con un contenuto ematico variabile, dolore addominale, febbre, calo ponderale e manifestazioni extra-intestinali. In caso di infiammazione intensa ed estesa, è possibile riscontrare distensione addominale e riduzione della peristalsi intestinale (76). Il tenesmo è un sintomo riferito dal paziente che è causato dall'infiammazione localizzata a livello del retto. Il dolore addominale generalmente ha un'intensità bassa o moderata, ed è riferito soprattutto ai quadranti di sinistra (75).

L'esordio di malattia è caratterizzato da sintomi la cui intensità e gravità aumentano progressivamente se non vengono trattati. Pazienti affetti da RCU che coinvolge grandi porzioni del colon possono avere un esordio con una sintomatologia improvvisa e importante, simile ad una colite acuta infettiva, con febbre, disidratazione, squilibri elettrolitici, tachicardia. Le infezioni di batteri o virus patogeni possono alimentare l'infiammazione, determinando l'esordio della malattia oppure una riattivazione clinica dopo un periodo di remissione (78).

Le manifestazioni extra intestinali di malattia si riscontrano in circa il 30% dei pazienti. La maggior parte sono correlate al grado di infiammazione e all'attività di malattia, con un miglioramento che correla alle fasi di remissione clinica (65). Al contrario, manifestazioni extra intestinali come la spondilite anchilosante e la colangite sclerosante non presentano miglioramenti in relazione all'infiammazione intestinale o in seguito alla terapia chirurgica. A livello oculare le manifestazioni che possono essere riscontrate sono l'episclerite e l'uveite, mentre a livello cutaneo le manifestazioni più frequenti sono l'eritema nodoso e il pioderma gangrenoso.

A livello epatico, oltre alla colangite sclerosante si può riscontrare steatosi, mentre a livello articolare l'artrite periferica (78).

La colite fulminante è una manifestazione molto intensa, che interessa l'1-2% dei pazienti ed è caratterizzata da diarrea ematica, dolore addominale e febbre. Inoltre, sono comuni segni di sepsi sistemica con tachicardia, ipotensione e leucocitosi (77).

1.3.3. DIAGNOSI

Al momento della diagnosi è fondamentale valutare in maniera oggettiva l'intensità dell'infiammazione, l'estensione del processo flogistico e la gravità dei sintomi riportati dal paziente. La classificazione di Trulove e Witts, con le modificazioni aggiunte successivamente, permette di valutare il quadro clinico dei pazienti e di suddividere le manifestazioni. L'attività clinica di malattia viene distinta in quattro forme (colite lieve, moderata, grave e fulminante), sulla base di alcuni parametri riassunti nella tabella 6 (82). Un ritardo diagnostico si può verificare in condizioni dove, a causa di un interessamento limitato al retto o al retto-sigma, la presenza di una sintomatologia lieve può portare ad altre diagnosi errate (70).

Parametri	Colite Lieve	Colite Moderata	Colite grave	Colite fulminante
Evacuazioni di feci giornaliere in media	Inferiore a 4 volte al giorno	Tra le 4 e 6 volte al giorno	Superiore a 6 volte al giorno	Maggiore di 10 volte al giorno
Presenza di sangue nelle feci	infrequente	Occasionalmente	frequente	Sanguinamento profuso
Emoglobina	Normale	Normale o ridotta fino ad un 25% della norma	Riduzione maggiore al 25% dei valori normali	Grave anemia
Velocità di sedimentazione delle emazie (VES)	Normale	Normale o inferiore a 30 mm/ora	Superiore a 30 mm/ora	Superiore a 30 mm/ora
Temperatura	Normale	Normale/elevata	Normale/elevata	Elevata
Proteina C reattiva	Normale	Aumentata	Aumentata	Aumentata
Frequenza Cardiaca	Normale	Normale	Normale/elevata	Elevata

Tabella 6: Parametri utilizzati nella classificazione, e le sue successive modificazioni, di Trulove e Witts (82)

Come per la MC, gli esami ematochimici sono utili per evidenziare l'entità del processo infiammatorio. Con l'emocromo si può evidenziare la presenza di anemia, che può avere le stesse cause riportate per la MC. L'emocromo può talvolta evidenziare la presenza di trombocitosi e/o di leucocitosi, in presenza di fasi di attività intensa o forme estese di malattia. Frequentemente si può riscontrare un aumento dei marker di infiammazione, come la VES o la PCR a livello plasmatico, o la calprotectina fecale, utili non solo per valutare l'intensità della flogosi, ma anche per monitorare l'andamento del processo infiammatorio nel corso del tempo (75). Per una miglior gestione della terapia e del paziente, è fondamentale escludere la sovrapposizione di un quadro infettivo virale, batterico o da parassiti. Oltre alla coprocoltura e alla ricerca di parassiti sulle feci, la ricerca del CMV e del suo DNA a livello plasmatico è prioritaria in quanto richiede modifiche importanti della terapia (78).

Anche per la RCU, l'esame endoscopico è necessario per confermare la diagnosi. La colonscopia con ileoscopia permette di visualizzare la mucosa e di valutare la gravità e l'estensione del processo flogistico. Permette inoltre di raccogliere dei campioni biotici, necessari per la diagnosi (69). Nelle forme di malattia più gravi, un esame limitato alle porzioni distali può evidenziare ulcere profonde e/o il denudamento della mucosa colica, elementi associati ad un maggior rischio di chirurgia (79).

Tra le indagini radiologiche, la radiografia dell'addome senza contrasto può essere utile in caso di colite grave o fulminante, per valutare segni di perforazione, di distensione gassosa del colon o di altri segni prognostici negativi (83). L'esclusione del megacolon tossico è importante perché, in caso di positività, richiede un attento monitoraggio clinico e radiologico e di un trattamento medico scrupoloso (84).

Come per la MC, sono stati realizzati degli score per permettere una valutazione oggettiva del quadro clinico, utile anche per comprendere l'attività di malattia nel corso del tempo. Gli score utilizzano dei parametri ricavati dalla valutazione clinica o endoscopica dei pazienti che sommati tra di loro permettono la determinazione di un punteggio (82). I più utilizzati sono il Mayo score parziale (PMS) e il Mayo score completo, che differiscono unicamente nel considerare o meno i reperti endoscopici.

Ad ogni parametro misurato, elencato nella tabella 7, viene assegnato un punteggio compreso tra 0 e 3, che sarà sommato insieme agli altri.

A seconda del valore della somma si può calcolare il grado di attività di malattia differenziandola in lieve (2-4), moderata (5-7) o grave (>7) (82).

Parametro	Mayo score Parziale (PMS)	Mayo score completo	
Frequenza di evacuazione giornaliera	Evacuazioni nella norma		0
	1-2 oltre la norma		1
	3-4 oltre la norma		2
	≥ 5 oltre la norma		3
Sanguinamento rettale (episodio più grave della giornata)	Assente		0
	Feci striate di sangue in meno della metà dei casi		1
	Sangue evidente nelle feci nella maggior parte dei casi		2
	Sanguinamento in assenza di feci		3
Giudizio complessivo del medico	Normale		0
	Patologia Lieve		1
	Patologia Moderata		2
	Patologia Grave		3
Valutazione endoscopica		Mucosa normale o esiti di guarigione	0
		Patologia lieve (eritema, riduzione del disegno vascolare, moderata friabilità)	1
		Patologia moderata (eritema marcato, perdita del disegno vascolare, friabilità, erosioni)	2
		Patologia grave (sanguinamento spontaneo, ulcerazioni)	3

Tabella 7: Parametri valutati dagli score clinici Mayo Parziale e Completo (82).

1.3.4. TRATTAMENTO

Gli obiettivi della terapia farmacologica sono il controllo e la regressione dell'infiammazione nelle fasi acute di malattia, e il mantenimento dello stato di remissione. A livello pratico, la scelta del trattamento terapeutico più adatto si basa sull'attività clinica di malattia e sulla sua estensione (78).

Nelle forme lievi e moderate la terapia farmacologica di prima linea è data dagli aminosalicilati, efficaci e con ridotti effetti collaterali. La mesalazina è la molecola principale, disponibile in varie formulazioni, che assunta per via orale a dosi superiori a 3g/die, induce la remissione clinica nel 40-60% dei pazienti in 4-8 settimane di trattamento.

Formulazioni per uso rettale come gel, supposte, clismi e schiume sono utili nell'indurre la remissione di malattia nei pazienti con infiammazione che non si estende oltre alla flessura colica sinistra (75). Quando la malattia è più estesa, può essere utile combinare la terapia topica con la terapia orale. Nei pazienti refrattari alla terapia con aminosalicilati si ricorre all'uso di corticosteroidi tradizionali o a bassa biodisponibilità, assunti per via orale e/o topica (79). Se la terapia topica non è efficace, si può ricorrere ad un trattamento orale con corticosteroidi a bassa biodisponibilità o con corticosteroidi a dosaggio pieno per un periodo di 3 settimane. In questi casi la terapia basata sui corticosteroidi è in grado di indurre la remissione clinica nel 70-80% dei pazienti (81). Nei pazienti in cui si riscontra una steroide-dipendenza, si può ricorrere all'uso di immunomodulatori, come azatioprina o 6-mercaptopurina. Questi farmaci permettono una riduzione progressiva delle dosi di corticosteroidi fino alla loro sospensione, e di prolungare il periodo di remissione in una buona percentuale di pazienti (79). Nei pazienti con forme di malattia steroide-resistente, ma anche nei pazienti con malattia steroide-dipendente, la terapia farmacologica può essere basata su anticorpi monoclonali diretti contro il TNF α . I farmaci biologici che contrastano il TNF α sono rappresentati dall'infliximab, adalimumab e dal golimumab. Il vedolizumab è un anticorpo diretto contro le alfa4beta7 integrine, fondamentali per la migrazione dei linfociti verso l'infiammazione (81).

Anche nella RCU l'ustekinumab, inibitore della subunità p40 dell'IL12 e IL23, viene utilizzato per contrastare l'infiammazione. Insieme ai farmaci biologici, gli inibitori delle JAK, tra cui figurano il filgotinib, il tofacitinib e l'upadacitinib, hanno dimostrato una buona efficacia nell'indurre la remissione e nel mantenerla, a scapito degli effetti collaterali legati all'effetto immunomodulatorio (77). A seguito della risoluzione dell'infiammazione della fase acuta, è necessario impostare una terapia per il mantenimento dello stato di remissione. Nelle forme di malattia limitate al retto o al colon sigmoideo, il trattamento topico con supposte di mesalazina risulta essere efficace. Negli altri casi, la somministrazione orale di aminosalicilati a dosi superiori a 1,6 g/die permette una riduzione del rischio di riacutizzazioni. Una terapia a base di corticosteroidi presenta effetti collaterali e una ridotta efficacia, motivi per il quale non deve essere considerata (81). Nei pazienti in terapia con mesalazina che hanno avuto numerose riacutizzazioni può essere indicato l'inizio di terapie immunomodulanti (75).

La terapia chirurgica riguarda un 15-20% dei pazienti affetti da RCU, a causa delle complicanze di malattia o per la mancanza di risposta alla terapia medica. La chirurgia nella RCU può essere considerata un intervento curativo, dal momento che la patologia coinvolge esclusivamente il retto e il colon. L'intervento chirurgico in elezione può essere considerato un elemento prognostico favorevole, soprattutto quando i pazienti non sono in una condizione di denutrizione grave, eccessivamente immunocompromessi o debilitati dalla terapia immunomodulante. L'intervento chirurgico in emergenza spesso è legato alla comparsa di complicanze come il megacolon tossico, l'emorragia intestinale o la perforazione (84).

La proctocolectomia restaurativa con pouch ileoanale è il tipo di intervento più eseguito, che prevede la resezione del colon e del retto e la creazione di una pouch, confezionata con l'ultimo tratto di ileo che viene anastomizzata con il canale anale (81). La complicanza più frequente nel periodo post-operatorio è data dalla sepsi pelvica che si verifica nel 5-8% dei pazienti, mentre la causa più frequente di insuccesso dell'intervento è rappresentata dalla deiscenza dell'anastomosi.

La complicità a lungo termine dell'intervento è rappresentata dalla pouchite, dove si verifica un aumento delle evacuazioni con ematochezia, dolori addominali e febbre. In questi casi (tra il 2 e il 9%) può essere necessaria la demolizione della pouch (78).

La colectomia con anastomosi ileo-rettale consiste nella rimozione del colon ad esclusione del retto, che viene anastomizzato con l'ileo per ripristinare il transito intestinale. Viene eseguito nei casi in cui la realizzazione della pouch non è possibile, o nei casi in cui il retto ha un coinvolgimento lieve o modesto. È controindicato quando il paziente presenta una proctite attiva o displasia a livello della mucosa rettale (77, 80).

La proctocolectomia con ileostomia prevede la rimozione del colon nella sua interezza insieme al retto e all'ano con la creazione di una ileostomia permanente (78).

1.4. DIETA COME TERAPIA

1.4.1. INTRODUZIONE GENERALE

La nutrizione gioca un ruolo fondamentale nella vita di tutti i giorni dei pazienti affetti da MICI. Il malassorbimento, la diarrea e le perdite ematiche, da qualsiasi porzione del TGI, possono determinare carenza di vitamina B o di altre vitamine liposolubili, di acidi grassi essenziali e/o di minerali chiave come il magnesio, lo zinco e il selenio (85). L'anemia microcitica sideropenica è condizione che può essere presente sia nella RCU che nella MC, e può essere causata da uno stato infiammatorio sistemico, che porta ad un aumentato livello di espressione dell'epcidina, dalla perdita ematica cronica dal TGI o dal carente introito alimentare. Per i pazienti affetti da MICI, la supplementazione parenterale di ferro è preferita a quella orale perché, non coinvolgendo il TGI, ha una bassa incidenza di effetti avversi ed ha un'efficacia più rapida (86).

Nei pazienti affetti da MICI si riscontrano frequentemente bassi livelli di vitamina D, anche se ad oggi non è chiaro se la carenza sia un sintomo o un possibile fattore eziologico delle MICI. La supplementazione di Vitamina D in pazienti carenti può essere associata con un miglioramento della clinica e dell'attività infiammatoria, oltre che dei markers biochimici (87).

Nei pazienti affetti da MC risulta importante il cambiamento dello stile di vita, in particolare l'alimentazione, l'abitudine tabagica e l'attività fisica, per ottenere un miglioramento della sintomatologia e della qualità di vita. Diversi studi sottolineano come l'astensione dal fumo di sigaretta sia un aspetto fondamentale che si ripercuote sull'attività di malattia. Per quanto riguarda la nutrizione e le diete, ci sono molti studi che hanno analizzato l'impatto degli alimenti sui sintomi e sull'attività di malattia, ma tuttora non si conosce della reale influenza che il cibo ha sulla patologia (88). I consigli nutrizionali che vengono forniti dalle diverse organizzazioni mondiali sottolineano l'importanza nel mantenere una dieta bilanciata, basata su piccoli pasti frequenti per ridurre la sensazione dell'appetito. La creazione di un diario alimentare può aiutare il paziente a individuare cibi che possono essere correlati con sintomi percepiti.

Diversi studi hanno sottolineato l'importanza delle fibre alimentari all'interno della dieta, ma nei pazienti con malattia in fase di attività e ispessimenti o stenosi nel TGI, si consiglia di seguire una dieta con un basso contenuto di fibre per evitare/limitare episodi subocclusivi o irritativi (89).

Anche nei pazienti con RCU è importante lo stile di vita. Molti pazienti affetti da RCU modificano la propria dieta escludendo alcuni alimenti, in quanto percepiti responsabili dei sintomi/riattivazioni. Alcuni tra gli alimenti evitati sono i cibi piccanti, i latticini, l'alcol, la frutta e la verdura, le bibite con aggiunta di anidride carbonica. In alcuni casi, le restrizioni alimentari specialmente durante i periodi di attività clinica possono essere severe, e portare ad uno stato nutrizionale compromesso. Alcuni pazienti eliminano dalla propria dieta il glutine, nella convinzione che quest'ultimo influisca negativamente sui sintomi intestinali (90). Alcuni studi hanno indagato il ruolo delle fibre alimentari nella patologia, sottolineando come durante le fasi di attività clinica ai pazienti sia consigliato seguire una dieta povera di scorie (91).

In generale, la valutazione dell'impatto clinico della dieta sulla sintomatologia e sulla storia di malattia è molto complesso, poiché ciascun modello nutrizionale è basato sul consumo di differenti tipologie di alimenti che possono influenzarsi a vicenda.

La personalizzazione delle raccomandazioni nutrizionali sulla base dello stato nutrizionale del paziente, della sua storia di malattia e della clinica, è fondamentale per ottenere effetti benefici, come il miglioramento della qualità di vita del paziente, la diminuzione dell'intensità delle manifestazioni cliniche e la diminuzione dell'incidenza di complicazioni (89). I meccanismi alla base l'induzione o del mantenimento della remissione ad opera delle terapie nutrizionali non è ancora del tutto chiaro. Il miglioramento dello stato nutrizionale, la promozione di una risposta antinfiammatoria, l'incremento della produzione di proteine della difesa innata, la restrizione dell'esposizione agli antigeni del lume intestinale, il miglioramento della permeabilità intestinale e cambiamenti nel microbiota intestinale sono dei potenziali meccanismi in grado di spiegare l'effetto della dieta (92).

1.4.2. GLI ALIMENTI

Modelli dietetici che limitano la quantità di carboidrati complessi all'interno del piano nutrizionale portano ad una riduzione dei batteri produttori di butirrato, uno dei substrati energetici più importanti per la mucosa intestinale. Un introito regolare di carboidrati complessi contenenti fibre aiuta la normale crescita di batteri commensali e il mantenimento di alti livelli di acidi grassi a catena corta (SCFAs), fonte energetica per i batteri e i colonociti (93). La scarsità di fibre è direttamente correlata a ridotti livelli di SCFAs, che influenzano negativamente non solo il microbiota intestinale, in termini di composizione, equilibrio e funzionamento, ma anche il sistema immunitario del paziente. Supplementi a base di fibre vegetali possono alleviare i sintomi ed influenzare il microbiota del TGI, migliorando l'equilibrio tra quest'ultimo e la mucosa (91).

Diete ricche di verdura, come la dieta mediterranea, mostrano come questi alimenti contribuiscano all'assunzione di grandi quantità di polifenoli, sostanze che hanno un ruolo nel modulare il signaling cellulare, esercitando una funzione inibitrice sull'espressione di citochine pro-infiammatorie e/o di mediatori o fattori di trascrizione ad azione pro-infiammatoria, risultando così in una riduzione dell'infiammazione mucosale nei pazienti affetti da MICI (94).

L'impatto della dieta occidentale nel promuovere uno stato pro-infiammatorio è stato largamente studiato, ed è associato all'insorgenza di diverse patologie, tra cui le MICI. La dieta occidentale contiene grandi quantità di cibi processati, carni rosse e processate, alti livelli di grassi, zuccheri e additivi, mentre risulta povera di fibre, frutta e verdura. Una dieta sbilanciata può portare a cambiamenti importanti nel microbiota (disbiosi) e ad un'alterata omeostasi nella mucosa intestinale. L'alterazione di questo equilibrio determina la promozione dell'infiammazione da parte del sistema immunitario e una aumentata suscettibilità alla colite (95). Si è visto inoltre che un alto consumo di proteine animali è associato ad un aumentato rischio di MICI (97).

Anche gli additivi alimentari giocano un ruolo negativo nel promuovere l'infiammazione intestinale, alterando la risposta antibatterica e i meccanismi di difesa (98). È stato evidenziato che gli additivi alimentari possono combinarsi con il lipopolisaccaride, componente fondamentale della parete cellulare dei batteri Gram-negativi presenti nel TGI, formando una molecola antigenica che può modulare la risposta immunitaria sia a livello locale che sistemico (89). Inoltre, il consumo di cibi ricchi in zolfo e cibi estremamente processati con emulsificanti, coloranti e conservanti, può determinare una rapida crescita di batteri riducenti il solfato (SRB). Questa tipologia di batteri sfrutta lo zolfo per formare ponti mucosali all'interno del lume intestinale. Durante la riduzione dei composti sulfurei si vengono a formare delle molecole che influiscono negativamente sull'ossidazione degli SCFAs nei colonociti. Un anormale muco intestinale si forma proprio a causa della produzione di composti tossici, come l'idrogeno solfuro che danneggia l'epitelio intestinale (89). A questo proposito è stata formulata una ipotesi secondo il quale il consumo di emulsificanti può essere legata ad una aumentata incidenza di MICI in differenti paesi (100).

Valutare la quantità di cibi processati all'interno della dieta può essere svolto con l'ausilio di alcuni questionari. In particolare, grazie allo short screening questionnaire of Highly Processed Food Consumption (sQ-HPF), viene indagato il consumo di diversi prodotti riassunti all'interno dell'immagine 2. Al consumo di ciascun prodotto viene attribuito un punteggio pari a 0 o 1, sulla base dell'uso mensile o settimanale rispettivamente inferiore o superiore ad un determinato valore.

I punteggi calcolati vengono sommati per ottenere un valore finale compreso tra 0 e 14. Ogni punteggio compreso tra 0 e 14 è associato ad una percentuale che indica il consumo di cibi altamente processati stimato in percentuale sul totale di alimenti assunti giornalmente in grammi (140).

Cibi Processati									Criteri per assegnare 1 punto					
Latticini Grassi (Fontina, Taleggio, Gorgonzola...)									≥ 2 volte/settimana					
Latticini zuccherati (Budini, Milkshake, Yogurt dolci...)									> 3 volte/settimana					
Carni processate (Pancetta, guanciale, prosciutto...)									≥ 1 volta/giorno					
Grassi alimentari (Margarina, Strutto, Lardo...)									> 3 volte/mese					
Alcol fermentato (vino, idromele, sakè, birra...)									> 1 volta/giorno					
Alcol distillato (Gin, Rum, Grappa, Cognac...)									> 3 volte/mese					
Bevande zuccherate (Succhi di Frutta, Coca cola, Fanta...)									≥ 2 volte/settimana					
Dolciumi (Brioche, Merendine, Biscotti, Torte...)									> 1 volta/giorno					
Snacks (Patatine fritte, Arachidi Salate, crackers...)									> 3 volte/mese					
Alimenti pronti al consumo (Pizza o pasta sugerata...)									> 3 volte/mese					
Cereali raffinati (Pasta, Riso, Pane...)									≥ 2 volte/settimana					
Salse (Maionese, ketchup, mostarda, senape...)									> 1 volta/settimana					
Additivi (Sale, Zucchero, dolcificanti...)									> 3 volte/giorno					
Cibi Fritti									≥ 2 volte/settimana					
Punteggio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Percentuale	11,3	15	18,7	22,4	26,1	29,8	33,5	37,2	40,9	44,6	48,3	52	55,7	59,4

Immagine 2: *Cibi processati valutati dal questionario sQ-HPF con punteggio assoluto e in percentuali di consumo sul totale giornaliero (140)*

1.4.3. DIETA ENTERALE ESCLUSIVA

Le recenti linee guida europee hanno ribadito il ruolo della dieta esclusiva enterale (EEN) nella gestione dei pazienti affetti da MC lieve-moderata. La EEN consiste in una dieta in formula liquida che contiene tutti gli elementi nutrizionali fondamentali, esclude tutte le tipologie di alimenti comunemente consumati a tavola, e viene assunta per periodo di 6-8 settimane. Esistono diverse formulazioni per quanto riguarda la composizione, la struttura delle proteine e dei grassi, oltre che le caratteristiche stesse della formula (elementare, semielementare, polimerica). La formula viene assunta per via orale o per mezzo di un sondino nasogastrico, e la quantità è determinata in base al fabbisogno energetico del paziente. Al termine delle 8 settimane, gli alimenti solidi vengono gradualmente reintrodotti, fino ad un normale intake giornaliero. La EEN generalmente è costituita da un contenuto ridotto di zuccheri, grassi saturi e di fibre, e da un'alta percentuale di proteine (101). Questa tipologia di dieta è largamente riconosciuta e accettata come prima linea terapeutica per l'induzione della remissione nelle forme lievi-moderate di MC in pazienti pediatrici. È in grado di indurre la remissione nel 75-85% dei pazienti, e permette di migliorare lo stato nutrizionale, la crescita, la guarigione della mucosa e la riduzione della calprotectina e della PCR, oltre ad avere un profilo di sicurezza alto (102).

Sebbene la EEN sia efficace, l'utilizzo a lungo termine non è tollerato dai pazienti, a causa dell'astensione completa a qualsiasi alimento solido e all'alterazione delle normali abitudini alimentari (104). Nei pazienti adulti, tuttavia, la EEN risulta meno efficace. Questa differenza tra gli adulti e i pazienti pediatrici può essere legata ad una problematica relativa alla compliance dei pazienti. Per i pazienti affetti da RCU, sono necessari ulteriori studi al fine di dimostrare l'efficacia della EEN nell'indurre la remissione della patologia (105).

1.4.4. DIETA ENTERALE PARZIALE CON E SENZA DIETA DI ESCLUSIONE

La dieta parziale enterale (PEN) è stata studiata per poter offrire un'alternativa alla EEN più sostenibile per il paziente, ma al tempo stesso in grado di indurre e mantenere la remissione dalla malattia. Alla base della PEN c'è sempre una dieta in formula come nella EEN, che fornisce tra il 10 e il 90% delle calorie giornaliere, mentre la restante parte dell'introito calorico viene coperto da alimenti solidi. Gli studi condotti su pazienti pediatrici hanno evidenziato però che, pur essendoci un miglioramento dei sintomi e un aumento del peso, non si verifica una riduzione dell'infiammazione e una guarigione della mucosa (106).

Ulteriori studi hanno cercato di combinare la PEN con specifiche diete, tra le quali la Crohn disease exclusion diet (Dieta d'esclusione per MC, CDED). La CDED è una dieta strutturata che ha come obiettivo quello di limitare l'assunzione di alimenti che potrebbero impattare negativamente sul microbiota, la barriera intestinale e l'immunità intestinale. Nello specifico, limita l'introito di grassi animali, certe tipologie di carni, i latticini, il glutine, la maltodestrina, emulsificanti, solfiti e determinati monosaccaridi, mentre favorisce il consumo di proteine di alta qualità, ed un uso moderato di amido resistente e fibre (107). Nello studio condotto da Sigall-Boneh et al., la CDED è stata usata in combinazione con la PEN (per un 50% del fabbisogno energetico) per un periodo di 6 settimane, e ha permesso ai pazienti di raggiungere alti livelli di risposta clinica e di remissione (intorno all'80%) (108). È stata messa a confronto l'efficacia della PEN insieme alla MCED con la EEN in uno studio clinico randomizzato, e si è visto che l'efficacia nell'indurre la remissione a 6 settimane è molto simile tra le due diete, e si attesta a valori circa dell'85%.

La CDED insieme alla PEN, riduce l'infiammazione intestinale nei pazienti pediatrici con MC, e determina una riduzione della calprotectina e della PCR (109). La PEN e la MCED hanno mostrato una migliore tolleranza da parte dei pazienti pediatrici, e sono associate al cambiamento del microbiota (104). Le nuove linee guida della ESPGHAN-ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) raccomandano la EEN come prima scelta terapeutica nell'induzione della remissione nei casi lieve-moderati di MC. La CDED-PEN può essere considerata un'alternativa, mentre la PEN non è raccomandata (110).

1.4.5. DIETA PRIVA DI LATTOSIO

Il lattosio è un disaccaride presente all'interno del latte di diversi animali, come bovini e ovini, comunemente consumato all'interno di diverse diete. Molti pazienti affetti da MICI eliminano dalla propria dieta in maniera autonoma, senza una diagnosi certa di intolleranza al lattosio, il latte e i prodotti derivati da esso; sulla base della convinzione che questo possa aiutare a diminuire i sintomi e a mantenere la remissione di malattia (111). È indiscusso l'enorme valore nutrizionale del latte e dei prodotti derivati, e per questo motivo non dovrebbero essere esclusi dall'alimentazione a priori. L'eliminazione dalla dieta del latte e dei derivati è associata ad un aumento del rischio di carenze nutrizionali, in primis di vitamina D e calcio. Queste possono impattare negativamente sulla salute delle ossa in pazienti che fanno uso di farmaci steroidei, noti per causare osteopenia e osteoporosi (89). L'intolleranza al lattosio è causata dalla mancanza o dalla riduzione della lattasi, un enzima presente nella mucosa intestinale del piccolo intestino. L'assenza di questo enzima non permette l'idrolisi del disaccaride, che rimane all'interno del lume intestinale, determinando un aumento dell'osmolarità che si manifesta con diarrea e gonfiore, causato dalla fermentazione e dalla produzione di gas da parte della flora intestinale (112). Per analizzare l'impatto del latte e dei suoi derivati in pazienti affetti da MICI sono stati condotti diversi studi, che non hanno evidenziato differenze significative della prevalenza dell'intolleranza al lattosio tra soggetti sani e pazienti affetti da MICI. Non è stata dimostrata una correlazione tra il consumo di questi prodotti e l'infiammazione del TGI, ma anzi è emerso che possono avere un ruolo protettivo grazie alla riduzione della severità dei sintomi (89).

Per questo motivo, secondo le ultime raccomandazioni dell'ECCO e dell'European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), eliminare dalla dieta il latte e i derivati senza una diagnosi certa di intolleranza è ingiustificabile e dannoso (113).

1.4.6. DIETA PRIVA DI GLUTINE

Il glutine è complesso proteico presente nell'endosperma di diversi cereali e consiste in due tipologie di proteine: la gliadina e la glutenina. Alcuni pazienti affetti da MICI eliminano dalla propria dieta in maniera autonoma il glutine, nella convinzione che possa alleviare i sintomi di malattia, nonostante non ci siano indicazioni oggettive a supporto di questa teoria (114). Diversi studi hanno indagato l'effetto di una dieta priva di glutine sulla frequenza e severità dei sintomi gastrointestinali nei pazienti affetti da MICI. I pazienti riportavano una frequenza minore di sintomi come il dolore addominale, la diarrea e il gonfiore, rispetto a pazienti che seguivano una dieta non priva di glutine. L'esperienza soggettiva dei pazienti tuttavia non era correlata a un miglioramento oggettivo nella frequenza di riacutizzazioni di malattia, nella riduzione del CDAI o della necessità di ospedalizzazione (115). Ad oggi quindi, non ci sono evidenze scientifiche che dimostrino un effetto terapeutico positivo con l'eliminazione del glutine dalla dieta dei pazienti; inoltre, il beneficio riportato dai pazienti sulla sintomatologia potrebbe essere legato all'eliminazione dei monosaccaridi, disaccaridi e oligosaccaridi fermentabili, e polioli (FODMAPs), presenti in grandi quantità nei prodotti contenenti glutine (116). Per i pazienti affetti da MICI, seguire una dieta priva di glutine può impattare negativamente le condizioni di vita generali, con alterazioni dello stato dell'umore e della qualità di vita, e tendenza alla depressione e all'isolamento sociale (89).

1.4.7. DIETA A RIDOTTO CONTENUTO DI FODMAPs

Questa dieta è basata sulla limitazione dell'introito di FODMAPs. I prodotti alimentari ricchi in FODMAPs arrivano a livello intestinale senza modificazioni particolari e, grazie alla loro proprietà osmotica, aumentano l'assorbimento di acqua a livello del piccolo intestino. A livello del colon invece, vanno incontro ad un processo di fermentazione ad opera dei batteri della flora intestinale, che determina la produzione di gas e di conseguenza una sensazione di discomfort, dolore e gonfiore addominale, legata alla distensione delle anse intestinali (117).

Spesso la dieta povera di FODMAPs è usata nei pazienti che soffrono di IBS, in quanto sintomi come gonfiore, crampi e diarrea possono essere ridotti con una dieta che limita l'assunzione di fruttosio, lattosio, fruttani, galattani e polioli (116).

Negli ultimi decenni l'assunzione giornaliera di FODMAPs è aumentata nella società occidentale, a causa del contenuto alto in sciroppo di fruttosio in quasi tutti i cibi processati (138). Molti studi evidenziano come i pazienti affetti da MICI eliminino in maniera autonoma i cibi ricchi di FODMAPs, in particolare in corrispondenza dei periodi di attività clinica, rispetto a pazienti affetti da MICI in remissione (118). È stato evidenziato come nei pazienti affetti sia da MC che RCU, una dieta povera di FODMAPs porti ad una riduzione dei sintomi e dei valori della calprotectina, e a un miglioramento della qualità di vita (119). La dieta povera di FODMAPs presenta alcuni rischi, in particolare sotto il punto di vista dell'apporto nutrizionale di carboidrati complessi, calcio, zinco, ferro, vitamina D, acido folico, flavonoidi, carotenoidi, antocianine e acidi fenolici. Inoltre, l'apporto di prebiotici come frutto-oligosaccaridi, galatto-oligosaccaridi e fibre è ridotto rispetto ad altre diete (89). L'eliminazione di alimenti che costituiscono una fonte energetica importante predispone inoltre a ridotto apporto calorico, con conseguente rischio di malnutrizione in pazienti che, a causa della patologia, hanno già un rischio maggiore di malnutrizione (119). Per tutti i motivi sopracitati, la dieta povera di FODMAPs deve essere valutata attentamente sotto il profilo energetico e nutrizionale, per garantire il benessere generale dei pazienti affetti da MICI (120). Ad oggi mancano studi che valutino l'effetto a lungo termine della dieta povera di FODMAPs nei pazienti affetti da MICI, sia dal punto di vista del controllo della sintomatologia, che dal punto di vista dell'attività di malattia (89).

Questa dieta è quindi indicata nei pazienti affetti da MICI con malattia in remissione, che presentano un'IBS-overlap. (122). La dieta povera di FODMAPs presenta quindi diversi effetti positivi, tra cui il miglioramento dei sintomi gastrointestinali e riduzione del numero di scariche, miglioramento dei punteggi nei questionari sulla qualità di vita e nel benessere generale dei pazienti.

1.4.8. DIETA SPECIFICA DEI CARBOIDRATI

La dieta specifica dei carboidrati (SCD) è una dieta che esclude tutti i carboidrati complessi e i disaccaridi, e che prevede la sostituzione dello zucchero con alternative come il miele. L'eliminazione dei carboidrati complessi prevede anche la limitazione di cibi altamente processati. La ragione per l'esclusione di questi prodotti è che i carboidrati complessi e i disaccaridi presentano una digestione più lunga e, con l'influenza di altri fattori come la ridotta quantità di fibre, eccessivi grassi saturi e zuccheri semplici, contribuiscono ad una alterazione funzionale e/o qualitativa del microbiota. La disbiosi che ne consegue porta ad un'aumentata permeabilità della barriera intestinale, con il passaggio di antigeni riconosciuti dal sistema immunitario che danno il via allo sviluppo di un processo flogistico a livello locale (123). Con l'eliminazione di queste componenti alimentari si suppone che ci possa essere una diminuzione della disbiosi a livello del TGI, con una successiva mitigazione della risposta immunitaria locale (124). Sono stati compiuti diversi studi che hanno valutato l'impatto di questa dieta, per un periodo di tempo limitato, in pazienti pediatrici affetti da MC e RCU: i risultati indicano che, nella maggior parte dei casi, è stata osservata una riduzione del punteggio HBI e PCDAI per la MC, e del PCUID per la RCU. Inoltre, si è osservata una diminuzione dei valori plasmatici di PCR e un miglioramento di parametri quali albumina, ematocrito e calprotectina fecale, oltre che a cambiamenti positivi sulla composizione del microbiota intestinale dei pazienti (125). È stata valutata anche la percezione soggettiva di pazienti adulti che seguivano autonomamente una dieta SMC e si è osservato che, su 417 pazienti, oltre ad un miglioramento della sintomatologia, il 33% ha raggiunto la remissione clinica dopo due mesi, e il 42% dopo 6-12 mesi di dieta. Inoltre, tra i pazienti che hanno raggiunto la remissione di malattia, il 47% ha riportato un miglioramento dei parametri di laboratorio (125).

La dieta SCD è stata confrontata anche con una versione modificata, che prende il nome di modified SCD (mSCD), che prevede l'esclusione di patate, riso, quinoa, avena, grano, orzo, mais e latticini, ad eccezione dei formaggi a pasta dura e latticini fermentati. Le due diete confrontate in un trial clinico randomizzato con pazienti pediatrici hanno mostrato una efficacia simile nella remissione della patologia e nella diminuzione dei valori plasmatici di PCR (129). Inoltre, lo studio PRODUCE non ha evidenziato alcuna differenza significativa tra le due diete (128).

Un elemento importante da considerare nelle diete SCD e mSCD è il rischio di carenze nutrizionali, dovute alla completa eliminazione di molti alimenti ricchi in ferro, calcio, vitamine del gruppo B, vitamina D. Questo risulta essere di particolare importanza nei pazienti pediatrici, che possono soffrire di ritardo della crescita e dello sviluppo a seguito di queste carenze nutrizionali. Lo studio di Cohen et al. ha evidenziato sì un miglioramento delle lesioni della mucosa dopo un periodo di 12 settimane di dieta SMC in 9 pazienti pediatrici, ma alcuni pazienti hanno manifestato perdita di peso e difficoltà a mantenere la dieta. (123). Proprio per quanto descritto, queste tipologie di diete dovrebbero essere utilizzate solo periodicamente e dopo un'attenta valutazione sotto il profilo nutrizionale ed energetico.

1.4.9. DIETA MEDITERRANEA

La dieta mediterranea (DM) è stata approfonditamente studiata e riconosciuta per il suo ruolo nella prevenzione di molteplici patologie (131). La DM è caratterizzata dal consumo di un'elevata quantità di verdura e frutta, legumi, latticini e pesce, ed è ricca in grassi insaturi provenienti dall'olio di oliva e frutta secca. L'introito alimentare di carne rossa e cibi processati invece è ridotto. Questa alimentazione permette di assumere vitamina A, C e Betacarotene, minerali e flavonoidi, e per questo motivo possiede proprietà antinfiammatorie (132). La DM è anche caratterizzata dal consumo di un grande quantitativo di fibre, che promuove la formazione e lo sviluppo di un normale microbiota intestinale. L'alto contenuto di fibre promuove inoltre una sensazione di sazietà e diminuisce il tempo di transito intestinale del bolo (133). Importante sottolineare però che nei pazienti con MICI in fase di attività è consigliata una dieta povera di fibre (122).

Al contrario, i pazienti in remissione clinica invece devono essere resi consapevoli che assumere una quantità di fibre pari alla dose giornaliera raccomandata è fondamentale per alleviare i sintomi e per ridurre l'infiammazione (91).

Lo studio di Brotherton et al. ha evidenziato che un intake giornaliero di fibre nei soggetti affetti da MICI pari a quello di individui sani non ha contribuito all'esacerbazione dei sintomi, ma ha determinato una minore frequenza nelle manifestazioni sintomatologiche di malattia rispetto ai pazienti che seguivano una dieta a ridotto contenuto di fibre; inoltre, i pazienti hanno mostrato una migliore qualità di vita, valutata mediante il questionario IBDQ (134). La DM non si basa solo sugli aspetti relativi puramente alla nutrizione ma promuove anche uno stile di vita sano dato da attività fisica regolare, l'astensione al fumo, consumo moderato di alcol. Questo stimola ed influenza diversi aspetti, in primis il mantenimento di un peso regolare, che ha un impatto rilevante sulla salute (133). Lo studio DiNE-MC, svolto su pazienti affetti da MC attivo, ha confrontato la dieta SCD con la DM. I risultati hanno mostrato un miglioramento della sintomatologia con entrambe le diete, e a sei settimane la percentuale di soggetti in remissione clinica non era differente tra SCD e DM. (130). Un altro studio di Marlow et al. ha dimostrato che, non solo con l'introduzione della dieta si verifica una riduzione degli indici di infiammazione, ma anche una normalizzazione del microbiota nei pazienti con MICI (135). Uno studio condotto da Papada et al. su pazienti con MC ha evidenziato come i pazienti con MC che avevano una maggiore aderenza alla DM, avessero una qualità di vita migliore e una minore attività di malattia (136), così come lo studio di Chicco et al. (132).

La DM sembra quindi essere il modello nutrizionale più sicuro, grazie ai suoi valori nutrizionali e antinfiammatori. La DM è varia e basata su alimenti dall'alto valore nutrizionale, oltre che avere il pregio di essere più semplice rispetto ad altri modelli dietetici per la facilità con la quale si possono reperire gli alimenti (132, 134).

Esistono diversi questionari somministrabili ai pazienti per indagare la qualità della DM seguita. Tra questi, il Pyramid Mediterranean Diet Score (PyrMDS) valuta la DM sulla base del consumo di diversi alimenti riassunti nell'immagine 3.

Il consumo di ciascun alimento viene quantificato e convertito in un punteggio che va da 0 a 1 sulla base delle raccomandazioni relative all'uso giornaliero o settimanale di ciascun alimento. I punteggi ottenuti una volta sommati permettono di ottenere un valore da 0 a 15 che riflette il grado di aderenza alla DM (139).

Alimenti	Assunzione raccomandata	Punteggio pari a 0	Punteggio pari a 1
Verdura²	≥ 3 volte/die	0 volte/die	≥ 3 volte/die
Legumi²	≥ 2 volte/settimana	0 volte/settimana	≥ 2 volte/settimana
Frutta fresca³	3-6 volte/die	0 volte/die	3-6 volte/die
Frutta secca³	1-2 volte/die	0 volte/die	1-2 volte/die
Cereali³	3-6 volte/die	0 volte/die	3-6 volte/die
Latticini³	2 volte/die	0 volte/die	1,5-2,5 volte/die
Pesce²	≥ 2 volte/settimana	0 volte/settimana	≥ 2 volte/settimana
Carni rosse⁵	< 2 volte/settimana	≥ 4 volte/settimana	< 2 volte/settimana
Carni processate⁵	≤ 1 volte/settimana	≥ 2 volte/settimana	≤ 1 volta/settimana
Carni bianche³	2 volte/settimana	0 volte/settimana	1,5-2,5 volte/settimana
Uova³	2-4 volte/settimana	0 volte/settimana	2-4 volte/settimana
Patate⁵	≤ 3 volte/settimana	≥ 6 volte/settimana	≤ 3 volte/settimana
Dolci⁵	≤ 2 volte/settimana	≥ 4 volte/settimana	≤ 2 volte/settimana
Alcol⁴	2 UA/die per uomini 1 UA/die per donne	≥ 4 UA/die per uomini ≥ 2 UA/die per donne	1,5-2,5 UA/die per uomini 0,5-1,5 UA/die per donne
Olio d'oliva⁶	Fonte principale di lipidi alimentari	Non utilizzato	Utilizzato

1. Tutte le raccomandazioni si riferiscono al numero di porzioni al giorno o alla settimana. È stata utilizzata una valutazione continua per tutti i componenti tranne per l'olio d'oliva.
2. Per questi componenti per i quali è raccomandato un alto consumo, sono stati assegnati punteggi continui da 0 a 1 proporzionalmente, dal non consumo al raggiungimento del livello di consumo raccomandato.
3. Per i componenti per i quali è raccomandato un consumo moderato, abbiamo assegnato un punteggio di 1 per il consumo entro i livelli raccomandati e 0 per il non consumo, con livelli di consumo intermedi valutati proporzionalmente. Il sovraconsumo (il doppio del valore medio dell'assunzione raccomandata) è stato penalizzato e ha ricevuto un punteggio massimo di 0,5, con il consumo tra il livello raccomandato e il punto di penalizzazione valutato proporzionalmente.
4. Per l'alcol, abbiamo assegnato un punteggio di 1 per i livelli di consumo entro le raccomandazioni. Il non consumo è stato valutato 0,5 mentre il sovraconsumo è stato valutato 0.
5. Per questi componenti per i quali è raccomandato un basso consumo, il consumo al di sotto dei livelli raccomandati ha ricevuto un punteggio di 1 e il doppio dei livelli raccomandati ha ricevuto un punteggio di 0, con i livelli intermedi valutati proporzionalmente.
6. Per l'olio d'oliva, tutti i non consumatori hanno ricevuto un punteggio di 0 e tutti i consumatori 1

Immagine 3: *Alimenti valutati dal questionario PyrMDS e relative indicazioni per il calcolo del punteggio (139)*

SCOPO DELLO STUDIO

Le MICI sono malattie croniche che necessitano di un follow-up per tutta la durata della vita, costituito da visite mediche, esami laboratoristici o strumentali, e terapie mediche per la gestione dei sintomi e dell'infiammazione. Queste patologie hanno un impatto importante sulla vita dei pazienti, in particolare sulla salute psico-fisica e sulla qualità di vita.

La qualità di vita viene definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come "la percezione che gli individui hanno della loro posizione nella vita, nel contesto della cultura e del sistema di valori in cui vivono, in relazione ai loro obiettivi, le loro aspettative, le loro abitudini e alle loro preoccupazioni". La qualità di vita può essere influenzata da diversi fattori psicosociali, tra cui la sensazione di imbarazzo e di disabilità in relazione ai sintomi, la paura delle complicazioni e dei trattamenti ad esse connessi, la percezione dell'abbandono legato all'isolamento sociale. Sintomi come il gonfiore addominale, il meteorismo, il tenesmo, il dolore addominale, l'incontinenza e la frequenza d'evacuazione impattano sulla percezione di sé e sulla sfera sociale dei pazienti, e di conseguenza sulla loro qualità di vita. Diversi studi si sono concentrati nell'analizzare il rapporto tra l'alimentazione e la qualità di vita, per evidenziare un modello nutrizionale in grado di garantire ai pazienti un controllo ottimale dei sintomi e di conseguenza migliorare la qualità di vita.

L'obiettivo primario di questo studio osservazionale monocentrico consiste nell'individuare l'aderenza alla dieta mediterranea e l'utilizzo di cibi processati da parte dei pazienti affetti da MICI, valutandone l'effetto sulla qualità di vita e sul controllo della sintomatologia, e confrontando i pazienti con malattia di Crohn (CD) e rettocolite ulcerosa (RCU). L'obiettivo secondario consiste invece nel valutare l'effetto della dieta sull'aspetto metabolico dei pazienti con MICI.

MATERIALI E METODI

3.1. DISEGNO DELLO STUDIO

Nel periodo compreso tra gennaio e maggio 2024 sono stati reclutati pazienti affetti da MC e RCU afferenti all'ambulatorio dell'UOC di Gastroenterologia dell'Azienda Ospedale Università Padova.

Criteri di inclusione:

- Diagnosi confermata di MC o RCU da almeno 6 mesi
- Età compresa tra 20 e 80 anni

Criteri di esclusione:

- Rifiuto alla partecipazione e alla firma del consenso informato

I pazienti che hanno deciso di partecipare quindi sono stati inseriti all'interno del registro "The paduan Intestinal Disease natural History REgistry: a logitudinal, retrospective and prospective study – InDi-HiRe", approvato dal comitato etico dell'Università di Padova.

All'interno del registro sono stati raccolti i dati dei pazienti riguardanti la diagnosi di malattia e il relativo percorso terapeutico, ai fini di compilare un database dedicato.

Una volta espressa la volontà di partecipare allo studio, ai pazienti sono stati somministrati 3 questionari:

- Questionario per la valutazione della qualità di vita: a questo fine è stato utilizzato l'SIBDQ nella sua traduzione italiana per esaminare la qualità di vita dei pazienti (141)
- Questionario per la valutazione del grado di aderenza alla dieta mediterranea: al fine di valutare l'aderenza alla dieta mediterranea è stato utilizzato il PyrMDS (139)
- Questionario per la valutazione del consumo di cibi processati: al fine di valutare il consumo di cibi processati è stato utilizzato l'sQ-HPF (140)

Oltre alla compilazione dei questionari, ad ogni paziente è stata misurata la circonferenza addominale e la pressione sanguigna, e sono stati misurati il peso e l'altezza per il calcolo del BMI. Inoltre, sono stati raccolti alcuni valori ematochimici tra cui l'emocromo, l'MCV, la PCR, la calprotectina fecale, la glicemia, il profilo lipidico (colesterolo totale, HDL, LDL e trigliceridi), il ferro, la transferrina e la vitamina D. Dalla cartella clinica del paziente sono state raccolte informazioni relative alla presenza di altre patologie tra le quali il diabete, l'ipertensione arteriosa e dislipidemie precedentemente diagnosticate. Sono state raccolte informazioni sulla localizzazione di malattia nei pazienti affetti da MC mentre nei pazienti con diagnosi di RCU sono state raccolte informazioni in merito all'estensione di malattia. Sono state raccolte inoltre ulteriori informazioni relative ai sintomi riferiti durante la visita ambulatoriale, quali la presenza di sangue o muco nelle feci, la frequenza d'evacuazione, l'urgenza nell'evacuazione, la presenza di sintomi notturni o di incontinenza, il tenesmo o il dolore addominale, la presenza di febbre o gonfiore addominale, la sensazione di nausea o episodi di vomito e la presenza di artralgie. Sulla base delle precedenti informazioni, per ogni paziente affetto da MC è stato calcolato l'HBI, mentre per i pazienti con diagnosi di RCU il PMS. In conclusione, sono stati raccolti ulteriori dati sulla terapia farmacologica dei pazienti sia relativi alle comorbidità sopra specificate (diabete, ipertensione, dislipidemie) sia relativo al trattamento della MC o RCU.

3.2. DATABASE

I dati raccolti dai pazienti sono stati organizzati all'interno di un database creato per lo studio, costituito da 5 sezioni.

Nella prima sezione sono stati riportati i seguenti dati:

- Codice paziente: il codice univoco per identificare il consenso informato firmato dal paziente
- Sesso del paziente
- Età anagrafica
- Patologia (MC o RCU) e localizzazione/estensione della stessa
- Punteggio HBI/PMS

- Sintomi riferiti alla visita ambulatoriale
- BMI, circonferenza addominale, Pressione sistolica e Diastolica, espressi in valore numerico
- Valori relativi agli esami ematochimici
- Comorbidità
- Farmaci per MC e RCU
- Punteggio dei questionari SIBDQ, PyrMDS e sQ-HPF Percentuale di cibi altamente processati consumati sul totale degli alimenti assunti giornalmente in grammi
- Numero di comorbidità per la diagnosi di sindrome metabolica

Nella seconda sezione per la qualità di vita sono stati riportati i valori individuali delle singole risposte ad ogni domanda della SIBDQ, insieme al punteggio finale e alle informazioni anagrafiche dei pazienti.

Nella terza sezione per l'aderenza alla dieta mediterranea sono state riportate tutte le categorie di alimenti del questionario PyrMDS, con il relativo consumo giornaliero o settimanale, insieme al punteggio finale del questionario.

Nella quarta sezione per il consumo dei cibi processati sono state riportate tutte le domande del questionario sQ-HPF con il relativo consumo mensile o giornaliero inferiore o superiore ai valori di riferimento, insieme al punteggio finale e alla relativa percentuale.

Nella quinta sezione per la sindrome metabolica sono state riportate le informazioni anagrafiche dei partecipanti e i valori della circonferenza addominale, pressione sanguigna, glicemia, colesterolo HDL e trigliceridi.

3.3. ANALISI DEI DATI

L'analisi dei dati è stata condotta grazie al software STATA. Le variabili categoriche sono state confrontate utilizzando il test del X^2 e sono state riportate come valori assoluti e percentuali. Le variabili continue invece sono state analizzate grazie allo Student T-test e sono state riportate come medie insieme alla deviazione standard (SD). La correlazione tra le variabili è stata valutata con il coefficiente di correlazione di Pearson. Il p-value è stato considerato statisticamente significativo per valori inferiori a 0.05.

3.4. RISULTATI

I pazienti che sono stati arruolati nello studio sono 193, di cui 100 affetti da MC (100/193; 51.8%) e 93 da RCU (93/193; 48.2%). I pazienti di sesso femminile in totale sono 91 (91/193; 47.2%). Le caratteristiche demografiche, i dati relativi alla malattia e l'abitudine tabagica sono riassunti in tabella 8.

		Totale	MC	RCU	p-value
Età		48.2±15.5	48.8±16	47.6±15	0.6
Età alla diagnosi		32.7±15.3	32.7±15.9	32.8±14.6	0.95
Sesso					
	F	91 (47,2%)	49 (49%)	42 (45,2%)	0.59
	M	102 (52,9%)	51 (51%)	51 (54,8%)	
Abitudine Tabagica					
	No	159 (82,4%)	80 (80%)	79 (85,0%)	0.57
	Sì	19 (9,8%)	12 (12%)	7 (7,5%)	
	Ex fumatore	15 (7,8%)	8 (8%)	7 (7,5%)	
Localizzazione di malattia					
MC	solo ileo		19 (19%)		
	ileocolica		54 (54%)		
	solo colon		27 (27%)		
RCU	proctite			23 (24,7%)	
	proctosigmoidite			10 (10,8%)	
	colite sinistra			18 (19,4%)	
	pancolite			42 (45,2%)	

Tabella 8: Caratteristiche della popolazione in studio e confronto tra MC e RCU

I sintomi riferiti sono stati confrontati tra i pazienti affetti da MC e quelli affetti da RCU, senza riscontrare particolari differenze statisticamente significative, ad eccezione della presenza di sangue nelle feci più frequente per la RCU (20 vs 8 pazienti, $p=0.008$). Nell'istogramma presente nella figura 1 sono stati riassunti i vari sintomi e la loro frequenza in valore percentuale sul totale di pazienti affetti da MC o RCU rispettivamente.

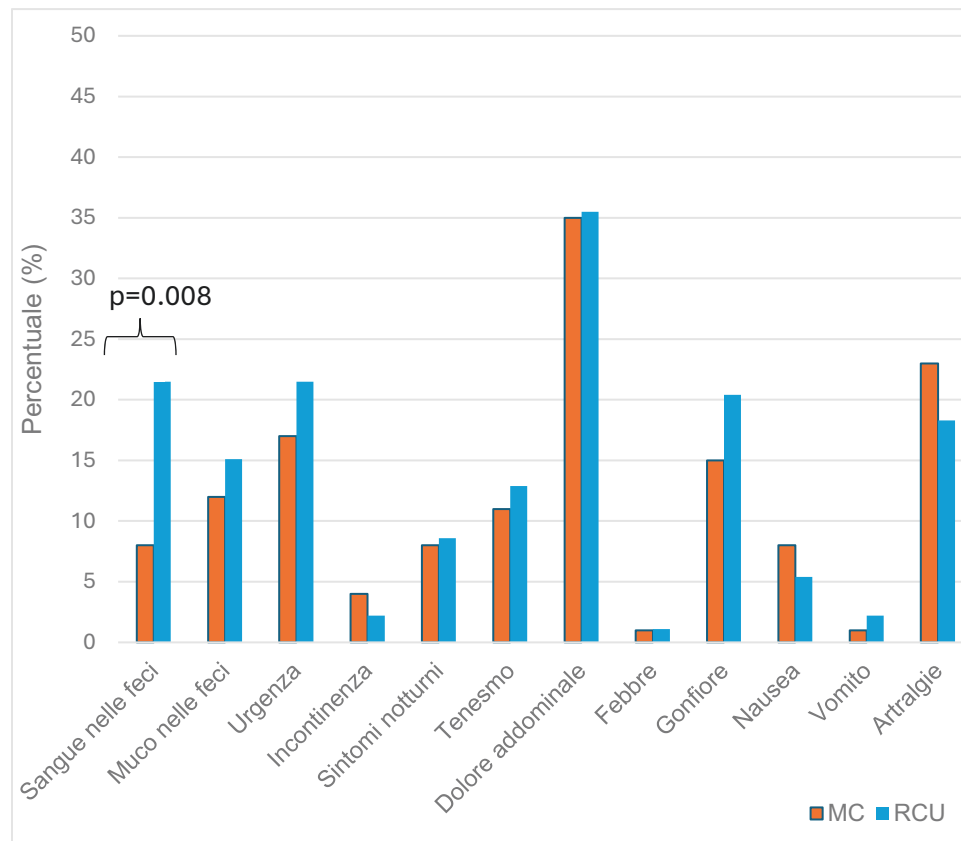


Figura 1: Segni e sintomi riferiti in relazione alla patologia di base

Lo stato nutrizionale dei pazienti è stato confrontato in funzione delle due patologie, e non sono state rilevate differenze significative ad eccezione del valore dei trigliceridi, che risulta essere più elevato nei pazienti affetti da MC (111.3 ± 69.5 vs. 94.7 ± 44.1 ; $p=0.05$). Sono stati riassunti nella tabella 9 i principali parametri dello stato nutrizionale che sono stati messi a confronto.

	Totale	MC	RCU	p-value
BMI	24.2±5.5	24.2±4.9	24.1±6.0	0.90
Circonferenza Addominale (cm)	89.0±13.3	88.3±13.5	89.8±13.1	0.43
Pressione arteriosa Sistolica (mmHg)	118±10	118±11	119±10	0.85
Pressione arteriosa Diastolica (mmHg)	77±7	77±7	78±7	0.94
Glicemia (mg/dL)	93.5±17.2	94.0±19.0	93.0±15.1	0.71
HDL (mg/dL)	58.6±15.1	56.9±14.5	60.5±15.6	0.09
Trigliceridi mg/dL)	103.3±59.1	111.3±69.5	94.7±44.1	0.05
Colesterolo Totale (mg/dL)	181.4±46.0	180.4±46.4	182.3±45.8	0.78
LDL (mg/dL)	102.2±41.8	100.5±41.6	104.1±42.2	0.54

Tabella 9: Parametri dello stato nutrizionale dei pazienti a confronto tra MC e RCU

Sono stati analizzati anche i valori di emoglobina, MCV, ferritina, ferro, vitamina D, PCR e calprotectina fecale dei pazienti appartenenti al gruppo della MC e della RCU, ma non sono state evidenziate associazioni statisticamente significative.

A livello anamnestico sono state ricavate le precedenti diagnosi di ipertensione arteriosa (47/193; 24.4%), diabete (14/193; 7.3%), e dislipidemia (39/193; 20.2%) di tutti i pazienti. I pazienti che presentavano 3 o più parametri alterati tra la circonferenza addominale, la pressione sanguigna, la glicemia, i livelli di colesterolo HDL e trigliceridi, sono stati inseriti all'interno del gruppo di pazienti affetti da sindrome metabolica (28/193; 14.5%). I dati sono riassunti in tabella 3.

	Totale	MC	RCU	p-value
Ipertensione Arteriosa	47 (24,4)	28 (28)	19 (20,4)	0.22
Diabete	14 (7,3)	8 (8)	6 (6,5)	0.68
Dislipidemie	39 (20,2)	19 (19)	20 (21,5)	0.67
Sindrome metabolica	28 (14,5)	15 (15)	13 (14,0)	0.84

Tabella 3: Comorbidità in relazione alle patologie di base

Per quanto riguarda la terapia farmacologica, sono state riscontrate delle differenze tra i due gruppi presi in analisi. Nello specifico, è stato riscontrato un utilizzo più frequente delle mesalazina in pazienti affetti da RCU rispetto ai pazienti affetti da MC (41/93, 44.1% vs 20/100, 20%; $p=0.02$). Inoltre, i pazienti affetti da MC assumono più farmaci biologici rispetto a quelli affetti da RCU (63/100, 63% vs 40/93, 43%; $p=0.02$).

Ai fini di evidenziare ulteriori differenze tra i due gruppi è stata analizzata l'assunzione di altri farmaci utilizzati per i sintomi da reflusso gastro-esofageo (43/193; 22.3%) o di integratori di ferro (10/193; 5.2%) o vitamina D (87/193; 45.1%), ma non sono emerse differenze tra i due gruppi. I risultati sono riportati in figura 2.

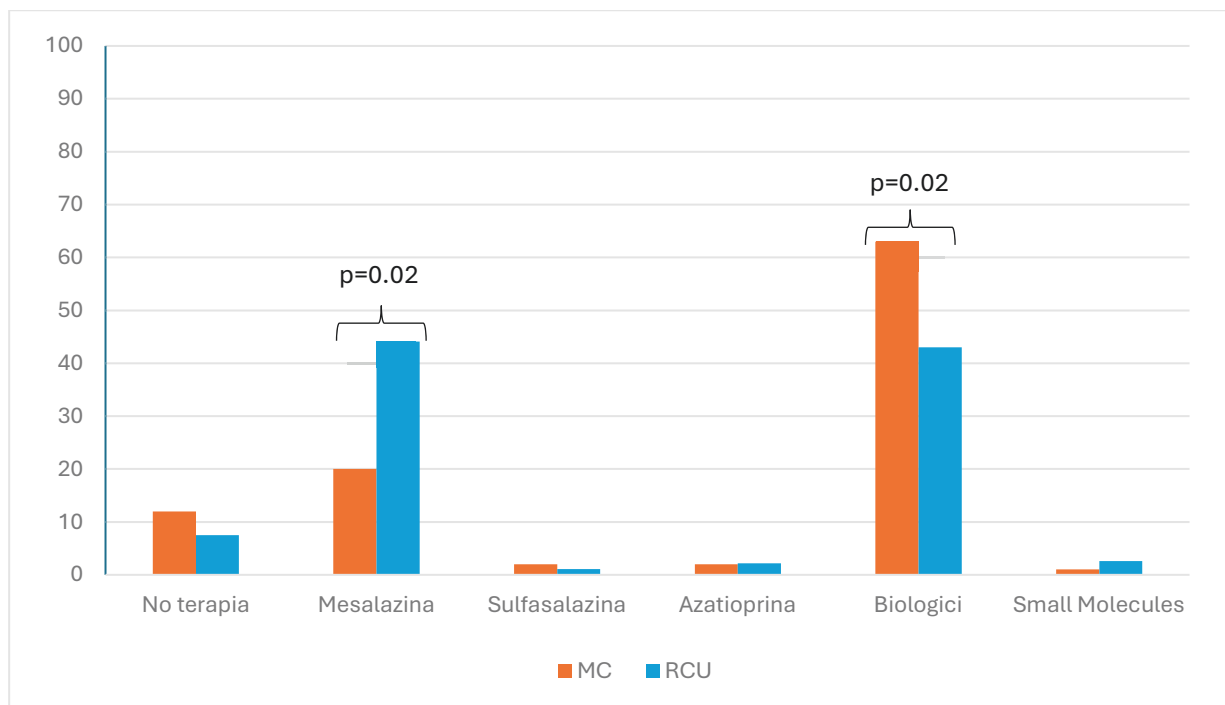


Figura 2: *Terapie farmacologiche dei pazienti in relazione alla patologia*

Allo stesso modo sono stati confrontati i punteggi ottenuti dai questionari somministrati ai pazienti. Non sono emerse differenze statisticamente significative per quanto riguarda la qualità di vita e il consumo di cibi processati tra i due gruppi di pazienti. È stata evidenziata invece una differenza nell'aderenza alla DM, che risulta essere minore nei pazienti affetti da MC rispetto ai pazienti affetti da RCU (9.2 ± 1.8 vs 9.8 ± 1.6 ; $p=0.03$). I dati sono riportati in tabella 10; nella figura 3.1, 3.2 e 3.3 è stata rappresentata graficamente la loro distribuzione.

	Totale	MC	RCU	p-value
Qualità di Vita	53.2±10.2	53.6±9.7	52.6±10.8	0.51
Dieta Mediterranea	9.5±1.7	9.2±1.8	9.8±1.6	0.03
Cibi Processati	3.5±2.1	3.4±1.9	3.7±2.2	0.29

Tabella 10: Valori medi dei questionari sulla qualità di vita, sull'aderenza alla dieta mediterranea e sul consumo di Cibi Processati

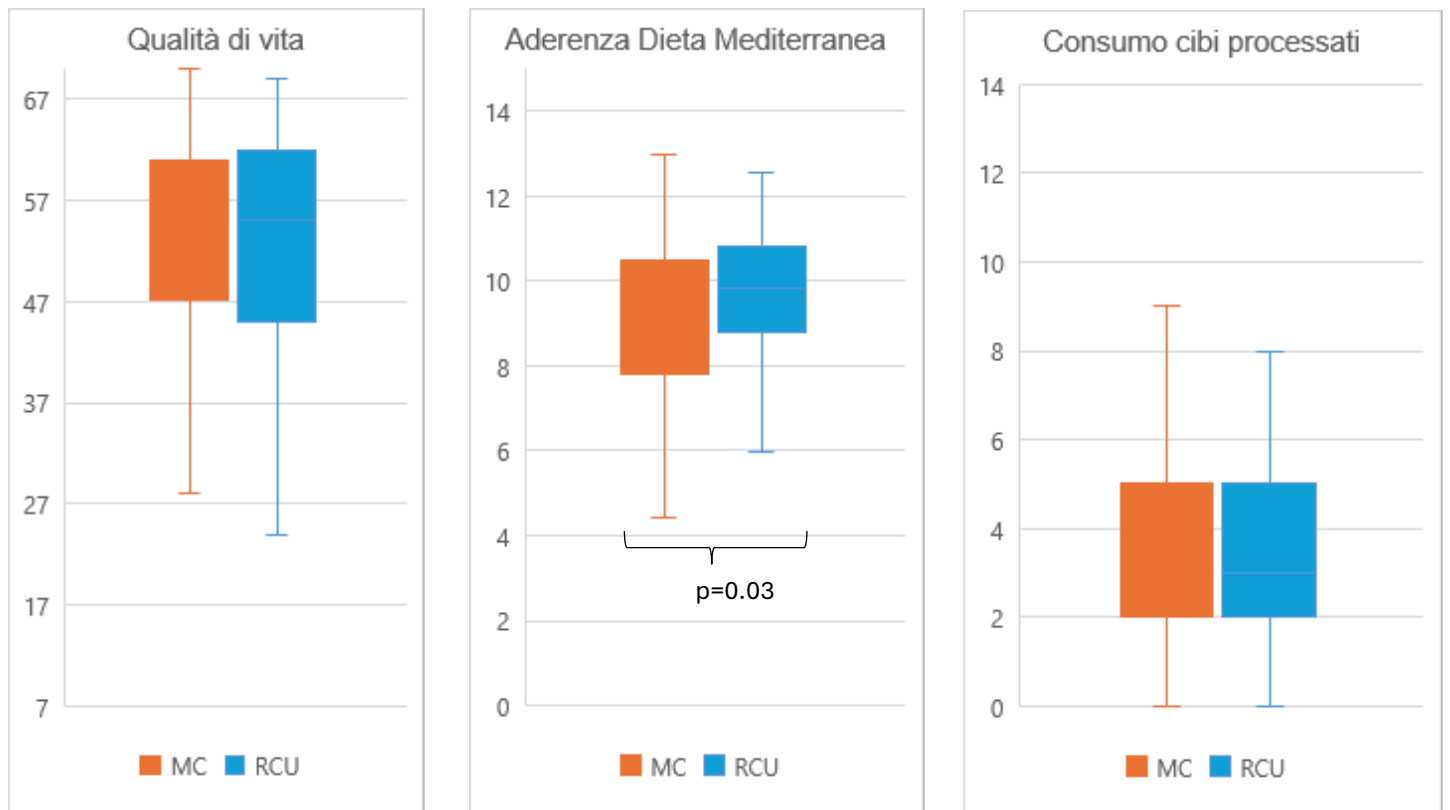


Figura 3.1, 3.2 e 3.3: Distribuzione dei punteggi dei questionari rispettivamente sulla qualità di vita, sull'aderenza alla dieta mediterranea e sul consumo di cibi processati

Inoltre, confrontando i punteggi dei questionari sull'aderenza alla DM e sul consumo di cibi processati, è stata riscontrata una correlazione inversa ($p=-0.22$; $p=0.01$).

I punteggi ricavati dai questionari sull'aderenza alla DM e sul consumo di cibi processati sono stati analizzati e riportati a diverse variabili.

Nella tabella 11 sono stati riportate e riassunte tutte le variabili analizzate e i relativi coefficienti di correlazione. Si riscontra una correlazione positiva tra il consumo di cibi processati con la circonferenza addominale ($\rho=0.20$; $p=0.01$) e, al contrario, una correlazione inversa con i livelli di colesterolo HDL ($\rho=-0.16$; $p=0.03$). Un'altra correlazione inversa osservata è quella tra i valori dell'HBI e il punteggio del questionario sull'aderenza alla DM ($\rho=-0.16$; $p=0.03$).

Allo stesso modo è stata analizzata la correlazione tra il punteggio del questionario sulla qualità di vita e i punteggi dei questionari sull'aderenza alla DM e sul consumo di cibi processati. I risultati sono stati riassunti in tabella 12.

	Punteggio PyrMDS		Punteggio sQ-HPF	
	P	p-value	ρ	p-value
PMS	0.13	0.07	0.02	0.82
Età	0.09	0.20	-0.05	0.51
HBI	-0.16	0.03	-0.02	0.74
Evacuazioni giornaliere	-0.06	0.43	-0.05	0.45
Calprotectina fecale	0.11	0.13	-0.05	0.48
PCR	-0.08	0.26	0.04	0.59
BMI	-0.04	0.60	0.12	0.09
Circonferenza addominale	-0.07	0.37	0.20	0.01
Glicemia	0.02	0.77	0.08	0.26
Trigliceridi	-0.15	0.04	0.09	0.21
Colesterolo totale	-0.06	0.42	-0.05	0.46
Colesterolo LDL	-0.05	0.49	-0.01	0.84
Colesterolo HDL	0.07	0.28	-0.16	0.03

Tabella 11: *Riassunto dei valori clinici ed ematochimici analizzati in rapporto ai punteggi ottenuti dai questionari sulla dieta mediterranea e sui cibi processati*

	punteggio SIBDQ	
	P	p-value
punteggio PyrMDS	0.04	0.62
Punteggio sQ-HPF	0.08	0.29

Tabella 12: *Qualità di vita in relazione ai punteggi del questionario sull'aderenza alla dieta mediterranea e del consumo di cibi processati*

Sono state analizzate le risposte al questionario sull'aderenza alla DM per identificare possibili differenze tra i pazienti affetti da MC e RCU. Nella tabella 13 sono riassunti tutti gli alimenti e i loro valori medi di consumo giornaliero o settimanale. Sono state riscontrate alcune correlazioni statisticamente significative per quanto riguarda il consumo di frutta secca e di uova nei due gruppi. I pazienti affetti da MC assumono meno frequentemente la frutta secca (0.5 ± 0.7 vs 0.9 ± 0.9 ; $p=0.01$) e le uova (1.2 ± 0.9 vs 1.6 ± 1.2 ; $p=0.01$) nella loro dieta abituale rispetto ai pazienti con RCU.

Alimenti	Totale	MC	RCU	p-value
verdura (porz./die)	1.6±1.0	1.6±0.9	1.7±1.0	0.40
legumi (porz./sett.)	1.2±1.0	1.2±0.9	1.2±1.1	0.88
frutta fresca (porz./die)	1.6±1.1	1.6±1.2	1.6±0.9	0.90
frutta secca (porz./die)	0.7±0.8	0.5±0.7	0.9±0.9	0.01
cereali (porz./die)	1.9±1.1	1.9±1.2	1.9±1.1	0.83
latticini (porz./die)	1.2±0.8	1.2±0.8	1.2±0.8	0.74
pesce (porz./sett.)	1.4±0.8	1.3±0.7	1.5±0.9	0.12
carni rosse (porz./sett.)	1.7±1.2	1.9±1.3	1.6±1.1	0.16
carni processate (porz./sett.)	1.3±1.2	1.4±1.2	1.2±1.1	0.27
carni bianche (porz./sett.)	2.2±1.1	2.0±1.1	2.3±1.2	0.07
uova (porz./sett.)	1.4±1.1	1.2±0.9	1.6±1.2	0.01
patate (porz./sett.)	1.7±1.1	1.7±1.1	1.8±1.2	0.57
dolci (porz./sett.)	2.7±1.9	2.7±1.8	2.8±2.0	0.67
alcol	104 (53.9)	55 (55)	49 (52.7)	0.31
olio oliva	178 (92.2)	89 (89)	89 (95.7)	0.08

Tabella 13: *Dieta mediterranea, consumo degli alimenti in termini di porzioni al giorno o alla settimana in relazione alla patologia di base*

Sono state inoltre evidenziate delle correlazioni tra il consumo giornaliero o settimanale di alcuni alimenti e i punteggi clinici HBI/PMS, riportati in tabella 14. Per quanto riguarda l'HBI, sono state individuate correlazioni negative con il consumo di verdura ($\rho=-0.16$; $p=0.02$), frutta fresca ($\rho =-0.14$; $p=0.05$) e legumi ($\rho =-0.16$; $p=0.03$); mentre il PMS correla positivamente con il consumo di frutta secca ($\rho=0.21$; $p=0.01$) e uova ($\rho=0.19$; $p=0.01$).

	HBI		PMS	
	ρ	p-value	ρ	p-value
verdura (porz./die)	-0.16	0.02	0.08	0.27
legumi (porz./sett.)	-0.16	0.03	0.08	0.26
frutta fresca (porz./die)	-0.15	0.04	0.04	0.58
frutta secca (porz./die)	-0.09	0.18	0.21	0.01
cereali (porz./die)	-0.09	0.23	-0.03	0.69
latticini (porz./die)	-0.06	0.39	0.05	0.47
pesce (porz./sett.)	0.08	0.28	0.13	0.06
carni rosse (porz./sett.)	0.09	0.20	-0.11	0.13
carni processate (porz./sett.)	-0.04	0.61	-0.04	0.61
carni bianche (porz./sett.)	-0.04	0.57	0.11	0.15
uova (porz./sett.)	-0.02	0.75	0.19	0.01
patate (porz./sett.)	-0.02	0.83	0.03	0.71
dolci (porz./sett.)	-0.07	0.33	-0.01	0.87
alcol	-0.03	0.66	-0.02	0.69
olio oliva	-0.03	0.69	0.09	0.24

Tabella 14: Punteggi HBI e Mayo Parziale per MC e RCU in relazione agli alimenti

Sono stati analizzati i dati raccolti attraverso il questionario sui cibi processati alla ricerca di eventuali differenze tra i pazienti affetti da MC o RCU. Non sono state individuate differenze significative tra i due gruppi ad eccezione del consumo di salse, che risulta essere minore nei pazienti affetti da MC rispetto ai pazienti con RCU (8/100; 8% vs 22/93; 23.7%; $p=0.01$). I dati sono riassunti in tabella 15.

Consumo di cibi processati	Totale	MC	RCU	p-value
Latticini grassi	35 (18,1)	14 (14)	21 (22,6)	0.12
Latticini zuccherati	28 (14,5)	12 (12)	16 (17,2)	0.31
Salumi	31 (16,1)	20 (20)	11 (11,8)	0.12
Grassi animali	16 (8,29)	6 (6)	10 (10,8)	0.23
Alcol Fermentato	23 (11,9)	15 (15)	8 (8,6)	0.17
Alcol Distillato	15 (7,8)	8 (8)	7 (7,5)	0.90
Bevande Zuccherate	69 (35,8)	35 (35)	34 (36,6)	0.82
Dolciumi	73 (37,8)	36 (36)	37 (39,8)	0.59
Snack	83 (43,0)	40 (40)	43 (46,2)	0.38
Cibi Pronti	31 (16,1)	15 (15)	16 (17,2)	0.68
Pasta e Pane	182 (94,3)	95 (95)	87 (93,6)	0.66
Salse	30 (15,5)	8 (8)	22 (23,7)	0.01
Additivi	48 (24,9)	25 (25)	23 (24,7)	0.97
Cibi Fritti	16 (8,3)	8 (8)	8 (8,6)	0.88

Tabella 15: Consumo di cibi processati in relazione con la patologia

I risultati del questionario sQ-HPF sono stati messi in relazione con gli score clinici HBI e PMS. Nella tabella 16 sono stati riassunti tutti i risultati. In relazione con l'HBI, sono state individuate due associazioni significative: a valori di HBI più elevati corrisponde un minor consumo di latticini zuccherati (1.2 ± 1.9 vs 0.4 ± 0.7 ; $p=0.05$) ma un maggior utilizzo di additivi alimentari (0.9 ± 1.6 vs 1.5 ± 2.3 ; $p=0.04$). Per il PMS, un maggior consumo di salse è associato ad un PMS maggiore (0.46 ± 1.16 vs 1.13 ± 1.59 ; $p=0.01$).

	Valori HBI (±DS) in relazione al non consumo dell'alimento	Valori HBI (±DS) in relazione al consumo dell'alimento	p-value	Valori PMS (±DS) in relazione al non consumo dell'alimento	Valori PMS (±DS) in relazione al consumo dell'alimento	p-value
Latticini grassi	1.1±1.9	0.7±1.2	0.28	0.5±1.2	0.8±1.5	0.23
Latticini zuccherati	1.2±1.9	0.4±0.7	0.05	0.6±1.3	0.4±0.8	0.33
Salumi	1.0±1.8	1.5±1.8	0.14	0.59±1.29	0.48±1.06	0.68
Grassi animali	1.1±1.8	0.9±1.8	0.70	0.53±1.22	1±1.59	0.15
Alcol Fermentato	1.0±1.9	1.1±1.4	0.90	0.62±1.32	0.22±0.52	0.15
Alcol Distillato	1.1±1.8	0.9±1.4	0.81	0.54±1.24	0.87±1.46	0.34
Bevande Zuccherate	0.9±1.6	1.3±2.2	0.21	0.57±1.30	0.56±1.19	0.97
Dolciumi	1.1±1.9	0.9±1.7	0.41	0.64±1.29	0.45±1.20	0.31
Snack	1.2±2.0	0.8±1.5	0.14	0.61±1.28	0.52±1.23	0.62
Cibi Pronti	1.0±1.8	1.0±1.6	0.98	0.57±1.26	0.55±1.26	0.92
Pasta e Pane	0.6±1.2	1.1±1.8	0.44	0.45±1.21	0.58±1.26	0.75
Salse	1.1±1.9	0.7±1.5	0.26	0.46±1.16	1.13±1.59	0.01
Additivi	0.9±1.6	1.5±2.3	0.04	0.59±1.26	0.52±1.27	0.76
Cibi Fritti	1.1±1.8	0.9±1.8	0.70	0.55±1.19	0.81±1.87	0.42

Tabella 16: Consumo di cibi processati in relazione con i punteggi HBI e PMS

I punteggi dei questionari sull'aderenza alla DM e sul consumo di cibi processati sono stati infine confrontati con due gruppi costituiti da pazienti affetti da sindrome metabolica e non. È stata riscontrata correlazione statisticamente significativa tra i pazienti affetti da sindrome metabolica che hanno un punteggio medio al questionario sul consumo di cibi processati più alto (3.4 ± 2 vs 4.5 ± 2.4 ; $p=0.01$). Non sono state riscontrate altre correlazioni per quanto riguarda il punteggio del questionario sull'aderenza alla DM, i cui valori sono stati riassunti alla tabella 17.

Sindrome Metabolica	Assente	Presente	p-value
Dieta Mediterranea	9.5±1.7	9.2±1.9	0.41
Cibi Processati	3.4±2.0	4.5±2.4	0.01

Tabella 17: Sindrome metabolica e relazione con l'aderenza alla DM e consumo di cibi processati

DISCUSSIONE DEI RISULTATI

L'alimentazione nei pazienti affetti da MICI rappresenta un importante aspetto in virtù della sua influenza sui sintomi gastrointestinali, e sul profilo energetico e metabolico. L'obiettivo dello studio consiste nell'analizzare l'aderenza dei pazienti affetti da MICI alla DM e l'utilizzo di cibi processati ed evidenziarne l'influenza sulla qualità di vita e sui sintomi. I punteggi ottenuti dal questionario PyrMDS messi in relazione con l'HBI hanno evidenziato che i pazienti che presentano un HBI più alto, hanno una minor aderenza alla dieta ($\rho=-0.16$; $p=0.03$); infatti, allo stesso modo, pazienti con HBI più elevato consumano meno verdura ($\rho=-0.16$; $p=0.02$), frutta fresca ($\rho=-0.14$; $p=0.05$) e legumi ($\rho=-0.16$; $p=0.03$). Il riscontro di questa associazione risulta essere in linea con ciò che è stato evidenziato in diversi studi, dove si è visto che i pazienti con malattia in fase di attività clinica avessero una minore aderenza alla DM (136, 142). In particolare, frutta e verdura spesso vanno incontro ad un processo di fermentazione a livello del colon. Questo può portare al peggioramento della sintomatologia e alla conseguente riduzione del loro consumo da parte dei pazienti. Il riscontro di queste associazioni sottolinea il ruolo che può avere la dieta nella gestione dei sintomi nelle fasi di attività clinica. In questo caso, può essere utile il ricorso ad una dieta povera di questi composti come la dieta low FODMAPs, per ridurre l'assunzione di alimenti che potrebbero aggravare la sintomatologia (89,122).

Il confronto tra le due popolazioni in studio ha permesso di riscontrare una differenza significativa nel grado di aderenza alla DM, che risulta più basso nei pazienti affetti da MC rispetto ai pazienti con RCU (9.2 ± 1.8 vs 9.8 ± 1.6 ; $p=0.03$). È stata inoltre osservata una differenza significativa nel valore dei trigliceridi tra le due popolazioni che risulta essere più elevato nei pazienti affetti da MC rispetto ai pazienti con RCU (111.3 ± 69.5 vs. 94.7 ± 44.1 ; $p=0.05$). Anche il consumo di carni rosse e carni processate è più elevato nei pazienti con MC, anche se non in modo significativo, ma che potrebbe incidere negativamente sul profilo lipidico (tabella 14). La spiegazione alla base di questa differenza potrebbe essere data dall'effetto globalmente positivo della DM sul profilo metabolico (132, 133).

La differenza significativa riscontrata tra MC e RCU sul livello di trigliceridi e l'aderenza alla DM risulta essere in linea con lo studio condotto da Chicco et al. nel quale, dopo un periodo di 6 mesi di DM, è stato riscontrato un miglioramento dei parametri legati al profilo lipidico (132).

Dai nostri dati non è risultata un'associazione significativa tra i punteggi sulla qualità di vita e l'aderenza alla DM. Quanto emerso è in contrasto con quanto riportato finora in letteratura, dove alcuni studi hanno riscontrato una miglior qualità della vita nei pazienti con una buona aderenza alla DM (136, 143).

Allo stesso modo, non sono state individuate correlazioni positive tra DM e presenza di sintomi e indici di flogosi. Questi dati non risultano in linea con gli effetti positivi della DM riportati da altri studi in letteratura (132, 136, 143). Le differenze riscontrate con gli altri studi potrebbero essere legate al fatto che i pazienti del nostro studio non sono seguiti nell'alimentazione da un professionista, seguono una dieta "auto-prescritta", e probabilmente non seguono una DM ottimale. In questo senso, un follow-up dei pazienti in un percorso dietetico da parte di professionisti risulta fondamentale per la corretta gestione dell'alimentazione, del profilo metabolico, e per evitare restrizioni dietetiche disfunzionali (105, 114, 137)

Il consumo di cibi processati non risulta associato agli score clinici, agli indici infiammatori o ai sintomi dei pazienti. Tuttavia, è stata osservata una correlazione positiva tra i pazienti affetti da sindrome metabolica e il consumo di cibi processati. Si è visto infatti che pazienti con sindrome metabolica hanno un consumo più elevato di cibi processati, rispetto ai pazienti che non soffrono di sindrome metabolica (4.5 ± 2.4 vs 3.4 ± 2.0 ; $p=0.01$). Inoltre, l'assunzione di una maggior quantità di alimenti processati correla con valori della circonferenza addominale superiori ($p=0.20$; $p=0.01$) mentre un minor consumo è associato a valori più elevati, quindi protettivi, di colesterolo HDL ($p=-0.16$; $p=0.03$). Le correlazioni che sono state individuate sono in linea con i risultati di diverse ricerche, che enfatizzano il ruolo centrale dei cibi processati nel promuovere uno stato pro-infiammatorio sistemico e il rischio di sviluppo di patologie croniche come la sindrome metabolica (144).

Per quanto descritto, e per quanto riportato in precedenza, una corretta educazione alimentare risulta essenziale al fine di prevenire l'insorgenza di sindrome metabolica, ed eventuali complicanze ad essa correlate (94, 133, 144). In questo senso è stato osservato che i pazienti che hanno una aderenza maggiore alla DM consumano una quantità minore di cibi processati ($p=-0.22$; $p=0.01$).

Analizzando ogni categoria di alimenti riportati sul questionario sQ-HPF, non sono emerse differenze rilevanti nel loro consumo tra i pazienti affetti da MC e RCU. Confrontando invece i valori degli score clinici HBI e PMS con ciascun alimento, sono emerse alcune correlazioni. Nello specifico, all'aumentare del punteggio HBI si riduce il consumo di latticini zuccherati consumati (1.2 ± 1.9 vs 0.4 ± 0.7 ; $p=0.05$); al contrario, ad un maggior consumo di additivi alimentari è associato un HBI più alto (0.9 ± 1.6 vs 1.5 ± 2.3 ; $p=0.04$). Nei pazienti affetti da RCU, il consumo di salse è collegato ad un punteggio PMS maggiore rispetto a quello dei pazienti che non le usano (0.46 ± 1.16 vs 1.13 ± 1.59 ; $p=0.01$). Le correlazioni individuate risultano in linea con diversi studi, sia per quanto riguarda la MC che la RCU. Infatti, per quanto riguarda i latticini zuccherati, lo studio di Jasielska et al. ha evidenziato che molti pazienti affetti da MC rimuovono in maniera autonoma il latte e i prodotti derivati in concomitanza della comparsa di sintomi o di attività di malattia (111). Il riscontro di un consumo maggiore di additivi alimentari nei pazienti con punteggi elevati dell'HBI è in linea con i risultati riportati nella review di Lobach et al., secondo cui l'uso di additivi dolcificanti porti ad un cambiamento del microbiota intestinale, che si può riflettere sull'infiammazione locale (142). Considerando il consumo di salse, queste rappresentano un insieme eterogeneo di alimenti, al cui interno figurano anche condimenti o sughetti piccanti. È noto che quest'ultimi siano responsabili, secondo i pazienti, di riacutizzazione di malattia o dell'esacerbazione dei sintomi nella RCU, in linea con quanto emerso dai nostri dati (114, 143).

I risultati ottenuti dal nostro studio evidenziano come i pazienti modifichino la loro dieta in concomitanza con periodi di attività clinica. Spesso queste modifiche sono basate sulla loro personale esperienza, e sulla base dei sintomi liberamente associati all'assunzione di determinati alimenti. Sulla base di questo riscontro, risulta ancora più importante proporre ai pazienti una corretta educazione alimentare, anche con il supporto di esperti.

CONCLUSIONI

L'alimentazione nei pazienti affetti da MICI è influenzata dal loro carattere cronico recidivante. Sulla base di quello che è stato osservato in questo studio, è fondamentale fornire indicazioni e consigli nutrizionali ai pazienti, al fine di guidarli nella gestione della dieta. In particolare, una corretta educazione alimentare è necessaria per evitare diete restrittive auto-imposte, carenze nutrizionali, ma anche lo sviluppo di complicanze legate al profilo metabolico. Infine, una buona aderenza alla DM risulta efficace nel mantenimento di un buon profilo nutrizionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Kaplan GG. The global burden of MICI: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Dec;12(12):720-7
2. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. 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*. 2020 Jan;5(1):17-30
3. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017 Dec 23;390(10114):2769-2778
4. Lakatos L, Kiss LS, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G et al. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002-2006. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Dec;17(12):2558-65
5. Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, et al; Asia–Pacific Crohn's and Colitis Epidemiologic Study (ACCESS) Study Group. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology*. 2013 Jul;145(1):158-165
6. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL; ECCO -EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013 May;7(4):322-37
7. Nave Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-MICI). *Gut*. 1996 Nov;39(5):690-7
8. Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ et al; Asia–Pacific Crohn's and Colitis Epidemiologic Study (ACCESS) Study Group. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology*. 2013 Jul;145(1):158-165
9. Vegh Z, Burisch J, Pedersen N, Kaimakliotis I, Duricova D, Bortlik M et al; EpiCom-group. Incidence and initial disease course of inflammatory bowel diseases in 2011 in Europe and Australia: results of the 2011 ECCO-EpiCom inception cohort. *J Crohns Colitis*. 2014 Nov;8(11):1506-15

10. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc.* 2019 Jan;94(1):155-165
11. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 1991 Jan 10;324(2):84-8
12. Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J, Lepage P, Raedler A, Schreiber S. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Jul;14(7):968-76
13. McGovern DP, Kugathasan S, Cho JH. Genetics of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2015 Oct;149(5):1163-1176
14. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A et al; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; International MICI Genetics Consortium; Barrett JC, Alizadeh BZ, Parkes M, Bk T, Daly MJ, Kubo M, Anderson CA, Weersma RK. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet.* 2015 Sep;47(9):979-986
15. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY et al; International MICI Genetics Consortium (IMICIGC); Silverberg MS, Annese V, Hakonarson H, Brant SR, Radford-Smith G, Mathew CG, Rioux JD, Schadt EE, Daly MJ, Franke A, Parkes M, Vermeire S, Barrett JC, Cho JH. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2012 Nov 1;491(7422):119-24
16. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017 Dec 23;390(10114):2769-2778
17. Shouval DS, Rufo PA. The Role of Environmental Factors in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases: A Review. *JAMA Pediatr.* 2017 Oct 1;171(10):999-1005
18. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2011 Jun 15;474(7351):307-17
19. Chassaing B, Gewirtz AT. Not so Splendid for the Gut Microbiota. *Inflamm Bowel Dis.* 2018 Apr 23;24(5):1055-1056
20. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 2011 Apr;106(4):563-73

21. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2014 May;63(5):776-84
22. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013 Nov;145(5):970-7
23. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019 Jan 10;7(1):14
24. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*. 2015 Mar 5;519(7541):92-6
25. Zhou X, Qiao K, Wu H, Zhang Y. The Impact of Food Additives on the Abundance and Composition of Gut Microbiota. *Molecules*. 2023 Jan 7;28(2):631
26. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Richter JM, Feskanich D, Fuchs CS et al. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013 Aug;62(8):1153-9
27. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012 Mar 6;156(5):350-9
28. Bager P, Simonsen J, Nielsen NM, Frisch M. Cesarean section and offspring's risk of inflammatory bowel disease: a national cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 May;18(5):857-62
29. Cholapranee A, Ananthakrishnan AN. Environmental Hygiene and Risk of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Sep;22(9):2191-9
30. Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology*. 2017 Feb;152(2):327-339
31. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Aug 21;104(34):13780-5

32. Rajilić-Stojanović M, Shanahan F, Guarner F, de Vos WM. Phylogenetic analysis of dysbiosis in ulcerative colitis during remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Mar;19(3):481-8
33. Nemoto H, Kataoka K, Ishikawa H, Ikata K, Arimochi H, Iwasaki T et al. Reduced diversity and imbalance of fecal microbiota in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2012 Nov;57(11):2955-64
34. Söderholm JD, Olaison G, Peterson KH, Franzén LE, Lindmark T, Wirén M et al. Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease. *Gut*. 2002 Mar;50(3):307-13
35. Buhner S, Buning C, Genschel J, Kling K, Herrmann D, Dignass A et al. Genetic basis for increased intestinal permeability in families with Crohn's disease: role of CARD15 3020insC mutation? *Gut*. 2006 Mar;55(3):342-7
36. Gassler N, Rohr C, Schneider A, Kartenbeck J, Bach A, Obermüller N et al. Inflammatory bowel disease is associated with changes of enterocytic junctions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001 Jul;281(1):G216-28
37. Van der Flier LG, Clevers H. Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium. *Annu Rev Physiol*. 2009;71:241-60
38. Van der Sluis M, De Koning BA, De Bruijn AC, Velcich A, Meijerink JP, Van Goudoever JB et al. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology*. 2006 Jul;131(1):117-29
39. Fritz T, Niederreiter L, Adolph T, Blumberg RS, Kaser A. Crohn's disease: NOD2, autophagy and ER stress converge. *Gut*. 2011 Nov;60(11):1580-8
40. Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, Till A, Teuber M, Huse K et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet*. 2007 Feb;39(2):207-11
41. Cooney R, Baker J, Brain O, Danis B, Pichulik T, Allan P et al. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nat Med*. 2010 Jan;16(1):90-7
42. Smith AM, Rahman FZ, Hayee B, Graham SJ, Marks DJ, Sewell GW et al. Disordered macrophage cytokine secretion underlies impaired acute inflammation and bacterial clearance in Crohn's disease. *J Exp Med*. 2009 Aug 31;206(9):1883-97
43. Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, Chinen H, Kobayashi T, Sato T et al. Unique MC14 intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN-gamma axis. *J Clin Invest*. 2008 Jun;118(6):2269-80

44. Lu Y, Li X, Liu S, Zhang Y, Zhang D. Toll-like Receptors and Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol.* 2018 Jan 30;9:72
45. Danese S, Panés J. Development of drugs to target interactions between leukocytes and endothelial cells and treatment algorithms for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2014 Nov;147(5):981-9
46. Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2003 Jul;3(7):521-33
47. Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, Klein JS, de la Motte C, Strong SA et al. Disparate MC4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol.* 1996 Aug 1;157(3):1261-70
48. Nanau RM, Neuman MG. Metabolome and inflammasome in inflammatory bowel disease. *Transl Res.* 2012 Jul;160(1):1-28
49. Rowan CR, McManus J, Boland K, O'Toole A. Visceral adiposity and inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis.* 2021 Nov;36(11):2305-2319
50. Ghoreschi K, Laurence A, Yang XP, Tato CM, McGeachy MJ, Konkel JE et al. Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF- β signalling. *Nature.* 2010 Oct 21;467(7318):967-71
51. Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature.* 2011 Jun 15;474(7351):298-306
52. Wildin RS, Ramsdell F, Peake J, Faravelli F, Casanova JL, Buist N et al. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat Genet.* 2001 Jan;27(1):18-20
53. Himmel ME, Yao Y, Orban PC, Steiner TS, Levings MK. Regulatory T-cell therapy for inflammatory bowel disease: more questions than answers. *Immunology.* 2012 Jun;136(2):115-22
54. Mills SC, von Roon AC, Tekkis PP, Orchard TR. Crohn's disease. *BMJ Clin Evid.* 2011 Apr 27;2011:0416
55. Sulz MC, Burri E, Michetti P, Rogler G, Peyrin-Biroulet L, Seibold F; on behalf of the Swiss MICInet, an official working group of the Swiss Society of Gastroenterology. Treatment Algorithms for Crohn's Disease. *Digestion.* 2020;101 Suppl 1:43-57

56. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014 Jan 7;20(1):91-9
57. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005 Sep;19 Suppl A:5A-36A
58. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A et al. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biol Direct.* 2020 Nov 7;15(1):23
59. Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, Sandborn WJ. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut.* 2013 Jul;62(7):1072-84
60. Moreno Sánchez N, Paredes JM, Ripollés T, Sanz de la Vega J, Latorre P, Martínez MJ, Richart J et al. Treatment of abdominal fistulas in Crohn's disease and monitoring with abdominal ultrasonography. *Rev Esp Enferm Dig.* 2021 Apr;113(4):240-245
61. Boscarelli A, Bramuzzo M. Pediatric stricturing Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2024 Mar 28;30(12):1651-1654
62. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO et al; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017 Jan;11(1):3-25
63. Jin WS, Park JH, Lim KI, Tchah H, Ryoo E. Significance of Perianal Lesion in Pediatric Crohn Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2018 Jul;21(3):184-188
64. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2018 Dec 1;98(11):661-669
65. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology.* 2021 Oct;161(4):1118-1132
66. Gravina AG, Federico A, Ruocco E, Lo Schiavo A, Romano F, Miranda A et al. Crohn's disease and skin. *United European Gastroenterol J.* 2016 Apr;4(2):165-71
67. Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease - epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Apr;13(4):307-317

68. Shah SC, Itzkowitz SH. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management. *Gastroenterology*. 2022 Mar;162(3):715-730
69. Spiceland CM, Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2018 Sep 21;24(35):4014-4020
70. Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L, Neurath MF, Neumann H. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2015 Jan 7;21(1):21-46
71. Hu X, Li J, Sun Y, Wu D, Zhao T, Ma M et al. Combined use of MCAI and blood indices for assessing endoscopic activity in ileocolic Crohn's disease. *BMC Gastroenterol*. 2023 Sep 28;23(1):337
72. Yoon K, Chang KT, Lee HJ. MRI for Crohn's Disease: Present and Future. *Biomed Res Int*. 2015;2015:786802
73. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, Serclova Z, Zmora O, Luglio G et al. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2018 Jan 5;12(1):1-16
74. Caron B, Jairath V, D'Amico F, Paridaens K, Magro F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Definition of mild to moderate ulcerative colitis in clinical trials: A systematic literature review. *United European Gastroenterol J*. 2022 Oct;10(8):854-867
75. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, Vermeire S, Danese S, Feagan BG et al. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Mar;14(3):348-354
76. Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of MICI in 2010. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Jan;16(1):112-24
77. Segal JP, LeBlanc JF, Hart AL. Ulcerative colitis: an update. *Clin Med (Lond)*. 2021 Mar;21(2):135-139
78. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M et al; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017 Jun 1;11(6):649-670
79. Boal Carvalho P, Cotter J. Mucosal Healing in Ulcerative Colitis: A Comprehensive Review. *Drugs*. 2017 Feb;77(2):159-173

80. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001 Apr;48(4):526-35
81. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U et al; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jul 1;11(7):769-784
82. Pabla BS, Schwartz DA. Assessing Severity of Disease in Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020 Dec;49(4):671-688
83. Deepak P, Bruining DH. Radiographical evaluation of ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014 Aug;2(3):169-77
84. Andersson P, Söderholm JD. Surgery in ulcerative colitis: indication and timing. *Dig Dis*. 2009;27(3):335-40
85. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2017 Apr;36(2):321-347
86. Liu S, Ren J, Hong Z, Yan D, Gu G, Han G et al. Efficacy of erythropoietin combined with enteral nutrition for the treatment of anemia in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Nutr Clin Pract*. 2013 Feb;28(1):120-7
87. Wallace C, Gordon M, Sinopoulou V, Limketkai BN. Vitamin D for the treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Oct 2;10(10):MC011806
88. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):563-73
89. Godala M, Gaszyńska E, Zatorski H, Małecka-Wojcieszko E. Dietary Interventions in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2022 Oct 12;14(20):4261
90. de Souza HSP, Fiocchi C, Iliopoulos D. The MICI interactome: an integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Dec;14(12):739-749
91. Wong C, Harris PJ, Ferguson LR. Potential Benefits of Dietary Fibre Intervention in Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci*. 2016 Jun 14;17(6):919

92. Verburgt CM, Ghiboub M, Benninga MA, de Jonge WJ, Van Limbergen JE. Nutritional Therapy Strategies in Pediatric Crohn's Disease. *Nutrients*. 2021 Jan 13;13(1):212
93. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*. 2017 Apr 8;15(1):73
94. Roopchand DE, Carmody RN, Kuhn P, Moskal K, Rojas-Silva P, Turnbaugh PJ, Raskin I. Dietary Polyphenols Promote Growth of the Gut Bacterium *Akkermansia muciniphila* and Attenuate High-Fat Diet-Induced Metabolic Syndrome. *Diabetes*. 2015 Aug;64(8):2847-58
95. Statovci D, Aguilera M, MacSharry J, Melgar S. The Impact of Western Diet and Nutrients on the Microbiota and Immune Response at Mucosal Interfaces. *Front Immunol*. 2017 Jul 28;8:838
96. Laffin M, Fedorak R, Zalasky A, Park H, Gill A, Agrawal A et al. A high-sugar diet rapidly enhances susceptibility to colitis via depletion of luminal short-chain fatty acids in mice. *Sci Rep*. 2019 Aug 23;9(1):12294
97. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2010 Oct;105(10):2195-201
98. Chassaing B. Rôle de certains additifs alimentaires dans l'apparition d'une inflammation intestinale et du syndrome métabolique chez la souris [Involvement of food additives in intestinal inflammation and metabolic syndrome in mice]. *Med Sci (Paris)*. 2015 Jun-Jul;31(6-7):586-8
99. Viennois E, Bretin A, Dubé PE, Maue AC, Dauriat CJG, Barnich N et al. Dietary Emulsifiers Directly Impact Adherent-Invasive *E. coli* Gene Expression to Drive Chronic Intestinal Inflammation. *Cell Rep*. 2020 Oct 6;33(1):108229
100. Roberts CL, Rushworth SL, Richman E, Rhodes JM. Hypothesis: Increased consumption of emulsifiers as an explanation for the rising incidence of Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013 May;7(4):338-41
101. Limketkai BN, Shah ND, Sheikh GN, Allen K. Classifying Enteral Nutrition: Tailored for Clinical Practice. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019 Jul 31;21(9):47
102. Critch J, Day AS, Otley A, King-Moore C, Teitelbaum JE, Shashidhar H; NASPGHAN MICI Committee. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Feb;54(2):298-305. doi: 10.1097/MPG.0b013e318235b397. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Apr;54(4):573

103. Quince C, Ijaz UZ, Loman N, Eren AM, Saulnier D, Russell J et al. Extensive Modulation of the Fecal Metagenome in Children With Crohn's Disease During Exclusive Enteral Nutrition. *Am J Gastroenterol*. 2015 Dec;110(12):1718-29
104. Levine A, Wine E, Assa A, Sigall Boneh R, Shaoul R, Kori M et al. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019 Aug;157(2):440-450
105. Reznikov EA, Suskind DL. Current Nutritional Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Improving Clinical Remission Rates and Sustainability of Long-Term Dietary Therapies. *Nutrients*. 2023 Jan 28;15(3):668
106. Johnson T, MaMConald S, Hill SM, Thomas A, Murphy MS. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut*. 2006 Mar;55(3):356-61
107. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, Zangen T, Boaz M, Levine A. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Aug;20(8):1353-60
108. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, Zangen T, Boaz M, Levine A. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Aug;20(8):1353-60
109. Sigall Boneh R, Van Limbergen J, Wine E, Assa A, Shaoul R, Milman P et al. Dietary Therapies Induce Rapid Response and Remission in Pediatric Patients With Active Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr;19(4):752-759
110. Van Rheen PF, Aloia M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, Gasparetto M et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*. 2020 Oct 7;jjaa161
111. Jasielska M, Grzybowska-Chlebowczyk U. Lactose Malabsorption and Lactose Intolerance in Children with Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterol Res Pract*. 2019 Dec 1;2019:2507242
112. Mattar R, de Campos Mazo DF, Carrilho FJ. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012;5:113-21

113. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2017 Apr;36(2):321-347
114. Cohen AB, Lee D, Long MD, Kappelman MD, Martin CF, Sandler RS, Lewis JD. Dietary patterns and self-reported associations of diet with symptoms of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2013 May;58(5):1322-8
115. Weaver KN, Herfarth H. Gluten-Free Diet in MICI: Time for a Recommendation? *Mol Nutr Food Res.* 2021 Mar;65(5):e1901274
116. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014 Jan;146(1):67-75
117. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut.* 2015 Jan;64(1):93-100
118. Melgaard D, Sørensen J, Riis J, Ovesen TS, Leutscher P, Sørensen S et al. Efficacy of FODMAP Elimination and Subsequent Blinded Placebo-Controlled Provocations in a Randomised Controlled Study in Patients with Ulcerative Colitis in Remission and Symptoms of Irritable Bowel Syndrome: A Feasibility Study. *Nutrients.* 2022 Mar 18;14(6):1296
119. Bodini G, Zanella C, Crespi M, Lo Pumo S, Demarzo MG, Savarino E et al. A randomized, 6-wk trial of a low FODMAP diet in patients with inflammatory bowel disease. *Nutrition.* 2019 Nov-Dec;67-68:110542
120. Schumann D, Klose P, Lauche R, Dobos G, Langhorst J, Cramer H. Low fermentable, oligo-, di-, mono-saccharides and polyol diet in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2018 Jan;45:24-31
121. McIntosh K, Reed DE, Schneider T, Dang F, Keshteli AH, De Palma G et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. *Gut.* 2017 Jul;66(7):1241-1251
122. Peng Z, Yi J, Liu X. A Low-FODMAP Diet Provides Benefits for Functional Gastrointestinal Symptoms but Not for Improving Stool Consistency and Mucosal Inflammation in MICI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022 May 15;14(10):2072
123. Obih C, Wahbeh G, Lee D, Braly K, Giefer M, Shaffer ML et al. Specific carbohydrate diet for pediatric inflammatory bowel disease in clinical practice within an academic MICI center. *Nutrition.* 2016 Apr;32(4):418-25

124. Suskind DL, Cohen SA, Brittnacher MJ, Wahbeh G, Lee D, Shaffer ML et al. Clinical and Fecal Microbial Changes With Diet Therapy in Active Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2018 Feb;52(2):155-163
125. Suskind DL, Wahbeh G, Cohen SA, Damman CJ, Klein J, Braly K et al. Patients Perceive Clinical Benefit with the Specific Carbohydrate Diet for Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2016 Nov;61(11):3255-3260
126. Kamarlı Altun H, Akal Yıldız E, Akın M. Effects of synbiotic therapy in mild-to-moderately active ulcerative colitis: A randomized placebo-controlled study. *Turk J Gastroenterol*. 2019 Apr;30(4):313-320
127. Wahbeh GT, Ward BT, Lee DY, Giefer MJ, Suskind DL. Lack of Mucosal Healing From Modified Specific Carbohydrate Diet in Pediatric Patients With Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Sep;65(3):289-292
128. Kaplan HC, Opiari-Arrigan L, Yang J, Schmid CH, Schuler CL, Saeed SA, Braly KL et al; ImproveCareNow Pediatric MICI Learning Health System. Personalized Research on Diet in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Series of N-of-1 Diet Trials. *Am J Gastroenterol*. 2022 Jun 1;117(6):902-917
129. Suskind DL, Lee D, Kim YM, Wahbeh G, Singh N, Braly K et al. The Specific Carbohydrate Diet and Diet Modification as Induction Therapy for Pediatric Crohn's Disease: A Randomized Diet Controlled Trial. *Nutrients*. 2020 Dec 6;12(12):3749
130. Lewis JD, Sandler RS, Brotherton C, Brensinger C, Li H, Kappelman MD et al; DINE-MC Study Group. A Randomized Trial Comparing the Specific Carbohydrate Diet to a Mediterranean Diet in Adults With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2021 Sep;161(3):837-852
131. Arpón A, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Marti A, Razquin C, Martínez-González MA et al. Adherence to Mediterranean diet is associated with methylation changes in inflammation-related genes in peripheral blood cells. *J Physiol Biochem*. 2016 Aug;73(3):445-455
132. Chicco F, Magrì S, Cingolani A, Paduano D, Pesenti M, Zara F et al. Multidimensional Impact of Mediterranean Diet on MICI Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 Jan 1;27(1):1-9
133. Rinott E, Meir AY, Tsaban G, Zelicha H, Kaplan A, Knights D et al. The effects of the Green-Mediterranean diet on cardiometabolic health are linked to gut microbiome modifications: a randomized controlled trial. *Genome Med*. 2022 Mar 10;14(1):29

134. Brotherton CS, Martin CA, Long MD, Kappelman MD, Sandler RS. Avoidance of Fiber Is Associated With Greater Risk of Crohn's Disease Flare in a 6-Month Period. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Aug;14(8):1130-6
135. Marlow G, Ellett S, Ferguson IR, Zhu S, Karunasinghe N, Jesuthasan AC et al. Transcriptomics to study the effect of a Mediterranean-inspired diet on inflammation in Crohn's disease patients. *Hum Genomics*. 2013 Nov 27;7(1):24
136. Papada E, Amerikanou C, Forbes A, Kaliora AC. Adherence to Mediterranean diet in Crohn's disease. *Eur J Nutr*. 2020 Apr;59(3):1115-1121
137. Levine A, Rhodes JM, Lindsay JO, Abreu MT, Kamm MA, Gibson PR et al. Dietary Guidance From the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;18(6):1381-1392
138. Popa SL, Pop C, Dumitrascu DL. Diet Advice for Crohn's Disease: FODMAP and Beyond. *Nutrients*. 2020 Dec 6;12(12):3751
139. Chiriaco M, Tubili C, Bo S, Parillo M, Vetrani C, Mazzotti A et al. Critical evaluation of the questionnaires assessing adherence to the Mediterranean diet that are based on servings. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2023 Apr;33(4):724-736
140. Martinez-Perez C, Daimiel L, Climent-Mainar C, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Corella D, Schröder H et al. Integrative development of a short screening questionnaire of highly processed food consumption (sQ-HPF). *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2022 Jan 24;19(1):6
141. Irvine EJ, Zhou Q, Thompson AK. The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a quality of life instrument for community physicians managing inflammatory bowel disease. CCRPT Investigators. *Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial*. *Am J Gastroenterol*. 1996 Aug;91(8):1571-8
142. Lobach AR, Roberts A, Rowland IR. Assessing the in vivo data on low/no-calorie sweeteners and the gut microbiota. *Food Chem Toxicol*. 2019 Feb;124:385-399
143. Vrdoljak J, Vilović M, Živković PM, Tadin Hadjina I, Rušić D, Bukić J et al. Mediterranean Diet Adherence and Dietary Attitudes in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2020 Nov 8;12(11):3429
144. Mahmoud M, Syn WK. Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on IBD Outcomes. *Dig Dis Sci*. 2024 Jun 12