https://doi.org/10.26800/LV-140-3-4-10

SMJERNICE ZA KLINIČKU PREHRANU KOD UPALNIH BOLESTI CRIJEVA*

GUIDELINES FOR CLINICAL NUTRITION IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE*

ŽELJKO KRZNARIĆ, DARIJA VRANEŠIĆ BENDER, DINA LJUBAS KELEČIĆ, ANTE TONKIĆ, SILVIJA ČUKOVIĆ-ČAVKA, BRANKICA MIJANDRUŠIĆ-SINČIĆ, VIKTOR DOMISLOVIĆ, TAJANA PAVIĆ, ANA BARIŠIĆ, MARKO BANIĆ, BORIS VUCELIĆ**

Deskriptori: Upalne bolesti crijeva – epidemiologija, komplikacije, liječenje; Chronova bolest – epidemiologija, komplikacije, liječenje; Ulcerozni kolitis – epidemiologija, komplikacije, liječenje; Malnutricija – etiologija, liječenje, prevencija; Nutritivni status; Nutritivne potrebe; Enteralna prehrana; Parenteralna prehrana; Nutritivna potpora; Prehrambeni dodaci; Unos energije; Hrvatska; Smjernice

Sažetak. Dijetoterapija i klinička prehrana zauzimaju važno mjesto u liječenju bolesnika s upalnim bolestima crijeva (UBC). Nutritivna potpora važna je komponenta liječenja pacijenata s UBC-om, a uključuje prevenciju i liječenje svih oblika malnutricije. Potvrđenu malnutriciju u bolesnika s upalnim bolestima crijeva treba adekvatno zbrinjavati jer pogoršava prognozu, stupanj komplikacija, mortalitet i kvalitetu života bolesnika. Enteralna je prehrana izuzetno važan dio nutritivnog liječenja u upalnim bolestima crijeva, a u pojedinim situacijama ima značenje primarne terapije. Parenteralna prehrana ima mjesto u liječenju upalnih bolesti crijeva, i u akutnim situacijama i u kroničnom liječenju bolesnika sa sindromom kratkog crijeva. U izradi ovih smjernica sudjelovali su predstavnici Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za imunologiju sluznice Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga gastroenterološkog društva i Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara. Utemeljene su na dokazima, prema sustavu GRADE (engl. *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*), koji uz snagu dokaza opisuje i razinu preporuke. Temeljni zaključci ovih smjernica odnose se na prepoznavanje malnutricije u ovoj skupini bolesnika, određivanje nutritivnih potreba, nadoknadu ključnih nutrijenata i farmakonutrijenata, primjenu različitih modaliteta artificijalne prehrane te specifičnosti perioperativne prehrane.

Desriptors: Inflammatory bowel diseases – complications, epidemiology, therapy; Crohn disease – complications, epidemiology, therapy; Colitis, ulcerative – complications, epidemiology, therapy; Malnutrition – etiology, prevention and control, therapy; Nutritional status; Nutritive requirement; Enteral nutrition; Parenteral nutrition; Nutritional support; Dietary supplements; Energy intake; Croatia; Practice guidelines as topic

Summary. Diet therapy and clinical nutrition have a significant place in the treatment of patients with inflammatory bowel disease (IBD). Nutritional support is an important component of medical therapy in patients with IBD, and includes the prevention and treatment of all forms of malnutrition. Confirmed malnutrition in patients with inflammatory bowel disease should be treated adequately as it exacerbates prognosis, degree of complications, mortality and quality of life of a patient. Enteral nutrition is an extremely important part of nutritional therapy in inflammatory bowel diseases, and in some situations it has the meaning of primary therapy. Parenteral nutrition has its place in nutrition therapy of inflammatory bowel disease, both in acute and chronic treatment of patients with short bowel syndrome. Representatives of the Croatian Society of Clinical Nutrition Croatian Medical Association, Croatian Society of Mucosal Immunology Croatian Medical Association, Croatian Society of Gastroenterology and Croatian Society of Nutritionists and Dietitians participated in the development of these guidelines. They are evidence-based, according to the GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) system which, with the strength of evidence, also describes the level of recommendation. The basic conclusions of these guidelines relate to the assessment of malnutrition in this group of patients, the determination of nutritional needs, the replacement of key nutrients and pharmaconutrients, the application of various artificial nutrition modalities and the specificities of perioperative nutrition.

Liječ Vjesn 2018;140:106–119

* Smjernice Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za imunologiju sluznice Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga gastroenterološkog društva te Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara

** **Odjel za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.; doc. dr. sc. Darija Vranešić Bender, dipl. ing. bioteh.; Dina Ljubas Kelečić, mr. pharm.; Ana Barišić, dr. med.), **Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.; doc. dr. sc. Silvija Čuković-Čavka, dr. med.; Viktor Domislović, dr. med.), **Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Brankica Mijandrušić-Sinčić, dr. med.), **Klinički odjel za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (prof. dr. sc. Ante Tonkić, dr. med.), **Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, KB Dubrava** (prof. dr. sc. Marko Banić, dr. med.), **Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Sestre milosrdnice** (doc. dr. sc. Tajana Pavić, dr. med.), **Prehrambeno-biotehnološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (doc. dr. sc. Darija Vranešić Bender, dipl. ing. bioteh.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Ž. Krznarić, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Odjel za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-mail: zeljko.krznaric1@zg.t-com.hr

Primljeno 12. ožujka 2018., prihvaćeno 5. travnja 2018.

Ulcerozni kolitis (UC) i Crohnova bolest (CB) pripadaju skupini kroničnih upalnih bolesti crijeva (UBC) koje su karakterizirane upalnim promjenama sluznice i/ili stijenke crijeva, crijevnim i/ili izvancrijevnim manifestacijama uz izmjene remisije i relapsa bolesti. Ove bolesti dovode do znatnog morbiditeta, ali i povišenog mortaliteta. Danas se prati porast incidencije i prevalencije upalnih bolesti crijeva koje su zbog svoje kronične prirode i potrebe za cjeloživotnim liječenjem i praćenjem upalne aktivnosti velik dijagnostički i terapijski izazov. Povezanost hrane i pojave upalnih bolesti crijeva opsežno je istraživana, a brojne namirnice, prehrambene tvari i modaliteti prehrane istraživani su kao potencijalni čimbenik rizika od razvoja bolesti. Općenito je uočeno da su prozapadnjački način života s velikim udjelom „brze hrane“ i velike količine slatke hrane, s malo vlakana i prekomjernim unosom omega-6 masnih kiselina, povezani s visokom incidencijom upalnih bolesti crijeva.[1]

U epidemiološkim studijama prati se porast incidencije i prevalencije UBC-a u svijetu. Porast incidencije ulceroznog kolitisa redovito prethodi porastu incidencije Crohnove bolesti. U Europi se najviša incidencija opisuje u Skandinaviji, a Farski otoci imaju najvišu incidenciju upalnih bolesti crijeva na svijetu. Procjena raspona prevalencije za Europu iznosi za UC 4,9 – 505 na 100.000 stanovnika, a za CB 0,6 – 322 na 100.000 stanovnika. Procjena godišnje stope incidencije za Europu iznosi za UC 24,3 na 100.000 osoba-godina, a za CB iznosi 12,7 na 100.000 osoba-godina.[2] Procjenjuje se da u Europi od upalnih bolesti crijeva boluje 0,3% ili 2,5 – 3 milijuna njezinih stanovnika.[3,4] U Hrvatskoj je do sada objavljeno šest epidemioloških studija, a najviša je opisana incidencija u Primorsko-goranskoj županiji (7,0/100.000 za Crohnovu bolest i 4,3/100.000 za ulcerozni kolitis).[5] Bolest se javlja podjednako u oba spola, najčešće od drugog do četvrtog desetljeća života te je učestalost UBC-a veća u urbanoj nego u ruralnoj populaciji.[2]

Evaluacija kvalitete života oboljelih od UBC-a sve se više razmatra kao rutinska komponenta dijela medicinske skrbi. Za tu su svrhu razvijeni i validirani brojni upitnici koji uključuju ne samo simptome povezane s UBC-om, već i fizičku, emotivnu i socijalnu komponentu. Razvijeni su alati kao što su HR-QoL (*The Health-related quality of life*), IBDQ (*The Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*), SIBDQ (*The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) te specifični dječji upitnik IMPACT-III i mnogi drugi.[6,7] Radi se o procjeni stupnja adaptacije bolesnika na bolest i mjerenju subjektivnoga zdravstvenog statusa te utjecaja bolesti na svakodnevne aktivnosti.[6,8,9]

Cilj je terapije UBC-a smanjenjem aktivnosti upale smanjiti simptome i znakove, što u najboljem slučaju može dovesti do dugotrajne remisije i sniženog rizika od komplikacija. Dva osnovna načela terapije jesu terapija lijekovima i kirurški zahvat. Temelj liječenja upalnih bolesti crijeva čini farmakoterapija. Kirurško liječenje česta je opcija liječenja, u prvom redu brojnih akutnih ili kroničnih komplikacija. Klasična terapija lijekovima uključuje nespecifične protuupalne lijekove koji se najčešće rabe u početnim fazama liječenja, a u tu skupinu pripadaju aminosalicilati i glukokortikoidi. Dugotrajna je primjena glukokortikoida u liječenju upalnih bolesti crijeva kontraindicirana, u prvom redu zbog brojnih komplikacija. Antibiotici (ciprofloksacin i/ili metronidazol) primjenjuju se u specifičnim kliničkim situacijama, primjerice, u perianalnom tipu Crohnove bolesti. Imunosupresivi djeluju na različitim razinama imunosnog sustava. Primjenjuju se u pokušaju održavanja dugotrajne remisije, a u tu skupinu ubrajaju se azatioprin i metotreksat.

Takozvana biološka terapija sve se češće primjenjuje u bolesnika s teškim oblicima bolesti rezistentnima na standardnu terapiju. U biološku terapiju ubrajaju se anti-TNF-lijekovi (infliksimab, biosimilari infliksimaba, adalimumab, golimumab), antiintegrinska protutijela (vedolizumab), anti IL-12/23-protutijela (ustekinumab). Danas još dominira strategija liječenja koja razumijeva postupno uvođenje djelotvornijih linija lijekova ako izostane odgovor na prethodnu terapiju. Rano uvođenje biološke terapije u pacijenata koji su identificirani kao visokorizični za razvoj agresivne forme bolesti i komplikacija prihvaćena je opcija liječenja. Ipak, učestalije uvođenje biološke terapije u ranoj fazi bolesti ograničeno je nedostatkom kliničkih pokazatelja i laboratorijskih biomarkera kojima bi se s velikom sigurnošću rano identificirali potencijalni oblici agresivnog oblika bolesti. Primjena biološke terapije nalaže osobitu pozornost zbog mogućih komplikacija (oportunističke infekcije, maligne bolesti).

Ciljevi i način rada

Godine 2010. u Liječničkom vjesniku objavljene su Hrvatske smjernice za primjenu enteralne prehrane u Crohnovoj bolesti koje su prvi put sažele osnovne činjenice o uvođenju i provođenju enteralne prehrane u bolesnika oboljelih od Crohnove bolesti u Hrvatskoj. Svjesni nužnosti definiranja smjernica za čitav patološki spektar upalnih bolesti crijeva te sve modalitete nutritivne potpore, osnovali smo novu radnu skupinu i organizirali izradu novih smjernica. Autori su uz potporu stručnih društava (Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za imunologiju sluznice Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga gastroenterološkog društva te Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara) organizirali izradu smjernica koje predstavljamo u ovom tekstu.

Smjernice su izrađene da bi upozorile na specifičnosti nutritivne potpore u bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Radna verzija smjernica prikazana je 29. svibnja 2017. u Zagrebu. Konačni je tekst revidiran tijekom siječnja, veljače i ožujka 2018., uz prihvaćanje primjedaba članova radne skupine pristiglih e-poštom. U završnoj, otvorenoj stručnoj raspravi koja je održana u Zagrebu 9. ožujka 2018. godine sudjelovali su predstavnici Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za imunologiju sluznice Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga gastroenterološkog društva, Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara, kao i stručnjaci iz Kliničkoga bolničkog centra Zagreb, Kliničkoga bolničkog centra Sestre milosrdnice, Kliničkoga bolničkog centra Split te Medicinskog i Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Splitu i Rijeci. Nakon detaljnog uvida u domaću i inozemnu medicinsku praksu i dostupnu medicinsku literaturu koja je analizirana u pripremi sastanka, na temelju relevantnih medicinskih dokaza iz baza Medline, EMBASE i Cochrane Library te u prvom redu randomiziranih dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja, odlučeno je da se izrade Smjernice za kliničku prehranu kod upalnih bolesti crijeva. Zaključci smjernica prikazani su u skladu s metodologijom GRADE kao snaga dokaza te razina preporuke radne skupine.

Sličan model izrade smjernica primijenjen je i pri izradi Hrvatskih smjernica za primjenu eikozapentaenske kiseli-

ne i megestrol-acetata u sindromu tumorske kaheksije,[10] Hrvatskih smjernica za primjenu enteralne prehrane u Crohnovoj bolesti,[11] Hrvatskih smjernica za prehranu osoba starije dobi (1. i 2. dio),[12,13] Hrvatskih smjernica za liječenje egzokrine pankreasne insuficijencije,[14] Hrvatskih smjernica za perioperativnu enteralnu prehranu kirurških bolesnika,[15] Smjernica za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih[16] te Smjernica za rano prepoznavanje, dijagnostiku i terapiju neurogene orofaringealne disfagije.[17]

Povezanost prehrane i upalnih bolesti crijeva

Najveći izazov u istraživanju povezanosti prehrane i nastanka UBC-a jest potreba za prikupljanjem informacija o prehrani prije nastanka bolesti. Upravo tom problemu pristupilo je nekoliko velikih longitudinalnih istraživanja koja su prikupljanjem brojnih podataka omogućila proučavanje prehrane kao čimbenika rizika u UBC-u. Rezultati tih studija konzistentni su i upućuju na niži rizik od UBC-a u osoba koje konzumiraju više voća i povrća te na viši rizik u osoba koje konzumiraju manje voća i povrća, a više masnoća životinjskog podrijetla i šećera.[18–21] Podaci iz kohorte *Nurses' Health Study* dali su posebno važan znanstveni doprinos. Unos vlakana, i to u najvišoj kvintili s medijanom unosa od 24,3 g na dan, bio je povezan sa znatnim sniženjem rizika od CB-a, najviše za vlakna podrijetlom iz voća, a manje podrijetlom iz povrća. Drugi izvori vlakana poput cjelovitih žitarica i mahunarki nisu pokazali povezanost s promjenom rizika u CB-u. S druge strane, ukupan unos dijetalnih vlakana i unos vlakana iz specifičnih izvora nisu bili znatno povezani s rizikom u UC-u.[18] U metaanalizi 14 studija parova (engl. *case control study*) konzumacija povrća bila je negativno povezana s rizikom od UC-a, dok je za CB negativna povezanost bila prisutna u podskupini studija iz Europe. Veća konzumacija voća i povrća bila je negativno povezana s rizikom od UC-a i CB-a.[22] Obrazac prehrane u mlađoj životnoj dobi može također biti važan u razumijevanju i određivanju rizika obolijevanja od UBC-a. Prema *Nurses' Health Study*, prehrana bogatija voćem, povrćem i ribom u razdoblju srednjoškolskog obrazovanja bila je povezana s više od 50% nižim rizikom od pojave CD-a u odrasloj dobi.[23] Proučavanjem unosa masnoća te različitih vrsta masti i masnih kiselina kao rizičnih čimbenika za obolijevanje od UC-a i CB-a kohorta *Nurses' Health Study* nije našla povezanost kumulativnog unosa ukupnih masnoća, zasićenih masnoća, nezasićenih masnoća, omega-6 i omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina s rizikom od CB-a i UC-a nakon prilagodbe za energetski unos, no ipak, veći unos dugolančanih omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina bio je povezan s tendencijom sniženja rizika od UC-a, dok je dugotrajni veliki unos transnezasićenih masnih kiselina bio povezan s tendencijom prema povišenoj incidenciji UC-a.[19] Studija parova u studiji EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) pokazala je da je omega-6 višestruko nezasićena masna kiselina, linoleinska kiselina, u svojoj najvišoj kvartili unosa povezana s povišenim rizikom od UC-a.[20] Druga studija parova u studiji EPIC pokazala je da je omega-3 višestruko nezasićena masna kiselina, dokozaheksaenska kiselina, u svojoj najvišoj kvintili negativno povezana s razvojem CB-a.[24] Obje su studije pokazale trend porasta omjera izgleda s porastom kvartile, odnosno kvintile.

Niske razine vitamina D proučavane su kao čimbenik rizika od UBC-a, a nadomjesna je terapija pokazala potencijalne korisne učinke. Udaljenost od ekvatora korelira pozitivno s incidencijom UBC-a.[25] Djelomično objašnjenje za takvu povezanost jest manja izloženost suncu, koja dovodi do nižih razina vitamina D.[26] U kohorti *Nurses' Health Study* žene s najvišim razinama vitamina D imale su znatno niži rizik od CB-a.[27] Postoje ograničeni podaci o ulozi mikronutrijenata u patogenezi UBC-a. Cink iz prehrambenih namirnica mogao bi utjecati na rizik od UBC-a učincima na autofagiju, urođen i stečen imunosni odgovor te održavanje crijevne barijere. U kohortama *Nurses' Health Study I* i *Nurses' Health Study II*, uspoređujući osobe s unosom cinka manjim od dnevne preporučene doze (8 mg/dan) i one s većim unosom (od 8 do 16 mg/dan i više), pokazan je niži rizik od CB-a. Povezanost je bila jača za cink iz prehrambenih namirnica u odnosu prema dodacima prehrani.[28]

Podaci se slažu u činjenici da je prehrana bogata voćem i povrćem te omega-3 masnim kiselinama i siromašna omega-6 masnim kiselinama povezana s nižim rizikom od razvoja CB-a ili UC-a. Također, noviji podaci pokazuju da bi vitamin D i cink mogli imati zaštitni učinak na razvoj CB-a.[29]

Malnutricija i deficiti mikronutrijenata kod upalnih bolesti crijeva

Malnutricija se može javiti u UC-u i CB-u, ali znatno je veći problem u CD-u zbog mogućnosti zahvaćanja bilo kojeg dijela probavnog sustava, za razliku od UC-a koji je ograničen na debelo crijevo i ima malo izravnih učinaka na malapsorpciju. Prevalencija malnutricije povezane s UBC-om visoka je i može iznositi od 23% u izvanbolničkih pacijenata sve do 85% u hospitaliziranih zbog egzacerbacije bolesti te je učestalija u aktivnoj fazi bolesti, više u CB-u nego u UC-u. U UC-u i CB-u to je posljedica raznovrsnih čimbenika kao što su gubitak teka, izbjegavanje hrane zbog provociranja periumbilikalne boli i proljeva, malapsorpcija, maldigestija, povećane nutritivne potrebe, povećani gubici nutrijenata putem probavnog sustava, interakcija s lijekovima ili poslijeoperacijske komplikacije.[30–33]

Pothranjeni pacijenti s UBC-om imaju veću vjerojatnost hitne hospitalizacije te veću vjerojatnost hospitalizacije zbog infekcije. Osim toga, u hospitaliziranih pacijenata malnutricija je nezavisni čimbenik rizika od venske tromboembolije, neelektivnoga kirurškog zahvata, duljeg boravka u bolnici i povišene smrtnosti.[29] Težinu malnutricije u UBC-u određuju aktivnost bolesti, njezino trajanje i ekstenzija te kirurški zahvati, a osobito intenzitet upalnog odgovora koji potiče katabolizam i djeluje anoreksigeno. Pacijenti s CB-om u riziku su od malnutricije i u fazama remisije, dok pacijenti s UC-om razviju probleme uglavnom u aktivnoj fazi bolesti. Iako su pacijenti s UBC-om populacija visokog rizika od malnutricije, principi probira za malnutriciju, procjena i obrada pacijenata odgovaraju onima s drugim bolestima.

Procjena nutritivnog statusa trebala bi sjediniti procjenu prehrambenog unosa, klinički pregled, mjerenje objektivnih antropometrijskih i laboratorijskih parametara te kliničku prosudbu.[34–35]

Kako bi se brzo i kratkotrajno procijenio nutritivni rizik, sukladno preporuci ESPEN-a, može poslužiti i validirana

metoda NRS-2002, koja sjedinjuje pitanja o promjenama tjelesne mase i prehrambenog unosa. Osim toga, za procjenu se mogu iskoristiti i drugi alati poput *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST) ili *Mini Nutritional Assessment* (MNA) u starijih.[36] Subjektivna općenita procjena nutritivnog statusa (engl. *Subjective Global Assessment* – SGA) također je koristan instrument za procjenu nutritivnog statusa oboljelih od upalnih bolesti crijeva.[37]

Nutritivna potpora važna je komponenta liječenja pacijenata s UBC-om i uključuje prevenciju i liječenje malnutricije. Ciljano i pragmatično poboljšanje nutritivnog statusa može na kraju poboljšati ishod pacijenata s UBC-om, stoga je logično provoditi probir i liječiti pothranjenost koristeći se primjereno educiranim multidisciplinarnim timom. Stupanj malnutricije obično korelira s aktivnošću bolesti te stoga dobra kontrola aktivnosti UBC-a pridonosi poboljšanju nutritivnog statusa oboljelih. Potvrđena malnutricija u bolesnika s upalnim bolestima crijeva treba se adekvatno zbrinjavati budući da pogoršava prognozu, stupanj komplikacija, mortalitet i kvalitetu života bolesnika. Osim uvriježenih opisa pothranjenosti ili malnutricije u užem smislu, u ovih se bolesnika posljednjih godina češće bilježe nutritivni problemi u obliku pretilosti i prekomjerne tjelesne mase te im stoga treba pristupati individualno i kontinuirano pratiti nutritivni status.

Velik broj bolesnika s UBC-om bilježi razne nutritivne deficite već u vrijeme postavljanja dijagnoze, koji se mogu znatno pogoršati tijekom napredovanja bolesti.[36] Nedostaju i makronutrijenti i mikronutrijenti, a bolesnici često imaju smanjenu mišićnu masu, manjak vitamina topljivih u vodi i mastima (B12, B6, folat, vitamini D, E, A, K), neadekvatan mineralni status (željezo, cink, magnezij, selen, kalcij, kalij).[38] Mehanizmi kojima dolazi do deficijencije mikronutrijenata slični su onima opisanima za malnutriciju. Smanjen je unos često povezan s restriktivnim dijetama propisanim od liječnika ili samih pacijenata.[38] Restriktivne dijete koje isključuju čitave skupine namirnica ne pružaju kliničku korist, već mogu dovesti do manjka brojnih mikronutrijenata.[39]

Zbog specifičnosti mjesta probave i apsorpcije različitih nutrijenata aktivnost i lokalizacija bolesti odredit će rizik od specifičnih deficijencija mikronutrijenata. Tako se manjak vitamina B12 može javiti u pacijenata s terminalnim ileitisom, a manjak kalcija i željeza u pacijenata u slučajevima zahvaćanja proksimalnog dijela tankog crijeva.[40] Nadalje, sličan princip vrijedi i za pacijente kojima su resecirali dio tankog crijeva: ovisno o duljini reseciranog crijeva i lokalizaciji, ti će pacijenti postati skloniji određenim deficijencijama. Potrebno je naglasiti da je u bolesnika s Crohnovom bolešću koji nisu primali adekvatnu nutritivnu potporu u duljem razdoblju potrebno poduzeti standardne mjere prevencije sindroma *refeeding*, s posebnim naglaskom na nadoknadu fosfata i tiamina.[29]

Energetske potrebe i sastav tijela bolesnika s upalnim bolestima crijeva

Postoji nekoliko studija koje su promatrale potrošnju energije u mirovanju (engl. *Resting Energy Expenditure* – REE) u pacijenata s UC-om. Povećanje metaboličke aktivnosti zabilježeno za vrijeme akutne faze bolesti u teškom relapsu UC-a u odnosu prema fazi remisije može se objasniti doprinosom sistemskog upalnog odgovora (vrućica, tahikardija) i smanjenjem tjelesne aktivnosti.[28,29,41] Znatno smanjenje unosa hrane često je u akutnoj fazi bolesti, što može dovesti do negativne energetske bilance. Mjerenje potrošnje energije u mirovanju u odraslih bolesnika s CD-om pokazalo je normalne vrijednosti, odnosno nije pokazana konzistentna poveznica između aktivnosti CB-a i potrošnje energije u mirovanju. Pacijenti s UBC-om nemaju povećanu potrošnju energije u mirovanju kao izravnu posljedicu svoje bolesti.[42] Iz toga proizlazi da su energetske potrebe bolesnika slične potrebama opće populacije te je potrebno osigurati nadoknadu energije u skladu s izračunima ili mjerenjima putem indirektne kalorimetrije. Pretilim bolesnicima s upalnim bolestima crijeva treba savjetovati kontrolirani gubitak tjelesne mase samo u fazama stabilne remisije i u skladu s medicinski opravdanim redukcijskim dijetama. U svih bolesnika potrebno je poticati naviku umjerene tjelesne aktivnosti, a kod bolesnika sa smanjenom mišićnom masom i snagom preporučuje se prikladna tjelesna aktivnost, kao i blago povećan unos proteina i farmakonutrijenata s anaboličkim djelovanjem.

Naime, pacijenti s UBC-om s vremenom razvijaju relativno smanjenje nemasne tjelesne mase (engl. *lean body mass*) i povećanje masnog tkiva. To se može dogoditi zbog dugotrajnog smanjenja unosa hrane, povećanja prometa i katabolizma proteina, crijevnih gubitaka nutrijenata tijekom faza aktivne bolesti ili zbog farmakološkog liječenja bolesti (npr., terapija glukokortikoidima).[29,43] Primjena enteralnih pripravaka kao terapija ili dodatna nutritivna potpora kod CD-a dovodi do smanjenja proteolize i povećanja nemasne tjelesne mase u djece i odraslih.[43,44]

Praćenje nutritivnog statusa može biti uspješno u procjeni pacijenata koji bi imali koristi od nutritivne potpore. Ne postoje dokazi da se dnevne potrebe proteina bolesnika s UBC-om razlikuju od zdravih kontrola, ali oslabljeni apetit i ograničen unos hrane relativno su česti, stoga je primjena količine od 1 g/kg tjelesne mase proteina na dan razumna, dok proteolitički i kataborički odgovor u aktivnoj upali opravdavaju primjenu količine od 1,2 do 1,5 g/kg tjelesne mase proteina na dan.[29]

Pacijenti s UBC-om podložni su deficijencijama mikronutrijenata zbog crijevnih gubitaka i neadekvatnog unosa. U trenutku davanja nutritivne potpore potrebno je također voditi računa o nedostatku mikronutrijenata i primjereno ih nadoknaditi. U interpretaciji krvnih nalaza mikronutrijenata i elemenata u tragovima potrebno je obratiti pozornost na serumske vrijednosti spojeva koji su pozitivni ili negativni reaktanti akutne faze upale, odnosno spojevi čije se razine mijenjaju ovisno o prisutnosti i intenzitetu upale. Primjerice, razine feritina i bakra više su, dok su razine folata, selena i cinka niže u stanjima upale.[29,38] Važno je naglasiti da status mikronutrijenata može biti narušen i u pacijenata koji su u kliničkoj remisiji i koji su naizgled dobro uhranjeni, što opravdava potrebu za rutinskim nadzorom i probirom na nedostatke mikronutrijenata.[38]

Anemija se smatra najčešćom ekstraintestinalnom manifestacijom UBC-a. Prevalencija anemija u UBC-u varira od 6 do 74% te se češće javlja u hospitaliziranih i u CD-u nego u UC-u. U pacijenata s UBC-om anemija povisuje morbiditet, stopu hospitalizacije, troškove i smrtnost.[45] Dodatak željeza u terapiji poboljšava kvalitetu života u bolesnika s upalnim bolestima crijeva, neovisno o kliničkoj aktivnosti bolesti.[46,47]

Procjena prisutnosti anemije trebala bi se raditi u svih pacijenata s UBC-om bez obzira na njihovu dob.[46] Tri glavna oblika anemije u UBC-u jesu anemija manjka željeza, anemija kronične bolesti i anemija miješanog tipa.

U većini slučajeva anemija povezana s UBC-om kombinacija je anemije manjka željeza i anemije kronične bolesti.[45] Dijagnostički kriteriji ovise o razini upale, a laboratorijski nalazi koje je potrebno pratiti jesu KKS, feritin i CRP. Za pacijente u remisiji mjerenja je potrebno raditi svakih 6 mjeseci do godinu dana, dok je za one u aktivnoj fazi potrebno ponavljati nalaze svaka 3 mjeseca. U pacijenata bez kliničkih, endoskopskih ili biokemijskih znakova akutne bolesti, razina feritina < 30 mg/L odgovarajući je kriterij za dijagnozu anemije manjka željeza. U prisutnosti upale razina feritina do 100 mg/L može odgovarati anemiji manjka željeza. U prisutnosti biokemijskih ili kliničkih znakova upale dijagnostički kriteriji za anemiju kronične bolesti jesu feritin > 100 mg/L i saturacija transferina < 20%. Kod anemije kombiniranog uzroka razine feritina iznose između 30 i 100 mg/L.[29,46]

Intravensko željezo pokazalo je veću učinkovitost u postizanju porasta hemoglobina od oralnog željeza: stopa prestanka uzimanja terapije zbog nuspojava ili netolerancije bila je niža, a učestalost gastrointestinalnih nuspojava bila je manja.[48] Prema zaključku smjernica ECCO, intravensko je željezo učinkovitije, brže djeluje i lakše se podnosi nego oralno željezo. Zaključak navedenih smjernica jest i taj da bi se intravensko željezo trebalo razmotriti kao prva linija liječenja u pacijenata s klinički aktivnim UBC-om, s prijašnjom intolerancijom na oralno željezo, u pacijenata s hemoglobinom < 100 g/L i u pacijenata koji iziskuju stimulaciju eritropoeze, dok se oralno željezo može upotrebljavati u pacijenata s blagom anemijom, čija je bolest klinički mirna i koji nisu pokazali netoleranciju na oralno željezo.[47] Nakon uspješne terapije anemije zbog nedostatka željeza ponovna terapija intravenskim željezom trebala bi započeti kad serumska razina feritina padne ispod 100 mg/L ili hemoglobina ispod 12 ili 13 g/dL, ovisno o spolu.[46]

Prevalencija manjka kalcija u odraslih osoba s CB-om iznosi otprilike 13% te 10% u pacijenata s UC-om. Manjak kalcija pridonosi smanjenoj mineralnoj gustoći kostiju i osteoporozi, što su česte komplikacije u pacijenata s UBC-om.[38] Važni rizični faktori za manju mineralnu gustoću kostiju u odrasloj populaciji pacijenata s UBC-om jesu niska koncentracija vitamina D u krvi, muški spol, azijska rasa, CB, nizak BMI i upotreba glukokortikoida.[41]

Deficijencija vitamina D češća je u odraslih osoba s aktivnom bolesti, osobito onih koje trebaju terapiju glukokortikoidima. Niska plazmatska razina 25-OH D povezana je s povišenim rizikom od kirurškog zahvata i hospitalizacije u CB-u i UC-u, a normalizacija razina 25-OH D povezana je s redukcijom rizika od kirurškog zahvata povezanog s CB-om.[49] Vitamin D ima važnu ulogu u regulaciji imunosnog sustava te je dokazano da visoke plazmatske razine 25-OH vitamina D snizuju rizik obolijevanja od UBC-a, osobito od CD-a, a nadoknada vitamina D, osim u povećanju mineralne gustoće kosti, mogla bi imati i terapijsku ulogu.[27,38]

Evaluacija deficijencije vitamina D preporučljiva je u pacijenata s UBC-om te je potrebno osigurati prikladnu nadoknadu kalcija i vitamina D, osobito u pacijenata liječenih steroidima. Ako je moguće, ograničena upotreba glukokortikoida može poslužiti kao način prevencije osteopenije.[29]

Vitamin B12 selektivno se apsorbira u distalnom dijelu ileuma zajedno s intrinzičnim faktorom iz želuca. U sistematskom pregledu literature iz 2014. bolesnici s neresciranim UC-om nisu predisponirali niskim vrijednostima vitamina B12, dok je prevalencija nedostatka B12 u CB-u iznosila od 5,6 do 38%. Resekcija distalnog dijela ileuma duža od 30 cm, bez obzira na zahvaćanje ileocekalne valvule, dovodi pacijenta u rizik od deficijencije vitamina B12, dok resekcija kraća od 20 cm obično nije povezana s nedostatkom vitamina B12. Rezultati resekcije od 20 do 30 cm nisu bili konzistentni.[50] Osim resekcije, CB s ekstenzijom u ileumu također može narušiti apsorpciju vitamina B12 zbog narušavanja integriteta i funkcije sluznice crijeva, no rezultati studija nisu sasvim konzistentni. Bez obzira na lokalizaciju CB-a, u stanju bez resekcije ileuma nije povišen rizik od manjka vitamina B12, no kod zahvaćanja 30 – 60 cm ileuma teško je isključiti ulogu i doprinos ekstenzije bolesti budući da u tim slučajevima može biti narušen Schillingov test.[50] Dijagnoza biokemijske deficijencije vitamina B12 temelji se na povezanosti niske razine serumskog kobalamina (< 148 pM) i funkcionalnih biomarkera poput homocisteina (> 15 mM) ili metilmalonske kiseline (> 270 mM), dok dijagnoza kliničke deficijencije vitamina B12 uključuje makrocitozu ili neurološke simptome.[29,50]

Prospektivna studija u trajanju od 2 godine zabilježila je prevalenciju deficijencije folata od 22,2% u bolesnika s CB-om, a 4,3% u bolesnika s UC-om.[51] Uzroci deficijencije folata u UBC-u mogu biti smanjen unos, malapsorpcija, pretjerana potrošnja folata zbog upale sluznice i upotreba lijekova. Kombinacija tih čimbenika također može biti odgovorna za manjak tog vitamina. Lijekovi su odgovorni za deficijenciju folata inhibicijom dihidrofolat reduktaze, enzima koji katalizira redukciju dihidrofolata u tetrahidrofolat, što je mehanizam djelovanja metotreksata, ili malapsorpciju folata čemu može biti uzrok sulfasalazin.[38]

Enteralna prehrana

Odluka o optimalnom načinu primjene artificijalne prehrane u pacijenata s UBC-om može biti kompleksna i uključivati više različitih aspekata kao što su sposobnost pacijenta za hranjenje, kapacitet apsorpcije gastrointestinalnog sustava, nutritivni status pacijenta i terapijski cilj (suportivni, terapija malnutricije, indukcija remisije, održavanje remisije).[29]

Enteralna prehrana primjenjuje se u oboljelih od upalnih bolesti crijeva, na sondu ili peroralno, kao jedina terapija (i tada kao jedina hrana), ili u svojstvu suportivne terapije uz istodobnu primjenu terapije lijekovima.

Oralni nadomjesni pripravci (*Oral nutritional supplements* – ONS) obično su prvi korak u suportivnoj terapiji te se upotrebljavaju kao dodatak normalnoj prehrani. Upotrebom ONS-a dodatni unos do 600 kcal/dan može biti postignut bez negativnog učinka na uobičajen unos hrane u odraslih.[29] Enteralna bi prehrana uvijek trebala imati prednost pred parenteralnom zbog niže incidencije teških komplikacija i nižih troškova. Osim toga, prisutnost nutrijenata u lumenu važan je trofični faktor za crijevnu sluznicu, može spriječiti translokaciju bakterija i sačuvati funkciju gastrointestinalnog trakta. Kontraindikacije za enteralnu prehranu jesu masivno krvarenje, perforacija crijeva, intestinalna opstrukcija i toksični megakolon.[38]

Vrste pripravaka

Polimerni pripravci nutritivno su kompletni, sadržavaju dušik u obliku intaktnih proteina, ugljikohidrate u obliku polimera glukoze, a lipide kao LCT (dugolančane triglyceride) ili kombinaciju LCT-a i MCT-a (srednjolančani triglyceridi). Osmolarnost polimernih pripravaka prihvatlji-

vo je niska, a najčešće su prihvatljiva okusa pa se mogu primjenjivati i peroralno. Polimerni pripravci imaju vrlo malo nuspojava, dobro su prihvaćeni od bolesnika te su cijenom pristupačni. Standardni polimerni enteralni pripravci s većim udjelom proteina zadovoljit će potrebe većine bolesnika kojima je potrebna enteralna prehrana.

Oligomerni pripravci sadržavaju proteine u hidroliziranom obliku (dipeptidi i tripeptidi, slobodne aminokiseline), ugljikohidrate u obliku parcijalno hidroliziranih maltodekstrina škroba, jednostavnih šećera, polimera glukoze ili škroba i mast u obliku LCT-a ili kombinacije LCT-a i MCT-a. Indicirani su u bolesnika s alergijama na hranu, kod maldigestije, egzokrine insuficijencije gušterače, sindroma kratkog crijeva i u bolesnika s crijevnim fistulama. Općenito, oligomerni enteralni pripravci preporučuju se u fazama aktivne upalne bolesti crijeva, u situacijama teške malapsorpcije i maldigestije te kod stenoza crijeva.[52]

Nekoliko je studija uspoređivalo učinak različitih vrsta enteralnih pripravaka (monomerni, oligomerni ili polimerni) u aktivnom CB-u. Cochraneova metaanaliza 10 studija nije pokazala statistički značajnu razliku između pacijenata liječenih monomernom i nemonomernom prehranom (oligomerna ili polimerna).[53] Također, druga prospektivna istraživanja i Cochraneovi pregledi nisu potvrdili bolju učinkovitost monomernih i oligomernih pripravaka u odnosu prema jeftinijim i okusom prihvatljivijim polimernim proizvodima, a nije utvrđen ni veći terapijski potencijal enteralne prehrane ovisno o sastavu proteina.[29,54–56]

Do sada je nutritivna potpora polimernim dijetama obogaćenima s TGF-β2 dala zadovoljavajuće rezultate u pedijatrijskoj populaciji. Pilot-studija na odrasloj populaciji pacijenata s CB-om pokazala je da bi enteralni pripravak obogaćen s TGF-β2 kao dodatkom standardnoj terapiji mogao imati zadovoljavajući terapijski učinak u pacijenata s blagim do umjereno aktivnim CB-om.[57] Druga studija usporedila je učinak enteralnog pripravka obogaćenog s TGF-β2 i mesalazina te nije dobila statistički značajnu razliku u sprječavanju relapsa, iako je enteralni pripravak obogaćen s TGF-β2 snizio stopu relapsa u većoj mjeri nego mesalazin.[58] Te dvije studije nisu randomizirane i kontrolirane placebom stoga su potrebna daljnja istraživanja kako bi se utvrdila točna uloga enteralnih pripravaka obogaćenih s TGF-β2 u odraslih bolesnika s CB-om radi dobivanja vrijednoga dodatnog alata u terapiji.

Enteralna prehrana u Crohnovoj bolesti

Prvi i temeljni zadatak u terapiji Crohnove bolesti jest liječenje aktivne bolesti i tu su glukokortikoidi još i sad najčešći lijek, stoga je i logično da je enteralna prehrana prvo uspoređena upravo s tom vrstom terapije i u toj ulozi. Tri metaanalize i Cochraneov pregled literature potvrdili su terapijsku vrijednost enteralne prehrane u indukciji remisije u odraslih bolesnika, ali je njezina učinkovitost ipak znatno manja od one glukokortikoida.[55,59–61]

Studije u pedijatrijskoj populaciji pokazale su sličnu učinkovitost steroida i isključive enteralne prehrane (engl. *exclusive enteral nutrition*), a u nekim je situacijama isključiva enteralna prehrana bolja od glukokortikoidne terapije.[62,63] Davanjem enteralne prehrane tijekom 6 do 8 tjedana kao jedine namirnice postiže se remisija u oko 80% pedijatrijskih bolesnika, što je identično učinku glukokortikoida.[63,64] Rezultati studija upućuju i na dulje trajanje remisije inducirane enteralnom prehranom u odnosu prema remisiji induciranoj glukokortikoidima.[65,66] U pedijatrijskoj populaciji razlog za uvođenje isključive enteralne prehrane jest sprječavanje neželjenog učinka pothranjenosti na rast te izbjegavanje ili odgađanje uvođenja steroidne terapije.[29] Enteralna je prehrana djelotvorna samo ako se daje kao jedina namirnica (isključiva enteralna prehrana), uz vodu, u duljem intervalu, najčešće tijekom 6 do 8 tjedana, te je djelotvornija ako se rabi u ranim fazama bolesti i u slučajevima kada promjene zahvaćaju tanko crijevo ili tanko i debelo crijevo.[67–69] U relapsu Crohnove bolesti ili kod primarne distribucije u kolonu enteralna se prehrana pokazala manje učinkovitom kao primarna terapija. Postizanje endoskopske remisije uz kliničku remisiju enteralnom prehranom nije, kako se prije smatralo upotrebom monomerne tekuće hrane, rezultat hipoalergenog djelovanja i „odmora crijeva“ uz nutritivnu rehabilitaciju, nego je posljedica izravnoga protuupalnog djelovanja i promjena u mikrobiomu crijeva.[66]

Mogući razlozi za različitu učinkovitost enteralne prehrane u odraslih bolesnika u odnosu prema djeci jesu slabije pridržavanje strogog režima isključive enteralne prehrane tijekom 6 do 8 tjedana (*compliance*) u odraslih te činjenice da se u odraslih bolesnika enteralna prehrana rabi prekasno u terapijske svrhe, najčešće tek nakon nedjelotvornosti standardne medikamentne terapije i posljedičnog razvoja komplikacija uz narušeni nutritivni status. Nasuprot tomu, u djece se nutritivna terapija uvodi rano, odmah nakon postavljanja dijagnoze.[11]

Enteralna prehrana kao potporna terapija

Potporna enteralna prehrana kod Crohnove bolesti u prvom redu ima za cilj korekciju malnutricije i deficita makronutrijenata i mikronutrijenata te reverziju nepoželjnih metaboličkih procesa, odnosno patoloških posljedica malnutricije. Ne treba zanemariti ulogu enteralne prehrane i u prevenciji nastanka malnutricije.[11] U odraslih s aktivnom Crohnovom bolešću enteralna prehrana pokazuje pozitivne učinke na kliničku aktivnost bolesti.[55] Iako je malo kvalitetnih informacija o učinku enteralne prehrane u održavanju remisije, nekoliko je prospektivnih studija potvrdilo znatno manju učestalost relapsa u bolesnika koji su primali potpornu enteralnu prehranu, bez obzira na to je li riječ o pacijentima u remisiji nakon kirurškog zahvata ili o remisiji induciranoj medikamentnom terapijom.[70–74] Yamamoto i sur. prikazali su rezultate dugotrajne enteralne prehrane u bolesnika s Crohnovom bolešću u remisiji radi produljenja remisije. Bolesnici su primali prekonoćnu enteralnu prehranu u kombinaciji s mesalazinom, dok je kontrolna skupina primala samo mesalazin. Bolesnici koji su uz terapiju mesalazinom dobivali i enteralnu prehranu imali su znatno manje kliničkih pogoršanja i ujedno manju endoskopsku aktivnost bolesti te nižu razinu proinflamatornih citokina u sluznici crijeva.[70] Rezultati tih studija pridonijeli su pozitivnoj evaluaciji u Cochraneovim pregledima, iako su se autori kritički osvrnuli na ograničen broj prospektivnih studija.[53] Još je važnija spoznaja da se ne radi tek o simptomatskom učinku, budući da je i endoskopska aktivnost bolesti također bila znatno manja u odnosu prema kontrolnoj skupini. Identično pedijatrijskim bolesnicima, i u odraslih je bolesnika nekoliko studija potvrdilo da primjena enteralne prehrane inducira cijeljenje sluznice u bolesnika s aktivnom Crohnovom bolešću puno bolje od učinka standardne, poglavito glukokortikoidne, medikamentne terapije.[75] Učinak sličan onomu kod primjene enteralne prehrane u pogledu cijelje-

nja crijevne sluznice opisan je za anti-TNF-lijekove. Riječ je o preglednom radu koji je razmatrao uspješnost uvođenja u endoskopsku remisiju kod Crohnove bolesti provođenjem medikamentne terapije i enteralne prehrane. Enteralna prehrana u kombinaciji s infliksimabom bila je povezana sa 61%-tnim i 70%-tnim sniženjem endoskopskog indeksa, što je znatno bolje u usporedbi s glukokortikoidima i placebom.[76]

U svim spomenutim studijama bolesnici nisu bili samo na enteralnoj prehrani, nego je ona upotrijebljena kao dodatak prehrani ili je primjenjivana kao prekonoćno hranjenje sondom u kombinaciji s uobičajenim unosom hrane. Obično je minimalno 50% unosa energije osiguravano uobičajenim oralnim hranjenjem te se stoga može zaključiti da unos standardne hrane nema negativan učinak. Imajući na umu da dugotrajna enteralna prehrana nije ni u jednoj od studija rabljena kao jedinstven izvor hrane, teško je pretpostaviti da sniženje razine antigena u crijevnom lumenu može imati važnu ulogu.[11] Jedina konzistentna razlika u prehrambenom unosu između skupina na enteralnoj prehrani i kontrolnih skupina bio je povećan unos energije i proteina u skupinama na enteralnoj prehrani. Stoga je moguće da relativna količina energije i proteina ima važnu ulogu.[28]

Esaki i sur. u nekoliko su studija pokazali da su bolesnici koji su dobivali više od 1200 kcal na dan putem enteralne prehrane bilježili bolje rezultate od onih koji su uzimali manje.[71] U tim studijama bolesnicima je bilo dopušteno uz enteralnu potporu provoditi i uobičajenu dijetu. Studija koju su proveli Harries i sur. pokazala je da se prehrambeni unos bolesnika može znatno povećati primjenom enteralnih pripravaka putem oralnih suplemenata.[73] U tih je bolesnika zabilježeno smanjenje aktivnosti bolesti i poboljšanje nutritivnog statusa. Stoga je realna pretpostavka da osiguravanje veće količine supstratâ koji se lako apsorbiraju ima ključnu ulogu u održavanju remisije u Crohnovoj bolesti, a potporna enteralna prehrana može biti učinkovita terapija održavanja remisije.[11]

Enteralna prehrana i ulcerozni kolitis

Za razliku od CB-a, učinak enteralne prehrane u bolesnika s UC-om još nije potpuno istražen. Prospektivna randomizirana studija usporedila je učinkovitost totalne enteralne prehrane kao dodatne terapije kod pacijenata s akutnim teškim relapsom UC-a na glukokortikoidnoj terapiji. Nakon 48 sati steroidne terapije pacijenti su randomizirani na totalnu enteralnu prehranu ili totalnu parenteralnu prehranu (TPN). Stopa remisije i potreba za kolektomijom bile su slične u te dvije grupe. Nije bilo znatne razlike u antropometrijskim podacima, no porast serumskog albumina bio je znatno viši u grupi na enteralnoj prehrani.[77]

Enteralno hranjenje polimernim enteralnim pripravkom nakon 48 sati intenzivnog liječenja lijekovima primijenjeno je na 17 pacijenata s teškim relapsom UC-a.[78] Svakim su danom koncentracija i volumen pripravka povećavani. Dobru toleranciju enteralne prehrane pokazalo je 14 od 17 pacijenata te je zadovoljeno više od 80% kalorijskih potreba do četvrtog dana u 11 pacijenata. Razine prealbumina znatno su se poboljšale. Iako se razine albumina i ostalih nutritivnih parametara nisu osobito poboljšale u ovoj studiji, povišenje razina prealbumina moglo bi govoriti u prilog poželjnom anaboličkom učinku. Enteralna se prehrana čini sigurnom i prikladnom pri zadovoljavanju nutritivnih potreba u pacijenata s teškim relapsom UC-a.[79] Dostupni podaci o ulozi enteralne prehrane u aktivnom UC-u nisu adekvatni, stoga je potrebno izraditi studije koje uključuju veću kohortu pacijenata.

Parenteralna prehrana

Parenteralna prehrana (PP) treba se razmotriti u situacijama kada crijevo ne može svojim apsorpcijskim kapacitetom zadovoljiti sve nutritivne potrebe, odnosno kada se enteralna prehrana ne može provesti na primjereni način. Parenteralna je prehrana indicirana kod crijevnog zatajenja, primjerice, kod crijevne opstrukcije kada ne postoji mogućnost postavljanja sonde za hranjenje iza mjesta opstrukcije ili u pacijenata sa sindromom kratkog crijeva, što za posljedicu ima tešku malapsorpciju nutrijenata ili velik gubitak i narušen status tekućina i elektrolita koji se ne mogu nadoknaditi enteralnim putem, a mogli bi ugroziti bolesnika. Uvođenje parenteralne prehrane potrebno je razmotriti kod bolesnika s komplikacijama bolesti kao što su fistule *high-output* i/ili oralnije smještene fistule. Parenteralna je prehrana također indicirana u slučajevima pothranjenih bolesnika ili onih kojma prijeti rizik od pothranjenosti, a koji ne toleriraju enteralnu prehranu ili kod kojih se dovoljan unos nutrijenata ne može postići enteralnim putem.

Centralni ili periferni pristup određuje se prema očekivanom trajanju parenteralne prehrane. PP mora biti prilagođen kako bi se zadovoljile individualne potrebe pacijenta. Intenzitet malapsorpcije i crijevni gubici utjecat će na propisivanje neproteinske energije i aminokiselina, a osobito vode i elektrolita. Dugotrajni PP, osobito kućni PP, kod većine bi bolesnika trebao sadržavati sve mikronutrijente i makronutrijente prema principu otopina *all in one* te se ovisno o poboljšanju nutritivnog statusa može sniziti na minimalne razine ili ukinuti. Za uporabu specifičnih supstrata u PP-u (primjerice glutamin, omega-3 masne kiseline) kod bolesnika s UBC-om nema dovoljno podataka te se oni ne preporučuju.[29] Kod bolesnika s disfunkcijom jetre (steatozom, kolestazom ili kolelitijazom) te povišenjem jetrenih enzima u sklopu osnovne bolesti ili primjene parenteralne prehrane preporučuje se korigirati unos neproteinske energije (glukoza i lipidi) i/ili primijeniti otopine s manjim udjelom omega-6 masnih kiselina.

Najčešće komplikacije PP-a u bolesnika s UBC-om jesu infektivne (kateterska sepsa), metaboličke (poremećaji elektrolita, hiperglikemija) i mehaničke (obično vezane uz postavljanje CVK (pneumotoraks, dislokacija, oštećenje i okluzija katetera)). Posebnu pozornost trebalo bi obratiti na nadoknadu elektrolita, osobito natrija i magnezija u pacijenata sa sindromom kratkog crijeva te fosfata kod pothranjenih bolesnika.[29]

Iako se klinički simptomi, upalni parametri i nutritivni status u CB-u mogu poboljšati primjenom parenteralne prehrane, nedostaje kvalitetnih studija i veći broj kontroliranih studija u tom području. Müller i suradnici opisali su da primjena totalne parenteralne prehrane (TPP) tijekom 3 tjedna te dodatna primjena parenteralne prehrane kod kuće tijekom 9 tjedana, bez uzimanja lijekova ili oralnog unosa, rezultira izbjegavanjem kirurškog zahvata u 25 od 30 pacijenata.[80] Nadalje, pokazano je da perioperativna parenteralna prehrana snižava stopu postoperativnih komplikacija.[81]

Osim očekivanih i pokazanih prednosti parenteralne prehrane u poboljšanju nutritivnog statusa i pozitivnog djelovanja u perioperativnom razdoblju, potrebno je osvrnuti se na usporedbu enteralne i parenteralne prehrane u

pacijenata s CB-om. Kobayashi i suradnici u kontroliranoj su kliničkoj studiji uspoređivali TPP s enteralnom (monomernom i polimernom) prehranom. Dobiveni rezultat upozorio je na to da su upalne reakcije uspješnije kontrolirane TPP-om i elementarnom prehranom nego polimernom prehranom.[82] Usporedbom TPP-a i elementarne prehrane u grupi od 36 pacijenata nije dobivena znatna razlika u broju dana do remisije, padu CDAI-a (*Crohn's disease activity index*), sedimentacije eritrocita ili razine albumina.[83] Vezano za utjecaj primjene infliksimaba u pacijenata na TPP-u ili enteralnoj prehrani, Matsumoto i suradnici pokazali su da su kimerična antitijela jednako učinkovita u svim slučajevima. Pronašli su znatan pad CDAI-a u grupi s TPP-om u usporedbi s grupom na enteralnoj prehrani i kontrolnom skupinom (pacijenti samo na infliksimabu).[84] Malnutricija se može često vidjeti i u pacijenata s UC-om, što također rezultira povišenim rizikom od postoperativnih komplikacija. Primjena TPP-a i glukokortikoida u pacijenata s teškim relapsom UC-a ne pokazuje prednost u usporedbi s pacijentima koji primaju samo glukokortikoide, a do sada nije pokazan učinak ni u pacijenata s Crohnovom bolesti kolona.[85]

Perioperativna nutritivna potpora

Temelj indikacija za nutritivnu potporu u kirurgiji jest u prevenciji i liječenju pothranjenosti, tj. ispravljanju pothranjenosti prije kirurškog zahvata i održavanju nutritivnog statusa nakon kirurškog zahvata, kada su očekivani periodi produženoga gladovanja ili stanja teškog katabolizma.[15,86] Nutritivna potpora indicirana je u pacijenata s malnutricijom, ali i u onih bez znatne malnutricije ako valja očekivati da pacijent neće moći jesti više od 7 dana u perioperativnom razdoblju. Pacijenti u nutritivnom riziku jesu i oni koji ne mogu održavati oralni unos iznad 60 – 75% preporučenog unosa više od 10 dana.[29] Osim što je u sustavnom pregledu literature pokazano da je malnutricija glavni rizični faktor za postoperativne komplikacije, pokazano je da su i enteralna i parenteralna nutritivna potpora učinkovite u sniženju postoperativnog morbiditeta.[87]

Ubrzani oporavak nakon operacije (engl. *Enhanced recovery after surgery* – ERAS) ubrzava rehabilitaciju i povoljno djeluje na duljinu boravka u bolnici. Funkcionalni oporavak smatra se najvažnijom ciljnom komponentom. S metaboličkog i nutritivnoga gledišta ključni koraci u postupanju u perioperativnom razdoblju uključuju: izbjegavanje dugih razdoblja perioperativnoga gladovanja, ponovnu uspostavu oralnog hranjenja što je prije moguće nakon kirurškog zahvata, integraciju prehrane u cjelokupnu skrb za pacijenta, metaboličku kontrolu (npr., glukoza u krvi), redukciju faktora koji pridonose katabolizmu povezanom sa stresom ili narušavaju gastrointestinalnu funkciju te ranu mobilizaciju radi poticanja sinteze proteina i mišićne funkcije.[29,86]

Nedovoljan perioperativni unos indikacija je za dijetetičko savjetovanje ili uvođenje ONS-a, jer su Kuppinger i sur. pokazali da je smanjeni unos hrane prije primitka u bolnicu nezavisni čimbenik rizika od postoperativnih komplikacija u bolesnika kod kojih se planira abdominalni kirurški zahvat.[88] Velik broj studija o upotrebi ONS-a i hranjenja sondom pokazao je znatne prednosti enteralne prehrane s posebnim naglaskom na smanjenje infektivnih komplikacija, kraći boravak u bolnici i niže troškove.[29]

Kao što je rečeno, nedovoljan perioperativni unos utječe na stopu komplikacija. Zbog toga ako je oralni unos neadekvatan, bez obzira na intervenciju (dijetalno savjetovanje ili ONS), trebalo bi započeti prehranu sondom, koja se može nastaviti ili započeti postoperativno.[86] Enteralna prehrana trebala bi imati prednost osim kada su prisutne neke od kontraindikacija kao što su intestinalna opstrukcija ili ileus, teški šok, intestinalna ishemija, fistula s visokim *outputom*, teško intestinalno krvarenje.

U tim slučajevima parenteralna prehrana može biti potrebna tijekom nekoliko dana ili tjedana sve dok se ne normalizira funkcija gastrointestinalnog sustava. Preoperativni PP u bolesnika s UBC-om kod kojih enteralna prehrana nije dovoljna ili moguća dovodi do poboljšanja postoperativnog ishoda liječenja, težine bolesti te nutritivnog statusa.[89]

Suplementarna parenteralna prehrana indicirana je kod bolesnika s UBC-om ako se enteralnom prehranom ne može osigurati više od 60% energetskih potreba i potreba za proteinima. Normalan unos hrane ili enteralna terapija može se preporučiti rano nakon kirurškog zahvata u pacijenata s UBC-om, a u ranoj fazi nakon proktokolektomije ili kolektomije treba voditi računa o hemodinamskoj stabilnosti i statusu elektrolita.[29] Rano normalno hranjenje ili enteralna terapija, uključujući tekućinu prvi ili drugi postoperativni dan, ne uzrokuje narušavanje cijeljenja anastomoze u kolonu ili rektumu i vodi znatno kraćem boravku u bolnici.[90–92]

Suportivna primjena farmakonutrijenata

Vitamin D

Niska razina vitamina D proučavana je kao rizični faktor u UBC-u, a njegova nadomjesna terapija pokazala je potencijalnu terapijsku korist. Vitamin D ima višestruke potencijalne korisne učinke na crijevnu upalu djelovanjem preko različitih mehanizama. Aktivni metabolit (1,25-dihidroksivitamin D) veže se za receptor u različitim tkivima, uključujući stanice imunosnog sustava, u kojima modulira ekspresiju gena. U mišjemu modelu pokazano je da deficijencija vitamina D mijenja crijevnu mikrobiotu, odnosno vodi disbiozi, što sluznicu čini podložnijom upali.[93] U kohorti *Nurses' Health Study* žene s najvišim razinama vitamina D imale su znatno niži rizik od CB-a.[27] Jørgensen i suradnici testirali su učinkovitost nadomjesne terapije vitaminom D3 u randomiziranom istraživanju kontroliranom placebom kod pacijenata s CB-om u remisiji.[94] Nadomjesna terapija dovela je do umjerenog povišenja razina vitamina D i do smanjenog udjela pacijenata s kliničkim relapsom od 29 na 13% u razdoblju od 12 mjeseci.

Intervencijske studije upućuju na potencijal sniženja vrijednosti markera upalne aktivnosti primjenom vitamina D. Koncentracija vitamina D u krvi pri kojoj se takav učinak očituje kreće se u rasponu od 75 do 100 nmol/L. Velika učestalost nedostatka vitamina D susreće se osobito kod Crohnove bolesti, a novije studije upućuju na to da klinička aktivnost bolesti i kvaliteta života oboljelih znatno koreliraju s koncentracijom vitamina D u krvi, što upozorava na potrebu nadomjesne primjene.

Iako još ne postoji optimalni protokol nadomjesne primjene vitamina D kod upalnih bolesti crijeva, preporučuje se postizanje koncentracije vitamina D u krvi između 75 i 125 nmol/L. Ta vrijednost pokazala se sigurnom i može povoljno djelovati na aktivnost bolesti. Smatra se da bi se dnevne doze za ovu populaciju trebale kretati između 1800 i 10.000 IJ, uz napomenu da su za primjenu doza

viših od 4000 IJ potrebni izravan liječnički nadzor i praćenje laboratorijskih parametara.[16]

Kurkumin

Kurkumin je glavni biljni spoj i karakteristični žuti pigment praha kurkume koji se dobiva ekstrakcijom rizoma biljke *Curcuma longa Linn*. Kurkumin je najaktivniji sastojak kurkume i opisan je kao supstancija s protuupalnim, antioksidacijskim, imunomodulatornim, proapoptotskim i antiproliferatornim djelovanjem.[95] Zbog snažnih protuupalnih i antineoplastičnih svojstava kurkumin se nerijetko rabi i istražuje samostalno ili kao suportivna terapija uz standardne terapije. Rane faze istraživanja upozorile su na farmakološka svojstva, a istraživanja sustavno pokazuju dobar sigurnosni profil, neškodljivost i lako podnošenje prilikom primjene.[96] Kurkumin djeluje na višestruke terapijske mete u sklopu kaskade upalnih reakcija i njihovih signalnih putova. Jedan od načina djelovanja jest inaktivacija NF-kB-a koji je važan faktor transkripcije što regulira staničnu aktivnost, posebice kada je riječ o stresu i ozljedi te je stoga ključan kod upalnog i imunosnog odgovora.[97]

Nadalje, kurkumin djeluje i na prirođeni i stečeni imunosni odgovor te je zbog tih raznolikih djelovanja višestruko istraživan u brojnim studijama na životinjskim modelima i pacijentima oboljelim od upalnih bolesti crijeva, posebice ulceroznog kolitisa. Dvije manje, randomizirane studije kontrolirane placebom o nadomjesnoj terapiji kurkuminom pokazale su obećavajuće rezultate za pacijente s UC-om. U istraživanju na 50 pacijenata s aktivnom bolesti, unatoč punoj dozi 5-aminosalicilata, dodatak od 3 g/dan kurkumina bio je bolji od placeba i 5-aminosalicilata u indukciji kliničke remisije, kliničkom odgovoru i smanjenoj upali sluznice.[98] Slično tomu, doza od 1 g kurkumina 2 puta na dan u kombinaciji sa sulfasalazinom ili mesalazinom bila je također bolja od placeba.[99] Potrebno je provesti dodatna istraživanja te napomenuti da su se u istraživanjima rabili čisti prepravci kurkumina.

Transformirajući faktor rasta beta (TGF-β)

Transformirajući faktor rasta beta (TGF-β) multifunkcionalni je regulatorni peptid koji djeluje na različite vrste stanica domaćina. TGF-β najpoznatiji je po učinku na rast i diferencijaciju stanica te imunoregulaciju. Poput mnogih citokina u crijevnoj sluznici, može imati autokrini i parakrini učinak i kontrolirati diferencijaciju, proliferaciju i aktivaciju limfocita, makrofaga i dendritičkih stanica te tako imati ulogu u mehanizmima tolerancije, prevencije, autoimunosti i protuupalnih procesa.[100] Enteralni pripravak obogaćen s TGF-β može se upotrebljavati i kao jedini izvor nutrijenata u aktivnoj fazi CB-a ili kao suportivna terapija u fazi remisije, što je jedan od osnovnih principa liječenja pedijatrijske populacije. Manji broj studija proučavao je upotrebu takvog obogaćenog pripravka u UC-u, stoga su u tom slučaju potrebne dodatne studije.[101]

Probiotici

Uloga mikrobiote u upalnim bolestima crijeva privlači znatan interes u znanstvenim i kliničkim krugovima. Smatra se da promjena crijevne mikroflore ima važnu ulogu u patogenezi UBC-a. U bolesnika s UBC-om raznovrsnost je mikrobiote smanjena te se ukupan sadržaj bakterija iz rodova *Firmicutes* i *Bacteroidetes* smanjuje. Istodobno dolazi do porasta skupina *Actinobacteria* i *Enterobacteria* među kojima su brojni patogeni sojevi. Još nije razjašnjeno je li promjena u sastavu crijevne mikrobiote uzrok ili posljedica nastanka upale. Ipak, logično se nameće interes za intervenciju probioticima radi održavanja remisije te u prevenciji relapsa bolesti.[102]

Klinička istraživanja u pedijatrijskoj populaciji pokazala su umjereni učinak rektalnih klizma koje su sadržavale *Lactobacillus reuteri* u blagome distalnom kolitisu i oralni pripravak s 8 probiotičkih sojeva (*Lactobacillus paracasei DSM 24734*, *Lactobacillus plantarum DSM 24730*, *Lactobacillus acidophilus DSM 24735*, *Lactobacillus delbrueckii subspecies bulgaricus DSM 24734*, *Bifidobacterium longum DSM 24736*, *Bifidobacterium infantis DSM 24737*, *Bifidobacterium breve DSM 24732* i *Streptococcus thermophilus DSM 24731*) u aktivnom kolitisu.[103,104]

Iako postoji velika heterogenost u probioticima, što otežava istraživanja, postoje sojevi koji se češće rabe i pokazuju neke konzistentnije rezultate. Probiotici *E. coli Nissle 1917* i mješavina 8 probiotičkih sojeva (*Lactobacillus paracasei DSM 24734*, *Lactobacillus plantarum DSM 24730*, *Lactobacillus acidophilus DSM 24735*, *Lactobacillus delbrueckii subspecies bulgaricus DSM 24734*, *Bifidobacterium longum DSM 24736*, *Bifidobacterium infantis DSM 24737*, *Bifidobacterium breve DSM 24732* i *Streptococcus thermophilus DSM 24731*) pokazuju korist i ulogu u svojoj primjeni pri održavanju remisije u pacijenata s blagim do umjerenim UC-om u usporedbi s 5-aminosalicilatima, dok taj učinak nije pokazan za pacijente s CB-om.[105–107] Kod pacijenata sa stanjem nakon totalne kolektomije s formiranjem ileoanalnog rezervoara (engl. *Ileal pouch-anal anastomosis* – IPAA) u približno 50% bolesnika može doći do pučitisa (*pouchitis*) koji uključuje simptome poput proljeva, povećanja broja stolica, grčeva u abdomenu, urgencije, tenezma i inkontinencije. Dvostruko slijepe studije kontrolirane placebom pokazale su učinak mješavine 8 probiotičkih sojeva (*Lactobacillus paracasei DSM 24734*, *Lactobacillus plantarum DSM 24730*, *Lactobacillus acidophilus DSM 24735*, *Lactobacillus delbrueckii subspecies bulgaricus DSM 24734*, *Bifidobacterium longum DSM 24736*, *Bifidobacterium infantis DSM 24737*, *Bifidobacterium breve DSM 24732* i *Streptococcus thermophilus DSM 24731*) pri održavanju remisije u pacijenata s kroničnim pučitisom.[108,109] Pokazan je i učinak na smanjenje relapsa kroničnog pučitisa u grupi koja je uzimala navedenu zaštićenu mješavinu probiotika za razliku od placebne grupe.[112]

Smjernice ECCO predlažu upotrebu prije navedene mješavine 8 probiotičkih sojeva radi održavanja remisije nakon indukcije antibioticima i prevencije pučitisa u odraslih i djece s UC-om.[111,112]

Omega-3 masne kiseline

Ne samo da zapadnjački način života karakterizira dijeta s velikim unosom masnoća, već je velik i unos namirnica koje su bogate omega-6 masnim kiselinama, što za posljedicu ima velik omjer omega-6/omega-3 masnih kiselina. Omega-6 masne kiseline, osobito arahidonska kiselina i linolna kiselina teže proupalnom djelovanju, dok omega-3 masne kiselina kao što su alfa-linoleinska kiselina iz biljaka te eikozapentaenska kiselina i dokoheksanoička kiselina iz ribe imaju snažno protuupalno djelovanje.[113]

Studije kontrolirane placebom nisu pokazale korist u nadomjesnoj terapiji omega-3 masnim kiselinama pri održavanju remisije kod bolesnika s CB-om.[114] Nije poznato je li nadomjesna terapija omega-3 masnim kiselinama korisna za pacijente s UC-om.

Sistematski pregled literature upućuje na to da nadomjesna terapija omega-3 masnim kiselinama nije učinkovita u održavanju remisije kod pacijenata s UC-om.[115,116] Također, Cochraneov sistematski pregled zaključio je da su omega-3 masne kiseline vjerojatno neučinkovite za održavanje remisije u CB-u.[117] Zaključno, trenutačno ne postoji dovoljno dokaza koji bi opravdali upotrebu omega-3 masnih kiselina u fazi remisije kod pacijenata s UBC-om.

Tablica 1. *Zaključci Smjernica za kliničku prehranu u upalnim bolestima crijeva*
Table 1. *Conclusions of the Guidelines for Clinical Nutrition in Inflammatory Bowel Diseases*

	GRADE	Razina preporuke Recommendation level
Malnutricija i procjena nutritivnog statusa / Malnutrition and assessment of nutritional status		
Redovita procjena nutritivnog statusa (uključujući laboratorijsko određivanje mikronutrijenata) prilikom postavljanja dijagnoze i periodično tijekom praćenja bolesnika indicirana je za sve bolesnike s upalnim bolestima crijeva. / Regular assessment of nutritional status (including laboratory micronutrient determination) at admission and periodic monitoring of patients is recommended for all patients with inflammatory bowel diseases.	GPP	visoka / High
Svi bolesnici s upalnim bolestima crijeva trebaju se uputiti dijetetičaru u sklopu multidisciplinarnog pristupa kako bi se pospješila nutritivna terapija te izbjegla malnutricija i nutritivni nedostatci. / All patients with inflammatory bowel diseases should be referred to a dietitian as a part of a multidisciplinary approach in order to improve their nutritional therapy and avoid malnutrition and nutritional deficiencies.	GPP	visoka / High
Energetske potrebe i sastav tijela / Energy needs and body composition		
Energetske potrebe bolesnika slične su potrebama opće populacije te je potrebno osigurati nadoknadu energije u skladu s izračunima ili mjerenjima indirektnom kalorimetrijom. / Energy needs of the patients are similar to the needs of the general population and it is necessary to provide energy provision in accordance with calculations or measurements via indirect calorimetry.	GPP	visoka / High
Pretilim bolesnicima s upalnim bolestima crijeva treba savjetovati kontrolirani gubitak tjelesne mase samo u fazama stabilne remisije i u skladu s medicinski opravdanim redukcijskim dijetama. / Obese patients with inflammatory bowel diseases should be advised on controlled reduction of body mass only in stages of stable remission and in accordance with medically justified restrictive diets.	GPP	visoka / High
U svih bolesnika potrebno je poticati naviku umjerene tjelesne aktivnosti, a kod bolesnika sa smanjenom mišićnom masom i snagom preporučuje se prikladna tjelesna aktivnost, kao i blago povećan unos proteina i farmakonutrijenata s anaboličkim djelovanjem. / It is necessary to stimulate the habit of moderate physical activity in all patients; as for patients with reduced muscle mass and strength, appropriate physical activity, a slightly increased protein intake and intake of pharmaconutrients with anabolic effects is recommended.	GPP	srednja / Medium
Potrebe za proteinima / Protein requirements		
Potrebe za proteinima veće su u aktivnoj fazi bolesti te se preporučuje prosječan unos od 1,2 do 1,5 g/kg tjelesne mase/dan. / Protein requirements are higher in the active stage of the disease and an average intake of 1.2 – 1.5 g/kg body weight/day is recommended.	GPP	visoka / High
Nadoknada željeza / Compensation of iron		
Peroralna primjena željeza prva je linija terapije u bolesnika s blagom anemijom, kod kojih je postignuta klinička remisija i kod kojih prije nije zabilježena nepodnošljivost na oralno primijenjeno željezo. / Oral intake of iron is the first line of therapy in patients with mild anemia, who are in clinical remission and have no reported intolerance to orally administered iron.	A	visoka / High
Intravenska primjena željeza razmatra se kao prva linija terapije u bolesnika s aktivnom bolešću, u onih s prije zabilježenom nepodnošljivošću na oralno željezo, u onih s hemoglobinom nižim od 100 g/L te u bolesnika kojima su potrebni agensi što stimuliraju eritropoezu. / Intravenous iron application is considered as the first line of therapy in patients with active disease, as well in those with previously reported intolerance to orally administered iron, those with haemoglobin lower than 100 g/L and in patients requiring erythropoetic stimulators.	A	visoka / High
Mjere zaštite mineralne gustoće kosti / Measures to protect bone mineral density		
U djece i odraslih oboljelih od upalnih bolesti crijeva s aktivnom bolešću i u onih koji su na terapiji glukokortikoidima potrebni su praćenje koncentracije kalcija i 25-OH vitamina D te nadomjesna primjena terapijske doze u višim dozama (6000 – 10.000 IJ tijekom 8 tjedana) pri verificiranom nedostatku. /In children and adults with active inflammatory bowel diseases and in those on glucocorticoid therapy, calcium and 25(OH) vitamin D levels should be monitored, and when deficiency is verified replacement therapy should be administered in higher doses (6,000 to 10,000 IU for 8 weeks).	0	visoka / High
Primjena probiotika / Application of probiotics		
Terapija probiotičkim pripravcima – *Escherichia coli Nissle 1917* ili mješavinom 8 sojeva: *Lactobacillus paracasei DSM 24734*, *Lactobacillus plantarum DSM 24730*, *Lactobacillus acidophilus DSM 24735*, *Lactobacillus delbrueckii subspecies bulgaricus DSM 24734*, *Bifidobacterium longum DSM 24736*, *Bifidobacterium infantis DSM 24737*, *Bifidobacterium breve DSM 24732* i *Streptococcus thermophilus DSM 24731* – može se razmatrati u bolesnika s blagim do umjerenim ulceroznim kolitisom radi održavanja remisije. / Therapy with probiotic preparations - Escherichia coli Nissle 1917 or a mixture of 8 strains: *Lactobacillus paracasei DSM 24734*, *Lactobacillus plantarum DSM 24730, Lactobacillus acidophilus DSM 24735, Lactobacillus delbrueckii subspecies bulgaricus DSM 24734, Bifidobacterium longum DSM 24736, Bifidobacterium infantis DSM 24737, Bifidobacterium breve DSM 24732 Streptococcus thermophilus DSM 24731* - can be considered in patients with mild to moderate ulcerative colitis to maintain remission.	0	srednja / Medium
Ne preporučuje se primjena probiotika za terapiju aktivne Crohnove bolesti. / Application of probiotics for the treatment of active Crohn's disease is not recommended.	B	visoka / High

	GRADE	Razina preporuke Recommendation level
Za bolesnike s ileoanalnim spremnikom (*pouch*) ili upalom ileoanalnog spremnika (*pouchitis*) preporučuje se primjena probiotičkog pripravka koji sadržava ovih 8 sojeva: *Lactobacillus paracasei DSM 24734*, *Lactobacillus plantarum DSM 24730*, *Lactobacillus acidophilus DSM 24735*, *Lactobacillus delbrueckii subspecies bulgaricus DSM 24734*, *Bifidobacterium longum DSM 24736*, *Bifidobacterium infantis DSM 24737*, *Bifidobacterium breve DSM 24732* i *Streptococcus thermophilus DSM 24731* ako je terapija antibioticima neuspješna, a taj se pripravak preporučuje i za primarnu i sekundarnu prevenciju upale ileoanalnog spremnika (*pouchitis*). / For patients with ileo-anal pouch or pouchitis it is recommended to use probiotic preparations containing the following 8 strains: *Lactobacillus paracasei DSM 24734, Lactobacillus plantarum DSM 24730, Lactobacillus acidophilus DSM 24735, Lactobacillus delbrueckii subspecies bulgaricus DSM 24734, Bifidobacterium longum DSM 24736, Bifidobacterium infantis DSM 24737, Bifidobacterium breve DSM 24732* and *Streptococcus thermophilus DSM 24731* if antibiotic therapy is unsuccessful, and the same preparation is also recommended for primary and secondary prevention of pouchitis.	B	visoka / High
B12 i folna kiselina / B12 and folic acid		
Pri resekcijama koje zahvaćaju više od 20 cm distalnog ileuma (bez obzira na ileocekalnu valvulu) bolesnicima s Crohnovom bolešću potrebno je nadomještati vitamin B12. / In resections involving more than 20 cm of distal ileum (regardless of the ileocecal valve), patients with Crohn's disease need to substitute vitamin B12.	A	visoka / High
Folna kiselina propisuje se uz sulfasalazin i metotreksat. Preporuka doziranja jest 5 mg/jedanput na tjedan ili 1 mg/dan 5 dana u tjednu. / Folic acid is prescribed with sulfasalazine and methotrexate. The recommended dose is 5 mg/once a week or 1 mg/ day for 5 days a week.	B	visoka / High
Enteralna prehrana i enteralni pripravci / Enteral nutrition and oral enteral supplements		
Enteralna prehrana primjenjuje se u oboljelih od upalnih bolesti crijeva, na sondu ili peroralno, kao jedina terapija (i tada kao jedina hrana), ili u svojstvu suportivne terapije uz istodobnu primjenu terapije lijekovima. / Enteral nutrition is used in patients with inflammatory bowel disease, as tube feeding or oral nutritional supplements, as the only therapy (and then as the only food), or as a supportive therapy while concurrently using drug therapy.	GPP	visoka / High
Oralno primijenjena enteralna prehrana (ONS) rabi se kao suportivna terapija u bolesnika s upalnim bolestima crijeva s očuvanim oralnim unosom, a primjenjuje se kao dodatak uobičajenoj prehrani. / Oral nutritional supplements (ONS) are used as a supportive therapy in patients with inflammatory bowel diseases who have preserved oral intake and is also used as an addition to the usual diet.	0	visoka / High
Isključiva enteralna prehrana terapija je izbora za indukciju remisije u djece i adolescenata s aktivnom Crohnovom bolešću, bez obzira na lokalizaciju i težinu bolesti. / Exclusive enteral nutrition is the therapy of choice for inducing remission in children and adolescents with active Crohn's disease, regardless of the localization and severity of the disease.	B	visoka / High
Standardne polimerne formule s većim udjelom proteina zadovoljit će potrebe većine bolesnika kojima je potrebna enteralna prehrana. / Standard polymeric formulas with higher protein content will satisfy the needs of most patients requiring enteral nutrition.	GPP	visoka / High
Oligomerne formule preporučuju se u fazama aktivne upalne bolesti crijeva, u situacijama teške malapsorpcije i maldigestije te kod stenoza crijeva. / Oligomeric formulas are recommended in active inflammatory bowel disease as well as in severe malabsorption and maldigestion and also in intestinal stenosis.	0	visoka / High
Polimerni pripravak obogaćen s TGF-β treba razmotriti kao opciju pri odabiru enteralnog pripravka. / The TGF-β-enriched polymeric formula should be considered as an option when selecting enteral supplement.	0	visoka / High
Parenteralna prehrana i parenteralne otopine / Parenteral nutrition and parenteral solutions		
Parenteralna prehrana primjenjuje se kada enteralna prehrana nije moguća ili je kontraindicirana. / Parenteral nutrition is used when enteral nutrition is not possible or is contraindicated.	A	visoka / High
Za većinu bolesnika preporučuje se primjena otopina *all in one*, poželjno s manjim udjelom omega-6 masnih kiselina. / For most patients, the use of "all-in-one" solutions is recommended, preferably with a lower share of omega-6 fatty acids.	GPP	visoka / High
Kod bolesnika s disfunkcijom jetre (steatozom, kolestazom ili kolelitijazom) te povišenjem jetrenih enzima u sklopu osnovne bolesti ili primjene parenteralne prehrane preporučuje se korigirati unos neproteinske energije (glukoza i lipidi) i/ili primijeniti otopine bazirane na mješovitim lipidnim emulzijama (sojino ulje, MCT, maslinovo ulje, riblje ulje). / In patients with hepatic dysfunction (steatosis, cholestasis or cholelithiasis) and elevated liver enzymes as part of the primary disease or the use of parenteral nutrition, it is recommended to adjust the intake of non-protein energy (glucose and lipids) and/or apply a solution based on mixed lipids (soy oil, MCT , olive oil, fish oil)	GPP	visoka / High
Perioperativna prehrana / Perioperative diet		
U većini slučajeva elektivnih kirurških zahvata ne preporučuje se prijeoperacijsko gladovanje od ponoći, a umjesto toga preporučuje se poštovanje protokola ERAS. / In most cases of elective surgery, preoperative starvation from midnight is not recommended, instead, it is recommended to follow the ERAS protocol.	B	visoka / High
Bolesnike koji ne uspijevaju zadovoljiti potrebe za energijom i proteinima uobičajenom prehranom treba poticati na primjenu oralnih enteralnih pripravaka tijekom perioperativnog razdoblja. / Patients who fail to meet the energy and protein needs with the usual diet should be encouraged to use oral nutritional supplements during the perioperative period.	B	visoka / High
Kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva i malnutricijom kirurški je zahvat poželjno odgoditi 7 – 14 dana kad god je to moguće, a to je razdoblje poželjno iskoristiti za intenzivno artificijalno hranjenje. / In patients with inflammatory bowel disease with malnutrition, it is preferable to delay the operative procedure for 7-14 days whenever possible, and use this period for intensive artificial feeding.	A	visoka / High
Oralni unos hrane ili enteralna prehrana preporučuju se nakon operacije u većine bolesnika s upalnim bolestima crijeva u postoperativnoj fazi. / Oral food intake or enteral nutrition is recommended after surgery in most patients with inflammatory bowel diseases in the postoperative stage.	0	visoka / High
U ranoj fazi nakon proktokolektomije ili kolektomije potrebno je nadoknaditi volumen i elektrolite kako bi se osigurala hemodinamska stabilnost. / In the early phase after proctocolectomy or colectomy, volume and electrolytes have to be compensated to ensure hemodynamic stability.	A	visoka / High

Legenda / Legend: A = vrlo snažna preporuka / very strong recommendation; B = snažna preporuka / strong recommendation; 0 = oskudni dokazi / scarce evidence; GPP = preporučena dobra praksa temeljem kliničkog iskustva radne skupine / recommended good practice based on the clinical experience of the working group

LITERATURA

1. *Maaser C, Langholz E, Gordon H i sur.* European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on environmental factors in IBD. J Crohn's Colitis 2017;11(8):905–20. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw223.
2. *Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM i sur.* Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology 2012;142(1):46–54.e42; quiz e30. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001.
3. *Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S i sur.* East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. Gut 2014;63(1):588–97. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304636.
4. *Burisch J, Munkholm P.* The epidemiology of inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2015;50(8):942–51. doi: 10.3109/00365521.2015.1014407.
5. *Sinčić BM, Vucelić B, Peršić M, Brnčić N, Eržen DJ, Radaković B i sur.* Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000-2004: A prospective population-based study. Scand J Gastroenterol 2006;41(4):437–44.
6. *Chen XL, Zhong L, Wen Y i sur.* Inflammatory bowel disease-specific health-related quality of life instruments: a systematic review of measurement properties. Health Qual Life Outcom 2017;15(1):177. doi: 10.1186/s12955-017-0753-2.
7. *Abdovic S, Kolaček S.* Health-related quality of life assessment in patients with chronic disorders, with the emphasis on children with chronic inflammatory bowel disease. Paediatr Croat 2010;54(2): 89–97.
8. *Stjernman H, Grännö C, Järnerot G i sur.* Short health scale: A valid, reliable, and responsive instrument for subjective health assessment in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2008;14(1):47–52.
9. *Verissimo R.* Quality of life in inflammatory bowel disease: Psychometric evaluation of an IBDQ cross-culturally adapted version. J Gastrointest Liver Dis 2008;17(4):439–44.
10. *Krznarić Ž, Juretić A, Šamija M i sur.* Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol acetata u sindromu tumorske kaheksije. Liječ Vjesn 2007;129:381–6.
11. *Krznarić Ž, Kolaček S, Vranešić Bender D i sur.* Hrvatske smjernice za primjenu enteralne prehrane u Crohnovoj bolesti. Liječ Vjesn 2010;132:1–7.
12. *Vranešić Bender D, Krznarić Ž, Reiner Ž i sur.* Hrvatske smjernice za prehranu osoba starije dobi – 1. dio. Liječ Vjesn 2011;133:1–10.
13. *Krznarić Ž, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D i sur.* Hrvatske smjernice za prehranu osoba starije dobi – 2. dio. Liječ Vjesn 2011; 133:299–307.
14. *Rustemović N, Krznarić Ž, Vranešić Bender D i sur.* Hrvatske smjernice za liječenje egzokrine pankreasne insuficijencije. Liječ Vjesn 2012;134:141–7.
15. *Zelić M, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D i sur.* Hrvatske smjernice za perioperativnu enteralnu prehranu kirurških bolesnika. Liječ Vjesn 2014;136:179–85.
16. *Vranešić Bender D, Giljević Z, Kušec V i sur.* Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih. Liječ Vjesn 2016;138:121–32.
17. *Poljaković Z, Vodanović D, Vranešić Bender D i sur.* Smjernice za rano prepoznavanje, dijagnostiku i terapiju neurogene orofaringealne disfagije. Liječ Vjesn 2017;139:118–35.
18. *Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG i sur.* A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. Gastroenterology 2013;145(5):970–7. doi: 10.1053/j.gastro.2013.07.050.
19. *Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG i sur.* Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut 2014;63(5):776–84. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305304.
20. *IBD in EPIC Study Investigators, Tjonneland A, Overvad K i sur.* Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within a European prospective cohort study. Gut 2009;58(12):1606–11. doi: 10.1136/gut.2008.169078.
21. *Racine A, Carbonnel F, Chan SS i sur.* Dietary Patterns and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Europe: Results from the EPIC Study. Inflamm Bowel Dis 2016;22(2):345–54. doi: 10.1097/MIB.0000000000000638.
22. *Li F, Liu X, Wang W, Zhang D.* Consumption of vegetables and fruit and the risk of inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol2015;27(6):623–30.doi:10.1097/MEG.0000000000000330.
23. *Ananthakrishnan AN, Khalili H, Song M i sur.* High School Diet and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis 2015;21(10):2311–9. doi: 10.1097/MIB.0000000000000501.
24. *Chan SS, Luben R, Olsen A i sur.* Association between high dietary intake of the n-3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid and reduced risk of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2014; 39(8):834–42. doi: 10.1111/apt.12670.
25. *Mouli VP, Ananthakrishnan AN.* Vitamin D and inflammatory bowel diseases. Aliment Pharmacol Ther 2014;39(2):125–36. doi: 10.1111/apt.12553.
26. *Nerich V, Jantchou P, Boutron-Ruault MC i sur.* Low exposure to sunlight is a risk factor for Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2011;33(8):940–5. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04601.x.
27. *Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM i sur.* Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. Gastroenterology 2012;142(3):482–9. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.040.
28. *Ananthakrishnan AN, Khalili H, Song M, Higuchi LM, Richter JM, Chan AT.* Zinc intake and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis: A prospective cohort study. Int J Epidemiol 2015;44(6): 1995–2005. doi: 10.1093/ije/dyv301.
29. *Forbes A, Escher J, Hébuterne X i sur.* ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. Clin Nutr 2017;36(2): 321–47. doi: 10.1016/j.clnu.2016.12.027.
30. *Han PD, Burke A, Baldassano RN, Rombeau JL, Lichtenstein GR.* Nutrition and inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 1999;28(2):423–43, ix.
31. *Gassull MA, Abad A, Cabre E, Gonzalez-Huix F, Gine JJ, Dolz C.* Enteral nutrition in inflammatory bowel disease. Gut 1986;27 (Suppl. 1):76–80.
32. *Graham TO, Kandil HM.* Nutritional factors in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 2002;31(1):203–18.
33. *Goh J, O'Morain CA.* Review article: Nutrition and adult inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2003;17(3):307–20.
34. *Vranešić Bender D.* Procjena nutritivnog statusa bolesnika na odjelu gastroenterologije (disertacija). Prehrambeno-biotehnološki fakultet; 2005., Zagreb, Sveučilište u Zagrebu.
35. *Van Gossum A, Cabre E, Hébuterne X i sur.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Gastroenterology. Clin Nutr 2009;28(4): 415–27. doi: 10.1016/j.clnu.2016.12.027.
36. *Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M.* ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. Clin Nutr 2003;22(4):415–21.
37. *Eiden KA.* Nutritional considerations in inflammatory bowel disease. Nutrition issues in gastroenterology. U: Rees Parrish C (ur.). Practical gastroenterology 2003; str. 33–54.
38. *Massironi S, Rossi RE, Cavalcoli FA, Della Valle S, Fraquelli M, Conte D.* Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: Therapeutic approaches. Clin Nutr 2013;32(6):904–10. doi: 10.1016/j.clnu.2013.03.020.
39. *Jowett SL, Seal CJ, Phillips E, Gregory W, Barton JR, Welfare MR.* Dietary beliefs of people with ulcerative colitis and their effect on relapse and nutrient intake. Clin Nutr 2004;23(2):161–70.
40. *Hwang C, Ross V, Mahadevan U.* Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: From A to zinc. Inflamm Bowel Dis 2012;18(10):1961–81. doi: 10.1002/ibd.22906.
41. *Abraham BP, Prasad P, Malaty HM.* Vitamin D deficiency and corticosteroid use are risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease patients. Dig Dis Sci 2014;59(8): 1878–84. doi: 10.1007/s10620-014-3102-x.
42. *Stokes MA, Hill GL.* Total energy expenditure in patients with Crohn's disease: measurement by the combined body scan technique. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1993;17(1):3–7.
43. *O'Keefe SJ, Ogden J, Rund J, Potter P.* Steroids and Bowel Rest Versus Elemental Diet in the Treatment of Patients with Crohn's Disease: The Effects on Protein Metabolism and Immune Function. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1989;13(5):455–60.
44. *Hannon TS, Dimeglio LA, Pfefferkorn MD, Denne SC.* Acute effects of enteral nutrition on protein turnover in adolescents with Crohn disease. Pediatr Res 2007;61(3):356–60.
45. *Filippi J, Al-Jaouni R, Wiroth J, Hébuterne X, Schneider SM.* Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. Inflamm Bowel Dis 2006;12(3):185–91.
46. *Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D i sur.* European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. J Crohns Colitis 2015;9(3):211–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
47. *Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G.* Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. Gut 2004;53(8):1190–7.
48. *Bonovas S, Fiorino G, Allocca M i sur.* Intravenous Versus Oral Iron for the Treatment of Anemia in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Medicine (Baltimore) 2016;95(2):e2308. doi: 10.1097/MD.0000000000002308.

49. *Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS i sur.* Normalization of Plasma 25-Hydroxy Vitamin D Is Associated with Reduced Risk of Surgery in Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis 2013;19(9): 1921–7. doi: 10.1097/MIB.0b013e3182902ad9.
50. *Battat R, Kopylov U, Szilagyi A i sur.* Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. Inflamm Bowel Dis 2014;20(6):1120–8. doi: 10.1097/MIB.0000000000000024.
51. *Bermejo F, Algaba A, Guerra I i sur.* Should we monitor vitamin B12 and folate levels in Crohn's disease patients? Scand J Gastroenterol 2013;48(11):1272–7. doi: 10.3109/00365521.2013.836752.
52. *Alexander DD, Bylsma LC, Elkayam L, Nguyen DL.* Nutritional and health benefits of semi-elemental diets: A comprehensive summary of the literature. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2016;7(2):306.
53. *Akobeng AK, Thomas AG.* Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2007;(3): CD005984.
54. *Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM.* Enteral nutritional therapy for inducing remission of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2001;(3):CD000542.
55. *Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM.* Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD000542.
56. *Verma S, Brown S, Kirkwood B, Giaffer MH.* Polymeric Versus Elemental Diet as Primary Treatment in Active Crohn's Disease: A Randomized, Double-Blind Trial. Am J Gastroenterol 2000;95(3): 735–9.
57. *Triantafillidis JK, Stamataki A, Gikas A i sur.* Beneficial effect of a polymeric feed, rich in TGF-β, on adult patients with active Crohn's disease: a pilot study. Ann Gastroenterol 2006;19(1):66–71.
58. *Triantafillidis JK, Stamataki A, Karagianni V, Gikas A, Malgarinos G.* Maintenance treatment of Crohn's disease with a polymeric feed rich in TGF-β. Ann Gastroenterol 2010;23(2):113–8.
59. *Messori A, Trallori G, Albasio GD, Milla M, Vannozzi G, Pacini F.* Defined-Formula Diets versus Steroids in the Treatment of Active Crohn's Disease. Scand J Gastroenterol 1996;31(3):267–72.
60. *Fernández-Banares F, Cabré E, Esteve-Comas M, Gassull MA.* How Effective Is Enteral Nutrition in Inducing Clinical Remission in Active Crohn's Disease? A Meta-Analysis of the Randomized Clinical Trials. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1995;19(5):356–64.
61. *Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, Sutherland LR.* Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. Gastroenterology 1995;108(4):1056–67.
62. *Grover Z, Lewindon P.* Two-Year Outcomes After Exclusive Enteral Nutrition Induction Are Superior to Corticosteroids in Pediatric Crohn's Disease Treated Early with Thiopurines. Dig Dis Sci 2015; 60(10):3069–74. doi: 10.1007/s10620-015-3722-9.
63. *Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H.* Meta-analysis: Enteral nutrition in active Crohn's disease in children. Aliment Pharmacol Ther 2007;26(6):795–806.
64. *Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE.* Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31:8–15.
65. *Shamir R, Phillip M, Levine A.* Growth Retardation in Pediatric Crohn's Disease: Pathogenesis and Interventions. Inflamm Bowel Dis 2007;13(5):620–8.
66. *Day AS, Whitten KE, Sidler M, Lemberg DA.* Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2008;27(4):293–307.
67. *Afzal NA, Davies S, Paintin M i sur.* Colonic Crohn's disease in children does not respond well to treatment with enteral nutrition if the ileum is not involved. Dig Dis Sci 2005;50(8):1471–5.
68. *Day AS, Whitten KE, Lemberg DA i sur.* Exclusive enteral feeding as primary therapy for Crohn's disease in Australian children and adolescents: A feasible and effective approach. J Gastroenterol Hepatol 2006;21(10):1609–14.
69. *Johnson T, Macdonald 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; 55(3):356–61.
70. *Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K.* Impact of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic recurrence after resection for Crohn's disease: a prospective, nonrandomized, parallel, controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2007;25(1):67–72.
71. *Esaki M, Matsumoto T, Hizawa K i sur.* Preventive effect of nutritional therapy against postoperative recurrence of Crohn disease, with reference to findings determined by intra-operative enteroscopy. Scand J Gastroenterol 2005;40(12):1431–7.
72. *Verma S, Kirkwood B, Brown S, Giaffer MH.* Oral nutritional supplementation is effective in the maintenance of remission in Crohn's disease. Dig Liver Dis 2000;32(9):769–74.
73. *Harries AD, Jones LA, Danis V i sur.* Controlled trial of supplemented oral nutrition in Crohn's disease. Lancet 1983;1(8330): 887–90.
74. *Takagi S, Utsunomiya K, Kuriyama S i sur.* Effectiveness of an "half elemental diet" as maintenance therapy for Crohn's disease: A randomized-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2006;24(9): 1333–40.
75. *Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K.* Impact of elemental diet on mucosal inflammation in patients with active Crohn's disease: cytokine production. Inflamm Bowel Dis 2005;11(6):580–8.
76. *Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Magro F.* Systematic review on drug and diet-induced endoscopic remission in Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009;21(5):491–503. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283196b03.
77. *González-Huix F, Fernández-Bañares F, Esteve-Comas M i sur.* Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1993;88:227–32.
78. *Klaassen J, Zapata R, Mella JG, Aguayo G i sur.* Enteral nutrition in severe ulcerative colitis. Digestive tolerance and nutritional efficiency. Revi Med Chil 1998;126(8):899–904.
79. *Triantafillidis JK, Vagianos C, Papalois AE.* The role of enteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease: Current aspects. Biomed Res Int 2015;2015:197167. doi: 10.1155/2015/197167.
80. *Müller JM, Keller HW, Erasmi H, Pichlmaier H.* Total parenteral nutrition as the sole therapy in Crohn's disease – a prospective study. Br J Surg 1983;70(1):40–3.
81. *Jacobson S.* Early postoperative complications in patients with Crohn's disease given and not given preoperative total parenteral nutrition. Scand J Gastroenterol 2012;47(2):170–7. doi: 10.3109/00365521.2011.648954.
82. *Kobayashi K, Katsumata T, Yokoyama K, Takahashi H, Igarashi M, Saigenji K.* A randomized controlled study of total parenteral nutrition and enteral nutrition by elemental and polymeric diet as primary therapy in active phase of Crohn's disease. Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi 1988;95(11):1212–21.
83. *Jones VA.* Comparison of total parenteral nutrition and elemental diet in induction of remission of Crohn's disease. Long-term maintenance of remission by personalized food exclusion diets. Dig Dis Sci 1987;32:100S–107S.
84. *Matsumoto T, Iida M, Kohgo Y i sur.* Therapeutic efficacy of infliximab on active Crohn's disease under nutritional therapy. Scand J Gastroenterol 2005;40(12):1423–30.
85. *Triantafillidis JK, Papalois AE.* The role of total parenteral nutrition in inflammatory bowel disease: current aspects. Scand J Gastroenterol 2014;49(1):3–14. doi: 10.3109/00365521.2013.860557.
86. *Weimann A, Braga M, Carli F i sur.* ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin Nutr 2017;36(3):623–50. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.013.
87. *Grass F, Pache B, Martin D, Hahnloser D, Demartines N, Hübner M.* Preoperative nutritional conditioning of Crohn's patients-systematic review of current evidence and practice. Nutrients 2017; 9(6):1–14. doi: 10.3390/nu9060562.
88. *Kuppinger D, Hartl WH, Bertok M i sur.* Nutritional screening for risk prediction in patients scheduled for abdominal operations. Br J Surg 2012;99(5):728–37. doi: 10.1002/bjs.8710.
89. *Schwartz E.* Perioperative Parenteral Nutrition in Adults With Inflammatory Bowel Disease. Nutr Clin Pract 2016;31(2):159–70. doi: 10.1177/0884533615594011.
90. *Barlow R, Price P, Reid TD i sur.* Prospective multicentre randomised controlled trial of early enteral nutrition for patients undergoing major upper gastrointestinal surgical resection. Clin Nutr 2011;30(5):560–6. doi: 10.1016/j.clnu.2011.02.006.
91. *Lewis SJ, Egger M, Sylvester P, Thomas S.* Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. BMJ 2001;323(7316): 773–6.
92. *Feo CV, Romanini B, Sortini D i sur.* Early oral feeding after colorectal resection: A randomized controlled study. ANZ J Surg 2004; 74(5):298–301.
93. *Ooi JH, Li Y, Rogers CJ, Cantorna MT.* Vitamin D regulates the gut microbiome and protects mice from dextran sodium sulfate-induced colitis. J Nutr 2013;143:1679–86. doi: 10.3945/jn.113.180794.
94. *Jørgensen SP, Agnholt J, Glerup H i sur.* Clinical trial: Vitamin D3 treatment in Crohn's disease – A randomized double-blind placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2010;32(3):377–83. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04355.x.

95. *Ammon HP, Wahl MA*. Pharmacology of Curcuma longa. Planta Med 1991;57(1):1–7.
96. *Irving GR, Karmokar A, Berry DP, Brown K, Steward WP.* Curcumin: The potential for efficacy in gastrointestinal diseases. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011;25(4–5):519–34. doi: 10.1016/j.bpg.2011.09.005.
97. *Joe B, Vijaykumar M, Lokesh BR.* Biological Properties of Curcumin-Cellular and Molecular Mechanisms of Action. Crit Rev Food Sci Nutr 2004;44(2):97–111.
98. *Lang A, Salomon N, Wu JCY i sur.* Curcumin in Combination With Mesalamine Induces Remission in Patients With Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13(8):1444–1449.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2015.02.019.
99. *Hanai H, Iida T, Takeuchi K i sur.* Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4(12):1502–6.
100. *Schmidt-Weber CB, Blaser K.* Regulation and role of transforming growth factor-β in immune tolerance induction and inflammation. Curr Opin Immunol 2004;16(6):709–16.
101. *Ciampa BP, Ramos ER, Borum M, Doman DB.* The emerging therapeutic role of medical foods for gastrointestinal disorders. Gastroenterol Hepatol (NY) 2017;13(2):104–15.
102. *Matijašić M, Meštrović T, Perić M i sur.* Modulating Composition and Metabolic Activity of the Gut Microbiota in IBD Patients. Int J Mol Sci 2016;17(4):578. doi: 10.3390/ijms17040578.
103. *Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A.* Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2009;104(2):437–43. doi: 10.1038/ajg.2008.118.
104. *Oliva S, Di Nardo G, Ferrari F i sur.* Randomised clinical trial: The effectiveness of Lactobacillus reuteri ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2012;35(3):327–34. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04939.x.
105. *Fujiya M, Ueno N, Kohgo Y.* Probiotic treatments for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin J Gastroenterol 2014;7(1):1–13. doi: 10.1007/s12328-013-0440-8.
106. *Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J i sur.* Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. Gut 2004;53(11):1617–23. doi: 10.1136/gut.2003.037747.
107. *Floch MH, Walker WA, Sanders E i sur.* Recommendations for Probiotic Use – 2015 Update Proceedings and Consensus Opinion. J Clin Gastroenterol 2015;49:S69–73. doi: 10.1097/MCG.0000000000000420.
108. *Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A i sur.* Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: A double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2000;119(2):305–9.
109. *Mimura T, Rizzelo F, Helwig U i sur.* Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. Gut 2004;53(1):108–14. doi: 10.1136/gut.53.1.108.
110. *Singh S, Stroud AM, Holubar SD, Sandborn WJ, Pardi DS.* Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2010;6(11):CD001176. doi: 10.1002/14651858.CD001176.pub3.
111. *Turner D, Levine A, Escher JC i sur.* Management of Pediatric Ulcerative Colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;55(3):340–61.
112. *Biancone L, Michetti P, Travis S i sur.* European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. J Crohn's Colitis 2008;2(1):63–92. doi: 10.1016/j.crohns.2007.12.001.
113. *Calder PC.* Polyunsaturated fatty acids and inflammation. Biochem Soc Trans 2005;33(Pt 2):423–7.
114. *Feagan BG, Sandborn WJ, Mittmann U i sur.* Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: The EPIC randomized controlled trials. JAMA 2008;299(14):1690–7. doi: 10.1001/jama.299.14.1690.
115. *Cabré E, Mañosa M, Gassull MA.* Omega-3 fatty acids and inflammatory bowel diseases – a systematic review. Br J Nutr 2012;107(S2):S240–52.
116. *Richman E, Rhodes JM.* Review article: Evidence-based dietary advice for patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2013;38(10):1156–71.
117. *Turner D, Zlotkin SH, Shah PS, Griffiths AM.* Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease (Review). Cochrane Libr 2014;(1):1–30.