

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

МАСТЕР РАД

Утицај адекватне исхране на постизање и одржавање ремисије код оболелих од
Кронове болести

Ментор:

Проф. др Радиша Павловић

Студент:

др Биљана Вацић

Крагујевац, 2025

САДРЖАЈ

1. САЖЕТАК	3
2. УВОД.....	4
3. ЦИЉЕВИ	6
4. МЕТОДОЛОГИЈА.....	7
5. УТИЦАЈ ДИЈЕТЕТСКОГ ПРИСТУПА НА КРОНОВУ БОЛЕСТ	8
6. ВРСТЕ ДИЈЕТА У ЛЕЧЕЊУ ПАЦИЈЕНАТА ОД КРОНОВЕ БОЛЕСТИ	11
7. ЕФИКАСНОСТ РАЗЛИЧИТИХ ВРСТА ДИЈЕТА У ПОСТИЗАЊУ И ОДРЖАВАЊУ РЕМИСИЈЕ КБ.....	22
8. ФИЗИЧКА АКТИВНОСТ.....	23
9. ДИСКУСИЈА.....	24
10. ПРЕПОРУКЕ И ЗАКЉУЧЦИ.....	28
11. ЛИТЕРАТУРА.....	31

САЖЕТАК

Кронова болест је хронично, грануломатозно обољење непознате етиологије и неразјашњене патогенезе. Спада у групу инфламаторних болести црева а карактерише се променама слузнице дуж целог дигестивног тракта. У клиничкој слици осим гастроинтестиналних симптома могу постојати и бројне ванцревне манифестације и компликације. Карактерише се периодима ремисије и релапса. Сматра се да настанку болести доприносе генетски фактор, утицај околине, пушење као и исхрана. Пораст инциденције ове болести повезан је са начином исхране који диктира средина у којој живимо тј. економски раст, нова техничка достигнућа, масовна урбанизација. Овакав начин живота са великом употребом прерађене хране, шећера и адитива у њој, чиме се мења микробиом црева, доприноси патогенези ове болести. Дијагноза се поставља на основу клиничке слике, лабораторијских налаза са одређивањем фекалног калпротектина и колоноскопије. Последњих година повећано је интересовање о улози исхране у патогенези и току болести. Ексклузивна ентерална нутриција (ЕЕН) је најстрожија, ефикасна нутритивна интервенција али оптерећујућа због слабе толерабилности, нарочито у дечијем узрасту. Обећавајуће резултате као вид нутритивне терапије дају алтернативне *Crohn's disease exclusion diet (CDED)* тј. ексклузивна дијета за Кронову болест, *Specific Carbohydrate Diet (SCD)* тј. специфична угљенохидратна дијета и друге елиминационе дијете. Циљ овог рада је да се утврди која дијета је најпогоднија за примену у акутној фази, као и да се идентификују основне врсте дијета у даљем третману оболелих од Кронове болести (КБ) и промене животног стила које позитивно утичу на квалитет живота ових особа.

Кључне речи: Кронова болест, ентерална нутриција, дијета, нутритивна терапија, ексклузивна дијета

1. УВОД

Кронова болест је хронично, грануломатозно обољење непознате етиологије и неразјашњене патогенезе. Спада у групу инфламаторних болести црева (ИБЦ) заједно са улцерозним колитисом и недетерминисаним колитисом. За разлику од колитиса карактерише се солитарним, појединачним променама дуж дигестивног тракта између којих постоје здрави делови. Промена настаје као последица упалног процеса који захвата зид целом дебљином. Могу бити присутне и различите ванцревне манифестације. Карактерише се периодима ремисије и погоршања (1). До данас тачан узрок настанка ове болести није утврђен. Сматра се да важну улогу играју хиперреактивност имунског система против луминалних бактеријских антигена, генетски фактор, конзумирања дувана и млађи узраст. Код трећине оболелих захваћено је танко црево (2).

Пораст инциденције ове болести повезан је са начином исхране који диктира средина у којој живимо тј. економски раст, нова техничка достигнућа, масовна урбанизација. Овакав начин исхране укључује доста прерађене хране богате мастима, црвеним месом, шећерима и адитивима који утицајем на цревну микробиоту доприносе патогенези ове болести. Пацијенти са Кроновом болешћу често имају симптоме неколико година пре него што се потврди тачна дијагноза. У клиничкој слици доминирају знаци и симптоми захваћеног дела дигестивног система. Најчешће се јављају умор, грозница, бол у стомаку, дијареја, опстипација, губитак телесне тежине, афте у устима, ређе се, када је захваћен дистални део дебелог црева, јавља крварење из ректума. Симптоми могу да варирају током времена и често се ова болест погрешно дијагностикује као синдром иритабилног црева. Из тог разлога се права дијагноза поставља у просеку од 9 до 18 месеци након појаве симптома. Ово кашњење у постављању дијагнозе је повезано са повећаним ризиком од опструкције црева и повећаном потребом за операцијом. Такође, до 20% пацијената у моменту постављања дијагнозе може имати компликације Кронове болести, укључујући интестиналне стриктуре, апсцесе или фистуле. Код благих и умерених форми болести код деце педијатри гастроентеролози примењују различите врсте дијететских приступа како би избегли штетне ефекте кортикостероида на раст и развој, утицали на смањење симптома и постигли и одржали ремисију болести. У ту сврху примењују се: ексклузивна ентэрална нутриција, специфична угљенохидратна дијета, медитеранска дијета, *Crohn disease exclusion diet (CDED)* тј. ексклузивна дијета за Кронову болест и парцијална ентэрална нутриција (ПЕН) (1).

За сада не постоји општи хигијенско-дијететски приступ који би се могао препоручити свим пацијентима са овом дијагнозом. Према важећим водичима ЕЕН је препоручена, током

Утицај исхране у постизању и одржавању ремисије код оболелих од Кронове болести

минимум 6 недеља, као први терапијски избор за благу до умерену форму акутне КБ код деце као и током релапса симптома, при чему је пожељан орални пут уношења. Код одраслих је ЕЕН инфериорна у односу на медикаментозну терапију. Алтернативно се може применити ексклузивна дијета за КБ код деце са благом до умереном формом болести која и код одраслих даје охрабрујуће резултате (3). Значајан број оболелих има одређени степен малнутриције тј. неухрањености, обзиром да се највећи део хранљивих материја апсорбује у танком цреву. Мањи број оболелих има прекомерну телесну масу у тренутку постављања дијагнозе што може бити повезано са тежим постизањем ремисије и повећаним ризиком од компликација. Оболели имају и ризик од настанка дефицита минерала и витамина: гвожђа, витамина Б12, фолне киселине и др. Имајући у виду претходно наведено, хигијенско-дијетески режим тј. одговарајућа исхрана игра значајну улогу у лечењу и праћењу тока болести, бољој прогнози као и задовољењу енергетских потреба (4).

2. ЦИЉЕВИ

Овај наративни прегледни рад ће приказати најновије дијететске препоруке о нутритивном третману Кроне болести. Циљеви овог истраживања су да се претрагом доступне валидне литературе :

1. процени која је нутритивна потпора најпогоднија за примену у акутној фази Кроне болести
2. идентификују и интерпретирају основне врсте дијете у третману оболелих од Кроне болести
3. анализира ефикасност различитих врста дијета у постизању и одржавању ремисије
4. идентификују промене животног стила које имају позитиван утицај на квалитет живота особа оболелих од Кроне болести

ХИПОТЕЗЕ:

1. Постоје разлике нутритивне потпоре за примену у акутној фази КБ
2. Више врста дијета могу се користити у третману оболелих од КБ
3. Постоји разлика у ефикасности дијете у постизању и одржавању ремисије
4. Промена животног стила може утицати на квалитет живота оболелих од КБ

3. МЕТОДОЛОГИЈА

Обзиром да је ово истраживање дизајнирано као наративни прегледни чланак, методологија израде подразумевала је стандардну претрагу базе података *PubMed*.

Претага доступних литературних извора података обављена је на следећи начин:

1. за претрагу су коришћене кључне речи: „Crohn disease“, „Diet“, „Nutrition“ и пронађено је укупно 1301 публикација.
2. апликовањем филтера *n the last 5 years, Free full text, Clinical Trial, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Humans*, пронађено је укупно 18 публикација и одабране су оне које су испуњавале следеће критеријуме:

А) описани приступи исхрани за лечење КБ

Б) објављени у последњих 5 година

Ц) написани на енглеском

Д) испитивања на људима

Е) доступан цео текст

Прегледом сажетака и текстова у целини идентификовано је 10 публикација из *Pubmed* базе од интереса за ово истраживање и анализиран утицај: Specific carbohydrate diet (*SCD*), модификовани *SCD (MSCD)*, Mediteran diet (*MD*), Crohn disease exlusion diet (*CDED*) у постизању и одржавању ремисије код оболелих од Кронове болести као и утицај дијете са мало црвеног и процесуираног меса на евентуални релапс болести.

Ради релевантности узети су и актуелни водичи European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (*ESPEN*) и описане препоручене дијете током акутне фазе болести код деце: Ексклузивна ентерална нутриција (ЕЕН), парцијална ентерална нутриција (ПЕН). Валидна литература која је коришћена у одељцима увод и дискусија је проширена објављеним радовима који говоре о исхрани и нутритивним стратегијама у лечењу КБ на енглеском језику, а добијена је апликовањем додатних филтера *Meta -Analysis, Review, Systematic Review*, у претраживачу *Pubmed*.

4. УТИЦАЈ ДИЈЕТЕТСКИХ ПРИСТУПА НА АКУТНУ ФАЗУ КРОНОВЕ БОЛЕСТИ

Разноврсност и бројност цревних бактерија се смањује употребом масне хране и шећера што је карактеристика вестернизације, а повећава се употребом немасне и влакнима богате хране. Разлог за то је тај што се сложени шећери-полисахариди-vlakна који нису сварени људским дигестивним ензимима, у цревима разлажу тј. ферментишу под дејством „добрих“ бактерија из рода: *Bacteroides*, *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* и *Enterobacteria*. При томе настају масне киселине кратких ланаца: ацетат, пропионат и бутират, које учествују у одржању цревног епитела и извор су енергије за ћелије дебелог црева као и за саме бактерије. Који тип масних киселина кратких ланаца ће се формирати зависи од преобладајуће врсте цревних бактерија и врсте унетих влакана, тако да врста унете хране значајно утиче на здравље. Од набројаних бутират утиче на отпорност ћелија цревног зида на штетне агенсе. Влакна дакле делују као пребиотици чијом ферментацијом се у цревима стимулише раст пробиотских бактерија. Осим тога биљна храна која је богата влакнима, богата је и полифенолима који имају сличан ефекат као лекови јер својим дејством делују антизапаљенски и помажу обнављању интегритета цревне баријере смањењем пропустљивости изазване липополисахаридима (5). Иако хипотетички ово говори о користи пребиотика у третману КБ, подаци говоре да нема здравствених бенефита, а због евентуалног постојања стриктура, влакна су релативно контраиндикована. У акутној фази Кронове болести дијетна влакна нису препоручена јер смањен унос влакана смањује стварање масних киселина кратких ланаца које тако смањују број одговарајућих генских рецептора који су укључени у одржање здравог микробиома. Мутације на овом гену могу погоршати толеранцију на влакна (6). *ESPEN* стога не препоручује употребу пребиотика ни у акутној ни у фази ремисије КБ. Код оболелих од КБ постоји несклад обзиром да долази до промене састава цревних бактерија односно настаје дисбиоза. Уочено је смањење броја бактерија које делују антиинфламаторно а пораст оних које делују проинфламаторно. Смањен је број *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Firmicutes*, док је повећан број *Gamaproteobacteria*, *Fusobacterium* и *Acinetobacterija* (5,7,8). Око 2/3 оболелих има повећан број сојева *E.colli* која може преласком мукозне баријере да се размножава у макрофагима узрокујући продукцију *Tumor necrosis faktora* TNF. Иако нема доказа да је неки специфични микробиолошки патоген узрочник КБ, резултати појединих истраживања указују на могућу укљученост *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis* (MAIP) у патогенезу болести. МАП специфични генски материјал чешће је присутан у цревима

Утицај исхране у постизању и одржавању ремисије код оболелих од Кронове болести

оболелих од КБ него у цревима здравих људи, а овај патоген код преживара изазива грануломатозни ентеритис који хистолошки личи на КБ код људи (5).

Пробиотици су бактерије које живе доспевају у танко и дебело црево где побољшавају интегритет цревне баријере и остварују позитиван ефекат на имунски систем организма. Препоручују се као додатак исхрани код употребе антибиотика и код болести и стања која могу изазвати дисбиозу. Ово поље је и даље предмет проучавања код оболелих од инфламаторних болести црева. Док код улцерозног колитиса има бенефита од њихове примене, *ESPEN* за сада не препоручује употребу пробиотика у третману оболелих од Кронове болести ни у активној нити у фази ремисије у сврху превенције релапса.

Дијететским интервенцијама настоји се променити микробиом у циљу смањења степена запаљења и побољшања субјектвних тегоба. Може се рећи да променом исхране долази до својеврсног парадокса јер иако се смањује разноликост смањују се и тегобе. Тако нпр. ЕЕН смањује шароликост фекалног микробиома али ипак доводи до већег степена излечења слузнице црева. Она редукује бројност *Bacteroides* и *Bifidobacterium* врста, док повећава *Firmicutes*, укључујући *Ruminococcus gnavus*, *Ruminococcus torques*, и неке врсте *Clostridium* (9). Такође доводи до смањења концентрације фекалног калпротектина као маркера инфламације али се овај ефекат брзо губи након поновног увођења хране. Током ЕЕН редукује се и продукција бутирата у цревима што говори о оправданости суплементације бутирата током ЕЕН (6).

Процена утицаја исхране на ток ИБЦ је сложена без обзира на врсту примењене дијете јер се у свакој од њих користе различите врсте хране које утичу једна на другу. Предлаже се индивидуализовани приступ који узима у обзир нутритивни статус пацијента, ток болести и искуство. Ефикасност одабраног приступа огледа се у смањењу тегоба и компликација код пацијента на дијети (5). Малнутриција, присутна код 65%-75% пацијената са КБ, настаје као последица смањене апсорпције у цревима, дисбиозе и симптома у виду губитка апетита, мучнине и повраћања. Код деце и адолесцената, нутритивни статус је компромитован преусмеравањем енергије са раста на активност болести, због чега се код адолесцената и препоручује повећање калоријског уноса за побољшање раста и развоја (6).

Према актуелним препорукама примарна нутритивна терапија у виду ЕЕН може се применити код деце са умерено активном КБ. Због тога што се избегавају штетни ефекти потхрањености на раст, избегавају се нежељена дејства кортикостероида, а ефекти ЕЕН у индукцији ремисије су слични као код употребе кортикостероида. У претходних пет година

Утицај исхране у постизању и одржавању ремисије код оболелих од Кронове болести

покренута истраживања показала су да *CDED* даје позитивне резултате код деце као и да се *CDED+* ПЕН могу користити као алтернатива ЕЕН.

5. ВРСТЕ ДИЈЕТА У ЛЕЧЕЊУ КРОНОВЕ БОЛЕСТИ

Иако постојећи водичи не заговарају одређену врсту дијете код потврђене дијагнозе, око 70% пацијента с ИБЦ мисли да дијета утиче на њихово стање, 60% сматра да дијета има улогу окидача за настанак релапса, док је 16% убеђено да дијета може подстаћи прогресију болести. Док покушавају да модификују навике исхране пацијенти се радије фокусирају на избегавање одређених намирница уместо повећања уноса дијететских компоненти са вероватно кориснијим својствима (8). За разлику од медикаментозне терапије која је усмерена на третирање запаљења, дијета тј. одређени начин исхране преваходно се користи због утицаја на цревни микробиом и интегритет слузокоже, са каснијим антиинзапаљенским одговором. Наиме, различите врсте дијета делују на различите начине нпр. мењају микробиом и штите цревну баријеру, искључују потенцијално штетну храну, чиме се модулира имуни одговор, смањује раст проинфламаторних бактерија, повећава присуство масних киселина кратких ланаца, које учествују у одржавању континуитета епителног ткива и извор су енергије како за бактерије тако и за ћелије црева-колоноците. Циљ лечења и дијететских приступа је постизање и одржавање фазе ремисије болести. Ремисија може бити симптоматска у којој долази до смиривања симптома и тегоба или клиничка у којој настаје зацељење слузнице црева. Фекални калпротектин (ФК) је независни предиктор релапса КБ, операција и хоспитализација, а може бити значајан у току постављања дијагнозе и праћења ефикасности терапије. ФК је биомаркер запаљења, слично ЦРП-у и седиментацији. То је стабилан протеин чија се стабилност одржава на температури од 4° Ц до 7 дана. Може се мерити квантитативно и квалитативно. За здраве одрасле особе горња граница је 50 µg/g, У студијама на пацијентима оболелим од КБ има сензитивност од 85% и специфичност 81% и *cut of* је 150 µg/g (10). Због релативно лаке анализе и упоредљивости употребљава се и у сврху праћења одговора организма на дијету.

5.1. СПЕЦИФИЧНА УГЉЕНОХИДРАТНА ДИЈЕТА (SCD)

1920.г.педијатар др *Sidney Haas* је развио ову дијету у циљу лечења деце оболеле од целијакије, а 1951. је адаптирао за третман инфламаторних болести црева. Касније 1987. је популарисана кроз књигу „ *Vicious Cycle* „ коју је написала *Elaine Gottschall* након што јој је ћерка оболела од улцерозног колитиса и која се обратила за помоћ др Хасу. *SCD* је затим препоручена за исхрану код дивертикулозе, кронове болести, целијачне болести, цистичне фиброзе и хроничне дијареје.

SCD је елиминациона дијета. Специфичност јој се огледа у избору одређене врсте угљених хидрата који се лако варе тј. захтевају минималну дигестију и лако се апсорбују у цревима. Дозвољава употребу моносахарида, а искључује дисахариде и већину полисахарида (6). Комплексни угљени хидрати се тешко варе, доприносе развоју дисбиозе, оштећењу цревног епитела и развоју инфламације (5). *SCD* елиминише употребу свих житарица, млечних производа осим тврдог сира и домаћег 24 сата ферментисаног јогурта којим се помаже раст „ добрих“ бактерија, затим елиминише употребу шећера, осим меда, као и већину процесуираних производа (11).

Сматра се да је механизам дејства ове дијете, смањење интестиналне инфламације мењањем фекалног микробиома (12).

Дозвољено	Није дозвољено
Протеини животиња (месо, риба, морски плодови)	Конзервирано и процесуирано месо (хот-дог, домљено, готова јела..)
Угљени хидрати као моносахариди	Житарице,кромпир,рижа
Сир(камембер,брие,чедар,фета,едамер,feta...)	Крем сир, cottage,
Јогурт	Млеко
Мед,сахарин	Емулгатори (агар-агар, карагенан, полисорбати..)
Брашно и бутер од орашастих плодова	Орашаста плодови, сирови ,печени
Свеже/замрзнуто воће и поврће	Конзервирано воће и поврће
Махунарке (сочиво, грашак..)	Махунарке (соја, леблебије..)

Табела 1. Храна током специфичне угљенохидратне дијете

У двоструко слепој контролисаној студији *Suskid et al.* анализиран је утицај *SCD* и две модификоване верзије ове дијете на активност кронове болести код деце. Праћени су

клинички и лабораторијски параметри и микробиом код пацијената са благим до умереним степеном болести. У студију нису били укључени они са компликацијама КБ или другим озбиљним медицинским стањима. Сви учесници су прве две недеље били на *SCD*, а затим су рандомизирани на једну од три дијете: *SCD*, модификовани *MSCD* уз дозвољени овас и пиринач и дијета са пуним производима (ДПП) који су елиминисали пшеницу, кукуруз, млеко, шећер и адитиве. Храну је припремао студијски кувар, а добили су и списак дозвољених намирница. Праћење је вршено у 2., 4., 8., и 12. недељи, а подразумевало је праћење следећих параметара: ККС, СЕ, ЦПП, албумин и ФК (у 12. недељи). Клиничко побољшање постигнуто је у свакој групи. До смањења вредности ЦПП-а је дошло већ после две недеље у свакој групи, а до нормализације у *MSCD* и скоро нормализације у *SCD* групи, док у групи ДПП, вредност ЦПП-а није смањена до оквира референтних вредности.

Резултати вредности ЦПП у овој студији приказани *Intention to treat (ITT)* и *Per protocol (PP)* анализом, чије вредности на почетку и у 12. недељи, ради прегледности су дате у табели бр. 2.:

	<i>Intention to treat (ITT)</i>		<i>Per protocol (PP)</i>	
	ЦПП mg/dL		ЦПП mg/dL	
дијета	На почетку	У 12.недељи	На почетку	У 12.недељи
<i>SCD</i>	1,3±0,6	0,9±0,5	1,3±0,7	0,9±0,5
<i>MSCD</i>	3,5±5,2	0,7±0,1	1,6±1,1	0,7±0,1
ДПП	3,2±2,6	1,6±1,3	3,4±4,3	1,6±1,3

Табела 2. Приказ ЦПП вредности у студији *Suskid et al.*

Калпротектин се није статистички значајно смањено, са 350 ± 271 mg/kg на почетку до 572 ± 605 mg/kg у *SCD* групи, док је смањење било веће, са 697 ± 520 mg/kg на 157 ± 156 mg/kg у *MSCD* од ДПП групе у којој је дошло до опадања калпротектина са 740 ± 696 mg/kg на почетку до 420 ± 166 mg/kg у 12.недељи. Промене микробиома су биле присутне али недоследне међу испитаницима чак и када се узму у обзир различите дијете. Код четири испитаника *MSCD* дошло је до пораста *Bacteroides Firmicutes* а код једног у ДПП до опадања истог. Остали нису показивали разлику (11).

Обзиром да је у свакој групи дошло до клиничког побољшања као и смањења показатеља инфламације, може се рећи да сама промена начина исхране доводи до промене метаболизма и микробиома појединца и тиме утиче на смањење активности болести. Међутим, до највећег

Утицај исхране у постизању и одржавању ремисије код оболелих од Кронове болести

опадања вредности ФК као маркера инфламације дошло је у групи *MSCD* у којој је, иако је реч о рестриктивној дијети, била дозвољена употреба овса и пиринча док није било употребе хране која делује проинфламаторно. Сходно претходно наведеном, потребна је промена животног стила да би се испунили њени захтеви. Такође, треба узети у обзир могућност настанка дефицита одређених материја. Због ограниченог уноса млечних производа може настати дефицит витамина Д и калцијума, због мало житарица, воћа и поврћа може настати дефицит фолата, витамина Б комплекса и др (12).

5.2. МЕДИТЕРАНСКА ДИЈЕТА (МД)

Термин медитеранска дијета увела је др *Ancel Key* шездесетих година прошлог века. Односи се на образац исхране људи који живе у земљама медитерана, а базира се на претежно, али не и искључиво, биљној исхрани. Студија седам земаља прва је промовисала пирамиду МД и њеног утицаја на смањење инциденце и смртности од кардиоваскуларних болести (КВБ) (21). Велика проспективна студија која је пратила око 75000 медицинских сестара током 20 година показала је да придржавање МД доводи до 29% нижег ризика од настанка КВБ и 13% од шлога код жена. Касније студије и метаанализе показале су да МД утиче на смањење гојазности, укупног холестерола, параметара инфламације, крвног притиска, смањује ризик од настанка шећерне болести и когнитивних поремећаја. Овај опште познати дијететски приступ је због тога више пута након бројних студија проглашен најбољим избором исхране за општу популацију, јер доприноси смањењу морбидитета и морталитета од хроничних незаразних болести. Карактерише се тиме што, за разлику од других врста дијета, не искључује ниједну групу намирница, а одликује се уносом обиља воћа, поврћа, махунарки, орашастих плодова, житарица, разног зачинског биља, умереним уносом рибе, незасићених масти а ниским уносом мяса, засићених масти и шећера (13).

Проспективна студија спроведена 2018. у Италији имала је циљ да процени утицај МД на активност болести, гојазност, компликације гојазности и квалитет живота код ИБЦ. Показано је да гојазност и обољење јетре погоршавају инфламацију. Обзиром да су малнутриција са акумулацијом масног ткива и неалкохолна масна јетра као обољење повезани са ИБЦ у студији коју су спровели *Fabio C. Et al.* анализиран је утицај МД на нутритивни статус, стеатозу јетре, квалитет живота и клиничку активност болести код ИБЦ. 142 пацијента са ИБЦ (УК и КБ) од којих 58 оболелих од КБ праћени су 6 месеци. Код гојазних била је

Утицај исхране у постизању и одржавању ремисије код оболелих од Кронове болести

прописана хипокалоријска, а код осталих изокалоријска МД. На почетку студије код пацијената са КБ 51,7% су класификовани као предгојазни или гојазни, стеатоза је била присутна код 46%, активну фазу болести имало је 15,5%, а већина 89,7% примала је раније биолошку, а 10,3% имуносупресивну терапију. Након 6 месеци придржавања МД код анализираних пацијената са КБ дошло је до смањења БМИ и обима струка, до значајног побољшања стеатозе јетре, јер 68,7% није имало доказе о стеатози, а активну и то благу форму болести имало је 3,8% испитаника. Дошло је и до смањења параметара запаљења. ЦРП који је био на почетку повишен код 44,9%, на крају је био повећан код 26,5% пацијената. Фекални калпротектин је такође био снижен са 45% на почетку до 27,5% после 6 месеци. Према резултатима ове студије, значајно се побољшао квалитет живота код оних који су се придржавали дијете $P < 0,001$. Експериментални подаци сугеришу да МД може допринети спречавању настанка дисбиозе одржавањем присуства антиинфламаторних бактеријских врста. МД доприноси и повећању нивоа масних киселина кратких ланаца за које је познато да делују антиинфламаторно (14). МД може имати антиинфламаторно дејство и због високог садржаја антиоксиданаса као што су витамини А, Ц, бета каротен, минерали и флавоноиди. Важан део МД је и висок удео влакана, који подстичу стварање нормалне микрофлоре и ослобађање кратколанчаних масних киселина које имају заштитни ефекат, доприносе и дужем осећају ситости, а краћем времену транзита цревног садржаја (5).

Истраживачка мрежа *Patient Powered Research Network* (PPRN), којом управљају пацијенти, чланови њихових породица и неговатељи у сарадњи са истраживачима којима је циљ спровођење истраживања како би побољшали здравствене резултате и допринели заједници. Истраживачка студија коју су осмислили чланови мреже и њихови партнери који се интересују за ИБЦ - *IBD Partners Patient PPRN*, и који су препознали важност улоге хране у току болести, упоређивала је *SCD* и МД у погледу изазивања ремисије КБ. Одрасли пацијенти са КБ су подељени у две групе које су током 12 недеља конзумирале *SCD* или МД. Праћено је постизање ремисије симптома у шестој недељи, ЦРП и ФК. До смањења симптома и побољшања квалитета живота дошло је у обе праћене групе. У 6.недељи ремисија симптома постигнута је код 46,5% у *SCD* и 43,5% у МД групи, $P = 0,77$. Снижење почетно повишеног ЦРП у 6.недељи постигнуто је код само 5,4% на *SCD* и 3,6% МД, $P = 0,68$. Смањење ФК било је значајно само у *SCD* групи и то 34,8%, а у МД групи 30,8%, $P = 0,83$. Након 12 недеља ремисија симптома постигнута је код 42,2% са *SCD* и 40,2% са МД. Почетно повишен ЦРП у 12.недељи снизио се код 10,8% на *SCD* и 7,1% на МД. Снижење почетно повишеног ФК постигнуто је код 26,1% *SCD* и 7,1 % МД. Обе групе имале су упоредиву шароликост

Утицај исхране у постизању и одржавању ремисије код оболелих од Кронове болести

микробиома у којима није дошло до значајнијих промена током трајања студије. Примећена је већа бројност *Bacteroides* и *Proteobacteria*, а релативно смањење *Firmicutes* у обе групе. Међутим, анализом генома фекалног микробиома утврђено је да ове промене нису у вези са дијетом и ремисијом симптома већ са концентрацијом ФК. У закључку обе дијете су добро толерисане од стране особа са благим до умереним симптомима КБ. Ремисија је постигнута применом обе дијете али *SCD* није била супериорна. Ни *SCD* ни МД нису довеле до нормализације ЦРП-а, а даља истраживања су потребна да би се потврдило уочено снижење вредности ФК током *SCD*. МД може бити погоднија од *SCD* због добро документованих других здравствених бенефита и релативно лаког прилагођавања на њу у односу на *SCD* (15). Пацијенти са инактивном КБ имају већу адхеренцу за МД која доприноси бољем квалитету живота и мањој активности болести (16).

Ова мала студија је показала да *SCD* има позитиван ефекат на постизање ремисије и смањење упалног процеса у цревима. Кратким упитницима за ИБЦ процењени умор, ометање због бола, социјална изолација и поремећаји сна су показали побољшање без обзира на примењену дијету али без статистички значајне разлике (15). Међутим за сада нису процењени ефекти ове дијете на ендоскопско излечење, и њен могући утицај на опште здравствене користи: превенцију цереброваскуларних, кардиоваскуларних болести и неких врста тумора.

5.3 ЕКСКЛУЗИВНА ЕНТЕРАЛНА НУТРИЦИЈА (ЕЕН)

Ентерална исхрана односи се на вештачку исхрану путем пробавног система. Односи се на течну дијету која искључује употребу чврсте хране. Подразумева храњење оралним или ентералним путем, претходно припремљених течних, прашкастих или десерту сличних напитака (пудинг). Формуле направљене за овај вид исхране дефинисане су као храна за посебне медицинске намене. Класификоване су као:

- а) елементарне тј. оне које садрже поједине аминокиселине, моно и олигосахариде, триглицериде средњих ланаца који се лако апсорбују,
- б) семи-елементарне са пептидима различитих дужина, просте шећере или скроб, триглицериде средњих ланаца
- в) полимерне формуле које садрже интактне протеине, сложене угљене хидрате и триглицериде дугих ланаца (6,17).

Утицај исхране у постизању и одржавању ремисије код оболелих од Кронове болести

Ове формуле разликују се по саставу, структури и садржају протеина и масти у њима. Потребна дневна количина зависи од индивидуалних дневних потреба (6). Уколико је ентeрална исхрана-нутриција (ЕН) једини вид исхране назива се Ексклузивна ентeрална нутриција (ЕЕН). Овај вид дијете заснива се на примени течних формула датих орално или путем тубуса током 4-12, а најчешће 6-8 недеља. Базирана је на примени протеинских формула које обезбеђују 100% дневног калориског уноса. Према *ESPEN* водичу, ЕЕН је препоручена као први терапијски избор за лечење и индукцију ремисије код деце и адолесцената са благим до умереним симптомима активне КБ. Након стриктног искључења чврсте хране током трајања терапије ЕЕН, чврста храна се постепено уводи до постизања уобичајеног уноса (17).

Код одраслих су, за сад, кортикостероиди успешнији у постизању ремисије од ЕЕН за разлику од деце где је ЕЕН показала исти ефекат као кортикостероиди, али са мање компликација. Међутим, показало се да код одраслих пацијената ЕЕН примењена током две недеље пре планираног оперативног захвата доводи до редукције потребе за хирургијом у око 25% случајева, смањења инфламације који се огледа у паду вредности ЦРП-а, као и смањења постоперативних компликација у виду апсцеса или цурења анастомозе (6).

Код новооткривених пацијената од КБ индукциона терапија путем ЕЕН одлаже употребу кортикостероида, а доприноси повећању телесне масе, линеарном расту и побољшању квалитета живота. Овај вид нутритивне терапије подразумева потпуно уздржавање од уноса било које друге хране током неколико недеља па је адхеренца тешка и непоуздана. ЕЕН показала је многе користи у виду зацељења слузнице црева, добијању на тежини, позитивном утицају на линеарни тј. телесни раст, побољшање изградње костију и квалитета живота. Процењено је да ЕЕН индукује ремисију болести код 75-85% деце са благим до умереним степеном КБ (17). Сама ефикасност индукције ремисије независна је од типа и пута примене формуле. Ипак, данас су у свакодневној употреби пожељније полимерне формуле због повољније цене, бољег укуса и боље толеранције (17). Адитиви за храну у ЕЕН нису утицали на стопу ремисије, што може значити да садржај и монотонија играју улогу у њеној ефикасности (9). Тачан механизам дејства ЕЕН за сада није познат али се сматра да делује тако што смањује експресију фактора инфламације као што су фактор некрозе тумора (ТНФ), интерлеукин ИЛ-6, ИЛ-1b и други (12). Овај облик дијете представља уствари терапију током акутне фазе болести, за особе код којих је процењено да ће имати лековити ефекат, и иако је веома рестриктивна има најмање нежељених ефеката, а практично нема контраиндикација за разлику од лекова који се употребљавају за исту сврху. Упркос рестриктивности овај облик протеинских формула обезбеђује у потпуности дневне енергетске потребе организма.

Утицај исхране у постизању и одржавању ремисије код оболелих од Кронове болести

Нежељена дејства ЕЕН су минимална и пролазна. Најчешће се ради о мучнини, дијареји, опстипацији, надутости, абдоминалном болу и неодговарајућем укусу. Тежа нежељена дејства су ретка а пријављена су код *refeeding* синдрома и потенцијалних метаболичких компликација које се могу избећи пажљивим мониторингом електролита (17).

Својеврсни лимитирајући фактор за примену ЕЕН је слаба палатабилност. Дуготрајност примене захтева прихватање и придржавање уноса само ових течних припремака. Комплијансу је могуће постићи одговарајућим адекватним објашњењем предности овог вида дијете као и постепеним личним увидом у позитивне ефекте на симптоме који су постојали.

5.4. ЕКСКЛУЗИОНА ДИЈЕТА ЗА КРОНОВУ БОЛЕСТ- Crohn's Disease Exclusion Diet- *CDED*

Овај дијетески приступ представља својеврсну алтернативу ЕЕН. Професор *A. Levine i Sigall- Boneh* и колеге су развили дијетну интервенцију за активну КБ код деце и омладине названу *CDED*. Као и друге дијете *CDED* следи принцип искључивања, при чему се избегава храна која има проинфламаторно дејство на цревну мукозу. Дизајнирана је тако да смањи излагање организма компонентама из хране које могу негативно утицати на микробиом, цревну баријеру и имунитет. Овде је ограничен унос животињских и засићених масти, неких врста меса, емулгатора, глутена, малтодекстрина и појединих моносахарида. Акцент је употреби висококвалитетних немасних протеина, резистентног скроба и умереној употреби влакана (8, 9,17).

CDED се састоји из три фазе. Прва фаза је најрестриктивнија, траје шест недеља и искључује све потенцијалне окидаче, а подржава употребу висококвалитетних протеина. Ово је рестриктивни период у коме се енергија добија из обавезних намирница и то: два јаја, два кромпира, 150-200 г пилећих прса, две банане и једне јабуке дневно. Друга фаза је мало либералнија у којој се постепено уводи раније непожељна храна. Ова фаза траје исто 6 недеља. Трећа фаза почиње од 13. недеље и траје најмање 9 месеци. Исхрана у овој фази је више персонализована. Овај фазни приступ олакшава прилагођавање пацијента на овај вид терапије, усклађеност и лакше праћење ефеката *CDED* (18).

У првој фази препоручен је довољан унос протеина, употребом јаја и пилећих прса, међутим ако их пацијент не жели дијететичар ће му понудити адекватну замену. Унос резистентног

Утицај исхране у постизању и одржавању ремисије код оболелих од Кронове болести

скрба важан је да би се произвело више масних киселина кратких ланаца, *short chain fatty acid (SCFA)* и пектина. То се постиже употребом кромпира, јабука, банана. *SCFA* производе пробиотске цревне бактерије из хране богате влакнима која се не може сварити, а спречавају претеран имунолошки одговор и одлажу клиничку прогресију ИБЦ. Ипак, промена микробиома није у потпуности коригована чак иако је дошло клиничке ремисије након 6 недеља (19). Што се тиче воћа и поврћа потребно је водити рачуна о индивидуалној толеранцији на влакна и присуству стриктура. Тада, уколико је потребно прилагођава се текстура хране (18).

У овој врсти дијете нису дозвољени: животињске масти, млечни производи, конзервирана, индустријски смрзнута или осушена и процесуирана храна, емулгатори.

I фаза (обавезна храна) + 50% полимерне формуле	II фаза (мале количине) I+ + 25% полимерне формуле	III фаза I+II+ индивидуално толерабилна храна+25 полимерне формуле %
Пилећа прса, јаја, кромпир, банане, јабуке	Хлеб од целог зрна, орашасти плодови, махунарке, поврће	Умерене количине

Табела 3. Обавезна и дозвољена храна у појединим фазама *CDED*

CDED показала је обећавајуће резултате код деце не само у индукцији него и у одржавању ремисије болести и деескалацији терапије. Праћење ове дијете захтева посвећеност родитеља планирању и припреми оброка (17). Препоручена је од стране *ESPEN* као алтернатива ЕЕН за постизање ремисије благе до умерене КБ код деце.

CDED је према студији *M. Szczubelek et al.* из 2021 г. ефикасна у индукцији ремисије и код адултних пацијената. Након 6 недеља код 76,7%, а након 12 недеља код 82,1% пацијената је постигнута ремисија болести. У студију су били укључени пацијенти са израчунатим индексом активности болести *Crohn Disease Activiti Index (CDAI)* већим од 150, а да би се избегао утицај лекова на активност болести у студију су укључени пацијенти под фармаколошком терапијом која траје више од осам недеља. Антропометрија, лабораторијски налази и *CDAI* процењивани су на почетку, у шестој и дванаестој недељи. Током првих 6 недеља потребан калоријски унос постигнут је 50% храном из обавезне групе и 50% течним формулама. Наредних 6 недеља употреба течних формула била је 25% дневног калоријског уноса, дозвољена храна разноврснија, а недозвољена је сва остала процесуирана храна. Ово истраживање је показало

Утицај исхране у постизању и одржавању ремисије код оболелих од Кронове болести

да је након 6 недеља *CDAI* испод 150 бодова, што се сматра клиничком ремисијом, био измерен код 76,7%, а у 12. недељи код 82,1% у односу на почетно мерење. Фекални калпротектин је био значајно нижи након 12 недеља ($p=0,021$), а квалитет живота бољи. Иако се ради о елиминационој дијети и ограниченој врсти хране која се користила није дошло до значајног опадања телесне тежине и малнутриције већ је примећен пораст витамина, гвожђа и калцијума након 12 недеља примене ове врсте дијете (2).

Ово истраживање је показало охрабрујуће резултате да се и у популацији одраслих постигне ремисија уз помоћ *CDED*. Обзиром да се ради о целовитој храни, пацијентима је прихватљивија за конзумирање за разлику од ЕЕН код које нема акта жвакања.

Досадашња истраживања показала су да је *CDED* ефикасна у индукцији ремисије и код одраслих. Упркос томе што се ради о елиминационој дијети није дошло до значајног губитка телесне тежине и малнутриције код одраслих. Чак је у наведеној студији примећено повећање концентрације витамина Б12, гвожђа и калцијума након 6 и 12 недеља у односу на почетне вредности, што је приказано у табели бр.4. Побољшање је виђено не само бољим лабораторијским налазима већ бољим квалитетом живота ових пацијената (2).

	почетне вредности	6. недеља	12. недеља	<i>post hoc</i> 12.vs почетне вредности
Вит В12 pg/mL	407,56±224,08	528,59±262,77	488,78±249,55	0,012
Вит D3 ng/mL	26,31±12,28	30,69±12,86	28,58±9,2	>0,999
Fe µg/dL	74,94±45,63	78,20±38,01	79,48±40,066	
Ca mmol/L	2,34±0,12	2,41±0,12	2,39±0,14	0,575

Табела 4. Промене концентрације витамина и минерала током *CDED*

5.5. ПАРЦИЈАЛНА ЕНТЕРАЛНА НУТРИЦИЈА -ПЕН

Да би се искористили већ познати позитивни ефекти ЕЕН, а која би била прихватљивија и боље толерисана од стране пацијента истраживачи су осмислили ПЕН која подразумева исхрану целом, уобичајеном храном уз додатак ентералне хране, али у различитом проценту, мањем од 100% (17). У првој фази употребљава се 50% целе хране + 50% ентералне, а у другој и трећој фази 75% целе хране + 25% ентералне хране. Али ПЕН у комбинацији с целом исхраном не доводи до индукције ремисије и супресије инфламације код активне КБ (17).

Претходних година почело се комбиновати *CDED* и ПЕН. Клинички трајали показали су да ова комбинација доводи до сличне стопе ремисије код деце и одраслих као и ЕЕН. Не мање важно је и да пацијенти имају бољу толеранцију према оваквој дијети и мањи степен повлачења из испитивања (9). Такође, *CDED* +ПЕН као и ЕЕН индукују ремисију болести која је одржива, код *CDED*+ПЕН али не и код ЕЕН и повезана је са перзистентним променама метаболита (3). *CDED*+ПЕН доводи до смањења заступљености протеобактерија и повећања Firmicutes (9).

У акутној фази болести исхрана је рестриктивна. Да би се утврдило постоји ли позитиван утицај исхране на постизање ремисије већина студија спроводи се у трајању од око 12 недеља, при чему се првих 6 недеља спроводи рестриција, затим анализа лабораторијских налаза и процена активности болести помоћу одговарајућих скорова, након чега се испитивања настављају употребом нешто проширеног избора хране.

На повољан утицај *CDED* +ПЕН и ЕЕН у постизању ремисије показала је студија која је испитивала утицај одрживе дијете у индукцији ремисије код педијатрских пацијената повезана са кинуренинским и серотонинским путевима метаболизма. Познато је да недовољан унос есенцијалне аминокиселине триптофан мења микробиоту црева и повећава упалу. Метаболизам триптофана одвија се преко три метаболичка пута: путем кинуренина, путем серотонина и индолским путем при чему настају различити метаболити, а акумулација неких од њих може изазвати оксидативно оштећење ћелија и покренути запаљенске процесе. У вези са запаљењем црева су повећане концентрације метаболита на путу кинуренина и смањење концентрације метаболита на путу серотонина (20). Деградација триптофана је главни извор кинуренина чијим метаболизмом помоћу ензима настаје кинолинска киселина. Сматра се да ови метаболити триптофана (кинуренин и кинолинска киселина) имају улогу у модулисању цревног имунитета а промене њихове концентрације у серуму и фецесу су у вези са КБ у смислу њиховог повећања код ИБЦ. Серотонин се продукује углавном у гастроинтестиналном

Утицај исхране у постизању и одржавању ремисије код оболелих од Кронове болести

тракту а његова редуција нарочито 5-*OH* триптофана, *N* ацетилсеротонина и мелатонина код пацијената са ИБЦ сугерише да утиче на активност и развој КБ. Мелатонин је директни прекурсор *N*-ацетилсеротонина и има јак антиоксидативни и антиинфламаторни ефекат осим тога регулише дисбиозу тако што повећава бројност *Firmicutes* и *Bacteroides* врста (20).

Код испитаника на *CDED* +ПЕН и ЕЕН дијети фекални метаболити триптофана у столицама пацијената били су смањени кинуренина који је у снажној вези са индукованом и одрживом ремисијом, а метаболити серотонина били су повећани. Тако да ова студија сугерише да је трајна ремисија повезана са значајно повећаним вредностима *N* ацетилсеротонина и мелатонина који позитивно утичу на састав микробиоте и контролисање инфламаторног одговора а тиме и на квалитет живота. А код пацијената који нису успели да одрже ремисију ове промене нису примећене. Ремисија је постигнута у 6.недељи на *CDED* +ПЕН код 87 % а у 12. недељи код 89% испитаника. У групи на ЕЕН ремисија је постигнута у 6.недељи код 69% а у 12.недељи код 67% испитаника. Ово истраживање представило је обећавајуће маркере ремисије које може послужити у комбинацији са другим неинвазивним маркерима у неким будућим проучавањима активности КБ (20).

5.6. ДИЈЕТА СА МАЛО ЦРВЕНОГ И ПРОЦЕСУИРАНОГ МЕСА

Исхрана је важан фактор прогресије Кронове болести, а обзиром да су ове дијете рестриктивне поставило се питање утицаја црвеног меса на релапс болести. Епидемиолошке студије које повезују висок унос укупних масти, полинезасићених масних киселина, омега-6 масних киселина и меса са повећаним ризиком од КБ, довели су истраживаче до хипотезе да би исхрана коју карактерише мањи унос меса била повезана са мирнијим током болести. Црвено месо је било једна од намирница за коју су пацијенти са КБ пријавили да погоршава симптоме, и обично се избегавало. Једна контролисана студија испитивала је да ли смањена потрошња црвеног и процесураног меса доводи до смањења релапса КБ. У испитивање су били укључени одрасли појединци који су били у ремисији са индексом активности КБ -*Crohn disease activity index (CDAI)* мањим од 150. Они су рандомизовани у две групе током 49 недеља. Прва група је конзумирала црвено или процесуирано месо минимум 2 пута недељно и друга група која је конзумирала црвено или процесуирано месо не више од 1 пут месечно. Било какав и умерен до тешки рецидив десио се код 62% учесника у групи која је конзумирала пуно меса

Утицај исхране у постизању и одржавању ремисије код оболелих од Кронове болести

и код 42% учесника у групи са мало меса, при чему није било разлике у времену настанка релапса. Можда су резултати овакви јер када пацијенти смање црвено и прерађено месо у својој исхрани, оно се мора заменити неком другом храном. Могуће је да су учесници испитивања имали тенденцију да замене црвено и прерађено месо другом храном која има штетан утицај на КБ. Ово рандомизовано контролисано испитивање показало је да значајно смањење конзумирања црвеног и прерађеног меса међу пацијентима са асимптоматском КБ није било ефикасно у смањењу времена до симптоматског релапса. На основу ових резултата, нема довољно доказа да би се препоручило смањење конзумирања црвеног и прерађеног меса искључиво у сврху побољшања исхода КБ-а, иако може бити неке користи за друга здравствена стања (21).

Ова студија користила је анкету путем интернета, тако да испитаници нису били у директном контакту са лекарима који их лече. Резултати су били засновани на симптомима и малој подгрупи која је мерила ФК, а не на ендоскопском налазу. Због тога би код активне болести било потребно спровести додатна испитивања о исхрани и другим факторима за које се сумња да могу имати утицај на релапс болести.

6. ЕФИКАСНОСТ РАЗЛИЧИТИХ ДИЈЕТА У ПОСТИЗАЊУ И ОДРЖАВАЊУ РЕМИСИЈЕ КБ

Пре увођења било које дијете треба знати, да је потребна периодична процена ухрањености код особа оболелих од КБ јер су у ризику од настанка малнутриције. Она настаје због избегавања хране, пре постављања дијагнозе, настале услед болести. Саме енергетске потребе су сличне као код здраве популације 30-35 kcal/kg/dan. Чак иако је енергетска потрошња у мировању повећана због акутног запаљења њу пацијенти покушавају надокнадити смањењем физичке активности (4). У посматраним истраживањима испитаници су имали исхрану која је задовољавала њихове енергетске потребе у периоду посматрања.

Различита истраживања посматрају различите периоде или параметре па их није увек могуће јасно поредити. Најчешће се ради упоредљивости и процене резултата неке дијете посматрају вредности ЦПП, ФК, постојање симптома, упитници о квалитету живота и *CDAI*. У горе наведеним резултатима казано је да је до смањења вредности ЦПП-а је дошло највише у *MSCD* и скоро нормализације у *SCD* групи, док у групи ДПП, вредност ЦПП-а није смањена до оквира референтних вредности. А у случају МД вредност ЦПП се смањила код скоро 1/5 испитаника

Утицај исхране у постизању и одржавању ремисије код оболелих од Кроне болести

који су почетно имали повишене вредности. А разлика ЦРП између *SCD* и МД је била значајна $P=0,55$ (15). При *CDED Post Hoc* анализом разлика почетног ЦРП 4,30 (1,10-10,05) и у 12.недељи 1,35 (0,60-4,80) била је такође значајна (2).

Вредности ФК $< 250 \mu\text{g/g}$ или опадање почетне вредности за 50% сматрано је одговором на примењену дијету. Такав одговор постигнут је код 26,1% испитаника на *SCD* и 7,7% на МД. Међу испитаницима код којих је постигнуто смањење ФК симптоматску ремисију је имало 50% испитаника на *SCD* наспрам 0% на МД (15). У испитивању утицаја *CDED* медијана почетне вредности ФК била је 393,00 $\mu\text{g/g}$ а у 12.недељи 122,00 $\mu\text{g/g}$ што је значајно а осим тога испитаници су након ове дијете одговором на упитник имали и бољи квалитет живота (2). Осим дијета и физичка активност је довела до снижавања медијана вредности ФК са 400 $\mu\text{g/g}$ почетку до 128 $\mu\text{g/g}$ на крају испитивања (22).

Што се увођења у ремисију тиче она је постигнута у различитом обиму употребом сваке од наведених дијета али се поставља питање да ли је то резултат саме дијете или рестрикције уноса пуне хране. Процент успешности постизања ремисије био је већи код рестриktivнијих дијета а највећи је код оних које су укључивале *CDED* и ентeралну исхрану. Одмах након ЕЕН која је прихваћена као вид терапије у акутној фази КБ код деце у постизању и одржавању ремисије успешна је *CDED* +ПЕН (89%) затим *CDED* (82,1%) а следе *SCD* (42,2%) и МД (40,2%).

7. ПРОМЕНЕ ЖИВОТНОГ СТИЛА

Многи пацијенти и поред адекватне терапије пате од онеспособљавајућег умора, који је повезан са смањеним квалитетом живота. У поређењу са здравим вршњацима педијатријски пацијенти са ИБД су мање физички активни и могу имати смањен капацитет вежбања. У недавном прегледу *European Crohn's and Colitis Organisation on complementary medicine and psychotherapy* су програми физичке активности идентификовани да имају потенцијално користан утицај на опште здравље, физичко благостање, стрес и квалитет живота (29). Мали број студија које су испитивале утицај физичке активности код деце показао је да након 10 недеља физичких вежби долази до смањења маркера инфламације и смањења стреса након 8 недеља вежбања јоге (22).

Недавно истраживање испитивало је утицај физичке активности и исхране на квалитет живота и физичку кондицију код деце са ИБЦ. Примарни циљ тог истраживања, био је процена физичке кондиције изражена путем *VO2max* параметра који осликава кондицију тј. количину кисеоника коју организам може доставити ћелијама у јединици времена, а секундарни циљ био је процена физичке спремности, исходи које су пријавили пацијенти - квалитет живота, умор и страх од вежбања, клиничка активност болести и статус ухрањености. Испитаници су под надзором радили вежбе издржљивости (3 сета са 10-15 понављања) и персонализовани аеробни тренинг уз праћење срчане фреквенце у зонама 2, 3 и 4. Сви учесници добили су препоруку за дневни унос калорија измерену на основу *Rest Energy Expenditure (REE)* као и брошуру о здравој исхрани деце. Након 12 недеља истраживања *VO2max* се није значајно повећао, само је статистички значајно, $P < 0,001$, било повећање дистанце ходања за 40 м у односу на почетак. Повећала се стабилност трупа, снага и флексија кукова али не и других група мишића. Ниједно дете није морало да прекине испитивање због појаве симптома болести. Деца су пријавила побољшање квалитета живота и физичких функција али не значајно у односу на почетак, као и да се осећај умора није значајно променио, док су родитељи пријавили да су се опште здравље, физичко функционисање и породичне везе значајно побољшали у односу на контролни период као и умор. Страх од вежбања био је низак и код деце и код родитеља. Током периода испитивања нису примећене егзацербације болести. Што се тиче показатеља инфламације дошло је смањења ФК значајно, а ЦРП и седиментација су се смањили али не у значајној мери. Композиција тела и енергетски баланс су се повећали иако је разлика између калоријског уноса и потрошње била велика. Деца су требала да уносе више калорија и дошло је до повећања телесне масти мерене преко дебљине кожних набора.

Ово је прва студија која је истраживала ефекте интервенције физичке активности и исхране на широк скуп исхода код деце са ИБД. Деца и родитељи су је добро прихватили, вероватно због тога што су испитивања тј. вежбе као и савети о исхрани били персонализовани. Деца нису имала страх од вежбања и иако се *VO2max* није значајно променио деца су се боље осећала. Ова комбинована интервенција утицала је на пад вредности ФК и смањење активности болести. Деца су имала бољи имала бољи квалитет живота што је утицало и на бољу повезаност са родитељима.

Према *ESPEN* -у потребно је подстицати све пацијенте на тренинг издржљивости, док се пацијентима са смањеном мишићном снагом препоручују вежбе отпора.

8. ДИСКУСИЈА

Свесност да окружење, односно фактори спољашње средине утичу на патогенезу КБ подстакла је научнике да истраже утицај исхране на здравље црева. Садејство дисбиозе, емулгатора из хране, мутација гена и повећана пропустљивост црева могу довести до оштећења цревне мукозе и изазивање упале, доводећи тако до настанка Кронове болести. Присуство оралних манифестација болести, заједно с другим симптомима спречава пацијента да у потпуности прати дијету што за последицу има неадекватну нутритивну подршку. Малнутриција присутна код значајног броја оболелих за последицу може да има дефицит фолата, витамина А, Д и Б12, и минерала цинка, магнезијума, гвожђа и др. Потребно је редовно процењивати постојање неухрањености и код пацијената који су у ремисији (8). Код деце и адолесцената малнутриција негативно утиче на раст и развој. Ради побољшања развојног потенцијала се тада у нутритивној терапији препоручује повећан калоријски унос (6). Елиминационе дијете такође могу довести до дефицита минерала и витамина нарочито ако искључују целе групе намирница, због чега би се ови дијететски приступи требали спроводити периодично (5). Златни стандард за постављање дијагнозе КБ су колоноскопија и патохистолошка анализа узетог цревног исечка. Обзиром да се ради о инвазивној и скупој методи, у новије време се за дијагностику и праћење болести користи налаз ФК у столицу као биомаркера инфламације. Узорковање ФК је неинвазивно због чега је погодан и користи се у истраживањима утицаја промењеног режима исхране на ток КБ, односно на постизање ремисије.

Посматрани начини исхране за изазивање и одржавање ремисије КБ су различите елиминационе дијете. Боље разумевање утицаја и степена дијетног искључивања на клинички исход показали су *Suskid et al.* проспективном студијом упоређивања утицаја *SCD*, *MSCD* и целе хране код пацијената са активном КБ. Показало се да и њихова модификација нпр. *MSCD* у којој се користио и овас има своје позитивне ефекте. Разлог за то је вероватно веће присуство влакана у *MSCD*. Иако је 10 пацијената постигло ремисију у 12.недељи *ITT* и *PP* анализа нису показали очигледну разлику, а због малог узорка и непостојања контролне групе тестови значајности у овом истраживању нису рађени (23). Други радови су такође показали да је 28-дневним праћењем групе која је једном дневно јела овас у поређењу са групом која је добила опште препоруке о исхрани без специфичних додатака, имала мању учесталост егзацербација

Утицај исхране у постизању и одржавању ремисије код оболелих од Кронове болести

КБ него група са мањим уносом влакана (5). Свака од ових дијета довела је до смањења симптома али што је дијета била искључивија било је боље и смиривање упале.

У студији која је упоређивала *SCD* и МД код одраслих пацијената, у обе групе пацијенти су постигли клиничку ремисију болести у преко 40%. Али *SCD* није била супериорна иако је одговор ФК био већи. Према томе може се рећи да су неке рестрикције корисне али да се због лакоће припреме, доступности и других доказаних предности МД може бити први избор (15). Студија која је током 12 недеља спроведена на 54 деце која су имала умерен степен активности КБ упоређивала је успешност изазивања ремисије групе на МД (n=26) са групом на уобичајеној исхрани (n=28) и показала да је у 12.недељи ремисија у групи МД била већа и праћена мањим степеном активности болести $P=0,02$ (23).

ЕЕН је од стране *ESPEN* препоручена као прва линија нутритивне подршке у лечењу деце са благом до умереном формом КБ. ЕЕН може индуковати ремисију код око 75-85% деце, укључујући значајно мукозно зацељење и опадање вредности запаљенских биомаркера. Различите студије и мета анализе показале су једнак ефекат ЕЕН и кортикостероида у постизању ремисије. Клиничка ремисија варира од 71% до 92% након увођења ЕЕН у терапију код деце. Ове препоруке односе се на активну благу до умерену КБ без обзира на локацију запаљења. Раније истраживање из 2005. г. показало је да изоловано запаљење дебелог црева у КБ има значајно мању стопу ремисије након 8 недеља ЕЕН у односу на запаљење илеума (50% vs 92% $P=0,021$). Друга студија 2013.г. показала је да постоји одговор код 88% деце са илеоцекалним или запаљењем илеума у односу на 50% деце са запаљењем колона. Ипак новија истраживања не показују ову разлику клиничке ремисије ЕЕН код изоловане упале дебелог црева. Показало се такође да се корисне промене микробиома изазване ЕЕН редукују након поновног увођења обичне хране (24).

Поред тога ова дијета није палатабилна, па је пацијенти теже прихватају на дужи период, ограничавајући комплијансу и клиничку употребу. Ради тога се покушавају развити друге, алтернативне нутритивне стратегије које би пацијентима биле прихватљивије. Сами пацијенти ослушкујући своје тело покушавају да избегну храну која им не прија и може евентуално довести до погоршања. Најчешће су то зачињена, масна храна, млеко и заслађивачи. Идентификацијом хране која делује проинфламаторно и њеним искључивањем из употребе развијена је *CDED*. Истраживања су показала да *CDED* сама или у комбинацији *CDED* +ПЕН без значајне разлике доводе до ремисије. А при упоређивању ЕЕН и *CDED* +ПЕН друга група је имала бољу комплијансу и континуирану ремисију са добијањем на телесној тежини у

Утицај исхране у постизању и одржавању ремисије код оболелих од Кронове болести

12.недељи, *CDED* +ПЕН 89% vs ЕЕН 67%. (23). Након 12.недеља одржива ремисија, измене микробиома, одржавање нормалних вредности ЦРП и даље опадање ФК је било значајно боље у *CDED* +ПЕН групи (24). У последњих пет година више студија истраживало је утицај *CDED*, *CDED* +ПЕН и ЕЕН код деце са КБ и све су показале ефикасност у постизању ремисије (24,25). У последњим истраживањима *Suzbelek et al.* показана је успешност *CDED* и код одраслих (25). Друго истраживање упоређивало је *CDED* +ПЕН (n=21) наспрам само *CDED* (n=19) код одраслих са умерено активном КБ и дошло је до клиничке ремисије код 68% *CDED*+ПЕН за разлику од само 57% код *CDED*, $P=0,462$ (23).

Иако се код *CDED* + ПЕН део енергије добија из течних формула ПЕН је мање ефикасна јер је није рестриктивна те стога није добар избор за изазивање ремисије (26).

Последњи системски преглед *Ma et al.* такође су закључили да је међу 14 студија са 564 учесника клиничка ремисија уз *CDED* +ПЕН (OR = 7.86, 95% CI [1.85–33.40]) и ЕЕН (OR = 3.74, 95% CI [1.30–10.76]) значајно супериорнија од саме ПЕН. Као и да је толеранција *CDED* +ПЕН значајно већа од *EEN* (OR = 0.07, 95% CI [0.01–0.61])(28).

За ЕЕН као препоручен вид нутритивне терапије у акутној фази КБ код деце у нашој земљи доступни су производи два произвођача. Педијатријски пацијенти, за које су и истраживања показала и потврдила ефикасност ЕЕН, добијају их на рецепт за разлику од одраслих. Обзиром на потребу за вишенедељном конзумацијом течне хране, свеукупне тегобе и узраст постоји могућност избора неколико врста укуса. Пригодно узрасту ради се углавном о слатким укусима: ваниле, банане, чоколаде, јагоде. Касније, у фази ремисије, када се уводи чврста храна и уколико се спроводи ПЕН доступна је, у слободној продаји, за децу и одрасле формула коју је потребно према упутству припремити за употребу. Из перспективе пацијената и родитеља, ради боље адаптације на овај вид исхране било би пожељно имати и слани укус као алтернативу.

Погодна за примену, прихватљива и одржива алтернатива ЕЕН је и комбинација *CDED* +ПЕН, која као такође елиминациона дијета доводи до одлагања евентуалних других дијетних интервенција у ИБД. Систематски приказ *Li Zhang et al.* који је анализирао 14 студија показао је успешност МД у постизању ремисије КБ код деце, а код одраслих *CDED* је била упоредива са *CDED* +ПЕН у индукцији ремисије. Овај закључак изведен је према анализираној од стране *El Amrousy et al.* спроведеној студији са 54 педијатријска пацијента са благом до умереном активношћу КБ. У Групи на МД (n=26) ремисију је постигло 14 пацијената у поређењу са групом на уобичајеној исхрани (n=28) где је само 8 пацијената постигло ремисију након осам

Утицај исхране у постизању и одржавању ремисије код оболелих од Кронове болести

недеља ($p=0,04$), А до дванаесте недеље ремисија је била већа у групи МД што је било праћено и нижим PCDAI скором ($p= 0,02$). Код одрасле популације примећени су повољни исходи у три студије, а ендоскопска ремисија постигнута је у две студије. У ЦДЕД и ЦДЕД+ПЕН студији 29 од 44 пацијента имало је на почетку процењен *Simple endoscopic score for Crohn disease (SES-CD)* скор, од њих код 22 пацијента упоређена је колоноскопија у 24. недељи која је показала да је медиана *SES-CD* скорa редукована за 5 поена од почетне вредности код свих пацијената $p= 0,0025$, при чему није било значајне разлике у уделу пацијената који су постигли ендоскопску ремисију између две групе ($p=0,7047$). Друга судија процењивала је ендоскопски одговор на стриктно органску храну са црвеним месом налазећи побољшање интестиналних лезија ($p= 0,027$) у поређењу са контролном групом (23).

Уколико пацијенти пријаве смањење квалитета живота, умор, депресију или анксиозност лекари би могли на индивидуалној основи разговарати са пацијентом о увођењу физичке активности све док не буду доступне смернице специфичне за болест (29). У проспективној кохортној студији са 1857 пацијената са ИБЦ, *Jones* и колеге приметили су да је виши ниво вежбања био независно повезан са 24-32% мањим ризиком од симптоматског релапса код пацијената у ремисији дужи од 6 месеци. Експерти препоручују одржавање активног животног стила и пријатне активности са вежбама умереног интензитета издржљивости и вежби отпора, током 30 минута дневно три пута недељно код пацијената са благом до умереном ИБЦ (29,30).

Након ремисије постигнуте применом ЕЕН током 8 недеља, једна обсервациона студија проучавала је децу узраста 3-17г. с новопостављеном дијагнозом КБ или релапсом. Узорци столице узимани су између 15 и 30 дана или у најпогодније време за пацијента током ране фазе поновног узимања хране а након постигнуте ремисије ЕЕН. Пацијенти су водили дневник уноса хране укључујући ПЕН 3 дана пре остављања узорака столице. Они су били подељени у две једнаке групе на основу вредности ФК, медијана концентрације ФК била је 900 mg/kg, група А имала је вредности ФК веће од 1181 mg/kg а група Б мање од 411 mg/kg. Група А уносила је значајно више влакана, протеина, фосфора као и житарица са глутеном док је унос производа од житарица такође био већи али не значајно. Анализа резултата ове студије је показала умерено снажну позитивну корелацију нивоа ФК и уноса протеина, црвеног и процесуираног меса, месних прерађевина, тиамина, ниацина и безалкохолних пића. Односно дијетна схема са већим уносом меса и житарица била је повезана са већим нивоом ФК. Док је дијетна схема која је укључивала додатно воће и јаја показала инверзну (заштитну) корелацију са нивоом ФК. Ниво бутирата који настаје као крајњи продукт ферментације

Утицај исхране у постизању и одржавању ремисије код оболелих од Кронове болести

дијетних влакана био је значајно виши у групи А са већим ФК. Овај податак у супротности је с раније описаном заштитном улогом влакана. Тако да улога влакана у развоју КБ остаје нејасна. Међутим укупна анализа 61 ентералне формуле показала је да мање од 20% ових формула садржи влакна што говори да недостатак влакана нема штетан ефекат на активност болести. Ови подаци сугеришу да улога бутирата у току болести захтева даља истраживања. Ова студија је по први пут показала да је исхрана богата дијетним влакнима, протеинима и црвеним процесуираним месом повезана са вишим нивоима интестиналне инфламације након ране реиндукције хране код деце са КБ после ЕЕН (30).

На квалитет живота ових пацијената утиче и квалитет сна. У проспективној студији сви пацијенти са симптоматски активном болешћу имали су лош квалитет сна у поређењу са 73% оних у мирној фази. А поремећај сна независно је био повезан са 1,6-2 пута већим ризиком од погоршања болести током 6 месеци код 651 оболелог од КБ који је био у ремисији. Познато је да стресни животни догађаји воде већем ризику од развоја ИБЦ. Једна проспективна кохортна студија показала је да су пацијенти са већом перцепцијом стреса и неадекватним суочавањем са стресом имали краће време до релапса болести. Пушење је такође у вези с тежим обликом болести који од инфламације води пенетрирајућој и стенозирајућој форми. Пушачи имају 56-85% погоршања КБ и 54-68% већи ризик од потребе за операцијом. Док метаанализе показују да нема значајне разлике између непушача и бивших пушача у ризику од погоршања болести и првих или поновних хирушких операција (31).

9. ЗАКЉУЧАК

Досадашњи подаци показују да Кронова болест настаје комбинацијом различитих фактора: гена, имунског система, спољашне средине, исхране. Исхрана дијететским манипулацијама има важну улогу у лечењу КБ јер утиче на метаболичке путеве, експресију гена и састав микробиома. Актуелна истраживања показала су да различите дијетне интервенције ублажавају клиничке симптоме, смањују инфламаторно оптерећење и побољшавају клиничку слику и квалитет живота оболелих. У питању су углавном елиминационе дијете осим МД, од којих је ЕЕН најискључивија. Заједничко им је да се у свакој, а нарочито у акутној фази КБ избегава процесуирана и храна са присутним адитивима, а разликују се по врсти преовлађујућих намирница. Према садашњим водичима само је ЕЕН препоручена у индукцији ремисије код деце са тек постављеном дијагнозом КБ. Она изазива клиничку ремисију код приближно 80% пацијената и подстиче зарастање црева. Уколико пацијент нема довољну толерабилност за

Утицај исхране у постизању и одржавању ремисије код оболелих од Кронове болести

ЕЕН најпогоднија је затим *CDED* +ПЕН. Обзиром да се *SCD* и МД састоје од палатабилне хране без прерађеног ентералног удела њихова ефикасност у постизању ремисије иако постоји је мања од предходних врста дијета. За одржање стабилне ремисија најпогоднија би била *CDED* +ПЕН. Међутим, још увек не постоји једна дијета која би се могла препоручити свим оболелима. Увођење елиминационих дијета код ИБЦ без претходно потврђене интолеранције на храну према *ESPEN*-у може бити штетно. Идеја да се као у *CDED* искључи храна која делује проинфламаторно на цревну слузницу као и да се у дијети користи регуларна непроцесуирана храна, доприноси бољој толеранцији на овај режим исхране. Утицај нових технологија у виду функционалне хране и деловања хране на гене је поље истраживања нутригеномике чији развој се тек очекује. Очекује се да даља истраживања и укључивање исхране и дијететских интервенција у лечење пацијената могу допринети промени тока ИБЦ.

За сада постоје опште препоруке да се избегава процесуирана храна, храна са адитивима и високим садржајем засићених и транс масних киселина. Без обзира да ли се ради о примарној дијетној интервенцији као што су ЕЕН, ПЕН, *SCD*, *CDED* или секундарној као што је МД важно је направити индивидуални план за сваку оболелу особу. Осим исхране потребно је радити на побољшању квалитета и стила живота ових особа.

Дијета	Компоненте	Механизам	Студије
ЕЕН	Ексклузивна формула-течна дијета	Искључује потенцијално штетну храну, Модулира имуни одговор, мења микробиом, штити цревну баријеру	Нема разлике у ефикасности елементарних и неелементарних формула, ЕЕН је супериорнија од кортикостероида код деце (4)
<i>SCD</i>	Моносахариди, свеже воће, поврће, непроцесуирано месо, јогурт орашаста, сир	Смањује раст проинфламаторних бактерија, смањење интестиналне инфламације мењањем фекалног микробиома.	Смањење активности болести код деце са КБ [11,]. <i>SCD</i> се не разликује од МД у индукцији ремисије код одраслих са КБ (15)
МД	Нема искључивања намирница	Делује антиинфламаторно, повећава <i>SCFA</i>	Утицај МД на пацијенте ИБЦ 14
<i>CDED</i>	Обавезна храна + 50%- 25% полимерних формула	Избегава се храна која делује проинфламаторно. Унос протеина и резистентног скроба	Ревизијски приказ <i>CDED</i> код деце(18)
ПЕН	Цела храна + 50%- 25% полимерне формуле	Да се искористе позитивни ефекти ЕЕН	Анализа различитих нутритивних стратегија код деце са КБ (17)
Дијета с мало црвеног меса	Мало црвеног меса	Смањење уноса масти	Студија на одраслим са КБ (21)

Табела 5. Сумарни приказ описаних дијета

10. ЛИТЕРАТУРА

1. Cushing K, Higgins PDR. Management of Crohn Disease: A Review. *JAMA*. 2021 Jan 5;325(1):69-80. doi: 10.1001/jama.2020.18936. PMID: 33399844; PMCID: PMC9183209.
2. Szczubelek, M., Pomorska, K., Korólczyk-Kowalczyk, M., Lewandowski, K., Kaniewska, M., & Rydzewska, G. (2021). Effectiveness of Crohn's Disease Exclusion Diet for Induction of Remission in Crohn's Disease Adult Patients. *Nutrients*, 13(11), 4112. <https://doi.org/10.3390/nu13114112>
3. Cucinotta U, Romano C, Dipasquale V. Diet and Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 2021 Feb 17;13(2):655. doi: 10.3390/nu13020655. PMID: 33671453; PMCID: PMC7922138.
4. Bischoff, S. C., Escher, J., Hébuterne, X., Klęk, S., Krznaric, Z., Schneider, S., Shamir, R., Stardelova, K., Wierdsma, N., Wiskin, A. E., Forbes, A., Montoro, M., & Burgos Peláez, R. (2022). Guía ESPEN: Nutrición clínica en la enfermedad inflamatoria intestinal [ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease]. *Nutricion hospitalaria*, 39(3), 678–703. <https://doi.org/10.20960/nh.03857>
5. Godala, M., Gaszyńska, E., Zatorski, H., & Małecka-Wojcieszko, E. (2022). Dietary Interventions in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*, 14(20), 4261. <https://doi.org/10.3390/nu14204261>
6. Caio, G., Lungaro, L., Caputo, F., Zoli, E., Giancola, F., Chiarioni, G., De Giorgio, R., & Zoli, G. (2021). Nutritional Treatment in Crohn's Disease. *Nutrients*, 13(5), 1628. <https://doi.org/10.3390/nu13051628>
7. Serrano Fernandez, V., Seldas Palomino, M., Laredo-Aguilera, J. A., Pozuelo-Carrascosa, D. P., & Carmona-Torres, J. M. (2023). High-fiber diet and Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 15(14), 3114. <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/14/3114>
8. O'Sullivan, M., & O'Morain, C. (2006). Nutrition in inflammatory bowel disease. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 20(3), 561-573. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2006.03.001>
9. Reznikov, E. A., & Suskind, D. L. (2023). Current Nutritional Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Improving Clinical Remission Rates and Sustainability of Long-Term Dietary Therapies. *Nutrients*, 15(3), 668. <https://doi.org/10.3390/nu15030668>
10. Khaki-Khatibi, F., Qujeq, D., Kashifard, M., Moein, S., Maniati, M., & Vaghari-Tabari, M. (2020). Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 510, 556–565. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.08.025>

11. Suskind, D. L., Lee, D., Kim, Y. M., Wahbeh, G., Singh, N., Braly, K., Nuding, M., Nicora, C. D., Purvine, S. O., Lipton, M. S., Jansson, J. K., & Nelson, W. C. (2020). The Specific Carbohydrate Diet and Diet Modification as Induction Therapy for Pediatric Crohn's Disease: A Randomized Diet Controlled Trial. *Nutrients*, 12(12), 3749. <https://doi.org/10.3390/nu12123749>
12. de Castro, M. M., Pascoal, L. B., Steigleder, K. M., Siqueira, B. P., Corona, L. P., Ayrizono, M. D. L. S., ... & Leal, R. F. (2021). Role of diet and nutrition in inflammatory bowel disease. *World journal of experimental medicine*, 11(1), 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7852575/>
13. Guasch-Ferre, M., Willett, W. C., (2021). The Mediterranean diet and health: a comprehensive overview. *Journal of Internal Medicine*. 290;549566. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34423871/>
14. Chicco, F., Magrì, S., Cingolani, A., Paduano, D., Pesenti, M., Zara, F., Tumbarello, F., Urru, E., Melis, A., Casula, L., Fantini, M. C., & Usai, P. (2021). Multidimensional Impact of Mediterranean Diet on IBD Patients. *Inflammatory bowel diseases*, 27(1), 1–9. <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa097>
15. Lewis, J. D., Sandler, R. S., Brotherton, C., Brensinger, C., Li, H., Kappelman, M. D., Daniel, S. G., Bittinger, K., Albenberg, L., Valentine, J. F., Hanson, J. S., Suskind, D. L., Meyer, A., Compher, C. W., Bewtra, M., Saxena, A., Dobes, A., Cohen, B. L., Flynn, A. D., Fischer, M., ... DINE-CD Study Group (2021). A Randomized Trial Comparing the Specific Carbohydrate Diet to a Mediterranean Diet in Adults With Crohn's Disease. *Gastroenterology*, 161(3), 837–852.e9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.05.047>
16. Popa, S. L., Pop, C., & Dumitrascu, D. L. (2020). Diet Advice for Crohn's Disease: FODMAP and Beyond. *Nutrients*, 12(12), 3751. <https://doi.org/10.3390/nu12123751>
17. Verburgt, C. M., Ghiboub, M., Benninga, M. A., de Jonge, W. J., & Van Limbergen, J. E. (2021). Nutritional Therapy Strategies in Pediatric Crohn's Disease. *Nutrients*, 13(1), 212. <https://doi.org/10.3390/nu13010212>
18. Sigall Boneh R, Westoby C, Oseran I, Sarbagili-Shabat C, Albenberg LG, Lionetti P, Manuel Navas-López V, Martín-de-Carpi J, Yanai H, Maharshak N, Van Limbergen J, Wine E. The Crohn's Disease Exclusion Diet: A Comprehensive Review of Evidence, Implementation Strategies, Practical Guidance, and Future Directions. *Inflamm Bowel Dis*. 2024 Oct 3;30(10):1888-1902. doi: 10.1093/ibd/izad255. PMID: 37978895; PMCID: PMC11446999. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37978895/>
19. Zhang Z, Zhang H, Chen T, Shi L, Wang D, Tang D. Regulatory role of short-chain fatty acids in inflammatory bowel disease. *Cell Commun Signal*. 2022 May 11;20(1):64. doi: 10.1186/s12964-022-00869-5. PMID: 35546404; PMCID: PMC9097439. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35546404/>

20. Ghiboub, M., Boneh, R. S., Sovran, B., Wine, E., Lefèvre, A., Emond, P., Verburgt, C. M., Benninga, M. A., de Jonge, W. J., & Van Limbergen, J. E. (2023). Sustained Diet-Induced Remission in Pediatric Crohn's Disease Is Associated With Kynurenine and Serotonin Pathways. *Inflammatory bowel diseases*, 29(5), 684–694. <https://doi.org/10.1093/ibd/izac262>
21. Albenberg, L., Brensinger, C. M., Wu, Q., Gilroy, E., Kappelman, M. D., Sandler, R. S., & Lewis, J. D. (2019). A Diet Low in Red and Processed Meat Does Not Reduce Rate of Crohn's Disease Flares. *Gastroenterology*, 157(1), 128–136.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.015>
22. Scheffers, L. E., Vos, I. K., Utens, E. M. W. J., Dieleman, G. C., Walet, S., Escher, J. C., van den Berg, L. E. M., & Rotterdam Exercise Team (2023). Physical Training and Healthy Diet Improved Bowel Symptoms, Quality of Life, and Fatigue in Children With Inflammatory Bowel Disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 77(2), 214–221. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003816>
23. Zhang JL, Vootukuru N, Niewiadomski O. The effect of solid food diet therapies on the induction and maintenance of remission in Crohn's disease: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2024 Aug 6;24(1):250. doi: 10.1186/s12876-024-03315-7. PMID: 39107691; PMCID: PMC11302831. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11302831/>
24. Vuijk SA, Camman AE, de Ridder L. Considerations in Paediatric and Adolescent Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2024 Oct 30;18(Supplement_2):ii31-ii45. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjae087. PMID: 39475081; PMCID: PMC11523044. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39475081/>
25. Xu D, Peng Z, Li Y, Hou Q, Peng Y, Liu X. Progress and Clinical Applications of Crohn's Disease Exclusion Diet in Crohn's Disease. *Gut Liver*. 2024 May 15;18(3):404-413. doi: 10.5009/gnl230093. Epub 2023 Oct 16. PMID: 37842728; PMCID: PMC11096903. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37842728/>
26. Cucinotta U, Romano C, Dipasquale V. Diet and Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 2021 Feb 17;13(2):655. doi: 10.3390/nu13020655. PMID: 33671453; PMCID: PMC7922138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33671453/>
27. Ma J, Chong J, Qiu Z, Wang Y, Chen T, Chen Y. Efficacy of different dietary therapy strategies in active pediatric Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *PeerJ*. 2024 Dec 13;12:e18692. doi: 10.7717/peerj.18692. PMID: 39686992; PMCID: PMC11648686. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11648686/>
28. Correia I, Oliveira PA, Antunes ML, Raimundo MDG, Moreira AC. Is There Evidence of Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) in Remission of Active Disease in Children and Adults? A Systematic Review. *Nutrients*. 2024 Mar 28;16(7):987. doi: 10.3390/nu16070987. PMID: 38613020; PMCID: PMC11013840. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38613020/>
29. Maitreyi Raman, Vidya Rajagopalan, Sandeep Kaur, Raylene A Reimer, Christopher Ma, Subrata Ghosh, Jeff Vallance, Physical Activity in Patients With Inflammatory Bowel Disease:

A Narrative Review, *Inflammatory Bowel Diseases*, Volume 28, Issue 7, July 2022, Pages 1100–1111, <https://doi.org/10.1093/ibd/izab218>

30. Gkikas K, Logan M, Nichols B, Ijaz UZ, Clark CM, Svolos V, Gervais L, Duncan H, Garrick V, Curtis L, Buchanan E, Cardigan T, Armstrong L, Delahunty C, Flynn DM, Barclay AR, Tayler R, Milling S, Hansen R, Russell RK, Gerasimidis K. Dietary triggers of gut inflammation following exclusive enteral nutrition in children with Crohn's disease: a pilot study. *BMC Gastroenterol.* 2021 Dec 3;21(1):454. doi: 10.1186/s12876-021-02029-4. PMID: 34861829; PMCID: PMC8642954. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34861829/>
31. Rozich JJ, Holmer A, Singh S. Effect of Lifestyle Factors on Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol.* 2020 Jun;115(6):832-840. doi: 10.14309/ajg.0000000000000608. PMID: 32224703; PMCID: PMC7274876. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7274876/>