

La Nutrizione Artificiale nelle malattie infiammatorie intestinali



Ann. Ital. Chir., LXXV, 6, 2004

**G.L. Ansaldo, E. Varaldo, M. Assalino,
G. Borgonovo**

Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Chirurgia, Scienze Morfologiche
e Metodologie integrate
U.O. Chirurgia Generale a Ind. Endocrino
Direttore: Prof. G. Torre

Introduzione

Per Malattie Infiammatorie Intestinali (IBD) si intendono due forme di patologia infiammatoria cronica intestinale: il Morbo di Crohn (MC) e la Rettocolite Ulcerosa (RCU). Tali patologie, per quanto di solito identificabili con differenti caratteristiche anatomopatologiche e di sede clinica di malattia del tubo gastroenterico, spesso pongono difficoltà diagnostiche per quanto riguarda la loro distinzione e in ogni caso hanno origini fisiopatologiche simili e per certi versi ancora oscure. Nell'80% dei casi il MC coinvolge il piccolo intestino, particolarmente l'ultimo tratto dell'ileo, anche se non si possono escludere localizzazioni lungo qualsiasi tratto del tubo digerente. La RCU predilige al contrario la porzione terminale del grosso intestino, anche se nei casi di maggior estensione può presentarsi come pancolite.

Notevoli sono le implicazioni nutrizionali comuni sia fisiopatologiche che cliniche, soprattutto presenti nel MC, considerate le sue sedi più frequenti e la precocità di insorgenza che può implicare severi ritardi di accrescimento in età pediatrica. Questo è il motivo per cui si preferisce trattare le due forme morbose insieme, nella più ampia accezione delle malattie croniche infiammatorie intestinali.

Razionale del supporto nutrizionale nelle IBD

L'interesse della Nutrizione Artificiale nelle IBD deriva

Abstract

ARTIFICIAL NUTRITION IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Malnutrition is often a major clinical problem in patients affected by IBD. Assessment of nutritional status should be routinely carried out in these patients and, in case of severe malnutrition, artificial nutrition should be used.

In ulcerative colitis and in Crohn disease localized to colonic segments both Parenteral Nutrition (PN) and Enteral Nutrition (EN) have similar results as support treatments but they have no primary therapeutic effects and then they are indicated only in case of severe malnutrition and/or when a surgical procedure is planned.

Some theoretical advantages derived from supplementation of short chain fatty acids and ω^3 -series is still debated.

More evident are the advantages of nutritional support in Crohn enteritis. Both PN and EN have a role as a primary therapy capable to induce remission although these results are not prolonged in time when nutrition is not associated with pharmacological treatments.

Experiments of pharmaco-nutrition with glutamine and fish fatty acid have to be validated in the clinical practice. In case of integrity of the small bowel and tolerance of the patient, EN is preferable to PN for its lower costs and reduced related complications.

PN is still indicated in more severe cases or in acute phase when the need of restoring rapidly the hydroelectrolytic and nitrogen/caloric balance prevails.

Key words: Nutrition, malnutrition, inflammatory bowel disease, enteral nutrition, parenteral nutrition.

sia dall'eziopatogenesi (1), peraltro ancora poco chiara, che coinvolge anche fattori alimentari, sia dalle conseguenze malnutrizionali che tali patologie determinano. L'eziopatogenesi delle IBD riguarda una risposta immunitaria patologica della parete intestinale di soggetti geneticamente predisposti a fattori scatenanti intrinseci o estrinseci, come particolari antigeni alimentari o batteri. L'alterazione della barriera mucosa che ne consegue viene auto-mantenuta dal persistere della flogosi, mediata da macrofagi, linfociti e neutrofili, stimolata dalla continua esposizione antigenica. L'amplificazione periodica della flogosi giustifica i periodi di riacutizzazione della malattia e le sue

complicanze, attraverso l'azione di mediatori della flogosi. Fattori patogenetici importanti nel determinismo del danno tissutale sono costituiti dalla riduzione del flusso splancnico e da danni provocati da citochine, metaboliti dell'acido arachidonico e radicali liberi. È stata dimostrata anche una ridotta disponibilità di nutrienti antiossidanti come la glutamina, e le vitamine A, C ed E. La riduzione dell'apporto dietetico comporterebbe una riduzione dell'enterotrofismo favorito dalla glutamina e dagli acidi grassi a corta catena, come anche si può verificare una riduzione della sensibilità dell'enterocita ai nutrienti trofici o una resistenza all'azione dell'ormone della crescita (GH) in età pediatrica. Per questo si considerano importanti anche alcune abitudini dietetiche che riguardano l'assunzione di zuccheri raffinati, cereali, fibre, latte, certe proteine e l'alterato rapporto ω^3/ω^6 dei grassi nello scatenare e modulare la malattia (2, 4).

Le conseguenze nutrizionali delle IBD portano a loro volta a frequenti stati di malnutrizione cronica evidenziati nei pazienti adulti dalla perdita di peso dal 23 all'85% a seconda della severità della malattia (5) ed in età pediatrica da riduzione dello sviluppo (fino all'85% nel MC e al 65% nella RCU). Deficit nutrizionali sono più comuni nel MC del piccolo intestino piuttosto che nella RCU (6, 7). I meccanismi che conducono alla malnutrizione sono vari. La riduzione dell'apporto orale calorico-proteico è giustificato dall'anoressia, dalla nausea e dal vomito per stato di subocclusione, dalla reazione al dolore correlato all'assunzione del cibo, dalle prescrizioni di diete restrittive e dagli effetti collaterali della terapia medica. Il malassorbimento (raro nella RCU) può diventare la causa prevalente di malnutrizione nella malattia ileale diffusa, nelle estese resezioni intestinali che portano alla sindrome da intestino corto, nell'alterazione del circolo enteroepatico dei sali biliari con riduzione dell'assorbimento di grassi, nei quadri di dismicrobismo intestinale e in presenza di fistole entero-enteriche prossimali. Nei periodi di riaccutizzazione del MC o della RCU si può verificare una perdita intraluminale per essudazione di nutrienti, proteine, sali minerali e liquidi, per alterazioni estese ed importanti della barriera mucosa. Si associa, specialmente nella RCU, anemia per emorragie. Ultimo fattore determinante malnutrizione è l'aumento delle richieste calorico-proteiche da accelerato metabolismo basale dovuto allo stato infiammatorio intestinale e alla comparsa di febbre e sepsi, non compensato da una sua riduzione come si osserverebbe in pazienti malnutriti in corso di digiuno prolungato. Inoltre l'uso degli steroidi favorisce lo stato catabolico e la riduzione della crescita in età pediatrica.

Queste considerazioni ci portano a sottolineare l'importanza di un'attenzione particolare nel rilievo precoce e continuativo dello stato nutrizionale dei pazienti affetti da IBD, dal semplice calo ponderale associato al dosaggio dell'albumina sierica alle più complesse valutazioni di indici bioumorali (dosaggio plasmatico di transferrina, RBP) ed immunologici correlati (linfocitemia, skin

tests). La malnutrizione talvolta può costituire l'esordio clinico più o meno occulto della malattia.

Indicazioni all'uso della Nutrizione Artificiale

Può avere un doppio significato: possibilità di terapia primaria nel tentativo di una correzione fisiopatologica della malattia per ottenere remissioni delle fasi acute e/o costituire una terapia di supporto negli stati di malnutrizione cronica o profilassi degli stessi nelle fasi acute o perioperatorie di tale patologia. Ancora oggi i risultati clinici della terapia nutrizionale nelle IBD, nonostante i numerosi lavori reperibili in letteratura durante gli ultimi dieci anni, sono spesso controversi, soprattutto per quanto riguarda la RCU. Pochi sono gli studi prospettici randomizzati e controllati che hanno permesso metanalisi in grado di definire sicure e definite linee guida sull'argomento (8, 9). Questo è dovuto soprattutto alla difficoltà di paragonare campioni omogenei di pazienti con analoga severità clinica di malattia, distinguendo la naturale evoluzione clinica dagli effetti della terapia farmacologica e/o nutrizionale. Questo è vero tanto che i principali trattati di Chirurgia considerano poco efficace la terapia nutrizionale nelle IBD rispetto a quella farmacologica e chirurgica: Sabiston sostiene che la nutrizione parenterale come terapia primaria non abbia efficacia accertata nel MC.

In pratica la terapia nutrizionale nelle IBD si avvale di tre vie di somministrazione diverse, orale, enterale e parenterale, la cui utilità di impiego varia a seconda della sede anatomica e della fase clinica della malattia, in presenza o meno di complicanze. Inoltre, la nutrizione parenterale o enterale potrà essere totale se esclusiva o d'appoggio se integrata ad altra modalità di somministrazione. Nei casi in cui ci si avvale della terapia chirurgica, la nutrizione clinica perioperatoria ricalcherà le indicazioni tipiche della chirurgia ileo-colica.

La dieta nelle IBD

Non esiste un protocollo dietetico preciso per pazienti affetti da IBD. Nelle fasi di quiescenza un adeguato stato nutrizionale va mantenuto con normale assunzione proteico-calorica a dieta libera. Talune restrizioni dietetiche possono essere necessarie sulla base di intolleranze individuali (dieta ricca o povera di scorie, povera di zuccheri raffinati e lattosio (11). Può essere utile piuttosto l'integrazione orale o parenterale di talune deficienze identificate (ferro, calcio, Vit. B12, oligoelementi).

Gli obiettivi di una vera e propria Nutrizione Artificiale nelle IBD dovrebbero essere quelli, come terapia di supporto, di mantenere o ripristinare un'adeguata nutrizione calorico-proteica e, come terapia primaria, di indurre la remissione della malattia in fase acuta mantenendola in quiescenza, riducendo le indicazioni chirurgiche

o l'estensione delle resezioni intestinali. Inoltre dovrebbe contribuire a ridurre le complicanze post-operatorie, nell'ambito delle indicazioni alla nutrizione artificiale peri-operatoria.

La Nutrizione Parenterale Totale (NPT) nelle IBD

Lo scopo della NPT sarebbe quello di mettere a riposo l'intestino patologico, fornendo direttamente il supporto calorico-proteico necessario al paziente, soprattutto nel periodo di digiuno forzato peri-operatorio. La teoria del digiuno permetterebbe alla NPT di essere utilizzata come terapia primaria nelle fasi acute di IBD riducendo la presenza di antigeni e batteri nell'intestino, la peristalsi e le secrezioni digestive, procurando quindi un miglioramento dei sintomi, interrompendo l'automantenimento della flogosi (12). In realtà il ruolo benefico del riposo intestinale è stato messo in discussione, ritenendolo non necessario per ottenere la remissione della malattia. Sia nella RCU che nel MC, in terapia con corticosteroidi, la percentuale di remissione (60-70%) è simile sia nel caso del proseguimento dell'alimentazione orale che di NPT, soprattutto nel lungo periodo. Solo quest'ultima peraltro riesce a mantenere un buono stato nutrizionale (13, 14). Comunque la NPT risulta meno efficace nella RCU e nel MC colico che in quello ileale (15). Inoltre un lungo periodo di esclusiva NPT può creare alterazioni notevoli alla parete intestinale (atrofia mucosa, traslocazione batterica, colestasi intraepatica, disfunzioni macrofagiche). La NPT risulta costosa, tende a prolungare il ricovero ospedaliero e può esporre alle tipiche complicanze settiche, metaboliche o quelle legate al posizionamento dell'accesso venoso centrale, rispetto all'alternativa Nutrizione Enterale.

Classiche indicazioni alla NPT rimangono le fasi particolarmente acute dell'IBD in pazienti malnutriti con dolenzia addominale ed episodi subocclusivi (16), non tolleranti la Nutrizione Enterale, o da sottoporre ad interventi chirurgici che necessitino di almeno 5 giorni di digiuno postoperatorio. Al contrario taluni contestano l'utilità della nutrizione artificiale preoperatoria nel MC anche ai fini di recupero nutrizionale, riduzione delle complicanze postoperatorie e dell'estensione delle resezioni necessarie (17). La NPT può avere un ruolo nelle forme resistenti ai cortisonici (18) e nel tentativo di posporre l'esigenza dell'intervento chirurgico anche in taluni casi di megacolon tossico. Nelle forme refrattarie, la remissione nel MC si ottiene in circa il 60% dei casi, ma in meno del 50% si ottengono remissioni durature, osservando miglioramenti della canalizzazione nel 75%, riduzione di masse flogistiche nell'82%, guarigione di fistole nel 62% e buoni risultati in termini di riduzione dei parametri di flogosi e di recupero di quelli nutrizionali (19). Peraltro i vari risultati raccolti in letteratura sono scarsamente paragonabili data la variabilità dei campioni trattati, le varie definizioni di remissione e reci-

diva di malattia, l'eventuale contemporaneità di terapia farmacologica (5, 15, 20, 22). Rimane discussa l'indicazione della NPT nel trattamento conservativo di fistole prossimali entero-enteriche o entero-cutanee (buoni risultati iniziali nel 44% dei casi) e di lesioni perianali: generalmente richiedono un trattamento chirurgico risolutivo.

Indispensabile è la NPT domiciliare nel trattamento nutrizionale di supporto dei pazienti pluriresecati con sindrome da intestino corto (<50-100 cm di digiuno).

La Nutrizione Enterale (NE) nelle IBD

Da quando è stato superato il problema del riposo intestinale nel trattamento dell'IBD, soprattutto la NE è stata indicata come supporto nutrizionale nei pazienti malnutriti o come terapia primaria nelle fasi acute di malattia. La via di somministrazione può essere semplicemente orale o tramite sondino sottile naso-digiunale o mediante digiunostomia o gastrostomia per-cutanea. Le soluzioni a disposizione possono essere polimeriche (più palatabili e meno costose) o semi-elementari od elementari (più specifiche nei casi di malassorbimento e/o sindrome da intestino corto). A pari se non superiore efficacia nutrizionale rispetto alla NPT (23), la NE è meno costosa ed espone a minori complicanze specifiche, a parte quelle che condurrebbero ad intolleranza da parte del paziente come: diarrea, flatulenza, coliche dolorose, reflusso gastroesofageo e fastidio da parte del sondino (24).

L'indicazione all'uso della NE d'appoggio nel paziente malnutrito è ben chiara nella sua utilità nel trattamento dei deficit di crescita in età pediatrica da MC, anche per contrastare gli effetti della terapia cortisonica. L'utilizzo della NE supplementare durante il periodo notturno domiciliare provvede al ripristino del normale stato nutrizionale e favorisce la ripresa della crescita senza incidere sull'attività quotidiana dei piccoli pazienti.

L'uso della NE nel MC come terapia primaria nelle fasi acute di malattia è ancora controversa (25), nonostante sia dimostrata una sua utilità nel migliorare lo stato nutrizionale e ridurre la flogosi intestinale (26). La composizione lipidica della NE include l'acido oleico monoinsaturo, non precursore dell'acido arachidonico, mentre le diete orali sono ricche di acido linoleico. Talora la malattia può beneficiare anche della NE in caso di resistenza alla terapia farmacologica. Peraltro studi metabolici indicano la superiorità della terapia farmacologica rispetto alla sola NE (OR medio 0,35 per NE versus steroidi), di cui si considerano i benefici come riferibili soltanto al supporto nutrizionale (27, 31). Comunque la percentuale di remissioni tardive con l'uso della NE vs placebo sono significativamente più alte nel MC a gravità moderata (dal 20 al 40%), mentre nelle forme acute si ottiene fino al 68% di remissioni precoci. L'efficacia della NE, come della NPT, è anche proporzionale alla localizzazione della malattia: è ridotta nel-

le forme di MC diffuse o localizzate al colon o in regione perianale. Gli scarsi risultati in termini di remissioni ottenute nella RCU escludono il ruolo di terapia primaria, oltre a quella nutrizionale, della NE in tale patologia (32, 33). Sono state segnalate osservazioni di utilità della dieta ricca di fibre per mantenere in remissione più a lungo la malattia (26).

La preferenza all'uso delle diete elementari avrebbe il suo razionale nella capacità di ridurre lo stimolo antigenico e quindi infiammatorio, per la loro assorbibilità lungo il digiuno prossimale, permettendo il riposo funzionale del tratto ileale distale e colico, eventualmente più coinvolti dalla malattia, riducendo la carica batterica e la permeabilità intestinale (34, 35). Peraltro studi comparativi (36, 37) negano la possibilità di migliori risultati con l'uso di diete elementari versus le polimeriche, anche se le prime pare ottengano remissioni più precoci. Al contrario le diete polimeriche dovrebbero essere preferite per il minor costo, migliore palatabilità, tolleranza e azione immunomodulante (36). Hanno dimostrato in recenti studi un effetto terapeutico primario superiore a quello steroideo (39).

La moderna farmaconutrizione può offrire ulteriori spunti di interesse per quanto riguarda l'uso della NE nelle IBD. Sulla base delle conoscenze fisiopatologiche della malattia esistono nutrienti particolarmente poco antigenici e che vantano proprietà immunomodulatrici e ad azione trofica sulla mucosa enterica (40). L'arricchimento delle soluzioni enterali con tali sostanze potrebbe incrementare i risultati ottenuti mediante tale procedura.

La Glutamina è considerata il principale "carburante" degli enterociti digiunali. Può diventare un aminoacido relativamente essenziale per aumentato fabbisogno in particolari situazioni cataboliche e di flogosi enterica come nella MC, rendendosi necessarie dosi supplementari nelle soluzioni nutritive. Nonostante questo razionale, non è stata ancora dimostrata la sua efficacia terapeutica nelle IBD (41, 42).

Gli Acidi Grassi a Corta Catena (SCFA) costituiscono la principale fonte di energia del colocolita, stimolano la proliferazione cellulare, il flusso splancnico e l'assorbimento di acqua e sali dal lume enterico. Nonostante ciò il ruolo di tali nutrienti nella RCU è tuttora contraddittorio (43, 44).

Gli Acidi Grassi ω^3 derivati dall'olio di pesce determinano una competizione enzimatica riducendo la sintesi dei potenti mediatori della flogosi derivati dall'acido arachidonico (45). È stato osservato un miglioramento clinico, endoscopico e istologico nelle IBD trattate per via parenterale o enterale con supplementi di Acidi Grassi ω^3 , con maggior efficacia e precocità di risultati nella NPT (46, 48).

Per concludere va sottolineata la recente dimostrazione dell'importante ruolo dell'immunonutrizione enterale perioperatoria (NE arricchita con Arginina, Acidi Grassi ω^3 e RNA) in caso di malnutrizione nella riduzione del-

le complicanze postoperatorie, soprattutto settiche. Tali studi effettuati sulla chirurgia oncologica digestiva (49) potranno essere in futuro eventualmente validati anche nella chirurgia specifica dei pazienti affetti da IBD.

Riassunto

Nelle manifestazioni fisiopatologiche delle IBD il fattore dietetico è fondamentale e la malnutrizione calorico-proteica o carente spesso costituisce l'elemento clinico dominante. Per questo motivo il monitoraggio dello stato nutrizionale deve diventare un cardine diagnostico ed è fondamentale per l'eventuale indicazione alla nutrizione artificiale di supporto.

Nella RCU e nella localizzazione colica del MC la NPT e la NE forniscono risultati sovrapponibili come terapie di supporto, non hanno effetti terapeutici primari e quindi sono indicate solo nei pazienti malnutriti, soprattutto in previsione dell'intervento chirurgico. Il teorico vantaggio della somministrazione supplementare di acidi grassi a corta catena e della serie omega è ancora controversa a livello clinico.

Più evidenti sono i vantaggi della terapia nutrizionale nell'enterite di Crohn dove sia la NPT che la NE hanno dimostrato, oltre a quello di valido supporto nutrizionale, un ruolo come terapia primaria in grado di indurre remissione con analoga efficacia, anche se tali risultati non si protraggono nel lungo periodo se non vengono associate terapie farmacologiche. Anche in questo caso l'utilità sperimentale della farmaconutrizione con glutamina e acidi grassi derivati dall'olio di pesce è tutta da dimostrare a livello clinico.

Quando le condizioni enteriche e la tolleranza del paziente lo permettono, la NE è preferibile alla NPT per il suo minor costo e ridotte complicanze specifiche. La NPT rimane indicata nei casi più severi e acuti dove prevale il bisogno di un rapido riequilibrio idroelettrolitico e miglioramento del bilancio azotato, particolarmente nell'imminenza dell'intervento chirurgico.

Parole chiave: Nutrizione, malnutrizione, infiammazione intestinale, nutrizione enterale, nutrizione parenterale.

Bibliografia

- 1) Podolsky D.K.: *Inflammatory bowel disease. Parts 1 and 2*. N Engl J Med, 1991, 325-928.
- 2) Shoda R., Matsueda K., Yamato S., et al.: *Epidemiologic analysis of Crohn's disease in Japan: increased dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids and animal protein relates to the increased incidence of Crohn's disease in Japan*. Am J Clin Nutr, 1996, 63:741.
- 3) Geerling B.J., Stockbrügger R.W., Brummer R.J.M.: *Nutrition and inflammatory bowel disease: an update*. Scand J Gastroenterol, 1999, 34:95-105.
- 4) Gassull M.A., Cabre E.: *Nutrition in inflammatory bowel disease*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2001, 4:561-9.

- 5) Han P.D., Burke A., Baldassano R.N., et al.: *Nutrition and inflammatory bowel disease*. Gastroenterol Clin, 1999, 28:423-36.
- 6) Griffiths A.M.: *Inflammatory Bowel Disease*. Nutrition, 1998, 14:788-91.
- 7) Campos F.G., Waitzberg D.L., Teixeira M.G., et al.: *Inflammatory bowel diseases. Principles of nutritional therapy*. Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo, 2002, 57:187-98.
- 8) *Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002 - Parte Speciale*. RINPE, 2002, 20:987-9.
- 9) Koretz R.L., Lipman T.O., Klein S. AGA: *Technical Review on Parenteral Nutrition*. Gastroenterology, 2001, 121:970-1001.
- 10) Fischer J.E.: *Il metabolismo nei pazienti chirurgici*. In: Sabiston D.C. Jr.: *Trattato di chirurgia. Le basi fisiopatologiche della moderna pratica chirurgica*. Antonio Delfino Ed., Roma 1999: 137-75.
- 11) Riordan A.M., Hunter J.O., Cowan R.E.: *Treatment of active Crohn's disease by exclusion diet: East Anglia multicentre controlled trial*. Lancet, 1993, 342:1131-4.
- 12) Seo M., Okeida M., Yao T. et al.: *The role of total parenteral nutrition in the management of patients with acute attacks of inflammatory bowel disease*. J Clin Gastroenterol, 1999, 29:270-5.
- 13) Greenberg G.R., Fleming C.R., Jeejeebhoy K.N. et al.: *Controlled trial of bowel rest and nutritional support in the management of Crohn's disease*. Gut, 1988, 29:1309-15.
- 14) Lochs H., Meryn S., Marosi L. et al.: *Has total bowel rest a beneficial effect in the treatment of Crohn's disease?* Clin Nutr, 1983, 2:61-4.
- 15) Fischer J.E.: *Inflammatory bowel disease*. In: *Total Parenteral Nutrition* (2^a ed.), 1994.
- 16) Scolapio J.S.: *The role of total parenteral nutrition in the management of patients with acute attacks of inflammatory bowel disease*. J Clin Gastroenterol, 1999, 29:223-4.
- 17) Barbe L., Carbonnel F., Carrot F. et al.: *Effets de la nutrition artificielle préopératoire dans les résections intestinales pour maladie de Crohn*. Gastroenterol Clin Biol, 1996, 20:852-7.
- 18) Bellanger J., Cosmes J., Gendre J.P. et al.: *Traitement de la maladie de Crohn de l'adulte*, Rev Med Interne, 1994, 15:676-89.
- 19) Lerebours R., Messing B., Chevalier B. et al.: *An evaluation of total parenteral nutrition in the management of steroid-dependent and steroid-resistant patients with Crohn's disease*. J Parenter Enteral Nutr, 1996, 10:274-8.
- 20) Dieleman L.A., Heizer W.D.: *Nutritional issues in inflammatory bowel disease*. Gastroenterol Clin N Am, 1998, 27:438-51.
- 21) Mcintyre P.B., Powell-Tuck J., Kood S.R. et al.: *Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe acute colitis*. Gut, 1986, 27:481-5.
- 22) Ostro M.S., Greenberg G.R., Jeejeebhoy K.N.: *Total parenteral nutrition and complete bowel rest in the management of Crohn's disease*. J Parenter Enter Nutr, 1985, 9:280-7.
- 23) Duerksen D.R., Nebra V., Bistrrian B.R. et al.: *Appropriate nutritional support in acute and complicated Crohn's disease*. Nutrition, 1998, 14:462-5.
- 24) Abad-Lacruz A., Gonzalez-Huix F., Esteve M. et al.: *Liver function test abnormalities in patients with inflammatory bowel disease receiving artificial nutrition: a prospective randomised study of total enteral nutrition vs total parenteral nutrition*. J Parenter Enteral Nutr, 1990, 14:618-21.
- 25) Dewitt R.C., Kudsk K.: *Enteral Nutrition*. Gastroenterol Clin N Am, 1998, 27:371-86.
- 26) Fernandez-Banares F., Gassull Duro M.A.: *Revision y consenso en terapia nutricional: nutricion en enfermedad infamatoria intestinal*. Nutr Hosp, 1999, 14:S71-80.
- 27) Malchow H., Steinhardt H.J., Lorenz-Meyer H.: *Feasibility and effectiveness of a defined-formula diet regimen in treating active Crohn's disease: European Cooperative Crohn's Disease Study III*. Scand J Gastroenterol, 1990, 25:235-7.
- 28) Fernandez-Banares F., Cobre E., Estere-Comas M. et al.: *How effective is enteral nutrition in inducing clinical remission in active Crohn's disease? A meta-analysis of the randomized clinical trials*. J Parent Enteral Nutr, 1995, 19:356-64.
- 29) Griffiths A.M., Ohlsson A., Sherman P.M. et al.: *Metanalysis of enteral nutrition as primary therapy of active Crohn's disease*. Gastroenterology, 1995, 108:1056-67.
- 30) Gorard A., Hunt J.B., Payne-James J.J.: *Initial response and subsequent course of Crohn's disease treated with elemental diet or prednisolone*. Gut, 1993, 34:1198-202.
- 31) Nagal E., Cansler H., Pichlmayr R.: *Welche Rolle spielt die Ernährung beim Morbus Crohn? Ein Beitrag rar Bedeutung der diätetischen Therapie der Enteritis regionalis*. Langenbecks Arch Chir, 1991, 376:238-46.
- 32) Gonzalez-Huix F., Fernandez-Banares F., Esteve-Comas M. et al.: *Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis*. Am J Gastroenterol, 1993, 88:227-32.
- 33) Bartels M., Nagel E., Pichlmayr R.: *Welche Rolle spielt die Ernährung bei der Colitis ulcerosa? Ein Beitragrum blutigen Stellenwert der diätetischen Therapie in der Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen*. Langenbecks Arch Chir, 1995, 380:4-11.
- 34) Vaintk A.J., Echave V., Feller J.H. et al.: *Experience with elemental diet in the treatment of inflammatory bowel disease. Is this primary therapy?* Arch Surg, 1973, 107:329-33.
- 35) Greenberg G.R.: *Nutritional support in inflammatory bowel disease: current status and future directions*. Scand J Gastroenterol Suppl, 1992, 192:117-22.
- 36) Rigaud D.: *Controlled trial comparing two types of enteral nutrition in treatment of active Crohn's disease: elemental vs polymeric diet*. Gut, 1991, 32:1492-4.
- 37) King T.S., Woolmer J.T., Hunter J.O.: *Review article: the dietary management of Crohn's disease*. Aliment Pharmacol, 1997, 11:17-31.
- 38) Verma S., Brown S., Kirkwood B. et al.: *Polymeric versus elemental diet as primary treatment in active Crohn's disease: a randomized, double-blind trial*. Am J Gastroenterol, 2000, 95:735-9.
- 39) Fernandez-Banares F., Cabre E., Gonzalez-Huix F. et al.: *Enteral nutrition as primary therapy in Crohn's disease*. Gut, 1994, 35:S55-9.
- 40) Schreiber S.: *Experimental immunomodulatory therapy of inflammatory bowel disease*. Neth J Med, 1998, 53:24-31.
- 41) Fujita T., Sakurai K.: *Efficacy of glutamine-enriched enteral nutrition in an experimental model of mucosal ulcerative colitis*. Br J Surg, 1995, 82:749-51.

- 42) Wischmeyers P., Pemberton J.H., Phillips S.F.: *Chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: responses to butyrate and glutamine suppositories in a pilot study.* Mayo Clin Proc, 1993, 68:978-81.
- 43) Roediger W.E.: *The colonic epithelium in ulcerative colitis: an energy deficiency disease?* Lancet, 1980, 2:712-5.
- 44) Scheppach W., Sonner H., Kirchner T. et al.: *Effect of butyrate enemas on the colonic mucosa in distal ulcerative colitis.* Gastroenterology, 1992, 103:51-6.
- 45) Alexander J.W.: *Immunonutrition: the role of ω^3 fatty acids.* Nutrition, 1998, 14:627-33.
- 46) Geerling B.J., Badart-Smook A., Van Deursen C. et al.: *Nutritional supplementation with N-3 fatty acids and antioxidants in patients with Crohn's disease in remission: effects on antioxidant status and fatty acid profile.* Inflamm Bowel Dis, 2000, 6:77-84.
- 47) Marotta F., Chui D.H., Sofran P. et al.: *Shark fin enriched diet prevents mucosal lipid abnormalities in experimental acute colitis.* Digestion, 1995, 56:46-51.
- 48) Braga M., Gianotti C., Nespoli L. et al.: *Nutritional approach in malnourished surgical patients.* Arch Surg, 2002, 137:k174-80.

Autore corrispondente:

Prof. Giacomo BORGONOVO
Dipartimento di Chirurgia, Università di Genova
Largo Benzi, 8
16132 GENOVA
Tel.: 10103537298
Fax: 3537286
E-mail: borgonovo@unige.it