

Uvodnik

Leading article

HRVATSKE SMJERNICE ZA PRIMJENU ENTERALNE PREHRANE U CROHNOVOJ BOLESTI*

CROATIAN GUIDELINES FOR USE OF ENTERAL NUTRITION IN CROHN'S DISEASE*

ŽELJKO KRZNARIĆ, SANJA KOLAČEK, DARIJA VRANEŠIĆ BENDER, DINA LJUBAS KELEČIĆ,
SILVIJA ČUKOVIĆ-ČAVKA, BRANKICA MIJANDRUŠIĆ SINČIĆ, MARKO BANIĆ, VLADIMIR BORZAN,
MIROSLAV ŠIMUNIĆ, MLADEN PERŠIĆ, DAVOR ŠTIMAC, BORIS VUCELIĆ**

Deskriptori: Crohnova bolest – liječenje; Enteralna prehrana; Enteralni pripravci; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Prehrana ima važnu višeznačnu ulogu u liječenju upalnih bolesti crijeva, poglavito u bolesnika koji boluju od Crohnove bolesti. U prvom redu adekvatna nutritivna potpora nužna je u prevenciji i liječenju malnutricije, kao i u prevenciji osteoporoze te u promicanju dobi primjerenog rasta u pedijatrijskih bolesnika. S druge strane, u aktivnoj fazi Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika enteralna je prehrana terapija izbora za uvođenje bolesnika u remisiju. Glede vrste enteralnih pripravaka istraživanja upućuju na jednaku učinkovitost elementarnih, oligomernih i polimernih enteralnih pripravaka. Uporaba standardnih polimernih enteralnih pripravaka danas se preporučuje i zbog boljeg okusa, lakšeg prihvaćanja od bolesnika, manje komplikacija te značajno nižih troškova u usporedbi s troškovima primjene ostalih enteralnih pripravaka. Najnovije spoznaje upućuju i na to da neki nutrijenti poput transformirajućeg čimbenika rasta beta (TGF-β2), koji se nalaze u modificiranim polimernim enteralnim pripravcima, imaju farmakološki terapijski potencijal u liječenju upalnih bolesti crijeva, potvrđen u nekoliko kliničkih ispitivanja. Radna skupina koju su činili internisti gastroenterolozi i pedijatrijski gastroenterolozi, posebno upućeni u liječenje bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva izradila je Hrvatske smjernice za primjenu enteralne prehrane u Crohnoj bolesti. Izrada smjernica temeljena je na dokazima iz relevantne medicinske literature te kliničkim iskustvima članova radne skupine.

Descriptors: Crohn disease – therapy; Enteral nutrition; Food, formulated; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Nutrition has an important role in the management of inflammatory bowel disease (IBD), especially in patients with Crohn's disease (CD). This role includes the prevention and correction of malnutrition, the prevention of osteoporosis and the promotion of optimal growth and development in children. In active Crohn's disease, nutritional therapy (in the form of enteral feeding) is an effective primary therapy for pediatric patients. Studies have shown that there is no difference in the efficacy of elemental, oligomeric and polymeric enteral formulas. Therefore, the use of polymeric formula is recommended because of higher palatability, better acceptance by patients, lower rate of complications and lower cost when compared with other enteral formulas. Today we have knowledge that some nutrients which are added to modified special enteral formulas have almost pharmacological therapeutic potential in the management of inflammatory bowel disease. Novel nutritional therapeutic strategies for inflammatory bowel disease, such as transforming growth factor-beta-enriched (TGF-β2) enteral feeding, showed beneficial effects in several clinical studies. Croatian guidelines for enteral nutrition in Crohn's disease have been developed by interdisciplinary expert group of Croatian clinicians involved with inflammatory bowel disease. The guidelines are based on evidence from relevant medical literature and clinical experience of working group.

Liječ Vjesn 2010;132:1–7

Crohnova bolest je kronična upalna bolest crijeva koja može zahvatiti bilo koji dio probavnog sustava, od usne šupljine do analnog kanala. Simptomi bolesti značajno utječu na tjelesne i psihosocijalne funkcije oboljelih, a često uključuju bol u trbuhu, gubitak tjelesne mase, pothranjenost i umor te proljev. Kliničkoj slici Crohnove bolesti svojstvene su česte izmjene remisije i relapsa bolesti.¹

Posebno učestala pojava u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva, poglavito onih sa Crohnom bole-

sti, jest proteinsko-energetska malnutricija čija se prevalencija kreće od 20% do 85%. Posljedica je to raznovrsnih čimbenika kao što su gubitak teka, izbjegavanje hrane zbog

** Hrvatsko društvo za parenteralnu i enteralnu prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora (prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.; dr. sc. Darija Vranešić Bender, dipl. ing.; Dina Ljubas Kelečić, mr. pharm.), Hrvatsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, Hrvatskoga liječničkog zbora (prof. dr. sc. Sanja Kolaček, dr. med.; prof. dr. sc. Mladen Peršić, dr. med.), Hrvatsko gastroenterološko društvo (dr. sc. Silvija Čuković-Čavka, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Vucelić, dr. med.; prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.; doc. dr. sc. Brankica Mijandrušić Sinčić, dr. med.; prof. dr. sc. Marko Banić, dr. med.; dr. sc. Vladimir Borzan, dr. med.; doc. dr. sc. Miroslav Šimunić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Ž. Krznarić, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Centar za kliničku prehranu, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: zeljko.krznaric1@zg.t-com.hr

Primljeno 17. studenoga 2009., prihvaćeno 25. studenoga 2009.

* Smjernice Hrvatskog društva za parenteralnu i enteralnu prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora te Hrvatskoga gastroenterološkog društva / Guidelines of Croatian Society of Parenteral and Enteral Nutrition, Croatian Medical Association, Croatian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Croatian Medical Association and Croatian Society of Gastroenterology

provociranja periumbilikalnih boli i proljeva, malapsorpcije i maldigestije, interakcija s lijekovima te drugih, u prvom redu poslijeoperacijskih komplikacija.²⁻⁴

Incidencija Crohnove bolesti u Hrvatskoj u razdoblju od 1984. do 1994. iznosila je 2,4/10⁵. Novi podaci zabilježeni u razdoblju od 2000. do 2004. pokazuju da je incidencija Crohnove bolesti u sjevernim priobalnim područjima trenutno usporediva s vrijednostima za Sjevernu Europu. Godišnja, dobnostandardizirana incidencija iznosi 7,0/10⁵. Najveća incidencija Crohnove bolesti bilježi se u dobnj skupini od 25 do 34 godine, a općenito je učestalost upalnih bolesti crijeva veća u urbanoj nego u ruralnoj populaciji.⁵

I u djece je tijekom proteklih nekoliko desetljeća učestalost Crohnove bolesti u porastu te iznosi oko 3/10⁵.^{6,7} Štoviše, od novodijagnosticiranih pedijatrijskih bolesnika s upalnim bolestima crijeva više od 60% ima dijagnozu Crohnove bolesti, oko 30% ulcerozni kolitis, a 10% je bolesnika s nedeterminiranim oblikom bolesti.⁸ U približno 25% bolesnika bolest se klinički očituje prije 18. godine, a sve se češće opisuje i u djece mlađe od 2 godine.

Mortalitet kod Crohnove bolesti približno je dvostruko veći nego u općoj populaciji. Oboljeli najčešće umiru od septičkih komplikacija, plućne embolije, komplikacija kirurškog zahvata te katkad u svezi s primjenom različitih oblika imunosupresivne terapije.⁹

Evaluacija kvalitete života oboljelih od Crohnove bolesti sve se više razmatra kao dio medicinske skrbi. U tu svrhu razvijeni i validirani upitnici poput HR-QoL (*The health related quality of life*) i IBDQ (*The Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) te specifični dječji upitnik IMPACT – III¹⁰ čija je validacija upravo završila u Klinici za dječje bolesti Zagreb. Radi se o procjeni stupnja adaptacije bolesnika na bolest i mjerenju subjektivnoga zdravstvenog statusa te utjecaja bolesti na svakodnevne aktivnosti.^{11,12} Istraživanja su pokazala da postoji korelacija između indeksa aktivnosti Crohnove bolesti (CDAI) i snižene kvalitete života mjerene upitnikom HR-QoL.

Najčešće primjenjivanu terapiju aktivne Crohnove bolesti čine aminosalicilati i glukokortikoidi te antibiotici kod septičkih komplikacija i ciprofloksacin/metronidazol kod fistulirajućeg fenotipa bolesti. Za održanje remisije rabe se imunosupresivi (azatioprin i metotreksat). Anticitokinska, u prvom redu anti-TNF terapija (infliksimab, adalimumab) sve se češće primjenjuje u bolesnika s teškim oblicima bolesti rezistentnim na standardnu terapiju. Dosadašnji rezultati još uvijek prihvaćene strategije liječenja, tzv. *step-up* pristupa, gdje se postepeno uvode djelotvorniji lijekovi, rezultira često nekontroliranom progresijom bolesti s potrebom za česte kirurške intervencije. Terapija glukokortikoidima koja se, nažalost, često provodi prolongirano, rezultira brojnim nuspojavama, od kojih spominjemo poremećaj rasta u djece te bolest kostiju (osteopenija, osteoporoza). Ranije uvođenje biološke terapije, tzv. *top-down* pristup, ograničeno je nedostatkom kliničkih parametara kojima bi se rano identificirali fenotipovi Crohnove bolesti te agresivne forme bolesti, a potreban je oprez i zbog mogućih komplikacija biološke terapije (oportunističke infekcije, maligne bolesti).

Ciljevi rada

Kao što je iz gornjeg teksta razvidno, terapija Crohnove bolesti vrlo je često nedovoljno uspješna i bremenita brojnim nuspojavama. S druge strane, sve se više naglašava važnost primarne terapijske i sekundarne potporne uloge enteralne prehrane u liječenju Crohnove bolesti, koja je u

našoj zemlji nedovoljno poznata te premalo i nekonzistentno provođena. Svjesni navedenih činjenica i posljedične nužnosti za definiranje smjernica o uporabi enteralne prehrane u liječenju odraslih i pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolesti u Republici Hrvatskoj, autori su uz potporu stručnih društava (Hrvatsko društvo za parenteralnu i enteralnu prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatsko gastroenterološko društvo) organizirali izradu smjernica koje u ovom tekstu predstavljamo.

Smjernice su izrađene s ciljem da razrade probir bolesnika s nutritivnim rizikom, definiraju specifične nutritivne potrebe pacijenata s Crohnovom bolesti i usmjere prema odabiru najprimjerenije nutritivne potpore. Također, uloga je smjernica definirati ulogu enteralne prehrane kao terapijskog modaliteta za uvođenje u remisiju bolesnika s Crohnovom bolesti. Konačno, budući da se tijekom proteklih nekoliko godina opisuju iskustva i s nutrijentima čija je farmakodinamska aktivnost usmjerena prema smanjenju upalne aktivnosti bolesti, ovim se smjernicama namjerava također propitati uloga transformirajućeg čimbenika rasta beta (TGF-β) u liječenju bolesnika s upalnim bolestima crijeva.

Radna verzija smjernica predstavljena je 15. srpnja 2009. u Zagrebu. Konačni tekst je revidiran tijekom rujna 2009. godine, uz prihvaćanje primjedbi članova radne skupine pristiglih e-poštom.

Način rada

Tijekom 2009. godine u organizaciji Hrvatskog društva za parenteralnu i enteralnu prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora održano je nekoliko stručnih sastanaka na kojima se raspravljalo o problemu enteralne nutritivne potpore u oboljelih od upalnih bolesti crijeva. U završnoj otvorenoj stručnoj raspravi koja je održana u Zagrebu 16. rujna 2009. godine sudjelovali su predstavnici Hrvatskog društva za parenteralnu i enteralnu prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatskoga gastroenterološkog društva te stručnjaci iz KBC-a Zagreb, Klinike za dječje bolesti Zagreb, KBC-a Rijeka, KB-a Dubrava, KB-a Osijek i KBC-a Split. Nakon detaljnog uvida u domaću i inozemnu medicinsku praksu i dostupnu medicinsku literaturu koja je analizirana u pripremi sastanka, na temelju relevantnih medicinskih dokaza, u prvom redu randomiziranih dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja, odlučeno je da se izrade smjernice za enteralnu nutritivnu potporu bolesnika s upalnim bolestima crijeva u Republici Hrvatskoj.

Tijekom rujna 2009. godine, nakon što je izrađena radna verzija teksta, još jednom su kontaktirani svi članovi tima glede možebitnih nadopuna, a primjedbe dostavljene e-poštom uvrštene su u konačni tekst.

Sličan model izrade smjernica primijenjen je i pri izradi Hrvatskih smjernica za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u sindromu tumorske kaheksije.¹³

Malnutricija u oboljelih od Crohnove bolesti

Gubitak tjelesne mase te posljedična malnutricija (pothranjenost) i suboptimalni nutritivni status mogu biti prisutni u bilo kojoj fazi Crohnove bolesti, a često prethode postavljanju dijagnoze.¹⁴ Procjenjuje se da oko 85% hospitaliziranih bolesnika s Crohnovom bolešću ima proteinsko-energetsku malnutriciju, temeljeno na odstupanjima

Tablica 1. Smjernice za primjenu enteralne prehrane u djece
Table 1. Guidelines on enteral nutrition in children

1. Enteralna je prehrana terapija izbora za indukciju remisije u djece s Crohnovom bolešću, bez obzira na lokalizaciju i težinu bolesti. Jednako je učinkovita kao i glukokortikoidi, štoviše, djelotvornija je u izlječenju upalnih promjena na razini same crijevne sluznice, ima pozitivni učinak na rast oboljelog djeteta i nema nuspojava svojstvenih steroidnoj terapiji. /Enteral nutrition is the therapy of choice for induction of remission in children with Crohn's disease, regardless of localization and severity of the disease. It has the same efficacy as glucocorticoids, moreover, it is more efficient in curing inflammatory changes at the level of intestinal mucosa, it has positive effect on the diseased child's growth, and it has no side effects inherent to steroid therapy.
2. Uspješnost enteralne prehrane najbolja je u novodijagnosticiranih bolesnika te ako su upalne promjene ograničene na tanko crijevo ili su ileokolonske lokalizacije. Ako se enteralna prehrana primjenjuje kao primarna terapija, valja je davati tijekom 6 do 8 tjedana kao jedinu hranu (isključivo), a zatim postupno prijeći na normalnu prehranu. /Success of enteral nutrition is best in newly diagnosed patients, and when inflammatory changes are limited to small intestine or localized in ileocolonic region. If enteral therapy is administered as the primary therapy, it should be given during 6 to 8 weeks as the only food (solely), and then gradually proceed to normal nutrition.
3. Od velikog broja dostupnih enteralnih pripravaka prednost valja dati polimernim pripravcima budući da su boljeg okusa, niže cijene, a jednako učinkoviti kao i predigestirani pripravci (elementarni i ekstenzivno hidrolizirani pripravci). /Out of a great number of available enteral formulas, advantage should be given to polymeric formulas (elemental and extensively hydrolyzed formulas).
4. Dodatak enteralnih pripravaka svakodnevnoj prehrani u obliku »nutritivne potpore« ubrzava postizanje remisije inducirane drugim oblicima terapije (medikamentne), odgađa nastanak relapsa u djece, ubrzava njihov rast i promiče korekciju nutritivnih deficita. /Addition of enteral formulas to everyday nutrition as »nutritional support« speeds up remission induced by other aspects of treatment (medical), delays the occurrence of relapse in children, accelerates their growth and promotes correction of nutritional deficiencies.
5. Zastoj u rastu i spolnoj maturaciji učestala je komplikacija Crohbove bolesti u djece i pokazatelj je nedovoljno učinkovitog liječenja, čak i u odsutnosti drugih simptoma bolesti. Praćenje rasta mora stoga biti sastavni dio liječničkog pregleda svakog djeteta s Crohnovom bolešću, a njegovo podupiranje neodvojivo dio terapijskog zbrinjavanja. /Arrest in growth and sexual maturation is a frequent complication of Crohn's disease in children, and is an indicator of insufficient efficacy of the treatment, even in the absence of other symptoms of the disease. Growth follow-up should therefore be a constituent part of the medical examination of every child with Crohn's disease, and its support is inseparable part of the therapeutic management.

antropometrijskih i biokemijskih parametara.^{3,4} Štoviše, nazočnost malnutricije nije ograničena samo na akutne relapse – recentna su istraživanja dokumentirala promjene u masnom i mišićnom tkivu, u mišićnoj snazi te u koštanjoj masi i u bolesnika koji su prema vrijednostima upalnih parametara bili u kliničkoj remisiji.¹³

Ne postoji specifičan pokazatelj malnutricije za oboljele od Crohbove bolesti, a procjena nutritivnog statusa trebala bi ujediniti procjenu prehrambenog unosa, klinički pregled, mjerenje objektivnih antropometrijskih i laboratorijskih parametara te kliničku prosudbu.¹⁴⁻¹⁶ Subjektivna općenita procjena nutritivnog statusa (SGA) u literaturi se spominje kao koristan instrument za procjenu nutritivnog statusa oboljelih od upalnih bolesti crijeva.² U svrhu brze, kratkotrajne procjene nutritivnog rizika, a sukladno preporuci ESPEN-a može poslužiti i validirana metoda NRS-2002, koja ujedinjuje pitanja o promjenama tjelesne mase i prehrambenog unosa.¹⁷

U velikog broja bolesnika bilježe se razni nutritivni deficiti već u vrijeme postavljanja dijagnoze, a značajno se pogoršavaju tijekom napredovanja bolesti.¹⁸ Nedostaju i makronutrijenti i mikronutrijenti, a bolesnici često imaju smanjenu mišićnu masu te manjak vitamina topljivih u vodi

Tablica 2. Smjernice za primjenu enteralne prehrane u odraslih bolesnika
Table 2. Guidelines on enteral nutrition in adults

1. Prvi korak u definiranju nutritivne potpore je procjena nutritivnog statusa bolesnika i težine kliničke slike osnovne bolesti. /The first step in defining nutritional support is the assessment of nutritional status of a patient and severity of clinical picture of the underlying disease.
2. Enteralna se prehrana primjenjuje u Crohnoj bolesti, na sondu ili peroralno, kao jedina terapija (i tada kao jedina hrana), ili u svojstvu suportivne terapije uz istodobnu primjenu medikamentnog liječenja. /Enteral nutrition is administered in Crohn's disease, via feeding tube or orally, as the sole therapy (and as only food), or as supportive therapy with concomitant medical treatment.
3. Enteralna prehrana poželjna je i potrebna potporna terapija i u bolesnika koji dio nutritivnih potreba zadovoljavaju unosom uobičajene prehrane. Stoga je važno podupirati koncept primjene enteralnih pripravaka i u izvanbolničkim uvjetima. /Enteral nutrition is advisable and required supportive therapy also in patients who partly satisfy their nutritional needs with usual food intake. It is therefore important to support the concept of administration of enteral formulas in out-of-hospital settings.
4. Primjena elementarnih odnosno oligomernih enteralnih pripravaka nema prednosti pred primjenom polimernih pripravaka. Stoga savjetujemo primjenu polimernih enteralnih pripravaka. /Administration of elemental or oligomeric enteral formulas has no advantage over polymeric formulas. Therefore we advise polymeric enteral formulas.
5. Enteralna nutritivna potpora peroralnim putem (500 – 1000 kcal na dan) ili prekončno hranjenje putem sonde preporučuje se kao potporna terapija kod svih pothranjenih bolesnika i u svih bolesnika s povišenim rizikom od nastanka malnutricije. /Oral enteral nutritional support (500–1000 kcal daily) or night feeding via tube is recommended as supportive therapy in all malnourished patients and in all patients with increased risk for malnutrition.
6. Uvođenje polimernog enteralnog pripravka obogaćenog s TGF-β2 treba razmotriti kao opciju pri odabiru enteralnog pripravka za pacijente oboljele od Crohbove bolesti. /Introduction of TGF-β2 enriched polymeric enteral formula should be considered as an option in the choice of enteral formula for patients with Crohn's disease.

i mastima (B₁₂, B₆, folat, vitamini D, E, A, K) i neadekvatan mineralni status (željezo, cink). Nedostatak željeza osobito je česta pojava. Oralni dodatak željeza treba uvesti u svakog bolesnika s hemoglobinom ispod 100 gL⁻¹, ako je ikako moguće, u fazama remisije, tj. nakon što se aktivna faza bolesti smiri. Pokazalo se da dodavanje željeza poboljšava kvalitete života u bolesnika s upalnim bolestima crijeva.¹⁹⁻²¹

U situacijama teške pothranjenosti poseban problem može biti manjak tiamina, magnezija, kalija i fosfata, i to u svezi s nastankom *refeeding* sindroma. Valja upozoriti da je riječ o teškoj posljedici prenamnog uvođenja hrane, koja može rezultirati smrtnim ishodom budući da se klinički očituje kardio-respiratornom insuficijencijom. Aktivnoj bolesti svojstveni su povećanje bazalnog metabolizma (REE) te razgradnja masnog i mišićnog tkiva.²²⁻²⁴ Stupanj malnutricije obično korelira s aktivnošću bolesti te stoga dobra kontrola aktivnosti Crohbove bolesti pridonosi poboljšanju nutritivnog statusa oboljelih.²⁵⁻²⁷ Dodavanje vitamina B₁₂ može isto tako biti potrebno u bolesnika s bolešću ili resekcijom terminalnog ileuma.²⁸

Bolesnicima na terapiji metotreksatom ili sulfasalazinom propisuje se dodatno uzimanje folne kiseline. Metotreksat je antagonist folata, a sulfasalazin ometa apsorpciju folata te su stoga potrebe za ovim vitaminom B-skupine povišene.² Napominje se i da nedostatak folne kiseline može biti jedan od čimbenika rizika od pojave karcinoma debelog crijeva, a nedostatak vitamina B₁₂, folne kiseline i vitamina B₆ vodi ka hiperhomocisteinemiji – čimbeniku rizika od kardiovaskularnih bolesti. Istraživanja su pokazala da je hiperhomocisteinemija značajno učestalija u oboljelih od upalnih bolesti

crijeva u usporedbi sa zdravim osobama.²⁹ U oboljelih od Crohnove bolesti s pojačanim crijevnim gubitcima, posebice putem fistula, valja dodati i cink.³⁰

Glede pedijatrijskih bolesnika, u kliničkom očitovanju Crohnove bolesti nekoliko je specifičnosti inherentno dječjoj dobi. U prvom se to redu odnosi na poremećaj rasta jer se gubitak tjelesne mase javlja u oko 85% djece, od čega je više od 90% vezano na gubitak mišićne mase, a ne masnog tkiva.³¹ Štoviše, u trenutku postavljanja dijagnoze 20% do 40% djece zaostaje u rastu, a svako drugo iz te skupine usporilo je rast čak i prije negoli su opaženi gastrointestinalni simptomi.^{32,33} Upravo odsutnost tipičnih simptoma poput proljeva i kliničko očitovanje nespecifičnim znakovima poput anoreksije, umora i periumbilikalnih postprandijalnih boli, jedan su od uzroka kasnom postavljanju dijagnoze, usporanju rasta te zakasnjeljoj spolnoj maturaciji.^{31,34}

Enteralna prehrana kod Crohnove bolesti

Europsko društvo za kliničku prehranu i metabolizam (ESPEN) objavilo je 2006. godine smjernice za uporabu enteralne prehrane u gastroenterologiji. Prema tim smjernicama, enteralna prehrana u Crohnovoj bolesti trebala bi se primjenjivati u sljedećim slučajevima: kod izražene malnutricije, kod prijeteće malnutricije, kod intolerancije steroida, kada bolesnik odbija steroide, u kombinaciji sa steroidima kod pothranjenih bolesnika te u bolesnika s upalnom stenozom tankog crijeva.³⁵ Recentno publicirane ESPEN-ove smjernice za primjenu parenteralne prehrane u gastroenterologiji definiraju situacije u Crohnovoj bolesti kada je nužna istodobna primjena enteralne i parenteralne prehrane. Posebna pažnja posvećena je parenteralnoj nutritivnoj potpori u bolesnika sa sindromom kratkog crijeva u Crohnovoj bolesti.¹⁶ Budući da se enteralna prehrana u liječenju Crohnove bolesti u nas malo i nekonzistentno rabi, u nastavku teksta razjašnjavaju se najčešća pitanja i nedoumice.

Postoji li razlika u terapijskoj učinkovitosti enteralnih pripravaka?

Na početku valja podsjetiti na sve vrste enteralnih pripravaka. Enteralni pripravci dostupni za primjenu oralnim putem i putem sonde prema kemijskom sastavu dijele se na elementarne, oligomerne i polimerne pripravke.

Polimerni pripravci (Ensure plus Abbott Laboratories, Fresubin Energy Drink Fresenius Kabi, Fresubin HP Energy Fresenius Kabi, Nutren Optimum Nestle, Nutricomp B Braun, Nutrison Standard Nutricia, Frebini Energy Drink Fresenius Kabi, Nutrini Nutricia, Nutren Fibre, Nutren junior Nestle, PediaSure Abbott Laboratories, Tentrini Nutricia) nutritivno su kompletni, sadržavaju dušik u obliku intaktnih proteina, ugljikohidrate u obliku polimera glukoze, a lipide kao LCT (dugolančane trigliceride) ili LCT i MCT (srednjolančane trigliceride). Primjenjuju se kao osnovni komercijalni, enteralni pripravak u bolnicama, ali i za kućnu enteralnu prehranu. Osmolarnost polimernih pripravaka prihvatljivo je niska (oko 300 mOsmol/l), a najčešće su prihvatljiva okusa pa se mogu primjenjivati i peroralno. Većina polimernih pripravaka ima 1 kcal/ml i koncentraciju dušika od 5 do 7 g/1000 ml, no ima i onih s većim unosom kcal ili dušika po jedinici volumena. Polimerne dijete imaju vrlo malo nuspojava, dobro su prihvaćene od bolesnika, a cijena opravdava svakodnevnu upotrebu u indiciranim situacijama i kliničkim entitetima.

Oligomerni ili semielementarni pripravci (Nutricomp Peptide B Braun, Peptamen Nestle, Peptamen junior Nestle,

Alfare Nestle, Allernova Novalac, Aptamil Allergy Digestive Care Milupa) sadržavaju proteine u hidroliziranom obliku (dipeptidi i tripeptidi, slobodne aminokiseline), ugljikohidrate u obliku parcijalno hidroliziranih maltodekstrina škroba, jednostavnih šećera, polimera glukoze ili škroba i mast u obliku LCT-a (dugolančanih triglicerida) ili kombinacije LCT-a i MCT-a (dugolančani i srednjolančani trigliceridi). Zastupljenost masti kao izvora energije u ovim se pripravcima kreće od 5 do 30 % kalorija. U bolesnika s Crohnovom bolesti ovi pripravci nemaju značajnijih prednosti u odnosu na polimerne dijete i pripravke, koji su pak znatno jeftiniji. Indicirani su u bolesnika s alergijama na hranu, kod maldigestije, egzokrine pankreatične insuficijencije, sindroma kratkog crijeva i u bolesnika sa crijevnim fistulama.

Monomerni ili elementarni pripravci (Alitraq Abbott Laboratories, Neocate Nutricia, Neocate Advance Nutricia) sadržavaju aminokiseline, monosaharide, disaharide, minimalne količine masti (MCT i esencijalne masne kiseline), koje su odgovorne za manje od 3% ukupnog unosa kalorija te neznatne količine natrija i kalija. Teorijski za resorpciju elementarnih pripravaka nisu potrebni probavni enzimi, što bi ih činilo idealnom hranom u teškim malapsorpcijama, sindromu kratkog crijeva, kroničnom pankreatitisu i drugim sličnim stanjima. Izrazito loša organoleptička svojstva (zbog slobodnih aminokiselina) i česte nuspojave, od kojih dominira proljev zbog hiperosmolarnosti (500 – 900 mOsmol/l), razlog su čestim prekidima liječenja i vrlo lošoj prihvatljivosti kod bolesnika (čak do 40% bolesnika napušta tretman). Istodobno monomerni su pripravci značajno skuplji od polimernih istog kalorijskog unosa.^{36–38}

Na tržištu su se u posljednje vrijeme pojavili i *posebni pripravci* (Modulen IBD Nestle), dizajnirani upravo za oboljele od Crohnove bolesti, obogaćeni farmakološki aktivnim spojevima, koji mogu smanjiti intenzitet upale sluznice crijeva. Riječ je o polimernim pripravcima obogaćenim omega-3 masnim kiselinama te regulatornim peptidom, transformirajućim čimbenikom rasta beta 2, TGF- β 2. Glede uporabe pripravaka obogaćenih omega-3 masnim kiselinama, njihova učinkovitost u produljenju remisije u usporedbi sa standardnim polimernim enteralnim pripravcima nije potvrđena recentno publiciranim studijama.^{39,40} A što se tiče transformirajućeg faktora rasta beta (TGF- β) riječ je o multifunkcionalnome regulatornom peptidu koji djeluje na različite vrste stanica domaćina. TGF- β je najpoznatiji po učinku na rast i diferencijaciju stanica te imunoregulaciju. Poput mnogih citokina u crijevnoj sluznici, može imati autokrini i parakrini učinak i kontrolirati diferencijaciju, proliferaciju i aktivaciju limfocita, makrofaga i dendritičkih stanica te tako igrati ključnu ulogu u mehanizmima tolerancije, prevencije i autoimunosti i protuupalnih procesa.⁴¹

Konačno, potrebno je odgovoriti na pitanje postavljeno u naslovu – postoji li razlika u terapijskoj uspješnosti među dostupnim enteralnim pripravcima. Prospektivna istraživanja^{42,43} i Cochraneovi pregledi^{44,45} nisu potvrdili bolju učinkovitost monomernih i oligomernih pripravaka u odnosu na jeftinije i po okusu prihvatljivije polimerne proizvode. Nadalje, tri su kohortne studije potvrdile djelotvornost nedavno dostupne polimerne enteralne hrane obogaćene TGF- β u indukciji remisije u pedijatrijskih bolesnika s aktivnom Crohnovom bolesti, što je mjereno normalizacijom endoskopskog nalaza i smanjenjem upalnih markera.^{46–49}

U posljednjoj objavljenju studiji iz godine 2008. o terapijskoj djelotvornosti polimernog pripravka obogaćenog s TGF- β 2, u svih pedijatrijskih bolesnika endoskopski je ve-

rificirano poboljšanje nalaza sluznice.⁵⁰ Kada je riječ o adultnoj populaciji, prospektivna studija Triantafillidisa i suradnika pokazala je da je specijalna polimerna formula koja sadržava TGF- β učinkovita u indukciji remisije u odraslih bolesnika s blago do umjereno aktivnom Crohnovom bolešću.⁵¹

Uloga enteralne prehrane u indukciji remisije Crohnove bolesti

Liječenje aktivne bolesti prvi je i temeljni zadatak u terapiji Crohnove bolesti i tu su kortikosteroidi još uvijek najčešće rabljeni lijek. Stoga je logično da je enteralna prehrana prvo uspoređena upravo s tom vrstom terapije i u toj ulozi. Tri su metaanalize⁵²⁻⁵⁴ i jedan recentni Cochraneov pregled⁴⁴ potvrdili terapijsku vrijednost enteralne prehrane u indukciji remisije u odraslih bolesnika, ali njezina je učinkovitost ipak značajno manja od one kortikosteroida. Tomu nasuprot, u djece s aktivnom Crohnovom bolešću, prema rezultatima dviju metaanaliza, oba su terapijska modaliteta podjednako učinkovita, pri čemu enteralna prehrana ima dodatnih, za dijete velikih prednosti, jer ubrzava rast i nema težih nuspojava.^{55,56} Mogući razlozi za različitu učinkovitost enteralne prehrane u odraslih bolesnika naspram djece jesu slabije pridržavanje strogog režima isključive enteralne prehrane tijekom 6 do 8 tjedana (*compliance*) u odraslih te činjenice da se u odraslih bolesnika enteralna prehrana rabi u terapijske svrhe prekasno, najčešće tek nakon nedjelotvornosti standardne medikamentne terapije i posljedičnog razvoja komplikacija uz narušeni nutritivni status. Nasuprot tomu, u djece se nutritivna terapija uvodi rano, odmah nakon postavljanja dijagnoze.

Isključiva enteralna prehrana – da ili ne? Prvo je pitanje mora li se bolesnik za postizanje remisije uistinu hraniti samo tekućim enteralnim pripravkom ili je dovoljno dodati ga u postojeću normalnu prehranu. Nažalost, enteralna je prehrana djelotvorna samo ako se daje kao jedina namirnica, uz vodu, u duljem vremenskom intervalu – najčešće tijekom 6 do 8 tjedana.⁵⁷ Nadalje, pokazalo se da je djelotvornija ako se rabi u ranim fazama bolesti⁵⁸ te ako upalne promjene zahvaćaju samo tanko crijevo ili su ileokolonske distribucije.^{59,60} U relapsu Crohnove bolesti ili kod primarno kolonske distribucije enteralna je prehrana manje učinkovita kao primarna terapija.

Davanjem enteralne prehrane tijekom 6 do 8 tjedana kao jedine namirnice postiže se remisija u oko 80% pedijatrijskih bolesnika, što je identično učinku glukokortikoida.^{55,56} Međutim, enteralna prehrana istodobno promiče rast, nema težih nuspojava kojima steroidna terapija obiluje,⁶¹ a neke studije upućuju i na dulje trajanje tako inducirane remisije.^{62,63} Ispitivana je i kombinacija medikamentne terapije i parcijalne enteralne prehrane. Pedijatrijski bolesnici koji su tijekom indukcijske medikamentne terapije supstituirani dvama različitim polimernim pripravcima (600–800 ml/dan) imali su signifikantno niži konačni PCDAI (*Pediatric Crohn's Disease Activity Index*) u usporedbi s djecom koja nisu primala enteralnu nutritivnu potporu. U toj se studiji ujedno pokazalo da je od dva pripravka učinkovitiji bio enteralni pripravak koji sadržava TGF-beta, ne samo glede vrijednosti PCDAI već i što se tiče poboljšanja indeksa tjelesne mase (BMI).⁶⁴ Više je autora potvrdilo i neprijepornu vrijednost enteralne prehrane u sprječavanju relapsa. Djeca koja su uz normalnu dnevnu prehranu primala i potpurnu terapiju enteralnim pripravkom (600 ml do 1000 ml), ili su tijekom kraćih vremenskih intervala bila na isključivoj enteralnoj prehrani, bolje su rasla i imala dulju remisiju.^{58,65,66}

Na čemu se temelji terapijska djelotvornost enteralne prehrane? Potreba za endoskopskom i mikroskopskom normalizacijom upalnih promjena u sluznici crijeva (engl. *mucosal healing*) važan je terapijski koncept, jer se postizanjem cijeljenja sluznice (pod čime se kod Crohnove bolesti misli na cijeljenje upalnog procesa u čitavoj stijenci crijeva) mijenja prirodni tijek bolesti. Ono se rijetko i parcijalno postiže kortikosteroidnom terapijom usprkos indukcije kliničke remisije. Naspram tog razočaravajućeg učinka steroida, endoskopski nalaz sluznice u bolesnika uvedenih u remisiju enteralnom prehranom uredan je u njih gotovo 80% (vs. 33% na steroidima).^{67,68} Postizanje endoskopske uz kliničku remisiju enteralnom prehranom nije, kako se ranije smatralo upotrebom elementarne tekuće hrane, rezultat hipotalerogenog djelovanja i »odmora crijeva« uz nutritivnu rehabilitaciju, nego je posljedica izravnoga protuupalnog djelovanja i promjena u crijevnoj flori.⁶¹

Enteralna prehrana kao potporna terapija

Potporna enteralna prehrana kod Crohnove bolesti u prvom redu ima za cilj korekciju malnutricije i deficita makronutrijenata i mikronutrijenata te reverziju nepoželjnih metaboličkih procesa odnosno patoloških posljedica malnutricije.⁶⁹ Ne treba zanemariti ulogu enteralne prehrane i u prevenciji nastanka malnutricije.

U odraslih s aktivnom Crohnovom bolešću enteralna prehrana pokazuje pozitivne učinke na kliničku aktivnost bolesti u brojnim provedenim studijama te u nedavno objavljenom Cochraneovu pregledu.⁴⁴ Iako je enteralna prehrana u odraslih bolesnika manje učinkovita od terapije glukokortikoidima, neke od nedavno objavljenih smjernica navode enteralnu prehranu kao terapijsku alternativu.⁷⁰

Iako je malo kvalitetnih informacija o učinku enteralne prehrane u održavanju remisije, nekoliko je prospektivnih studija potvrdilo značajno manju učestalost relapsa u bolesnika koji su primali potpurnu enteralnu prehranu, bez obzira na to je li riječ o pacijentima u remisiji nakon kirurškog zahvata ili o remisiji induciranoj medikamentnom terapijom.⁷¹⁻⁷⁵ Rezultati tih studija pridonijeli su pozitivnoj evaluaciji u Cochraneovim pregledima, iako su se autori kritički osvrnuli na ograničen broj prospektivnih studija.⁷⁶ Još je značajnija spoznaja da se ne radi tek o simptomatskom učinku, budući da je i endoskopska aktivnost bolesti također bila značajno manja u odnosu na kontrolnu skupinu. Identično pedijatrijskim bolesnicima, i u odraslih je bolesnika nekoliko studija potvrdilo da primjena enteralne prehrane inducira cijeljenje sluznice u bolesnika s aktivnom Crohnovom bolešću puno bolje od učinka standardne, poglavito glukokortikoidne, medikamentne terapije.⁶⁸ Učinak sličan onom kod primjene enteralne prehrane u pogledu cijeljenja crijevne sluznice opisan je za anti-TNF lijekove.

Yamamoto i sur. prikazali su rezultate uporabe dugotrajne enteralne prehrane u bolesnika s Crohnovom bolešću u remisiji s ciljem produljenja remisije.⁷⁷ Bolesnici su primali prekonocnu enteralnu prehranu u kombinaciji s mesalazinom, dok je kontrolna skupina primala isključivo mesalazin. Bolesnici koji su uz terapiju mesalazinom dobivali i enteralnu prehranu imali su značajno manje kliničkih pogoršanja i ujedno manju endoskopsku aktivnost bolesti te manju razinu proinflammatoryh citokina u sluznici crijeva. I ove je godine objavljen pregledni rad koji je razmatrao uspješnost uvođenja u endoskopsku remisiju kod Crohnove bolesti provođenjem medikamentne terapije i enteralne prehrane. Enteralna prehrana u kombinaciji s infliksimabom bila je povezana sa 61 i 70%-tnim smanjenjem endoskop-

skog indeksa, što je značajno bolje u usporedbi s glukokortikoidima i placebo.⁷⁸

U svim spomenutim studijama bolesnici nisu bili isključivo na enteralnoj prehrani, nego je enteralna prehrana provedena kao suplement ili je primjenjivana kao prekomerno hranjenje putem sonde u kombinaciji s normalnim unosom hrane. Obično je minimalno 50% unosa energije osiguravano uobičajenim oralnim hranjenjem te se stoga može zaključiti kako unos standardne hrane nema negativan učinak. Imajući na umu da dugotrajna enteralna prehrana nije ni u jednoj od studija rabljena kao jedinstven izvor hrane, teško je pretpostaviti da smanjenje razine antigena u crijevnom lumenu može imati važnu ulogu.

Jedina konzistentna razlika u prehranbenom unosu između skupina na enteralnoj prehrani i kontrolnih skupina bio je povišen unos energije i proteina u skupinama na enteralnoj prehrani. Stoga je moguće da relativna količina energije i proteina ima važnu ulogu.⁷⁹ Esaki i sur.⁷³ u nekoliko su studija pokazali da su bolesnici koji su dobivali više od 1200 kcal na dan putem enteralne prehrane bilježili bolje rezultate od onih koji su uzimali manje. U tim studijama bolesnicima je bilo dopušteno uz enteralnu potporu uzimati i uobičajenu dijetu. Studija koju su proveli Harries i sur,⁷⁵ pokazala je da se prehranbeni unos bolesnika može značajno povećati primjenom enteralnih pripravaka putem oralnih suplemenata. U tih bolesnika zabilježeno je smanjenje aktivnosti bolesti i poboljšanje nutritivnog statusa. Stoga je realno pretpostaviti da osiguravanje veće količine supstrata koji se lako apsorbiraju ima ključnu ulogu u održavanju remisije u Crohnoj bolesti, a potporna enteralna prehrana može biti učinkovita terapija održavanja remisije. Mehanizam djelovanja još nije jasan, kao što nije jasno koji je modalitet enteralnog hranjenja (oralni nutritivni suplementi ili hranjenje putem sonde tijekom noći) optimalan.⁷⁹

Posebnu pažnju privlače recentne studije koje se provode polimernim pripravcima obogaćenim s TGF- β 2. Prospektivna studija Triantafillidis i suradnika pokazala je da je specijalna polimerna formula koja sadržava TGF- β 2 učinkovita u indukciji remisije u odraslih bolesnika s blago do umjereno aktivnom Crohnom bolešću. Bolesnici su primali spomenutu formulu kao jedini izvor prehrane uz uobičajenu terapiju lijekovima tijekom 4 tjedna. Uz indukciju remisije (70%), u skupini koja je primala enteralnu prehranu zabilježene su niže vrijednosti nekih upalnih parametara kao što je CRP. Nadalje, svi nutritivni parametri, poput antropometrijskih parametara i razine albumina, pokazali su bolje vrijednosti.⁵¹

Smjernice

Kao što je u početku članka već navedeno, Hrvatske smjernice za primjenu enteralne prehrane u Crohnoj bolesti izradila je radna skupina koju su činili internisti gastroenterolozi i pedijatrijski gastroenterolozi iz Republike Hrvatske, koji se intenzivno bave problemima upalnih bolesti crijeva. Izrada smjernica temeljena je na dokazima iz relevantne medicinske literature te kliničkim iskustvima članova radne skupine. Smjernice su prikazane tablično te zasebno za pedijatrijske i za internističke bolesnike s Crohnom bolešću.

LITERATURA

- Travis SP, Stange EF, Lemann M i sur. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease. *Gut* 2006; 55(Suppl. 1):16–35.
- Eiden KA. Nutritional considerations in inflammatory bowel disease. *Nutr Iss Gastroenterol* 2003;5:33–54
- Graham TO, Kandil HM. Nutritional factors in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2002;31:203–218.
- Han PD, Burke A, Baldassano N, Rombeau JL, Lichtensein GR. Nutrition and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 1999; 28:423–43.
- Sincic BM, Vucelic B, Persic M i sur. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000–2004: A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2006;41(4):437–44.
- Urne FU, Paerregaard A. Chronic inflammatory bowel disease in children. An epidemiological study from eastern Denmark 1998–2000. *Ugeskr Laeger* 2002;164:5810–14.
- Hildebrandt H, Finkel Y, Grahnquist L i sur. Changing pattern of inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990–2001. *Gut* 2003; 52:1432–4.
- Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003;88:995–1000.
- Rampton DS, Shanahan, F. *Fast Facts: Inflammatory bowel disease*, 3. izd. Oxford: Health Press Limited; 2008, str. 3–10.
- Abdovic S, Kolacek S. Health-related quality of life assessment in patients with chronic disorders, with the emphasis on children with chronic inflammatory bowel disease. *Paed Croat* 2009; (upućeno u tisak).
- Verissimo R. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: Psychometric Evaluation of an IBDQ Cross-Culturally Adapted Version. *J Gastrointestin Liver Dis* 2008;17(4):439–44.
- Sijerman H, Grännö C, Järnerot G i sur. Short Health Scale: A Valid, Reliable, and Responsive Instrument for Subjective Health Assessment in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(1):47–52.
- Krznarić Ž, Juretić A, Šamija M i sur. Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u sindromu tumorske kakeksije. *Liječ Vjesn* 2007;129:381–6.
- O'Sullivan M, O'Morain C. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20(3):561–73.
- Vranesić D. Procjena nutritivnog statusa bolesnika na odjelu gastroenterologije (disertacija). Zagreb: Prehranbeno-biotehnoški fakultet; 2005;211:44–7.
- Van Gossum A, Cabre E, Hébuterne X i sur. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: gastroenterology. *Clin Nutr* 2009 Aug;28(4):415–27.
- Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22:415–21.
- Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:514–21.
- Imes S, Pinchbeck BR, Dinwoodie A, Walker K, Thomson AB. Iron, folate, vitamin B-12, zinc, and copper status in outpatients with Crohn's disease: effect of diet counseling. *J Am Diet Assoc* 1987; 87:928–30.
- Oldenburg B, Koningsberger JC, Berghe Henegouwen GP, Van Asbeck BS, Marx JJ. Iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 200;15:429–38.
- Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004 Aug;53(8):1190–7.
- Schneeweiss B, Lochs H, Zauner C i sur. Energy and substrate metabolism in patients with active Crohn's disease. *J Nutr* 1999;129:844–8.
- Al-Jaouni R, Hébuterne X, Pouget I, Rampal P. Energy metabolism and substrate oxidation in patients with Crohn's disease. *Nutrition* 2000; 16:173–178.
- Kushner RF, Schoeller DA. Resting and total energy expenditure in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 1991;53: 161–5.
- Kuroki F, Iida M, Tominaga M i sur. Multiple vitamin status in Crohn's disease. Correlation with disease activity. *Dig Dis Sci* 1993;38:1614–8.
- Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in patients with long-standing Crohn disease currently in remission. *Am J Clin Nutr* 1998;67:919–26.
- Lanfranchi GA, Brignola C, Campieri M i sur. Assessment of nutritional status in Crohn's disease in remission or low activity. *Hepatogastroenterology* 1984;31:129–132.
- Kuzminski AM i sur. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998;92(4):1191–8.
- Chowers Y, Sela BA, Holland R, Fidder H, Simoni FB, Bar-Meir S. Increased levels of homocysteine in patients with Crohn's disease are related to folate levels. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3498–502.
- Jeejeebhoy KN. Clinical nutrition: 6. Management of nutritional problems of patients with Crohn's disease. *Can Med Assoc J* 2002;166: 913–8.
- Seidman E, LeLeiko N, Ament M i sur. Nutritional issues in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12: 424–38.
- Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L i sur. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology* 1993;105:681–91.
- Gokhale R, Favus MJ, Karrison T i sur. Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;114:902–11.

34. Shamir R, Moshe P, Levine A. Growth retardation in pediatric Crohn's Disease: pathogenesis and interventions. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:620–8.
35. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F i sur. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr* 2006;25:260–74.
36. Peršić M, Krznarić Ž. Enteralna prehrana nekad i sad. *Medicina* 2003;42(4):225–8.
37. Krznarić Ž, Vranešić D. Praktična upotreba enteralne prehrane u primarnoj zaštiti. *Medicina* 2003;42(4):265–8.
38. Krznarić Ž, Vranešić D. Pripravci u enteralnoj prehrani danas (praktične smjernice). *Medicina* 2003;42(4):269–73.
39. Turner D, Zlotkin SH, Shah PS, Griffiths AM. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD006320.
40. Feagan BG, Sandborn WJ, Mittmann U. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC Randomized Controlled Trials. *JAMA* 2008;299(14):1690–7.
41. Schmidt-Weber CB, Blaser K. Regulation and role of transforming growth factor-beta in immune tolerance induction and inflammation. *Curr Opin Immunol* 2004;16:709–16.
42. Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L i sur. Elemental versus polymeric enteral nutrition in pediatric Crohn's disease: a multicenter randomized controlled trial. *Acta Paediatr* 2004;93:327–35.
43. Verma S, Brown S, Kirkwood B i sur. Polymeric versus elemental diets as primary treatment in active Crohn's disease: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 2000;95:735–9.
44. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD000542.
45. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutrition therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3:CD000542.
46. Beattie RM, Schiffrin EJ, Donnet-Hughes A i sur. Polymeric nutrition as the primary therapy in children with small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:609–15.
47. Fell JM, Paintin M, Arnaud-Battandier F i sur. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:281–9.
48. Afzal NA, Van Der Zaag-Loonen HJ i sur. Improvement in quality of life of children with acute Crohn's disease does not parallel mucosal healing after treatment with exclusive enteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:167–72.
49. Lionetti P, Pazzaglia A, Moriondo M. Differing patterns of transforming growth factor-beta expression in normal intestinal mucosa and in active celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999 Sep;29(3):308–13.
50. Lionetti P, Brondello C, Mangiantini F, Lorusso M, Pozzi E. Exclusive Enteral Nutrition Induces Small Intestine Mucosal Healing Assessed by Capsule Endoscopy. *Proceedings of the third world congress of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition 2008*, str. 16.
51. Triantafyllidis JK, Stamataki A, Gikas A. Beneficial effect of a polymeric feed, rich in TGF-β, on adult patients with active Crohn's disease: a pilot study. *Ann Gastroenterol* 2006;19(1):66–71.
52. Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, Sutherland LR. Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995;108:1056–67.
53. Fernandez-Banares F, Cabre E, Esteve-Comas M, Gassull MA. How effective is enteral nutrition in inducing clinical remission in active Crohn's disease. *J Parenter Enter Nutr* 1995;19:356–64.
54. Messori A, Trallori G, D'Albasio G i sur. Defined-formula diet versus steroids in the treatment of active Crohn's disease; a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:267–72.
55. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT i sur. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:8–15.
56. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:795–806.
57. Johnson T, MacDonald S, Hill SM i sur. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formulas: a randomized controlled trial. *Gut* 2006;66:356–61.
58. Day AS, Whitten KE, Lemberg DA i sur. Exclusive enteral nutrition as primary therapy for Crohn's disease in Australian children and adolescents: a feasible and effective approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1609–14.
59. Afzal NA, Davies S, Paintin M i sur. Colonic Crohn's disease does not respond well to treatment with enteral nutrition if the ileum is not involved. *Dig Dis Sci* 2005;50:1471–5.
60. Hojsak I, Mišak Z, Abdovic S i sur. Factors associated with failing of enteral nutrition in treatment of active paediatric Crohn's disease. *J Crohn Col* 2009;3:S54.
61. Day AS, Whitten KE, Sidler M i sur. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:293–307.
62. Shamir R, Moshe P, Levine A. Growth retardation in pediatric Crohn's Disease: pathogenesis and interventions. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:620–8.
63. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG i sur. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr* 2003;143:525–31.
64. Gryboski JD. Crohn's Disease in children 10 years old and younger. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:174–82.
65. Kolaček S, Mišak Z. Special features of inflammatory bowel disease in children. *Paediatr Croat* 2004;48:107–111.
66. IBD Working Group of ESPGHAN. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis – The Porto Criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:1–7.
67. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M i sur. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomised controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:744–53.
68. Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S i sur. Impact of elemental diet on mucosal inflammation in patients with active Crohn's disease: cytokine production and endoscopic and histological findings. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:580–8.
69. Goh J, O'Morrain CA. Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:307–20.
70. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F i sur. ESPEN guidelines on enteral nutrition: gastroenterology. *Clin Nutr* 2006;25:260–74.
71. Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S i sur. Impact of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic recurrence after resection for Crohn's disease: A prospective, non-randomized, parallel, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:67–72.
72. Takagi S, Utsunomiya K, Kuriyama S i sur. Effectiveness of an 'half elemental diet' as maintenance therapy for Crohn's disease: A randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1333–40.
73. Esaki M, Matsumoto T, Hizawa K i sur. Preventive effect of nutritional therapy against postoperative recurrence of Crohn disease, with reference to findings determined by intra-operative enteroscopy. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1431–7.
74. Verma S, Kirkwood B, Brown S, Gjaffer MH. Oral nutritional supplementation is effective in the maintenance of remission in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2000;32:769–74.
75. Harries AD, Jones LA, Danis V i sur. Controlled trial of supplemented oral nutrition in Crohn's disease. *Lancet* 1983;1:887–90.
76. Akobeng A, Thomas A. Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005984.
77. Yamamoto T, Nakahigashi M, Abbi R i sur. Impact of long term enteral nutrition on clinical and endoscopic disease activities and mucosal cytokines during remission in patients with Crohn's disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2007;14:93–501.
78. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Magro F. Systematic review on drug and diet-induced endoscopic remission in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21(5):491–503.
79. Lochs H. Enteral Nutrition – the New Maintenance Therapy in Crohn's Disease? *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(12):1581–2.