

Lekarz Martyna Więcek

Skuteczność wybranych interwencji dietetycznych
w nieswoistych chorobach zapalnych jelit

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska

Promotor pomocniczy: dr n. med. Magdalena Kaniewska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia
Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit

Państwowy Instytut Medyczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji
w Warszawie



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2023

Słowa kluczowe:

dieta eliminacyjna w chorobie Leśniowskiego-Crohna, dieta low-FODMAP, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Key words:

Crohn's disease exclusion diet, low-FODMAP diet, Crohn's disease, ulcerative colitis

*Z całego serca dziękuję Pani Profesor Grażynie Rydzewskiej
oraz Pani Doktor Magdalenie Kaniewskiej
za ogromny trud, cenne uwagi oraz poświęcony czas
w procesie tworzenia mojej pracy doktorskiej.
Dziękuję za inspirację i bagaż wiedzy,
dzięki któremu mogę kontynuować moją zawodową pasję.*

Mężowi Piotrowi, Mamie Ewie i Rodzicom Lidii i Markowi

1. Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską

1. „Diet as therapeutic intervention in Crohn’s disease”

Więcek M, Panufnik P, Pomorska K, Lewandowski K, Rydzewska G. Diet as therapeutic intervention in Crohn’s disease. Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny. 2022;17(2):96-102.

Punktacja MEiN: 40

2. „Effectiveness of Crohn’s Disease Exclusion Diet for Induction of Remission in Crohn’s Disease Adult Patients”

Szczubełek M, Pomorska K, Korólczyk-Kowalczyk M, Lewandowski K, Kaniewska M, Rydzewska G. Effectiveness of Crohn’s Disease Exclusion Diet for Induction of Remission in Crohn’s Disease Adult Patients. Nutrients. 2021; 13(11):4112.

Punktacja MEiN: 140; Impact Factor: 6,706

3. „Low-FODMAP Diet for the Management of Irritable Bowel Syndrome in Remission of IBD”

Więcek M, Panufnik P, Kaniewska M, Lewandowski K, Rydzewska G. Low-FODMAP Diet for the Management of Irritable Bowel Syndrome in Remission of IBD. Nutrients. 2022; 14(21):4562.

Punktacja MEiN: 140; Impact Factor: 6,706

łącznie: MEiN 320; Impact Factor: 13,412

2. Spis treści

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską	5
Spis treści	6
Spis tabel i rycin	7
Wykaz stosowanych skrótów	8
Streszczenie w języku polskim	13
Streszczenie w języku angielskim	17
Wstęp	21
Patogeneza nieswoistych chorób zapalnych jelit	21
Rola diety w patogenezie nieswoistych chorób zapalnych jelit	23
Interwencje dietetyczne w nieswoistych chorobach zapalnych jelit	27
Całkowite żywienie dojelitowe	27
Częściowe żywienie dojelitowe	28
Dieta eliminacyjna w chorobie Leśniowskiego-Crohna	28
Dieta low-FODMAP	32
Inne interwencje dietetyczne	34
Uzasadnienie połączenia publikacji w jeden cykl	35
Założenia i cel pracy	36
Materiał i metody	37
Kopie opublikowanych prac	39
Podsumowanie i wnioski	66
Bibliografia	67
Opinia Komisji Bioetycznej	76
Oświadczenia wszystkich współautorów publikacji określające indywidualny wkład (udział merytoryczny i procentowy) każdego z nich w ich powstanie	85

3. Spis tabel i rycin

Tabela 1. Wpływ poszczególnych dodatków do żywności na przewód pokarmowy	26
Rycina 1. Schemat diety eliminacyjnej w chorobie Leśniowskiego-Crohna	28
Rycina 2. Schemat diety low-FODMAP	32

4. Wykaz stosowanych skrótów

5-ASA (*ang. 5-aminosalicylic acid*) – kwas 5-aminosalicylowy

AA (*ang. arachidonic acid*) – kwas arachidonowy

AIEC (*ang. adherent-invasive Escherichia coli*) – adherentny inwazyjny szczep *Escherichia coli*

ALA (*ang. α -linolenic acid*) – kwas α -linolenowy

ALP (*ang. alkaline phosphatase*) – fosfataza alkaliczna

ALT (*ang. alanine aminotransferase*) – aminotransferaza alaninowa

AST (*ang. aspartate aminotransferase*) – aminotransferaza asparaginianowa

ATIs (*ang. amylase-trypsin inhibitors*) – inhibitory amylaza/trypsyna

BMI (*ang. body mass index*) – wskaźnik masy ciała

Ca (*łac. calcium*) - wapń

CD (*ang. Crohn's disease*) – choroba Leśniowskiego-Crohna

CD25 (*ang. cluster of differentiation 25*) –białko łańcuch alfa receptora dla interleukiny 2

CD4+ (*ang. cluster of differentiation 4*) – glikoproteina CD4

CDAI (*ang. Crohn's Disease Activity Index*) – indeks aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna

CDED (*ang. Crohn's disease exclusion diet*) – dieta eliminacyjna w chorobie Leśniowskiego-Crohna

CD-TREAT (*ang. Crohn's disease treatment with eating diet*) – dieta w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna

CI95 (*ang. 95% confidence interval*) – przedział ufności 95%

CMC (*ang. carboxymethylcellulose*) - karboksymetyloceluloza

COVID-19 (*ang. coronavirus disease 2019*) - ostra choroba zakaźna układu oddechowego wywołana zakażeniem SARS-CoV-2

CRP (*ang. C-reactive protein*) – białko C-reaktywne

CS (*ang. corticosteroids*) – kortykosteroidy

CXCR1 (*ang. interleukin 8 receptor, alpha*) – receptor alpha dla interleukiny 8

DHA (*ang. docosahexaenoic acid*) – kwas dokozaheksaenowy

ECCO (*ang. European Crohn's and Colitis Organisation*) – Europejska Organizacja Choroby Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego

ECM1 (*ang. extracellular matrix protein 1*) – białko macierzy zewnątrzkomórkowej 1

EEN (*ang. exclusive enteral nutrition*) – całkowite żywienie dojelitowe

EGR-1 (*ang. early growth response*) – czynnik odpowiedzi na wczesny wzrost 1

EPA (*ang. eicosapentaenoic acid*) – kwas eikozapentaenowy

ERK 1/2 (*ang. extracellular signal-regulated kinases*) – kinazy regulowane sygnałem zewnątrzkomórkowym

ESPGHAN (*ang. The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) – Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii Hepatologii i Żywienia Dzieci

ESR (*ang. erythrocyte sedimentation rate*) – szybkość opadania erytrocytów = odczyn Biernackiego

Fe (*łac. ferrum*) - żelazo

FGID (*ang. functional gastrointestinal disorders*) – choroby czynnościowe układu pokarmowego

GDH (*ang. glutamate dehydrogenase*) – dehydrogenaza glutaminianowa

GFD (*ang. gluten-free diet*) – dieta bezglutenowa

GGTP (*ang. gamma-glutamyl transpeptidase*) – gamma-glutamylotranspeptydaza

HF/HS (*ang. high-fat and high-sugar*) – dieta wysokotłuszczowa i wysokocukrowa

Hgb (*ang. hemoglobin*) - hemoglobina

Ht (*ang. haematocrit*) - hematokryt

IBD (*ang. inflammatory bowel disease*) – nieswoista choroba zapalna jelit

IBDQ (*ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) – kwestionariusz jakości życia w nieswoistej chorobie zapalnej jelit

IBS (*ang. irritable bowel syndrome*) – zespół jelita nadwrażliwego

IBS-C (*ang. irritable bowel syndrome with predominant constipation*) – zespół jelita nadwrażliwego z zaparciem

IBS-D (*ang. irritable bowel syndrome with predominant diarrhoea*) – zespół jelita nadwrażliwego z biegunką

IBS-M (*ang. irritable bowel syndrome with mixed bowel habits*) – postać mieszana zespołu jelita nadwrażliwego

IBS-U (*ang. unclassified irritable bowel syndrome*) – postać nieokreślona zespołu jelita nadwrażliwego

IFN- γ (*ang. interferon γ*) – interferon γ

IgA (*ang. immunoglobulin A*) – immunoglobulina A

IL (*ang. interleukin*) – interleukina

IL23R (*ang. interleukin-23 receptor*) – receptor dla interleukiny-23

K (*łac. kalium*) - potas

L/M ratio (*ang. lactulose to mannitol ratio*) – wskaźnik laktuloza/mannitol

LA (*ang. linoleic acid*) – kwas linolowy

LFD (*ang. low-FODMAP diet - low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols diet*) – dieta o niskiej zawartości fermentujących oligosacharydów, disacharydów, monosacharydów i polioli

LHBT (*ang. lactulose hydrogen breath test*) – wodorowy test oddechowy

MIP-2 (*ang. macrophage inflammatory protein 2*) – białko zapalne makrofagów 2

MUC2 (*ang. mucin 2*) – mucyna 2

Na (*łac. natrium*) - sód

NF-κB (*ang. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) – jądrowy czynnik transkrypcyjny NF-κB

NOD2 (*ang. nucleotide-binding oligomerization domain containing 2*) – domena oligomeryzacji wiążąca nukleotydy

P80 (*ang. polysorbate-80*) – polisorbat 80

PBD (*ang. plant-based diet*) – dieta roślinna

PEN (*ang. partial enteral nutrition*) – częściowe żywienie dojelitowe

PLT (*ang. platelet count*) - trombocyty

PMS (*ang. partial Mayo score*) – częściowa skala Mayo

PN (*ang. parenteral nutrition*) – żywienie pozajelitowe

PTG-E – Polskie Towarzystwo Gastroenterologii

PUFA (*ang. polyunsaturated fatty acid*) – wielonienasycone kwasy tłuszczowe

R4DQ (*ang. Rome IV Diagnostic Questionnaire*) – kwestionariusz kryteriów diagnostycznych rzymskich IV

RBC (*ang. red blood cell*) - erytrocyty

SCFA (*ang. short-chain fatty acid*) – krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe

SD (*ang. standard deviation*) – odchylenie standardowe

SIBO (*ang. small intestinal bacterial overgrowth*) – zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego

Th (*ang. helper T cells*) – limfocyty T pomocnicze

TLR4 (*ang. toll-like receptor 4*) – receptory toll-podobne

TNF-α (*ang. tumor necrosis factor alpha*) – czynnik matwicy nowotworów alfa

Treg (*ang. regulatory T cells*) – limfocyty T regulatorowe

UC (*ang. ulcerative colitis*) – wrzodziejące zapalenie jelita grubego

UCED (*ang. ulcerative colitis exclusion diet*) – dieta eliminacyjna we wrzodziejacym zapaleniu jelita grubego

UEG (*ang. The United European Gastroenterology*) – Europejska Unia Gastroenterologii

WBC (*ang. white blood cell*) – leukocyty

ZO-1 (*ang. zonula occludens-1*) – białko połączeń ścisłych-1

5. Streszczenie w języku polskim

SKUTECZNOŚĆ WYBRANYCH INTERWENCJI DIETETYCZNYCH W NIESWOISTYCH CHOROBYCH ZAPALNYCH JELIT

Dieta poprzez swój wpływ na mikrobiom jelitowy i układ immunologiczny gospodarza, odgrywa istotną rolę w patogenezie nieswoistych chorób zapalnych jelit. Ukazujące się doniesienia naukowe znacznie poszerzyły naszą wiedzę na temat możliwości wykorzystania interwencji dietetycznych w leczeniu chorób przewodu pokarmowego. Niniejszy cykl publikacji, składający się z pracy pogładowej i dwóch prac oryginalnych, omawia zastosowanie diety eliminacyjnej u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz diety low-FODMAP u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

CEL

Celem pierwszego badania była ocena skuteczności diety eliminacyjnej w indukowaniu remisji u pacjentów z zaostrzeniem choroby Leśniowskiego-Crohna oraz ocena wpływu diety eliminacyjnej na parametry zapalne, parametry stanu odżywienia oraz jakość życia pacjentów.

Celem drugiego badania była ocena częstości występowania zespołu jelita nadwrażliwego oraz zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego wśród chorych w remisji nieswoistej choroby zapalnej jelit, ocena skuteczności diety low-FODMAP w łagodzeniu objawów brzusznych u pacjentów w remisji nieswoistych chorób zapalnych jelit, spełniających kryteria rozpoznania zespołu jelita nadwrażliwego, porównanie skuteczności diety low-FODMAP w zależności od współwystępowania zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego oraz ocena wpływu interwencji na parametry zapalne i stanu odżywienia u chorych.

MATERIAŁ I METODY

Przeprowadzono 2 niezależne, jednośrodkowe, prospektywne badania kliniczne. Uczestnikami badań byli pacjenci leczący się w Poradni Gastroenterologicznej przy Klinice Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit w Centralnym Szpitalu Klinicznym Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie.

Do badania nad skutecznością diety eliminacyjnej włączono 32 pacjentów w stadium zaostżenia choroby Leśniowskiego-Crohna (wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna >150 punktów). Interwencja dietetyczna trwała 12 tygodni. W chwili rozpoczęcia badania oraz w tygodniu 6. i 12. oceniano aktywność choroby podstawowej, jakość życia pacjentów, wykonywano badania laboratoryjne krwi i kału oraz dokonywano pomiarów antropometrycznych.

Do badania nad skutecznością diety low-FODMAP włączono 200 pacjentów z rozpoznaną chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, pozostających w stadium remisji klinicznej (wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna <150 punktów lub punktacja w częściowej skali Mayo <2 punktów) i stężeniem kalprotektyny w kale <250µg/g. Na podstawie kwestionariusza rzymskiego IV oceniano częstość występowania zespołu jelita nadwrażliwego. U pacjentów z rozpoznanyim zespołem jelita nadwrażliwego, w chwili włączenia do badania, wykonywano badania laboratoryjne, badania antropometryczne, wodorowy test oddechowy z laktulozą, oceniano aktywność choroby podstawowej oraz przeprowadzano ankietę pozwalającą na ocenę nasilenia objawów zespołu jelita nadwrażliwego. Następnie, bez względu na wynik wodorowego testu oddechowego w kierunku zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego, wprowadzono 8-tygodniową interwencję dietetyczną w postaci fazy eliminacyjnej diety low-FODMAP. W dniu zakończenia fazy eliminacyjnej ponownie wykonywano badania laboratoryjne, antropometryczne, wodorowy test oddechowy z laktulozą, oceniano aktywność choroby podstawowej oraz przeprowadzano ankietę z oceną nasilenia objawów zespołu jelita nadwrażliwego.

WYNIKI

Po 6 tygodniach stosowania diety eliminacyjnej z suplementacją preparatu Modulen, remisję kliniczną osiągnięto u 76,7% pacjentów (95% CI (57,7%; 90,1%)), po 12 tygodniach – u 82,1% (95% CI (63,1%; 93,9%)) chorych. Odpowiedź kliniczną uzyskało po 6 i 12 tygodniach odpowiednio 83,3% (95% CI (65,3%; 94,4%)) i 85,7% (95% CI 67,3%; 96,0%) uczestników. Zaobserwowano istotny statystycznie spadek stężenia kalprotektyny w kale u pacjentów po 12 tygodniach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych ($p=0,021$). Ponadto zarówno po 6, jak i po 12 tygodniach stosowania diety, nastąpiła poprawa jakości życia pacjentów

($p < 0,001$). Interwencja nie miała wpływu na parametry stanu odżywienia ani wartości BMI u chorych.

Kryteria rozpoznania zespołu jelita nadwrażliwego spełniało 32,5% ($n=65$) pacjentów w stadium remisji nieswoistej choroby zapalnej jelit, wśród których u 80% ($n=52$) zdiagnozowano zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego. Po interwencji low-FODMAP ustąpienie bądź złagodzenie objawów brzusznych zaobserwowano u 66,1% (95% CI (53,4%; 76,9%)) chorych z 59 pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego zdiagnozowanym na początku badania, dla których dane zebrano na koniec leczenia. Skuteczność diety low-FODMAP w podgrupie z rozpoznaniem zespołem rozrostu bakteryjnego wynosiła 68,8% (95% CI (53,8%; 81,3%)), w podgrupie bez rozpoznanej zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego 54,5% (95% CI (28,0%; 78,7%)); $p=0,586$. Dieta miała wpływ na ustąpienie bólu brzucha, biegunki i wzdęć. Nie odnotowano jej skuteczności w łagodzeniu zaparć. Po 8 tygodniach leczenia zaobserwowano istotny statystycznie spadek stężenia albumin w surowicy oraz zmniejszenie wartości BMI u pacjentów.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Wykazano skuteczność diety eliminacyjnej z suplementacją preparatu Modulen w indukowaniu remisji u dorosłych pacjentów w stadium zaostrzenia choroby Leśniowskiego-Crohna. Interwencja, pomimo swego restrykcyjnego charakteru, poprawiała jakość życia pacjentów. Nie zaobserwowano jej negatywnego wpływu na parametry stanu odżywienia u chorych.

Pomimo remisji nieswoistej choroby zapalnej jelit, prawie 1/3 pacjentów doświadczała objawów ze strony przewodu pokarmowego, pozwalających na rozpoznanie zespołu jelita nadwrażliwego. Udowodniono, że dieta low-FODMAP jest skuteczna w łagodzeniu objawów brzusznych u pacjentów w remisji nieswoistej choroby zapalnej jelit, spełniających kryteria rozpoznania zespołu jelita nadwrażliwego, bez względu na współistnienie zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego. Faza eliminacyjna diety low-FODMAP może wpływać negatywnie na parametry stanu odżywienia u chorych. Z tego względu powinna ona trwać możliwie krótko i należy prowadzić ją pod okiem doświadczonego dietetyka.

W obu pracach oryginalnych wykazano, że dieta może stanowić efektywną metodę leczenia pacjentów z nieswoistą chorobą zapalną jelit. Pozwala ona na zmniejszenie konieczności intensyfikacji dotychczasowej farmakoterapii, a co za tym idzie – zmniejsza narażenie na działania niepożądane leków.

6. Streszczenie w języku angielskim

EFFECTIVENESS OF SELECTED DIETARY INTERVENTIONS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Diet plays an important role in the pathogenesis of inflammatory bowel disease through its influence on the intestinal microbiome and the host's immune system. The emerging scientific reports have significantly expanded our knowledge on dietary interventions in the treatment of gastrointestinal diseases. This series of publications, consisting of a review paper and two original papers, discusses the Crohn's disease exclusion diet in Crohn's disease patients and the low-FODMAP diet in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis.

OBJECTIVE

The aim of the first study was to assess the effectiveness of the Crohn's disease exclusion diet for induction of remission in patients with active Crohn's disease and to assess the impact of the elimination diet on inflammatory parameters, nutritional deficiencies and quality of life.

The aim of the second study was to assess the prevalence of irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth in patients with inflammatory bowel disease in remission, to assess the effectiveness of the low-FODMAP diet in alleviating abdominal symptoms in patients who meet the irritable bowel syndrome diagnostic criteria, comparison of the effectiveness of the low-FODMAP diet depending on the coexistence of small intestinal bacterial overgrowth and assessment of intervention's impact on inflammatory parameters and nutritional deficiencies in patients.

MATERIALS AND METHODS

Two independent, single-centre, prospective clinical trials were conducted. The participants were patients from gastroenterology outpatient centre in Central Clinical Hospital of the Ministry of the Interior and Administration in Warsaw, Poland.

The study on the effectiveness of the Crohn's disease exclusion diet included 32 patients with active Crohn's disease (Crohn's disease activity index >150 points). The dietary intervention lasted for 12 weeks. At the beginning of the study and at weeks 6 and 12, the activity of the underlying disease, the patients' quality of life, blood and faeces laboratory tests, and anthropometric measurements were performed.

The study on the effectiveness of the low-FODMAP diet enrolled 200 patients diagnosed with Crohn's disease or ulcerative colitis who were in clinical remission (Crohn's disease activity index <150 or partial Mayo score <2 points) and faecal calprotectin <250µg/g. The prevalence of irritable bowel syndrome was assessed with the use of the Rome IV questionnaire. In patients diagnosed with irritable bowel syndrome, at the time of the inclusion to the study, laboratory tests, anthropometric measurements, a hydrogen breath test with lactulose was performed, the activity of the underlying disease was assessed, and a questionnaire to determine the severity of the symptoms of irritable bowel syndrome was conducted. Then, regardless of the result of the hydrogen breath test for small intestinal bacterial overgrowth, an 8-week elimination phase of the low-FODMAP diet was introduced. At the end of the elimination phase, laboratory tests, anthropometric tests, a hydrogen breath test with lactulose were performed again, the activity of the underlying disease was assessed, and a questionnaire to determine the severity of the symptoms of irritable bowel syndrome was conducted.

RESULTS

After 6 weeks of Crohn's disease exclusion diet with supplementation of Modulen formula, clinical remission was achieved in 76.7% of patients (95% CI (57.7%; 90.1%)), after 12 weeks - in 82.1% (95% CI) (63.1%; 93.9%). The clinical response at 6 and 12 weeks concerned 83.3% (95% CI (65.3%; 94.4%)) and 85.7% (95% CI 67.3%; 96.0%) of subjects, respectively. There was a statistically significant decrease in faecal calprotectin levels in patients after 12 weeks of treatment compared to baseline ($p=0.021$). In addition, both after 6 and 12 weeks of the diet, there was an improvement in patients' quality of life ($p<0.001$). The intervention had no effect on nutritional parameters and BMI values in patients.

The criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome were met by 32.5% ($n=65$) of patients in remission of inflammatory bowel disease, among whom 80% ($n=52$) were diagnosed with small intestinal bacterial overgrowth. After the low-FODMAP intervention, resolution or

relief of abdominal symptoms was observed in 66.1% (95% CI (53.4%; 76.9%)) of the 59 patients with irritable bowel syndrome diagnosed at baseline, for whom data were collected at the end of follow-up. The effectiveness of the low-FODMAP diet in the subgroup with small intestinal bacterial overgrowth was 68.8% (95% CI (53.8%; 81.3%)), in the subgroup without intestinal overgrowth 54.5% (95% CI (28.0%; 78.7%)); $p=0.586$. The dietary intervention was responsible for the resolution of abdominal pain, diarrhoea and bloating. Its effectiveness in relieving constipation has not been observed. After 8 weeks of treatment, a statistically significant decrease in albumin serum concentration and BMI value was observed.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

The effectiveness of the Crohn's disease exclusion diet with supplementation of Modulen formula for induction of remission in adult patients with active Crohn's disease has been demonstrated. The intervention, despite its restrictive nature, improved the patients' quality of life. Its negative influence on the parameters of nutritional status in patients was not observed.

In the remission of inflammatory bowel disease, almost 1/3 of patients experienced gastrointestinal symptoms, allowing for the diagnosis of irritable bowel syndrome. It has been proven that the low-FODMAP diet is effective in alleviating abdominal symptoms in patients in remission of inflammatory bowel disease who meet the criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome, regardless of the coexistence of small intestinal bacterial overgrowth. The elimination phase of the low-FODMAP diet may negatively affect the parameters of the nutritional status of patients. For this reason, it should last as short as possible and should be conducted under the supervision of an experienced dietitian.

It has been proven that the low-FODMAP diet is effective among patients with inflammatory bowel disease in remission who meet the diagnostic criteria for irritable bowel syndrome in alleviating abdominal symptoms, regardless of the coexistence of bacterial overgrowth. Considering the elimination nature of the intervention and the risk of nutritional deficiencies, it should be conducted under the supervision of an experienced dietitian.

Both original papers showed that diet can be an effective method of treatment for patients with inflammatory bowel disease. It allows to reduce the need to intensify the current pharmacotherapy, and thus - to reduce the exposure to drugs' side effects.

7. Wstęp

7.1. Patogeneza nieswoistych chorób zapalnych jelit

Wśród nieswoistych chorób zapalnych jelit (ang. *inflammatory bowel disease* - IBD) wyróżniamy chorobę Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's disease* - CD) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. *ulcerative colitis* - UC) [1]. We wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego zmiany zapalne mają charakter ciągły i dotyczą powierzchniowych warstw błony śluzowej okrężnicy. Z kolei w chorobie Leśniowskiego-Crohna stan zapalny może występować w dowolnym odcinku przewodu pokarmowego, obejmować jego całą ścianę i prowadzić do powikłań w postaci przetok, ropni i zwężeń. W przebiegu IBD występują okresy zaostrzeń z nasileniem objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz fazy remisji będące wyrazem zmniejszonej aktywności choroby [2].

Patogeneza IBD jest złożona. Współczesne doniesienia naukowe wskazują, że wystąpienie nieswoistej choroby zapalnej jelit jest wynikiem nieprawidłowej odpowiedzi zapalnej na obecność mikroorganizmów wchodzących w skład mikrobioty jelitowej u genetycznie podatnych osobników [3-6]. Do 2020 roku w ramach badań nad genomem ludzkim zidentyfikowano ponad 200 mutacji genetycznych występujących u pacjentów z IBD [7]. Jednym z pierwszych odkrytych genów powiązanych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, był gen NOD2, kodujący białko o tożsamej nazwie [8]. Białko to należy do rodziny receptorów rozpoznających fragmenty peptydoglikanów w ścianach komórkowych bakterii, bierze również udział w inicjacji autofagii [9]. Inne zidentyfikowane mutacje u pacjentów z IBD dotyczą genów odpowiadających za utrzymanie homeostazy w obrębie epitelium, funkcję bariery nabłonkowej (np. ECM1) oraz regulację szlaków odpowiedzi immunologicznej (np. IL23R, IL10) [10].

W przebiegu nieswoistych chorób zapalnych jelit zaobserwowano zaburzenia w liczebności, składzie i funkcji mikrobioty jelitowej, ujmowane pod pojęciem „dysbioza” [11]. U chorych z IBD opisywane jest zmniejszenie liczby bakterii należących do Firmicutes (w szczególności *Lactobacillus*), Bacteroides, *Faecalibacterium prausnitzii*, Bifidobacterium przy zwiększeniu liczby Proteobacterii, takich jak Enterobacteriaceae, w tym *Escherichia coli* AIEC [12]. Zwraca się również uwagę na obecność *Fusobacterium varium* w wycinkach z jelita

grubego pacjentów z UC. U myszy, po podaniu doodbytniczym, bakteria ta powodowała powstawanie nadżerek w błonie śluzowej okrężnicy [13]. Ponadto w modelach zwierzęcych, u których spontanicznie dochodzi do rozwoju UC, bakterie penetrują błonę śluzową jelita grubego docierając do nabłonka [14]. Inwazję bakteryjną w głąb błony śluzowej stwierdzono w 83,3% bioptatów pochodzących od pacjentów z UC oraz 55,6% bioptatów od chorych z CD. Nie była ona obecna w grupie kontrolnej [15]. Zaburzenia składu mikrobiomu jelitowego przekładają się na upośledzenie jego funkcji – zmniejszenie zdolności syntezy krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz kwasu masłowego, nasilenie stresu oksydacyjnego oraz zwiększoną sekrecję toksyn [11].

Badania nad immunologicznym aspektem IBD wskazują na istotną rolę cytokin prozapalnych oraz limfocytów T pomocniczych (Th) i regulatorowych (Treg) w ich patogenezie [16]. We wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego zaobserwowano zwiększoną ekspresję IL-1 β , IL-33 i IL17 w błonie śluzowej jelit oraz IL-6 w surowicy krwi [17]. W chorobie Leśniowskiego-Crohna opisywano zwiększone stężenie IL-17 i IL-18 w obrębie śluzówki, przy obniżonym stężeniu IL-10 w surowicy, powszechnie znanej jako czynnik hamujący syntezę cytokin [18]. Znaczenie czynnika martwicy nowotworów TNF- α w patogenezie IBD polega na zwiększaniu ekspresji IL-1 β , IL-6 i IL-33 [19]. Kluczową rolę w zachowaniu homeostazy w odpowiedzi na obce, w tym niepatogenne antygeny, takie jak bakterie komensalne, odgrywają komórki Treg. Mutacje w CD25 i IL-10, które biorą udział w różnicowaniu limfocytów Treg, wiążą się z zaburzeniami funkcji komórek Treg, co prowadzi do zwiększonej podatności na rozwój IBD [20]. Zwraca się również uwagę na wpływ mediatorów stanu zapalnego w jelitach na limfocyty T, które mogą różnicować się do limfocytów Th17 [21]. Proces różnicowania komórek Th17 jest determinowany między innymi przez mikroorganizmy wchodzące w skład mikrobioty jelitowej. Th17 uwalniają IL-17, będącą silnym czynnikiem prozapalnym w IBD [22].

Udział czynników środowiskowych w patogenezie nieswoistych chorób zapalnych jelit jest prawdopodobnie znacznie większy niż dotychczas przypuszczano. W badaniach epidemiologicznych z końca XX wieku zaobserwowano, że osoby migrujące z krajów o niskiej prevalencji IBD - południowej Azji, do krajów o ich wysokim rozpowszechnieniu - Kanady, Wielkiej Brytanii, w porównaniu do rodaków pozostających w ojczyźnie, są bardziej narażone na rozwój nieswoistej choroby zapalnej jelit [23]. Im starszy wiek w momencie migracji, tym mniejsze było ryzyko zachorowania na IBD (14% na każdą dekadę życia). Z kolei dzieci

imigrantów miały już podobne ryzyko rozwoju IBD, jak dzieci nie imigrantów [24]. W tym aspekcie podkreśla się znaczące zmiany nawyków żywieniowych w populacji po emigracji do krajów zachodnich [25]. Ten tzw. „fenomen chiński” rzucił nowe światło na znaczenie czynników środowiskowych w patogenezie nieswoistych chorób zapalnych jelit. Dieta ma wpływ na występowanie i przebieg IBD, poprzez oddziaływanie na mikrobiotę jelitową, jej wnikanie w głąb błony śluzowej oraz regulację przepuszczalności jelit [26]. Istotny jest również udział innych czynników, takich jak: aktywność fizyczna, karmienie piersią czy występowanie otyłości [27].

Kolejne ukazujące się doniesienia naukowe, wskazują na złożoność interakcji między środowiskiem, mikrobiomem jelitowym, a układem immunologicznym gospodarza, których wypadkowa determinuje rozwój i przebieg nieswoistych chorób zapalnych jelit.

7.2 Rola diety w patogenezie nieswoistych chorób zapalnych jelit

Dieta poprzez swój wpływ na mikrobiom jelitowy i układ immunologiczny gospodarza, odgrywa kluczową rolę w patogenezie nieswoistych chorób zapalnych jelit. Dane z literatury wskazują na istotną rolę karmienia piersią, ograniczenia spożycia tłuszczów i białka pochodzenia zwierzęcego oraz wysokiej zawartości błonnika w diecie, w zmniejszaniu ryzyka zachorowania na IBD [28].

Metaanaliza z 2017 roku, obejmująca 35 badań wykazała, że każde karmienie piersią wiąże się z niższym rozpowszechnieniem IBD wśród potomstwa, natomiast największy spadek odnotowuje się, gdy trwa ono co najmniej rok [29]. Jest to zgodne z rekomendacjami *The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN), które zaleca wyłączone karmienie piersią przez pierwsze sześć miesięcy życia dziecka oraz późniejszą kontynuację z żywnością uzupełniającą [30].

Przeprowadzono szereg badań oceniających wpływ poszczególnych modeli dietetycznych na zapadalność na IBD. W badaniu D'Souza i wsp. zauważono, że dieta zachodnia, o wysokiej zawartości mięsa, tłuszczów oraz cukru, zwiększa ryzyko zachorowania na CD wśród kobiet. Z kolei dieta bogata w warzywa, owoce, oliwę z oliwek, ryby, produkty pełnoziarniste i orzechy, zmniejsza zapadalność na CD zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn [31]. Australijskie

badanie oceniające wpływ czynników środowiskowych na występowanie IBD wskazywało na zwiększenie konsumpcji żywności wysokoprzetworzonej przed rozpoznaniem IBD u pacjentów [32].

W badaniu francuskim, w którym wzięło udział 67 581 kobiet zaobserwowano, że spożywanie dużych ilości białka pochodzenia zwierzęcego istotnie zwiększa ryzyko zachorowania na IBD, szczególnie na UC. Związku takiego nie stwierdzono w odniesieniu do białka pochodzenia roślinnego [33]. Badanie prospektywne obejmujące ponad 120 000 uczestników, którego wyniki ukazały się na łamach *Journal of Crohn's and Colitis* w 2022r, wskazywało na zwiększone prawdopodobieństwo zachorowania na UC u osób spożywających duże ilości mięsa czerwonego, przetworzonego i drobiowego [34]. Odnotowany jest również wpływ konsumpcji czerwonego mięsa na wystąpienie zaostrzenia u chorych z rozpoznany UC [35].

Dane dotyczące zwiększonego spożycia węglowodanów i ryzyka wystąpienia IBD są niespójne. Badanie E3N nie zidentyfikowało zwiększonego spożycia węglowodanów jako czynnika ryzyka IBD, CD lub UC [33]. Z kolei Racine i wsp. wykazali związek między spożywaniem dużej ilości cukrów i małej ilości błonnika z wystąpieniem UC [36].

Tłuszcze zawarte w diecie mogą działać zarówno prozapalnie, jak i ochronnie na błonę śluzową jelita, w zależności od rodzaju przyjmowanego tłuszczu [26]. Wysokie spożycie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA) n-3, do których zaliczamy kwas α -linolenowy (ALA), kwas eikozapentaenowy (EPA) oraz kwas dokozaheksaenowy (DHA) i korzystniejszy stosunek spożycia PUFA n-3 do n-6, związany jest z niższym ryzykiem rozwoju CD w populacji pediatrycznej [37]. W metaanalizie Wang i wsp. potwierdzili zmniejszoną zachorowalność na CU, przy wyższej podaży DHA w diecie [38]. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że dieta wysokotłuszczowa wiąże się z wyższą ekspresją TNF- α oraz interferonu γ przy obniżonym poziomie limfocytów Treg [39]. Z kolei wprowadzenie diety wysokotłuszczowej i wysokocukrowej u myszy wiązało się z obniżeniem ekspresji MUC2 oraz komórek kubkowych w jelicie, przy jednoczesnym zwiększeniu przepuszczalności błony śluzowej jelit [40].

Składnikiem pokarmowym o uznanym i udokumentowanym korzystnym wpływie na funkcję przewodu pokarmowego jest błonnik. W badaniu *the Nurses' Health Study*

oceniającym czynniki ryzyka głównych chorób przewlekłych wśród kobiet, na podstawie analizy danych dotyczących 170 776 uczestników, wykazano protekcyjny wpływ spożywania dużych ilości błonnika pochodzącego z warzyw i owoców na rozwój CD. Tendencji tej nie zaobserwowano w odniesieniu do błonnika mającego swoje źródło w ziarnach i roślinach strączkowych [41]. Błonnik zawarty w diecie stanowi substrat niezbędny do produkcji kwasu masłowego i innych krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Kwas masłowy zmniejsza stan zapalny w obrębie jelit poprzez supresję transkrypcji cytokin oraz promowanie różnicowania limfocytów Treg [42, 43]. Niska zawartość błonnika w diecie zaburza funkcję układu immunologicznego, co przekłada się na zwiększenie przepuszczalności jelit [44]. Na modelach zwierzęcych wykazano, że przewlekły bądź okresowy niedobór błonnika w diecie, prowadzi do wykorzystywania glikoprotein wydzielanych przez komórki gospodarza, jako składnika odżywczego przez bakterie jelitowe. Prowadzi to do powstawania nadżerek w błonie śluzowej okrężnicy [44].

Wraz ze spożywaniem żywności przetworzonej, do organizmu człowieka wprowadzane są tzw. dodatki do żywności (ang. *food additives*). Ich rolą jest umożliwienie masowej dystrybucji produktów spożywczych, o dłuższym okresie trwałości, pożądanym wyglądem, smaku i zapachu [45]. Najczęściej są to emulgatory, środki spulchniające, stabilizatory, kompozycje smakowo-zapachowe, barwniki, konserwanty i przeciwutleniacze. W badaniu, które ukazało się na łamach *Nature* w 2021 roku, które objęło 106 tysięcy Francuzów, oceniano ekspozycję uczestników na 90 najczęściej występujących dodatków do żywności, w latach 2009-2020. Na podstawie zebranych danych wykazano, że w skali roku przeciętny człowiek spożywa około 3,6kg dodatków do żywności, wśród których zdecydowanie największy jest udział glutaminianu sodu (24%) [46]. Glutaminian sodu jest szeroko stosowanym wzmacniaczem smaku pochodzącym z kwasu L-glutaminowego, naturalnie występującego aminokwasu w różnych produktach spożywczych, takich jak mięso, ryby, niektóre rodzaje sera – np. parmezan, niektóre warzywa – pomidory, pieczarki, brokuły. Ma specyficzny smak – umami, będący piątym podstawowym smakiem obok słodkiego, kwaśnego, słonego i gorzkiego. Ponadto zwiększa ogólną intensywność smaku spożywanych potraw [47]. Innymi, często stosowanymi dodatkami do żywności są karboksymetyloceluloza, polisorb-80 i karagen, które używane są jako emulgatory przy produkcji lodów, serków, galaretek, gotowych sosów. Umożliwiają powstawanie emulsji oraz zapewniają jej trwałość.

Wyniki wybranych badań naukowych, opartych najczęściej na modelach zwierzęcych, dotyczących wpływu poszczególnych dodatków do żywności na funkcjonowanie przewodu pokarmowego, zostały zestawione w tabeli 1.

DODATKI DO ŻYWNOŚCI	WPŁYW NA PRZEWÓD POKARMOWY
Glutaminian sodu (E621)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zmiana składu mikrobioty jelitowej: zwiększenie liczebności <i>Clostridioides</i>, zmniejszenie liczebności <i>Lactobacillus</i> i <i>Bifidobacterium</i> [48] ▪ ekspozycja w dawce 15-30mg/kg u szczurów wiązała się ze zwiększoną sekrecją kwasu solnego oraz powstawaniem nadżerek i wrzodów w błonie śluzowej żołądka [49] ▪ przyspieszanie opróżniania żołądkowego i stymulowanie perystaltyki w górnym odcinku przewodu pokarmowego u psów [50]
Karboksymetyloceluloza (E466)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ promowanie rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego [51] ▪ zwiększenie odległości między kosmkami jelitowymi [51] ▪ zwiększone przyleganie bakterii do błony śluzowej [51] <ul style="list-style-type: none"> ▪ migracja bakterii do dna krypt [51] ▪ migracja leukocytów do światła jelita [51] ▪ zwiększenie potencjału prozapalnego mikrobioty jelitowej [52] <ul style="list-style-type: none"> ▪ zwiększenie ekspresji flagelliny w komórkach bakterii [52] ▪ zmiana składu i metabolizmu mikrobioty jelitowej [53] ▪ zmniejszenie stężenia krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (w tym kwasu masłowego) w kale [53] <ul style="list-style-type: none"> ▪ zwiększenie przepuszczalności bariery jelitowej [53]
Polisorbat-80 (E433)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zmniejszenie alfa-różnorodności bakterii w jelicie cienkim [54] <ul style="list-style-type: none"> ▪ zwiększenie ekspresji IL-1β [54] ▪ zmniejszenie ekspresji białka MUC2 [55] ▪ zwiększenie przepuszczalności błony śluzowej jelit [53] ▪ zmniejszenie grubości bariery śluzowej na powierzchni błony śluzowej jelit [55] <ul style="list-style-type: none"> ▪ zwiększenie inwazji bakterii w głąb bariery śluzowej [55] ▪ zwiększenie ekspresji flagelliny, lipopolisacharydów i lipokaliny-2 w komórkach bakterii [55] ▪ zwiększona translokacja <i>E.coli</i> przez komórki M w kępkach Peyera w błonie śluzowej jelit [56]
Karagen (E407)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zmniejszenie stężenia glikoprotein w komórkach nabłonka okrężnicy [57] ▪ zwiększenie ekspresji genów dla IL-6, TNF-α oraz zmniejszenie ekspresji genów dla IL-10 [58] <ul style="list-style-type: none"> ▪ zwiększenie stężenia EGR-1 i NF-κB, indukcja IL-8 [59] ▪ zaburzona integralność warstwy nabłonkowej błony śluzowej jelit [59] ▪ redystrybucja i zmniejszona ekspresja ZO-1 w obrębie połączeń ścisłych [59] <ul style="list-style-type: none"> ▪ zwiększona przepuszczalność jelit [60] <ul style="list-style-type: none"> ▪ zmiany w strukturze F-aktyny [60] ▪ zwiększenie stężenia receptora CXCR1 dla IL-8 [60] ▪ zmniejszenie grubości bariery śluzowej na powierzchni błony śluzowej jelit [61]

Dwutlenek tytanu (E171)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ indukcja stresu oksydacyjnego, poprzez zwiększanie produkcji reaktywnych form tlenu [62] ▪ aktywacja kaskad zapalnych poprzez fosforylację kinaz ERK 1/2, produkcję TNF-α i wydzielanie makrofagowego białka zapalnego MIP-2 [63] ▪ genotoksyczność - uszkodzenie DNA i tworzenie mikrojąder, będących przejawem aberracji chromosomalnych w liniach komórkowych [63] ▪ aktywacja odpowiedzi immunologicznej poprzez limfocyty Th2 z wzrostem stężenia IgE i IgG1 w surowicy [63] ▪ neurotoksyczność poprzez indukowanie stresu oksydacyjnego w komórkach mikrogleju [63] ▪ TiO₂ w formie nanocząsteczek łączy się z lipopolisacharydami komórek bakteryjnych, wchodzących w skład mikrobiomu jelitowego, co promuje aktywację komórek jednojądrowych w krwi obwodowej i enterocytach gospodarza [64]
-------------------------	---

Tabela 1. Wpływ poszczególnych dodatków do żywności na przewód pokarmowy [opracowanie własne]

7.3 Interwencje dietetyczne w nieswoistych chorobach zapalnych jelit

Ukazujące się doniesienia naukowe znacznie poszerzyły naszą wiedzę na temat diety jako możliwej interwencji terapeutycznej w nieswoistych chorobach zapalnych jelit.

7.3.1. Całkowite żywienie dojelitowe

Najlepiej przebadanym postępowaniem żywieniowym, zalecanym przez ECCO-ESPGHAN jako leczenie I rzutu w łagodnej do umiarkowanej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci, jest wyłączone żywienie dojelitowe (ang. *exclusive enteral nutrition* - EEN) [65]. Zakłada ono stosowanie płynnej diety polimerycznej przez 6 do 8 tygodni jako jedyne źródła pożywienia u chorych. Metaanalizy porównujące skuteczność EEN z terapią indukcyjną kortykosteroidami nie stwierdziły istotnych różnic w osiągnięciu remisji klinicznej wśród pacjentów [66, 67]. Jednak chorzy w trakcie EEN częściej niż ci, którzy przyjmowali kortykosteroidy, rezygnowali z terapii z powodu nietolerancji sondy nosowo-żołądkowej bądź braku akceptacji dla smaku przyjmowanej mieszanki [65]. Pacjenci i ich rodzice wskazywali na preferencję diet opartych na pokarmach stałych [68]. W populacji osób dorosłych brak współpracy w stosowaniu się do zaleceń EEN dotyczył nawet 50% uczestników badań [69, 70].

7.3.2. Częściowe żywienie dojelitowe

Johnson i wsp. przeprowadzili badanie oceniające skuteczność częściowego żywienia dojelitowego (ang. *partial enteral nutrition* - PEN) w porównaniu z EEN [71]. 50 dzieci losowo przydzielono do jednej z dwóch grup: otrzymującej 50% (grupa PEN) bądź 100% (grupa EEN) całkowitego zapotrzebowania energetycznego wraz z dietą płynną. Grupa PEN miała zapewniony swobodny dostęp do wszystkich produktów spożywczych. W grupie PEN osiągnięto istotnie niższy odsetek remisji wśród chorych, w porównaniu z grupą EEN (15% vs. 42%; $p=0,035$). Istnieją dwa możliwe wyjaśnienia braku działania przeciwwzapalnego PEN. Można to przypisać prostemu „efektowi dawki” Zmniejszając całkowitą ilość przyjmowanej mieszanki, zmniejszono jej korzystny wpływ na ustępowanie procesu zapalnego. Alternatywnie, efekt przeciwwzapalny w trakcie stosowania PEN mógł zostać utracony z powodu przyjmowania ogólnodostępnych produktów żywnościowych.

7.3.3. Dieta eliminacyjna w chorobie Leśniowskiego-Crohna

Zespół izraelskich naukowców pod przewodnictwem profesora Arie Levina stworzył interwencję dietetyczną znaną jako dieta eliminacyjna w chorobie Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's disease exclusion diet* - CDED) [71]. Podstawowym założeniem CDED jest eliminacja składników o prozapalnym wpływie na błonę śluzową jelit.

CDED składa się z trzech faz. Faza pierwsza i druga, z których każda trwa 6 tygodni, stanowią fazę indukcji remisji. Faza trzecia jest fazą podtrzymującą i może być stosowana tak długo, jak długo pacjent będzie zdeterminowany przestrzegać zaleceń dietetycznych (rycina 1).



Rycina 1. Schemat diety eliminacyjnej w chorobie Leśniowskiego-Crohna [opracowanie własne]

Na początku każdej fazy leczenia chorzy otrzymują tablice z podziałem ogólnodostępnej żywności na trzy kategorie produktów. Pierwsza z nich to tzw. żywność obowiązkowa, która ma dostarczyć choremu wszystkich niezbędnych substancji odżywczych. Składają się na nią – świeża pierś z kurczaka w ilości 150-200g, 2 jajka, 2 świeże, obrane ziemniaki, 2 banany oraz 1 obrane jabłko na dobę. Żywność obowiązkową chory musi spożywać codziennie, w trakcie trwania pierwszej i drugiej fazy leczenia, czyli łącznie przez 12 tygodni. Druga grupa produktów to tzw. żywność dozwolona – o udowodnionym braku negatywnego wpływu na błonę śluzową jelit. Jej rolą jest urozmaicenie codziennych posiłków, przygotowywanych na bazie składników z żywności obowiązkowej. W trakcie fazy pierwszej żywność dozwoloną stanowi: biały ryż, makaron ryżowy, mąka ryżowa, 1 awokado, 5 truskawek, 1 kawałek melona, 2 pomidory, 2 obrane ogórki, 1 marchewka, świeży szpinak w objętości 1 szklanki, 3 liście sałaty, 100-150g świeżej, chudej ryby raz na tydzień w zastępstwie kurczaka, oliwa z oliwek, olej rzepakowy, sól, pieprz, zioła i napary ziołowe, 1 szklanka świeżo wyciśniętego soku z pomarańczy, słodziki w postaci cukru stołowego – 4 łyżeczki oraz miód – 3 łyżeczki. W drugiej fazie leczenia (od 6 do 12 tygodnia) lista produktów wchodzących w skład żywności dozwolonej zostaje rozbudowana o pół batata, 1 kromkę pełnoziarnistego chleba, soczewicę lub groszek lub ciecierzycę lub fasolę w objętości pół kubka, komosę ryżową w każdej ilości, pół kubka owsianki, 1 gruszkę, 1 brzoskwinie, 1 kiwi, 10 borówek amerykańskich, 1 dużą lub 2 małe cukinie, 4-6 pieczarek, 2 kwiaty brokułu lub kalafiora oraz migdały lub orzechy włoskie w ilości 6-8 sztuk na dobę. Od 10 tygodnia dozwolone jest spożywanie praktycznie wszystkich owoców i warzyw.

Podstawową ideą CDED jest eliminacja produktów wchodzących w skład tzw. żywności zabronionej, w szczególności produktów wysokoprzetworzonych zawierających emulgatory, środki spulchniające, żelujące, stabilizatory, konserwanty, wzmacniacze smaku i inne środki pomocnicze, o udowodnionym negatywnym wpływie na błonę śluzową jelit. Ponadto wyklucza się produkty łatwo fermentujące oraz odpowiadające za najczęściej występujące w populacji nietolerancje pokarmowe (laktoza), bądź choroby autoimmunologiczne (gluten).

Faza trzecia stanowi fazę podtrzymującą remisję. Chory nie musi już spożywać żywności obowiązkowej. Zalecenia dietetyczne różnią się w ciągu tygodnia (przez dowolne 5 wybranych przez chorego dni), od rekomendacji w weekendy (inne 2 wybrane dni). W ciągu tygodnia pacjent zobowiązany jest przestrzegać reżimu dietetycznego, jaki stosował w drugiej fazie

leczenia. Poszerzona zostaje lista produktów wchodzących w skład żywności dozwolonej – dopuszczone jest spożywanie świeżych owoców morza, chudej ryby lub łososia raz w tygodniu, jednej porcji jogurtu naturalnego na dzień, 2 kromek pełnoziarnistego chleba na dzień, jednej porcji makaronu na dzień, jednej filiżanki kawy lub herbaty na dzień (z wyłączeniem napojów typu *instant*). Nadal należy unikać żywności z kategorii zabronionej. W weekendy pacjent może spożywać śniadania oraz obiady lub kolacje, na które składają się produkty niezgodne z zaleceniami CDED, takie jak: mleko, jaja, naleśniki, dżem, stek, hamburger, porcja deseru, jedna gałka lodów, czekolada, 1 kieliszek wina bądź 1 butelka piwa. Chory może również zjeść posiłek w restauracji. Należy jednak pamiętać, że w takiej sytuacji do końca dnia wskazane jest przestrzeganie reżimu dietetycznego takiego, jaki obowiązywał w trakcie tygodnia.

CDED może być stosowana łącznie z PEN. Wówczas zalecane jest spożywanie kompletnej mieszanki przemysłowej w objętości 50% dobowego zapotrzebowania energetycznego przez pierwsze 6 tygodni leczenia oraz 25% dobowego zapotrzebowania energetycznego w kolejnych tygodniach terapii. CDED ze względu na swój eliminacyjny charakter, jest dietą wymagającą dużego zaangażowania ze strony pacjenta. Może to przekładać się na wystąpienie niedoborów pokarmowych u chorych. Suplementacja mieszanek ma za zadanie zapobiegać ewentualnym powikłaniom leczenia.

Pierwsze wyniki badań nad skutecznością CDED z PEN w indukowaniu remisji u dzieci i młodych dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna ukazały się w 2014 roku. Wówczas interwencję wprowadzono u 47 pacjentów, z których w 6. tygodniu leczenia odpowiedź kliniczną uzyskało 78,7% chorych, zaś remisję 70,6% badanych [71]. Wysoka skuteczność CDED, porównywalna do skuteczności EEN opisywanej w literaturze (75% w jednym z badań francuskich [72]), zachęcała do kontynuacji badań. W 2019r na łamach *Gastroenterology* opublikowano rezultaty randomizowanego badania kontrolnego porównującego efektywność CDED z PEN oraz EEN w populacji pediatrycznej. Obie interwencje były skuteczne w indukowaniu remisji u pacjentów w 6. tygodniu leczenia (odpowiednio 75% vs. 59%, $p=0,38$), jednak to dieta CDED z PEN była lepiej tolerowana przez chorych (zaleceń przestrzegało 97,5% dzieci stosujących CDED z PEN vs. 73,6% stosujących EEN, $p=0,002$) [73]. Skuteczność CDED z PEN oceniano również w grupie pacjentów, która utraciła odpowiedź na leczenie biologiczne, pomimo eskalacji dawki leku, bądź zwiększenia częstości jego podawania. Wśród 21 badanych (11 dorosłych, 10 dzieci) po 12 tygodniach remisję kliniczną uzyskało 61,9% uczestników [74].

Z kolei w chorwackim, retrospektywnym badaniu wykazano, że CDED z PEN oraz EEN cechuje zbliżona skuteczność w indukowaniu remisji u pacjentów (75% vs 65,9% odpowiednio dla CDED z PEN oraz EEN, $p=0,469$), jednak chorych stosujących CDED z PEN cechował większy przyrost masy ciała oraz wzrost wskaźnika BMI [75].

Pojawiające się w literaturze doniesienia naukowe znalazły swoje odzwierciedlenie w rekomendacjach ECCO-ESPGHAN dotyczących postępowania z pacjentami z chorobą Leśniowskiego-Crohna w populacji pediatrycznej. Dopuszczają one stosowanie w indukowaniu remisji diet opartych na ogólnodostępnych produktach żywnościowych (takich jak CDED) u pacjentów nietolerujących EEN [65].

W listopadzie 2021 roku na łamach *Nutrients* ukazał się artykuł omawiający wyniki badania oceniającego skuteczność CDED z PEN w indukowaniu remisji wśród dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, stanowiący składową cykl publikacji niniejszej rozprawy doktorskiej. Wykazano w nim efektywność omawianej interwencji dietetycznej w indukowaniu remisji klinicznej na poziomie 76,7% w 6. tygodniu leczenia oraz 82,1% w tygodniu 12. Ponadto po 12 tygodniach zaobserwowano znamiennej statystycznie spadek stężenia kalprotektyny w kale w grupie poddawanej interwencji, w stosunku do wartości swyjskiowych ($p=0,021$). W badaniu dostarczono pierwszych dowodów na to, że CDED z PEN może stanowić alternatywną opcję terapeutyczną nie tylko dla pacjentów pediatrycznych, ale również w populacji dorosłych.

W styczniu 2022 roku w *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* zaprezentowano wyniki izraelskiego, wieloośrodkowego, randomizowanego badania kontrolnego porównującego skuteczność CDED z PEN oraz samego CDED wśród dorosłych pacjentów [76]. Bez względu na zastosowanie częściowego żywienia dojelitowego, CDED okazała się skuteczną interwencją w indukowaniu remisji (68% w grupie CDED z PEN, 57% w grupie CDED; $p=0,4618$). 80% chorych wprowadzonych w stan remisji w tygodniu 6., utrzymało remisję w tygodniu 24., co dowodzi efektywności CDED w leczeniu podtrzymującym.

Coraz większa ilość dostępnych badań nad dietą eliminacyjną w chorobie Leśniowskiego-Crohna pokazuje, jak dużym zainteresowaniem interwencja cieszy się zarówno wśród badaczy, jak i samych pacjentów. Niewątpliwie brakuje randomizowanego badania kontrolnego porównującego skuteczność CDED i steroidoterapii w indukowaniu remisji

u pacjentów z zaostrzeniem choroby Leśniowskiego-Crohna, co zostawia pole do dalszej pracy w przyszłości.

7.3.4. Dieta low-FODMAP

Akronim FODMAP – fermentujące oligo-, di-, mono-sacharydy i poliole został ukuty przez naukowców z Uniwersytetu Monasha w Melbourne (Australia) [77], celem opisanie grupy krótkołańcuchowych węglowodanów i alkoholi cukrowych, które wyróżniają pewne szczególne cechy: są słabo wchłaniane w jelicie cienkim, mają właściwości osmotyczne oraz charakteryzują się szybką fermentacją przez bakterie [78]. Zaliczamy do nich fruktozę, laktozę, fruktany, galaktany, sorbitol, mannitol czy ksylitol. Dieta low-FODMAP składa się z trzech faz (rycina 2). Pierwsza z nich to faza restrykcji, która powinna trwać od 2 do 6 tygodni [79]. Polega ona na eliminacji z codziennego jadłospisu produktów bogatych w FODMAP, takich jak: cebula, czosnek, brokuł, kalafior, soczewica, ciecierzycyca, fasola, kapusta, grzyby, jabłko, gruszka, śliwka, brzoskwinia, morela, ser mascarpone, ricotta, twaróg, jogurty, mleko krowie, owcze i kozie, produkty żytnie i pszenne, pistacje, miód, słodziki i inne [80]. Faza druga to faza reintrodukcji, polegająca na stopniowym wprowadzaniu poszczególnych FODMAPów w rosnącej dawce przez 2-3 dni, rozdzielonych 3-dniowymi okresami przerwy. Ostatnia faza, personalizacji, to etap, w którym chory stosuje dopasowaną do siebie dietę, spożywając dobrze tolerowane FODMAPy i unikając produktów, które indukują objawy brzuszne [79].



Rycina 2. Schemat diety low-FODMAP [opracowanie własne]

Dieta low-FODMAP, jak każda inna interwencja, nie jest pozbawiona ryzyka dla pacjenta. Udowodniony jest jej wpływ na zmianę mikrobiomu jelitowego gospodarza, poprzez restrykcję przyjmowania oligosacharydów pełniących rolę prebiotyczną [81]. Opisywane jest zmniejszenie względnej liczebności *Bifidobacterii* w kale po 3-4 tygodniach diety z eliminacją FODMAP [82].

Ponadto zmniejszenie zawartości FODMAP w diecie może skutkować zmniejszeniem spożycia błonnika, jeśli pełnoziarniste produkty pszenne lub owoce i warzywa bogate w FODMAP nie zostaną zastąpione odpowiednikami o ich niskiej zawartości [83]. Mając na uwadze powyższe, należy pamiętać o właściwej kwalifikacji chorych włączanych do omawianej interwencji. Nie powinno się proponować jej pacjentom, u których istnieje duże ryzyko niedożywienia, bądź cierpiącym na zaburzenia odżywiania [84].

UEG oraz PTG-E sugerują czasowe włączenie diety low-FODMAP w celu zmniejszenia nasilenia objawów brzusznych u chorych z rozpoznanym IBS [85, 86]. Dotychczas niewiele danych z literatury dotyczyło stosowania tej diety u pacjentów w remisji nieswoistych chorób zapalnych jelit, którzy doświadczali objawów ze strony przewodu pokarmowego niebędących wyrazem zaostrzenia IBD. Występowanie IBS, w zależności od opracowania, dotyczy od 32,5 do 35,0% osób cierpiących na IBD, pozostających w stadium remisji choroby [87, 88].

W brytyjskim badaniu przeprowadzonym przez Cox i wsp., w którym wzięło udział 52 pacjentów w remisji CD lub UC, wykazano zmniejszenie nasilenia objawów brzusznych wśród chorych stosujących dietę low-FODMAP oraz zmniejszenie nasilenia IBS w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto dieta low-FODMAP poprawiała jakość życia pacjentów [86]. Podobnie, we włoskim badaniu na grupie 55 osób w remisji lub z łagodną postacią IBD, udowodniono spadek parametrów zapalnych oraz poprawę jakości życia u chorych, stosujących dietę low-FODMAP [87]. Z kolei w chińskiej metaanalizie obejmującej 9 badań klinicznych i łącznie 446 pacjentów w zaostrzeniu lub remisji IBD wykazano, że dieta low-FODMAP redukowała wzdęcia, nasilenie bólu brzucha oraz zmęczenie u pacjentów, poprawiała jakość życia chorych oraz zmniejszała nasilenie IBS, nie miała natomiast wpływu na konsystencję stolca czy parametry zapalne [88]. W publikacji będącej składową niniejszej dysertacji wykazano skuteczność diety low-FODMAP wśród pacjentów w remisji IBD, spełniających kryteria rozpoznania IBS, bez względu na współistnienie SIBO. Dieta miała wpływ na ustąpienie bólu brzucha, biegunki i wzdęć. Nie odnotowano jej skuteczności w łagodzeniu zaparć.

7.3.5. Inne interwencje dietetyczne

Czynionych było wiele prób wprowadzenia różnych modeli dietetycznych wśród pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Przykładem mogą być dieta specyficznych węglowodanów [92], dieta przeciwzapalna [93], CD-TREAT [94] czy UCED [95]. Ich omówienie

przekracza ramy niniejszego opracowania. Pojawiające się jednak nowe doniesienia nad interwencjami dietetycznymi dedykowanymi pacjentom z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, dowodzą coraz głębszego zrozumienia, jak duża jest rola czynników środowiskowych w ich patogenezie.

7.4 Uzasadnienie połączenia publikacji w jeden cykl

Cykl publikacji składa się z trzech części: pracy poglądowej oraz dwóch prac oryginalnych dotyczących interwencji dietetycznych u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit - CDED u chorych w stadium zaostrzenia choroby Leśniowskiego-Crohna oraz low-FODMAP u pacjentów w stadium remisji choroby Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejacego zapalenia jelita grubego, z rozpoznaniem IBS.

W obu pracach oryginalnych wykazano, że dieta może stanowić skuteczną metodę leczenia u pacjentów z IBD. Pozwala ona na zmniejszenie konieczności intensyfikacji dotychczasowej farmakoterapii, przez co zmniejsza narażenie na działania niepożądane leków. W dobie pandemii COVID-19, gdy szczególnie ważne było uniknięcie wzmożonej podatności na zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze wynikającej ze stosowania steroidów, wyjątkowo cenna okazała się dostępność alternatywy w postaci CDED. Z kolei wśród pacjentów z prawidłowymi wynikami parametrów zapalnych, u których objawy brzuszne nie były wynikiem zaostrzenia choroby podstawowej, a przejawem zaburzeń osi mózgowo-jelitowej, dieta low-FODMAP pozwalała na zmniejszenie konieczności intensyfikacji dotychczasowej farmakoterapii, a co za tym idzie – narażenia na działania niepożądane steroidów, leków immunosupresyjnych czy leczenia biologicznego.

8. Założenia i cel pracy

- 1) Ocena skuteczności CDED w indukowaniu remisji u pacjentów z zaostrzeniem choroby Leśniowskiego-Crohna.
- 2) Ocena jakości życia pacjentów w trakcie stosowania diety eliminacyjnej w chorobie Leśniowskiego-Crohna.
- 3) Ocena stanu odżywienia oraz parametrów biochemicznych u pacjentów stosujących dietę eliminacyjną w chorobie Leśniowskiego-Crohna.
- 4) Ocena częstości występowania IBS oraz SIBO wśród pacjentów w remisji IBD.
- 5) Ocena skuteczności diety low-FODMAP w łagodzeniu objawów brzusznych u pacjentów w remisji nieswoistych chorób zapalnych jelit, którzy spełniają kryteria rozpoznania zespołu jelita nadwrażliwego.
- 6) Porównanie skuteczności diety low-FODMAP u pacjentów w remisji IBD z rozpoznanym IBS w zależności od współwystępowania zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego.
- 7) Ocena wpływu fazy eliminacyjnej diety low-FODMAP na stan odżywienia oraz parametry biochemiczne u pacjentów.

9. Materiał i metody

Przeprowadzono 2 niezależne, jednośrodkowe, prospektywne badania kliniczne.

Do badania nad skutecznością CDED włączono od marca 2020 roku do maja 2021 roku 32 pacjentów z zaostrzeniem choroby Leśniowskiego-Crohna, leczących się w Poradni Gastroenterologicznej przy Klinice Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit w Centralnym Szpitalu Klinicznym Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie. Kryterium włączenia stanowiło uzyskanie punktacji w skali CDAI >150 punktów. Wykluczono pacjentów, u których w ciągu ostatnich 8 tygodni zmodyfikowano dotychczasowe leczenie, by uniknąć wpływu farmakoterapii na uzyskane wyniki. Ponadto kryterium wyłączenia stanowił brak zgody na udział w badaniu, nietolerancja bądź nadwrażliwość na składniki preparatu Modulen (Nestlé, Vevey, Szwajcaria), aktualnie trwająca glikokortykosteroidoterapia bądź antybiotykoterapia, współwystępowanie zakażenia przewodu pokarmowego, obecność u chorego przetok, ropni bądź stomii. Pacjenci zapraszani byli na 3 wizyty – w chwili rozpoczęcia badania, w tygodniu 6 oraz tygodniu 12 leczenia. W trakcie wizyt wykonywano pomiary antropometryczne, badania laboratoryjne, oceniano aktywność choroby na podstawie wartości wskaźnika CDAI oraz jakość życia pacjentów korzystając z kwestionariusza IBDQ. Odbывały się konsultacje: lekarska oraz dietetyczna, w trakcie których pacjenci otrzymywali wskazówki i zalecenia dotyczące diety eliminacyjnej w chorobie Leśniowskiego-Crohna oraz suplementacji preparatu Modulen. Pierwotny punkt końcowy stanowiło uzyskanie remisji klinicznej w 12. tygodniu leczenia, zdefiniowanej jako CDAI <150 punktów. Wtórne punkty końcowe to uzyskanie odpowiedzi klinicznej (spadek CDAI o ≥ 100 punktów), spadek stężenia kalprotektyny w kale, spadek parametrów stanu zapalnego, poprawa jakości życia (wzrost punktacji w IBDQ), poprawa parametrów odżywienia oraz BMI u pacjentów.

Do badania nad skutecznością diety low-FODMAP włączono od stycznia do kwietnia 2022 roku 200 pacjentów z rozpoznaną chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, pozostających w stadium remisji klinicznej, leczących się w Poradni Gastroenterologicznej przy Klinice Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit w Centralnym Szpitalu Klinicznym MSWiA w Warszawie. Kryterium włączenia stanowiło uzyskanie punktacji we wskaźniku CDAI lub częściowej skali Mayo

odpowiednio <150 lub <2 punktów oraz stężenia kalprotektyny w kale <250 µg/g. Wykluczono pacjentów w stadium zaostrzenia choroby podstawowej, z zakażeniem przewodu pokarmowego, z modyfikacją farmakoterapii, dietoterapii, stosujących antybiotyki, probiotyki, leki prokinetyczne, przeciwbiegunkowe, inhibitory pompy protonowej, blokery receptora H2 w określonym przedziale czasowym przed rozpoczęciem bądź w trakcie trwania badania. Ponadto wyłączono kobiety w ciąży, karmiące piersią, osoby z nietolerancją laktulozy bądź rozpoznaną galaktozemią. Wśród zakwalifikowanych do udziału w badaniu chorych przeprowadzono ankietę, pozwalającą na rozpoznanie zespołu jelita nadwrażliwego. Wykorzystano w tym celu kwestionariusz rzymski IV dla dorosłych – moduł IBS. Pacjenci z rozpoznaniem IBS dwukrotnie zgłaszali się na jednodniową hospitalizację, w odstępie 6 tygodni. W trakcie wizyt wykonywano pomiary antropometryczne, badania laboratoryjne krwi, oceniano aktywność choroby podstawowej z zastosowaniem wskaźnika CDAI lub częściowej skali Mayo, przeprowadzano ankietę pozwalającą na ocenę nasilenia objawów brzusznych IBS oraz wykonywano wodorowy test oddechowy po obciążeniu 20ml (10g) laktulozy w kierunku SIBO. Następnie bez względu na wynik wodorowego testu oddechowego, włączano 6-tygodniową interwencję dietetyczną w postaci fazy eliminacyjnej diety low-FODMAP. Wskazówki i zalecenia przekazywane były pacjentom podczas konsultacji dietetycznej. Pierwotnym punktem końcowym było całkowite ustąpienie bólu brzucha i zmniejszenie nasilenia objawów brzusznych (biegunka, zaparcie, wzdęcie) na poziomie co najmniej 50%. Wtórne punkty końcowe to uzyskanie ujemnego wyniku wodorowego testu oddechowego z laktulozą u chorych z rozpoznaniem SIBO oraz poprawa bądź utrzymanie prawidłowych parametrów odżywienia, parametrów wątrobowych i nerkowych oraz stanu zapalnego.

10. Kopie opublikowanych prac

1. „Diet as therapeutic intervention in Crohn’s disease”

Więcek M, Panufnik P, Pomorska K, Lewandowski K, Rydzewska G. Diet as therapeutic intervention in Crohn’s disease. Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny. 2022;17(2):96-102.

Punktacja MEiN: 40

2. „Effectiveness of Crohn’s Disease Exclusion Diet for Induction of Remission in Crohn’s Disease Adult Patients”

Szczubetek M, Pomorska K, Korólczyk-Kowalczyk M, Lewandowski K, Kaniewska M, Rydzewska G. Effectiveness of Crohn’s Disease Exclusion Diet for Induction of Remission in Crohn’s Disease Adult Patients. Nutrients. 2021; 13(11):4112.

Punktacja MEiN: 140; Impact Factor: 6,706

3. „Low-FODMAP Diet for the Management of Irritable Bowel Syndrome in Remission of IBD”

Więcek M, Panufnik P, Kaniewska M, Lewandowski K, Rydzewska G. Low-FODMAP Diet for the Management of Irritable Bowel Syndrome in Remission of IBD. Nutrients. 2022; 14(21):4562.

Punktacja MEiN: 140; Impact Factor: 6,706

łącznie: MEiN 320; Impact Factor: 13,412

Diet as therapeutic intervention in Crohn's disease

Martyna Więcek, Paulina Panufnik, Karolina Pomorska, Konrad Lewandowski, Grażyna Rydzewska

Clinical Department of Internal Medicine and Gastroenterology with Inflammatory Bowel Disease Subunit, Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior and Administration, Warsaw, Poland

Gastroenterology Rev 2022; 17 (2): 96–102
DOI: <https://doi.org/10.5114/pg.2022.116376>

Key words: Crohn's disease exclusion diet, exclusive enteral nutrition, parenteral nutrition, low-FODMAP diet, gluten-free diet, butyric acid.

Address for correspondence: Martyna Więcek, Clinical Department of Internal Medicine and Gastroenterology with Inflammatory Bowel Disease Subunit, Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior and Administration, Warsaw, Poland, e-mail: martynaszczubelek@gmail.com

Abstract

Diet plays an important role in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. It has an impact on microbiome, host barrier, and immune response. Clinical studies indicate that various dietary interventions such as exclusive enteral nutrition and exclusion diets might be useful for induction of remission in mild to moderate Crohn's disease, but also for patients failing biological therapy. Current treatment strategies try to solve the problem of poor patient compliance due to the required strict dietary regime. The number of adverse events associated with the use of dietary alternatives is incomparable with the side effects of glucocorticosteroids or biological treatment, which makes them a tempting therapeutic option.

Introduction

Crohn's disease (CD) is an inflammatory bowel disease (IBD), with an increasing prevalence in western countries. Despite the progress in medical technology, CD treatment remains a considerable problem due to individual drugs' susceptibility and associated side effects.

The multifactorial nature of IBD explains the multiplicity and personal approach to every patient in clinical practice. 19–26% of all cases comprise hereditary variance of IBD [1]. The first identified gene related to CD was NOD2 located on chromosome 16. Its mutations lead to disturbance in NOD2 protein synthesis, which activates nuclear factor NF- κ B, making it responsive to bacterial lipopolysaccharides [2]. Since the discovery of the first CD gene in 2001, over 200 other genetic loci responsible for the disease's subphenotypes and treatment response have been described [1].

Current data indicate an increase in the significance of environmental factors in the pathogenesis of CD [3]. In healthy individuals, intestinal epithelium acts as a barrier preventing the entry of foreign antigens, toxins, and microorganism from the lumen of the epithelium. It consists of a mucous layer, epithelial cells, and tight junctions between the cells. The colon mucous

should be impenetrable to bacteria. In animal models that spontaneously develop colitis, bacteria can penetrate the mucinous layer, reach the epithelium, and activate an immune response [4]. In a study performed by Kleessen *et al.*, bacterial mucosal invasion was present in 55.6% of the ileal and in 25% of the colonic specimens from CD patients. No bacteria were detected in the tissues of the controls [5].

Intestinal bacteria are thought to be involved in the inflammatory process. Both the composition of the intestinal microbiota and bacteria translocation are found to be significant in the pathogenesis of IBD [6]. Microbiome studies have linked intestinal dysbiosis, understood as microbiota's imbalance of composition and function, with IBD susceptibility. Research indicates that it is the loss of beneficial microorganisms (*i.e. Faecalibacterium*, *Christensenellaceae*, *Methanobrevibacter*, and *Oscillospira*), rather than the gain of more pathogenic bacteria (*i.e. Fusobacterium* and *Escherichia*), that is responsible for intestinal inflammation [7].

One of the key players in normal gut microenvironment is diet. It has an impact on the microbiome, host barrier, and immune response. Several studies indicate that low fibre intake, a high-fat and high-sugar diet, exposure to gluten, amylase, and trypsin inhibitors in

wheat and food additives affect host immunity and microbiome via multiple pathways [8].

The health benefits of consuming dietary fibre are well known and accepted worldwide. Non-digestible polysaccharides are significant for butyrate and short-chain fatty acid (SCFA) synthesis. Butyrate suppresses cytokine production and induces regulatory T (Treg) cells, which decrease inflammatory and allergic responses [9]. In animal models soluble fibres and resistant starch decrease interferon γ (IFN- γ) production by CD4+ T-cells and increase the cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10) level, which consequently suppresses gut inflammation [10]. Desai *et al.* proved that during chronic or intermittent dietary fibre deficiency, the gut microbiota absorbs host mucous glycoproteins as a nutrient source, leading to erosion of the colonic mucus barrier [11].

The western diet is characterised by exposure to high-fat and high-sugar (HF/HS) food ingredients. In the study conducted by Martinez-Medina *et al.*, an HF/HS diet led to dysbiosis in transgenic mice, which resulted in a decrease in mucus layer thickness and increased intestinal permeability. Furthermore, the HF/HS diet caused TNF α induction and decreased MUC2 gene expression, encoding mucin protein [12]. Other studies indicate a negative impact of HF/HS on butyrate and SCFA synthesis [13]. The HF diet is also proven to increase IFN- γ expression and decrease levels of Treg cells [14].

To improve the taste and appearance of consumed meals, the western diet is enriched with food additives, such as emulsifiers, thickeners, and sweeteners. One of them is carrageenan (E407), used in the food industry for stabilizing suspensions and emulsions such as sauces, jams, and dairy products. Recent studies suggest that carrageenan affects gut epithelial structure and function by redistribution of the tight-junction protein zonula occludens, changes in cellular F-actin architecture, and increased permeability to the transfer of macromolecules [15]. Other components of processed food, like carboxymethylcellulose (CMC) and polysorbate-80 (P80), increase the proinflammatory potential of human microbiota [16], promote bacterial translocation across the epithelium, trigger bacterial adherence, and generate mucus erosion [17]. Thickeners and sweeteners (e.g. maltodextrins) enhance the intestinal immune response by increased production of IgA in the intestinal mucosa [18].

Not only additives cause intestinal imbalance. Exposure to wheat ingredients like gluten and amylase-trypsin inhibitors (ATIs) promote an inflammatory state. ATIs are promoters of immune response via activation of the toll-like receptor 4 (TLR4) on myeloid cells [19]. It is well known that gluten decreases the concentration of Treg

cells [20], reduces occludin expression [21], and induces zonulin release (both are tight junction membrane proteins) [22]. It is also responsible for IL-10 increase [23].

Considering the data mentioned above and the multifactorial nature of inflammatory bowel disease, it is logical to suppose that dietary intervention itself can be an effective form of therapy, which will be presented in the following paragraphs.

Diet in Crohn's disease

In CD dietary treatment is an effective method to induce or maintain remission and relieve symptoms of the primary disease. It is useful to determine which of the widespread dietary interventions have convincing evidence for recommendation (Table I).

Exclusion diets have long been tested for their utility in the treatment of CD. Popular, but not entirely effective, is the gluten-free diet (GFD). Although gluten has been proved as a pro-inflammatory agent, there have been no prospective studies evaluating the role of GFD in the induction and maintenance of remission in IBD. Data from a recent meta-analysis suggest that GFD may improve symptoms in IBD, but due to a lack of high-quality evidence, the universal use of GFD in IBD cannot be supported [24].

Plant-based diets (PBD) are listed as healthy eating patterns and are recommended by the U.S. Department of Health and Human Services. There is, however, little evidence to prove its effectiveness in inducing and maintaining remission in IBD. A prospective, single-centre, clinical trial conducted in Japan by Chiba *et al.* included 22 adult CD patients who achieved clinical remission and consumed PBD during hospitalization. They were advised to continue the diet and avoid high-risk foods for IBD for 2 years. Seventy-three percent of the participants followed the instructions given. Remission was maintained in 15 of 16 patients (94%) vs. 2 of 6 in the controls (33%) in 2-year follow-up [25]. It is difficult to determine whether it was the avoidance of high-risk food and meat or the presence of fruits and vegetables that was responsible for the outcome of the study. Larger controlled trials are needed to validate these results.

As with the diets listed above, the low-FODMAP diet (LFD) is not sufficiently tested to be effective in IBD treatment. Reports indicate potential efficacy in relieving IBS-like symptoms experienced by IBD patients [26, 27]. Cox *et al.* showed that a 4-week diet low in fermenting saccharides reduces the intensity of some intestinal symptoms in IBD patients and improves the quality of life [28]. Thus, LFD should be a viable option in these cases.

Undernutrition is common in IBD, so the use of restrictive diets should be supervised by a dietician.

Table I. The role of dietary factors in the pathogenesis of Crohn's disease

Dietary component	Effect
Fibre	<ul style="list-style-type: none"> • Fibre increases butyrate and short-chain fatty acid (SCFA) synthesis • Butyrate suppresses cytokine production and induces regulatory T (Treg) cells • Soluble fibres and resistant starch decrease IFN-γ production by CD4+ T-cells and increase cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10) • Chronic or intermittent dietary fibre deficiency leads to erosion of the colonic mucus barrier
High-fat and high-sugar diet	<ul style="list-style-type: none"> • Dysbiosis in transgenic mice • TNF-α induction and decreased MUC2 gene expression • Negative impact on butyrate and SCFA synthesis • Increased IFN-γ expression and decreased levels of Treg cells (HF)
Carrageenan (E407)	<ul style="list-style-type: none"> • Redistribution of the tight-junction protein zonula occludens • Changes in cellular F-actin architecture • Increased permeability to the transfer of macromolecules
Carboxymethylcellulose (CMC) and polysorbate-80 (P80)	<ul style="list-style-type: none"> • Increased proinflammatory potential of human microbiota • Bacterial translocation across epithelium • Increased bacterial adherence • Mucus erosion
Thickeners and sweeteners	<ul style="list-style-type: none"> • Increased production of IgA in the intestinal mucosa
Amylase-trypsin inhibitors (ATIs)	<ul style="list-style-type: none"> • Promotors of immune response via activation of the toll-like receptor 4 (TLR4) on myeloid cells
Gluten	<ul style="list-style-type: none"> • Decreased concentration of Treg cells • Reduced occludin expression • Zonulin release • IL-10 increase

Exclusive enteral nutrition

The current consensus guidelines of ECCO/ESP-GHAN on the management of paediatric CD recommend the use of exclusive enteral nutrition (EEN) as first-line treatment to induce remission in new onset mild to moderate CD in children. The basic assumption of this method is a supply of whole-protein formula for 6–8 weeks as the only source of nutrition. The formula should be applied orally or through a nasogastric tube in the case of failure to provide adequate oral intake. Whole-protein formula can be replaced with elemental formula in children with special medical indications like cow's milk allergy. The clinical response should be observed within 2 weeks. After the treatment, a gradual re-introduction of food with decrease of formula is suggested for the next 14–21 days [27, 29]. EEN is a well-documented method of treatment. Its effectiveness in obtaining clinical remission is approximately 80% [30–32]. There is no difference in efficacy between EEN and corticosteroid therapy [33]. The potential adverse events associated with EEN are diarrhoea, constipation, nausea, abdominal pain, bloating, and taste fatigue [34]. Usually, they are temporary and pass with time. The only severe life-threatening event is refeeding syndrome observed in patients with severe malnutrition, but it can be avoided with careful laboratory monitoring [35, 36]. Well-known side-effects of

corticosteroids and minimal on-diet risk make enteral nutrition a better choice for therapy. EEN helps not only to eliminate all the negative effects of steroids, but also prevents malnutrition, associated with inadequate bone mineral density, growth, and puberty disorders [37, 38].

Beneficial results obtained in the paediatric population encourage the use of EEN in adults. However, in a review by Wall *et al.* the effects of such treatment are diversified [39]. Although remission was achieved in similar percentage of patients who completed the treatment with EEN or corticosteroids (CS) – 27–100% for EEN and 30–100% for CS, respectively – the number of participants who did not complete EEN intervention was up to 50% depending on the study [38]. The poor compliance resulted from unpalatable formula, lack of support, and poor motivation to follow the treatment guidelines [40, 41].

It is also a subject of discussion whether EEN is more effective in new onset CD than in patients with existing CD. This appears to be the general trend of any therapy used in CD. For example, the response and remission rates achieved with biologic therapy in children are greater than in adults [42]. This may be due to complications that occur with time in CD patients, such as abscesses, strictures, and fistulas, the treatment of which becomes more challenging. However, recent reports illustrate a beneficial role of EEN in penetrating and stricturing CD both in children and adults [43].

Based on the present data, the use of EEN as a treatment option should be available for a selected group of adults – especially for motivated ones who are willing to adhere to the high dietary requirements of EEN.

Partial enteral nutrition

EEN can be challenging for patients. To minimize negative experiences, the idea of partial enteral nutrition (PEN) with whole-food consumption was developed. It is based on the supply of liquid formula with free access to an unrestricted diet. The first randomized controlled trial on PEN was published in 2006 by Johnson *et al.* In this study 50 children with active CD were randomly assigned to either the PEN or EEN group. For 6 weeks patients in the PEN group obtained 50% of calories from liquid formula and 50% from an unrestricted diet. The statistical analysis of the survey's data showed that EEN was associated with a significantly higher remission rate than PEN (42% vs. 15%). Moreover, EEN treatment resulted in an increase in haemoglobin and serum albumin concentration and reduction in platelet count and ESR. No such changes were observed with PEN therapy [44].

Gupta *et al.* developed a new PEN protocol in which patients received 80 to 90% of their caloric needs from liquid formula with an opportunity to consume the remaining calories from a normal diet. Remission was achieved in 65% of participants, and the response rate was 87% [45]. Considering the 80% remission with EEN [30–32], the proposed PEN protocol seems to be a promising therapeutic option. Furthermore, changes in laboratory parameters demonstrated the effectiveness of the following method in reducing inflammatory marker levels – ESR and CRP. The described increase in albumin concentration reflected the proper nutritional status of the patients.

Summarizing, PEN could be more acceptable and better tolerated by patients, which would translate to better treatment compliance. However, current data do not justify recommendation of PEN in general use and further studies must be conducted to support this matter.

Crohn's disease exclusion diet

Partial enteral nutrition (PEN) with exposure to any available food is not entirely effective in inducing remission and reducing inflammation in CD patients [44]. At the same time, exclusive enteral nutrition (EEN) with complete avoidance of regular food has an established position in IBD treatment and is widely recommended as first-line therapy in mild to moderate CD [28]. Population studies among families of CD children have

shown that the use of solid food-based diets is the preferred alternative to EEN for paediatric patients and their parents [46]. The absence of palatable meals with intake of high amounts of liquid formula requires great commitment from patients and creates a compliance problem, which is more visible in adults.

To improve patients' satisfaction, attempts have been made to introduce diets based on generally available foods, which would be as effective as EEN in achieving and maintaining remission in CD patients. Because PEN with free-diet-exposure is not entirely effective, it was suspected that avoidance of dietary ingredients with a pro-inflammatory effect, not the use of enteral nutrition itself, is responsible for the better outcome of EEN [47].

Based on the assumptions above, Prof. Arie Levine created the Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED with PEN or CDED alone) to fulfil the needs of patients who had difficulty in continuing EEN despite an initial clinical response [48]. Eventually, for patients with mild to moderate CD who were not willing to undergo EEN, it became a standard practice in the Professor's clinic.

For induction of remission, the described dietary intervention was divided into 2 phases, each lasting for 6 weeks (12 weeks in total). The first period was the most restricted one. 50% of daily calories were supplied with polymeric formula. Although the patients were advised to consume the formula, individuals who refused to drink it could take the diet without supplementation. The other Fifty percent of calories came from the mandatory food: minimum 150–200 g of chicken breast a day, 2 eggs a day, 2 fresh, peeled, and cooked potatoes a day, 2 bananas a day, and 1 apple a day. There were also other allowed foods and beverages, which enriched the daily diet with different taste experiences. The presence of products with proven absence of a negative effect on intestinal mucosa was supposed to improve adherence to dietary recommendations. In the second phase, the list of allowed ingredients was more varied. At the same time, the volume of consumed formula was reduced to 25% of the daily caloric demand. The basic intention was to avoid products with proven pro-inflammatory status.

The first results from 47 patients (34 children, 13 adults) reported effectiveness of CDED at the level of 78.7% in terms of clinical response and 70.6% in terms of clinical remission by week 6. It was accompanied by a significant decrease in CRP and ESR levels. Moreover, 6 out of 7 patients who used CDED without polymeric formula supplementation entered full remission [48].

A study conducted several years later compared the effectiveness of EEN vs. CDED + PEN in paediatric patients [49]. The tolerance of CDED + PEN was significantly higher than that of EEN (97.5% vs. 73.7%,

respectively, $p = 0.002$). No statistical differences were observed in achieving clinical response (85.0% for CDED + PEN vs. 85.3% for EEN, $p = 0.97$) and obtaining remission (75% vs. 58.8%, respectively, $p = 0.14$). By week 6 the calprotectin level dropped in both groups ($p = 0.002$). The L/M ratio, which reflects intestinal permeability, did not differ significantly. After 6 weeks, EEN patients started to gradually return to a free diet. At the end of week 12 maintenance of remission and normal CRP was significantly higher in the CDED + PEN group. From week 6 the calprotectin level in EEN group started to increase. Moreover, the microbiome changes induced by EEN in the first 6 weeks started to revert, probably due to exposure to a normal diet. However, this was not observed in CDED + PEN participants.

CDED has proven to be effective for induction of remission in patients failing biological treatment [50]. In a retrospective analysis of 21 patients using dietary therapy for loss of response to biologics, remission was obtained in 62% of cases. Improvement in previously elevated inflammatory markers occurred in 81% of patients, and normalization in 40.9%. Regarding the location, the highest remission rate was achieved in the isolated ileal disease – 83.3%, while compliance was at the level of 81%. The study pointed out that dietary therapy could be considered in patients who are difficult to treat.

Reduced exposure to dietary components that have adverse effects on the microbiome and intestinal barrier is a simple but effective method of treatment for CD patients. The obtained results explain the increasing use of CDED in clinical practice.

Parenteral nutrition

Parenteral nutrition (PN) is indicated in patients with inflammatory bowel disease when oral or enteral nutrition is inadequate or impossible. The absolute indication for total parenteral nutrition is obstruction of the gastrointestinal tract, making it impossible to place a feeding tube behind it. PN is also used in patients with short bowel syndrome (malabsorption of nutrients, loss of fluids and electrolytes), in patients who do not tolerate enteral nutrition (before that, analyse if the diet, speed flow of the liquid formula, and the position of tube are optimal). When enteral nutrition is insufficient (e.g. it does not cover the full demand for nutrients, electrolytes, fluids), it is advised that enteral nutrition be combined with parenteral nutrition (supplementary PN) [27, 51, 52].

Nutritional intervention in the form of parenteral nutrition should be limited to patients who strictly require it, because this form of treatment is associated with complications such as infections and refeeding

syndrome. Refeeding syndrome is a complication that is rare in patients treated appropriately; however, attention should be paid to the supply of phosphate and thiamine in patients at risk of occurrence [53].

The use of immunomodulating ingredients such as glutamine in parenteral nutrition is currently not recommended. A review from 2021 described the lack of influence of glutamine on anthropometric measurements, the course of the disease, or markers of inflammation in patients with IBD [54].

Summary

The aetiology of CDe is complicated and not fully understood. Current scientific data indicate a significant role of diet in modulating the immunological response in the intestinal mucosa. Therefore, it is important to find an effective dietary intervention for CD patients with a relatively acceptable dietary regime. The Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) in combination with PEN is a promising therapeutic intervention that allows high compliance to be maintained thanks to acceptable requirements without losing the therapeutic effect. The number of adverse events associated with the use of dietary alternatives is incomparable with the side effects of GCS or biological treatment, which makes them a tempting therapeutic option.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Peters LA, Perrigoue J, Mortha A, et al. A functional genomics predictive network model identifies regulators of inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2017; 49: 1437-49.
2. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603-6.
3. D'Incà R, Annese V, di Leo V, et al. Increased intestinal permeability and NOD2 variants in familial and sporadic Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1455-61.
4. Johansson MEV, Gustafsson JK, Holmen-Larsson J, et al. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014; 63: 281-91.
5. Kleessen B, Kroesen AJ, Buhr HJ, et al. Mucosal and invading bacteria in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1034-41.
6. Vrakas S, Mountzouris KC, Michalopoulos G, et al. Intestinal bacteria composition and translocation of bacteria in inflammatory bowel disease. *PLoS One* 2017; 12: e0170034.
7. Pascal V, Pozuelo M, Borruel N, et al. A microbial signature for Crohn's disease. *Gut* 2017; 66: 813-22.
8. Levine A, Sigall Boneh R, Wine E. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gut* 2018; 67: 1726-38.

9. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013; 504: 446-50.
10. Bassaganya-Riera J, DiGuardo M, Viladomiu M, et al. Soluble fibers and resistant starch ameliorate disease activity in interleukin-10-deficient mice with inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2011; 141: 1318-25.
11. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell* 2016; 167: 1339-53.
12. Martinez-Medina M, Denizot J, Dreux N, et al. Western diet induces dysbiosis with increased *E coli* in CEABAC10 mice, alters host barrier function favouring AIEC colonisation. *Gut* 2014; 63: 116-24.
13. Agus A, Denizot J, Thévenot J, et al. Western diet induces a shift in microbiota composition enhancing susceptibility to adherent-invasive *E. coli* infection and intestinal inflammation. *Sci Rep* 2016; 6: 19032.
14. Ma X, Torbenson M, Hamad AR, et al. High-fat diet modulates non-CD1d-restricted natural killer T cells and regulatory T cells in mouse colon and exacerbates experimental colitis. *Clin Exp Immunol* 2008; 151: 130-8.
15. Fahoum L, Moscovici A, David S, et al. Digestive fate of dietary carrageenan: evidence of interference with digestive proteolysis and disruption of gut epithelial function. *Mol Nutr Food Res* 2017; 61: 10.1002/mnfr.201600545.
16. Roberts CL, Keita AV, Duncan SH, et al. Translocation of Crohn's disease *Escherichia coli* across M-cells: contrasting effects of soluble plant fibres and emulsifiers. *Gut* 2010; 59: 1331-9.
17. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature* 2015; 519: 92-6.
18. Miyazato S, Kishimoto Y, Takahashi K, et al. Continuous intake of resistant maltodextrin enhanced intestinal immune response through changes in the intestinal environment in mice. *Biosci Microbiota Food Health* 2016; 35: 1-7.
19. Zevallos VF, Raker V, Tenzer S, et al. Nutritional wheat amylase-trypsin inhibitors promote intestinal inflammation via activation of myeloid cells. *Gastroenterology* 2017; 152: 1100-13.
20. Ejsing-Duun M, Josephsen J, Aasted B, et al. Dietary gluten reduces the number of intestinal regulatory T cells in mice. *Scand J Immunol* 2008; 67: 553-9.
21. Wagner SJ, Schmidt A, Effenberger MJ, et al. Semisynthetic diet ameliorates Crohn's disease-like ileitis in TNF ARE/WT mice through antigen-independent mechanisms of gluten. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1285-94.
22. Lammers KM, Lu R, Brownley J, et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology* 2008; 135: 194-204.
23. Hollon J, Puppa E, Greenwald B, et al. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients* 2015; 7: 1565-76.
24. Weaver KN, Herfarth H. Gluten-free diet in IBD: time for a recommendation? *Mol Nutr Food Res* 2021; 65: e1901274.
25. Chiba M, Abe T, Tsuda H, et al. Lifestyle-related disease in Crohn's disease: relapse prevention by a semi-vegetarian diet. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2484-95.
26. Prince AC, Myers CE, Joyce T et al. Fermentable carbohydrate restriction (low FODMAP Diet) in clinical practice improves functional gastrointestinal symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1129-36.
27. Caio G, Lungaro L, Caputo F, et al. Nutritional treatment in Crohn's disease. *Nutrients* 2021; 13: 1628.
28. Cox SR, Lindsay JO, Fromentin S, et al. Effects of low FODMAP diet on symptoms, fecal microbiome, and markers of inflammation in patients with quiescent inflammatory bowel disease in a randomized trial. *Gastroenterology* 2020; 158: 176-88.
29. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1179-207.
30. Rubio A, Pigneur B, Garnier-Lengline H, et al. The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1332-9.
31. Buchanan E, Gaunt WW, Cardigan T, et al. The use of exclusive enteral nutrition for induction of remission in children with Crohn's disease demonstrates that disease phenotype does not influence clinical remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 501-7.
32. Grover Z, Muir R, Lewindon P. Exclusive enteral nutrition induces early clinical, mucosal and transmural remission in paediatric Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2014; 49: 638-45.
33. Heuschkel KB, Menache CL, Megerian JI, et al. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 8-15.
34. Day AS, Whitten KE, Sidler M, Lemberg DA. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 293-307.
35. Afzal NA, Addai S, Fagbemi A et al. Refeeding syndrome with enteral nutrition in children: a case report, literature review and clinical guidelines. *Clin Nutr* 2002; 21: 515-20.
36. Akobeng AK, Thomas AG. Refeeding syndrome following exclusive enteral nutritional treatment in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 364-6.
37. Day AS, Whitten KE, Lemberg DA, et al. Exclusive enteral feeding as primary therapy for Crohn's disease in Australian children and adolescents: a feasible and effective approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1609-14.
38. Whitten KE, Leach ST, Bohane TD et al. Effect of exclusive enteral nutrition on bone turnover in children with Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2010; 45: 399-405.
39. Wall CL, Day AS, Geary RB. Use of exclusive enteral nutrition in adults with Crohn's disease: a review. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7652-60.
40. Gorard DA, Hunt JB, Payne-James JJ, et al. Initial response and subsequent course of Crohn's disease treated with elemental diet or prednisolone. *Gut* 1993; 34: 1198-202.
41. Malchow H, Steinhardt HJ, Lorenz-Meyer H, et al. 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: 235-44.





42. Panaccione R, Ghosh S. Optimal use of biologics in the management of Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 179-89.
43. Adamji M, Day AS. An overview of the role of exclusive enteral nutrition for complicated Crohn's disease. *Intest Res* 2019; 17: 171-6.
44. Johnson T, Macdonald S, Hill SM, et al. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut* 2006; 55: 356-61.
45. Gupta K, Noble A, Kachelries KE, et al. A novel enteral nutrition protocol for the treatment of pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1374-8.
46. Svolos V, Gerasimidis K, Buchanan E, et al. Dietary treatment of Crohn's disease: perceptions of families with children treated by exclusive enteral nutrition, a questionnaire survey. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 14.
47. Svolos V, Hansen R, Nichols B, et al. Treatment of active Crohn's disease with an ordinary food-based diet that replicates exclusive enteral nutrition. *Gastroenterology* 2019; 156: 1354-67.
48. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, et al. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1353-60.
49. Levine A, Wine E, Assa A, et al. Crohn's disease exclusion diet plus partial enteral nutrition induces sustained remission in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2019; 157: 440-50.
50. Sigall Boneh R, Sarbagili Shabat C, Yanai H, et al. Dietary therapy with the Crohn's disease exclusion diet is a successful strategy for induction of remission in children and adults failing biological therapy. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 1205-12.
51. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP; IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53 Suppl 5: V1-V16.
52. Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2020; 39: 632-53.
53. Hernando A, Bretón I, Marín-Jimenez J, Menchén L. Refeeding syndrome in a patient with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 430-1.
54. Severo JS, da Silva Barros VJ, Alves da Silva AC, et al. Effects of glutamine supplementation on inflammatory bowel disease: a systematic review of clinical trials. *Clin Nutr ESPEN* 2021; 42: 53-60.

Received: 30.07.2021

Accepted: 14.08.2021

Article

Effectiveness of Crohn's Disease Exclusion Diet for Induction of Remission in Crohn's Disease Adult Patients

Martyna Szczubelek ^{1,*} , Karolina Pomorska ¹, Monika Korólczyk-Kowalczyk ¹, Konrad Lewandowski ¹ , Magdalena Kaniewska ¹  and Grażyna Rydzewska ^{1,2} 

¹ Clinical Department of Internal Medicine and Gastroenterology with Inflammatory Bowel Disease Subunit, Central Clinical Hospital of Ministry of the Interior and Administration, 02-507 Warsaw, Poland; k.m.pomorska@gmail.com (K.P.); monika.korolczyk@o2.pl (M.K.-K.); dr.k.lewandowski@icloud.com (K.L.); gastroenterologia@cskmswia.gov.pl (M.K.); grazyna.rydzewska@cskmswia.gov.pl (G.R.)
² Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, 25-317 Kielce, Poland
* Correspondence: martynaszczubelek@gmail.com; Tel.: +48-506225838



Citation: Szczubelek, M.; Pomorska, K.; Korólczyk-Kowalczyk, M.; Lewandowski, K.; Kaniewska, M.; Rydzewska, G. Effectiveness of Crohn's Disease Exclusion Diet for Induction of Remission in Crohn's Disease Adult Patients. *Nutrients* **2021**, *13*, 4112. <https://doi.org/10.3390/nu13114112>

Academic Editor: Carrie M Elks

Received: 20 October 2021
Accepted: 15 November 2021
Published: 17 November 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Exclusive enteral nutrition (EEN) is a first-line treatment in active, mild to moderate Crohn's disease (CD) in children. The Crohn's disease exclusion diet (CDED), which avoids products known to have a pro-inflammatory effect on the intestinal mucosa, presents similar effectiveness to EEN for inducing remission in the paediatric population. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of the CDED in inducing remission in adult patients. Between March 2020 and May 2021, 32 patients in a gastroenterology outpatient centre were treated according to the assumptions of the CDED. The patients were seen at baseline, at week 6, and at week 12 of the study. During the visits, anthropometric measurements and laboratory tests were performed, Crohn's disease activity index (CDAI) was calculated, and the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) was completed. The study included a total of 32 participants, 18 women (56.3%) and 14 men (43.7%). Clinical remission was obtained in 76.7% patients after 6 weeks and in 82.1% after 12 weeks of therapy. Calprotectin levels were significantly lower in the second follow-up compared with baseline ($p = 0.021$). The CDED is an effective therapy for inducing remission in the adult CD population.

Keywords: Crohn's disease; Crohn's disease exclusion diet; dietary therapy

1. Introduction

Inflammatory bowel disease (IBD) includes Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Despite the long history of research into IBD, its aetiology is still not fully understood [1]. According to current knowledge, environmental, genetic and immune factors are considered the major causes of IBD [2]. We are currently observing a much more significant role of environmental factors in the development of IBD than previously assumed. Genetic variants are responsible for approximately 26% of CD and 19% of UC cases [3].

Environmental factors involved in the pathogenesis of IBD influence the intestinal microbiota, its penetration into colon mucous, and effects on intestinal permeability. In animal models that spontaneously develop colitis and in patients with active IBD, bacteria penetrate the colon mucus and reach the epithelium [4]. Bacterial invasion into the mucosa was observed in 83.3% of colonic specimens from UC patients and in up to 55.6% of specimens from CD patients but was not present in the tissues of healthy individuals [5]. Inflammation of the intestinal membrane can be promoted by the loss of those microorganisms that are known to have a beneficial role in intestinal homeostasis [6].

Diet is one of the key players in maintaining a normal gut microenvironment. It has a great impact on the development and treatment of IBD. A widely used dietary intervention recommended by ECCO/ESPGHAN as the first-line treatment to induce remission in new-onset, mild to moderate CD in children is exclusive enteral nutrition (EEN). It is based

on a supply of protein formula for 6–8 weeks that covers 100% of daily caloric intake [7]. The effectiveness of EEN is approximately 80%, which is comparable to corticosteroid therapy [8–10]. There have been attempts to use EEN in adult CD patients. The results of one study that compared EEN with corticosteroids were similar for adults who completed the treatment to the child population [11]. Unfortunately, non-compliance with EEN intervention can reach 50% of participants due to poor motivation, a lack of support, and an unpalatable formula [11,12]. Diets that include regular food products could be better tolerated by patients. Studies have shown that partial enteral nutrition (PEN) with free diet is ineffective in inducing remission in CD. The effectiveness of PEN vs. EEN was 15% vs. 42%, respectively [13]. It was suspected that the lack of presence of products with a proven negative effect on the intestines, not the enteral nutrition itself, is responsible for mucosal healing. According to the statement, Professor Arie Levine and colleagues developed a dietary intervention for active CD in children and young adults called the Crohn's disease exclusion diet (CDED). Between 2011 and 2013, 47 patients followed instructions regarding their diet for 12 weeks, with a special focus on avoiding the products disallowed because of their negative effect on the intestinal mucosa. A response was achieved in 78.7% of the participants, and 70.6% of the patients went into remission [14].

The aim of our study was to evaluate the effectiveness of CDED for inducing remission in adult patients with active CD.

2. Materials and Methods

This is a report of our experience with CDED in adult patients with active CD. Between March 2020 and May 2021, 32 patients in a gastroenterology outpatient centre were treated according to the assumptions of the CDED. CD patients with a calculated Crohn's disease activity index (CDAI) value of >150 points were included in the study. Patients undergoing pharmacological treatment with 5-ASA (mesalazine or sulfasalazine), immunosuppressants (azathioprine or methotrexate), or biological treatment in the maintenance phase who lost treatment response (increase in CDAI >150 points) were accepted in the study. The pharmacological treatment must have lasted for more than 8 weeks, in fixed doses, to exclude the effect of pharmacological treatment modification for the outcome of CDED. Patients who did not take the voluntary and informed decision to participate in the study; those with a known intolerance or hypersensitivity to the components of Modulen (Nestlé, Vevey, Switzerland); those undergoing treatment with glucocorticosteroids or antibiotics; those with a coexisting infection of the gastrointestinal tract determined by a positive stool culture; those whose 5-ASA, immunosuppressants, or biological drug treatment lasting less than 8 weeks; and those with fistulas, abscesses, or stomas were excluded from the study.

The patients were seen at baseline, at week 6, and at week 12 of the study. During the visits anthropometric measurements (height, weight, and BMI) and laboratory tests (peripheral blood count, CRP, ESR, ALT, AST, total bilirubin, ALP, GGTP, creatinine, urea, uric acid, sodium, potassium, calcium, iron, ferritin, vitamin B12, folic acid, vitamin D3, albumin, total protein, calprotectin, and a faecal culture) were performed, CDAI was calculated, and the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) was filled in (to evaluate the quality of life). All patients received instructions regarding the diet and list of food products assigned to one of three categories—mandatory food (patients were obligated to consume all food products from the list), allowed foods and beverages (list of products with proven no negative effect on intestinal mucosa), disallowed foods and beverages (list of products with pro-inflammatory effect on intestine). The first 6-week period involved a restricted diet, where 50% of the calculated energy intake was supplied with mandatory food (150–200 g of chicken breast, two eggs, two potatoes, two bananas, and one apple per day) and integrated with the allowed foods to prepare daily meals. To prevent malnutrition, the other 50% of caloric intake was delivered with a complete, liquid formula (Modulen, Nestlé, Vevey, Switzerland). Individuals who refused to drink the calculated amount of formula were able to follow the diet without or with smaller portions of additional supplementation. Dairy products, animal fats, emulsifiers, and processed,

canned, industrially frozen, or dried food was not allowed. In the second 6-week period, the supply of formula was reduced to 25% of daily caloric intake. The number of allowed food products was increased, the meals became more varied, and the dietary restrictions were less demanding. No specific diet was implemented after week 12. A dietician gave instructions on healthy eating habits and avoiding highly processed foods.

Our primary endpoint was the achievement of remission at week 12, defined as a CDAI of less than 150 points. The secondary endpoints were the inducement of a clinical response, understood as a reduction in CDAI by 100 points or more; a statistically significant drop in calprotectin level and inflammatory markers (CRP and WBC); improved quality of life, evaluated by the IBDQ; and an improvement in laboratory parameters (albumin, total protein, vitamin D3, vitamin B12, folic acid, sodium, potassium, calcium, iron, and ferritin levels) and BMI, according to the reference values.

Data analysis was based on an intention-to-treat approach. Statistical analysis was carried out using R software, version 4.0.5 (<http://cran.r-project.org>, accessed on 27 September 2021). Nominal variables are presented as count *n* (% frequency) and continuous variables as mean \pm SD or median (Q1; Q3—lower quartile; upper quartile). Normality of the distribution was validated using the Shapiro–Wilk test, skewness, and kurtosis values and on visual assessment of histograms. Comparison between three measurements (baseline and first and second follow-up) was conducted with ANOVA for repeated measures or a series of Wilcoxon signed-rank tests. Bonferroni correction for multiple comparisons was applied. Variance sphericity was tested with the Mauchly test and Greenhouse–Geisser and Huynh–Feldt corrections for departure from sphericity were applied as appropriate. The McNemar test was used to compare CDAI level (understood as light/moderate/severe active CD) between three measurements, but due to low populations of subgroups, comparisons between the second follow-up and baseline and between the second and first follow-up were not possible. Additionally, 95% binomial confidence intervals (CI) for proportions were calculated. All tests were based on $\alpha = 0.05$. Power of sample size was determined post-hoc using G*Power 3.1.9.2 software. For determining that percentage of patients who achieved clinical remission (CDAI < 150) was significantly different from 0, and assuming alpha level = 0.05, in the first follow-up as well as second follow-up, we achieved the power level (1 minus beta) of 1.0.

3. Results

The study included a total of 32 participants, 18 women (56.3%) and 14 men (43.7%). Four patients (12.5%) gave initial consent to follow the CDED but refused to continue dietary restrictions before the end of week 12.

The average age in the group was 31.42 ± 9.01 years, ranging from 20 to 62 years. The BMI at baseline was 21.40 kg/m^2 (19.15; 24.73), ranging from 14.50 to 35.30. The baseline CDAI was 253 points (175.50; 373.00) (from 151 to 562 points). Thirteen patients (40.6%) suffered from mild CD, defined as a CDAI of 150–220 points; 15 (46.9%) represented moderate activity of CD (a CDAI of 221–450 points); and 4 (12.5%) participants had severe CD (a CDAI of >450 points). Baseline calprotectin was at a median level of $393.00 \text{ }\mu\text{g/g}$ (58.85; 969.00), ranging from 11.9 to 4 630 $\mu\text{g/g}$. A summary of other baseline parameters is presented in Table 1.

A CDAI level of less than 150 points, known as clinical remission, was present after six weeks of treatment vs baseline in 76.7% of patients (CI95 (57.7–90.1)) and in 82.1% of participants (CI95 (63.1–93.9)) after 12 weeks of treatment vs baseline.

A clinical response, understood as a decline in the CDAI level of more than 100 points in comparison to baseline, was noted in 83.3% of the patients (CI95 (65.3–94.4%)) after six weeks of treatment and in 85.7% of cases (CI95 (67.3–96.0%)) after 12 weeks of treatment. The data are presented in Figures 1 and 2.

Table 1. Baseline characteristics.

	Level
N	32
Sex, female, <i>n</i> (%)	18 (56.3)
Age, years	31.42 ± 9.01
Height, m	1.73 ± 0.10
Weight, kg	67.31 ± 16.44
BMI, kg/m ²	21.40 (19.15; 24.73)
CDAI, median (Q1; Q3)	253.00 (175.50; 373.00)
Mean ± SD	290.79 ± 127.04
IBDQ	125.44 ± 36.61
Calprotectin, median (Q1; Q3), µg/g	393.00 (58.85; 969.00)
Mean ± SD	693.56 ± 940.49
WBC, 10 ³ /µL	6.76 ± 2.31
RBC, 10 ⁶ /µL	4.67 ± 0.61
PLT, 10 ³ /µL	303.10 ± 91.27
Hgb, g/dL	13.32 ± 1.82
Ht, %	40.13 ± 4.31
ESR, mm/h	9.00 (2.75; 22.25)
CRP, mg/L	4.30 (1.10; 10.05)
AlAT, U/L	17.00 (11.00; 31.50)
AspAT, U/L	19.00 (15.50; 25.00)
Bilirubin, mg/dL	0.49 ± 0.26
ALP, U/L	79.54 ± 31.93
GGTP, U/L	14.00 (10.00; 26.00)
Creatinine, mg/dL	0.79 ± 0.12
Urea, mg/dL	25.77 ± 5.78
Uric acid, mg/dL	5.10 (3.90; 6.20)
Na, mmol/L	140.90 ± 1.94
K, mmol/L	4.35 ± 0.32
Ca, mmol/L	2.34 ± 0.12
Fe, µg/dL	74.94 ± 45.63
Ferritin, ng/mL	61.00 (22.50; 154.00)
Vit. B12, pg/mL	407.56 ± 224.08
Folic acid, ng/mL	5.80 (3.88; 12.40)
Albumin, g/dL	4.37 ± 0.51
Total protein, g/dL	7.24 ± 0.68
Vit. D3, ng/mL	26.31 ± 12.28

Data presented as mean ± SD or median (Q1; Q3) unless otherwise indicated.

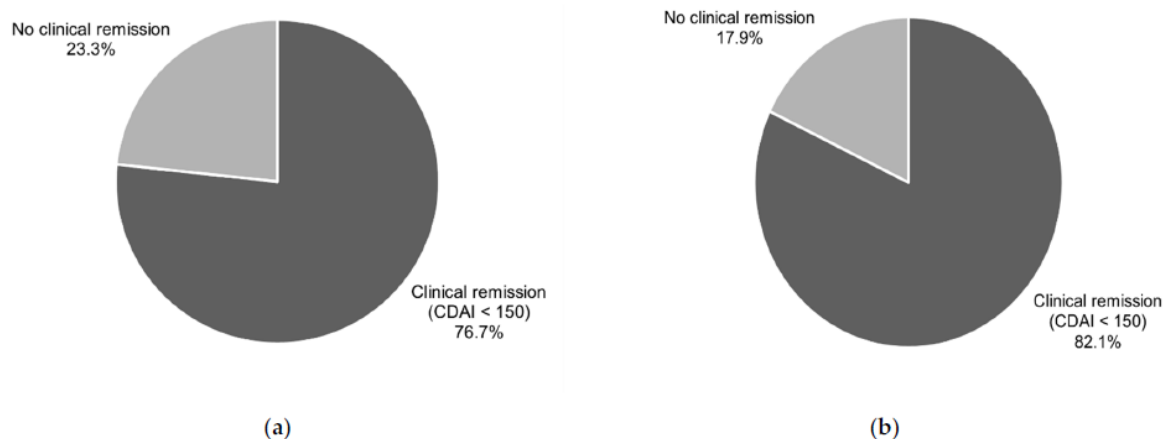


Figure 1. Clinical remission (CDAI < 150) in patients after 6 (a) and after 12 (b) weeks of CEDED.

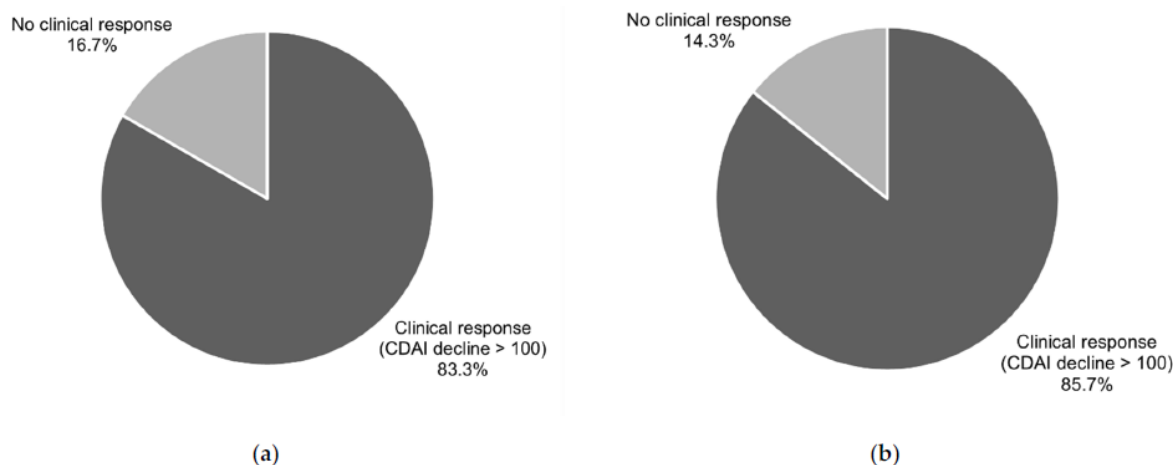


Figure 2. Clinical response (reduction in CDAI > 100 points) in patients after 6 (a) and after 12 (b) weeks of CDED.

Analysis of changes in follow-up measurements is presented in Table 2 and Figure 3. A statistically significant drop in CDAI was observed after six weeks ($p < 0.001$) and after 12 weeks ($p < 0.001$) of dietary intervention as compared to baseline. IBDQ also noted significant changes between measurements ($p < 0.001$) with significantly higher levels at the first and second follow-up vs baseline. Calprotectin levels were significantly lower at the second follow-up vs baseline ($p = 0.021$).

Table 2. Analysis of changes in follow-up measurements.

	Baseline (n = 32)	1st Follow-Up (n = 30)	2nd Follow-Up (n = 28)	p^1	1st vs. Base	Post-Hoc ² 2nd vs. Base	2nd vs. 1st
Weight, kg ³	67.31 ± 16.44	67.94 ± 16.31	67.16 ± 14.86	0.622			
BMI, kg/m ²	21.40 (19.15; 24.73)	21.50 (19.78; 25.40)	21.20 (19.78; 24.35)		>0.999	0.475	0.149
CDAI	253.00 (175.50; 373.00)	53.40 (31.38; 143.00)	45.00 (24.75; 122.00)		<0.001	<0.001	0.339
IBDQ ³	125.44 ± 36.61	172.27 ± 34.96	177.57 ± 31.24	<0.001	<0.001	<0.001	>0.999
Calprotectin, µg/g	393.00 (58.85; 969.00)	231.00 (37.20; 577.50)	122.00 (33.98; 387.75)		0.509	0.021	>0.999
WBC, 10 ³ /µL ³	6.76 ± 2.31	7.26 ± 2.75	6.81 ± 3.00	0.543			
RBC, 10 ⁶ /µL ³	4.67 ± 0.61	4.78 ± 0.52	4.84 ± 0.53	0.282			
PLT, 10 ³ /µL ³	303.10 ± 91.27	301.60 ± 89.23	281.29 ± 75.66	0.437			
Hgb, g/dL ³	13.32 ± 1.82	13.57 ± 1.54	13.54 ± 1.37	0.206			
Ht, % ³	40.13 ± 4.31	41.14 ± 3.60	41.11 ± 3.28	0.112			
ESR, mm/hr	9.00 (2.75; 22.25)	10.00 (6.00; 16.50)	6.00 (4.00; 16.50)		>0.999	>0.999	>0.999
CRP, mg/L	4.30 (1.10; 10.05)	1.30 (0.50; 3.70)	1.35 (0.60; 4.80)		0.053	0.158	0.920
AlAT, U/L	17.00 (11.00; 31.50)	23.00 (11.50; 31.50)	18.50 (14.50; 30.00)		>0.999	>0.999	>0.999
AspAT, U/L	19.00 (15.50; 25.00)	21.50 (17.00; 24.75)	19.00 (16.75; 22.25)		0.773	>0.999	0.805
Bilirubin, mg/dl ³	0.49 ± 0.26	0.52 ± 0.24	0.55 ± 0.36	0.458			
ALP, U/L ³	79.54 ± 31.93	70.78 ± 21.55	72.44 ± 22.12	0.165			
GGTP, U/L	14.00 (10.00; 26.00)	14.00 (9.00; 25.00)	14.00 (9.00; 18.50)		0.689	>0.999	>0.999
Creatinine, mg/dL ³	0.79 ± 0.12	0.83 ± 0.15	0.82 ± 0.15	0.270			
Urea, mg/dL ³	25.77 ± 5.78	29.86 ± 7.86	28.96 ± 9.90	0.104			
Uric acid, mg/dL	5.10 (3.90; 6.20)	5.05 (3.98; 6.05)	4.90 (4.15; 6.05)		>0.999	>0.999	0.857
Na, mmol/L ³	140.90 ± 1.94	140.33 ± 2.01	140.82 ± 1.42	0.582			
K, mmol/L ³	4.35 ± 0.32	4.43 ± 0.23	4.34 ± 0.33	0.424			
Ca, mmol/L ³	2.34 ± 0.12	2.41 ± 0.12	2.39 ± 0.14	0.001	0.002	0.575	0.627
Fe, µg/dL ³	74.94 ± 45.63	78.20 ± 38.01	79.48 ± 40.66	0.742			
Ferritin, ng/mL	61.00 (22.50; 154.00)	57.00 (24.50; 113.25)	32.00 (12.50; 80.50)		0.181	0.092	>0.999
Vit. B12, pg/mL ³	407.56 ± 224.08	528.59 ± 262.77	488.78 ± 249.55	<0.001	<0.001	0.012	0.002
Folic acid, ng/mL	5.80 (3.88; 12.40)	13.30 (10.30; 15.70)	11.65 (9.25; 16.30)		0.010	0.215	0.552
Albumin, g/dL ³	4.37 ± 0.51	4.42 ± 0.49	4.32 ± 0.63	0.259			
Total protein, g/dL ³	7.24 ± 0.68	7.27 ± 0.77	7.07 ± 0.87	0.132			
Vit. D3, ng/mL ³	26.31 ± 12.28	30.69 ± 12.86	28.58 ± 9.20	0.034	0.025	>0.999	0.053

Data presented as mean ± SD³ or median (Q1; Q3) in remaining cases. Baseline and follow-up measurements compared with ANOVA for repeated measures with paired *t*-test post-hoc analysis³ or with Wilcoxon signed-rank tests in remaining cases. In post-hoc analysis, Bonferroni correction for multiple comparisons was applied; ¹ result of ANOVA for repeated measures analysis; ² paired *t*-test post-hoc analysis for ANOVA or Wilcoxon signed-rank tests analysis; ³ variables analysed with ANOVA for repeated measures analysis.

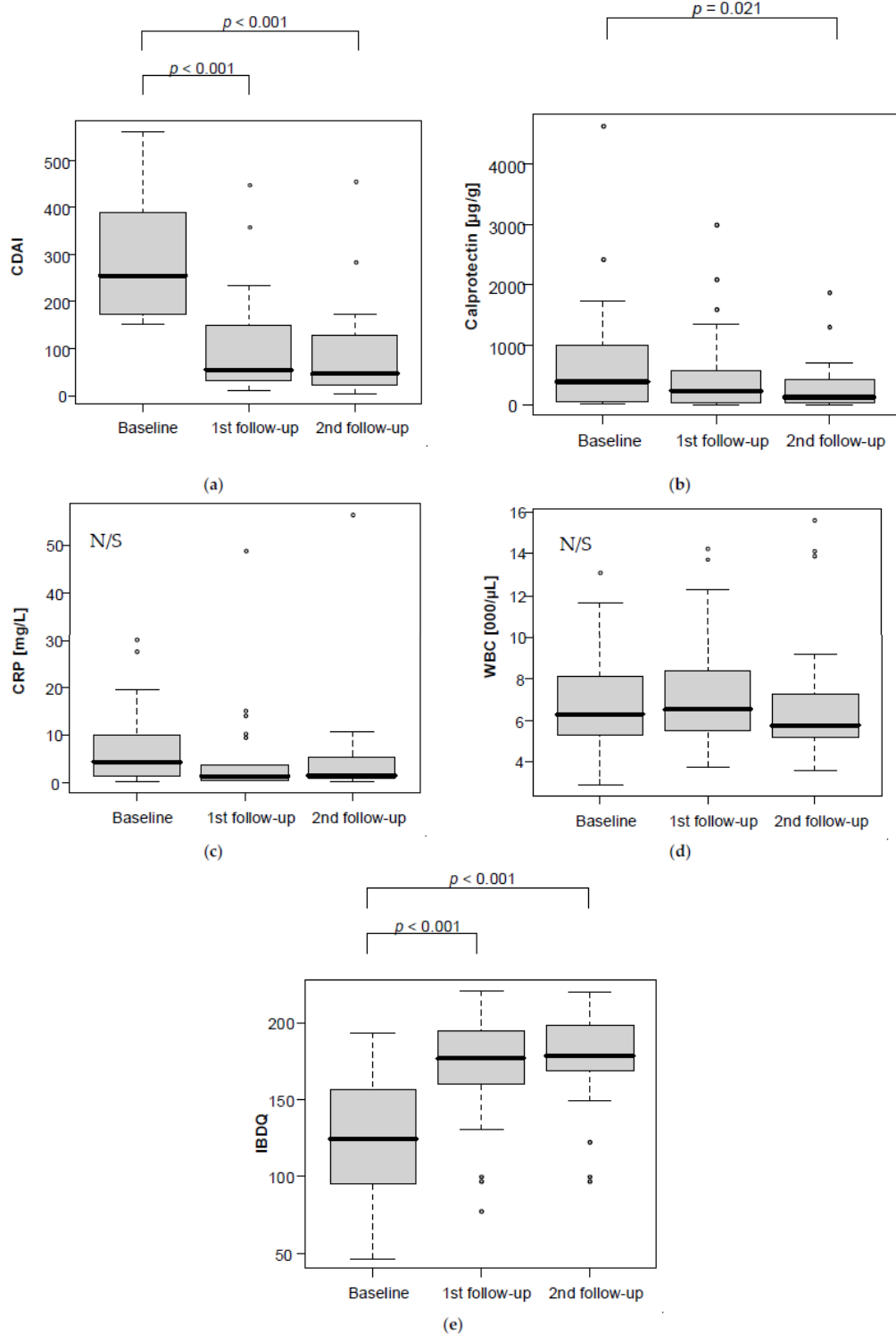


Figure 3. Analysis of changes in follow-up measurements regarding: (a) CDAI level; (b) calprotectin level; (c) CRP level; (d) WBC level; (e) IBDQ level.

While at baseline, almost half of the patients had moderate CD (46.9%, CI95 (29.1–65.3%)), at the first follow-up, it was 10.0% (CI95 (2.1–26.5%)); at the second follow-up, it was only one patient (3.6%, CI95 (0.1–18.4%)). A CDAI of up to 220 points was present in 40.6% of cases (CI95 (23.7–59.4%)) at baseline, in 90.0% (CI95 (73.5–97.9%)) at the first follow-up, and in 92.9% at the second follow-up (CI95 (76.5–99.1%)). Severe CD was present in four patients at baseline, no patients at the first follow-up, and one patient at the second follow-up (Figure 4).

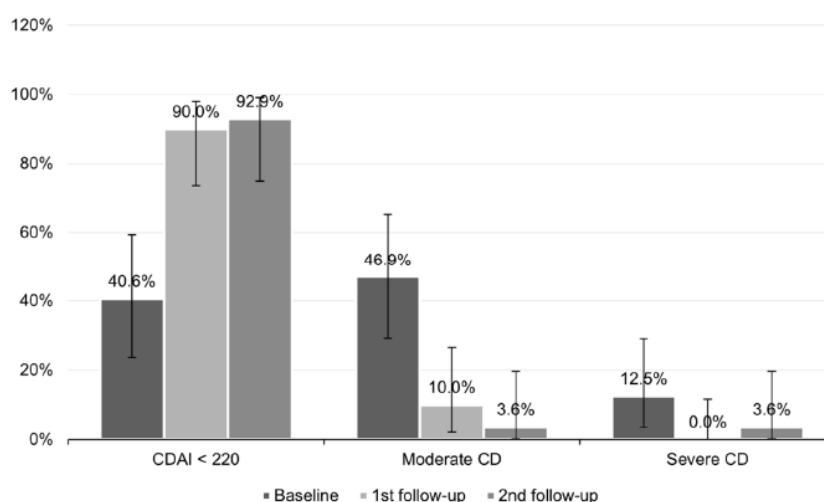


Figure 4. Severity of CD in patients at baseline, 1st follow-up, and 2nd follow-up. Horizontal lines represent 95% confidence intervals (CI).

4. Discussion

EEN in CD has a strong and well-documented effectiveness in the child population. ECCO/ESPGHAN recommends it as the first-line treatment to induce remission in new-onset, mild to moderate CD [7]. In various studies, remission was achieved in up to 85% of patients using EEN [8,9,15]. Encouraging results led to the first attempts of this nutritional therapy in adults. However, non-adherence to the treatment contributed to limited success of EEN in many studies. The poor cooperation of the adults resulted from little motivation to complete the treatment, a lack of support, and the disagreeable taste of the formula [11].

Including meals based on regular food products in the diet helped to achieve better tolerance of the dietary regime. The idea of the CDED is to exclude products known to have a pro-inflammatory effect on the intestinal mucosa. In the publication by Levine et al., the effectiveness of a 12-week therapy with the CDED and PEN was compared with a six-week treatment with EEN and a gradual return to a free diet afterwards. Clinical remission at week six was similar in the two groups. In the group with a return to a free diet, after being exposed to all available food products, calprotectin levels started to increase. In contrast, calprotectin continued to fall for the next six weeks in the CDED group [14].

In a study by Johnson et al., using PEN with a free diet resulted in CD remission in 15% of patients [13]. These reports confirm the assumption that the lack of presence of certain harmful food products, not the EEN, might be responsible for reducing intestinal inflammation.

Current data indicate a similar effectiveness of the CDED combined with PEN in comparison to EEN in children for inducing remission in CD. In a study by Sigall-Boneh et al., a response to the CDED with PEN was obtained in 78.7% of children and young adults, while remission was obtained in 70.6% [16]. In a randomised, controlled trial by Levine et al., 85% of the patients on the CDED with PEN demonstrated a clinical response, and 80% entered clinical remission [14]. The above data correspond with the results obtained in our study, in which clinical remission was observed in 76.7% of patients after six weeks and 82.1% after 12 weeks of treatment. A clinical response was observed in 83.3% and 85.7%

of participants after six and 12 weeks of treatment, respectively. The difference between our study and those mentioned above concerns the target population. Our study provides evidence for similar effectiveness with the CDED in children and adults.

Only four of the 32 patients failed to comply with the dietary recommendations, which is markedly different to the EEN, where almost half of the participants terminated the treatment due to non-compliance [11].

In studies involving dietary therapy, the study populations were primarily children and young adults with a short duration of disease and mild to moderate disease activity [8,9,15,16]. In adults, over the years, the disease becomes more advanced and results in complications. Despite this, we did not observe a lower response rate to dietary treatment in our study.

In addition, we included patients who were not treatment-naïve; some of them had participated in biological treatment programmes but failed to achieve clinical remission. Four participants suffered from severe CD, determined by a CDAI of over 450 points. Three of four patients achieved clinical remission (a CDAI of <150) after 12 weeks of CDED treatment. In a study by Sigall-Boneh et al., dietary intervention resulted in success in three out of five patients who failed to achieve remission or who no longer responded to biological treatment [16]. This sheds new light on the selection of patients qualifying for dietary treatment. Perhaps disease severity should not be an exclusion criterion for an intervention.

An objective indicator of reduction of inflammation in the intestines is faecal calprotectin [17]. It is a useful tool that provides evidence of mucosal healing [18]. Its value cannot be influenced by subjective factors, like general well-being, which are taken into account in CDAI. The level of faecal calprotectin decreased significantly during our therapeutic intervention.

We decided to validate the effect of CDED treatment on health-related quality of life in patients with CD. After both six and 12 weeks of observations, we noted an increase in the IBDQ value. The treatment resulted in direct benefits and improvement not only in laboratory test results but also in the quality of life of our patients.

We did not observe any significant changes in BMI level, albumin, or protein concentration before and after therapeutic intervention. Although the CDED is an elimination diet, it did not lead to significant weight loss or malnutrition in our patients. Moreover, we noted an increase in the concentration of vitamins, iron, and calcium after six and 12 weeks of therapy.

The main limitation of the study is the observational, open-label character of trial without control group. During the COVID-19 epidemic, attempts are being made to avoid weakening immune response, which is associated with the use of glucocorticoids. Almost complete lack of side effects regarding nutritional treatment encouraged us to apply CDED to all consenting patients.

Another limitation is that we did not directly assess mucosal healing by endoscopy. Achievement of remission was supported by the results of biomarkers, such as calprotectin.

Despite limitations of the trial, several aspects contribute to the novelty of this report. It is the first known study evaluating the effects of CDED for induction of remission in the adults. However, a randomized trial is needed to obtain higher-level evidence.

Author Contributions: Conceptualization, M.S., K.P. and G.R.; data curation, M.K.; formal analysis, M.S.; funding acquisition, G.R.; investigation, M.S., K.P. and M.K.-K.; methodology, M.S. and K.P.; project administration, M.S.; resources, K.L.; software, M.S.; supervision, G.R.; validation, M.S. and K.P.; visualization, M.S.; writing—original draft, M.S.; writing—review and editing, G.R. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior and Administration in Warsaw (protocol code 107/2020, date of approval 1 July 2020).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Data supporting reported results are available upon request.

Acknowledgments: The authors wish to express their thanks to Nestlé S.A. for the supply of Modulen formula.






Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Szymańska, S.; Matuszczyk, M.; Osuch, M.; Meglicka, M.; Szymanska, E.; Bierła, J.; Kierkuś, J. Inflammatory bowel disease—One entity with many molecular faces. *Gastroenterol. Rev./Przegląd Gastroenterol.* **2019**, *14*, 228–232. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Ko, J.K.; Auyeung, K.K. Inflammatory bowel disease: Etiology, pathogenesis and current therapy. *Curr. Pharm. Des.* **2014**, *20*, 1082–1096. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Chen, G.B.; Lee, S.H.; Brion, M.J.; Montgomery, G.W.; Wray, N.R.; Radford-Smith, G.L.; Visscher, P.M.; International IBD Genetics Consortium. Estimation and partitioning of (co)heritability of inflammatory bowel disease from GWAS and immunochip data. *Hum. Mol. Genet.* **2014**, *23*, 4710–4720. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Johansson, M.E.V.; Gustafsson, J.K.; Holmen-Larsson, J.; Jabbar, K.S.; Xia, L.; Xu, H.; Ghishan, F.K.; Carvalho, F.A.; Gewirtz, A.T.; Sjövall, H. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut* **2014**, *63*, 281–291. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Kleessen, B.; Kroesen, A.J.; Buhr, H.J.; Blaut, M. Mucosal and invading bacteria in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. *Scand. J. Gastroenterol.* **2002**, *37*, 1034–1041. [[CrossRef](#)]
6. Pascal, V.; Pozuelo, M.; Borruel, N.; Casellas, F.; Campos, D.; Alba Santiago, A.; Martinez, X.; Varela1, E.; Sarrabayrouse, G.; Machiels, K.; et al. A microbial signature for Crohn's disease. *Gut* **2017**, *66*, 813–822. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Ruemmele, F.M.; Veres, G.; Kolho, K.L.; Griffiths, A.; Levine, A.; Escher, J.C.; Dias, J.A.; Barabino, A.; Braegger, C.P.; Bronsky, J.; et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J. Crohn's Colitis* **2014**, *8*, 1179–1207. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Rubio, A.; Pigneur, B.; Garnier-Lengline, H.; Talbotec, C.; Schmitz, J.; Canioni, D.; Goulet, O.; Ruemmele, F.M. The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2011**, *33*, 1332–1339. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Buchanan, E.; Gaunt, W.W.; Cardigan, T.; Garrick, V.; McGrogan, P.; Russell, R.K. The use of exclusive enteral nutrition for induction of remission in children with Crohn's disease demonstrates that disease phenotype does not influence clinical remission. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2009**, *30*, 501–507. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Heuschkel, R.B.; Menache, C.C.; Megerian, J.T.; Baird, A.E. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J. Pediatric Gastroenterol. Nutr.* **2000**, *31*, 8–15. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Wall, C.L.; Day, A.S.; Gearry, R.B. Use of exclusive enteral nutrition in adults with Crohn's disease: A review. *World J. Gastroenterol.* **2013**, *19*, 7652–7660. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Malchow, H.; Steinhardt, H.J.; Lorenz-Meyer, H.; Strohm, W.D.; Rasmussen, S.; Sommer, H.; Jarnum, S.; Brandes, J.W.; Leonhardt, H.; Ewe, K.; et al. 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*, 235–244. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Johnson, T.; Macdonald, S.; Hill, S.M.; Thomas, A.; Murphy, M.S. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: A randomised controlled trial. *Gut* **2006**, *55*, 356–361. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Levine, A.; Wine, E.; Assa, A.; Boneh, R.S.; Shaoul, R.; Kori, M.; Cohen, S.; Peleg, S.; Shamaly, H.; On, A. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* **2019**, *157*, 440–450.e8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Grover, Z.; Muir, R.; Lewindon, P. Exclusive enteral nutrition induces early clinical, mucosal and transmural remission in paediatric Crohn's disease. *J. Gastroenterol.* **2014**, *49*, 638–645. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Sigall-Boneh, R.; Pfeffer-Gik, T.; Segal, I.; Zangen, T.; Boaz, M.; Levine, A. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **2014**, *20*, 1353–1360. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Ayling, R.M.; Kok, K. Fecal Calprotectin. In *Advances in Clinical Chemistry*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2018; Volume 87, pp. 161–190. [[CrossRef](#)]
18. Khalil, A.; Helmy, E.; Massoud, M.; Baddour, N.M.; Metwally, R.H.; Omar, O.M. Does faecal calprotectin differentiate between inflammatory bowel disease colitis and non-inflammatory bowel disease colitides? *Gastroenterol. Rev./Przegląd Gastroenterol.* **2021**, *16*, 219–223. [[CrossRef](#)]

Article

Low-FODMAP Diet for the Management of Irritable Bowel Syndrome in Remission of IBD

Martyna Więcek ^{1,*}, Paulina Panufnik ¹, Magdalena Kaniewska ¹, Konrad Lewandowski ¹
and Grażyna Rydzewska ^{1,2}

¹ Clinical Department of Internal Medicine and Gastroenterology with Inflammatory Bowel Disease Subunit, Central Clinical Hospital of Ministry of the Interior and Administration, 02-507 Warsaw, Poland

² Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, 25-369 Kielce, Poland

* Correspondence: martyna.szczubelek@cskmswia.gov.pl

Abstract: Approximately 30% of patients with quiescent inflammatory bowel disease (IBD) meet the diagnostic criteria for irritable bowel syndrome (IBS). The aim of this study was to evaluate the effectiveness of a low-FODMAP diet in patients who meet the diagnostic criteria for IBS whilst in IBD remission. A total of 200 patients in remission of IBD were included in the study. Sixty-five of these patients (32.5%) were diagnosed with IBS according to the R4DQ. On the patients who met the IBS diagnostic criteria, anthropometric measurements, laboratory tests and lactulose hydrogen breath tests were performed. A low-FODMAP diet was introduced for 6 weeks. Of the 59 patients with IBS diagnosed at baseline for whom data were collected at the end of follow-up, after the low-FODMAP intervention IBS-like symptoms were not present in 66.1% ($n = 39$) (95% CI (53.4%; 76.9%)). The difference between the two groups (with SIBO at baseline (33 of 48 patients) and without SIBO at baseline (6 of 11 patients)) in the low-FODMAP diet's effectiveness was not statistically significant ($p = 0.586$). The low-FODMAP diet improved the gut symptoms of flatulence and diarrhea. It had no effect on the occurrence of constipation. In IBD patients in remission who meet the IBS criteria, the dietary intervention of a low-FODMAP diet is effective for a reduction in IBS-like symptoms, regardless of the coexistence of bacterial overgrowth.

Keywords: irritable bowel syndrome; inflammatory bowel disease; low-FODMAP diet



Citation: Więcek, M.; Panufnik, P.; Kaniewska, M.; Lewandowski, K.; Rydzewska, G. Low-FODMAP Diet for the Management of Irritable Bowel Syndrome in Remission of IBD. *Nutrients* **2022**, *14*, 4562. <https://doi.org/10.3390/nu14214562>

Academic Editor: Jon A. Vanderhoof

Received: 29 August 2022

Accepted: 27 October 2022

Published: 29 October 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are types of inflammatory bowel disease (IBD) with complex and complicated pathogenesis. Environmental factors as well as genetic predisposition play a substantial role in their development. Many recent studies have shown several alterations in the gut microbiota in IBD patients [1,2], manifesting as an overall drop in species diversity. This is primarily a consequence of fewer *Firmicutes* spp. (e.g., the genus *Lactobacillus*), *Bacteroides* spp. and *Bifidobacterium* spp. [3]. On the other hand, species which are more numerous in IBD are *Escherichia coli*, *Fusobacterium*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Eikenella corrodens* and *Gemella moribillum* [4]. Moreover, in IBD the intestinal mucosa is more permeable for bacterial antigens, leading to the immune system being activated. Proinflammatory factors are released and negatively affect the epithelial function [5,6].

The natural course of IBD involves periods of active disease interspersed with periods of remission. From time to time, patients experience gastrointestinal symptoms which, although they do not result from activation of the underlying disease, are a manifestation of functional disorders, such as irritable bowel syndrome (IBS). IBS, according to Rome IV diagnostic criteria, is a combination of recurrent abdominal pain associated with a change in form or frequency of stool [7]. Studies highlight the presence of mucosal inflammation at the microscopic and molecular level in IBS [8]. On the other side, disturbance to the intestinal microbiota is reported [9]. Systematic reviews and meta-analyses suggest a link

between IBS and small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). Depending on the diagnostic method, the prevalence of SIBO in IBS varies from 14% to 40% [10,11]. The symptoms of SIBO are a result of disturbances in the mechanisms responsible for maintaining normal levels of bacterial colonization in the lumen of the small intestine [12]. Among many other factors, IBD predisposes the patient to imbalanced bacterial homeostasis and therefore the development of SIBO [13]. Treatment using broad-spectrum antibiotics, including rifaximin, is recommended [12]. Apart from pharmacological intervention, a low-FODMAP diet can be useful in alleviating the symptoms of SIBO and IBS [14].

A low-FODMAP dietary intervention calls for the restriction of monosaccharides (e.g., fructose), disaccharides (e.g., lactose), oligosaccharides (e.g., fructans and galactans) and polyols (e.g., sorbitol and xylitol) in the patient's everyday diet. This leads to fewer readily fermentable substrates in the distal small intestine and proximal colon, which are responsible for luminal distension and functional gut symptoms [15].

The use of a low-FODMAP diet among patients with quiescent IBD has significant clinical implications. It allows the avoidance of an excessive use of steroids or premature intensification of the IBD treatment in patients with abdominal symptoms without increased inflammatory parameters. At the same time, the incidence of opportunistic diseases such as melanomas, tuberculosis, hepatitis B virus, hepatitis C virus, human immunodeficiency virus infections and steroid-dependent complications can be reduced.

Nevertheless, clinicians must be aware of possible side effects of an elimination diet. Low-FODMAP intervention is not meant for long-term use as it can lead to malnutrition, which can manifest as iron-deficiency anemia, osteoporosis, impaired tissue healing or neuropathy [16]. This translates to poor clinical outcomes, response to therapy and, therefore, quality of life [17].

Between January and April 2022, 200 patients from a gastroenterology outpatient center in Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior and Administration in Warsaw, Poland with CD or UC who were in remission of IBD were examined using the Rome IV Diagnostic Questionnaire (R4DQ) for Adult FGIDs—Irritable Bowel Syndrome Module in order to diagnose IBS (Figure 1). Subjects with diagnosed IBS were admitted for a one-day hospitalization in the Clinical Department of Internal Medicine and Gastroenterology with the Inflammatory Bowel Disease Subunit, Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior and Administration in Warsaw, Poland to undergo all tests included in the study protocol in week 0 and week 6 of the study.

The primary endpoint of the study was to evaluate the effectiveness of a low-FODMAP diet in patients with IBD in clinical remission who met the criteria for IBS. The secondary endpoints were evaluating the prevalence of IBS and SIBO in IBD-remission patients, comparing the effectiveness of a low-FODMAP diet in IBS patients with and without SIBO and assessing the impact of a low-FODMAP diet on nutritional, hepatic, renal and inflammatory parameters.

CD patients with a calculated Crohn's disease activity index (CDAI) value of <150 points or UC patients with a partial Mayo score (PMS) of <2 points and a fecal calprotectin level of <250 µg/g were included in the study.

The exclusion criteria for the study were: age > 80 years, a lack of cooperation with the researcher, being in the active phase of the disease (CDAI ≥ 150 points, PMS ≥ 2 points), a fecal calprotectin level of ≥250 µg/g, changes in treatment (medications, supplements) in the 8 weeks prior to qualification and/or during the study, positive GDH and/or stool cultures at the time of qualification and/or during the study, any dietary interventions 4 weeks prior to qualification, antibiotic use 4 weeks prior to qualification and/or during the study, the use of probiotics, prokinetics, antidiarrheal drugs, proton-pump inhibitors or H2-receptor blockers 7 days prior to qualification and/or during the study, pregnancy or breastfeeding, lactulose intolerance and a diagnosis of galactosemia.

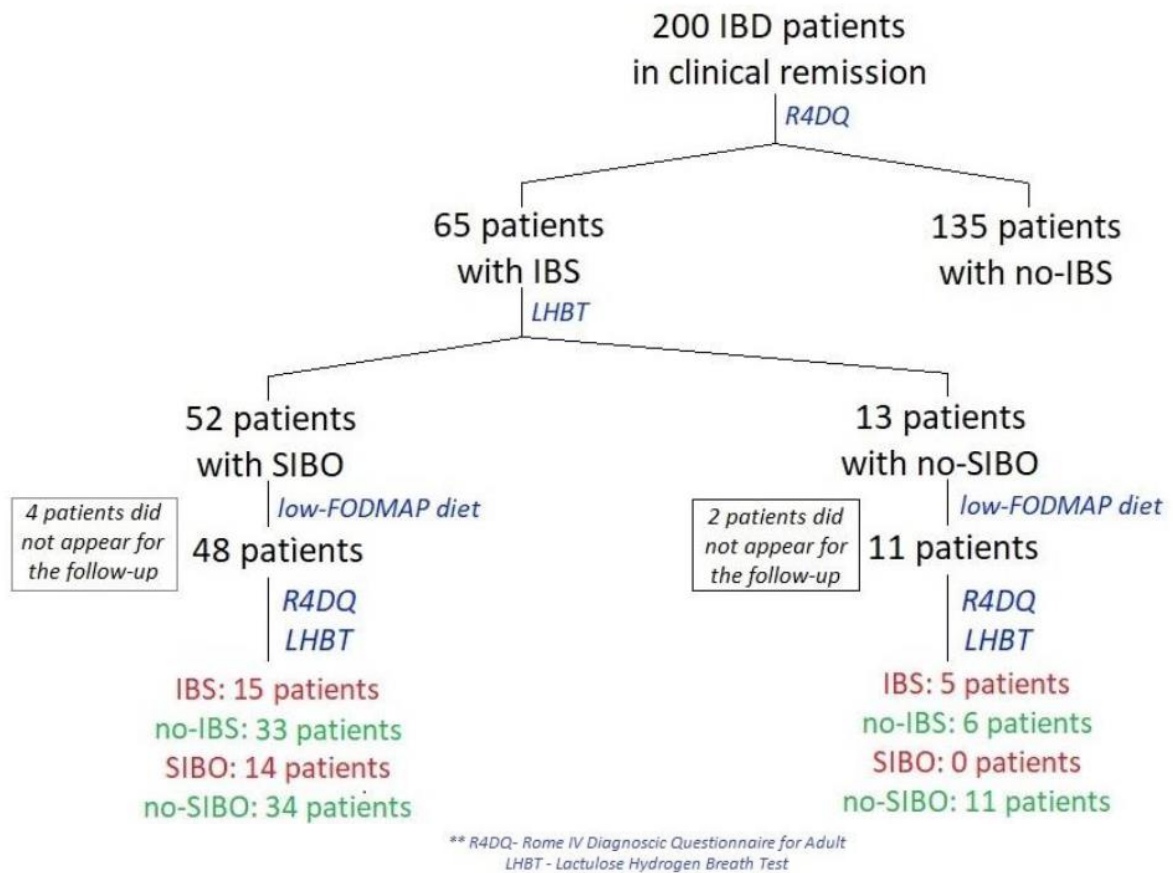


Figure 1. Flow diagram of patients in remission of IBD treated with a low-FODMAP diet.

The patients who met the IBS diagnostic criteria were seen at baseline and at week 6 of the study. During these visits, anthropometric measurements (height, weight and BMI) were taken, CDAI and PMS were calculated, laboratory tests (peripheral blood count, CRP, ESR, creatinine, urea, uric acid, ALT, AST, total bilirubin, ALP, GGTP, albumin, total protein, sodium, potassium, calcium, iron, ferritin, vitamin B12, folic acid, vitamin D3 and calprotectin levels and a fecal culture) and a lactulose hydrogen breath test (LHBT) were performed. After consumption of 10 g (20 mL) lactulose, the rise in breath hydrogen by 20 ppm above the basal within 90 min after ingestion of lactulose was considered as diagnostic of SIBO. The severity of the symptoms (flatulence, diarrhea, constipation) was determined subjectively by patients at baseline and at week 6 of the study. Low-FODMAP effectiveness was defined as complete resolution of abdominal pain and diminished symptoms of diarrhea and/or constipation. It was assessed subjectively by the patients and reported to the physician during the follow-up interview.

In patients with a diagnosis of IBS, a low-FODMAP dietary intervention was introduced regardless of the LHBT result. During the dietary consultation, the patients received detailed written instructions regarding the diet with a list of allowed and disallowed food products as well as sample recipes. The excluded products with excessive amounts of FODMAPs were fruits and vegetables like apples, pears, peaches, plums, mangoes, watermelon, broccoli, cauliflower, garlic, onions and peas. The suitable alternatives were bananas, blueberries, grapes, lemons, limes, oranges, raspberries, strawberries, tomatoes, carrots, corn, eggplants and lettuce. Honey had to be replaced with maple syrup or any other sweetener except polyols (sorbitol, mannitol, xylitol). The consumption of cow's,

goat's and sheep's milk was not allowed—patients had to choose lactose-free substitutes. Wheat and rye in any form (in bread, pasta, biscuits) was excluded [15].

Patients were advised to keep food diaries—a 7-day food diary written down by participants a week prior to the follow-up visit. They were supposed to be completed immediately after meal consumption. According to the study protocol, at least 90% of the patients' meals had to fulfil the low-FODMAP diet recommendations in order to be considered good compliance. The diaries were presented to a dietician on follow-up visit. On the follow-up consultation with a dietician, the patients were advised to reintroduce eliminated food products, one after another, with careful observation of the body's reaction to the introduced product. This was to adjust the patients' dietary plans to minimize the occurrence of gastrointestinal symptoms.

Statistical analysis was carried out using the software program R, version 4.0.5. Continuous variables were presented as mean \pm SD or median (Q1; Q3 (lower and upper quartiles, respectively)). Nominal variables were presented as count *n* (% frequency). The Shapiro–Wilk test, the skewness and kurtosis values and a visual assessment of histograms were used to validate the normality of the distribution. The two measurements (baseline and follow-up) were compared with a paired t-test or Wilcoxon signed-rank test, and the mean/median differences (MD) with 95% confidence intervals (CI) were calculated. McNemar's test was used to compare nominal variables between baseline and follow-up, while the chi-square test was used to compare the effectiveness of a low-FODMAP diet between groups. To compare the effectiveness of a low-FODMAP diet between IBS-C, IBS-D and IBS-U subgroups, Fisher's exact test was used; 95% binomial confidence intervals (CI) were calculated for proportions where relevant. The tests were based on $\alpha = 0.05$.

3. Results

A total of 200 patients in remission of IBD were included in the study. Sixty-five of these patients (32.5%) were diagnosed with IBS according to the R4DQ (Figure 2a). Moreover, 7 patients had IBS with predominant constipation (IBS-C), 26 had IBS with predominant diarrhea (IBS-D), 1 patient suffered from IBS with mixed bowel habits (IBS-M) and 31 participants were diagnosed with unclassified IBS (IBS-U). Of the IBS group, 44.6% ($n = 29$) suffered from UC and 55.4% ($n = 36$) suffered from CD. Six patients initially consented to participate in the study but did not appear at the follow-up appointment. The baseline characteristics of the IBS patients are presented in Table 1.

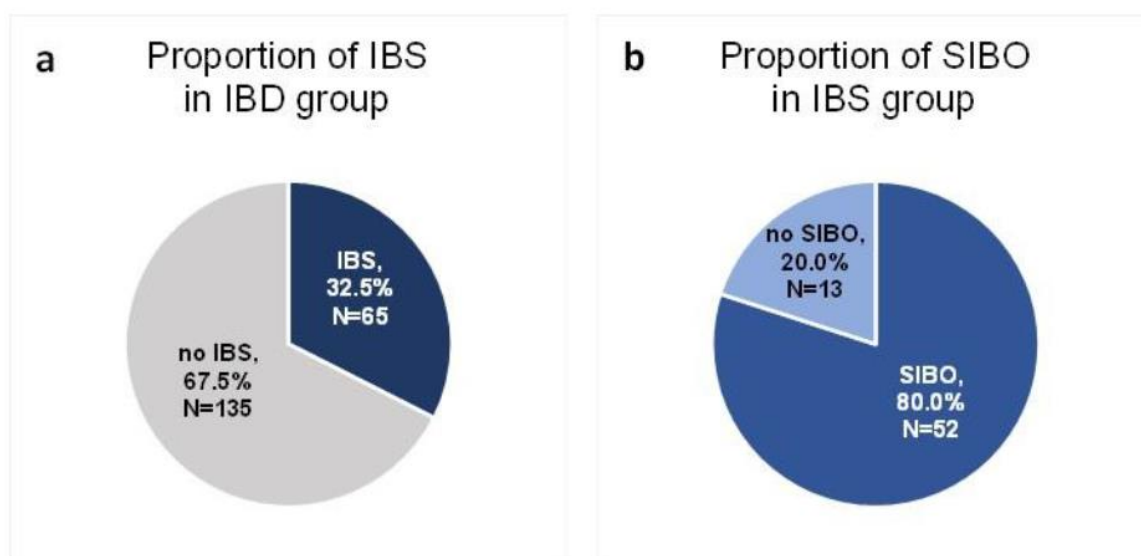


Figure 2. Proportion of IBS (a) and SIBO (b) in the study group.

Table 1. Baseline characteristics of IBS patients.

Variable	N	Level	Range
N	65	100.0%	
SIBO, n (%)	65	52 (80.0)	
Sex, female, n (%)	65	37 (56.9)	
Age at the beginning of the study, years, mean \pm SD	65	43.33 \pm 12.99	27–79
Weight, kg, mean \pm SD	65	72.45 \pm 15.58	41–107
Height, cm, mean \pm SD	65	170.66 \pm 9.13	153–190
BMI, mean \pm SD	65	24.72 \pm 4.14	15.05–34.90
Diarrhea, n (%)	65	27 (41.5)	
Constipation, n (%)	65	8 (12.3)	
Flatulence, n (%)	65	61 (93.8)	
Disease, n (%)			
UC		29 (44.6)	
CD	65	36 (55.4)	

Of the group of patients in remission of IBD who met the diagnostic criteria for IBS, SIBO was diagnosed in 80% ($n = 52$) (Figure 2b).

The effect of a 6-week low-FODMAP dietary intervention on laboratory test parameters is presented in Table 2.

At baseline in the IBS group, 25 patients (42.4%) reported diarrhea, while 9 patients (15.3%) did so at the end of follow-up ($p < 0.001$) (Figure 3a). Constipation was reported at baseline by 8 patients (13.6%) in the IBS group, compared with 5 patients (8.5%) after the dietary intervention ($p = 0.453$) (Figure 3b). Flatulence was reported by 94.9% ($n = 56$ patients) of the IBS group at baseline, while at the end of follow-up it affected 27.1% ($n = 16$ patients) ($p < 0.001$) (Figure 3c).

Among the 59 patients diagnosed with IBS at baseline for whom data were collected at the end of follow-up, after the 6-week low-FODMAP intervention IBS-like symptoms were not present in 66.1% ($n = 39$) (95% CI (53.4%; 76.9%)) (Figure 4a). The effectiveness of a low-FODMAP diet did not differ between ulcerative colitis (59.3%) and Crohn's disease (71.9%) patients ($p = 0.457$).

The effectiveness of a low-FODMAP diet in patients with predominant constipation (IBS-C subgroup) was 71.4% (95% CI (29.1%; 96.3%)) (5 of 7 patients), in patients with predominant diarrhea (IBS-D) it was 66.7% (95% CI (44.7%; 84.4%)) (16 of 24 patients), in patients with unclassified IBS (IBS-U) it was 63.0% (95% CI (42.4%; 80.6%)) (17 of 27 patients). No statistically significant difference in low-FODMAP effectiveness was observed between the IBS-C, IBS-D and IBS-U subgroups ($p > 0.999$).

In the SIBO subgroup of 48 subjects—with both IBS and SIBO at baseline—68.8% ($n = 33$) (95% CI (53.8%; 81.3%)) did not experience IBS-like symptoms at the end of follow-up (Figure 4b). In the subgroup of 11 IBS patients without SIBO at baseline for whom data were collected at the end of follow-up, 54.5% ($n = 6$) (95% CI (28.0%; 78.7%)) did not report IBS-like symptoms (Figure 4c). The difference in the effectiveness of the low-FODMAP diet between the two groups (with SIBO at baseline (33 of 48 patients) and without SIBO at baseline (6 of 11 patients)) was not statistically significant ($p = 0.586$).

The diet adherence at the end of the 6-week program was 96.6% ($n = 57$ of 59 patients).

For the comparison of low-FODMAP effectiveness between the two groups (IBS and SIBO at baseline and IBS without SIBO at baseline), a post hoc power calculation was made using G*Power 3.1.9.2. Assuming $\alpha = 0.05$, a power (1- β) of 67.8% was achieved.

Table 2. Changes in the parameters of IBS patients.

Parameter	Baseline Visit at 0 Weeks	Follow-Up Visit at 6 Weeks	MD (95% CI)	p
Body weight, kg	72.07 ± 14.98	71.42 ± 14.55	−0.65 (1.28; −0.02)	0.043
BMI, kg/m ²	24.49 ± 3.95	24.18 ± 3.85	−0.31 (−0.54; −0.08)	0.009
Calprotectin, µg/g	33.70 (30.00; 67.00)	32.00 (27.00; 71.00)	−3.00 (−12.85; 0.50)	0.077 ¹
WBC, 10 ³ /µL	6.73 ± 2.00	5.90 ± 1.97	−0.78 (−1.16; −0.41)	<0.001
RBC, 10 ⁶ /µL	4.68 ± 0.47	4.65 ± 0.48	−0.06 (−0.12; −0.01)	0.019
PLT, 10 ³ /µL	287.22 ± 78.27	272.28 ± 77.55	−12.82 (−21.16; −4.49)	0.003
Hgb, g/µL	14.03 ± 1.56	13.92 ± 1.62	−0.22 (−0.40; −0.04)	0.018
Ht, %	41.93 ± 3.64	41.33 ± 3.82	−0.79 (−1.33; −0.26)	0.004
ESR, mm/h	9.00 (4.00; 15.00)	8.00 (2.00; 51.00)	0.00 (−1.50; 1.00)	0.548 ¹
CRP, mg/L	1.35 (0.50; 2.70)	1.10 (0.20; 25.20)	0.00 (−0.70; 0.10)	0.129 ¹
AlAT, U/L	17.50 (12.75; 27.25)	19.00 (10.00; 47.00)	0.00 (−2.00; 2.50)	0.793 ¹
AspAT, U/L	19.00 (16.00; 23.25)	21.00 (12.00; 71.00)	1.00 (−0.50; 2.00)	0.238 ¹
Bilirubin, mg/dL	0.53 (0.40; 0.74)	0.54 (0.00; 1.16)	−0.03 (−0.08; 0.01)	0.171 ¹
ALP, U/L	76.19 ± 21.09	72.93 ± 18.65	−2.47 (−4.67; −0.27)	0.029
GGTP, U/L	19.00 (13.25; 28.75)	16.00 (12.50; 26.50)	−1.00 (−3.00; 0.50)	0.136 ¹
Creatinine, mg/dL	0.79 (0.71; 0.90)	0.78 (0.69; 0.90)	0.00 (−0.03; 0.04)	0.726 ¹
Urea, mg/dL	27.76 ± 7.88	27.73 ± 6.48	−0.81 (−2.27; 0.65)	0.269
Uric acid, mg/dL	4.50 (3.90; 5.33)	4.50 (3.90; 5.25)	0.10 (−0.01; 0.40)	0.073 ¹
Na, mmol/L	141.23 ± 2.00	140.58 ± 2.06	−0.76 (−1.40; −0.12)	0.021
K, mmol/L	4.36 ± 0.39	4.39 ± 0.33	0.05 (−0.05; 0.14)	0.323
Ca, mmol/L	2.38 ± 0.11	2.37 ± 0.11	−0.02 (−0.04; 0.01)	0.171
Fe, µg/dL	106.25 ± 44.52	96.80 ± 45.12	−9.60 (−21.99; 2.81)	0.127
Ferritin, ng/mL	73.00 (32.00; 146.25)	71.00 (35.00; 148.50)	−5.00 (−10.00; 4.00)	0.285 ¹
Vit. B12, pg/mL	396.89 ± 143.92	385.51 ± 136.60	−16.36 (−37.71; 4.99)	0.130
Folic acid, ng/mL	7.00 (5.20; 12.00)	7.50 (5.30; 11.55)	0.15 (−0.50; 0.85)	0.597 ¹
Albumin, g/dL	4.68 (4.53; 4.79)	4.55 (4.43; 4.73)	−0.13 (−0.20; −0.08)	<0.001 ¹
Total protein, g/dL	7.26 (7.02; 7.56)	7.22 (6.84; 7.44)	−0.19 (−0.28; 0.01)	0.065 ¹
Vit. D3, ng/mL	26.30 (20.80; 35.50)	28.20 (21.70; 38.40)	0.25 (−0.65; 3.15)	0.206 ¹

Data are presented as mean ± SD or median (Q1; Q3), depending on the normality of the distribution. MD—mean/median difference (follow-up minus baseline level) with 95% confidence interval (CI). ¹ Both time-points were compared with a paired *t*-test or Wilcoxon test.

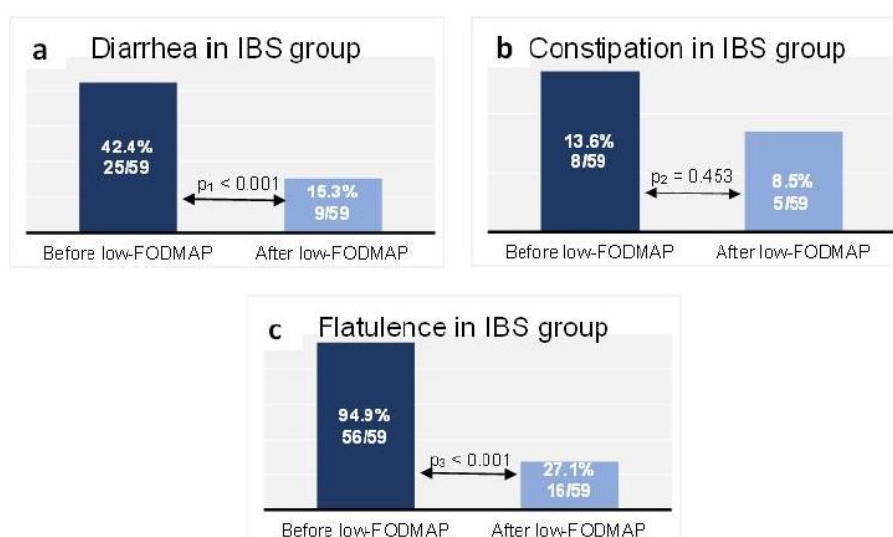


Figure 3. Proportion of the IBS group reporting diarrhea (a), constipation (b) and flatulence (c) at baseline and at the end of follow-up. Data are presented as n (% of total group). McNemar test: p₁ < 0.001, p₂ = 0.453, p₃ < 0.001.

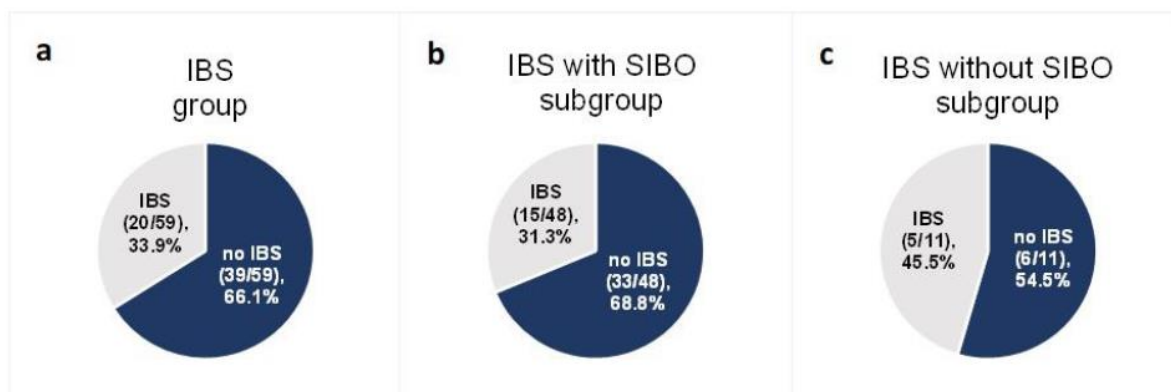


Figure 4. Proportion of patients with IBS-like symptoms after the low-FODMAP dietary intervention in the group with IBS at baseline (a) and in the two IBS subgroups: with SIBO at baseline (b) and without SIBO at baseline (c).

4. Discussion

The prevalence of symptoms meeting the criteria for IBS in patients in remission of IBD found in our study is 32.5% and corresponds to the results of meta-analyses from 2020 and 2012, in which IBS was reported in 32.5–35.0% of the patients with quiescent IBD [18–20]. SIBO was diagnosed in 80% of our IBS participants. This was much higher than the average proportion of SIBO in IBS in the general population, which varies from 14% to 40%, depending on the diagnostic method [8,10,21,22]. In our research, the low-FODMAP dietary intervention was effective regardless of the coexistence of SIBO. The study proved that a low-FODMAP diet could be an available therapeutic option in the treatment of IBS in quiescent IBD.

Our 6-week low-FODMAP dietary intervention had no impact on IBD activity markers of inflammation (fecal calprotectin and CRP levels in blood serum). According to the literature, in a study on 55 Italian patients with IBD in remission or with a mild form of the disease, a short-term low-FODMAP diet was associated with an amelioration of inflammatory markers [23]. In our research, patients with an increased calprotectin level at week 0 were excluded from the study. We therefore did not observe any improvement in inflammatory parameters. Nevertheless, the intervention itself did not lead to an activation of IBD.

No changes were observed in total protein, iron, ferritin, vitamin B12 or folic acid concentrations. There was a statistically significant change in WBC, PLT, RBC, hemoglobin, hematocrit, ALP, sodium and albumin concentrations. The mean values of these parameters were still within the reference range and therefore not clinically significant. However, we observed a drop in BMI level on the follow-up visit. This indicates the need to monitor patients in order to prevent malnutrition whilst on a low-FODMAP diet. The data from the literature suggest potential nutritional deficiencies and an impact on carbohydrate, fiber and iron intake from a low-FODMAP diet, which is understandable considering the restrictive nature of this elimination diet [14].

In our study, the low-FODMAP diet reduced the severity of gut symptoms in IBD remission patients. As expected from the mechanism of action, the greatest impact was observed regarding flatulence. The incidence of diarrhea was also significantly lower after the 6-week intervention. It had no effect on the occurrence of constipation. The results are consistent with data from the literature on IBS [24,25]. The lack of an effect on constipation may be related to the reduced supply of fiber on a low-FODMAP diet, which has been reported in scientific studies [26]. However, the low number of patients reporting constipation at baseline might have influenced the analysis. Cox et al. in a randomized controlled trial reported a greater reduction in the IBS severity scoring system (IBS-SSS), reduced severity of flatulence and significantly lower daily stool frequency in

IBD patients in remission on a low-FODMAP diet vs. participants on a sham diet. However, low-FODMAP had no effect on abdominal pain or stool consistency [27]. In a review from 2022 which included nine trials (a total of 446 participants with active and quiescent IBD), it was stated that a low-FODMAP diet improved functional gastrointestinal symptoms and quality of life but did not affect stool consistency or mucosal inflammation [28].

In our study, the effectiveness of the low-FODMAP intervention in the IBS group with and without SIBO did not differ significantly. This indicates that in IBS patients a low-FODMAP diet is effective regardless of the coexistence of bacterial overgrowth and can therefore be recommended for any IBS patient with low inflammatory parameters. This finding is important as it eliminates the need to perform a time-consuming and sometimes unavailable LHBT for the diagnosis of SIBO. Hydrogen breath tests are often misused by many clinicians despite the high risk of false positive and false negative results. The results of the study should encourage clinicians to have a more thoughtful approach when referring patients to LHBT.

A major limitation of this single-center study is the lack of randomization and a control group and the before/after nature of the trial. However, the study design did include a control group for SIBO patients. To limit recall bias, patients had to fulfil food diaries. They were supposed to be completed immediately after meal consumption. Its self-reported nature might have influenced the compliance. The severity of the symptoms was determined subjectively by patients. We did not use any objective questionnaires, which can affect the obtained results. To exclude the potential effect of medications and supplements on IBS symptoms, no changes to the treatment were allowed in the 8 weeks prior to qualification and/or during the study. Even supplements, such as vitamin D, in clinical studies improved IBS symptom severity scores and increased the quality of life [29].

The compliance in our study was 96.6%. Six patients did not appear at the follow-up appointment, which indicates that the actual adherence was lower. The compliance to a low-FODMAP diet has been reported in the IBS in literature as 40–80% [30,31]. In a trial by Cox et al. that concerned IBD patients, it was 88% [27]. Several factors could have led to the high adherence reported in our study. According to the protocol, 10% of the meals—which is an average of one meal every 2 days—did not have to be prepared according to the low-FODMAP recommendations; this loose assumption might have affected the results. The compliance in the study may have been high because of the relatively small group of participants who received much more attention than in the standard health care system. Moreover, IBD patients suffer from a chronic disease with potentially serious complications. They therefore might have been motivated to follow the proposed guidelines.

5. Conclusions

The role of environmental factors in the pathogenesis of IBS explains the beneficial effects of dietary interventions in clinical practice. The study provides evidence that a low-FODMAP dietary intervention is effective for all patients with IBS-like symptoms, regardless of the coexistence of SIBO. It may encourage clinicians to introduce a low-FODMAP diet without an LHBT. Subsequent studies on a low-FODMAP diet may provide further evidence of its effectiveness in functional and inflammatory gastrointestinal disorders.

Author Contributions: Conceptualization, M.W., P.P. and G.R.; data curation, M.W., P.P. and M.K.; formal analysis, M.W.; funding acquisition, G.R.; investigation, M.W. and P.P.; methodology, M.W. and P.P.; project administration, M.W.; resources, K.L.; software, M.W.; supervision, G.R.; validation, M.W. and P.P.; visualization, M.W.; writing—original draft, M.W.; writing—review and editing, M.W., P.P. and G.R. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior and Administration in Warsaw (protocol code 89/2021, date of approval 27 July 2021).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Data supporting reported results are available upon request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Eckburg, P.B.; Bik, E.M.; Bernstein, C.N.; Purdom, E.; Dethlefsen, L.; Sargent, M.; Gill, S.R.; Nelson, K.E.; Relman, D.A. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* **2005**, *308*, 1635–1638. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Frank, D.N.; St Amand, A.L.; Feldman, R.A.; Boedeker, E.C.; Harpaz, N.; Pace, N.R. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 13780–13785. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Gevers, D.; Kugathasan, S.; Denson, L.A.; Vázquez-Baeza, Y.; Van Treuren, W.; Ren, B.; Schwager, E.; Knights, D.; Song, S.J.; Yassour, M.; et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn’s disease. *Cell Host Microbe* **2014**, *15*, 382–392. [[CrossRef](#)]
- Lopetuso, L.R.; Napoli, M.; Rizzatti, G.; Gasbarrini, A. The intriguing role of Rifaximin in gut barrier chronic inflammation and in the treatment of Crohn’s disease. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2018**, *27*, 543–551. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Michielan, A.; D’Inca, R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm.* **2015**, *2015*, 628157. [[CrossRef](#)]
- Więcek, M.; Panufnik, P.; Pomorska, K.; Lewandowski, K.; Rydzewska, G. Diet as therapeutic intervention in Crohn’s disease. *Gastroenterol. Rev.* **2022**, *17*, 96–102. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Schmulson, M.J.; Drossman, D.A. What Is New in Rome IV. *J. Neurogastroenterol. Motil.* **2017**, *23*, 151–163. [[CrossRef](#)]
- Ng, Q.X.; Soh, A.Y.S.; Loke, W.; Lim, D.Y.; Yeo, W.S. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J. Inflamm. Res.* **2018**, *11*, 345–349. [[CrossRef](#)]
- Zhang, Y.Z.; Li, Y.Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J. Gastroenterol.* **2014**, *20*, 91–99. [[CrossRef](#)]
- Chen, B.; Kim, J.J.; Zhang, Y.; Du, L.; Dai, N. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol.* **2018**, *53*, 807–818. [[CrossRef](#)]
- Shah, A.; Talley, N.J.; Jones, M.; Kendall, B.J.; Koloski, N.; Walker, M.M.; Morrison, M.; Holtmann, G.J. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Am. J. Gastroenterol.* **2020**, *115*, 190–201. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Pimentel, M.; Saad, R.J.; Long, M.D.; Rao, S. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am. J. Gastroenterol.* **2020**, *115*, 165–178. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Achufusi, T.G.O.; Sharma, A.; Zamora, E.A.; Manocha, D. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Comprehensive Review of Diagnosis, Prevention, and Treatment Methods. *Cureus* **2020**, *12*, e8860. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Bellini, M.; Tonarelli, S.; Nagy, A.G.; Pancetti, A.; Costa, F.; Ricchiuti, A.; de Bortoli, N.; Mosca, M.; Marchi, S.; Rossi, A. Low FODMAP Diet: Evidence, Doubts, and Hopes. *Nutrients* **2020**, *12*, 148. [[CrossRef](#)]
- Gibson, P.R.; Shepherd, S.J. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **2010**, *25*, 252–258. [[CrossRef](#)]
- Weisshof, R.; Chermesh, I. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **2015**, *18*, 576–581. [[CrossRef](#)]
- Balestrieri, P.; Ribolsi, M.; Guarino, M.P.L.; Emerenziani, S.; Altomare, A.; Cicala, M. Nutritional Aspects in Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients* **2020**, *12*, 372. [[CrossRef](#)]
- Pietrzak, A.; Skrzydło-Radomańska, B.; Mulak, A.; Lipiński, M.; Małecka-Panas, E.; Reguła, J.; Rydzewska, G. Guidelines on the management of irritable bowel syndrome: In memory of Professor Witold Bartnik. *Przegląd Gastroenterol.* **2018**, *13*, 259–288. [[CrossRef](#)]
- Fairbrass, K.M.; Costantino, S.J.; Gracie, D.J.; Ford, A.C. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **2020**, *5*, 1053–1062. [[CrossRef](#)]
- Halpin, S.J.; Ford, A.C. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* **2012**, *107*, 1474–1482. [[CrossRef](#)]
- Chojnacki, C.; Konrad, P.; Błońska, A.; Chojnacki, J.; Mędrak-Socha, M. Usefulness of the hydrogen breath test in patients with functional dyspepsia. *Przegląd Gastroenterol.* **2020**, *15*, 338–342. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Shah, A.; Morrison, M.; Burger, D.; Martin, N.; Rich, J.; Jones, M.; Koloski, N.; Walker, M.M.; Talley, N.J.; Holtmann, G.J. Systematic review with meta-analysis: The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2019**, *49*, 624–635. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Bodini, G.; Zanella, C.; Crespi, M.; Pumo, S.L.; Demarzo, M.G.; Savarino, E.; Savarino, V.; Giannini, E.G. A randomized, 6-wk trial of a low FODMAP diet in patients with inflammatory bowel disease. *Nutrition* **2019**, *67–68*, 110542. [[CrossRef](#)]
- Black, C.J.; Staudacher, H.M.; Ford, A.C. Efficacy of a low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: Systematic review and network meta-analysis. *Gut* **2021**, *71*, 1117–1126. [[CrossRef](#)]

25. Zhan, Y.L.; Zhan, Y.A.; Dai, S.X. Is a low FODMAP diet beneficial for patients with inflammatory bowel disease? A meta-analysis and systematic review. *Clin. Nutr.* **2017**, *37*, 123–129. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Halmos, E.P.; Christophersen, C.T.; Bird, A.R.; Shepherd, S.J.; Muir, J.G.; Gibson, P.R. Consistent Prebiotic Effect on Gut Microbiota With Altered FODMAP Intake in Patients with Crohn’s Disease: A Randomised, Controlled Cross-Over Trial of Well-Defined Diets. *Clin. Transl. Gastroenterol. Clin. Transl. Gastroenterol.* **2016**, *7*, e164. [[CrossRef](#)]
27. Cox, S.R.; Lindsay, J.O.; Fromentin, S.; Stagg, A.J.; McCarthy, N.E.; Galleron, N.; Ibraim, S.B.; Roume, H.; Levenez, F.; Pons, N.; et al. Effects of Low FODMAP Diet on Symptoms, Fecal Microbiome, and Markers of Inflammation in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease in a Randomized Trial. *Gastroenterology* **2020**, *158*, 176–188.e7. [[CrossRef](#)]
28. Peng, Z.; Yi, J.; Liu, X. A Low-FODMAP Diet Provides Benefits for Functional Gastrointestinal Symptoms but Not for Improving Stool Consistency and Mucosal Inflammation in IBD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* **2022**, *14*, 2072. [[CrossRef](#)]
29. Chong, R.I.H.; Yaow, C.Y.L.; Loh, C.Y.L.; Teoh, S.E.; Masuda, Y.; Ng, W.K.; Lim, Y.L.; Ng, Q.X. Vitamin D supplementation for irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **2022**, *37*, 993–1003. [[CrossRef](#)]
30. Weynants, A.; Goossens, L.; Genetello, M.; De Looze, D.; Van Winckel, M. The long-term effect and adherence of a low fermentable oligosaccharides disaccharides monosaccharides and polyols (FODMAP) diet in patients with irritable bowel syndrome. *J. Hum. Nutr. Diet.* **2020**, *33*, 159–169. [[CrossRef](#)]
31. Mari, A.; Hosadurg, D.; Martin, L.; Zarate-Lopez, N.; Passananti, V.; Emmanuel, A. Adherence with a low-FODMAP diet in irritable bowel syndrome: Are eating disorders the missing link? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2019**, *31*, 178–182. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

11. Podsumowanie i wnioski

- 1) CDED z suplementacją preparatu Modulen jest skuteczna w indukowaniu remisji u dorosłych pacjentów z zaostrzeniem choroby Leśniowskiego-Crohna.
- 2) CDED z suplementacją preparatu Modulen, pomimo swojego restrykcyjnego charakteru, poprawia jakość życia pacjentów.
- 3) CDED z suplementacją preparatu Modulen nie wpływa negatywnie na parametry stanu odżywienia u pacjentów.
- 4) Pomimo remisji nieswoistej choroby zapalnej jelit, prawie 1/3 pacjentów doświadcza objawów ze strony przewodu pokarmowego, pozwalających na rozpoznanie zespołu jelita nadwrażliwego. U większości pacjentów z rozpoznaniem IBS współistnieją zaburzenia mikrobioty jelitowej pod postacią zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego.
- 5) Dieta low-FODMAP jest skuteczna w łagodzeniu objawów brzusznych, wśród pacjentów w remisji IBD, spełniających kryteria rozpoznania IBS, bez względu na współwystępowanie SIBO.
- 6) Wyniki badania nad dietą low-FODMAP przemawiają za brakiem konieczności wykonywania LHBT przed wprowadzeniem tej interwencji u pacjentów.
- 7) Faza eliminacyjna diety low-FODMAP może wpływać negatywnie na parametry stanu odżywienia u pacjentów. Z tego względu powinna ona trwać możliwie krótko i należy prowadzić ją pod okiem doświadczonego dietetyka.

12. Piśmiennictwo

- [1] Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*. 2007;369(9573):1641-1657.
- [2] Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A, Al-Salami H. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res*. 2014;7:113-120. Published 2014 Jun 23.
- [3] Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2066-2078.
- [4] Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2652-2664.
- [5] Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet*. 2008;40(8):955-962.
- [6] Franke A, Balschun T, Karlsen TH, et al. Sequence variants in IL10, ARPC2 and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility. *Nat Genet*. 2008;40(11):1319-1323.
- [7] de Lange KM, Moutsianas L, Lee JC, et al. Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease. *Nat Genet*. 2017;49(2):256-261.
- [8] Bamias G, Nyce MR, De La Rue SA, et al. New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Annals of Internal Medicine*. 2005;143(12):895–904
- [9] Kaser A, Blumberg RS. Autophagy, microbial sensing, endoplasmic reticulum stress, and epithelial function in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1738–1747.e2
- [10] Graham DB, Xavier RJ. Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2020;578(7796):527-539.
- [11] Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1489-1499.
- [12] Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation?. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(10):573-584.

- [13] Ohkusa T, Okayasu I, Ogihara T, Morita K, Ogawa M, Sato N. Induction of experimental ulcerative colitis by *Fusobacterium varium* isolated from colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2003;52(1):79-83.
- [14] Johansson ME, Gustafsson JK, Holmén-Larsson J, et al. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014;63(2):281-291.
- [15] Kleessen B, Kroesen AJ, Buhr HJ, et al. Mucosal and invading bacteria in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. *Scand J Gastroenterol*. 2002 Sep;37(9):1034-1041.
- [16] Lee SH, Kwon JE, Cho ML. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2018;16(1):26-42.
- [17] McAlindon ME, Hawkey CJ, Mahida YR. Expression of interleukin 1 beta and interleukin 1 beta converting enzyme by intestinal macrophages in health and inflammatory bowel disease. *Gut*. 1998;42(2):214-219.
- [18] Dinarello CA. IL-18: A TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(1 Pt 1):11-24.
- [19] Sanchez-Munoz F, Dominguez-Lopez A, Yamamoto-Furusho JK. Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14(27):4280-4288.
- [20] Boden EK, Snapper SB. Regulatory T cells in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24(6):733-741.
- [21] Gálvez J. Role of Th17 Cells in the Pathogenesis of Human IBD. *ISRN Inflamm*. 2014;2014:928461. Published 2014 Mar 25.
- [22] Fujino S, Andoh A, Bamba S, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2003;52(1):65-70.
- [23] Carr I, Mayberry JF. The effects of migration on ulcerative colitis: a three-year prospective study among Europeans and first- and second- generation South Asians in Leicester (1991-1994). *Am J Gastroenterol*. 1999;94(10):2918-2922.
- [24] Benchimol EI, Mack DR, Guttman A, et al. Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(4):553-563.

- [25] Holmboe-Ottesen G, Wandel M. Changes in dietary habits after migration and consequences for health: a focus on South Asians in Europe. *Food Nutr Res.* 2012;56:10.3402/fnr.v56i0.18891.
- [26] Levine A, Sigall Boneh R, Wine E. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2018;67(9):1726-1738.
- [27] Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology.* 2019;157(3):647-659.e4.
- [28] Panufnik P, Więcek M, Kaniewska M, Lewandowski K, Szwarc P, Rydzewska G. Selected Aspects of Nutrition in the Prevention and Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients.* 2022;14(23):4965.
- [29] Xu L, Lochhead P, Ko Y, Claggett B, Leong RW, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Nov;46(9):780-789.
- [30] ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, Braegger C, et al. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(1):112-125.
- [31] D'Souza S, Levy E, Mack D, et al. Dietary patterns and risk for Crohn's disease in children. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(3):367-373.
- [32] Niewiadomski O, Studd C, Wilson J, et al. Influence of food and lifestyle on the risk of developing inflammatory bowel disease. *Intern Med J.* 2016;46(6):669-676.
- [33] Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(10):2195-2201.
- [34] Peters V, Bolte L, Schuttert EM, et al. Western and Carnivorous Dietary Patterns are Associated with Greater Likelihood of IBD Development in a Large Prospective Population-based Cohort. *J Crohns Colitis.* 2022;16(6):931-939.
- [35] Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut.* 2004;53(10):1479-1484.
- [36] Racine A, Carbonnel F, Chan SS, et al. Dietary Patterns and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Europe: Results from the EPIC Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(2):345-354.

- [37] Amre DK, D'Souza S, Morgan K, et al. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children [published correction appears in *Am J Gastroenterol*. 2007 Nov;102(11):2614]. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(9):2016-2025.
- [38] Wang F, Lin X, Zhao Q, Li J. Fat intake and risk of ulcerative colitis: Systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(1):19-27.
- [39] Ma X, Torbenson M, Hamad AR, Soloski MJ, Li Z. High-fat diet modulates non-CD1d-restricted natural killer T cells and regulatory T cells in mouse colon and exacerbates experimental colitis. *Clin Exp Immunol*. 2008;151(1):130-138.
- [40] Martinez-Medina M, Denizot J, Dreux N, et al. Western diet induces dysbiosis with increased *E coli* in CEABAC10 mice, alters host barrier function favouring AIEC colonisation. *Gut*. 2014;63(1):116-124.
- [41] Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013;145(5):970-977.
- [42] Wang H, Shi P, Zuo L, et al. Dietary Non-digestible Polysaccharides Ameliorate Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction in IL-10 Knockout Mice. *J Crohns Colitis*. 2016;10(9):1076-1086.
- [43] Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells [published correction appears in *Nature*. 2014 Feb 13;506(7487):254]. *Nature*. 2013;504(7480):446-450.
- [44] Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell*. 2016;167(5):1339-1353.e21.
- [45] Blekas, G. A. Food Additives: Classification, Uses and Regulation. in *Encyclopedia of Food and Health* (eds. Caballero, B., Finglas, P. M. & Toldrá, F.) 731–736 (Academic Press, 2016).
- [46] Chazelas E, Druet-Pecollo N, Esseddik Y, et al. Exposure to food additive mixtures in 106,000 French adults from the NutriNet-Santé cohort. *Sci Rep*. 2021;11(1):19680. Published 2021 Oct 4.

- [47] Zanfirescu A, Ungurianu A, Tsatsakis AM, et al. A review of the alleged health hazards of monosodium glutamate [published correction appears in *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2020 Jul;19(4):2330]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2019;18(4):1111-1134.
- [48] Nahok K, Phetcharaburanin J, Li JV, et al. Monosodium Glutamate Induces Changes in Hepatic and Renal Metabolic Profiles and Gut Microbiome of Wistar Rats. *Nutrients*. 2021;13(6):1865. Published 2021 May 30.
- [49] Falalieieva TM, Kukhars'kyĭ VM, Berehova TV. *Fiziol Zh* (1994). 2010;56(4):102-110.
- [50] Toyomasu Y, Mochiki E, Yanai M, et al. Intragastric monosodium L-glutamate stimulates motility of upper gut via vagus nerve in conscious dogs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298(4):R1125-R1135.
- [51] Swidsinski A, Ung V, Sydora BC, et al. Bacterial overgrowth and inflammation of small intestine after carboxymethylcellulose ingestion in genetically susceptible mice. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(3):359-364.
- [52] Chassaing B, Van de Wiele T, De Bodt J, Marzorati M, Gewirtz AT. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut*. 2017;66(8):1414-1427.
- [53] Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome [published correction appears in *Nature*. 2016 Aug 11;536(7615):238]. *Nature*. 2015;519(7541):92-96.
- [54] Furuhashi H, Higashiyama M, Okada Y, et al. Dietary emulsifier polysorbate-80-induced small-intestinal vulnerability to indomethacin-induced lesions via dysbiosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(1):110-117.
- [55] Singh RK, Wheildon N, Ishikawa S. Food Additive P-80 Impacts Mouse Gut Microbiota Promoting Intestinal Inflammation, Obesity and Liver Dysfunction. *SOJ Microbiol Infect Dis*. 2016;4(1):10.15226/sojmid/4/1/00148.
- [56] Roberts CL, Keita AV, Duncan SH, et al. Translocation of Crohn's disease *Escherichia coli* across M-cells: contrasting effects of soluble plant fibres and emulsifiers. *Gut*. 2010;59(10):1331-1339.
- [57] Al-Suhail AA, Reid PE, Culling CF, Dunn WL, Clay MG. Studies of the degraded carrageenan-induced colitis of rabbits. I. Changes in the epithelial glycoprotein O-acetylated sialic acids associated with ulceration. *Histochem J*. 1984;16(5):543-553.

- [58] Wei W, Feng W, Xin G, et al. Enhanced effect of κ -carrageenan on TNBS-induced inflammation in mice. *Int Immunopharmacol*. 2016;39:218-228.
- [59] Choi HJ, Kim J, Park SH, Do KH, Yang H, Moon Y. Pro-inflammatory NF- κ B and early growth response gene 1 regulate epithelial barrier disruption by food additive carrageenan in human intestinal epithelial cells. *Toxicol Lett*. 2012;211(3):289-295.
- [60] Fahoum L, Moscovici A, David S, et al. Digestive fate of dietary carrageenan: Evidence of interference with digestive proteolysis and disruption of gut epithelial function. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(3):10.1002/mnfr.201600545.
- [61] Borsani B, De Santis R, Perico V, et al. The Role of Carrageenan in Inflammatory Bowel Diseases and Allergic Reactions: Where Do We Stand?. *Nutrients*. 2021;13(10):3402. Published 2021 Sep 27.
- [62] Baranowska-Wójcik E, Sz wajgier D, Oleszczuk P, Winiarska-Mieczan A. Effects of Titanium Dioxide Nanoparticles Exposure on Human Health-a Review. *Biol Trace Elem Res*. 2020;193(1):118-129.
- [63] Skocaj M, Filipic M, Petkovic J, Novak S. Titanium dioxide in our everyday life; is it safe?. *Radiol Oncol*. 2011;45(4):227-247.
- [64] Powell JJ, Harvey RS, Ashwood P, Wolstencroft R, Gershwin ME, Thompson RP. Immune potentiation of ultrafine dietary particles in normal subjects and patients with inflammatory bowel disease. *J Autoimmun*. 2000;14(1):99-105.
- [65] van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*. 2020 Oct 7;jjaa161. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa161. Epub ahead of print. PMID: 33026087.
- [66] Narula N, Dhillon A, Zhang D, Sherlock ME, Tondeur M, Zachos M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):CD000542. Published 2018 Apr 1.
- [67] Swaminath A, Feathers A, Ananthakrishnan AN, Falzon L, Li Ferry S. Systematic review with meta-analysis: enteral nutrition therapy for the induction of remission in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(7):645-656.
- [68] Svolos V, Gerasimidis K, Buchanan E, et al. Dietary treatment of Crohn's disease: perceptions of families with children treated by exclusive enteral nutrition, a questionnaire survey. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):14. Published 2017 Jan 19.

- [69] Wall CL, Day AS, Geary RB. Use of exclusive enteral nutrition in adults with Crohn's disease: a review. *World J Gastroenterol*. 2013;19(43):7652-7660.
- [70] Malchow H, Steinhardt HJ, Lorenz-Meyer H, et al. 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(3):235-244.
- [71] Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, Zangen T, Boaz M, Levine A. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(8):1353-1360.
- [72] Rubio A, Pigneur B, Garnier-Lengliné H, et al. The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(12):1332-1339.
- [73] Levine A, Wine E, Assa A, et al. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019;157(2):440-450.e8.
- [74] Sigall Boneh R, Sarbagili Shabat C, Yanai H, et al. Dietary Therapy With the Crohn's Disease Exclusion Diet is a Successful Strategy for Induction of Remission in Children and Adults Failing Biological Therapy. *J Crohns Colitis*. 2017;11(10):1205-1212.
- [75] Niseteo T, Sila S, Trivić I, Mišak Z, Kolaček S, Hojsak I. Modified Crohn's disease exclusion diet is equally effective as exclusive enteral nutrition: Real-world data. *Nutr Clin Pract*. 2022;37(2):435-441.
- [76] Yanai H, Levine A, Hirsch A, et al. The Crohn's disease exclusion diet for induction and maintenance of remission in adults with mild-to-moderate Crohn's disease (CDED-AD): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(1):49-59.
- [77] Gibson PR. History of the low FODMAP diet. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32 Suppl 1:5-7.
- [78] Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(2):252-258.
- [79] Sultan N, Varney JE, Halmos EP, et al. How to Implement the 3-Phase FODMAP Diet Into Gastroenterological Practice. *J Neurogastroenterol Motil*. 2022;28(3):343-356.

- [80] Varney J, Barrett J, Scarlata K, Catsos P, Gibson PR, Muir JG. FODMAPs: food composition, defining cutoff values and international application. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32 Suppl 1:53-61.
- [81] Hill P, Muir JG, Gibson PR. Controversies and Recent Developments of the Low-FODMAP Diet. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017;13(1):36-45.
- [82] Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr*. 2012;142(8):1510-1518.
- [83] Bellini M, Tonarelli S, Nagy AG, et al. Low FODMAP Diet: Evidence, Doubts, and Hopes. *Nutrients*. 2020;12(1):148. Published 2020 Jan 4.
- [84] Chey WD, Hashash JG, Manning L, Chang L. AGA Clinical Practice Update on the Role of Diet in Irritable Bowel Syndrome: Expert Review. *Gastroenterology*. 2022;162(6):1737-1745.e5.
- [85] Savarino E, Zingone F, Barberio B, et al. Functional bowel disorders with diarrhoea: Clinical guidelines of the United European Gastroenterology and European Society for Neurogastroenterology and Motility. *United European Gastroenterol J*. 2022;10(6):556-584.
- [86] Pietrzak A, Skrzydło-Radomańska B, Mulak A, et al. Guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*. 2018;13(4):259-288.
- [87] Fairbrass KM, Costantino SJ, Gracie DJ, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(12):1053-1062.
- [88] Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(10):1474-1482.
- [89] Pietrzak A, Skrzydło-Radomańska B, Mulak A, et al. Guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*. 2018;13(4):259-288.
- [90] Bodini G, Zanella C, Crespi M, et al. A randomized, 6-wk trial of a low FODMAP diet in patients with inflammatory bowel disease. *Nutrition*. 2019;67-68:110542.

- [91] Peng Z, Yi J, Liu X. A Low-FODMAP Diet Provides Benefits for Functional Gastrointestinal Symptoms but Not for Improving Stool Consistency and Mucosal Inflammation in IBD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022;14(10):2072. Published 2022 May 15.
- [92] Lewis JD, Sandler RS, Brotherton C, et al. A Randomized Trial Comparing the Specific Carbohydrate Diet to a Mediterranean Diet in Adults With Crohn's Disease [published correction appears in *Gastroenterology*. 2022 Nov;163(5):1473]. *Gastroenterology*. 2021;161(3):837-852.e9.
- [93] Olendzki BC, Silverstein TD, Persuitte GM, Ma Y, Baldwin KR, Cave D. An anti-inflammatory diet as treatment for inflammatory bowel disease: a case series report. *Nutr J*. 2014;13:5. Published 2014 Jan 16.
- [94] Svolos V, Hansen R, Nichols B, et al. Treatment of Active Crohn's Disease With an Ordinary Food-based Diet That Replicates Exclusive Enteral Nutrition. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1354-1367.e6.
- [95] Sarbagili-Shabat C, Albenberg L, Van Limbergen J, et al. A Novel UC Exclusion Diet and Antibiotics for Treatment of Mild to Moderate Pediatric Ulcerative Colitis: A Prospective Open-Label Pilot Study. *Nutrients*. 2021;13(11):3736. Published 2021 Oct 23.

13. Opinia Komisji Bioetycznej



Komisja Etyki i Nadzoru nad Badaniami na Ludziach i Zwierzętach przy Centralnym Szpitalu Klinicznym MSWiA w Warszawie

ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa

email: komisja.etyki@cskmswia.pl tel. +48-22-5081681 fax. +48-22-5081881

Przewodniczący Komisji: prof. dr hab.n.med. Robert J. Gil

DECYZJA NR 107/2020

z dn. 01.07.2020r.

Komisja Etyki i Nadzoru nad Badaniami na Ludziach i Zwierzętach przy CSK MSWiA w Warszawie na posiedzeniu w dniu 01 lipca 2020 r.

- zapoznała się z projektem nowego badania pt.

„Skuteczność kliniczna CDED (Crohn's Disease Exclusion Diet) – połączenia specjalistycznej diety eliminacyjnej i diety przemysłowej Modulen w indukcji remisji u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna”

którego głównym badaczem jest: *Lek. Karolina Pomorska*

którego Koordynatorem badania jest: *Prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska, Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit, CSK MSWiA*

dotyczących: - wniosek o wyrażenie zgody na przeprowadzenie badania klinicznego

Po zapoznaniu się z całością dokumentacji* zgodnie z zasadami ICH-GCP Komisji Bioetycznej CSK MSWiA w Warszawie

-wyraziła zgodę na przeprowadzenie badania klinicznego zgodnie z przedstawionym protokołem

Warszawa, 08.07.2020 r.

odebraniem 1 egz
13.10.20 Rose hand

Przewodniczący Komisji Etyki
na Ludziach i Zwierzętach
Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA
Warszawa, ul. Wołoska 137
prof. dr hab. n. med. Robert J. Gil
Prof. dr hab. n. med. Robert Gil



**Komisja Etyki i Nadzoru nad Badaniami na Ludziach i Zwierzętach
przy Centralnym Szpitalu Klinicznym MSWiA w Warszawie**

ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa

email: komisja.etyki@cskmswia.pl tel. +48-22-5081681 fax. +48-22-5081881

Przewodniczący Komisji: prof. dr hab.n.med. Robert J. Gil

***Do Komisji Etycznej wpłynęły następujące dokumenty:**

1. Podanie do Komisji Etyki
2. Podanie do Dyrektora (wyrażenie zgody na przeprowadzenie badania)
3. Protokół badania
4. Informacja dla uczestnika badania klinicznego
5. Formularz świadomej zgody na udział w badaniu

Lista obecności- -01.07.2020 r.-

Uprzejmie informuję, że następujące osoby biorą udział w posiedzeniu Komisji Etycznej przy CSK MSWiA :

PRACOWNICY
Komisji Etyki i Nadzoru nad badaniami
na Ludziach i Zwierzętach
Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA
Warszawa, ul. Wołoska 137

prof. dr hab. n. o. zdr. Robert Gil

• 1. prof. Robert J. GIL

• 2. prof. Piotr ANDZIAK

• 3. ks. Dariusz CEMPURA

• 4. prof. Małgorzata DOROBEK

• 5. prof. Edward FRANEK

• 6. mec. Jarosław KOCZNUR

• 7. prof. Michał POWOLNY

• 8. dr n. med. Jolanta KOŁAKOWSKA

• 9. prof. Grażyna RYDZEWSKA-WYSZKOWSKA

• 10. prof. Andrzej RYDZEWSKI

• 11. dr hab. n. o zdr. Adam FRONCZAK

• 12. mgr farm. Irena SZOSZKIEWICZ

• 13. piel. Bożenna MAJEWSKA

Komisja Etyki | Nadzoru nad badaniami
na Ludziach i Zwierzętach
przy Centralnym Szpitalu Klinicznym MSWiA
w Warszawie
02-507 Warszawa, ul. Wołoska 137
(1)



**Komisja Etyki i Nadzoru nad Badaniami na Ludziach i Zwierzętach
przy Centralnym Szpitalu Klinicznym MSWiA w Warszawie**

ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa
email: komisja.etyki@cskmswia.pl tel. +48-22-5081681 fax. +48-22-5081881
Przewodniczący Komisji: prof. dr hab.n.med. Robert J. Gil

Załącznik 2.

Komisja Etyki i Nadzoru nad Badaniami
na Ludziach i Zwierzętach
przy Centralnym Szpitalu Klinicznym MSWiA
w Warszawie
02-507 Warszawa, ul. Wołoska 137
(1)

Informacja

Posiedzenie Komisji Bioetycznej przy CSK MSWiA w Warszawie w dniu 01.07.2020r. odbyło się w tzw. formie hybrydowej. Obecni na sali posiedzenia byli:

- Prof. Robert J. Gil
- Mec. Jarosław Koczur

Natomiast łączyli się on-line:

- Ksiądz Dariusz Cempura
- Dr hab.med. Małgorzata Dorobek
- Prof. Michał Powolny
- Dr hab.med. Małgorzata Dorobek
- Prof. Michał Powolny
- Lek.med. Jolanta Kołakowska
- Prof. Grażyna Rydzewska
- Prof. Andrzej Rydzewski
- Dr hab.med. Adam Fronczak
- Piel. Bożena Majewska

Głosowanie odbyło się w oparciu o system internetowy (www.interaankiety.pl) umożliwiający tajne oddawanie głosów. Wydanie stosownych ankiet dołączone do aktualnego posiedzenia.

Prof. Grażyna Rydzewska jako Koordynator swoich Badań wykluczyła się z głosowania

PRZEWODNICZĄCY
Przewodniczący Komisji Etyki
na Ludziach i Zwierzętach
Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA
Warszawa, ul. Wołoska 137
Prof. dr hab. n. med. Robert Gil



**Komisja Etyki i Nadzoru nad Badaniami na Ludziach i Zwierzętach
przy Centralnym Szpitalu Klinicznym MSWiA w Warszawie**

ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa
email: komisja.etyki@cskmswia.pl tel. +48-47-7221681
Przewodniczący Komisji: prof. dr hab.n.med. Robert J. Gil

DECYZJA NR 89 /2021

z dn. 27.07.2021r.

Komisja Etyki i Nadzoru nad Badaniami na Ludziach i Zwierzętach przy CSK MSWiA w Warszawie na posiedzeniu w dniu **27.07.2021r.**

- zapoznała się z projektem nowego badania klinicznego:

Tytuł badania: „Ocena skuteczności stosowania diety low-FODMAP u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit w fazie remisji klinicznej, spełniających kryteria rozpoznania zespołu jelita nadwrażliwego”.

Ośrodek badawczy: Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit CSK MSWiA w Warszawie.

Główny badacz i wykonawca: lek. med. Martyna Szczubełek,

Współbadacze:

prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska

mgr Paulina Panufnik

lek. Karolina Pomorska

dr n. med. Magdalena Kaniewska

lek. Konrad Lewandowski

Badanie własne, prospektywne.

dotyczący: - wniosek o wyrażenie zgody na przeprowadzenie badania.

Po zapoznaniu się z całością dokumentacji* zgodnie z zasadami ICH-GCP Komisja Etyki

- wyraziła zgodę na przeprowadzenie badania.

Warszawa, 03.08.2021 r.

PRZEWODNICZĄCY
Komisji Etyki i Nadzoru nad Badaniami
przy Centralnym Szpitalu Klinicznym MSWiA
Warszawa, ul. Wołoska 137

prof. dr hab. n. med. Robert Gil

Prof. dr hab. n. med. Robert Gil



**Komisja Etyki i Nadzoru nad Badaniami na Ludziach i Zwierzętach
przy Centralnym Szpitalu Klinicznym MSWiA w Warszawie**

ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa

email: komisja.etyki@cskmswia.pl tel. +48-47-7221681

Przewodniczący Komisji: prof. dr hab.n.med. Robert J. Gil

***Do Komisji Etycznej wpłynęły następujące dokumenty:**

1. Wniosek do Komisji Bioetycznej o wydanie opinii o badaniu klinicznym produktu leczniczego z dnia 23 lipca 2021 roku;
2. Protokół badania
3. Zgoda Dyrektora MSWiA w Warszawie na prowadzenie badania
4. Pozytywna opinia Inspektora Ochrony Danych Osobowych CSK MSWiA w Warszawie.
5. Zespół badawczy wraz z deklaracją Głównego badacza o podjęciu się badania klinicznego zgodnie z zasadami GCP.

Komisja Etyki i Nadzoru nad Badaniami
na Ludziach i Zwierzętach
przy Centralnym Szpitalu Klinicznym MSWiA
w Warszawie

Instytut Zoologii
i Zoologii i Zwierząt
w Warszawie
ul. Wolna 137
01-250 Warszawa, ul. Wolna 137
(0)

Załącznik 1

Skład Komisji Etyki i Nadzoru nad Badaniami na Ludziach i Zwierzętach

Przewodniczący:

prof. dr hab. n. med. Robert Gil

Z-ca przewodniczącego:

ks. Dariusz Cempura

Członkowie:

prof. dr hab. n. med. Edward Franek
prof. dr hab. n. med. Michał Powolny
prof. dr hab. n. med. Piotr Andziak
dr n. med. Małgorzata Dorobek
prof. dr hab. n. med. Andrzej Rydzewski
prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska- Wyszowska
dr n. med. Jolanta Kołakowska
dr hab. n. o zdr. Adam Fronczak
dr n. med. Zbigniew Król
dr hab. n. med. Adam Sybilski
mgr farm. Irena Szoszkiewicz
mec. Jarosław Kocznur
piel. lic. Bożenna Majewska

PR
Komisji Etyki
na L
przy Centra
Wars
Badaniami
Zwierzętach
Instytutem MSV i A
ul. Wolna 137
prof. dr hab. n. med. Robert Gil

**Upzejmie informuję, że dnia 27.07.2021r. następujące osoby wzięły udział
w posiedzeniu Komisji Etyki i Nadzoru nad Badaniami na Ludziach i Zwierzętach
przy CSK MSWiA w Warszawie:**

1. Prof. dr hab. n. med. Robert GIL



2. Prof. dr hab. n. med. Piotr ANDZIAK

au - live

3. Ks. Dariusz CEMPURA

D. Cempura

4. Prof. dr hab. n. med. Edward FRANEK

au - live

5. Prof. dr hab. n. med. Michał POWOLNY

M. Powolny

6. Prof. dr hab. n. med. Grażyna RYDZEWSKA-WYSZKOWSKA

au - live

7. Prof. dr hab. n. med. Andrzej RYDZEWSKI

au - live

8. Dr. n. med. Małgorzata DOROBEK

au - live

9. Dr. n. med. Jolanta KOŁAKOWSKA

au - live

10. Dr. hab. n. o zdr. Adam FRONCZAK

au - live

11. Dr. n. med. Zbigniew KRÓL

au - live

12. Dr. hab. n. med. Adam SYBILSKI

au - live

13. Mec. Jarosław KOCZNUR

au - live

14. Mgr. Farmacji Irena SZOSZKIEWICZ

au - live

15. Piel. Bożenna MAJEWSKA

au - live

au - live

au - live

au - live

PRZEWODNICZĄCY
Komisji Etyki i Nadzoru nad Badaniami
na Ludziach i Zwierzętach
przy Centralnym Szpitalu Klinicznym MSWiA
Warszawa, ul. Wołoska 137

prof. dr hab. n. med. Robert Gil

Warszawa, 04 sierpnia, 2021r.

OŚWIADCZENIE

Dnia 27 lipca 2021r., na posiedzeniu Komisji Etyki i Nadzoru nad Badaniami na Ludziach i Zwierzętach odbyło się tajne głosowanie on-line dotyczące

Decyzja nr 89/2021

Posiedzenie odbyło się w składzie zapewniającym kworum (załącznik nr 1 Skład Komisji)

W głosowaniu brało udział **czternastu** Członków Komisji (załącznik nr 2)

W związku z zaangażowaniem w badanie w głosowaniu nie brała udziału prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska – Wyszowska.

Oświadczenie sporządzono w 3 egz.;

PRZEWODNICZĄCY
Komisji Etyki i Nadzoru nad Badaniami
na Ludziach i Zwierzętach
przy Centralnym Szpitalu Klinicznym MSWiA
Warszawa, ul. Wołoska 137
prof. dr hab. n. med. Robert Gil

14. Oświadczenia wszystkich współautorów publikacji określające indywidualny wkład (udział merytoryczny i procentowy) każdego z nich w ich powstanie

Warszawa, 4.11.2022r

lek. MARTYNA WIĘCEK

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Diet as therapeutic intervention in Crohn’s disease**” **Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny. 2022;17(2):96-102;** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: koncepcja pracy przeglądowej, przegląd dostępnej literatury medycznej w bazach naukowych, opracowanie manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 70%.

Martyna Więcek

(podpis oświadczającego)

Warszawa, 4.11.2022r

mgr PAULINA PANUFNIK

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Diet as therapeutic intervention in Crohn’s disease**” **Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny. 2022;17(2):96-102;** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: koncepcja pracy przeglądowej, przegląd dostępnej literatury medycznej.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład **MARTYNY WIĘCEK** w powstawanie publikacji określam jako **70%**.

obejmował on: koncepcja pracy przeglądowej, przegląd dostępnej literatury medycznej w bazach naukowych, opracowanie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. **MARTYNY WIĘCEK**.

.....*Paulina Panufnik*.....

(podpis oświadczającego)

Warszawa, 4.11.2022r

lek. KAROLINA POMORSKA

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Diet as therapeutic intervention in Crohn’s disease” **Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny. 2022;17(2):96-102;** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przegląd dostępnej literatury medycznej.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład **MARTYNY WIĘCEK** w powstawanie publikacji określam jako **70%**. obejmował on: koncepcja pracy przeglądowej, przegląd dostępnej literatury medycznej w bazach naukowych, opracowanie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. **MARTYNY WIĘCEK**.

.....

.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 4.11.2022r

dr n. med. i n. o zdr. KONRAD LEWANDOWSKI

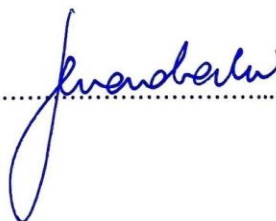
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Diet as therapeutic intervention in Crohn’s disease**” **Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny. 2022;17(2):96-102;** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przegląd dostępnej literatury medycznej.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład **MARTYNY WIĘCEK** w powstawanie publikacji określam jako 70%. obejmował on: koncepcja pracy przeglądowej, przegląd dostępnej literatury medycznej w bazach naukowych, opracowanie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. **MARTYNY WIĘCEK**.



.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 4.11.2022r

prof. dr hab. n. med. GRAŻYNA RYDZEWSKA-WYSZKOWSKA

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Diet as therapeutic intervention in Crohn’s disease**” **Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny. 2022;17(2):96-102;** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: nadzór merytoryczny, recenzja artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład **MARTYNY WIĘCEK** w powstawanie publikacji określam jako **70%**.

obejmował on: koncepcja pracy przeglądowej, przegląd dostępnej literatury medycznej w bazach naukowych, opracowanie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. **MARTYNY WIĘCEK**.

KIEROWNIK
Kliniki Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii
Centralnego Szpitala Klinicznego MSW
Warszawie

..... prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska

(podpis oświadczającego)

Warszawa, 4.11.2022r

lek. MARTYNA WIĘCEK

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Effectiveness of Crohn’s Disease Exclusion Diet for Induction of Remission in Crohn’s Disease Adult Patients” *Nutrients* 2021, 13(11), 4112; oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opracowanie koncepcji i metodologii badania, przeprowadzenie badania i nadzór nad jego uczestnikami, gromadzenie bazy danych, analiza statystyczna, opracowanie wyników oraz przygotowanie manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 70%.

Martyna Więcek

.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 4.11.2022r

lek. KAROLINA POMORSKA

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Effectiveness of Crohn’s Disease Exclusion Diet for Induction of Remission in Crohn’s Disease Adult Patients**” **Nutrients 2021, 13(11), 4112**; oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opracowanie koncepcji badania, współudział w przeprowadzeniu badania oraz gromadzenie bazy danych. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład **MARTYNY WIĘCEK** w powstawanie publikacji określam jako **70%**. obejmował on: opracowanie koncepcji i metodologii badania, przeprowadzenie badania i nadzór nad jego uczestnikami, gromadzenie bazy danych, analiza statystyczna, opracowanie wyników oraz przygotowanie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. **MARTYNY WIĘCEK**.

.....

.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 4.11.2022r

mgr MONIKA KORÓLCZYK-KOWALCZYK

OŚWIADCZENIE


Jako współautor pracy pt. „Effectiveness of Crohn’s Disease Exclusion Diet for Induction of Remission in Crohn’s Disease Adult Patients” *Nutrients* 2021, 13(11), 4112; oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: współudział w przeprowadzeniu badania oraz gromadzenie bazy danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład MARTYNY WIĘCEK w powstawanie publikacji określam jako 70%.

obejmował on: opracowanie koncepcji i metodologii badania, przeprowadzenie badania i nadzór nad jego uczestnikami, gromadzenie bazy danych, analiza statystyczna, opracowanie wyników oraz przygotowanie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. MARTYNY WIĘCEK.


.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 4.11.2022r

dr n. med. i n. o zdr. KONRAD LEWANDOWSKI

OŚWIADCZENIE

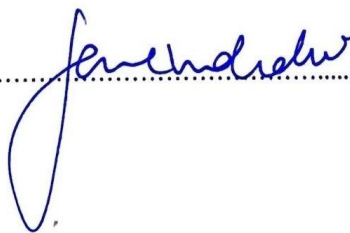
Jako współautor pracy pt. „Effectiveness of Crohn’s Disease Exclusion Diet for Induction of Remission in Crohn’s Disease Adult Patients” *Nutrients* 2021, 13(11), 4112; oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: współudział w przeprowadzeniu badania oraz gromadzenie bazy danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład **MARTYNY WIĘCEK** w powstawanie publikacji określam jako 70%.

obejmował on: opracowanie koncepcji i metodologii badania, przeprowadzenie badania i nadzór nad jego uczestnikami, gromadzenie bazy danych, analiza statystyczna, opracowanie wyników oraz przygotowanie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. **MARTYNY WIĘCEK**.



(podpis oświadczającego)

Warszawa, 4.11.2022r

dr n. med. i n. o zdr. MAGDALENA KANIEWSKA

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Effectiveness of Crohn’s Disease Exclusion Diet for Induction of Remission in Crohn’s Disease Adult Patients” *Nutrients* 2021, 13(11), 4112; oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: współudział w przeprowadzeniu badania oraz gromadzenie bazy danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład **MARTYNY WIĘCEK** w powstawanie publikacji określam jako 70%.

obejmował on: opracowanie koncepcji i metodologii badania, przeprowadzenie badania i nadzór nad jego uczestnikami, gromadzenie bazy danych, analiza statystyczna, opracowanie wyników oraz przygotowanie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. MARTYNY WIĘCEK.

.....
Magdalena Kaniewska

(podpis oświadczającego)

Warszawa, 4.11.2022r

prof. dr hab. n. med. GRAŻYNA RYDZEWSKA-WYSZKOWSKA

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Effectiveness of Crohn’s Disease Exclusion Diet for Induction of Remission in Crohn’s Disease Adult Patients” *Nutrients* 2021, 13(11), 4112; oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opracowanie koncepcji badania, nadzór merytoryczny, recenzja manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład **MARTYNY WIĘCEK** w powstawanie publikacji określam jako 70%.

obejmował on: opracowanie koncepcji i metodologii badania, przeprowadzenie badania i nadzór nad jego uczestnikami, gromadzenie bazy danych, analiza statystyczna, opracowanie wyników oraz przygotowanie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. MARTYNY WIĘCEK.

KIEROWNIK
Kliniki Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii
Centralnego Szpitala Klinicznego MSW
Warszawa

.....
prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 4.11.2022r

lek. MARTYNA WIĘCEK

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Low-FODMAP Diet for the Management of Irritable Bowel Syndrome in Remission of IBD**” *Nutrients* 2022, 14(21), 4562; oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opracowanie koncepcji i metodologii badania, przeprowadzenie badania i nadzór nad jego uczestnikami, gromadzenie bazy danych, analiza statystyczna, opracowanie wyników oraz przygotowanie manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 70%.

Martyna Więcek

(podpis oświadczającego)

Warszawa, 4.11.2022r

mgr PAULINA PANUFNIK

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Low-FODMAP Diet for the Management of Irritable Bowel Syndrome in Remission of IBD**” *Nutrients* 2022, 14(21), 4562; oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opracowanie koncepcji badania, współudział w przeprowadzeniu badania oraz gromadzenie bazy danych. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład **MARTYNY WIĘCEK** w powstawanie publikacji określam jako 70%. obejmował on: opracowanie koncepcji i metodologii badania, przeprowadzenie badania i nadzór nad jego uczestnikami, gromadzenie bazy danych, analiza statystyczna, opracowanie wyników oraz przygotowanie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. MARTYNY WIĘCEK.

.....*Paulina Panufnik*.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 4.11.2022r

dr n. med. i n. o zdr. MAGDALENA KANIEWSKA

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Low-FODMAP Diet for the Management of Irritable Bowel Syndrome in Remission of IBD**” *Nutrients* 2022, 14(21), 4562; oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: współudział w przeprowadzeniu badania oraz gromadzenie bazy danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład **MARTYNY WIĘCEK** w powstawanie publikacji określam jako 70%.

obejmował on: opracowanie koncepcji i metodologii badania, przeprowadzenie badania i nadzór nad jego uczestnikami, gromadzenie bazy danych, analiza statystyczna, opracowanie wyników oraz przygotowanie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. MARTYNY WIĘCEK.

.....*Kaniewska Magdalena*.....

(podpis oświadczającego)

Warszawa, 4.11.2022r

dr n. med. i n. o zdr. KONRAD LEWANDOWSKI

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Low-FODMAP Diet for the Management of Irritable Bowel Syndrome in Remission of IBD**” *Nutrients* 2022, 14(21), 4562; oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: współudział w przeprowadzeniu badania oraz gromadzenie bazy danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład **MARTYNY WIĘCEK** w powstawanie publikacji określam jako 70%.

obejmował on: opracowanie koncepcji i metodologii badania, przeprowadzenie badania i nadzór nad jego uczestnikami, gromadzenie bazy danych, analiza statystyczna, opracowanie wyników oraz przygotowanie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. MARTYNY WIĘCEK.



.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 4.11.2022r

prof. dr hab. n. med. GRAŻYNA RYDZEWSKA-WYSZKOWSKA

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Low-FODMAP Diet for the Management of Irritable Bowel Syndrome in Remission of IBD**” *Nutrients* **2022, 14(21), 4562**; oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opracowanie koncepcji badania, nadzór merytoryczny, recenzja manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład **MARTYNY WIĘCEK** w powstawanie publikacji określam jako 70%.

obejmował on: opracowanie koncepcji i metodologii badania, przeprowadzenie badania i nadzór nad jego uczestnikami, gromadzenie bazy danych, analiza statystyczna, opracowanie wyników oraz przygotowanie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. MARTYNY WIĘCEK.

KIEROWNIK
Kliniki Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii
Centralnego Szpitala Klinicznego p.Św.
Józefa w Warszawie

.....
prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska
(podpis oświadczającego)