

Università degli Studi del Piemonte Orientale
“Amedeo Avogadro”



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

Dipartimento di Scienze e Innovazione Tecnologica

Corso di Laurea Magistrale in Biologia – Nutrizione e ambiente

TESI DI LAUREA:

**Uso della calorimetria indiretta in pazienti pediatrici
affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI):
trend del metabolismo basale a riposo nelle diverse fasi di malattia,
associazione con carenze nutrizionali e BMI.**

Relatore: Professoressa Flavia Prodam

Candidata: Alfonsi Alessia

Co-relatore: Dott. Enrico Felici

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'EF', located below the name of the co-supervisor.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Alfonsi Alessia', located below the name of the candidate.

Anno accademico: 2025/2026

A me stessa, a quel coraggio che mi ha accompagnata nei viaggi da sola, nei sacrifici e nei silenzi, insegnandomi a non smettere mai di credere in me stessa e a trovare, anche nei momenti più difficili, la forza di costruire il mio domani.

*“Tra vent’anni non sarete delusi delle cose che avete fatto,
ma da quelle che non avete fatto.*

*Allora levate l’ancora, abbandonate i porti sicuri,
catturate il vento delle vostre vele.*

Esplorate. Sognate. Scoprite.”

Mark Twain



*“Non esiste altra vittoria che essere sé stessi,
non esiste altro modo di essere sé stessi se non scegliere.
È finita la pace, l’accondiscendenza; c’è una nuova pace:
la consapevolezza.*

E alla fine, è un HAPPY END.”

Capitolo 1 - Introduzione alle malattie croniche intestinali (MICI)

1.1 Definizione della patologia.....	pag.9
--------------------------------------	-------

Capitolo 2- Le MICI in età pediatrica

2.1 Epidemiologia.....	pag.10
2.2 Eziopatogenesi.....	pag.12
2.2.1 fattori genetici.....	pag.13
2.2.2 fattori ambientali e alterazioni del microbiota.....	pag.14
2.2.3 sistema immunitario e infiammazione.....	pag.16
2.3 Manifestazioni cliniche.....	pag.17
2.4 Diagnosi.....	pag.21
2.4.1 Accertamenti laboratoristico-strumentali.....	pag.26
2.5 Fondamenti di terapia.....	pag.31
2.5.1 Corticosteroidi.....	pag.33
2.5.2 Farmaci biologici.....	pag.34

Capitolo 3- Malnutrizione e MICI

3.1 Definizione.....	pag.37
3.1.2 Malnutrizione acuta.....	pag.40
3.2 Complicanze della malnutrizione in età pediatrica.....	pag.41
3.3 Terapia nutrizionale.....	pag.42
3.3.1 Nutrizione enterale esclusiva e parziale.....	pag.45
3.3.2 Terapia dietetica.....	pag.46
3.4 Terapia di supporto.....	pag.51

Capitolo 4- Introduzione studio REE-MICI

4.1 Background e rationale.....	pag.52
4.1.1 REE e calcolo con calorimetria indiretta.....	pag.54
4.1.2 calcolo con formula di Schofield.....	pag.60
4.2 Materiali e metodi.....	pag.61
4.2.1 Criteri di inclusione ed esclusione.....	pag.62
4.2.2 Obbiettivi primari e secondari.....	pag.62
4.2.3 Dati Raccolti.....	pag.62
4.2.4 Strumento di raccolta dati.....	pag.64
4.2.5 Analisi statistica.....	pag.65
4.3 Risultati.....	pag.66
4.3.1 Analisi longitudinale	pag.69
4.4 Discussione.....	pag.71

Capitolo 5

5.1 Conclusioni.....pag.77

Bibliografia.....pag.79

Ringraziamenti.....pag.86

Capitolo 1- Introduzione alle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI)

1.1 Definizione della patologia

Le malattie infiammatorie croniche intestinali sono malattie del tratto gastrointestinale in costante aumento negli ultimi anni, in particolare in età pediatrica (1).

A seconda delle loro caratteristiche e del tratto intestinale interessato, si suddividono in:

-morbo (o malattia) di Crohn (MC): caratterizzata da un processo infiammatorio che può colpire in maniera discontinua tutto il tratto intestinale dalla bocca all'ano e che coinvolge tutti gli strati della parete dell'intestino;

-rettocolite ulcerosa (RCU): caratterizzata da un processo infiammatorio superficiale che interessa solo la mucosa intestinale, localizzato esclusivamente a livello del colon, che parte dal retto e si può estendere in maniera continuativa fino al ceco;

-colite indeterminata (IBD-U): termine riservato a quei casi in cui sono presenti aspetti clinici, endoscopici e anatomopatologici comuni sia al morbo di Crohn che alla rettocolite ulcerosa.

Sono patologie multifattoriali complesse, che tendono svilupparsi in soggetti geneticamente predisposti, caratterizzate dalla natura infiammatoria cronica del processo patologico e dalla recidivanza dei sintomi. (1)

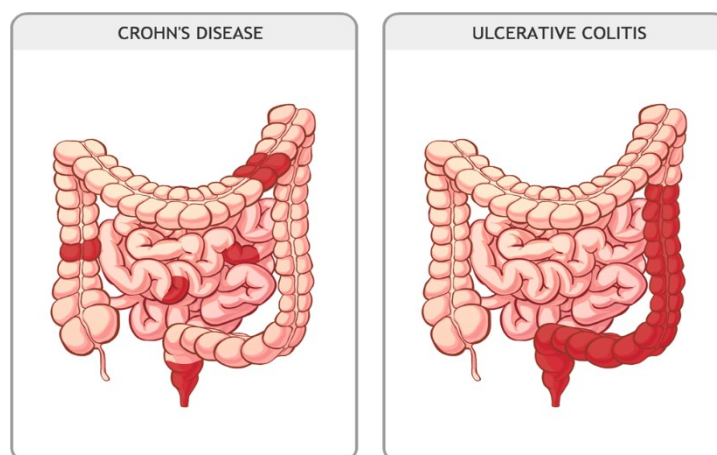


Figura 1: MC e RCU; immagini a confronto (1)

Capitolo 2 - Le MICI in età pediatrica

2.1 Epidemiologia

I dati sull'incidenza delle MICI provengono prevalentemente da casistiche del Nord America e del Nord Europa e risentono di alcune difformità nei limiti di età considerati e nei criteri diagnostici adottati. Almeno un quarto (ma in alcune casistiche anche il 40-50%) di tutti i casi di MICI esordisce nel bambino e nell'adolescente. L'incidenza della MC mostra un incremento temporale e attualmente si attesta su 4-4,5/100.000 casi/anno, mentre l'incidenza della CU si mantiene stabile su 2,1-2,2/100.000 casi/anno. In Italia le nuove diagnosi di CU (52%) superano quelle di MC (40%) (1).

Esistono differenze etniche, genetiche e geografiche nell'epidemiologia delle MICI. L'incidenza sembra aumentare nei Paesi in via d'industrializzazione e questo suggerisce che i fattori ambientali siano cruciali nel determinare lo sviluppo della malattia.

La distribuzione delle MICI per età ha un andamento bimodale con un picco nella seconda-terza decade e uno nella quinta-sesta decade di vita. Nel bambino circa il 6% di tutte le MICI esordisce prima dei due anni di vita e, mentre la MC mostra un importante aumento della frequenza dai 6 ai 12 anni, la CU e la CI restano costanti dopo i 3 anni di età (1).

Dati italiani dicono che il 57% delle diagnosi di MICI avviene tra i 6 e i 12 anni, il 20% ha i primi sintomi prima dei 6 anni di età e nel 2% dei casi la diagnosi è effettuata prima dei 2 anni di vita. L'età media di presentazione per la CU è 7,5 anni, per la CI 9,5 anni, sensibilmente inferiore rispetto a quella della MC (12,4 anni) (1).

L'attuale prevalenza stimata negli USA risulta essere di 100-200/100.000 bambini, mentre l'incidenza complessiva in età pediatrica risulta essere di 10/100.000 bambini. Secondo i dati epidemiologici più recenti, circa il 25% dei pazienti riceve una diagnosi di MICI prima dei 20 anni di età, il 18% prima dei 10 anni e il 4% prima dei 5 anni.

L'incidenza overall di MICI pediatriche per 100.000 anni-persona, in Europa varia da 0 a 21.3, mentre vengono prevalentemente segnalati 31-75 casi ogni 100.000 persone. La maggiore prevalenza di MC rispetto a RCU, in Canada e Nord America, non riguarda il nostro continente, dove vengono riportati più casi di RCU rispetto a MC (1).

Questa tendenza è stata confermata anche dal registro italiano delle MICI della Società Italiana di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP), in cui afferma che la diagnosi di MC riguarda il 44% dei bambini con MICI diagnosticati in Italia dal 2009(2).

La stratificazione per genere nel caso della MC mostra una maggiore prevalenza nei maschi, soprattutto nell'età prepubere; la prevalenza di RCU invece non varia a seconda che il paziente sia maschio o femmina (1).

2.2 Eziopatogenesi

Dal punto di vista eziopatogenetico, le MICI sono patologie multifattoriali. Sebbene non del tutto definita, l'ipotesi più verosimile prevede una complessa interazione tra predisposizione genetica, microbiota intestinale e altri fattori ambientali. L'intestino è costantemente stimolato sia da parte di agenti microbici che dagli antigeni assunti con la dieta; in condizioni fisiologiche, tale stimolazione favorisce una risposta infiammatoria controllata e autolimitantesi da parte del sistema immune mucosale.

Nei pazienti affetti da MICI si assiste alla perdita di questo sistema di autocontrollo che induce un'aberrante e spropositata reazione immunologica, capace di avviare l'iperattivazione e la proliferazione delle cellule immunitarie, con conseguente danno tissutale e sviluppo di uno stato infiammatorio cronico. Si ritiene che il cambiamento dei fattori ambientali avvenuto nella seconda metà del ventesimo secolo in Nord-America e in Europa, possa essere responsabile dell'aumento del numero dei pazienti affetti da IBD (3).

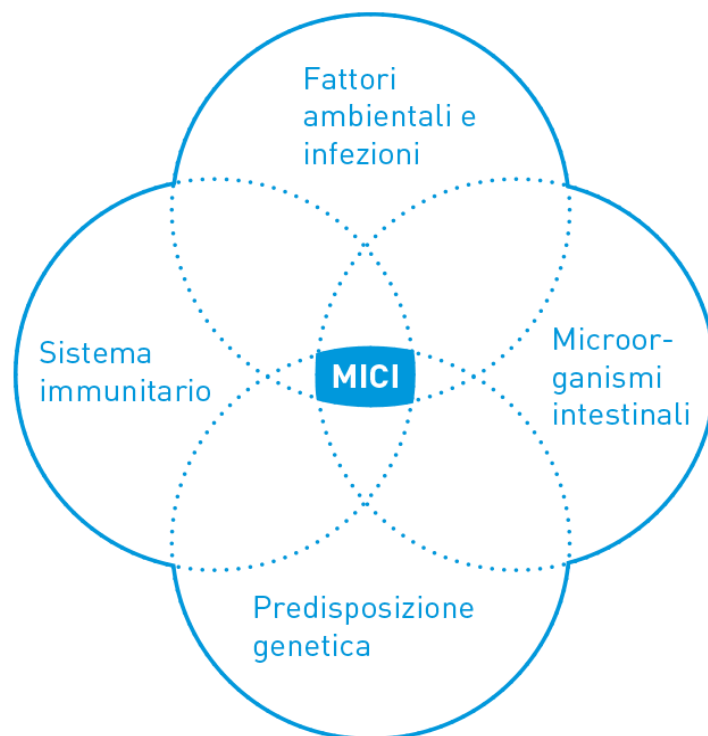


Figura 2: Schema dell'eziopatogenesi delle MICI (3)

2.2.1 fattori genetici

La predisposizione genetica è un fattore molto importante nello sviluppo di MICI, in particolar modo in età pediatrica e specialmente nelle forme ad esordio molto precoce sotto i 6 anni, dette anche “very early onset IBD” (VEO-IBD).

Sono state identificati circa 200 geni che potrebbero essere coinvolti, perlopiù prendendo parte nel processo della cascata infiammatoria che sfocia in autoimmunità intestinale ed extra-intestinale, o nelle immunodeficienze. La maggior parte delle MICI monogeniche ha alla propria base delle alterazioni genetiche (EPCAM, IL10, IL10RA/B, FOXP3, LRBA, SKIV2L, TTC37, TTC7A, XIAP, IPEX...) che modificano l'omeostasi immunitaria intestinale attraverso la distruzione della barriera epiteliale, l'eliminazione ridotta dei batteri da parte dei granulociti neutrofili, i fenomeni di iperinfiammazione o di autoinfiammazione o di disregolazione delle cellule T e B (3).

L'ereditarietà può quindi avere un ruolo quale uno dei diversi fattori che provocano l'insorgenza di MICI, ma non è una premessa obbligatoria: la predisposizione genetica deve sempre interagire con fattori ambientali, a cui il soggetto è esposto (es. virus, elementi inquinanti, dieta...) per il verificarsi della malattia.

2.2.2 Fattori ambientali e alterazione del microbiota

Tra i fattori che determinano tali cambiamenti, risultano essere ritenuti di maggiore importanza la dieta, l'inquinamento atmosferico e dell'acqua, le infezioni, i farmaci e lo stress. Tra i fattori ambientali, anche le più recenti evidenze (4) hanno confermato un'associazione con il fumo che sembra essere protettivo nei confronti della RCU e predisponente per la MC, e con l'appendicectomia, anche questa protettiva per la RCU. Coerentemente con la sempre più accreditata ipotesi igienica, diversi autori hanno riscontrato che l'esposizione precoce a fattori associati a uno stile di vita occidentale possano predisporre all'aumentata incidenza delle MICI, spiegando in questo modo la maggiore prevalenza nei paesi sviluppati rispetto a quelli in via di sviluppo. Ricordiamo tra questi l'esposizione precoce alle terapie antibiotiche, un minor contatto con antigeni virali e batterici, la sostituzione dell'allattamento materno con quello artificiale, gli elevati livelli di stress della società moderna e la dieta a più elevato consumo di grassi e povera di fibre (4).

Il **microbiota**, ovvero la popolazione di batteri che colonizza fisiologicamente il nostro intestino, è dimostrato oramai avere un ruolo centrale nelle patologie intestinali e in particolare nelle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI). Normalmente questi organismi vivono in eubiosi, ovvero secondo un bilancio armonico. Quando questo equilibrio si rompe si genera una disbiosi possibile fattore di rischio nell'insorgenza e nell'evoluzione della malattia di Crohn e della rettocolite ulcerosa. Diversi studi hanno mostrato come la correlazione tra microbiota alterato e MICI sia particolarmente evidente nei bambini. Uno studio della Dalhousie University (Canada) ha esaminato ad esempio la composizione batterica intestinale di venti bambini affetti da malattia di Crohn e di altri venti sani dimostrando come i piccoli con la patologia mostrassero più frequentemente disbiosi (4).

Normalmente questi organismi vivono in eubiosi, ovvero secondo un bilancio armonico. Quando questo equilibrio si rompe si genera una disbiosi possibile fattore di rischio nell'insorgenza e nell'evoluzione della MC e di RCU. Diversi studi hanno mostrato come la correlazione tra microbiota alterato e MICI sia particolarmente evidente nei bambini.

Uno studio della Dalhousie University (Canada) ha esaminato ad esempio la composizione batterica intestinale di venti bambini affetti da malattia di Crohn e di altri venti sani dimostrando come i piccoli con la patologia mostrassero più frequentemente disbiosi. Inoltre, è stato dimostrato che nei soggetti con MICI è presente una reazione anomala dei linfociti T, cellule del sistema immunitario, nei confronti del microbiota stesso: un'ulteriore conferma di come l'infiammazione possa essere legata proprio al rapporto che si instaura tra immunità e batteri che vivono nell'intestino (4).

Date queste premesse è ipotizzabile che una sempre maggiore conoscenza della relazione tra microbiota, intestino e sistema immunitario possa portare alla formulazione di precise indicazioni alimentari nel trattamento dei pazienti con malattia di Crohn o rettocolite ulcerosa (4).

2.2.3 Sistema immunitario e infiammazione

In aggiunta ai sistemi di difesa passivi (integrità delle giunzioni serrate dell'epitelio e film mucoso), gli elementi dell'immunità innata possono regolare la risposta ad antigeni luminali batteri, inducendo o fortificando l'attivazione della mucosa.

Il pattern di risposta autoimmune nella MC è prevalentemente Th1, che a sua volta porta alla produzione di TNF-alfa; nel caso della RCU è di tipo Th2 con elevati livelli di citochine IL-5 e IL-13.

Una volta attivatosi il processo infiammatorio, viene poi sostenuto da numerosi mediatori di tipo non specifico (leucotrieni, eicosanoidi, radicali liberi, IL-1, TNF-alfa) che rafforzano ulteriormente l'effetto lesivo della mucosa e la conseguente attivazione del sistema autoimmune (5).

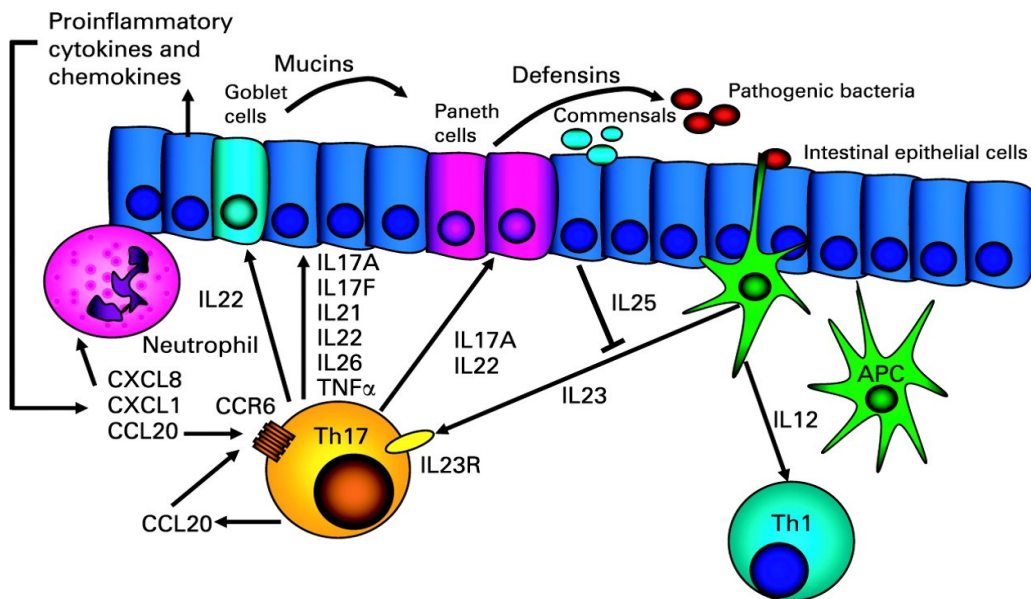


Figura 3: Pattern di risposta autoimmune nella MC (5)

2.3 Manifestazioni Cliniche

La MC si presenta come un processo infiammatorio cronico transmurale, che interessa l'intero sistema gastrointestinale, dalla bocca all'ano, con una distribuzione caratteristicamente segmentale. La malattia limitata all'intestino tenue si riscontra nel 38% dei casi, combinata con la localizzazione colica in un altro 38%, mentre la forma isolata colica si ha solo nel 20% dei casi. Va segnalata l'elevata frequenza (30-80%) delle localizzazioni prossimali (alte vie digestive) della malattia (6).

L'esordio della MC in età pediatrica presenta un decorso più impegnativo e con maggiore frequenza di riacutizzazioni rispetto all'adulto. Le possibili aggravanti dipendono dall'estensione e dalla localizzazione delle lesioni all'esordio e dal successivo sviluppo di complicanze stenotiche o fistolizzanti. Circa un terzo dei pazienti presenta una recidiva di malattia entro un anno dalla diagnosi. A 5 anni dall'esordio, un terzo dei pazienti è in remissione, un terzo presenta riacutizzazioni periodiche e un altro terzo presenta un'attività cronica della malattia. Il 36% dei pazienti circa deve ricorrere alla chirurgia entro 5 anni dalla diagnosi. Nei soggetti adulti la cui MC è manifestata nell'infanzia, l'altezza finale è spesso inferiore al proprio target. L'esordio della RCU e della CI è spesso determinato dalla presenza di diarrea ematica per più di due settimane, accompagnato da dolore addominale e sensazione di evacuazione incompleta (tenesmo). Meno frequenti risultano essere manifestazioni sintomatiche come: la perdita di peso (30%), l'anoressia (10%) e l'astenia profonda (10-15%). Dati italiani recenti segnalano un ritardo nella diagnosi di circa 6 mesi per la CU, di 10 mesi per la MC e di 9 mesi per la CI (6).

Le MICI rappresentano un importante problema di salute per il bambino/adolescente affetto e per la sua famiglia; diventa dunque di rilevanza fondamentale un impegno terapeutico e assistenziale per il pediatra e il gastroenterologo che ne condividono la presa a carico. La cronicità della malattia, l'alternarsi di periodi di benessere a momenti di riacutizzazione, la necessità di controlli clinici regolari, di ricoveri e terapie prolungate, sono elementi fondamentali da tenere in considerazione. Le MICI nel bambino, a differenza dell'adulto, oltre al controllo di eventuali riacutizzazioni e al mantenimento della condizione di remissione con minimi effetti collaterali, il ruolo del pediatra è anche quello di garantire una crescita adeguata e di regolare lo sviluppo puberale (7).

Le complicanze delle MICI in età pediatrica possono avere manifestazioni extra-intestinali e intra-intestinali (figura 4). Rispetto all'esordio della RCU, i sintomi della MC sono maggiormente variegati. Nell'80% dei casi, la malattia si esordisce con diarrea, dolore addominale, astenia accompagnata da perdita di peso (7).

Il dolore addominale è il sintomo più comune, spesso situato in zona periombelicale, la diarrea può non essere sempre presente, soprattutto quando la malattia coinvolge solo il piccolo intestino, ma se coinvolge anche il tratto del colon discendente, può diventare ematica. La comparsa di fistole perianali, ragadi, ascessi perianali, possono essere isolati o in associazione ai sintomi gastrointestinali.

L'arresto della crescita e di conseguenza un ritardo dello sviluppo puberale, possono precedere l'insorgenza di sintomi intestinali o dominare l'esordio della malattia. Circa il 40% dei pazienti affetti da MICI, presenta un arresto della crescita accompagnato da una sostenuta perdita di peso (7).

L'infiammazione del piccolo intestino, specialmente nelle forme a localizzazione ileale, è responsabile della riduzione della superficie di assorbimento, con conseguente deplezione del pool dei sali biliari, dell'assorbimento dei grassi ed enteropatia proteino-disperdente (condizione patologica in cui le proteine vengono perse in modo significativo attraverso l'intestino). Tutto questo determina a sua volta un incremento della spesa energetica basale secondaria all'infiammazione, alla comparsa della febbre e agli episodi di sepsi. Micro-sanguinamenti intestinali sono causa di anemia sideropenica.

Le manifestazioni extra-intestinali nella MC sono più frequenti nella malattia colica rispetto alla forma digiuno-ileale. L'andamento di queste manifestazioni tende a rispecchiare l'attività dell'infiammazione intestinale; in alcuni casi però l'evoluzione può essere indipendente e può richiedere una terapia specifica (8).

Artrite e artralgie costituiscono circa il 15% delle manifestazioni extra-intestinali, dove spesso tendono a precedere sintomatologie gastrointestinali. L'eritema nodoso (8-15%) e il pioderma gangrenoso (1-2%) sono le manifestazioni cutanee più frequenti (8).

Il primo è correlato all'attività della malattia intestinale ma può non riflettere necessariamente la gravità, il secondo invece ha uno sviluppo indipendente e richiede uno specifico trattamento. La colangite sclerosante primitiva è spesso associata alla RCU, ma è presente anche nelle forme di MC con localizzazione colica. L'insorgenza della malattia epatobiliare in circa il 50% dei casi, tende a precedere la comparsa dei sintomi gastrointestinali (8). In alcuni pazienti, sono inoltre stati riscontrati stati di ipercoagulabilità con trombocitosi, iperfibrinogenemia, aumento dei fattori V e VII della coagulazione e riduzione dell'antitrombina III. Tra le complicanze vascolari, la trombosi venosa profonda ed embolia polmonare.

	Colite ulcerosa (%)	M. di Crohn (%)	Colite indeterminata (%)
Intestinali			
Diarrea ematica	60	27	40
Dolore addominale	50	67	46
Sanguinamento rettale	47	17	50
Diarrea cronica	16	36	18
Tenesmo	10	3	11
Distensione addominale	3	3	5
Vomito	2	9	6
Sangue occulto fecale	2	5	4
Malattia perianale	3	15	5
Afte orali	2	10	2
Stipsi	1	2	1
Addome acuto	0,2	4	2
Fistole	0,4	7	0
Subocclusione	0,2	2	1
Extraintestinali			
Perdita di peso	21	50	17
Anemia	18	24	14
Astenia	6	18	11
Dolore articolare	7	23	7
Febbre	13	41	13
Anoressia	5	20	5
Malattia oculare	1	2	0

Figura 4: tabella dei sintomi intestinali ed extra-intestinali nelle MICI (8)

Sintomatologia Sistemica

Con l'evolversi dell'infiammazione si riduce la superficie assorbente dell'intestino, perciò si passa ad una sindrome da malassorbimento in cui siamo in carenza di carboidrati, lipidi, proteine (come l'albumina), vitamine e sali minerali. Il malassorbimento è causato da un numero elevato di scariche diarroiche giornaliere, che portano oltre che alla steatorrea, ad un calo ponderale. Il deficit nutrizionale, causato dal ridotto apporto dietetico per anoressia e auto-restrizione, può portare ad anemia microcitica o megaloblastica, edema, disidratazione ed infine ad alterazioni degli elettroliti, in particolar modo riduzione di calcio (possibile predisposizione all'insorgenza dell'osteoporosi.), di magnesio, e di potassio (ipokaliemia) (8).

Quando la malattia di Crohn colpisce i bambini uno dei sintomi sistemici più evidenti e frequenti è un ritardo di crescita dovuto a problemi di assimilazione dei cibi, talvolta la patologia può provocare anche un ritardo nella maturazione sessuale. A causa della complessità relativa alla gestione del trattamento delle MICI in età pediatrica, l'**equipe** della presa in carico sarà dunque **multidisciplinare**; includerà il pediatra, il gastroenterologo, il chirurgo pediatra, il nutrizionista o lo dietista e lo psicologo come figure base.

2.4 Diagnosi

Caratteristiche anatomo-patologiche

Le alterazioni anatomo-patologiche della MC provocano un'inflammazione cronica granulomatosa che interessa tutti gli strati della parete intestinale (dalla mucosa fino alla sierosa), e spesso si estende al mesentere e ai linfonodi regionali, sia nel caso in cui venga colpito l'intestino tenue, sia che venga interessato il colon. La mucosa intestinale viene colpita in modo discontinuo: segmenti di mucosa gravemente danneggiati si alternano ad altri in cui la mucosa ha un aspetto apparentemente normale, denominate aree saltate (skip areas). La lesione della mucosa porta ad un'inflammazione delle cripte (criptite) e di ascessi, che progrediscono dapprima in afte (aggregato di linfociti e plasmacellule), poi la lesione si estende in profondità dando luogo a piccole ulcere aftoidi focali, di solito localizzate a livello dei noduli di tessuto linfatico (9). Talvolta queste lesioni regrediscono; in altri casi, il processo infiammatorio evolve con l'infiltrazione e la proliferazione di macrofagi e di altre cellule infiammatorie, che occasionalmente formano dei granulomi non caseosi con cellule giganti multinucleate. Dal punto di vista microscopico l'identificazione dei granulomi è l'elemento diagnostico più utile per differenziare la MC dalle altre MICI e soprattutto dalla colite ulcerosa in cui tale reperto è assente. Nelle fasi più avanzate l'aspetto della mucosa si presenta nodulare ad "acciottolato", come risultato di un ispessimento della sottomucosa e della presenza di ulcere mucose lineari, disposte lungo l'asse longitudinale dell'intestino, alla base delle pliche mucose (9). Queste ulcere possono penetrare nella sottomucosa e nella muscolare e aderendo tra loro danno luogo alla formazione di canali intramurali tra le anse dell'intestino (fistole). La formazione di fistole entero-enteriche (comunicazioni tra le anse intestinali) è la conseguenza dell'inflammazione che penetra fino alla sierosa; le anse intestinali adiacenti tendono a aderire tra loro fino a costruire un conglomerato. Alla base di tutto c'è la reazione fibrinosa peritoneale, il peritoneo che reagisce producendo un liquido fibrinoso che provoca un'adesione delle anse intestinali, con conseguente formazione del conglomerato. La patologia si diffonde seguendo il percorso dei vasi linfatici e raggiunge i linfonodi mesenterici che spesso sono aumentati di volume. Come descritto l'inflammazione interessa tutto lo spessore della parete intestinale, fino a coinvolgere la sierosa ed il mesentere, spiegando in tal modo il caratteristico sviluppo di fistole.

Le fistole possono aprirsi tra anse intestinali adese, tra il colon e gli altri organi adiacenti, quali la vagina, la vescica, oppure raggiungere la cute o terminare a fondo cieco nel peritoneo o nel retro-peritoneo, circondati da anse intestinali adese o da tessuto infiammatorio (9).

Trattandosi di una flogosi trans-murale coinvolge tutte le tonache intestinali e ciò comporta un ispessimento, un restringimento e rigidità del lume intestinale; non potendo può svolgere le funzioni peristaltiche e di assorbimento (9).

Classificazione

In linea con quanto affermato dalla letteratura, la MC può essere classificata in base alla sua distribuzione gastrointestinale o in base al comportamento di essa nella fase di progressione nota anche come “Classificazione di Vienna”.

- **Classificazione in base alle aree colpite:** La malattia può essere classificata in base alle aree specifiche del tratto gastrointestinale maggiormente interessate dal disagio. Nel 1975 venne fatta questa classificazione conosciuta con il nome di classificazione di Farmer.

Andiamo ad individuare essenzialmente tre regioni (10):

- **Ileo-colite di Crohn:** variante che colpisce sia la parte terminale dell'intestino tenue (ileo) e la parte iniziale dell'intestino crasso, e rappresenta il 50% dei casi noti;
- **Ileite di Crohn,** si manifesta esclusivamente nell'ileo (ovvero l'ultima parte dell'intestino tenue che si collega all'intestino crasso), e rappresenta il 30% dei casi noti;
- **colite di Crohn,** colpisce esclusivamente l'intestino crasso; questa variante della malattia di Crohn può risultare particolarmente difficile da distinguersi dalla colite ulcerosa. Quest'ultima forma rappresenta il restante 20% dei casi noti. Talvolta la malattia di Crohn può causare l'infiammazione allo stomaco e alla prima parte dell'intestino tenue, chiamata duodeno e viene classificata come malattia di Crohn gastroduodenale.

- **Classificazione in base al comportamento in fase di progressione:**

La malattia di Crohn può essere anche classificata in base al suo comportamento in fase di progressione, infatti, come si può facilmente intuire, può evolvere in modi inaspettati e decisamente variabili. Questa classificazione, effettuata dalla revisione scientifica nel 1998 a Vienna, prende il nome di "classificazione di Vienna".

La malattia può presentarsi in tre categorie diverse:

- **stenosante,**
- **penetrante,**
- **infiammatoria.**

La tipologia stenosaante provoca un restringimento dei visceri che può portare ad una occlusione intestinale o alla modifica delle dimensioni delle feci. La malattia penetrante crea dei passaggi anomali (fistole) tra l'intestino e le altre strutture, come la pelle. La tipologia infiammatoria è la forma che si presenta più blanda e causa l'infiammazione della zona colpita senza causare stenosi o fistole (10).

La **classificazione di Vienna** prende in considerazione tre parametri fondamentali: l'età d'insorgenza (A), la localizzazione della malattia (L) e l'evoluzione della malattia (B) come elemento fenotipico dominante (figura 5).

Età alla diagnosi	A1 inferiore a 40 anni A2 superiore a 40 anni
Localizzazione	L1 ileale L2 colonica L3 ileocolica L4 alte vie digestive
Fenotipo	B1 non stenosaante, non fistolizzante B2 stenosaante B3 fistolizzante

Figura 5: Classificazione di Vienna per MC (10)

Nel 2003 fu avviata una revisione della classificazione di Vienna chiamata **revisione di Montreal**, non ha variato i tre parametri fondamentali (età della diagnosi, localizzazione, evoluzione), ma ha apportato importanti modifiche per ognuno di questi tre gruppi. La Classificazione di Montreal prende in considerazione un'età d'insorgenza più precoce, individuando una nuova categoria (A1) per la malattia con esordio prima di 16 anni, mentre (A2) ed (A3) diventano categorie riferite rispettivamente ai periodi 17-40 anni e superiore ai 40 anni (Figura 6).

Tale revisione ha premesso di superare i limiti della Classificazione di Vienna; uno di questi è rappresentato dal fatto che nella prima classificazione le localizzazioni (L1-L4) erano considerate in maniera isolata; la revisione di Montreal ha consentito, per l'appunto, di considerarle non più come aree lesionali isolate, ma anche associabili alle sedi di lesioni del tratto gastro-intestinale (10).

Età alla diagnosi	A1 inferiore a 16 anni A2 compresa tra 17 e 40 anni A3 superiore a 40 anni
Localizzazione	L1 ileale L2 colonica L3 ileocolica L4 isolata alle alte vie digestive*
Fenotipo	B1 non stenosante, non fistolizzante B2 stenosante B3 fistolizzante p patologia perianale **

* L4 è un modificatore ulteriore che si aggiunge a L1-L3 in caso di concomitante interessamento delle alte vie digestive.
** "p" viene aggiunto a B1-B3 in caso di concomitante patologia perianale.

Figura 6: Classificazione di Montreal per MC (10)

Diagnosi MC

La MC essendo caratterizzato da una molteplicità di sintomi aspecifici può entrare in diagnosi differenziale con altre patologie in quanto presenta sintomi comuni. Infatti, molto importante è differenziare la MC dalla colite ulcerosa e dall'appendicite. Pertanto, la diagnosi si basa su una valutazione globale di tutti i sintomi clinici in combinazione agli esiti ottenuti da indagini laboratoristiche e di immagine, che singolarmente non sarebbero sufficienti a identificare con sicurezza la malattia (10). L'esame in grado di fornire una diagnosi più precisa è l'esame istologico attraverso la biopsia della mucosa intestinale prelevata durante l'endoscopia.

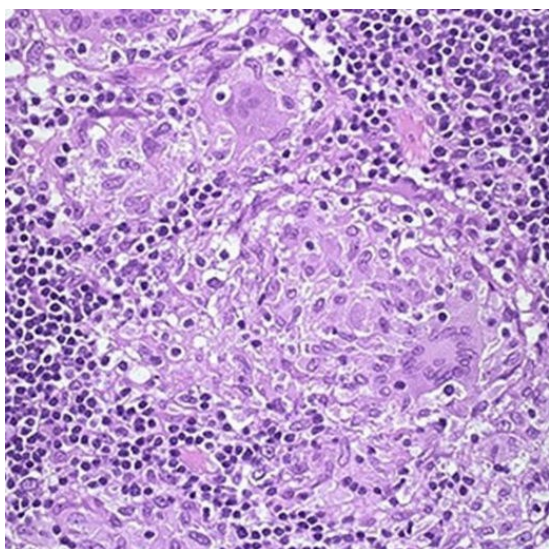


Figura 7: Sezione istologica della mucosa intestinale affetta da MC (10).

Gli esami di laboratorio generalmente richiesti sono quelli che ci forniscono indicazioni sul livello di infiammazione, tra questi troviamo (10):

- ✓ la velocità di eritrosedimentazione (VES),
- ✓ la proteina C reattiva (PCR),
- ✓ l' α 1-glicoproteina acida,
- ✓ il fibrinogeno,
- ✓ la leucocitosi neutrofila,
- ✓ l'anemia sideropenica.

Altro elemento caratteristico della patologia è un elevato numero di globuli bianchi. L'aumento di questi indici rappresenta la prima conferma del sospetto clinico di MC.

2.4.1 Accertamenti laboratoristico-strumentali

La diversa localizzazione delle lesioni comporta l'utilizzo di una combinazione di tecniche diagnostiche (11):

- **Ecografia addominale:** generalmente è il primo esame diagnostico che viene richiesto al fine di escludere per esempio patologie ginecologiche che si manifestano con dolore nei quadranti inferiori dell'addome e nella pelvi. In uno stato precoce della malattia è in grado di evidenziare, qualora sia presente, un ispessimento della parietale tipico del Morbo nell'ultima ansa ileale. Può inoltre identificare la presenza di fistole.
- **Tecniche endoscopiche:** tra di esse distinguiamo: la gastroduodenoscopia e la colonscopia, le quali vengono utilizzate quando la sede sospetta della malattia è raggiungibile e non siamo in presenza di stenosi.
- **Tecniche radiologiche:** utilizzate per studiare la malattia quando non è raggiungibile endoscopicamente. Quando si ha un sospetto della malattia di Crohn si esegue il clisma del tenue. Questa tecnica consiste nel somministrare il mezzo di contrasto tramite un sondino naso-gastrico prima di procedere con le radiografie. Questo esame è poco tollerato dai pazienti.
- **Entero-TAC:** in grado di esaminare l'intestino in modo approfondito, eseguendo molteplici radiografie a visione millimetrica in senso orizzontale osservando l'intestino all'alto verso il basso in modo tale da identificare anche la più piccola lesione. Svantaggio di questa tecnica è l'elevata quantità di radiazioni emanate. L'esame può essere svolto somministrando il liquido di contrasto per via orale (enterografia) o attraverso una sonda (enteroclisma).
- **Risonanza Magnetica Nucleare:** tecnica recente e molto accurata ci permette di avere informazioni sul grado di infiammazione dell'intestino e permette di evidenziare eventuali aumenti di spessore delle pareti intestinali, che costituiscono un segnale iniziale della malattia. Inoltre, tra le caratteristiche positive troviamo la non invasività, l'assenza di radiazioni ionizzanti, l'elevata panoramicità con possibilità di valutare contemporaneamente il tenue ed il colon-retto, l'elevato contrasto tissutale. Proprio per queste caratteristiche si ritiene che possa rappresentare un elemento diagnostico ideale per seguire i vari stadi infiammatori in pazienti recidivanti sia pediatrici che adulti.

Infine, risulta opportuno, dopo aver effettuato una diagnosi certa, calcolare l'indice di attività della MC (Crohn disease activity index, CDAI) che ci fornisce indicazioni sulla gravità della malattia quantificandone il grado, attraverso la compilazione di un questionario settimanale rispondendo a tutti i quesiti riportati nella tabella sottostante (figura 7) (12).

-Numero di scariche diarroiche/1 settimana	x 2
-Episodi di dolori addominali/giorno/1 settimana (0= nessuno, 1= lieve, 2= moderato, 3= severo)	x 5
-Stato generale di salute/giorno/1 settimana (0= ottimo, 1= buono, 2= discreto, 3= cattivo, 4= pessimo)	x 7
-Numero delle singole complicanze/1 settimana 1)Artrite o artralgie, 2) lesioni cutanee e del cavo orale, 3) irite o uveite, 7) lesioni perianali, 5) fistole enteriche, 6) febbre > 38°C	x 20
-Uso di antidiarroici (0= no, 1= si)	x 30
-Massa addominale (0= no, 2= dubbia, 5= si)	x 10
-Anemia (47 meno Ht, nell'uomo o 42 meno Ht, nella donna)	x 6
Peso corporeo (100 x 1 meno peso reale/peso standard)	x 1
Malattia in fase severa = CDAI > 450	
Malattia in fase attiva = CDAI 150-450	
Malattia in fase quiescente = CDAI < 150	

Figura 8: Tabella di riferimento per indice CDAI (Crohn disease activity index) (12)

L'indice numerico si ottiene sommando i numeri ottenuti da ciascuna risposta. Attraverso l'utilizzo di questo indice, abbiamo la possibilità di identificare il grado di gravità della patologia e consente così di delineare una terapia farmacologica adeguata, preventiva in caso di possibili peggioramenti (12).

Diagnosi RCU

La diagnosi di CU emerge da una valutazione che include elementi clinici, anamnestici, laboratoristici, endoscopici e istologici. Occorre anzitutto escludere processi infettivi concomitanti e, se di MICI si tratta, distinguere a quale delle tre forme (CU, CI o MC) ci si trova di fronte. Oltre alla storia personale, vanno indagati l'anamnesi familiare, lo sviluppo puberale, un eventuale difetto di crescita e la presenza di malattia perianale (quest'ultima più indicativa di MC). Importante la registrazione di peso, altezza e velocità di crescita.

Sanguinamento con emissione di feci compatte può suggerire la presenza di ragadi anali. L'età del bambino è rilevante: nel bambino piccolo occorre considerare l'enterite necrotizzante, l'enterocolite da Hirschsprung e la colite allergica. Nel bambino più grande e nell'adolescente sono più frequenti le enterocoliti infettive da Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia, Aeromonas, alcuni ceppi di E. coli, Giardia lamblia ed Entamoeba histolytica. Anche la tubercolosi va considerata nella diagnosi differenziale (13). L'iniziale valutazione di laboratorio include esami ematochimici e coproculture. Frequenti la leucocitosi neutrofila, l'anemia microcitica sideropenica e la trombocitosi. VES e PCR possono essere elevate nelle fasi di attività della malattia, ma sono poco sensibili e presenti anche in altre forme infettive virali o batteriche. La loro normalità non esclude la presenza di una significativa infiammazione della mucosa. Nel 60% dei bambini con CU si rileva un incremento della PCR (100% nella MC) e nel 23% un'elevazione della VES (85% nella MC) (14). L'utilizzo della calprotectina fecale è un segno relativamente aspecifico di infiammazione intestinale, ma è in grado di cogliere un'infiammazione mucosale non ancora clinicamente evidente e può essere utile nel follow-up della malattia. Gli anticorpi perinucleari anticitoplasma dei neutrofili (p-ANCA) si ritrovano nel 40-80% dei soggetti con CU e solo nel 10-27% di quelli con MC. Nel bambino la sensibilità per CU è del 57% e la specificità del 92%. Sono esami in grado di orientare la diagnosi ma non sono in assoluto sufficienti a discriminare tra CU e MC (14). La diagnostica strumentale è più semplice che nella MC, in quanto il colon, completamente esplorabile endoscopicamente e la lesione istologica, limitata alla mucosa e sottomucosa, è perfettamente riconoscibile attraverso le biopsie endoscopiche. Le tecniche radiologiche (Rx, TAC, entero-RM, ecografia) hanno un ruolo di approfondimento o sono in alternativa alla colonscopia quando sia controindicata nelle fasi iperacute (14).

Le metodiche per diagnosticare e monitorare la colite ulcerosa (14):

- **Colonscopia con visualizzazione dell'ileo e con biopsie intestinali**: serve a valutare lo stato della mucosa intestinale e l'estensione di malattia. Le biopsie tramite l'esame istologico servono a valutare se, a livello microscopico, ci sono aspetti tipici dell'infiammazione acuta e cronica (ad esempio, alterazioni strutturali del tessuto, infiltrati di globuli bianchi). È essenziale per la diagnosi e per il monitoraggio periodico.
- **Cromo-endoscopia digitale o con coloranti *in vivo***: sono tecniche aggiuntive in corso di colonscopia che permettono di visualizzare con maggior dettaglio le aree sospette per displasia del colon nei pazienti con una malattia di lunga durata.
- **Calprotectina fecale**: indicata come esame di primo livello in pazienti con diarrea e dolore addominale. La sua presenza ad alta concentrazione nelle feci aumenta il sospetto che si tratti di una rettocolite ulcerosa. L'utilizzo più importante di questo biomarcatore è poi il monitoraggio della malattia e la valutazione di risposta alle terapie in modo non invasivo.
- **Rx addominale**: nei casi gravi dà una indicazione sulla sede e l'estensione di malattia e sull'eventuale sviluppo di complicanze, viene solitamente eseguita in regime di urgenza in Pronto Soccorso.
- **Ecografia addominale con studio delle anse intestinali**: permette di valutare la parete intestinale in maniera non invasiva. Indicata come esame di primo livello in pazienti con sospetta malattia infiammatoria cronica intestinale. Trova importante applicazione nel monitoraggio e nella valutazione della risposta alle terapie in modo non invasivo (14).

Il quadro endoscopico mostra un'inflammatione continua che risale dal retto fino a coinvolgere tutto il colon nei casi più gravi con ulcerazioni, emorragia, edema e aspetti rigenerativi della mucosa con pseudopolipi solitamente sessili. L'esplorazione deve includere tutto il colon e la parte terminale dell'ileo (14). A differenza dell'adulto dove la RCU è tendenzialmente localizzata nel colon sinistro, solo il 5-10% dei bambini ha una proctite isolata, il 20% ha una malattia del colon sinistro e il 43-90% una pancolite. Nel corso degli anni si assiste a una estensione prossimale dell'interessamento colico nel 29-60% dei pazienti. Il retto può essere relativamente risparmiato nel 4% dei casi (14)

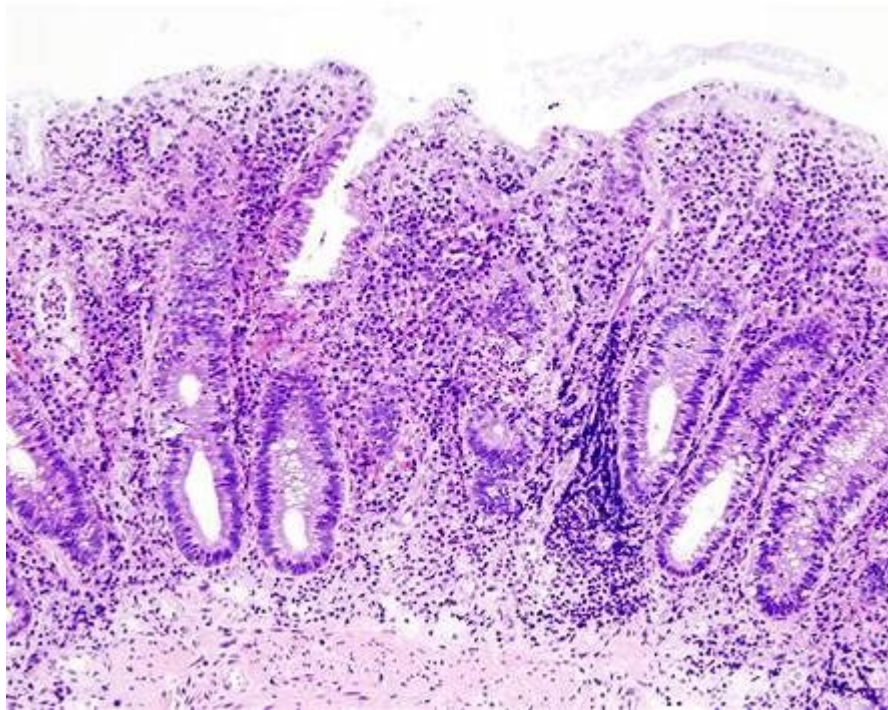


Figura 9: Sezione istologica della mucosa colica affetta da RCU (14)

2.5 Fondamenti di terapia

Essendo tuttora sconosciuta l'esatta patogenesi di MICI, non esiste un trattamento in grado di colpire all'origine il fattore causale che determini una completa guarigione dalla malattia, pertanto, le terapie odierne si basano principalmente sull'inattivazione del sistema immunitario (15).

Le MICI, essendo malattie croniche, richiedono in genere cure mediche per tutta la vita. Molteplici vie infiammatorie sono attive contemporaneamente nella mucosa intestinale, pertanto, bloccarle singolarmente, come si pratica attualmente con monoterapie mirate, come la somministrazione di farmaci biologici, potrebbe non essere sufficiente per ottenere un controllo adeguato sull'infiammazione.

La guarigione endoscopica è stata proposta come l'obiettivo finale da perseguire, poiché ha dimostrato migliori risultati a lungo termine sia nella MC che nella RCU. I benefici associati alla guarigione istologica sono stati riconosciuti anche in termini di riduzione della ricaduta clinica.

La linea terapeutica primaria si basa sulla somministrazione di farmaci antinfiammatori che hanno il duplice obiettivo di controllare l'infiammazione durante i periodi di riacutizzazione e prolungare la fase di remissione (15).

L'intervento chirurgico invece, si rivela indispensabile quando la terapia farmacologica è inefficace nel mantenere sotto controllo la patologia. In generale, si ricorre alla chirurgia in misura maggiore nei pazienti con MC piuttosto che in quelli con RCU.

Un approccio dinamico, basato sull'uso di terapie combinate e sequenziali, potrebbe rappresentare, nel prossimo futuro, un modo per migliorarne l'efficacia, insieme alla scoperta di nuovi meccanismi d'azione, ai progressi della medicina personalizzata e all'implementazione di nuovi target e strategie terapeutiche (15).

Terapia Farmacologica

La terapia medica farmacologica disponibile attualmente per le MICI include antinfiammatori come mesalamina o sulfasalazina, antibiotici, corticosteroidi, immunomodulatori e farmaci biologici, utilizzati singolarmente o in combinazione. Ogni strategia di trattamento comporta il rischio di effetti avversi e potrebbe non gestire adeguatamente la malattia del paziente.

In uno studio di riferimento le classi di farmaci incluse nella ricerca erano corticosteroidi (es. budesonide, prednisone), immunomodulatori (es. azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato), antinfiammatori (es. mesalamina, sulfasalazina), antibiotici (es. rifaximina), e farmaci biologici (ad es. infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, ustekinumab, vedolizumab).

Secondo quanto concerne i risultati emersi (15), essi suggeriscono come le terapie comunemente utilizzate non siano correlate a un aumento del rischio di infezioni gravi nei primi mesi di trattamento.

Uno dei principali problemi associati alle terapie biologiche è il notevole tasso di perdita di risposta secondaria, che impedisce a molti pazienti di raggiungere una remissione stabile e duratura e, quindi, li espone alla progressione del danno associata all'attività della malattia. In effetti, non è stato dimostrato se un farmaco più efficace nell'indurre la remissione sarà anche più efficace nel mantenerla a lungo termine (15).

L'idea generale qui suggerita è che il trattamento delle MICI deve essere migliorato non solo acquisendo nuovi farmaci con diversi meccanismi d'azione, ma anche sviluppando nuove strategie terapeutiche per ottimizzare l'efficacia.

2.5.1 Corticosteroidi

I farmaci a base di cortisone nelle MICI sono utilizzati per trattare le fasi attive e includono **corticosteroidi sistemici** come il prednisone e il prednisolone (per via orale) e idrocortisone o metilprednisolone (per via endovenosa), oltre a farmaci a base di budesonide o idrocortisone per trattamenti locali. Questi farmaci sono efficaci per ridurre lo stato infiammatorio, tenendo sotto controllo le riacutizzazioni e mantenendo lo stato di remissione della malattia.

- **prednisone e prednisolone:** farmaci a somministrazione orale, usati in caso di stati di malattia da moderata a grave;
- **idrocortisone e metilprednisolone:** solitamente somministrati per via endovenosa in caso di forme più gravi;
- **budesonide:** può essere usato per via orale (es. Budenofalk) o rettale (es. schiuma rettale) per trattare la RCU e MC;
- **idrocortisone:** può essere utilizzato anche in formulazioni rettali per la RCU (16).

In alcuni casi, per ridurre la necessità di assunzione di corticosteroidi a lungo termine, viene somministrata l'Azatioprina, farmaco antimetabolita e immunosoppressore. Il suo meccanismo d'azione si basa sull'interferenza con la sintesi degli acidi nucleici nelle cellule del sistema immunitario, inibendo la proliferazione dei linfociti attivati; riducendo la proliferazione di eventuali anticorpi e la risposta immunitaria immuno-mediata. È particolarmente utile nelle diagnosi di MC e RCU perché aiuta a mantenere lo stato di remissione della malattia (figura 9) (16).



Figura 10: Azatioprina- Struttura Chimica (16)

2.5.2 Farmaci Biologici

Sono considerati farmaci biologici tutti quei medicinali che contengono uno o più principi attivi prodotti o estratti da un sistema biologico. Sono molecole proteiche complesse, prodotte in laboratorio all'interno di sistemi viventi (come le cellule).

La struttura molecolare dei farmaci biologici è molto più grande e complessa dei farmaci di sintesi chimica, e rappresenta una diversa stabilità del prodotto finale e profilo delle impurezze (17). I processi di produzione spesso si caratterizzano dall'uso di sistemi viventi con la possibilità di variazioni strutturali rilevanti nel prodotto finale, che possono dar luogo a differenze importanti a livello immunogenico. Le categorie che fanno parte dei farmaci biologici sono: ormoni, enzimi, emoderivati, sieri, vaccini, immunoglobuline, allergeni, anticorpi monoclonali.

I farmaci biologici si possono dividere in due tipologie, sulla base del processo di produzione:

- Farmaci biologici classici che vengono ottenuti utilizzando processi estrattivi da materiale di partenza biologica non necessariamente purificata. Tale materiale può essere costituito da colture di cellule procariote e eucariote non modificate, plasma, prodotti naturali (derivati da tessuti vegetali, animali o umani).
- Farmaci biotecnologici sono un sottoinsieme dei farmaci biologici. Differenziano dal processo di produzione. Si ottengono mediante processi di estrazione e purificazione di substrati cellulari con tecnologie di ingegneria genetica di DNA ricombinante (inserzione del gene di interesse o modifica tramite fusione cellulare, linee continua, monoclonali) (17).

I farmaci biologici usati nel trattamento delle MICI, rappresentano una classe di terapie che interviene sul sistema immunitario bloccando la cascata pro-infiammatoria che innesca l'attivazione e la proliferazione dei linfociti T a livello intestinale ristabilendo un equilibrio tra messaggi pro e antinfiammatori.

I 7 principali farmaci biologici che mostrano effetto nelle MICI sono anticorpi monoclonali. Nei pazienti con MC e CU si verifica un aumento delle citochine pro-infiammatorie come IL-1, IL-6, IL-8, IL-23, e TNF-ALFA (17). Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol e Golimumab sono anticorpi monoclonali anti TNF- α , Natalizumab e Vedolizumab sono integrine antagonisti, Ustekinumab interleuchina antagonisti.

I primi farmaci prescritti quando un paziente comincia terapia biologica sono gli inibitori del TNF (17). Sono i più accessibili e spesso i meno costosi, ed hanno una storia più lunga di evidenza clinica perché sono stati più a lungo a disposizione.

Solitamente, vengono somministrati per via endovenosa e sottocutanea.

Infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico murino/umano (di cui 25% è una sequenza di topo) IgG1 contro il TNF- α . Creato alla fine degli anni 80 si è dimostrato efficace nel ridurre l'infiammazione intestinale nel Malattia di Crohn (16). La FDA (Food and Drug Administration – Agenzia per gli alimenti e i medicinali) l'ha approvato nel 1998. È il primo inibitore del TNF approvato, utilizzato nel trattamento dell'Artrite Reumatoide, Spondilite Anchilosante e Malattia di Crohn. Nel trattamento di quest'ultimo viene somministrato per via endovenosa, per un periodo non inferiore a due ore (18).

Adalimumab è un anticorpo monoclonale IgG1 anti-TNF completamente umanizzato. Poiché adalimumab non contiene una sequenza peptidica di topo, si prevede che sia meno immunogenico e tollerabile di infliximab.

È il primo anticorpo monoclonale interamente umano che si lega specificamente al TNF- α e blocca la sua interazione con i recettori TNF endogeni per modulare l'infiammazione. Viene utilizzato nel trattamento dell'Artrite Reumatoide, Artrite Psoriatice, Malattia di Crohn e Colite Ulcerativa. Approvato dal FDA nel 2002, Adalimumab ha dimostrato efficacia in pazienti con la Malattia di Crohn come terapia alternativa per i pazienti che hanno perso la reattività o sviluppato intolleranza all'infliximab, comunque inferiore a esso (18).

Nataluzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG4, inibisce l'integrina alfa 4 umana, di integrina Alfa4 Beta1 e l'integrina Alfa4 Beta7. Viene utilizzato come fattore immunologico nel trattamento della Sclerosi Multipla Ricadente-Remittente e della Malattia di Crohn. Ha ricevuto l'approvazione della FDA nel 2004 per il trattamento della MC come il primo antagonista del recettore integrina. Si somministra per infusione endovenosa ogni 28 giorni (18).

Ustekinumab è un anticorpo immunoglobulinico monoclonale completamente umano che prende di mira la subunità P40 condivisa dell'interleuchina IL-12 e IL23. Approvato nel 2009 dal FDA inizialmente per il trattamento della Psoriasi a Placche e dell'Artrite Psoriasica, successivamente per il trattamento della Malattia di Crohn da moderatamente a gravemente attiva nei pazienti adulti che erano intolleranti o nei casi in cui la malattia non rispondeva al trattamento con immunomodulatori o corticosteroidi (18).

Antagonisti di interleuchine: quest'ultime sono citochine che svolgono un ruolo importante nel sistema immunitario. IL-12 e IL-23 aiutano nell'attivazione e la differenziazione delle cellule Natural Killer e T-CD4+ linfociti, entrambi agiscono positivamente sull'infiammazione. Interleuchina antagonisti sono la classe più recente di farmaci biologici nel trattamento del IBD (19).

Capitolo 3- Malnutrizione e MICI

3.1 Definizione

Parlando di MICI in età pediatrica si deve necessariamente tener conto degli aspetti nutrizionali e dietetici legati sia alla malattia sia al delicato periodo di sviluppo.

Pur non riscontrando, oggigiorno, gravi deficit nutrizionali e quadri eclatanti di scarso accrescimento e ritardato sviluppo puberale, come si verificava in passato, i bambini e gli adolescenti affetti da MICI possono comunque, più degli adulti, andare incontro a deficit nutrizionali (20).

La malnutrizione può manifestarsi sia nel MC sia nella RCU; prevalentemente nel MC poiché può colpire qualsiasi tratto dell'apparato gastrointestinale ma principalmente l'intestino tenue deputato all'assorbimento dei nutrienti. I meccanismi alla base della malnutrizione nelle malattie infiammatorie intestinali includono ridotta assunzione di cibo, dovuta ai sintomi spesso associati (nausea, vomito e dolore addominale); malassorbimento o perdita di nutrienti attraverso il tratto gastroenterico; aumento del fabbisogno energetico dovuto al processo infiammatorio che interessa la mucosa intestinale e, più raramente, a fattori iatrogeni (es. interventi chirurgici pregressi).

La valutazione dello stato nutrizionale e la necessità di una terapia nutrizionale di supporto giocano un ruolo fondamentale nel trattamento dei bambini con MICI (20). L'approccio nutrizionale rappresenta dunque una valida alternativa terapeutica.

In generale, il fabbisogno energetico nei pazienti con MICI è simile a quello della popolazione sana, pertanto, l'apporto dovrebbe essere in linea con quest'ultimo. A chiarimento di questa affermazione ci si pone i seguenti due quesiti: in primo luogo, se il fabbisogno energetico è alterato nei pazienti con MICI rispetto agli individui sani, e in secondo luogo se esso varia in base all'attività di malattia.

È verosimile un aumento dell'attività metabolica in momenti di riacutizzazione della MICI rispetto alla fase di remissione, considerando che i sintomi sistemici associati (febbre e tachicardia) sono comuni. Tuttavia, è probabile che un aumento del metabolismo basale sia compensato dalla riduzione dell'attività fisica (20).

Una significativa riduzione dell'apporto dietetico è comune nella MICI acuta e può determinare un bilancio energetico negativo, innescando un quadro di malnutrizione.

Il fabbisogno proteico è maggiore nella fase attiva di malattia, per cui gli apporti vanno incrementati a 1/1.2 g/kg/giorno nei bambini (fascia di età compresa tra i 3 e 10 anni), rispetto ai 0.86/0.9 g/kg/giorno raccomandati per la popolazione di bambini sana, ai quali si può fare riferimento durante la fase di remissione (20). Il grado del catabolismo proteico dovuto alla malattia infiammatoria induce una riduzione della massa magra a favore di quella grassa con una tendenza all'obesità. Questo può accadere a causa di un'assunzione alimentare insufficiente, di un aumento della velocità di turnover proteico e della perdita intestinale di nutrienti durante le fasi di riacutizzazione o per effetto della terapia farmacologica. I corticosteroidi aumentano la dispersione proteica nei bambini e negli adulti con MC (20). Una soluzione potrebbe rivelarsi la somministrazione di formule a composizione elementare o polimerica per gestire un quadro di MC o, in alternativa, come terapia di supporto nutrizionale poiché contribuisce a ridurre la proteolisi e a preservare e incrementare la massa magra sia nella popolazione pediatrica che in quella adulta.

Per quanto riguarda il fabbisogno di micronutrienti, come prima raccomandazione, si consiglia di attenersi ai livelli di assunzione di riferimento indicati all'interno dei **LARN** (livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana) (20).

I pazienti dovrebbero essere sottoposti a screening periodici per identificare precocemente eventuali deficit, in quanto sono molto comuni in presenza di MICI. Dovrebbe essere instaurato anche un supporto a base di integratori multivitaminici e oligoelementi per garantire la copertura del fabbisogno (21).

Due cause accertate alla base di eventuali stati carenziali di micronutrienti sono il malassorbimento intestinale e un'assunzione dietetica ridotta per anoressia associata all'attività di malattia. È importante sottolineare come nei risultati delle analisi di laboratorio inerenti ai livelli ematici di vitamine e oligoelementi, molti valori plasmatici o biomarcatori rilevati fossero proteine reattive di fase acuta.

Le loro concentrazioni sieriche, pertanto, possono aumentare o diminuire come conseguenza della risposta infiammatoria. Per esempio, ferritina e rame aumentano, mentre folati, selenio e zinco tendono a ridursi durante lo stato di infiammazione (22).

Un supplemento multivitaminico giornaliero può correggere la maggior parte degli stati carenziali, ma non è garanzia di sicurezza, soprattutto nel lungo termine; ferro, zinco e vitamina D richiedono probabilmente specifici schemi di sostituzione.

Possibili complicanze dovute a carenza di micronutrienti sono anemia, compromissione della crescita e fragilità ossea.

Tutti i pazienti con MICI, indipendentemente dall'età, devono essere sottoposti a screening per la presenza di anemia, di cui la tipologia principale è quella sideropenica (22). L'anemia è considerata la manifestazione extra intestinale più frequente, in grado di complicare il decorso di RCU e di MC. La supplementazione di ferro è raccomandata in tutti i pazienti con MICI in presenza di accertata carenza del minerale: l'obiettivo è la normalizzazione dell'emoglobina.

Quando eseguita per bocca, dovrebbe essere considerata come trattamento di prima linea nei pazienti con lieve anemia e la cui malattia sia clinicamente inattiva. L'integrazione per via endovenosa dovrebbe invece essere somministrata come terapia primaria in presenza di MICI in fase attiva, di pregressa intolleranza al ferro per bocca e di emoglobina inferiore a 100 g/L (22).

3.1.2 Malnutrizione

Come riportato nei capitoli precedenti, la fisiopatologia delle malattie infiammatorie croniche intestinali è descritta da un quadro di flogosi intestinale che altera la capacità dell'intestino di assorbire macro e micronutrienti. Questa situazione può portare ad una problematica molto frequente nelle MICI, vale a dire la malnutrizione (23).

La malnutrizione è una complicanza presente nel 65-75% dei pazienti con MC e nel 18-62% in pazienti con RCU ed origina da diverse cause:

- **Aumento del fabbisogno energetico:** dovuto a febbre, ascessi, infezioni, terapia steroidea;
- **Inadeguato introito energetico:** dovuto ad anoressia, alterazione dello stato psicologico, farmaci, occlusione intestinale, nausea, vomito. L'anoressia è causata dalla paura del paziente di subire la comparsa dei sintomi gastrointestinali in seguito all'assunzione di cibo o da una situazione di digiuno prolungato in seguito ad ospedalizzazione o diete particolarmente restrittive;
- **Malassorbimento:** dovuto a resezioni intestinali, stati infiammatori, fistole, alterazioni della microflora intestinale;
- **Farmaci,** per le interazioni farmaco-nutriente;
- **Aumentate perdite:** in quanto possono essere presenti emorragie, perdita di proteine (enteropatia protido disperdente), perdita di zinco, magnesio, calcio, selenio, vitamine, dispersione di sali biliari (23).

3.2 Complicanze della malnutrizione in età pediatrica

La malnutrizione calorico-proteica porta in età pediatrica e adolescenziale ad un rallentamento della crescita, con rischio di permanenza di bassa statura in età adulta.

Questa condizione, se mantenuta nel tempo, comporta ad una serie di conseguenze sullo stato nutrizionale e implicazioni durante la vita adulta come:

- Perdita di peso;
- Sarcopenia;
- Indebolimento del sistema immunitario e rischio maggiore di infezioni;
- Rallentata guarigione dalle ferite;
- Alterazione della funzionalità e motilità intestinale;
- Osteoporosi/osteomalacia;
- Deficit di micronutrienti (24).

A questo punto gli obiettivi terapeutici possono essere schematizzati in:

- ✓ Correggere eventuali deficit nutrizionali;
- ✓ Prolungare i periodi di remissione;
- ✓ Migliorare la qualità di vita;
- ✓ Favorire la crescita in età pediatrica;
- ✓ Ridurre l'infiammazione e attenuare la sintomatologia;
- ✓ Raggiungere un timing ottimale per l'opzione chirurgica;

Tramite diversi studi è stata anche trovata una correlazione tra obesità e MICI. La sua prevalenza varia in base ai paesi, interessando il 32,7% in una coorte di 581 pazienti adulti affetti da MICI negli Stati Uniti (30,3% nei pazienti con M. di Crohn e 35,2 nei pazienti con RCU). Con altri studi è stato vista un'associazione complicanze anali e perianali, anche se non c'è evidenza di aumento di impiego di assistenza sanitaria o interventi chirurgici (24).

3.3 Terapia nutrizionale

È di fondamentale importanza instaurare un adeguato intervento nutrizionale, al fine di migliorare la qualità della vita del paziente, riducendo la sintomatologia e la prognosi. La terapia dietetica è basata su un percorso personalizzato che dipende dal quadro clinico del paziente.

Nutrizione in fase di remissione:

È importante che in questa fase il paziente utilizzi un diario nutrizionale per annotare quali alimenti vengono assunti e, in concomitanza, monitorare la sintomatologia a livello intestinale, ovvero la comparsa di gonfiore addominale, borborigmi, meteorismo o dolore addominale. Agendo in questo modo si riesce facilmente ad evidenziare una eventuale correlazione tra l'assunzione di un particolare cibo e l'insorgenza di un sintomo (25). Il paziente può nutrirsi secondo la tollerabilità individuale rispettando un regime alimentare che generalmente è a scarso residuo, iperproteico, con carboidrati complessi; è raccomandato l'uso dell'olio di oliva perché ricco di monoinsaturi e il consumo abbondante di pesce, ricco in acidi grassi omega 3, che hanno lo scopo di: evitare l'accumulo di trigliceridi e colesterolo, sulle pareti arteriose, proteggere il sistema cardiovascolare: riducendo il rischio di malattie coronariche, ipertensione, aterosclerosi e trombosi, ridurre la flogosi, favorire la vitalità delle cellule del sistema nervoso centrale, aumentare le difese immunitarie, esercitare un'azione anticancerogena: gli acidi grassi omega 3 inoltre, possiedono anche un'azione "free radical scavenger" cioè rimuovono i radicali liberi in eccesso, potenziando la loro azione e antiossidante e determinano altri effetti biochimici come la riduzione dei livelli circolanti e tissutali delle principali citochine flogogene (IL-1, TNF α) (25).

Tutti i pazienti con MICI in remissione dovrebbero essere sottoposti a counseling dietetico come parte integrante dell'approccio multidisciplinare per migliorare la terapia nutrizionale, evitando così possibili complicanze correlate alla malnutrizione.

Dati limitati e controllati supportano l'eliminazione di lattosio e la riduzione dell'assunzione dei latticini in generale, insieme a spezie, erbe, cibi fritti, che favoriscono la produzione di gas e l'azione infiammatoria sulla mucosa intestinale; ma solo quando risultano scarsamente tollerati (25). La loro esclusione e/o riduzione risulterebbe quindi utile nel prolungare la remissione.

Fase iniziale di riacutizzazione: In presenza di sintomi quali dolori addominali e diarrea, è consigliato:

- Eliminare cibi ad alto contenuto di fibra, quali verdure a foglia, verdure filamentose, frutta secca, frutta con buccia, legumi, cibi integrali, popcorn e germi di grano;
- Ridurre l'apporto di ossalati; il loro apporto non deve superare i 50 mg/die (vedo tab, figura 10);
- Aumentare l'apporto giornaliero di liquidi (minimo 2 litri);
- Seguire una dieta ricca di carboidrati complessi, iperproteica ed ipolipidica (figura 10) (25).

CONTENUTO DI ACIDO OSSALICO NEGLI ALIMENTI			
Tipo di alimento	mg/100g	Tipo di alimento	mg/100g
Bietole	690	Fragole	15
Spinaci	676	Lamponi	15
Cacao in polvere	450	Mirtilli	15
Barbabietola rossa (radici)	668	Albicocche	14
Cioccolato amaro	80	Melanzane	12
Cavolfiore	60	Tè	10
Sedano (coste)	50	Pomodori	7,5
Cioccolato al latte	35	Cavolo verde (verza)	7,3
Sedano di Verona	34	Banane	6,4
Carote	33	Ananas sciroppato	6,3
Fagiolini	30	Cavolini di Bruxelles	5,9
Cicoria riccia	27	Patate	5,7
Invidia	27	Avena (fiocchi)	5,6
Scarola	27	Asparagi	5,2
Cetrioli	25	Fagioli	4,3
Arance	24	Ribes	4
Cipolle	23	Piselli freschi	1,3
More	18	Pesche sciroppate	1,2
Peperoni	16	Caffè	1

Figura 11: Tabella di riferimento; contenuto dell'acido ossalico negli alimenti (25)

Nutrizione in fase acuta conclamata:

Nelle riacutizzazioni della malattia, con una sintomatologia acuta persistente (es. diarrea intrattabile, coliche addominali, fistole secernenti a media e/o alta portata), è opportuno prendere in considerazione il ricorso alla nutrizione artificiale (NA) per via enterale (NE) e/o in casi limitati per via parenterale (NP) (26).

Ad oggi l'approccio nutrizionale è prevalentemente di tipo enterale (miscele per NE sempre più arricchite di nutrienti specifici per la mucosa intestinale), mentre la NP è riservata ai casi di grave malassorbimento, occlusione intestinale, fistole ad alta portata. La NE apporta tutta una serie di vantaggi, tra cui miglioramento dello stato nutrizionale, diminuzione delle citochine pro-infiammatorie, promuove la ricrescita epiteliale, riduce la permeabilità intestinale, riduce lo stimolo antigenico, modifica la flora batterica (26).

3.3.1 Nutrizione enterale esclusiva e parziale

La nutrizione enterale esclusiva (EEN) è una forma di terapia dietetica intensiva che richiede che l'intero apporto calorico di una persona provenga da sostituti del pasto liquidi orali disponibili in commercio, escludendo tutti gli altri alimenti, in genere per un periodo di 6-8 settimane. L'EEN viene solitamente assunta per via orale.

L'EEN viene spesso iniziata nei pazienti pediatrici con celiachia e viene offerta di routine come terapia di prima linea, risparmiando steroidi, ottenendo tassi di remissione clinica simili ai corticosteroidi (tra il 60% e l'80%). Una selezione oculata di prodotti che contengano un equilibrio nutrizionale e siano personalizzati per il paziente, è fondamentale per la sua sicurezza. I prodotti comunemente utilizzati possono essere quantità variabili di Ensure Plus (Abbott Nutrition), Kate Farms, tra una moltitudine di integratori orali polimerici, o prodotti di supporto EN tradizionali assunti per via orale, come Jevity (Abbott Nutrition) (27). Il meccanismo terapeutico alla base del successo di EEN non è stato definito, ma sono stati ipotizzati una consistenza facilmente tollerabile, un basso contenuto di sale e un effetto modulatore sul microbioma.

La nutrizione enterale parziale (PEN) offre invece un'opzione per i pazienti che desiderano provare la terapia con una formula sostitutiva del pasto, ma non sono in grado di aderire a un regime di EEN.

La dieta di esclusione per la MC (CDED) è stata studiata come regime PEN in combinazione con alimenti specifici. La CDED è una dieta a base di alimenti integrali progettata per escludere o limitare solo gli alimenti ritenuti dannosi per il microbioma e/o alterare la funzionalità della barriera intestinale. Implementata in 3 fasi (fase 1 dalla settimana 1 alla 6; fase 2 dalla settimana 7 alla 12; e fase 3 dalla settimana 13 in poi), combina la PEN con il 50% delle calorie provenienti da un integratore alimentare e un piccolo elenco di alimenti obbligatori a basso contenuto di fibre, taurina e grassi saturi. La dieta viene gradualmente migliorata per incorporare più alimenti alla settimana 7, mantenendo il 25% dell'apporto calorico giornaliero derivante dalla PEN nelle fasi 2 e 3 (28). In uno studio di Levine et al. che confrontava l'efficacia di EEN con CDED in bambini con celiachia da lieve a moderata, la CDED si è rivelata meglio tollerata della EEN e ugualmente efficace nell'indurre la remissione clinica entro la sesta settimana.

In questo stesso studio, gli autori hanno riscontrato una percentuale maggiore di pazienti che hanno mantenuto la remissione dopo la dieta di fase 2 CDED rispetto alla PEN e alla dieta abituale alla dodicesima settimana (28). Uno studio retrospettivo di Niseteo et al. (29) ha ottenuto risultati simili, sebbene abbiano concluso che 1-2 settimane di EEN seguite da CDED avevano un'efficacia comparabile alla sola EEN nell'indurre la remissione clinica della celiachia nei bambini e hanno portato a migliori tendenze di crescita pediatrica. In un'analisi retrospettiva, Sigall et al. hanno scoperto che la CDED può essere utile come terapia di salvataggio per pazienti pediatrici e giovani adulti con celiachia che presentano una perdita di risposta alla terapia biologica. Sebbene la maggior parte di queste diete soddisfi le principali linee guida nutrizionali, è prudente monitorare le carenze nutrizionali (29).

3.3.2 Terapia dietetica

In generale, tutti i pazienti con MICI necessitano di uno screening regolare per la malnutrizione da parte del proprio medico curante, valutando segni e sintomi, tra cui perdita di peso indesiderata, edema e ritenzione idrica, nonché perdita di massa grassa e muscolare. In caso di riscontro, è indicata una valutazione più completa della malnutrizione da parte di un dietista o nutrizionista qualificato. Le proteine sieriche non sono più raccomandate per l'identificazione e la diagnosi di malnutrizione a causa della loro scarsa specificità per lo stato nutrizionale e dell'elevata sensibilità all'infiammazione. I pazienti affetti da MICI devono inoltre essere monitorati per carenza di vitamina D e ferro. I pazienti con malattia ileale estesa o pregressa chirurgia ileale (resezione o tasca ileale) devono essere monitorati per carenza di vitamina B12 (30).

Salvo controindicazioni, a tutti i pazienti con MICI dovrebbe essere consigliato di seguire una dieta mediterranea ricca di frutta e verdura fresca, grassi monoinsaturi, carboidrati complessi e proteine magre, e povera di alimenti ultraprocesati, zuccheri aggiunti e sale, per la loro salute e il loro benessere generale (figura 11) (32).

Nessuna dieta ha dimostrato di ridurre in modo coerente il tasso di riacutizzazioni nei pazienti pediatrici affetti da MICI. Una dieta povera di carne rossa e lavorata può ridurre le riacutizzazioni della colite ulcerosa, ma non ha dimostrato di ridurre le ricadute nel morbo di Crohn (30).

In presenza di stenosi serrate o severa diarrea il paziente può trarre beneficio da una dieta povera di fibre insolubili (poca frutta, verdura e cereali integrali come la crusca) a favore di frutta e verdura rigorosamente cotta e sbucciata e cereali (riso, pane, patate e zucchine). Un adeguato supporto idro-elettrolitico è fondamentale in quanto il paziente che presenta 10-15 evacuazioni/die perde significative quantità di acqua ed elettroliti (30).

Nei pazienti con MC e rigidità/stenosi intestinale in combinazione con sintomi ostruttivi sono raccomandate una dieta a consistenza modificata o la nutrizione enterale distale (post-stenotica). In pazienti con stenosi dell'intestino diagnosticata radiologicamente ma clinicamente asintomatica è pratica clinica di routine raccomandare una dieta modificata a basso contenuto di fibre insolubili. In presenza di sintomi può essere necessario adattare la dieta a una consistenza morbida, o semiliquida ad elevato contenuto nutrizionale. In generale, l'aderenza a una dieta mediterranea sana ed equilibrata conferirà l'ulteriore vantaggio di ridurre efficacemente l'assunzione di alimenti ultraprocesati, che spesso contengono zuccheri aggiunti, sale in eccesso e altri additivi alimentari. Un elevato consumo di alimenti ultraprocesati è stato implicato nell'insorgenza di problemi di salute in tutto il mondo, tra cui l'infiammazione cronica, e le malattie infiammatorie intestinali (IBD) con malattia di Crohn (MC) presentano la più forte associazione. Si sono registrati progressi significativi nella comprensione dell'importanza della dieta e della nutrizione nelle MICI, non solo nell'eziopatogenesi della malattia, ma più recentemente come fattore modificante la malattia e come trattamento (31).

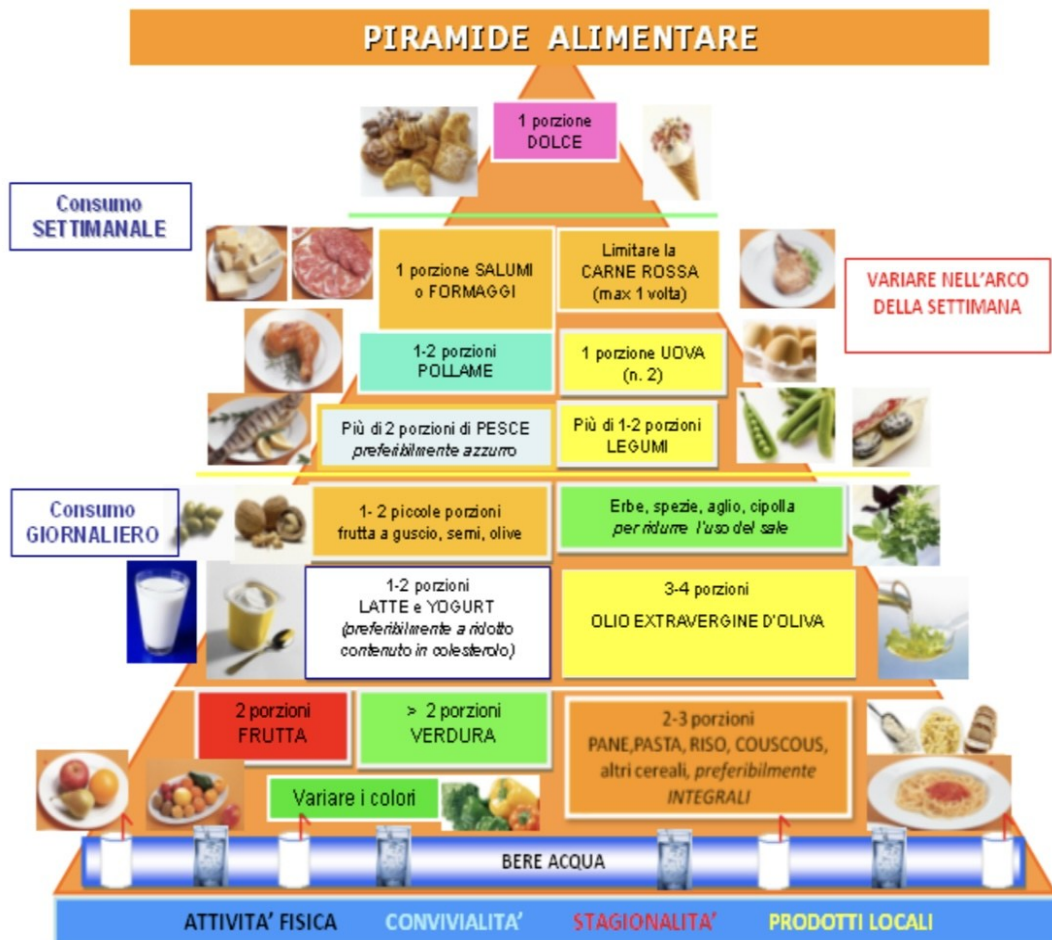


Figura 12: Piramide Alimentare; modello dieta Mediterranea (32)

Una dieta mediterranea sana ed equilibrata, ricca di frutta e verdura, carboidrati complessi e grassi monoinsaturi e povera di zuccheri aggiunti, sale, carni rosse e alimenti ultra-processati, può essere tollerata da molti pazienti e può migliorare i sintomi in alcuni. Una dieta mediterranea può essere introdotta quando i pazienti sono asintomatici o presentano sintomi lievi o moderati. A causa del danno stenotico e del rimodellamento intestinale derivanti dall'infiammazione intestinale, i pazienti con MICI possono essere istruiti a modificare la consistenza degli alimenti fibrosi cuocendo, frullando e masticando accuratamente frutta e verdura, il che consentirà loro di tollerare meglio una dieta sana per tutto il corso della vita (32).

Consigli per il reinserimento graduale di alimenti contenenti fibra alimentare

Verdura:

- Inserire una alla volta in piccola quantità i diversi tipi di verdura e valutarne la tolleranza individuale;
- Attendere almeno 2-3 giorni prima di reinserire un nuovo tipo di verdura;
- Ogni verdura tollerata potrà entrare a far parte dell'alimentazione abituale;
- Inizialmente introdurre solo verdure passate oppure carote e zucchine lessate (basso residuo) successivamente introdurre le verdure cotte;
- Infine, introdurre le verdure crude ponendo particolare attenzione alle verdure molto ricche di fibre indigeribili (carciofi, cavoli, broccoletti, rape, barbabietole porri), a quelle contenenti semi e ai legumi;
- Assumere verdure crude senza buccia (ad es. pomodori, peperoni).

Frutta:

- come per le verdure, anche per la frutta bisogna iniziare con quella passata, purea, centrifugati;
- Successivamente introdurre la frutta cotta, o banana, mela ben mature;
- Infine, inserire la frutta cruda privata dalla buccia e dei semi (33).

Alimenti funzionali

- **SCFAs** (Acidi grassi a catena corta) derivati dalla fermentazione di carboidrati non digeribili metabolizzati da parte della flora batterica intestinale anaerobica per trasformarla in acidi grassi a catena corta quali acido acetico, propionico, butirrico, (importante quest'ultimo per il ruolo trofico/antinfiammatorio per i colonciti) che intervengono in diversi processi energetici dell'organismo.
- **Effetto prebiotico** selettivo con miscele di probiotici (lattobacilli – salivarius, acidophilus e bifidobacterium bifidus) importante nella modulazione della risposta immunologia del colon. L'ipotesi patogenetica è che un antigene esterno (batterico, virale) in un organismo predisposto possa attivare il sistema immunitario con conseguente infiammazione della mucosa. Ormai da anni, diversi studi sperimentali (33) mettono in evidenza l'importanza del ruolo dei batteri e all'osservazione che l'assunzione di ceppi batterici costituenti la flora batterica commensale, non patogena, abbia azione terapeutica e di conseguenza suggerisce l'importanza di un equilibrio dell'ecosistema addominale.
- **Acidi grassi polinsaturi $\Omega 3$** con azione antinfiammatoria e competitiva con $\Omega 6$ (acido arachidonico), principale substrato per la genesi degli agenti di flogosi che vengono liberati in corso di processi infiammatori (33).

I consigli dietetici devono essere personalizzati in base allo stato nutrizionale e agli obiettivi nutrizionali di ogni singolo paziente affetto da MICI, che possono variare nel tempo. Il percorso nutrizionale si basa sui principi di corretta e sana alimentazione secondo le indicazioni della piramide alimentare.

Inoltre, è importante adottare uno stile di vita attivo. In tutti i pazienti con MICI dovrebbe essere raccomandata un'adeguata attività fisica in particolare dovrebbe essere incoraggiato un allenamento di resistenza (ossia basato su esercizi sia statici che dinamici con un carico) in coloro che presentano una riduzione della massa muscolare e/o delle prestazioni muscolari. L'implementazione di strategie nutrizionali più complesse per la gestione delle MICI sarà realizzata al meglio attraverso una collaborazione interdisciplinare tra gastroenterologi e medici nutrizionisti.

3.4 Terapia di supporto

Una soluzione potrebbe rivelarsi la somministrazione supporti nutrizionali orali (SNO) per gestire un quadro di MICI o, in alternativa, come terapia di supporto nutrizionale, poiché contribuisce a ridurre la proteolisi, preservare e incrementare la massa magra sia nella popolazione pediatrica che in quella adulta. Vengono generalmente considerati come una terapia di supporto secondaria utilizzata in aggiunta alla dieta orale. Ove non sia possibile l'alimentazione per via orale, va considerata la EEN attraverso un sondino nasogastrico o naso-enterico. Utilizzando i SNO, è possibile ottenere un apporto supplementare fino a 600 kcal/giorno senza compromettere la normale assunzione di cibo. Esistono miscele nutrizionali palatabili arricchite in TGF β 2 assumibili che sono in grado di fornire, ricostituite in acqua, fino a 2000kcal/die considerando il normale introito calorico giornaliero. I SNO presentano considerevoli vantaggi: contengono il fattore di crescita trasformante β (TGF- β), che esercita effetti antinfiammatori sulle cellule epiteliali intestinali, hanno una composizione mista di grassi, che include acidi grassi saturi (SFA), acidi grassi monoinsaturi (MUFA), acidi grassi polinsaturi (PUFA) e trigliceridi a catena media (MCT), che fornisce risultati migliori rispetto alle diete EEN arricchite con componenti mono lipidiche. Tuttavia, evidenze fisiopatologiche mostrano alterazioni del microbiota intestinale dopo l'inizio della EEN, nonostante il miglioramento clinico. Pertanto, una potenziale strategia per migliorare l'efficacia delle diete polimeriche potrebbe essere l'arricchimento in fibre. Nel complesso, cinque studi in questa revisione (34) hanno utilizzato una singola dieta EEN autorizzata e commercializzata specificamente per MC, vale a dire una miscela polimerica a base di caseina contenente TGF- β , e oltre il cinquanta per cento dei pazienti ha raggiunto la remissione entro la fine del trattamento. I risultati favorevoli delle diete polimeriche contenenti proteine del latte sono stati collegati al potenziale impatto del TGF- β (34).

Capitolo 4- Studio REE-MICI

4.1 Background e razionale

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) sono associate ad un aumentato rischio di malnutrizione che può influire negativamente sulla risposta della terapia e sulla prognosi, nonché sulla qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti. Un adeguato assetto nutrizionale in questi pazienti può essere conseguenza di differenti fattori, come la riduzione dell'intake per via orale, il malassorbimento, il sanguinamento cronico e la protido-dispersione. L'entità della condizione di malnutrizione sembra correlare con l'estensione e l'attività di malattia, fattori che influenzano la risposta infiammatoria.

Lo stato infiammatorio che caratterizza la patologia è frequentemente associato ad un aumento della spesa energetica; la relazione fra stato di malattia e l'aumento del fabbisogno energetico a riposo però risulta spesso poco chiara. In letteratura, sono state descritte differenze nello stato nutrizionale fra i pazienti con MC e RCU dato che l'interessamento dell'intestino tenue è più frequentemente associato a malnutrizione proteico-calorica, deficit di macronutrienti, micronutrienti e vitamine. Inoltre, i pazienti con il MC tendono a sviluppare uno stato di malnutrizione in un arco di tempo maggiore, mentre quelli affetti da RCU manifestano in genere deficit nutrizionali acuti, in concomitanza a riacutizzazione di malattia e/o ospedalizzazione.

Una delle principali complicanze che la malattia infiammatoria cronica intestinale può determinare nel bambino è il ritardo di crescita, che si manifesta nel 22-88% dei pazienti e può anticipare di anni l'esordio dei sintomi gastrointestinali. Il ritardo di crescita interessa con maggiore frequenza i bambini con diagnosi di MC, ma può verificarsi anche in presenza di RCU.

Per tale ragione, risulta di fondamentale importanza identificare il fabbisogno energetico di tali pazienti, in modo da fornire un adeguato apporto nutrizionale, evitando sia l'underfeeding che l'overfeeding. La rilevazione degli indici antropometrici rappresenta lo step più importante della valutazione nutrizionale, poiché la crescita è un indicatore sensibile di un adeguato intake calorico e proteico. Nel corso della visita sono rilevati peso, lunghezza e l'indice di massa corporea (BMI).

La possibilità di monitorare la misura del REE nei pazienti affetti da MICI è di fondamentale importanza per diverse ragioni (35):

- ✓ **Monitoraggio del fabbisogno energetico:** in quanto l'inflammatione cronica può aumentare il metabolismo basale, cioè la quantità di energia che il corpo consuma in stato di riposo. Conoscerlo permette di evitare stati di malnutrizione protratta nel tempo o perdita di peso eccessiva.
- ✓ **Pianificazione nutrizionale:** sapere la quantità di fabbisogno calorico necessaria al paziente, permette di adattare la dieta alle sue reali necessità, migliorando il recupero, il mantenimento della massa magra (FFM) la risposta alle terapie.
- ✓ **Personalizzazione del trattamento:** costruzione di un piano terapeutico mirato e personalizzato, anche dal punto di vista dietetico.

4.1.1 REE e calcolo con calorimetria indiretta

La spesa energetica a riposo (REE) è definita come la quantità di energia necessaria, nel corso delle 24 ore, al corpo umano in condizioni di riposo, per il mantenimento del funzionamento fisiologico basale e rappresenta circa il 70-80% delle calorie utilizzate dall'organismo. La misura del REE è funzionale all'ottimizzazione e al monitoraggio del supporto nutrizionale, in particolare nei pazienti con malattia acuta. Nella pratica clinica, il fabbisogno energetico è stimato mediante l'utilizzo di equazioni predittive, come la formula di **Harris Benedict** (36), di **Mifflin St-Jeor** (37) oppure utilizzando la calorimetria indiretta.

Alcuni studi presenti nella letteratura corrente che mettono a confronto la spesa energetica di pazienti affetti da MICI con quelli effettuati su pazienti in condizione fisiologiche sane, suggeriscono che sia gli adulti sia i bambini affetti da MICI presentano un REE più elevato (36).

Uomini

$$\text{Kcal/24h} = 66.5 + (13,75 \times \text{peso in kg}) + (5,003 \times \text{altezza in cm}) - (6,775 \times \text{età})$$

Donne

$$\text{Kcal/24h} = 655,1 + (9,563 \times \text{peso in kg}) + (1,850 \times \text{altezza in cm}) - (4.676 \times \text{età})$$

Bambini

$$\text{Kcal/24h} = 22,10 + (31,05 \times \text{peso in kg}) + (1,16 \times \text{altezza in cm})$$

Figura 13: Tabella formule Harris Benedict (36)

Mifflin-St. Jeor Equation
Male: $\text{BMR} = 10 \times \text{weight}(\text{kg}) + 6.25 \times \text{height}(\text{cm}) - 5 \times \text{age}(\text{years}) + 5$
Female: $\text{BMR} = 10 \times \text{weight}(\text{kg}) + 6.25 \times \text{height}(\text{cm}) - 5 \times \text{age}(\text{years}) - 161$

Figura 14: Equazioni Mifflin-st. Jeor (37)

Il calcolo del fabbisogno energetico a riposo nei pazienti reclutati per lo studio REE-MICI è stato rilevato mediante l'utilizzo della calorimetria indiretta.

La **calorimetria indiretta** è un esame non invasivo che ci consente di ottenere una valutazione precisa del metabolismo basale, cioè della quantità di energia che un individuo consuma a riposo per mantenere le funzioni vitali dell'organismo, come la respirazione, la circolazione sanguigna, la digestione e la termoregolazione (38). Con **metabolismo basale** si intende il consumo energetico a riposo di un individuo, ovvero il quantitativo di calorie necessario allo svolgimento delle funzioni basilari dell'organismo.

Il metabolismo basale è **influenzato da diversi fattori**:

- genetici: come, ad esempio, il genere (maschio o femmina);
- età: con l'avanzare dell'età il metabolismo basale tende a diminuire;
- superficie corporea (quindi peso e altezza), ma anche composizione corporea, ovvero la quantità di massa grassa e di massa magra o muscolare (la massa magra brucia di più di quella grassa);
- diete eccessivamente restrittive che apportano una quantità di calorie giornaliere inferiori alle necessità metaboliche, causando il rallentamento del metabolismo basale.

La calorimetria indiretta permette la determinazione del dispendio energetico a riposo mediante la misurazione dell'ossigeno consumato (VO_2) e dell'anidride carbonica prodotta (VCO_2) durante il periodo di misurazione e consente di individuare alterazioni del metabolismo basale. L'utilizzo della calorimetria si basa sul fatto che l'energia assunta con gli alimenti come energia chimica viene trasformata in energia termica e cinetica. Si usa una camera metabolica, una cappa o una sacca di Douglas. Poco restrittiva per il soggetto. Relativamente costosa, richiede operatori esperti. Utile per studi di breve durata, anche in bambini e pazienti ventilati. Se assumiamo che tutto l'ossigeno consumato venga utilizzato dall'organismo per ossidare i substrati energetici e che tutta l'anidride carbonica prodotta sia eliminata a livello polmonare, è allora possibile calcolare la spesa energetica (EE) dell'individuo.

La produzione di energia viene, quindi, calcolata misurando lo scambio dei gas respiratori (VO₂ e VCO₂) associati con l'ossidazione dei quattro principali macronutrienti: carboidrati, lipidi, proteine ed alcool. Tenendo in considerazione il VO₂ è possibile poi risalire all'EE, conoscendo l'equivalente calorico per 1L di ossigeno (38). Il quoziente respiratorio (QR) è ottenuto dal rapporto tra la quantità di anidride carbonica prodotta e la quantità di ossigeno consumata, varia a seconda del substrato energetico che viene ossidato. Il valore del QR fornisce dunque una stima dei substrati utilizzati dal soggetto durante la misurazione (38).

$$\text{Quoziente respiratorio (QR)} = \frac{\text{moli CO}_2}{\text{moli O}_2}$$

$$\text{Calore di combustione (Q)} = \frac{\text{Energia prodotta (Kcal)}}{\text{Substrato ossidato (g)}}$$

$$\text{Resa energetica (q)} = \frac{\text{Energia prodotta (Kcal)}}{\text{O}_2 \text{ consumato (L)}}$$

Equazione di Weir: $M = (3,941 \times VO_2) + (1,106 \times VCO_2) - (2,17 \times uN_2)$

$$M \text{ (Kcal/min)} \times 1440 \text{ min/die} = \text{REE (Kcal/die)}$$

“M” è il dispendio energetico in kcal/min; “uN₂” è l'escrezione urinaria di azoto in g/die; VO₂ e VCO₂ sono misurate in L/min. Quest'equazione è adeguata allo stato di digiuno. Sapendo di 1 g di uN₂ corrisponde a 6.25 g di proteine, è possibile risalire alla quantità giornaliera di proteine ossidate.

$$M = (3,941 \times VO_2) + (1,106 \times VCO_2)$$

Questa è l'equazione semplificata, dove Weir ha calcolato che trascurando l'effetto del metabolismo proteico, l'errore è dell'1% per ogni 12.3% di calorie totali derivanti dall'ossidazione delle proteine (38).

La calorimetria indiretta può essere a circuito chiuso o a circuito aperto.

Per quanto riguarda il circuito aperto, la misurazione viene svolta in posizione supina, in condizioni di digiuno ed in ambiente confortevole. Il paziente non deve aver fatto attività fisica da almeno 2h, per quella intensa da almeno 12h. È necessaria la termoneutralità ambientale (temperatura, umidità e ventilazione dell'aria). Il soggetto deve restare sveglio e non deve compiere movimenti ripetuti o repentini. La durata della misurazione è di circa 30-40 minuti (non inferiore a 20 minuti): tempo necessario per raggiungere e mantenere la condizione di steady-state in cui le variazioni di VO_2 e VCO_2 siano accettabili e la frazione di ossigeno inspirato sia stabile (39).

Si misura il metabolismo basale e si ottiene anche il QR.

Il tasso del metabolismo basale (BMR) si esprime come quantità di energia (o lavoro) per unità di tempo (kcal/min, kcal/die, KJ/min, KJ/die).

Se i valori del QR sono < 0.707 si ha gluconeogenesi e chetogenesi, mentre se i valori del QR sono > 1.000 si ha lipogenesi. Un'alimentazione corretta e bilanciata si caratterizza per un quoziente respiratorio compreso nel range **0.80-0.86**. Se si vuole dare/impostare una dieta con un metabolismo basale misurato con il calorimetro, non si può dare una dieta con apporto minore al metabolismo basale (figura 17). Quando il QR è:

- Alto: iperventilazione, acidosi metabolica, ipernutrizione con lipogenesi ed esercizio fisico.
- Basso: ipoventilazione, privazione di cibo, diabete da chetoacidosi, metabolismo dell'etanolo ed ipotermia.

Se si vuole valutare solo il dispendio energetico e non la tipologia di nutrienti ossidati si può determinare solo il consumo di ossigeno. Questo spiega il diffuso utilizzo di strumenti (facilmente applicabili a livello ambulatoriale) contenenti equazioni calorimetriche basate solo sul consumo di ossigeno (39).

CARBOIDRATI

Quoziente respiratorio RQ = 1

Calore di combustione Q= 15.64 kJ/g (4 kcal/g)

Resa energetica r= 20.95 kJ/L

PROTEINE

Quoziente respiratorio RQ = 0.83

Calore di combustione Q= 20.1 kJ/g* (4 kcal/g)

Resa energetica r= 19.4 kJ/L

LIPIDI

Quoziente respiratorio RQ = 0.71

Calore di combustione Q= 39.22 kJ/g (9 kcal/g)

Resa energetica r= 19.75 kJ/L

	GRASSI	CARBOIDRATI	PROTEINE	ALCOL
Quoziente Respiratorio (RQ)	0.710	1.000	0.835	0.667
Consumo di O₂ (l/g)	2.010	0.746	0.952	1.461
Equivalente calorico di O₂ (Kcal/l)	4.683	5.044	4.652	4.855

Figura 15: Costanti fondamentali utilizzate nella calorimetria indiretta (39).

Calorimetria indiretta a circuito aperto:

- ✓ La misurazione viene svolta al mattino, preferibilmente al risveglio, a riposo (anche psicologico);
- ✓ Il paziente deve essere a digiuno da almeno 12 ore (18 ore se ultimo pasto proteico);
- ✓ Astensione da qualsiasi attività fisica da almeno due ore;
- ✓ Astensione da esercizio fisico intenso da almeno 12 ore;
- ✓ Astensione da caffeina e nicotina;
- ✓ Possibilità di assunzione della eventuale terapia farmacologia cronica (di cui deve essere informato l'operatore);
- ✓ Astensione dall'assunzione di terapie occasionali o periodiche in corso (39);
- ✓ La misurazione viene svolta in posizione supina, in condizioni di digiuno ed in ambiente confortevole;
- ✓ Isolamento acustico (solo operatore);
- ✓ È necessaria la termoneutralità ambientale (temperatura, umidità, ventilazione aria);
- ✓ La camera dovrà essere luminosa, ma la fonte di luce non dovrà essere diretta sul soggetto;
- ✓ Il soggetto dovrà rimanere sveglio;
- ✓ Il soggetto non dovrà compiere movimenti ripetuti o repentini;
- ✓ Durata della misurazione 30-40 minuti (non inferiore a 20 minuti): tempo necessario per raggiungere e mantenere la condizione di steady state in cui le variazioni di $\dot{V}O_2$ e $\dot{V}CO_2$ siano accettabili e la frazione di ossigeno inspirato sia stabile (figura 18) (39).



Figura 16: Calorimetria indiretta a circuito aperto (40)

4.1.2 Calcolo REE con formula di Schofield

Metabolismo Basale (kcal/24h)			
ETÀ	Sesso	OMSA ^a	SCHOFIELD
0-3 anni	Maschio	$60.7W - 54$	$0.17W + 15.17H - 617.6$
	Femmina	$61W - 51$	$16.25W + 10.232H - 413.5$
3-10 anni	Maschio	$22.7W + 495$	$19.6W + 1.303H + 414.9$
	Femmina	$22.5W + 499$	$16.97W + 1.618H + 371.2$
10-18 anni	Maschio	$17.5 + 651$	$16.25W + 1.372H + 515.5$
	Femmina	$12.2W + 746$	$8.365W + 4.65H + 200.0$

Figura 17: Calcolo REE con formula di Schofield (41)

Note: EER=Estimated Energy Requirement.
W=Peso (kg); H=Altezza (cm)

4.2 Materiali e metodi

È stato condotto uno studio prospettico nazionale no-profit presso l'Ospedaletto Infantile di Alessandria in cui sono stati arruolati pazienti pediatrici con un'età compresa tra i 6 e i 17 anni, con diagnosi di RCU e MC, posta secondo i criteri delle linee guida ECCO/ESPGHAN. Tutti i pazienti inclusi nello studio, valutati al basale, T1 e T2, sono stati sottoposti a intervento nutrizionale ispirato al modello della dieta mediterranea, elaborato sulla base dell'analisi di un diario alimentare di tre giorni, precedentemente compilato dalle famiglie/tutori degli stessi. Nel diario venivano registrati tutti gli alimenti e le bevande consumati. Il diario compilato veniva consegnato in occasione della visita di controllo, contestualmente all'esecuzione della calorimetria indiretta per la determinazione del REE. I dati raccolti sono stati analizzati al fine di: valutare la qualità complessiva dell'alimentazione, estrapolare l'apporto medio giornaliero di macronutrienti, calcolare l'introito energetico totale medio giornaliero (kcal/die), ottenuto come media dei tre giorni di registrazione. L'analisi nutrizionale è stata utilizzata per confrontare l'introito calorico con il REE misurato mediante calorimetria indiretta e con il fabbisogno energetico stimato, nonché per individuare eventuali discrepanze associate allo stato nutrizionale (BMI), presenza di carenze nutrizionali, stato di attività di malattia. Le informazioni ottenute sono state inoltre impiegate per identificare eventuali errori alimentari e impostare un intervento di educazione nutrizionale personalizzato. Parallelamente è stata avviata una terapia medica con infliximab, somministrato per via endovenosa secondo il protocollo clinico previsto. L'interpretazione dei dati a T2 deve tuttavia considerare la ridotta numerosità campionaria, che limita l'andamento statistico dei risultati, motivo per il quale, per l'elaborazione dei risultati e dell'analisi longitudinale sono stati presi in considerazione il basale e il T1. I risultati attesi al termine dello studio riguardano la misurazione del fabbisogno energetico a riposo nei pazienti affetti da malattia infiammatoria cronica intestinale e l'identificazione di eventuali variazioni dello stesso nelle varie fasi di malattia a seconda delle terapie effettuate.

4.2.1 Criteri di inclusione ed esclusione

Nello studio dei pazienti affetti da MICI vengono inclusi soggetti con un'età compresa tra i 6 e i 17 anni. La cui diagnosi è stata confermata tra il 1° gennaio 2024 e il 31° dicembre 2024, secondo le più recenti Linee Guida ECCO/ESPGHAN. Vengono invece esclusi pazienti con un'età inferiore ai 6 anni o superiore ai 18 anni, pazienti sottoposti a chirurgia intestinale, nutrizione parenterale e/o enterale nelle sei settimane precedenti alla prima valutazione. Non verranno inoltre inclusi nel progetto di studio pazienti affetti da disturbi del comportamento alimentare (DCA) o altre affezioni croniche associate a possibili episodi di malassorbimento.

4.2.2 Obiettivi

Obiettivo primario dello studio è calcolare il fabbisogno energetico a riposo dei pazienti pediatrici affetti da MC e RCU mediante l'utilizzo della **calorimetria indiretta** e mediante **formule predittive**. Obiettivo secondario è quello di identificare le eventuali modifiche del REE in base all'attività di malattia (riacutizzazione/remissione) e alle terapie dietetiche/farmacologiche effettuate.

4.2.3 Dati raccolti

Nello studio proposto sono stati raccolti, in maniera seriata, parametri in parte normalmente valutati nel corso del tempo nel follow up dei pazienti affetti da MICI e che senza dubbio andranno a migliorare l'accuratezza e la sensibilità clinica nel valutare il paziente affetto da malattia infiammatoria cronica nelle varie fasi di malattia. Di ogni paziente arruolato ai tempi T0 (diagnosi), T1 (a 2 mesi dalla diagnosi), T2 (a 6 e 12 mesi dalla diagnosi); verranno valutati parametri clinici, score di malattia (PUCAI/PCDAI), parametri bioumorali (calcio, fosforo, fosfatasi alcalina, vitamina 25(OH)D, vitamina B12, acido folico, ferro, ferritina, transferrina, emocromo, albumina, proteine totali) e la calprotectina fecale. Quest'ultima risulta essere un valore diagnostico essenziale in quanto, a differenza della CRP (proteina C reattiva) e delle proteine di fase acuta (BSR), che riflettono l'infiammazione sistemica e sono prodotte principalmente dal fegato e nel sangue, la calprotectina viene rilasciata nelle cellule del sito dell'infiammazione e da lì si diffonde nella circolazione sanguigna grazie al suo basso peso molecolare (42). La sua presenza, perciò, riflette l'infiammazione della mucosa intestinale più chiaramente della CRP.

Di rilevanza risultano essere inoltre la raccolta dei dati antropometrici quali: peso, altezza, indice di massa corporea (BMI), REE (misurato utilizzando la calorimetria indiretta, eseguita dopo un periodo di digiuno di almeno sei ore, in condizioni di riposo) ed intake calorico valutato attraverso la compilazione di un diario alimentare della durata di tre giorni. I pazienti verranno suddivisi in base al tipo di malattia infiammatoria cronica intestinale, all'età dell'esordio e alle terapie dietetiche/farmacologiche effettuate.

4.2.4 Strumento di raccolta dati

I dati raccolti sono stati inseriti all'interno di un database realizzato mediante CRF (case report form).

Si tratta di un file utilizzato per raccogliere i dati clinici dei pazienti coinvolti in uno studio di ricerca, avendo la possibilità di registrare i dati anagrafici, sintomatologie, diagnosi, terapia ed esami specifici diagnostici (43). La creazione di CRF è stata effettuata mediante l'impiego di Google fogli, digitalizzando il modulo di case form report usando un foglio di calcolo online, offrendo la possibilità di:

- creare tabelle con righe e colonne dedicate ai diversi dati (es. colonna per “nome paziente”, “età”, “data visita”, “sintomi”);
- condividere il documento con altri medici e/o ricercatori;
- i dati sono salvati online in modo sicuro e accessibile ovunque;
- utilizzare funzioni automatiche per fare calcoli, applicare filtri e creare grafici (43).

4.2.5 Analisi Statistica

L'analisi descrittiva è stata effettuata per le variabili categoriche “sesso” e “tipo di malattia” e la variabile quantitativa “età in mesi” al baseline e anche al T1 e T2 per le altre variabili categoriche (normalità dei valori ematici, sottopeso/normopeso/sovrappeso, malattia in remissione/in attività lieve/moderata/severa) e numeriche (parametri auxologici, parametri laboratoristici, PUCAI/PCDAI, calorie/proteine assunte, fabbisogno calorico, REE). Le variabili categoriche sono state espresse come frequenze assolute e percentuali, mentre quelle numeriche tramite medie e deviazioni standard. Per confrontare variabili quantitative continue appaiate (calorie, BMI, REE, calorimetria, calprotectina fecale) nel T0 e nel T1 è stato utilizzato il Test dei Ranghi con Segno di Wilcoxon. Queste analisi sono state effettuate in assenza e in presenza di stratificazione per tipo di malattia (MC/RCU). Tutte le analisi sono state svolte considerando significativo un valore di p-value inferiore a 0.05. Nessuna analisi è stata condotta tra qualsiasi tempo e il T2 per via della numerosità, talmente esigua da non garantire la significatività.

Per l'analisi dei dati sperimentali è stato utilizzato GraphPad Prism (versione 10.6.1, GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

4.3 Risultati

La coorte di studio arruolata includeva un numero limitato di pazienti (26), 20 maschi (77%) e 6 femmine (23%). 19 pazienti erano affetti da MC (73%) mentre 7 affetti da RCU (27%). L'età media era di 153 ± 41 mesi.

Parametro	BASALE	T1
Peso (kg)	45,2 ± 16	59,2 ± 16,3
Percentile medio peso	82,3	51,3
Altezza (cm)	153,1 ± 20,2	157,3 ± 18
Percentile medio altezza	59,1	90,4
BMI (kg/m ²)	15,6 ± 5,2	18,2 ± 4,9
Percentile medio BMI per età	28	39,6
Normopeso	65%	81%
Sottopeso	27%	5%
Sovrappeso	8%	5%
Emoglobina	26,9%	57,1%
Anemia	73%	43%
Calcio	38,5%	75%
Fosforo	80%	70,5%
Vitamina D	54%	75,3%
Vitamina B9 e B12	96,1%	100%
Ferritina	50%	76,1%
Albumina	61,5%	100%
Calprotectina (mediana ± DS)	1258,1 ± 1072	865 ± 847
Apporto calorico (kcal/die)	1828,1 ± 495	2089 ± 495
Fabbisogno energetico secondo LARN (kcal/die)	2335 ± 536,3	2363 ± 547
Calorimetria indiretta (kcal/die)	1404 ± 364	1523 ± 342
% rispetto al valore predetto	99,5 ± 19	105,1 ± 31,0

*Nota: I dati sono espressi come **media ± deviazione standard (DS)**, eccetto la calprotectina riportata come **mediana ± DS**. Le variabili categoriali sono espresse in **percentuale (%)**
 Abbreviazioni: BMI- Body Mass Index; LARN- Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia.*

Tabella 1. Confronto dei dati clinici-auxologici della coorte di studio al basale vs T1

Dal confronto tra basale e T1 si osservava un miglioramento complessivo dei parametri antropometrici, con un incremento del peso corporeo e del BMI. Tale andamento risultava coerente con la redistribuzione dello stato nutrizionale, caratterizzata da una riduzione dei soggetti sottopeso e da un aumento della percentuale di normopeso. Anche i parametri biochimici mostravano un'evoluzione favorevole, con un incremento dei soggetti con valori adeguati di emoglobina e una riduzione della prevalenza di anemia. Si evidenziava inoltre un miglioramento dei range fisiologici di ferritina, vitamina D, calcio e albumina, con normalizzazione completa di quest'ultima al T1. I livelli di calprotectina mostravano una riduzione nel tempo, suggerendo una possibile attenuazione dello stato infiammatorio intestinale nel corso del follow-up. Infine, si rilevava un aumento dell'apporto energetico medio, con un miglioramento dell'adeguatezza rispetto al fabbisogno stimato. I dati sono visionabili in **Tabella 1**.

AREA DI ANALISI	Basale	T1	p-value
Calorie (kcal/die)	1828,1 ± 495	2089 ± 495	p=0.0004
Calorimetria (kcal/die)	1404 ± 364	1523 ± 342	p=0.1212
BMI (kg/m ²)	15.6 ± 5.2	18.2 ± 4.9	p=0.0003
Percentile BMI	28	39.6	p=0.2372
Variazione BMI/Calorimetria	-	-	p=0.134

*Nota: Tutte le analisi sono state svolte considerando significativo un p-value < 0.05; I dati sono espressi come **media ± deviazione standard (DS)** Abbreviazioni: BMI-Body Mass Index.*

Tabella 2. *Analisi in assenza di stratificazione per patologia: basale vs T1*

L'analisi comparativa tra basale e T1 aveva evidenziato un incremento significativo dell'apporto calorico (p=0.0004). Il REE misurato con la calorimetria indiretta mostrava un incremento tra i due tempi di osservazione, senza tuttavia raggiungere la significatività (p=0.1212). L'analisi del valore assoluto di BMI aveva evidenziato un incremento significativo tra basale e T1 (p=0.0003). Il valore percentile di BMI non mostrava variazioni significative tra i due momenti (p=0.2372). La variazione del BMI tra basale e T1 non risultava associata alla variazione del REE misurato mediante calorimetria tra i due tempi considerati (p=0.134). I dati sono visionabili in **Tabella 2**.

4.3.1 Analisi longitudinale

Tutte le analisi sono state svolte considerando significativo un p-value<0.05, stratificando per patologia. I dati preliminari su 20 pazienti, 15 affetti da MC e 5 da RCU, avevano dimostrato che valore assoluto di BMI differiva significativamente tra basale e T1 sia per i soggetti affetti da MC (p=0.0029) che per i soggetti affetti da RCU (p=0.0431). La coorte di studio analizzata aveva evidenziato che il valore delle calorie assunte dai pazienti non differiva tra basale e T1 sia per i soggetti affetti da MC (p= 0.0744) che per i soggetti affetti da RCU (p= 0.8927). Analogamente, il valore di REE calcolato mediante calorimetria indiretta non aveva dimostrato differenze significative tra basale e T1 sia per i soggetti affetti da MC (p=0.2011) che per i soggetti affetti da RCU (p=0.3452). I risultati delle analisi sopra descritte sono illustrati nei grafici riportati di seguito, **figura 3 e figura 4.**

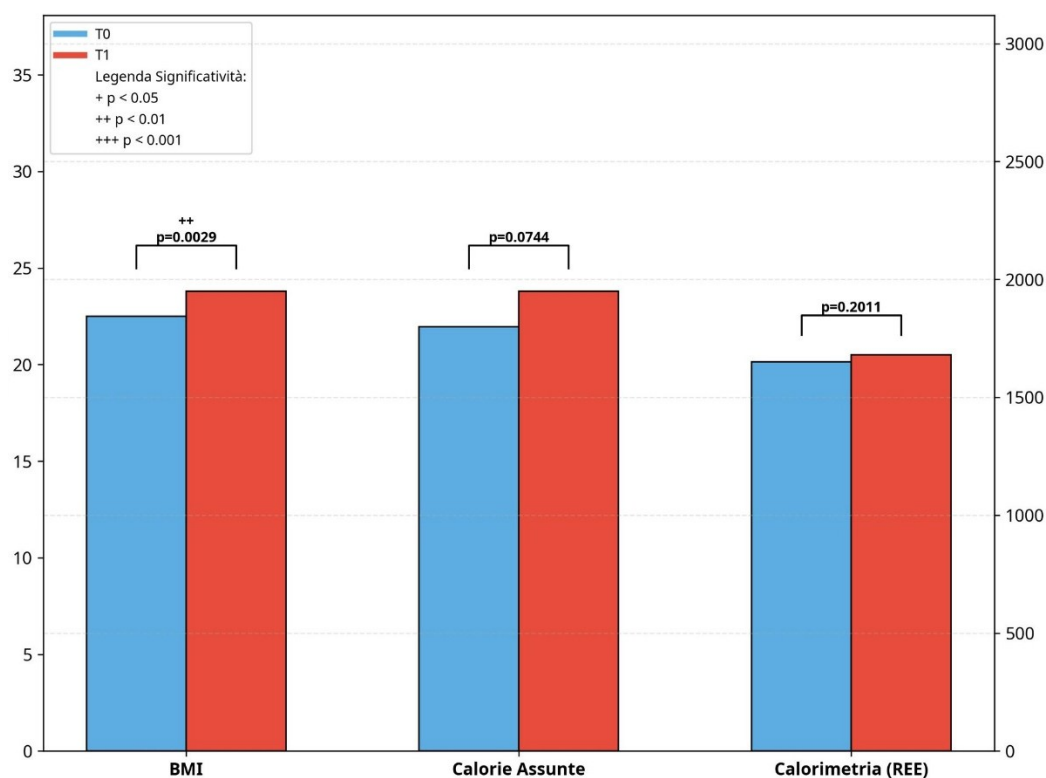


Figura 3. Cambiamenti dei parametri antropometrici ed energetici in pazienti con MC; BMI:Body Mass Index; REE:Resting Energy Expenditure. T0=basale, T1=2 mesi.

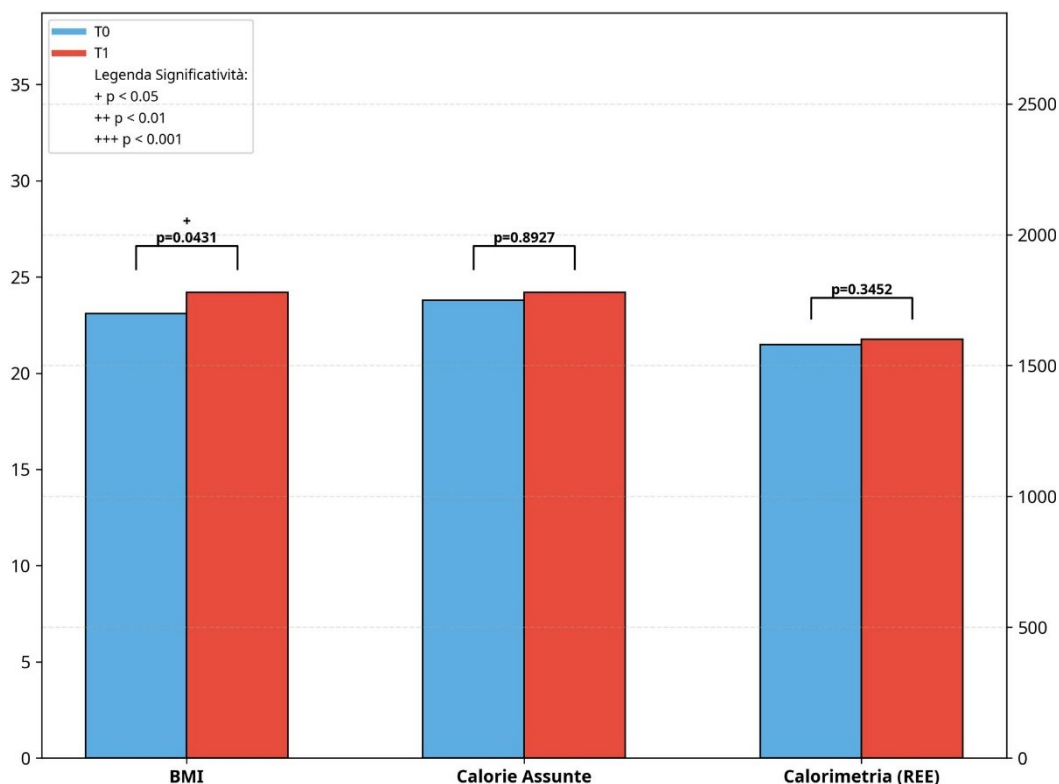


Figura 4. Cambiamenti dei parametri antropometrici ed energetici in pazienti con RCU; BMI: Body Mass Index, REE: Resting Energy Expenditure. T0=basale, T1=2 mesi.

La calorimetria non mostrava variazioni tra T0 e T1, nonostante il miglioramento clinico riscontrato nella maggior parte dei soggetti, suggerendo una possibile assenza di associazione tra i due parametri. La calprotectina fecale, disponibile in 19 casi, rimaneva invariata rispetto al cut-off di 250 $\mu\text{g/g}$ in 14 soggetti tra i due tempi di rilevazione. Anche in questo caso, non si evidenziava una corrispondenza tra miglioramento clinico e variazione del biomarcatore.

4.4 Discussione

Le MICI sono patologie multifattoriali complesse, che si sviluppano in soggetti geneticamente predisposti e sono caratterizzate dalla natura infiammatoria cronica del processo patologico e dalla recidivanza dei sintomi. Il trend d'insorgenza è in costante aumento, risentendo di alcune difformità nei limiti di età considerati e nei criteri diagnostici adottati.

Pietra miliare per il trattamento delle MICI è sicuramente l'adozione di un intervento terapeutico congiunto farmacologico-nutrizionale, al fine di migliorare la qualità della vita del paziente e di prevenire complicanze come la malnutrizione. In particolare, la Nutrizione Enterale Esclusiva (Exclusive Enteral Nutrition, EEN) (43) è raccomandata come trattamento di prima linea per l'induzione della remissione nei pazienti con malattia di Crohn pediatrica lieve-moderata, nei casi con localizzazione ileale o ileocolica non complicata, in accordo con le linee guida congiunte ECCO-ESPGHAN (44): queste sottolineano che l'EEN, somministrata per 6–8 settimane, è in grado di ottenere tassi di remissione clinica sovrapponibili alla terapia corticosteroidea, con il vantaggio di favorire la guarigione mucosale, migliorare lo stato nutrizionale e sostenere la crescita staturponderale, evitando gli effetti collaterali sistemici degli steroidi.

Per quanto riguarda il mantenimento, la nutrizione enterale parziale (Partial Enteral Nutrition, PEN) (45) può essere considerata come strategia adiuvante, in associazione alla dieta libera o alla terapia farmacologica, con l'obiettivo di prolungare la remissione e ridurre il rischio di riacutizzazioni, sebbene le evidenze siano meno robuste rispetto alla fase di induzione. In uno studio prospettico randomizzato (46) su bambini con malattia di Crohn lieve-moderata, la CDED + PEN è risultata ben tollerata rispetto alla exclusive enteral nutrition (EEN) ed è stata efficace nell'indurre remissione clinica entro sei settimane. Durante la dodicesima settimana, un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con CDED + PEN ha mantenuto remissione libera da steroidi rispetto ai pazienti che avevano fatto EEN seguita da dieta libera con PEN (75.6% vs 45.1%; $p = 0.01$). Questo dato indica che CDED + PEN può favorire remissione sostenuta nel tempo rispetto all'approccio "EEN → dieta libera", suggerendo un possibile effetto positivo anche nella fase di mantenimento clinico (46).

Nelle MICI pediatriche la dieta mediterranea non sostituisce la terapia farmacologica, ma si configura come strategia nutrizionale complementare, sicura e sostenibile, capace di modulare l'infiammazione, supportare il microbiota, garantire adeguata crescita e migliorare la qualità di vita. L'integrazione di questo modello alimentare in un approccio multidisciplinare rappresenta quindi una prospettiva promettente nella gestione delle MICI in età evolutiva. È importante sottolineare che il modello deve essere adattato alla fase di malattia: durante la fase attiva può essere necessario ridurre temporaneamente le fibre insolubili, in fase di remissione si può promuovere una maggiore varietà vegetale per favorire la biodiversità del microbiota (47).

Questo modello alimentare è ricco di vitamine antiossidanti (vitamina C, vitamina E, β -carotene), minerali, folati naturali e fitochimici (flavonoidi) e ha dimostrato un ruolo significativo nel ridurre l'infiammazione e nell'ostacolare la progressione delle malattie croniche (47). Uno studio clinico prospettico (48) ha esaminato l'effetto della dieta mediterranea in pazienti con MICI per 6 mesi: dopo l'intervento dietetico, sia pazienti con MC sia con RCU hanno mostrato miglioramenti significativi di indice di attività clinica, con diminuzione della proporzione di casi attivi nonostante terapia stabile.

Si è osservata anche riduzione di marker infiammatori (calprotectina fecale e attività clinica) in entrambi i gruppi. Miglioramenti significativi in peso corporeo e circonferenza vita sono stati riportati, insieme a riduzioni della steatosi epatica (48). Alla luce di tutte queste evidenze risulta fondamentale inserire la terapia nutrizionale, come terapia di induzione a sé o di supporto, nel management clinico dei pazienti con MICI e personalizzarla, in linea con il principio della "target therapy". Una recente review (49) sintetizza l'evoluzione delle terapie dietetiche nelle MICI (sia in soggetti adulti che pediatriche), evidenziando come le terapie nutrizionali, incluse EEN, CDED e la dieta mediterranea, possano ridurre la condizione infiammatoria, promuovere la guarigione mucosale, alleviare sintomi e migliorare lo stato nutrizionale complessivo dei pazienti con MC o RCU.

L'utilizzo della calorimetria indiretta permette una valutazione non invasiva, concetto fondamentale in Pediatria, del REE, per cui un suo impiego bedside seriato potrebbe essere la chiave per ottimizzare la strategia nutrizionale delle MICI pediatriche. Uno studio recente (50) ha esplorato il REE misurato tramite calorimetria indiretta in pazienti pediatriche con MICI confrontandolo con equazioni predittive. È stata osservata una discrepanza tra REE misurato e predetto, suggerendo che strumenti predittivi standard non sempre sono accurati nei pazienti MICI pediatriche. La ricerca (50) sottolinea la utilità clinica della calorimetria indiretta nel guidare un supporto nutrizionale personalizzato, soprattutto per adattare la terapia nutrizionale ai reali bisogni metabolici del singolo paziente.

Il presente studio ha valutato il REE in una coorte di pazienti pediatriche affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), analizzandone la relazione con le varie fasi di malattia, lo stato nutrizionale e la presenza di possibili carenze nutrizionali. Per quanto concerne il rapporto tra la misura del REE e le fasi di malattia di ogni paziente, arruolato al tempo dell'insorgenza della diagnosi (T0) e nei due mesi successivi all'esordio (T1), il REE misurato con la calorimetria indiretta non differisce in modo statisticamente significativo. Risulta un dato interessante in quanto, secondo la letteratura (51) in cui è stato determinato il REE insieme all'indice di attività della MC (PCDAI), è stato riscontrato un aumento del REE nei pazienti con malattia attiva (PCDAI >150), rispetto ai pazienti in remissione. Tale discrepanza potrebbe essere spiegata da differenze metodologiche, dalla popolazione studiata (pediatriche VS adulti) o dalla diversa composizione corporea dei campioni analizzati.

I dati emersi dalla nostra analisi suggeriscono che l'attività di malattia infiammatoria intestinale eserciti un impatto limitato sul REE dei pazienti valutati.

In particolare, non è stata osservata una differenza clinicamente significativa nei valori di REE tra i soggetti con malattia in fase attiva e quelli in remissione, né rispetto ai valori predetti per età, sesso e composizione corporea. Tale osservazione appare, almeno in parte, in contrasto con alcune evidenze presenti in letteratura (51), nelle quali è stato descritto un aumento del REE nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale attiva, verosimilmente correlato allo stato infiammatorio sistemico.

Nella coorte analizzata è stato osservato un aumento significativo dell'introito calorico tra T0 e T1, dato che suggerisce una modifica dello stato nutrizionale nel corso del follow-up. In pazienti affetti da MC e RCU, la letteratura (52) descrive frequentemente una riduzione dell'assunzione energetica nelle fasi di malattia attiva, secondaria a sintomi gastrointestinali, infiammazione sistemica e possibile "anoressia da infiammazione". Pertanto, l'incremento calorico osservato a T1 potrebbe riflettere una transizione verso una fase di miglior controllo clinico, con conseguente recupero dell'appetito. Tuttavia, l'interpretazione non è univoca. Diversi studi evidenziano (53) come le terapie di induzione, in particolare i corticosteroidi sistemici (es. Prednisone), siano associate a iperfagia e aumento dell'introito energetico, indipendentemente dall'attività di malattia. In questo senso, l'aumento calorico potrebbe rappresentare un effetto dovuto alla terapia farmacologica più che un indicatore diretto di remissione clinica. In assenza di un'analisi parallela della composizione corporea, non è possibile stabilire se tale incremento abbia favorito un recupero della FFM auspicabile nei pazienti a rischio di malnutrizione oppure un aumento prevalente della FM, potenzialmente sfavorevole sul piano metabolico.

Inoltre, la mancanza di una correlazione sistematica con marcatori infiammatori e con la stratificazione per terapia limita la possibilità di distinguere tra recupero fisiologico dell'appetito ed effetto iatrogeno. La letteratura mostra infatti risultati eterogenei (54): in alcuni studi il miglioramento clinico si associa a normalizzazione dell'introito energetico, mentre in altri l'aumento calorico è maggiormente correlato al trattamento farmacologico che alla sola riduzione dell'infiammazione. L'aumento significativo delle calorie assunte tra T0 e T1 appare coerente con un miglioramento del quadro clinico, ma non può essere interpretato in modo lineare come indicatore di recupero nutrizionale. Un'analisi integrata di attività di malattia, terapia in atto e variazioni della composizione corporea sarebbe necessaria per una valutazione più completa del significato metabolico e nutrizionale di tale risultato.

Per quanto riguarda il valore assoluto del BMI, aumenta significativamente dal T0 al T1 sia per i pazienti affetti da MC sia per i pazienti affetti da RCU, anche in assenza di stratificazione di malattia, dal momento che ci troviamo in una condizione di remissione dello stato infiammatorio. Questo risultato è fisiologicamente coerente con quanto descritto in letteratura (54): la remissione dell'infiammazione cronica può favorire un aumento ponderale, specie se associata a miglioramento dell'appetito e della tolleranza intestinale. La regressione lineare tra BMI e REE non ha evidenziato associazioni significative tra T0 e T1.

Questo è in linea con evidenze recenti che suggeriscono come il REE nei pazienti con MICI in fase non attiva o remissione non sia necessariamente elevato rispetto a predizioni teoriche basate sul peso o sul BMI (54).

In uno studio longitudinale su pazienti con MC in remissione (55), è stato osservato che il BMI era più basso nelle fasi attive della malattia rispetto alla remissione, e che il REE tendeva a essere più alto in fase attiva a causa dell'inflammazione sistemica.

Alla luce dei nostri risultati preliminari, possiamo ipotizzare che il REE si rivelerebbe apparentemente ininfluenza sull'aumento del BMI; non si delinea una diminuzione del REE rispetto all'esordio, nonostante l'aumento del BMI. Questo potrebbe essere dovuto ad una condizione di aumentato intake calorico da parte del bambino stesso. Secondo diverse rassegne e studi di ricerca (56), l'effetto delle MICI sul REE nei bambini è incerto e controverso.

Una delle principali ricerche in questo campo condotta da Hill et al. (56) ha infatti evidenziato che non esiste un chiaro effetto dell'inflammazione cronica sull'aumento o la diminuzione del REE nei bambini affetti da MC o RCU, in quanto questa ricerca mostra che l'analisi del REE nei bambini con MICI deve tenere conto della massa cellulare corporea (indicatori di tessuto metabolico attivo) prima di trarre conclusioni sul suo coinvolgimento nel bilancio energetico. La variabilità tra soggetti e il diverso grado di attività di malattia possono determinare risultati eterogenei, rendendo difficile affermare un ruolo determinante del REE sull'aumento del BMI in senso prognostico.

Dal punto di vista nutrizionale, un aumento del BMI è solitamente associato ad un surplus energetico, risultato di un intake calorico superiore al dispendio energetico totale. In contesti pediatrici, numerosi fattori socio-ambientali e comportamentali possono favorire un apporto calorico superiore alle necessità fisiologiche, contribuendo così all'aumento del peso corporeo indipendente da variazioni sostanziali e significative del REE. Nel nostro caso, l'ipotesi secondo cui il bambino abbia sperimentato un reale aumento dell'assunzione calorica, è riconducibile ad un miglioramento delle condizioni di salute generali del paziente (maggior senso di appetenza, riduzione di eventuali sintomi invalidanti, miglioramento del soggettivo stato di benessere) che può così spiegare l'aumento del BMI senza una corrispondente variazione del REE.

Nel nostro studio è stata effettuata un'analisi con regressione lineare per valutare se vi fosse un'associazione tra le variazioni di calprotectina fecale tra T0, T1 e il REE misurato attraverso l'utilizzo della calorimetria indiretta.

Dai dati ottenuti non è emersa un'associazione significativa: l'andamento della calprotectina, indicatore di infiammazione intestinale, non sembra influenzare in modo sistematico il valore del REE nei bambini affetti da MICI.

La calprotectina fecale è ormai consolidata in letteratura (57) come marcatore altamente sensibile e non invasivo di infiammazione intestinale, utile nel monitoraggio delle MICI pediatriche e nel discriminare tra stato attivo e inattivo della malattia. Negli studi clinici (57), la concentrazione di calprotectina nelle feci si è dimostrata significativamente più elevata nei bambini con MICI attiva rispetto ai controlli sani, e correlata agli indici di attività di malattia (es. score clinici o parametri endoscopici).

Questi lavori confermano quindi che, dal punto di vista dell'infiammazione intestinale, la calprotectina rappresenta un valido parametro di riferimento clinico nei soggetti pediatrici.

Diversi studi hanno indagato il possibile effetto dell'infiammazione sul REE. In particolare, la presenza di una condizione infiammatoria sistemica o locale potrebbe teoricamente aumentare il REE, la causa è da ricercarsi nell'attivazione della risposta immunitaria e nei processi di turnover cellulare; tuttavia, la letteratura pediatrica sull'argomento si dimostra eterogenea. Wiskin et al. (58) non hanno riscontrato una relazione significativa tra markers di attività di malattia e REE nei bambini con MICI, una volta corretto il dispendio energetico per la composizione corporea, confermando che la spesa energetica basale non aumenta in proporzione all'attività infiammatoria rilevata nei marcatori biochimici standard (come CRP). Allo stesso modo, Hill et al. (56) sottolineano l'importanza di adeguare le misure di REE alla composizione corporea nei soggetti con MICI, senza evidenziare un aumento generalizzato del metabolismo basale legato esclusivamente alla malattia infiammatoria.

Questi risultati sono in linea con il nostro dato osservazionale: l'andamento della calprotectina fecale come indicatore infiammatorio non sembra influenzare in modo diretto i valori di REE. Ciò suggerisce che, nel contesto delle MICI pediatriche, lo stato infiammatorio non è di per sé determinante nell'aumentare o diminuire il REE.

Capitolo 5

5.1 Conclusioni

A fronte dei dati preliminari, lo studio REE-MICI ha dimostrato che il REE misurato con la calorimetria indiretta non sembra essere influenzato dallo stato infiammatorio del paziente. Inoltre, l'aumento significativo dell'introito calorico tra i tempi T1 e T0 è riconducibile ad una remissione dello stato infiammatorio generale del paziente e pertanto, una maggiore appetenza è indice di una condizione di soggettivo benessere. Analogamente, l'aumento significativo del BMI associato all'assenza di incremento del REE calcolato mediante calorimetria indiretta è attribuibile ad una condizione di aumentato intake calorico. Nel complesso, i dati ottenuti sottolineano l'importanza di un approccio nutrizionale personalizzato, supportato da strumenti come la calorimetria indiretta, al fine ottenere una migliore valutazione metabolica evitando così carenze nutrizionali e garantendo il corretto apporto calorico giornaliero per la crescita del bambino.

Alla luce dei risultati emersi, appare evidente come la gestione delle MICI pediatriche richieda un modello multidisciplinare integrato, in cui la terapia congiunta farmacologico-nutrizionale sia armonizzata in un percorso di cura individuale.

Per confermare o revisionare i nostri risultati, oltre ad un'analisi dei dati definitivi che avremo, anche con ulteriori studi che prevedano una casistica di controllo rispetto alla popolazione generale.

Bibliografia

1. Kuenzig M. E., Fung S. G., Marderfeld L. et al. (2022). *Twenty-first century trends in the global epidemiology of pediatric-onset inflammatory bowel disease: systematic review. Gastroenterology, 162(4), 1147–1159.e4.*
2. *Registro Nazionale delle malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) pediatriche. Disponibile su: <https://ibd-pediatriche.e-crf.it>*
3. Loddo I., Romano C. *Inflammatory bowel disease: genetics, epigenetics, and pathogenesis. Front Immunol. 2015; 6:551. Published 2015 Nov 2.*
4. Chatu S, Pilcher J, Saxena SK, et al. *Diagnostic accuracy of small intestine ultrasonography using an oral contrast agent in Crohn's disease: comparative study from UK. Clin Radiol (2012).*
5. Orlando A, Armuzzi A, Papi C, et al. *The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Boel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in inflammatory bowel disease.*
6. Levine A, Griffiths AM, Markowitz J, et al. *Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. Inflamm Bowel Dis (2011)*
7. Hyams J, Markowitz J, Otley A, et al. *Evaluation of the pediatric crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. J Pediatr Gastroenterol Nutr.*
8. Sandhu BK, Fell JME, Beattle RM, et al. *Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Children in the United Kingdom. J Pediatr Gastroenterol Nutr (2010).*
9. Pigneur B, Seksik P, Viola S, et al. *Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood-and adult-onset disease. Inflamm Bowel Dis (2010).*
10. Levine A, Griffiths AM, Markowitz J, et al. *Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: Vienna classification.*
11. Sonnenberg A., Erckenbrecht J., Peter P., et al.: *Detection of Crhon's disease by ultrasound Gastroenterology.*

12. Wang YF, Zhang U, Ouyang Q et al: *Clinical manifestations of inflammatory bowel disease: East and West differences; J Dig Dis (2007).*
13. Romano C, Famiani A, Gallizzi R, et al. *Indeterminate colitis: a distinctive clinical pattern of inflammatory bowel disease in children.*
14. Turner D, Trevis SPL, Griffiths AM, et al. *Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN.*
15. Nielsen OH, Bjerrum JT, Seidelin JB, Nyberg C, Ainsworth M. *Biological treatment of Crohn's disease. Dig Dis (2012).*
16. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN, Nilsson LG, Persson T. *Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. N Engl J Med. 1994.*
17. *Farmaci Biologici- Istituto Superiore della Sanita, in Wikipedia (URL=https://www.iss.it/farmaco-biologico/-/asset_publisher/PdVIhWHdVL4e/contenet/i-farmaci-biologici).*
18. Sands B, Anderson F, Bernstein C, Chey W, Feagan B, Fedorak R et al. *Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease.*
19. Naamura K, Honda K, Mizutani T, Akiho H, Harada N. *Novel strategies for the treatment of inflammatory bowel disease: Selective inhibition of cytokines and adhesion molecules.*
20. Balestrieri P, et al. *Nutritional aspects in inflammatory bowel diseases. Nutrients 2020; 12:372.*
21. Nguyen, G. C., Munsell, M. & Harris, M. L. *Nationwide prevalence and prognostic significance of clinically diagnosable protein-calorie malnutrition in hospitalized inflammatory bowel disease patients. Inflamm Bowel Dis 14, 1105–1111 (2008).*
22. Dignass, A. U. et al. *European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. J Crohns Colitis 211–222 (2015) doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.*

23. Wiskin, A. E., Owens, D. R., Cornelius, V. R., Wootton, S. A. & Beattie, R. M. Paediatric nutrition risk scores in clinical practice: children with inflammatory bowel disease. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 25, 319–322 (2012).
24. Wiskin, A. E., Owens, D. R., Cornelius, V. R., Wootton, S. A. & Beattie, R. M. Paediatric nutrition risk scores in clinical practice: children with inflammatory bowel disease. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 25, 319–322 (2012).
25. A. Nicolai, *Scienze tecniche dietetiche applicate IV*, 2019/2020.
26. S. De Inrona, *Scienze tecniche dietetiche applicate III*, 2019/2020.
27. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD000542.
28. H Yanai, A Levine, [A Hirsch](#), RS Boneh, [U Kopylov](#), HB Eran, [NA Cohen](#), Y Ron, I Goret, *The Lancet Gastroenterologia ed epatologia*, 2022 .
29. [T Niseteo](#), S Sila, I Trivić, Z Mišak, S Kolaček, [I Hojsak](#), *Nutrizione nella pratica clinica*, 2022.
30. *Aspetti nutrizionali nelle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali*, a cura di R. Caviglia.
31. Pfeffer-gik T, Levine A. Dietary clues to the pathogenesis of Crohn's disease. *Dig Dis* 2014; 32:389-394.
32. Bach-Faig A et al. "Mediterranean Diet Foundation Expert Group. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates" Public.
33. - Linee Guida Espen; Linee Guida SINPE; Linee Guida NCEP ATP III .
34. Fell JM Controllo dell'infiammazione sistemica e locale con formule contenenti fattore di crescita trasformante beta. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 2005;29((Suppl. S4)): S126–S188. doi: 10.1177/01486071050290S4S126.
35. WHO child growth standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization; 2006.
36. Roza, A.M.; Shizgal, H.M. The harris benedict equation reevaluated: Resting energy requirements and the body cell mass. *Am. J. Clin. Nutr.* 1984, 40, 168–182.

37. Mifflin, M.D.; St Jeor, S.T.; Hill, L.A.; Scott, B.J.; Daugherty, S.A.; Koh, Y.O. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990, 51, 241–247.
38. Delsaoglio M. et al. Indirect Calorimetry in Clinical Practice. *J. Clin. Med.* 2019, 8, 1387.
39. Cunningham JJ (1990). «Calculation of energy expenditure from indirect calorimetry: assessment of the Weir equation». In: *Nutrition*. 6(3), 222-3.
40. www.cosmed.com
41. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985; 39c(1s): 542
42. Khaki-Khatibi, F. et al. Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta* 510, 556 (2020).
43. Cuomo M, Carobbio A, Aloï M, Alvisi P, Banzato C, Bosa L, Bramuzzo M, Campanozzi A, Catassi G, D'Antiga L, Di Paola M, Felici E, Fioretti MT, Gatti S, Graziano F, Lega S, Lionetti P, Marseglia A, Martinelli M, Musto F, Sansotta N, Scarallo L, Zuin G, Norsa L. Induction of Remission With Exclusive Enteral Nutrition in Children With Crohn's Disease: Determinants of Higher Adherence and Response. *Inflamm Bowel Dis.* 2023 Sep 1;29(9):1380-1389. doi: 10.1093/ibd/izac215. Erratum in: *Inflamm Bowel Dis.* 2023 Dec 5;29(12):2010. doi: 10.1093/ibd/izad239. PMID: 36222487.
44. Bischoff, SC; Escher, J.; Hébuterne, X.; Kłęk, S.; Krznaric, Z.; Schneider, S.; Shamir, R.; Stadelova, K.; Wierdsma, N.; Wiskin, AE; et al. Linee guida pratiche ESPEN: Nutrizione clinica nella malattia infiammatoria intestinale. *Clin. Nutr.* 2020, 39, 632–653.
45. Rubio A, Pigneur B, Garnier-Lengliné H, Talbotec C, Schmitz J, Canioni D, Goulet O, Ruemmele FM. The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Jun;33(12):1332-9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04662.x. Epub 2011 Apr 20. PMID: 21507029.

46. Levine A, Wine E, Assa A, Sigall Boneh R, Shaoul R, Kori M, Cohen S, Peleg S, Shamaly H, On A, Millman P, Abramas L, Ziv-Baran T, Grant S, Abitbol G, Dunn KA, Bielawski JP, Van Limbergen J. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019 Aug;157(2):440-450.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.021. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31170412.
47. Fiorindi, C.; Dinu, M.; Gavazzi, E.; Scaringi, S.; Ficari, F.; Nannoni, A.; Sofi, F.; Giudici, F. Aderenza alla dieta mediterranea in pazienti con malattia infiammatoria intestinale. *Clinica. Nutr. ESPEN* **2021**, *46*, 416–423.
48. Chicco F, Magrì S, Cingolani A, Paduano D, Pesenti M, Zara F, Tumbarello F, Urru E, Melis A, Casula L, Fantini MC, Usai P. Multidimensional Impact of Mediterranean Diet on IBD Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 Jan 1;27(1):1-9. doi: 10.1093/ibd/izaa097. PMID: 32440680; PMCID: PMC7737160.
49. Deas J, Shah ND, Konijeti GG, Lundin A, Lanser O, Magavi P, Ali S. Dietary therapies for adult and pediatric inflammatory bowel disease. *Nutr Clin Pract*. 2024 Jun;39(3):530-545. doi: 10.1002/ncp.11146. Epub 2024 Mar 20. PMID: 38505875.
50. A Carciofi, S Quattrini, F Borgiani, C Gagliano, F Di Sario, S Filipponi, C Torselletti, M Brusco, E Franceschini, M E Lionetti, S Gatti, P1084 Resting Energy Expenditure in Pediatric IBD: Discrepancies with Predictive Equations and Associations with Fatigue and Sleep Disturbances - A Cohort Study from a Regional Referral Centre, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 20, Issue Supplement_1, January 2026, jjaf231.1265, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaf231.1265>
51. Rigaud D, Cerf M, Angel Alberto L, Sobhani I, Carduner MJ, Mignon M. Augmentation de la dépense énergétique de repos lors des poussées de maladie de Crohn [Increase of resting energy expenditure during flare-ups in Crohn disease]. *Gastroenterol Clin Biol*. 1993;17(12):932-7. French. PMID: 8125226.
52. Wiskin AE, Wootton SA, Culliford DJ, Afzal NA, Jackson AA, Beattie RM. Impact of disease activity on resting energy expenditure in children with inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2009 Dec;28(6):652-6. doi: 10.1016/j.clnu.2009.05.007. Epub 2009 Jun 9. PMID: 19515463.

53. Barot LR, et al. Resting and total energy expenditure in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr*. 1991;53(1):161–165. DOI:10.1093/ajcn/53.1.161.
54. Gong J, Zuo L, Guo Z, Zhang L, Li Y, Gu L, Zhao J, Cao L, Zhu W, Li N, Li J. Impact of Disease Activity on Resting Energy Expenditure and Body Composition in Adult Crohn's Disease: A Prospective Longitudinal Assessment. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015 Aug;39(6):713-8. doi: 10.1177/0148607114528360. Epub 2014 Mar 25. PMID: 24668997.
55. Campos TAM, Anjos LAD, Wady MTB, Wahrlich V. Measured and predicted resting metabolic rate in patients with inflammatory bowel disease. *Nutrition*. 2024 Nov;127:112552. doi: 10.1016/j.nut.2024.112552. Epub 2024 Aug 5. PMID: 39236524.
56. Hill RJ, Cleghorn GJ, Withers GD, Lewindon PJ, Ee LC, Connor F, Davies PS. Resting energy expenditure in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 Sep;45(3):342-6. doi: 10.1097/MPG.0b013e31804a85f2. PMID: 17873747.
57. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Golden BE. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001 Feb;32(2):171-7. doi: 10.1097/00005176-200102000-00015. PMID: 11321388.
58. Wiskin AE, Wootton SA, Culliford DJ, Afzal NA, Jackson AA, Beattie RM. Impact of disease activity on resting energy expenditure in children with inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2009 Dec;28(6):652-6. doi: 10.1016/j.clnu.2009.05.007. Epub 2009 Jun 9. PMID: 19515463.

Ringraziamenti

Alla professoressa Prodam, la mia relattrice che con professionalità e umanità ha saputo orientarmi non solo nella stesura di questa tesi, ma anche nella crescita accademica e professionale. La sua passione per la nutrizione è per me fonte di profonda stima e ammirazione, modello a cui ispirare per costruire il mio domani. Le sono profondamente grata per la fiducia e per il sostegno.

Alla dottoressa Curto per avermi guidata con disponibilità, attenzione e professionalità durante la realizzazione di questo lavoro. Grazie per avermi dedicato il suo tempo e le sue competenze, contribuendo alla mia crescita personale e professionale.

Alla mia mamma, la luce della mia esistenza. A lei che qualche anno fa mi disse “studia figlia mia, diventa migliore meglio di me”, detto da una donna che aprì le porte della mia vita, affinché io potessi attraversarle. A te che sei l’estensione della mia anima, la mia forza quando tutto vacilla, la pace nel bel mezzo del caos. Affinché io possa diventare anche solo un briciolo di quello che sei tu, perché so che sposteresti una montagna se questa mi ostacolasse. Per i sogni che hai taciuto, le speranze che mi hai regalato, per i tuoi sacrifici che ogni giorno illuminano il mio cammino, per tutto ciò che hai rinunciato ad essere affinché io potessi diventarlo. Sei la donna più forte che io conosca, a te che hai sempre applaudito così forte le mie conquiste, da non riuscire a notare chi non l’ha mai fatto. Renderti orgogliosa di me sarà sempre dedizione nel realizzare i miei sogni. “Perché di questo sogno, mamma, dedicartelo è la parte migliore”. A te dedico questa tesi, a te dedico tutto.

Al mio papà, che i silenzi e le incomprensioni di oggi, possano essere nuovi mattoncini sui quali costruire il nostro domani. Grazie per essere qui oggi, non sai quanto sia importante per me poterti leggere queste parole. Grazie per il tuo sostegno, per spronarmi quando l’ansia mi pervade, sei da sempre il mio esempio di resilienza e perseveranza. Che le ombre del passato possano trasformarsi in luce di speranza e consapevolezza. Spero di averti reso orgoglioso di me. Come dice Checco Zalone “Cosa ci mettono dentro al DNA? Che ci fa ritrovare qui senza conoscere la strada, però comunque sia, comunque vada, Buen Camino papà.” La tua principessa inaffondabile.

A nonna Rita, che mi ha insegnato cosa significa essere forti, illuminando ogni mio passo con amore silenzioso. Che la tua saggezza sia perenne fonte di ispirazione per me, testimone di una vita densa di esperienze e di un amore immenso e incondizionato. A te dedico questo mio traguardo, che da sempre sei la mia seconda mamma, quella con cui sono cresciuta insieme al nonno, muovendo i primi passi in questa vita. Ringraziarti oggi non sarebbe mai abbastanza, ma voglio farlo lo stesso. Per ogni lacrima asciugata sul mio volto, per ogni pranzo passato a fare gossip insieme, per ogni istante passato al tuo fianco. Questa laurea è anche tua. Renderti orgogliosa di me sarà sempre la mia più grande vittoria.

A chi non respira più con me, ma continua a vivere al mio fianco. Allo zio Robi e al nonno Paolo, i miei angeli custodi, il vostro amore mi raggiunge oltre il tempo e la distanza. Oggi mancate un po' di più.

Al nonno Paolo, ai suoi occhi grandi in cui vorrei abitare, ma è lui che vive attraverso i miei. A te dedico questo mio traguardo, affinché io possa sentire il tuo orgoglio fin quaggiù.

A Luigi, sei entrato nella mia vita ben otto anni fa e come sai non è stato subito amore da parte mia, ma in punta di piedi, senza mai invadere i miei spazi e le mie volontà, sei stato una figura importante nella mia crescita. Non sei il mio papà, eppure ci sei sempre stato. Dalle prime guide in macchina con la Modus della nonna, ai miei diciotto anni, fino ad oggi. Ti sarò sempre grata per la tua presenza costante, le tue parole di conforto nel momento del bisogno e l'aiuto nell'affrontare situazioni difficili con la tenacia che da sempre ti appartiene, Grazie per far parte della mia vita. Ti voglio bene.

A Nala, che senza parlare mi ha insegnato ad amare più di chiunque altro. Alla mia cagnolina, che trovai accanto a me durante la preparazione di ogni singolo esame. A Nala che con tanta pazienza si accucciava sulle mie gambe o sul divano, ascoltandomi ripetere libri interi. È anche guardando i suoi occhioni neri che riuscivo a trovare la forza di andare avanti. Alla mia cagnolina cresciuta insieme a me, ovunque io sia, sarai sempre casa.

A Giuli, il nostro legame va oltre il sangue che ci unisce, siamo sempre state più forti delle tempeste che, in maniera diversa, siamo state costrette ad affrontare. Ti faccio una promessa, ogni volta che avrai bisogno di me, sarò pronta a ballare sotto la pioggia insieme a te (purché la canzone in sottofondo sia di Benito). Sei la sorella che non ho mai avuto, ti dedico i ricordi condivisi e i mille ancora da costruire, le risate che ci hanno fatto male allo stomaco e quelle lacrime che ci hanno unito ancora di più. Ti voglio bene.

Ai miei nonni Sandra e Graziano, mi avete vista crescere, cambiare, diventare la donna che sono oggi. Anche quando la vita ci ha portati lontani e il tempo ha creato distanza, l'amore, quello vero, non si è mai arreso. Oggi la vostra presenza è un dono che custodisco con immensa gratitudine. Sapervi qui, accanto a me in un traguardo così importante della mia vita, dà a questa laurea un significato ancora più profondo. Per l'amore che mi donate, per le radici che resistono alle tempeste, per il tempo che ci ha riportati vicini. Questa laurea è anche vostra. Vi voglio bene.

A zia Erika e zio Emiliano, che mi hanno teso la mano in uno dei momenti più difficili, offrendomi ascolto, sostegno e un rifugio sicuro. Mai come in questo ultimo anno ho capito cosa significa essere una famiglia. Grazie per la vostra presenza, la vostra comprensione e il vostro immenso affetto. Questa tesi porta con sé la vostra luce.

Alla zia Grazia, che non sei mia zia per legame di sangue, ma per qualcosa di più profondo. Mi hai vista crescere, mi hai accompagnata con il tuo affetto discreto e sincero, nei miei ricordi più belli ci sei sempre. È anche grazie a te, a Richi e allo zio Robi che sono cresciuta imparando che spesso, la parola "famiglia" non è necessariamente quella da cui provieni, ma quella che la vita decide inconsapevolmente di mettere sulla tua stessa strada. Sarete sempre parte della mia vita. Averti qui oggi è per me un dono prezioso. Ti voglio tanto bene.

A Sabrina, che mi conosce da quando ho aperto gli occhi sul mondo, e che, in tutti questi anni è stata la mia fan numero uno. Nei momenti di incertezza ho trovato nelle tue parole una forza sincera, un "ti voglio bene, io ci sono", e c'eri davvero. Inconsapevolmente mi hai insegnato che non esiste età per rimettersi in gioco, che il coraggio non ha scadenze che i sogni meritano sempre una seconda possibilità. Oggi, mentre io concludo questo capitolo, tu ne stai per iniziare uno nuovo, e io sarò sempre qui a fare il tifo per te.

In qualche modo, questo è il nostro tempo: io raccolgo i frutti di un cammino, tu pianti nuovi semi altrove, oltre oceano. Con affetto, gratitudine e profonda ammirazione. La tua piccola Dot.

A Giusi, Gianfranco e Franco, nonostante la distanza non ci permetta di viverci con quotidianità, ogni volta che varco la porta delle vostre case, mi sento accolta da un amore e da un affetto che le parole non sarebbero in grado di descrivere. Mi fate sempre sentire a casa, come se fossi vostra figlia e di questo ve ne sarò per sempre grata. Giusi e Franco, grazie per aver cresciuto un figlio così speciale. Nella persona che amo vedo il riflesso dei valori, della sensibilità e della forza che gli avete trasmesso, ciascuno a vostro modo. Spero di continuare a condividere con voi gioie, sorrisi e traguardi importanti nel nostro futuro insieme. Sono immensamente grata di avervi qui oggi. Vi voglio bene.

Alle mie amiche di una vita, Letizia, Ludovica, Rebecca, Alessia e Demetra, alcune fortune nella vita si creano. Altre, immense, ti capitano. Siamo state ragazze e ora donne insieme. Non importa dove ci porterà la vita, quante strade prederemo o quanti giorni passeranno senza vederci davanti ad un tavolo dell'ibar il venerdì sera, so solo che grazie a voi ho scoperto il senso più autentico dell'amicizia... quella che nasce senza sforzo, che nutre l'anima e che resta per sempre. Il mio posto sarà sempre al vostro fianco, nelle vostre conquiste e nei nostri ricordi.

A Chiara, alla mia pippi. Per capirmi nel silenzio, per la saggezza che sai trasmettermi e l'amicizia che mi doni ogni giorno. Al principio di questo percorso che ci ha fatte incontrare e alla scelta di tenerci strette. "Lei potrebbe non essere la mia migliore amica d'infanzia, ma è stata lei a entrare nella mia vita al momento giusto e a guarire un cuore che non aveva mai spezzato".

Ad Elisa, la mia amica guerriera. Da te e grazie a te ho imparato il significato della parola "perseveranza", sei una delle persone più coraggiose che io conosca. Fin dai tempi della triennale sei sempre stata fonte di ispirazione e ammirazione, che ho portato con me fino ad oggi. Sono grata alla vita di avere un'amica come te. Non posso prometterti che arriverò in anticipo (sai che non succederà mai), ma ti prometto che, anche se in ritardo, ci sarò sempre.

A Giulia, la mia gym sister. Alla nostra amicizia nata grazie ad un “sei già in coppia? Facciamo team?”. Perché se c’è qualcosa che posso ringraziare di quel box lurido sei proprio tu. Dicono che la vita inconsapevolmente ti faccia conoscere le persone di cui hai bisogno. Ed io non credevo di aver bisogno di te nella mia vita, eppure oggi la tua presenza la migliora ogni giorno. Grazie per ogni lacrima asciugata, ogni abbraccio alle 19.15, ogni sfogo compreso.... tu come quasi nessun altro sai cosa intendo dire. Amica mia, grazie per essere qui oggi, la tua presenza rimarrà incisa su queste pagine e nel mio cuore per sempre (e sul mio ginocchio).

A Luca, Martina, Giulia, Letizia, Elisa, Sofia, Mariachiara, Mirko, Veronica e Sabrina. “Cosa c’è dietro un sogno?”, ci siete anche voi, i miei compagni di viaggio. Queste pagine sono specchio della nostra gioia, stanchezza, dei chilometri da pendolari, di risate e lezioni infinite. Grazie per ogni parola di conforto, ogni aiuto concreto, grazie a voi mi sono sentita per prima volta parte di un gruppo, quello vero, dove si lotta con un solo obiettivo unanime: il traguardo finale. Vi porterò sempre con me, certa che ognuno di voi diventerà un professionista esemplare.

A Martina, la mia compagna di viaggio numero uno. Per ogni ansia condivisa, ogni giornata passata in videochiamata a ripetere per gli esami, per ogni ostacolo superato. Condividere insieme a te questo giorno è sempre stato l’obiettivo. Oggi è diventato il traguardo. Grazie per aver viaggiato al mio fianco. Avrai sempre un posto speciale nel mio cuore.

A Valentina ed Erika, le dietiste del mio cuore. Mi avete accolta a braccia aperte per sei mesi, facendomi sentire parte della vostra quotidianità professionale. Non credo esistano ringraziamenti tanto riconoscenti da poter spiegare tutto quello che mi avete insegnato e allo stesso trasmesso inconsapevolmente. Siete due professioniste eccezionali, ma soprattutto due persone meravigliose. Questa tesi porterà sempre un pezzo di voi.

A Silvio, la mia certezza nel vuoto più totale, la luce dei miei occhi. Questa pagina non potrà mai dare una forma reale dell'amore che provo per te, ma voglio comunque provarci, certa che potrò custodire questo ricordo per sempre, anche tra le righe di questa tesi. Mi hai conosciuta che ero solo una ragazzina che provava ad essere donna, con lo zaino sulle spalle percorreva i corridoi di un liceo, innamorata dell'idea dell'amore ma al contempo piena di incertezze, dubbi e insicurezze. Eppure, già undici anni fa diventasti quell'amore che fantasticavo da bambina guardando i film della Disney, fatto di sentimenti primordiali, brividi sulla pelle e cuore in gola, emozioni quasi surreali perché ancora sconosciute. La vita poi, ci portò fisiologicamente ad allontanarci, prendere altre strade e crescere, con la consapevolezza che mai avrei riprovato emozioni simili, perché certa che appartenessero solo a te, a noi. Non cercavo te, perché sapevo che non ti avrei riconosciuto in nessun altro abbraccio, bacio o stretta di mano, perciò custodii gelosamente quei ricordi, con la consapevolezza di aver vissuto la mia prima storia d'amore degna delle principesse che tanto amava l'Alessia bambina. E poi, in quel Settembre 2023, quando entrambi avevamo inconsapevolmente bisogno l'uno dell'altra, la stessa vita che sei anni prima ci separò, ci rimise sulla stessa strada, quasi da sconosciuti, con qualche ferita in più nel cuore ma con lo stesso modo di guardarci negli occhi, di tenerci per mano, di prenderci cura delle nostre anime. Mi ritrovasti donna a qualche giorno dalla mia laurea triennale, piena di sogni da realizzare e con una laurea magistrale da iniziare; ti ritrovai uomo con un'attività tutta tua, frutto di sogni e tanti sacrifici fatti negli anni, entrambi desiderosi di un futuro da costruire un mattoncino per volta. E fu proprio in quel momento che capii che quei mattoncini, se fossi stato tu a passarmeli, avrebbero acquisito una forma diversa, più leggera e concreta, fu proprio in quel momento che realizzai quanto il mio cuore non avesse mai smesso di amarti. In questi anni hai fatto della cura un atto silenzioso e costante, scegliendo ogni giorno di abitare le mie fragilità; hai creduto in me quando la forza di credere in me stessa veniva oscurata dal peso delle insicurezze. Ogni pagina di questa tesi, come ogni pagina della nostra vita, porta con sé il riflesso del tuo sostegno e della tua presenza costante, nonostante quei dannati e al contempo amati, 87 chilometri di distanza. Sei il mio braccio destro, e a volte anche sinistro. La corona di alloro che oggi poggia sulla mia testa appartiene anche a te, che mi hai cullata ogni notte prima di un esame, mi hai ascoltata ogni pomeriggio ripetere pagine e pagine di futuro che sogno fin da ragazzina.

Che privilegio essere cresciuta insieme a te, conoscere e riconoscere l'uomo che sei diventato, divenire io la donna che sono. Che privilegio sentirmi amata. Sei da sempre "la mia isola nel mare". Ti amo.

Ed infine un grazie a me stessa. Alla bambina che sono stata, alla ragazza fragile come il cristallo ma dura come il marmo, alla donna che sto cercando di diventare. Alle cadute e alla forza di rialzarmi, a chi come me sente tutto amplificato e trova nel dolore la misura della bellezza.

"Amor fati", scegli e ama il tuo destino. Ciò che è destinato a te troverà il modo di raggiungerti, non importa quando difficile sia.

Cara Alessia, sei più grande delle cose che pensi di non poter superare. Dico con dolcezza e orgoglio "sono fiera di te".

