



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA” din BUCUREȘTI



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

**ROLUL UNEI DIETE DE EXCLUDERE (REDUCEREA CANTITĂȚII
DE DIZAHARIDE, GRĂSIMI SATURATE, EMULSIFICATORI,
CARNE ROSIE ȘI ULTRAPROCESATĂ) ÎN MENȚINEREA
REMISIUNII BOLILOR INFLAMATORII INTESTINALE CRONICE**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. DICULESCU MIHAI MIRCEA

Student-doctorand:
PROCA CĂS. ISTRĂTESCU DOINA

ANUL 2025

CUPRINS

I. Sinteza ideilor principale.....	3
1. Studiul 1: Rolul unei diete de excludere în menținerea remisiunii la pacienții adulți cu boli inflamatorii intestinale	3
1.1. Ipoteza și metodologia de cercetare	3
1.2. Rezultate.....	3
1.3. Discuții	6
1.4. Concluzii	7
2. Studiul 2: Optimizarea dietei în bolile inflamatorii intestinale: Impactul asupra riscului de recădere și a markerilor inflamatori.	8
2.1. Ipoteza și metodologia de cercetare	8
2.2. Rezultate.....	9
2.3. Discuții	11
2.4. Concluzii	12
3. Studiul 3: O recenzie a literaturii privind abordările dietetice în menținerea remisiunii în bolile inflamatorii intestinale la populația adultă	14
3.1. Ipoteza și metodologia de cercetare	14
3.2. Rezultate.....	14
3.3. Concluzii	17
II. Concluzii și contribuții personale	18
III. Bibliografie selectivă.....	22
IV. Lista lucrărilor științifice publicate	25

I. Sinteza ideilor principale

1. Studiul 1: Rolul unei diete de excludere în menținerea remisiunii la pacienții adulți cu boli inflamatorii intestinale

1.1. Ipoteza și metodologia de cercetare

Având în vedere că dieta reprezintă un factor de mediu modificabil, raportat de subiecți ca un factor precipitant important în apariția puseelor de boală, scopul acestui studiu este de a stabili dacă există o corelație între o dietă de excludere de tip antiinflamator și menținerea remisiunii clinice la pacienții cu BII la care s-a obținut remisiune clinică. Studiul este unul clinic, prospectiv, non-randomizat, care include 139 de pacienți aflați în evidența Institutului Clinic Fundeni din București cu diagnosticul de BII aflați în remisiune clinică în perioada Septembrie 2021 – Iunie 2022. Subiecții sunt repartizați în una din cele 2 brațe de studiu conform dorinței proprii de a urma o dietă de excludere sau nu:

- Brațul 1: a adoptat o dietă de excludere pe o perioadă de 6 luni (45 de subiecți)
- Brațul 2: a menținut stilul de viață anterior, fără modificări în dieta uzuală (94 de subiecți).

La prima vizită tuturor subiecților li s-au recoltat: hemoleucogramă, Proteina C reactivă, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), fibrinogen, calprotectină fecală. De asemenea, activitatea clinică a fost cuantificată utilizând scorurile clinice Mayo și CDAI, în funcție de tipul bolii inflamatorii prezente.

La finalul studiului, fiecare subiect a beneficiat de cuantificarea activității clinice a bolii și de analize constând în: hemoleucograma, proteina C reactivă, VSH și calprotectină fecală.

1.2. Rezultate

Toți pacienții incluși în studiu au fost în remisiune clinică. La debutul studiului valoarea mediană a scorului CDAI a fost de 72,5 puncte în grupul intervențional și de 49 de puncte în grupul martor, fără a atinge semnificație statistică (valoarea $p = 0,183$). La finalul studiului valoarea mediană a scorului CDAI a fost de 51 de puncte în grupul intervențional și de 55 de puncte în grupul martor, valori nesemnificative statistic (valoarea $p = 0,224$) (Figura 1).

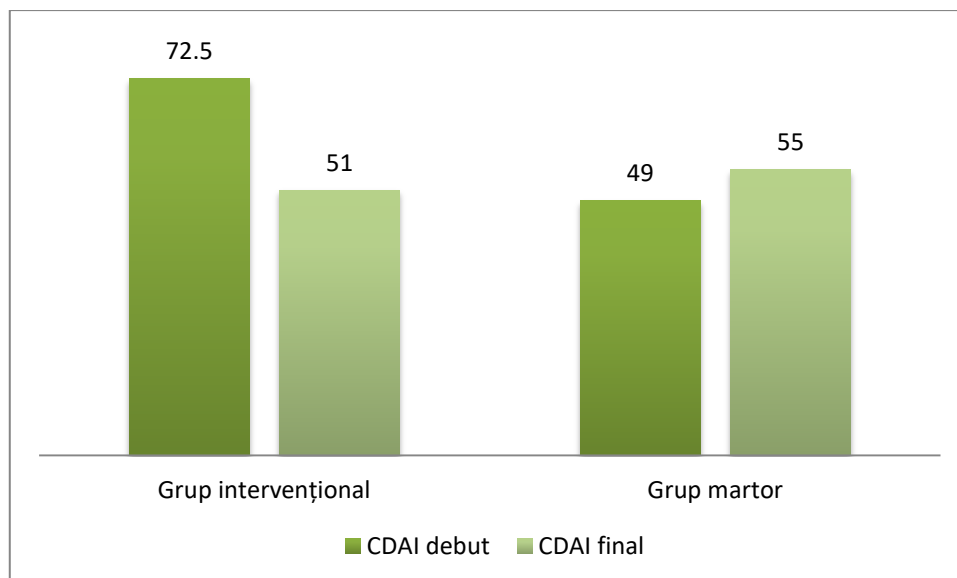


Figura 1. Scorul CDAI în cadrul celor două loturi

La pacienții cu RCUH, la debutul studiului scorul Mayo median a fost de 0 puncte în ambele loturi, cu o valoare minimă de 0 puncte și o valoare maximă de 2 puncte, similare în ambele brațe ale studiului (valoarea $p = 0,641$). La finalul studiului scorul Mayo median a fost de 0 puncte în ambele loturi, cu o valoare minimă de 0 puncte și o valoare maximă de 2 puncte în grupul intervențional și o valoare minimă de 0 puncte și o valoare maximă de 7 puncte în grupul martor, dar fără să atingă semnificație statistică (valoarea $p = 0,801$).

Remisiunea clinică a fost menținută la toți pacienții din grupul intervențional (100%), indiferent de tipul de boală inflamatorie, în timp ce în grupul martor 90 de pacienți au menținut remisiunea clinică (95,7%), dar fără a atinge semnificație statistică (valoarea $p = 0,157$). Dacă luăm în calcul doar pacienții cu boală Crohn, în grupul intervențional toți au menținut remisiunea clinică, în timp ce în grupul martor 52 de pacienți au menținut remisiunea clinică (94,3%), cu o valoare p de 0,258. În cadrul pacienților cu RCUH, grupul intervențional a menținut remisiunea clinică în totalitate, în timp ce în grupul martor 38 de pacienți au menținut remisiunea clinică (97,4%), cu o valoare p de 0,443 (Figura 2).

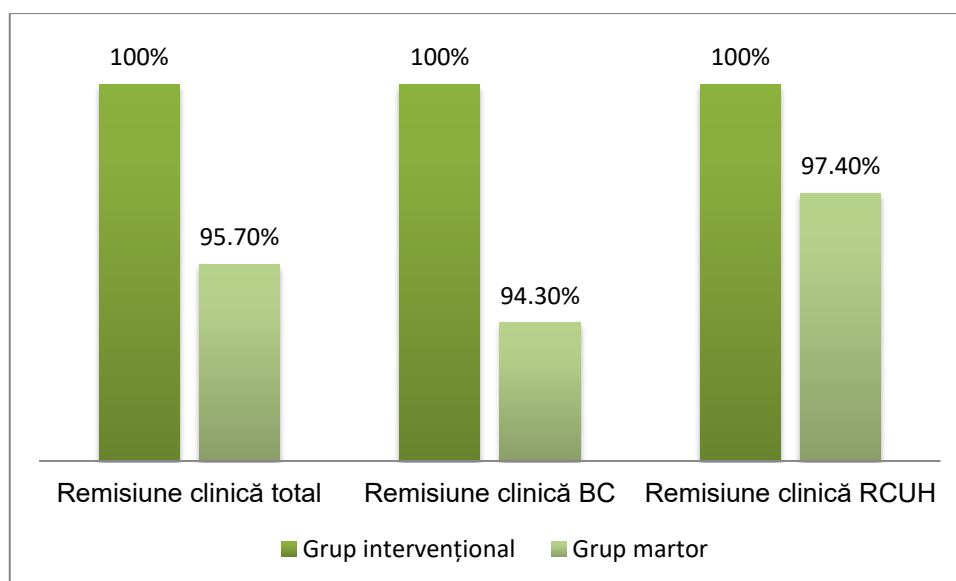


Figura 2. Menținerea remisiunii clinice la 6 luni de la intervenție

Markerii biochimici urmăriți în cadrul acestui studiu au fost: calprotectina fecală, hemoglobina, proteina C reactivă, fibrinogenul și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH). Calprotectina fecală crescută peste 300 micrograme/gram la debutul studiului a fost raportată la 20% din pacienții din grupul intervențional și la 21,3% din pacienții din grupul martor, fără o diferență semnificativă statistic (valoarea $p = 0,416$). Subiecții care aveau o valoare mai mare a calprotectinei fecale (>300 micrograme/gram) au avut o urmărire mai atentă, iar dintre aceștia (29 de pacienți), 17,3% au beneficiat de o schimbare a liniei de tratament, 44,8% au avut terapie optimizată și 37,9% nu au schimbat terapia, decizie bazată pe monitorizarea terapeutică a nivelului seric al tratamentului, endoscopie sau enterografie. Calprotectina fecală crescută peste 300 micrograme/gram la finalul studiului a fost raportată la 15,6% din subiecții care au făcut parte din grupul intervențional și la 10,6% din subiecții care au făcut parte din grupul martor (valoarea $p = 0,067$).

Viteza de sedimentare a hematiilor a prezentat o diferență semnificativă între cele 2 loturi la debutul studiului (valoarea $p = 0,019$) cu o valoare mediană de 29 hematii pe oră (minim 5 hematii pe oră și maxim 62 hematii pe oră) în grupul intervențional și o valoare mediană de 16 hematii pe oră (minim 4 hematii pe oră și maxim 48 hematii pe oră) în grupul martor. La finalul studiului valorile vitezei de sedimentare a hematiilor au fost comparabile din punct de vedere statistic, cu o valoare p de 0,440. În ceea ce privește valorile hemoglobinei, fibrinogenului și proteinei C reactive, acestea nu au prezentat diferențe semnificative statistic nici la debutul studiului și nici la finalul acestuia.

1.3. Discuții

Rezultatele studiului au fost publicate sub forma unui articol original în revista Medicina® (MDPI)[1]. Scopul acestui studiu a fost de a cuantifica efectele unei diete de excludere asupra evoluției bolilor inflamatorii intestinale. Un studiu observațional care a comparat obiceiurile alimentare a două tipuri de populații (est-europeană și vest-europeană) a stat la baza modelului alimentar utilizat în acest studiu [2].

Dieta utilizată în acest studiu a exclus carnea roșie și carnea procesată. Un alt studiu din literatură a constatat asocierea dintre consumul de carne roșie și carne procesată și dezvoltarea consecutivă a bolilor inflamatorii intestinale [3]. Alte studii au raportat o creștere a ratei de recădere în RCUH [4], dar nu și în boala Crohn la pacienții care consumă carne roșie sau procesată [5]. Astfel de discrepanțe aparute în literatură pot fi cauza tipurilor diferite de studii aplicate, diferitelor tipuri de dietă aplicate, dar și al obiceiurilor alimentare regionale (obiceiuri vest-europene sau asiatice).

Rolul produselor lactate în bolile inflamatorii intestinale a fost de multe ori dezbătut în literatura de specialitate. Produsele lactate sunt de obicei evitate de persoanele cu RCUH, deoarece lactoza a fost asociată cu această afecțiune [6]. Mai mult de jumătate din populația noastră a raportat un consum de produse bogate în lactoză zilnic, indiferent de grupul din care făceau parte. Propunerea noastră a fost să excludem aceste produse și să le înlocuim în schimb cu iaurt, brânză cu conținut scăzut de grăsimi și lapte fără lactoză.

O dietă bogată în fibre scade probabilitatea de a dezvolta boală inflamatorie intestinală, prin urmare, consumul de fibre protejează împotriva apariției acestor tipuri de afecțiuni [7]. Ananthakrishnan și colaboratorii [8] susțin că o dietă bogată în fibre poate reduce riscul de boală Crohn cu 40%. Cu toate acestea, nu există niciun efect protector împotriva RCUH. Folosind o dietă bogată în fibre, grupul intervențional a avut o remisiune clinică de 100%, indiferent de tipul de boală inflamatorie intestinală, dar în același timp au fost excluse și alte categorii alimentare asociate cu un risc ridicat de recidivă a bolilor inflamatorii intestinale.

De interes în cohortele noastre este faptul că doar 33,3% dintre pacienți din grupul intervențional au beneficiat de terapie imunosupresoare comparativ cu 68,1% dintre pacienții din grupul martor (valoarea $p < 0,001$). În ceea ce privește terapia biologică, în subpopulația cu boală Crohn a existat o diferență semnificativă (77,3% în grupul care a

urmat dieta de excludere față de 96,4% în grupul martor) (valoarea $p = 0,009$). Această diferență între grupuri s-ar putea asocia cu un risc mai scăzut de recădere în grupul martor, având în vedere controlul poate mai eficient al bolii.

Unul dintre markerii biologici sensibili în ceea ce privește inflamația intestinală este calprotectina fecală. În studiul STORI, pacienții care au oprit tratamentul biologic cu anti-TNF având vindecare mucosală și niveluri de calprotectină peste 300 micrograme/gram au avut o rată de recidivă de 30%, comparativ cu pacienții care au experimentat atât vindecarea mucosală, cât și niveluri scăzute de calprotectină, care au prezentat rate de recidivă de 10% până la 20% [9, 10].

Utilizând același nivel al calprotectinei fecale ca și studiul STORI, în populația noastră calprotectina fecală nu s-a corelat cu scorul clinic nici la debutul și nici la finalul studiului, indiferent de grup. Acest fapt ar putea fi explicat de nivelul de terapie mai bine ajustat în brațul de control, având în vedere că terapia imunosupresoare a fost prezentă la 68,1% din acești pacienți comparativ cu doar 33,3% din pacienții din grupul intervențional.

1.4. Concluzii

În concluzie, am constatat o tendință mai bună de menținere a remisiunii clinice la pacienți care au urmat dieta de excludere, dar din păcate nu am atins semnificație statistică, probabil din cauza lipsei omogenității grupurilor în ceea ce privește terapia. A existat și o tendință de ameliorare a markerilor inflamației în grupul intervențional, dar nu și când vine vorba de calprotectina fecală. Acest lucru ne întărește argumentul că BII este o boală legată de stilul de viață, cauzată de o dietă occidentalizată. Dieta de excludere este o dietă bine tolerată (o singură retragere la debutul studiului), asociată cu rate mai mari de remisiune clinică pe termen lung. Aceste rezultate sunt pozitive și promițătoare și trebuie confirmate în studii clinice controlate, randomizate, multicentrice.

2. Studiul 2: Optimizarea dietei în bolile inflamatorii intestinale: Impactul asupra riscului de recădere și a markerilor inflamatori.

2.1. Ipoteza și metodologia de cercetare

Pornind de la ipoteza că o dietă bogată în alimente procesate, aditivi alimentari, carne roșie și grăsimi animale poate perturba microbiota intestinală și induce disfuncții imunologice, crescând astfel susceptibilitatea apariției BII, iar o dietă bogată în fibre alimentare, acizi grași de tip omega-3 poate contribui la restabilirea fiziopatologiei BII, în acest studiu propunem o dietă bazată pe observațiile de mai sus pentru pacienții diagnosticați cu BII, aflați în remisiune clinică.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost să stabilim dacă există o asocieră între aderarea la o dietă de tip antiinflamator și menținerea remisiunii clinice la persoanele cu BII. De asemenea, am dorit să evaluăm eficacitatea și siguranța acestei intervenții dietetice comparativ cu un grup de control non-dietetic. Studiul a fost unul clinic, prospectiv, non-randomizat de tip caz-control, efectuat pe 168 de pacienți aflați în evidența Institutului Clinic Fundeni din București cu diagnosticul de RCUH sau BC, în remisiune clinică în perioada Septembrie 2021 – Aprilie 2023.

Subiecții au fost repartizați în una din cele 2 categorii conform alegerii proprii de a urma o dietă de excludere sau nu:

- Brațul 1: a adoptat o dietă de excludere pe o perioadă de 12 luni (84 de subiecți)
- Brațul 2: a menținut stilul de viață anterior, fără modificări în dieta uzuală (84 de subiecți).

În primul rând am urmărit complianța în vederea eliminării alimentelor interzise, ulterior am urmărit și introducerea în alimentație a cât mai multor categorii din grupul de alimente permise. Din punct de vedere nutrițional, am urmărit menținerea unui aport caloric stabil, nu scăderea sau creșterea în greutate a pacienților.

Măsurile antropometrice care au inclus greutatea și înălțimea, au fost înregistrate pentru toți pacienții și indicele de masă corporală (IMC) a fost calculat la începutul studiului și la sfârșitul acestuia. Pacienții au fost chestionați despre modificările în dietă la 6 și 12 luni, fără diferențe raportate. După această perioadă, pacienții au fost supuși

evaluărilor clinice și testelor suplimentare, inclusiv hemoleucogramă completă, proteină C reactivă, VSH și calprotectină fecală.

2.2. Rezultate

Rata generală de complianță la planul dietetic a atins 88% (cu o aderență variind de la 76% la 100%) pe parcursul a 52 de săptămâni de studiu, 82% dintre pacienții cu boala Crohn au raportat o aderență la regimul alimentar în intervalul 76-100%, o medie calculată la fiecare 4 săptămâni, în timp ce în cohorta de RCUH, aceasta a crescut la 94% (Figura 3).

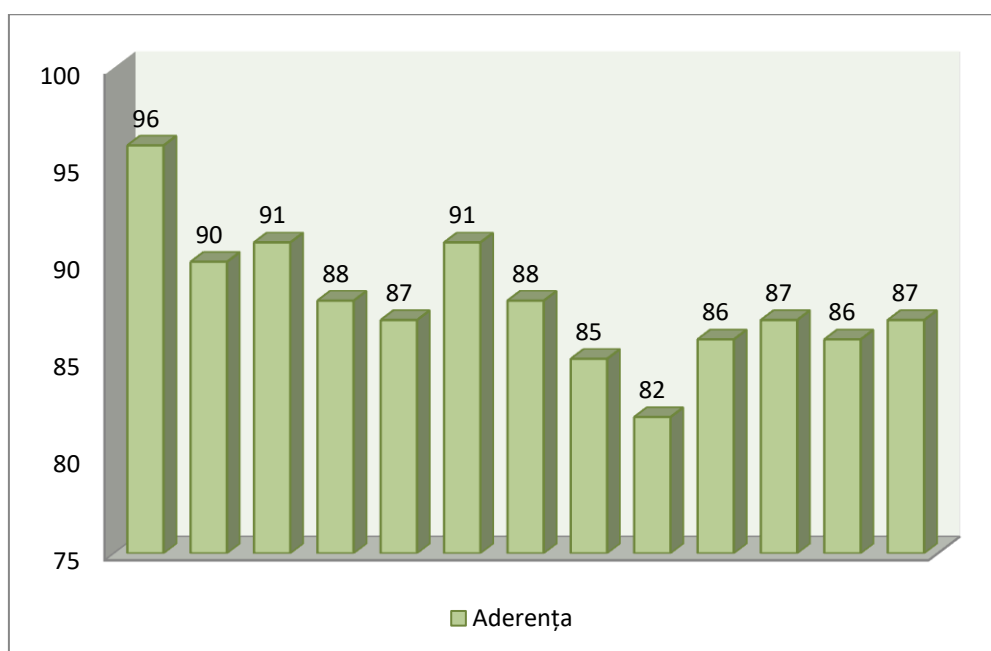


Figura 3. Complianța la planul dietetic monitorizată la fiecare 4 săptămâni

Pentru pacienții diagnosticați cu boală Crohn, evaluarea inițială a relevat un scor clinic median CDAI de 65,85 puncte în grupul intervențional, variind de la 5 la 148 de puncte și un scor median de 50,05 puncte în grupul de control, cu valori cuprinse între 18 și 118 puncte (valoarea $p = 0,272$). La finalul studiului, pacienții din grupul intervențional au prezentat un scor clinic median CDAI de 77,15 puncte, cu valori cuprinse între 4 și 167 de puncte, spre deosebire de pacienții din grupul martor, care au prezentat un scor median de 94,50 puncte (variind de la 31 la 227 de puncte), dar fără ca grupurile să difere semnificativ statistic (valoarea $p = 0,441$).

În cazul pacienților diagnosticați cu RCUH, mediana scorului MAYO la inițierea studiului a fost de 0 puncte în grupul de intervenție, cu un interval de la 0 la 2 puncte,

aceleași valori fiind raportate și în grupul martor. O valoare p calculată pentru aceste măsurători inițiale a fost 0,740. La sfârșitul studiului, ambele grupuri au raportat un scor median MAYO de 0 puncte, cu valori variind de la 0 la 6 puncte (valoarea $p = 0,636$).

În grupul intervențional, concentrația inițială a calprotectinei fecale care depășește 250 micrograme per gram a fost raportată la 21,4% din cazuri, în timp ce în grupul de control, acest prag a fost atins în 19% din cazuri (valoarea $p = 0,443$). După 52 de săptămâni, valorile calprotectinei fecale care depășesc 250 micrograme pe gram au scăzut la 9,5% în grupul intervențional, în timp ce în grupul de control, aceasta a rămas crescută la 16,7% din subiecți (valoarea $p = 0,171$).

La subpopulația diagnosticată cu boală Crohn, o diferență notabilă în ceea ce privește valorile proteinei C reactive a fost observată între cele două grupuri (valoarea $p=0,026$) la debutul studiului. La începutul studiului, grupul intervențional a înregistrat o valoare mediană a proteinei C reactive de 6,49 mg/dL, în timp ce în grupul de control valoarea mediană a proteinei C reactive a fost de 4,42 mg/dL. În schimb, la finalul perioadei de studiu de 52 de săptămâni, nu au fost observate diferențe semnificative statistic în ceea ce privește valorile proteinei C reactive între cele două grupuri (valoarea $p=0,519$).

În cadrul subgrupului cu boală Crohn, în brațul intervențional 15% dintre subiecți au necesitat schimbarea terapiei pe parcursul studiului, spre deosebire de 25% dintre subiecți în grupul martor ($p=0,402$). În subgrupul cu RCUH, 22,7% dintre subiecții din grupul intervențional au necesitat schimbarea terapiei pe parcursul studiului în contrast cu 18,2% în grupul de control ($p=0,792$).

La finalul studiului remisiunea clinică a fost menținută în 95,2% din cazuri în grupul intervențional, spre deosebire de 85,7% din cazuri în grupul de control (valoarea $p = 0,036$). În subgrupul pacienților cu boală Crohn, 95% din grupul intervențional au avut un scor CDAI sub 150 de puncte, în timp ce doar 80% dintre pacienții din grupul de control au atins acest nivel de scor, diferență semnificativă din puncte de vedere statistic ($p=0,044$). Cu toate acestea, în subgrupul subiecților cu RCUH, nu există diferențe semnificative statistic observate cu privire la remisiunea clinică între cele două grupuri ($p=0,400$) (Figura 4).

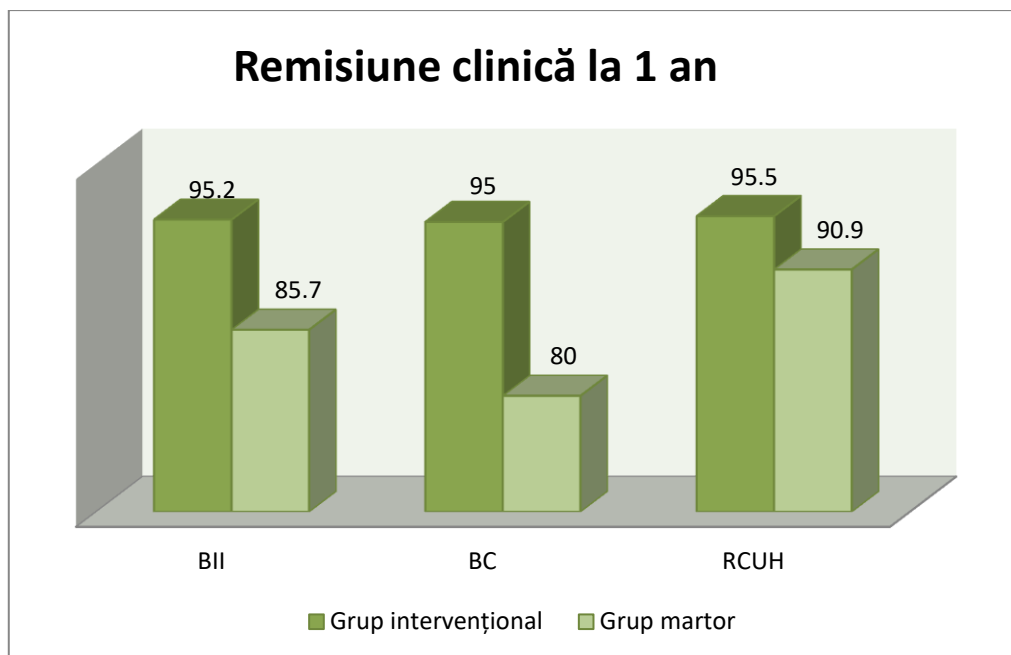


Figura 4. Remisiunea clinică în cadrul loturilor studiate

2.3. Discuții

Rezultatele principale ale acestui studiu au fost publicate sub forma unui articol în revista The Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases® (JGLD) [11]. La pacienții cu boală Crohn, Dieta de Excludere în Boala Crohn prezintă o strategie alimentară care a demonstrat rezultate încurajatoare în promovarea remisiunii atât în rândul copiilor, cât și al adulților cu boală luminală ușoară până la moderată [12]. Cu toate acestea, majoritatea studiilor au inclus nutriția parenterală sau nutriția enterală exclusivă ca parte a regimului lor alimentar, în contrast cu abordarea noastră care se bazează exclusiv pe o dietă de tip antiinflamator adecvată.

Rezultatele inițiale ale cercetării au indicat faptul că indivizii care aderă la o dietă antiinflamatoare au o frecvență mai crescută de menținere a remisiunii clinice și o tendință de îmbunătățire a testelor inflamatorii pe parcursul intervenției dietetice [1].

Bazându-se pe aceste rezultate promițătoare, am optat pentru grupuri de studiu mai omogene și am prelungit perioada de urmărire la 52 de săptămâni. Rezultatele au relevat o proporție mai mare de indivizi care mențin remisiunea clinică în populația generală cu BII și în special în subgrupul de pacienți cu boală Crohn comparativ cu cei care nu aderă la o abordare dietetică. În plus, printre indivizii cu valori crescute ale calprotectinei fecale la screening, grupul intervențional a necesitat schimbarea terapiei în proporție mai mică decât

grupul de control. De menționat că în subgrupul de pacienți cu boală Crohn, diferența a fost semnificativ mai pronunțată, cu o rată de schimbare a tratamentului de 15% în grupul intervențional versus 25% în grupul de control.

Aceste rezultate sunt concordante cu literatura de specialitate. Un studiu clinic randomizat și cinci studii observaționale care au inclus 283 de subiecți au evidențiat faptul că un regim care include nutriția enterală parțială prezintă superioritate comparativ cu lipsa unui plan dietetic în ceea ce privește prevenirea recăderii la pacienții cu BII pe o perioadă cuprinsă între 6 săptămâni și 2 ani [13-18].

Calprotectina fecală este un marker sensibil și precis în detectarea inflamației intestinale, depășind markerii inflamatori tradiționali în predicția activității endoscopice la pacienții cu BII. În plus, anumite studii propun utilitatea calprotectinei fecale în ghidarea strategiilor de tratament pentru persoanele cu BII [19]. Studiul nostru a utilizat calprotectina fecală ca marker inflamator, ținând cont de valoarea predictivă negativă pentru recăderea bolii și caracterul non-invaziv. Examinând rezultatele markerilor inflamatori, atât în populația cu BII, cât și în subpopulația cu RCUH nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește calprotectina fecală, hemoglobina, proteina C reactivă sau fibrinogenul nici la debutul și nici la finalul studiului. În subpopulația cu boală Crohn însă, au existat diferențe semnificative între loturi la debutul studiului în ceea ce privește proteina C reactivă, o valoare mai mare a acesteia fiind raportată în grupul intervențional la debutul studiului comparativ cu grupul martor (valoarea $p = 0,026$), diferențe care au dispărut la finalul studiului.

Diferențele obținute în cadrul acestui studiu nu pot fi considerate întâmplătoare, dată fiind omogenitatea grupurilor referitor la fenotipul bolii, markerii inflamatori și necesitatea ajustărilor terapeutice. Printre indivizii care au prezentat niveluri crescute de calprotectină fecală (>250 micrograme per gram), 19% dintre participanții din grupul intervențional au necesitat modificarea regimului terapeutic pe parcursul studiului, comparativ cu 21,4% din grupul de control care a avut o nevoie similară de schimbare a terapiei (valoarea $p = 0,702$).

2.4. Concluzii

O dietă de tip antiinflamator demonstrează eficacitate în menținerea remisiunii clinice în cadrul populației cu boli inflamatorii intestinale, cu eficacitate notabilă evidentă

în primul rând la pacienții cu boală Crohn. În plus, există o tendință vizibilă de îmbunătățire a testelor inflamatorii, inclusiv calprotectina fecală, în cadrul grupului intervențional. Acest fapt susține ipoteza că BII este influențată de stilul de viață și factori de mediu, în special cei asociați cu o dietă de tip occidental.

Dieta de tip antiinflamator se dovedește a fi bine tolerată și este asociată cu rate crescute de remisiune clinică susținută pe termen lung.

3. Studiul 3: O recenzie a literaturii privind abordările dietetice în menținerea remisiunii în bolile inflamatorii intestinale la populația adultă

3.1. Ipoteza și metodologia de cercetare

Elucidarea etiologiei BII continuă să fie un domeniu de cercetare activă. Deși dovezile epidemiologice sugerează că anumite componente alimentare pot juca un rol în declanșarea acestui tip de afecțiune, categoriile alimentare care influențează progresia și exacerbară bolii rămân neclare. Diferite elemente din dietă au fost propuse ca factori potențiali de agravare, având proprietăți proinflamatorii, incluzând alimentele procesate și aditivii asociați acestora [20, 21].

Această recenzie narativă își propune să exploreze dovezile privind eficacitatea diverselor intervenții alimentare frecvent studiate și a anumitor tipare dietetice în menținerea remisiunii clinice, dar și endoscopice sau histologice la pacienții adulți cu boli inflamatorii intestinale. Scopul acestei recenzii este să prezinte punctele forte și limitările inerente ale datelor actuale din literatură, oferind personalului medical un cadru sistematic pentru ghidarea pacienților în privința intervențiilor dietetice. Acest cadru servește drept bază pentru cercetări viitoare care vizează investigarea rolului dietei în menținerea remisiunii clinice a bolilor inflamatorii intestinale.

Am realizat o revizuire a literaturii în multiple baze de date, inclusiv PubMed, utilizând instrumentele „advanced” și „MeSH”, folosind următorii termeni-cheie: (inflammatory bowel disease AND diet AND remission) [title]; (crohn's disease AND diet AND remission) [title]; (ulcerative colitis AND diet AND remission) [title]. Perioada de publicare aleasă considerată relevantă a fost 2014-2024, acordând prioritate celor mai recente.

3.2. Rezultate

Rezultatele principale ale acestui studiu au fost publicate sub forma unui articol în revista Medicina® (MDPI) [22].

Dieta de tip occidental este implicată în alterarea microbiotei intestinale la persoanele sănătoase, fiind caracterizată printr-un consum crescut de dulciuri rafinate, grăsimi polinesaturate de tip omega-6 și alimente de tip fast food, asociat cu un aport insuficient de fructe, legume și fibre. O parte considerabilă a surselor alimentare moderne

trece printr-un proces amplu de procesare, modificare și transport pe distanțe lungi, diferind astfel de practicile dietetice tradiționale, în care alimentele locale sunt consumate la scurt timp după recoltare [23, 24].

Dieta mediteraneană este considerată benefică pentru diversitatea microbiomului intestinal și a metabolomului prin mecanisme specifice, oferind potențiale beneficii pe termen lung, cum ar fi reducerea riscului de apariție a bolilor cardiovasculare, sindromului metabolic și neoplazii. Chicco și colaboratorii [25] au realizat un studiu independent pentru a valida eficacitatea dietei mediteraneene adaptate special pacienților cu boli inflamatorii intestinale. În cadrul studiului, 142 de persoane diagnosticate cu BII au primit îndrumare nutrițională. După o perioadă de intervenție de șase luni, atât pacienții cu RCUH, cât și cei cu boală Crohn care au urmat dieta mediteraneană au prezentat rate reduse de activitate a bolii, niveluri mai scăzute ale biomarkerilor inflamatori și o îmbunătățire a calității vieții.

Importanța evaluării stării nutriționale a pacienților cu boli inflamatorii intestinale rezidă în asocierea deficitelor nutriționale frecvente cu un parcurs nefavorabil al bolii. Malnutriția și o gamă largă de deficite nutriționale sunt complicații frecvente, dar adesea neglijate la acești pacienți, fiind deosebit de prevalente în rândul persoanelor cu boală Crohn și al celor care au suferit intervenții chirurgicale repetate. Malnutriția este asociată cu consecințe negative în bolile inflamatorii intestinale, precum creșterea numărului de vizite la camera de gardă, spitalizări prelungite, intervenții chirurgicale neprogramate, rate mai ridicate ale mortalității, reducerea răspunsului la terapie și o calitate a vieții compromisă [26-28].

Malnutriția la pacienții diagnosticați cu boli inflamatorii intestinale se datorează unei serii de factori care includ: aportul oral redus, cerințele crescute de energie și proteine, precum și pierderile gastrointestinale accentuate cauzate de procesele inflamatorii, malabsorbție, activitatea bolii, sindromul de intestin scurt și utilizarea anumitor medicamente. O proporție semnificativă a pacienților prezintă o tendință accentuată de evitare a alimentelor (28–89%) și adoptă comportamente alimentare restrictive (41–93%), afectând profund calitatea vieții legată de alimentație [29, 30].

Au fost evaluate multiple intervenții dietetice pentru menținerea remisiunii la pacienții adulți cu BII. Dieta de Excludere în Boala Crohn este structurată ca un regim alimentar progresiv în trei faze. Faza inițială durează 6 săptămâni și include nutriție enterală parțială, care furnizează 50% din necesarul nutrițional, alături de 14 alimente

specifice ce conțin proteine, amidon rezistent sau pectină. Ipoteza de bază a acestei diete susține că elementele alimentare caracteristice dietei occidentale (caracterizată printr-un conținut scăzut de fibre și niveluri ridicate de grăsimi, zahăr și aditivi) au efecte nocive asupra microbiotei intestinale, contribuind astfel la apariția bolii Crohn [13].

Dieta bazată pe plante implică limitarea grăsimilor și proteinelor de origine animală, reprezentând o abordare semi-vegetariană. Chiba și colaboratorii [31] au demonstrat un risc redus de recădere pe o perioadă de doi ani la 16 pacienți cu boală Crohn aflați în remisiune clinică.

Dieta săracă în grăsimi limitează aportul de grăsimi la 10% din totalul kaloriilor și reduce consumul de carne roșie la o jumătate de porție pe zi, în timp ce include un total de 25 de grame de fibre alimentare zilnic. Fritsch și colaboratorii [32], într-un studiu care a implicat 17 pacienți cu RCUH în remisiune clinică, au identificat o corelație pozitivă între respectarea unei diete sărace în grăsimi și reducerea markerilor inflamatori și a disbiozei intestinale. Un avantaj semnificativ al acestui regim alimentar este profilul său de siguranță, deoarece nu conduce la deficiențe nutriționale și nu afectează calitatea vieții pacienților.

Dieta cu consum redus de carne, restricționează consumul de carne roșie și procesată la o porție pe lună sau mai puțin. Rezultatele studiului FACES realizat de Albenberg și colaboratorii [5] nu au evidențiat nicio asociere semnificativă între nivelul consumului de carne roșie și procesată și timpul până la recidiva simptomatică la pacienții cu boală Crohn în remisiune.

Dieta de excludere a alimentelor pe bază de IgG este o intervenție de șase luni care implică restricționarea alimentelor pe baza prezenței anticorpilor IgG specifici pentru 14 antigene alimentare, inclusiv ou, grâu, lapte, porumb, orez, soia și carne de pui, printre altele. Un studiu observațional realizat de Jian și colaboratorii [33] pe 97 de pacienți cu RCUH, fie în remisiune, fie cu boală activă ușoară până la moderată, a constatat că grupul care a urmat dieta de excludere a prezentat o frecvență mai mică a scaunelor comparativ cu grupul cu dietă neschimbată.

O dietă antiinflamatorie, caracterizată prin alimente bogate în fibre alimentare, prebiotice, antioxidanți, probiotice și acizi grași polinesaturați de tip omega 3, limitând consumul de carne roșie, zahăr și alcool, a fost evaluată într-un studiu clinic randomizat

care a inclus 28 de pacienți cu RCUH în remisiune [34]. Studiul a relevat rate de recidivă comparabile și niveluri similare de calprotectină fecală la 6 luni între participanții care au urmat dieta antiinflamatorie (5 din 14) și cei care au primit sfaturi nutriționale bazate pe Ghidul Alimentar al Canadei (4 din 14).

Un regim alimentar de excludere, care presupune reducerea consumului de dizaharide, grăsimi saturate, emulgatori, carne roșie și carne ultraprocesată, a fost examinat pentru eficacitatea sa în menținerea remisiunii la pacienții cu BII pe o perioadă de șase luni. Nitescu și colaboratorii [1] au constatat că pacienții care au urmat dieta de excludere pe durata specificată au avut o rată de remisiune mai ridicată.

Nutriția enterală este recunoscută ca o strategie terapeutică bine stabilită și minim invazivă, cu un profil de risc scăzut, demonstrând eficacitate în tratamentul bolii inflamatorii intestinale. Nutriția enterală exclusivă presupune consumul exclusiv de formule lichide, eliminând alimentele solide. În plus, nutriția enterală poate fi administrată sub formă de nutriție enterală parțială, implicând înlocuirea a 35–50% din aportul alimentar obișnuit cu nutriția enterală [35]. Atunci când nutriția enterală este utilizată concomitent cu terapia biologică, există dovezi care sugerează îmbunătățirea rezultatelor [36]. Nu există suficiente dovezi care să demonstreze eficacitatea nutriției enterale exclusive ca abordare terapeutică atât pentru pacienții pediatrici, cât și pentru adulții cu RCUH [37].

3.3. Concluzii

Dieta joacă un rol crucial în managementul bolilor inflamatorii intestinale, incluzând prevenția, tratamentul bolii active și abordarea complicațiilor precum malnutriția. În prezent, nu există o abordare dietetică recomandată specific pentru menținerea remisiunii în BII. Cu toate acestea, în ciuda dovezilor empirice limitate, mulți pacienți continuă să experimenteze diverse abordări dietetice. Abordarea dietetică trebuie adaptată la statutul nutrițional unic și la obiectivele fiecărui pacient cu BII, care pot evolua în timp. Implementarea unor strategii nutriționale mai complexe pentru gestionarea BII este cel mai eficient realizată prin eforturi interdisciplinare colaborative între gastroenterologi și dieteticieni.

II. Concluzii și contribuții personale

Lucrarea de față a avut ca scop stabilirea unei relații de cauzalitate între abordarea unei diete de excludere constând în reducerea cantității de dizaharide, grăsimi saturate, emulsificatori, carne roșie și ultraprocesată și menținerea remisiunii la pacienții adulți cu boli inflamatorii intestinale. De asemenea, s-a urmărit în cadrul studiilor efectuate și evaluarea eficacității și siguranței acestei intervenții dietetice, precum și potențialele beneficii terapeutice la acești subiecți.

Studiile au fost efectuate pe subiecți aflați în remisiune clinică la momentul includerii în studiu fără tratament corticosteroid, complicații ale bolii inflamatorii intestinale sau alte comorbidități semnificative care să necesite intervenții terapeutice.

În studiile efectuate în cadrul acestei teze s-a demonstrat că o dietă în care este redusă cantitatea de dizaharide, grăsimi saturate, emulsificatori, carne roșie și ultraprocesată va avea ca rezultat menținerea remisiunii clinice în cadrul populației cu boli inflamatorii intestinale, cu eficacitate notabilă evidentă în primul rând la pacienții cu boală Crohn. În plus, există o tendință vizibilă de îmbunătățire a testelor inflamatorii, inclusiv calprotectina fecală, la pacienții care urmează acest tip de dietă.

Studiile efectuate prezintă mai multe puncte forte. Unicitatea acestei investigații constă în dezvoltarea unui regim alimentar derivat din studiul nostru observațional anterior, care a implicat compararea a două cohorte din regiuni distincte (Europa de Est versus Europa de Vest).

În dieta propusă în cadrul acestei teze, pacienții cu BII au primit o listă cu categorii de alimente care au fost demonstrate ca având siguranță și beneficiu în acest tip de afecțiuni și o altă listă cu categorii de alimente care au fost demonstrate ca întreținând procesul inflamator. Un alt punct forte al acestui studiu este design-ul prospectiv al studiilor și numărul mare de pacienți. Este esențial să recunoaștem numărul limitat de studii din literatură care se adresează populației adulte cu BII, majoritatea studiilor de acest tip fiind efectuate pe subiecții pediatrici și apoi generalizate în populația adultă.

Un alt punct forte al studiilor este perioada lungă de timp în care s-a efectuat intervenția și au fost monitorizați subiecții. Acest interval de timp a fost considerat

rezonabil pentru a evalua potențialul de remisiune clinică pe termen lung sau de reactivare a bolii. În ciuda numărului relativ modest de pacienți care optează pentru dietă, toți au avut o complianță bună, fără a întâlni dificultăți, sugerând astfel că dieta de excludere este bine tolerată pe perioade mai lungi de timp și facilitează menținerea remisiunii clinice.

Studiile efectuate au fost supuse și anumitor limitări, în special absența unei diete de control desemnate. Constatările studiilor cu un singur braț intervențional sunt susceptibile a fi confundate cu progresia inerentă a activității bolii. În plus, posibilitatea subiecților de a alege să facă parte fie din grupul intervențional, fie din brațul de control prezintă un risc de părtinire a selecției. Rata de aderență poate să fie influențată de decizia individului de a adera la dietă și acest factor ar putea contribui la aderența ridicată observată în grupul de intervenție al studiului nostru. O altă limită care decurge din auto-selecția subiectului este efectul placebo al dietei, care poate influența scorul clinic al activității bolii, dar pentru a evita această limită, am corelat scorul clinic cu markerii inflamatori.

Primul studiu intitulat „Rolul unei diete de excludere în menținerea remisiunii la pacienții adulți cu boli inflamatorii intestinale”, care se regăsește în lucrarea de față la paginile 31-71 a demonstrat că folosind o dietă de excludere, grupul intervențional a avut o remisiune clinică de 100%, indiferent de tipul de boală inflamatorie intestinală.

De asemenea, există o tendință de ameliorare a markerilor inflamației în grupul intervențional, dar nu și când vine vorba de calprotectina fecală. În populația noastră calprotectina fecală nu s-a corelat cu scorul clinic nici la debutul și nici la finalul studiului, indiferent de grup. Acest fapt ar putea fi explicat de nivelul de terapie mai bine ajustat în brațul de control, având în vedere că terapia imunosupresoare a fost prezentă la 68,1% din acești pacienți comparativ cu doar 33,3% din pacienții din grupul intervențional.

Al doilea studiu intitulat „Optimizarea dietei în bolile inflamatorii intestinale: Impactul asupra riscului de recădere și a markerilor inflamatori”, care se regăsește în lucrarea de față la paginile 72-106 a demonstrat că o proporție mai mare de indivizi mențin remisiunea clinică în populația generală cu BII și în special în subgrupul de pacienți cu boală Crohn comparativ cu cei care nu aderă la o abordare dietetică. În plus, printre indivizii cu valori crescute ale calprotectinei fecale la screening, grupul intervențional a necesitat schimbarea terapiei în proporție mai mică decât grupul de control. De menționat

că în subgrupul de pacienți cu boală Crohn, diferența a fost semnificativ mai pronunțată, cu o rată de schimbare a tratamentului de 15% în grupul intervențional versus 25% în grupul de control.

În subpopulația cu boală Crohn au existat diferențe semnificative între loturi la debutul studiului în ceea ce privește proteina C reactivă, o valoare mai mare a acesteia fiind raportată în grupul intervențional la debutul studiului comparativ cu grupul martor (valoarea $p = 0,026$), diferențe care au dispărut la finalul studiului.

La finalul studiului remisiunea clinică a fost menținută în 95,2% din cazuri în grupul intervențional, spre deosebire de 85,7% din cazuri în grupul de control (valoarea $p = 0,036$). În subgrupul pacienților cu boală Crohn, 95% din grupul intervențional au avut un scor CDAI sub 150 de puncte, în timp ce doar 80% dintre pacienții din grupul de control au atins acest nivel de scor, diferență semnificativă din puncte de vedere statistic (valoarea $p=0,044$). Cu toate acestea, în subgrupul subiecților cu RCUH, nu există diferențe semnificative statistic observate cu privire la remisiunea clinică între cele două grupuri (valoarea $p=0,400$).

Dieta de excludere s-a dovedit a fi bine tolerată, cu o rată de aderență de 88% pe parcursul a 52 de săptămâni, mai redusă la pacienții cu boală Crohn (82%) comparativ cu RCUH (94%).

Al treilea studiu intitulat „O recenzie a literaturii privind abordările dietetice în menținerea remisiunii în bolile inflamatorii intestinale la populația adultă”, care se regăsește în lucrarea de față la paginile 107-120 a efectuat o revizuire a literaturii de specialitate și a scos în evidență faptul că, deși unele diete fără dovezi solide privind îmbunătățirea rezultatelor în sindromul de intestin iritabil pot oferi beneficii anumitor pacienți, există riscuri inerente asociate cu dietele restrictive, inclusiv impact negativ asupra nutriției și calității vieții. În plus, mai multe diete pot, fără intenție, să favorizeze comportamente alimentare nesănătoase sau dezordonate, în special din cauza lipsei unor intervale de timp bine definite pentru utilizarea lor.

Abordarea dietetică trebuie adaptată la statutul nutrițional unic și la obiectivele fiecărui pacient cu BII, care pot evolua în timp. Implementarea unor strategii nutriționale

mai complexe pentru gestionarea BII este cel mai eficient realizată prin eforturi interdisciplinare colaborative între gastroenterologi și dieteticieni.

În esență, dieta de excludere studiată în cadrul acestei teze este o dietă care duce la menținerea pe termen lung a remisiunii clinice la pacienții cu BII. De asemenea, îmbunătățește atât probele inflamatorii, cât și calprotectina fecală la acești pacienți, este o dietă care poate fi aplicată atât în cadrul populației din Europa de Vest, cât și populației din Europa de Est, având o aderență bună (88%) și poate fi menținută pe perioade lungi de timp, fără efecte adverse (până la 52 de săptămâni).

III. Bibliografie selectivă

1. Nitescu M, Istratescu D, Preda CM, Manuc TE, Louis E, Manuc M, et al. Role of an Exclusion Diet (Reduced Disaccharides, Saturated Fats, Emulsifiers, Red and Ultraprocessed Meats) in Maintaining the Remission of Chronic Inflammatory Bowel Diseases in Adults. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(2).
2. Preda CM, Manuc T, Chifulescu A, Istratescu D, Louis E, Baicus C, et al. Diet as an environmental trigger in inflammatory bowel disease: a retrospective comparative study in two European cohorts. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020;112(6):440-7.
3. Reif S, Klein I, Lubin F, Farbstein M, Hallak A, Gilat T. Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1997;40(6):754-60.
4. Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, Phillips E, Gregory W, Barton JR, et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut*. 2004;53(10):1479-84.
5. Albenberg L, Brensinger CM, Wu Q, Gilroy E, Kappelman MD, Sandler RS, et al. A Diet Low in Red and Processed Meat Does Not Reduce Rate of Crohn's Disease Flares. *Gastroenterology*. 2019;157(1):128-36.e5.
6. Szilagyi A, Galiatsatos P, Xue X. Systematic review and meta-analysis of lactose digestion, its impact on intolerance and nutritional effects of dairy food restriction in inflammatory bowel diseases. *Nutr J*. 2016;15(1):67.
7. Pedersen N, Ankersen DV, Felding M, Wachmann H, Végh Z, Molzen L, et al. Low-FODMAP diet reduces irritable bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(18):3356-66.
8. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013;145(5):970-7.
9. Louis E. Fecal calprotectin: towards a standardized use for inflammatory bowel disease management in routine practice. *J Crohns Colitis*. 2015;9(1):1-3.
10. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology*. 2012;142(1):63-70.e5; quiz e31.
11. Preda CM, Istratescu D, Nitescu M, Manuc T, Manuc M, Stroie T, et al. Diet Optimization in Inflammatory Bowel Disease: Impact on Disease Relapse and Inflammatory Markers. A 1-year Prospective Trial. *J Gastrointest Liver Dis*. 2024;33(2):184-93.
12. Sigall Boneh R, Westoby C, Oseran I, Sarbagili-Shabat C, Albenberg LG, Lionetti P, et al. The Crohn's Disease Exclusion Diet: A Comprehensive Review of Evidence, Implementation Strategies, Practical Guidance, and Future Directions. *Inflamm Bowel Dis*. 2024;30(10):1888-902.
13. Levine A, Wine E, Assa A, Sigall Boneh R, Shaoul R, Kori M, et al. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019;157(2):440-50.e8.
14. Takagi S, Utsunomiya K, Kuriyama S, Yokoyama H, Takahashi S, Iwabuchi M, et al. Effectiveness of an 'half elemental diet' as maintenance therapy for Crohn's disease: A randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(9):1333-40.
15. Verma S, Kirkwood B, Brown S, Giaffer MH. Oral nutritional supplementation is effective in the maintenance of remission in Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2000;32(9):769-74.

16. Yamamoto T, Nakahigashi M, Saniabadi AR, Iwata T, Maruyama Y, Umegae S, et al. Impacts of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic disease activities and mucosal cytokines during remission in patients with Crohn's disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(12):1493-501.
17. Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K. Impact of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic recurrence after resection for Crohn's disease: A prospective, non-randomized, parallel, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(1):67-72.
18. Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Matsumoto K. Prospective clinical trial: enteral nutrition during maintenance infliximab in Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2010;45(1):24-9.
19. Khaki-Khatibi F, Qujeq D, Kashifard M, Moein S, Maniati M, Vaghari-Tabari M. Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta*. 2020;510:556-65.
20. Lewis JD, Abreu MT. Diet as a Trigger or Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(2):398-414.e6.
21. Jiang Y, Jarr K, Layton C, Gardner CD, Ashouri JF, Abreu MT, et al. Therapeutic Implications of Diet in Inflammatory Bowel Disease and Related Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Nutrients*. 2021;13(3).
22. Istratescu D, Preda CM, Manuc T, Meianu C, Stroie T, Diculescu M. A Comprehensive Review of Dietary Approaches in Maintaining Remission of Inflammatory Bowel Diseases in Adults. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(7).
23. Owczarek D, Rodacki T, Domagała-Rodacka R, Cibor D, Mach T. Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):895-905.
24. Huang EY, Devkota S, Moscoso D, Chang EB, Leone VA. The role of diet in triggering human inflammatory disorders in the modern age. *Microbes Infect*. 2013;15(12):765-74.
25. Chicco F, Magrì S, Cingolani A, Paduano D, Pesenti M, Zara F, et al. Multidimensional Impact of Mediterranean Diet on IBD Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(1):1-9.
26. Gajendran M, Umapathy C, Loganathan P, Hashash JG, Koutroubakis IE, Binion DG. Analysis of Hospital-Based Emergency Department Visits for Inflammatory Bowel Disease in the USA. *Dig Dis Sci*. 2016;61(2):389-99.
27. Pulley J, Todd A, Flatley C, Begun J. Malnutrition and quality of life among adult inflammatory bowel disease patients. *JGH Open*. 2020;4(3):454-60.
28. Nguyen GC, Munsell M, Harris ML. Nationwide prevalence and prognostic significance of clinically diagnosable protein-calorie malnutrition in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(8):1105-11.
29. Day AS, Yao CK, Costello SP, Andrews JM, Bryant RV. Food avoidance, restrictive eating behaviour and association with quality of life in adults with inflammatory bowel disease: A systematic scoping review. *Appetite*. 2021;167:105650.
30. Czuber-Dochan W, Morgan M, Hughes LD, Lomer MCE, Lindsay JO, Whelan K. Perceptions and psychosocial impact of food, nutrition, eating and drinking in people with inflammatory bowel disease: a qualitative investigation of food-related quality of life. *J Hum Nutr Diet*. 2020;33(1):115-27.
31. Chiba M, Abe T, Tsuda H, Sugawara T, Tsuda S, Tozawa H, et al. Lifestyle-related disease in Crohn's disease: relapse prevention by a semi-vegetarian diet. *World J Gastroenterol*. 2010;16(20):2484-95.
32. Fritsch J, Garces L, Quintero MA, Pignac-Kobinger J, Santander AM, Fernández I, et al. Low-Fat, High-Fiber Diet Reduces Markers of Inflammation and Dysbiosis and

Improves Quality of Life in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(6):1189-99.e30.

33. Jian L, Anqi H, Gang L, Litian W, Yanyan X, Mengdi W, et al. Food Exclusion Based on IgG Antibodies Alleviates Symptoms in Ulcerative Colitis: A Prospective Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(9):1918-25.

34. Hassanzadeh Keshteli A, Valcheva R, Nickurak C, Halloran B, Veldhuyzen van Zanten S, Kroeker K, et al. Mo1889 Adherence to an “Anti-Inflammatory Diet” for 6 Months Can Decrease Fecal Calprotectin in Ulcerative Colitis Patients: Preliminary Findings of a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2016;150:S807-S8.

35. Bischoff SC, Bager P, Escher J, Forbes A, Hébuterne X, Hvas CL, et al. ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2023;42(3):352-79.

36. Nguyen DL, Palmer LB, Nguyen ET, McClave SA, Martindale RG, Bechtold ML. Specialized enteral nutrition therapy in Crohn's disease patients on maintenance infliximab therapy: a meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2015;8(4):168-75.

37. Miele E, Shamir R, Aloï M, Assa A, Braegger C, Bronsky J, et al. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(4):687-708.

IV. Lista lucrărilor științifice publicate

1. Nitescu M, **Istratescu D**, Preda CM, Manuc TE, Louis E, Manuc M, Stroie T, Catrinoiu M, Tieranu CG, Badea LE, Tugui L, Andrei A, Diculescu MM. Role of an Exclusion Diet (Reduced Disaccharides, Saturated Fats, Emulsifiers, Red and Ultraprocessed Meats) in Maintaining the Remission of Chronic Inflammatory Bowel Diseases in Adults. *Medicina* (Kaunas). 2023 Feb 9;59(2):329. doi: 10.3390/medicina59020329. PMID: 36837530; PMCID: PMC9959761.

(Lucrare din capitolul: Studiul 1: Rolul unei diete de excludere în menținerea remisiunii la pacienții adulți cu boli inflamatorii intestinale; pag. 31-71).

Indexare Medicina® (MDPI):

- BibCnrs
- Digital Science
- DOAJ
- EBSCO
- Elsevier Databases
 - Scopus
 - Embase
- Gale
- National Library of Medicine
 - PubMed
 - MEDLINE
 - PMC
- OpenAIRE
- OSTI (U.S. Department of Energy)
- PATENTSCOPE
- ProQuest
- Web of Science
 - SCIE

Factor de impact la momentul publicării: 2,4.

Link articol: <https://www.mdpi.com/1648-9144/59/2/329>.

2. Preda CM, **Istratescu D**, Nitescu M, Manuc T, Manuc M, Stroie T, Tieranu C, Meianu CG, Andrei A, Ciora CA, Louis E, Diculescu M. Diet Optimization in Inflammatory Bowel Disease: Impact on Disease Relapse and Inflammatory Markers. A 1-year Prospective Trial. J Gastrointest Liver Dis. 2024 Jun 29;33(2):184-193. doi: 10.15403/jgld-5482. PMID: 38944867.

(Lucrare din capitolul: Studiul 2: Optimizarea dietei în bolile inflamatorii intestinale: Impactul asupra riscului de recădere și a markerilor inflamatori; pag. 72-106).

Indexare The Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases (JGLD) ®:

- Clarivate Analytics - Science Citation Index Expanded (SciSearch®)
- DOI/Crossref
- EBSCO
- Elsevier Databases
 - Scopus
 - Embase
- Google Scholar
- Index Medicus
- Journal Citation Reports/Science Edition,
- National Library of Medicine
 - PubMed
 - MEDLINE
 - PMC

Factor de impact la momentul publicării: 2,1.

Link articol: <https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/5482>.

3. **Istratescu D**, Preda CM, Manuc T, Meianu C, Stroie T, Diculescu M. A Comprehensive Review of Dietary Approaches in Maintaining Remission of Inflammatory Bowel Diseases in Adults. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Jun 28;60(7):1068. doi: 10.3390/medicina60071068. PMID: 39064497; PMCID: PMC11278540.

(Lucrare din capitolul: Studiul 3: O recenzie a literaturii privind abordările dietetice în menținerea remisiunii în bolile inflamatorii intestinale la populația adultă; pag. 107-120).

Indexare Medicina® (MDPI):

- BibCnrs
- Digital Science
- DOAJ
- EBSCO
- Elsevier Databases
 - Scopus
 - Embase
- Gale
- National Library of Medicine
 - PubMed
 - MEDLINE
 - PMC
- OpenAIRE
- OSTI (U.S. Department of Energy)
- PATENTSCOPE
- ProQuest
- Web of Science
 - SCIE

Factor de impact la momentul publicării: 2,4.

Link articol: <https://www.mdpi.com/1648-9144/60/7/1068>.