

Influencia de la dieta sobre las citoquinas antiinflamatorias en la enfermedad de Crohn

Concepción González Isabel¹, Núria Mach^{1,2}

¹Estudis de Ciències de la Salut. Universitat Oberta de Catalunya (UOC), Barcelona.

²INRA, Functionality of the Intestinal Ecosystem lab - MICALIS department, Jouy-en-Josas, Francia.

Recibido: 05.11.2012

Aceptado: 22.02.2013

Resumen

Fundamentos: La enfermedad de Crohn es una patología digestiva que cursa con inflamación en pacientes genéticamente susceptibles. Dada la relación entre la enfermedad de Crohn, microbiota y dieta, se ha revisado el rol de los alimentos funcionales para modificar la flora microbiana y/o promover la síntesis de citoquinas antiinflamatorias y disminuir la inflamación, postulando que una dieta adecuada podría ser utilizada para beneficiar el estado de salud de esta población.

Métodos: Se realizó una extensa búsqueda de publicaciones científicas en las siguientes bases de datos electrónicas especializadas: NBCI, Elsevier Journal, Scielo España, Scirus, y Science Direct.

Resultados: Estudios realizados con probióticos han demostrado no ser eficaces porque la población bacteriana intestinal está comprometida. En cambio, se ha observado que la nutrición enteral y la administración de determinados nutraceuticos como péptidos bioactivos de pescado, calostro y suero bovino, *Boswellia serrata*, calcio, cúrcuma y complejos multivitamínicos puede ser la primera terapia en la enfermedad de Crohn por su capacidad de reparación de la mucosa y reducción de la inflamación.

Conclusiones: Se requieren más estudios clínicos en humanos para esclarecer el posible efecto que tienen los alimentos funcionales en el control y desarrollo de la enfermedad de Crohn.

Palabras clave:

Enfermedad de Crohn.
Microbiota. Citoquinas. Dieta.

Influence of diet on the anti-inflammatory cytokines in Crohn's disease

Summary

Background: Crohn's disease is a digestive illness that causes inflammation in genetically susceptible patients. Given the relationship between Crohn's disease, microbiota and diet, the intake of functional foods to promote the modification of microbiota profile and/or the synthesis of anti-inflammatory cytokines and thus decrease the effects of inflammation has been evaluated, under the assumption that a proper diet could be used as a means to improve the health of this population group.

Methods: An extensive research in scientific publications was performed in the following electronic specialized databases: NBCI, Elsevier Journal, Scielo Spain, Scirus, and Science Direct.

Results: Several studies have shown that probiotics are not as effective as expected because of intestinal bacteria population in compromised. However, it has been observed that enteral nutrition and the administration of certain nutraceuticals components such as fish bioactive peptides, colostrum and bovine serum, as well as *Boswellia serrata*, calcium, curcuma and multivitamins can be the first therapy in Crohn's disease since they induce mucosal reparation and reduce inflammation.

Conclusions: More clinical studies in humans are required to clarify the possible effect of functional foods on the control and development of Crohn's disease.

Key words:

Crohn disease. Microbiome.
Cytokines. Diet.

Correspondencia: Núria Mach
E-mail: nuria.mach@jouy.inra.fr

Introducción

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria intestinal de origen aún no conocido que ocurre en pacientes genéticamente susceptibles. Existe una pérdida de biodiversidad microbiana entérica y se desarrollan una respuesta inmune de la mucosa del intestino y/o del colon anormal¹⁻³. Esta enfermedad suele aparecer en jóvenes entre 15 y 30 años, remitiendo y volviendo a aparecer en la edad adulta entre los 55 y 65 años⁴. Los datos de incidencia varían en Europa entre 0,7 y 9,8 casos por 100.000 habitantes y año. Su prevalencia se estima en Europa entre 40 y 213 casos por 100.000 habitantes⁴. Los datos correspondientes a España sitúan la incidencia en 7,5 casos por 100.000 habitantes y año⁴. En España se recogieron en 1997, 87,45 casos por 100.000 habitantes, los datos de mortalidad no suponen ninguna diferencia con respecto a los obtenidos en la población normal⁵. Los costes que suponen esta enfermedad en España, ascienden a 7.722 euros por paciente y año según Casellas *et al.*⁴. Aunque nuevos estudios epidemiológicos son necesarios para establecer la incidencia y coste real de esta enfermedad a nivel español, recientemente, se ha demostrado un incremento de la incidencia de la enfermedad de Crohn a nivel mundial, y especialmente en países del este y debido al fenómeno de occidentalización⁶. Más significativo, estos autores han observado un aumento de la incidencia de la enfermedad de Crohn en niños⁶. En el 2008, ya se había demostrado un aumento de la incidencia de la enfermedad de Crohn en 80% de los países estudiados, representando un grave problema para las políticas de sanidad⁷.

La enfermedad de Crohn se ha asociado con la maduración de las células inmunológicas tipo T naive reactivas contra lo propio. La maduración de estas células T naive da lugar a células T regulatorias (Treg), células Th1 (Inmunidad celular o retardada), células Th2 (inmunidad humoral), y células Th17 contra lo propio⁸. La maduración de estas células depende críticamente de su interacción con el microambiente fisicoquímico y resulta en el desarrollo de células con función efectora (y de memoria) o regulatoria y la tolerancia de células autorreactivas. Este mecanismo es crítico para la prevención de las enfermedades autoinmunes como la de Crohn, por lo que las células T naive reactivas contra lo propio, no deben ser inducidas a madurar a células efectoras o regulatorias. En la enfermedad de Crohn, recientemente se ha descubierto que existe un desequilibrio en la actividad de las células inmunológicas tipo Th1 y Th17⁹. Estas células parecen ser esenciales en la inducción de la descomposición de la barrera del epitelio intestinal⁹, e inducen la inflamación del tejido autoinmune¹⁰. En la enfermedad de Crohn se produce una situación en la que la célula epitelial es obviada y los antígenos bacterianos contactan directamente con células presentadas por antígenos activos, que inducen una respuesta inflamatoria local^{11,12}. El conocimiento de los mecanismos inmunológicos que intervienen en la enfermedad de Crohn ha abierto nuevas líneas de trabajo con fines terapéuticos como son la neutralización de

citocinas proinflamatorias mediante anticuerpos que inhiben el crecimiento tumoral alfa (TNF- α) y la administración de citocinas antiinflamatorias, entre ellas interleuquina (IL)-10^{13,14}.

En la enfermedad de Crohn, existe, además, una relación compleja entre la nutrición, el sistema inmune intestinal y la microbiota gastrointestinal residente, que por otra parte es crucial para que las células epiteliales y el sistema inmunológico de la mucosa puedan distinguir entre patógenos y agentes no patógenos. La distribución y cuantificación filogenética de la microflora intestinal, así como sus funciones biológicas, se investigan actualmente mediante las tecnologías de secuenciación de oligos o genomas completos¹⁵. Actualmente, hay estudios que sugieren una conexión entre los alimentos funcionales como los probióticos y la enfermedad de Crohn^{14,16}. Así, en humanos, las evidencias clínicas más significantes se han observado después de alimentar pacientes con la enfermedad Crohn con el probiótico VSL#3, una preparación liofilizada que contiene un total de 8 bacterias ácido lácticas diferentes (*Lactobacillus acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *B. infantis*, *B. longum*)¹⁷⁻¹⁹. El probiótico *E. coli* Nissle 1917 ha demostrado una acción terapéutica en enfermos con colitis ulcerativa²⁰, mientras *Lactobacillus rhamnosus* ha demostrado prolongar el tiempo de relapso en enfermos con colitis ulcerativa²¹. Por último, la simbiosis *Bifidobacterium longum/Synergy*¹ ha inducido la resolución de la inflamación en pacientes con colitis ulcerativa activa²². En ratones con colitis inducida, el probiótico *Faecalibacterium prausnitzii* ha demostrado efectos antiinflamatorios debido a la secreción de metabolitos capaces de bloquear la activación del factor nuclear (NF-KB) y la producción de la citoquina IL-8²³.

Debido a la prevalencia *in crescendo* de la enfermedad de Crohn en niños y su relación con el sistema inmune y dieta, así como los recientes avances en metagenómica funcional, el propósito de este trabajo es estudiar, bajo la perspectiva de la ciencia actual, la asociación entre la microbiota, la dieta y el patrón de citoquinas en la enfermedad de Crohn. Más específicamente, se pretende describir los estudios que se han realizado en la enfermedad de Crohn, y su relación con el aporte dietético para promover la síntesis de citoquinas antiinflamatorias y disminuir los efectos de la inflamación, postulando que una dieta adecuada podría ser utilizada para beneficiar el estado de salud de la población.

Métodos

Desde la anterior premisa, hemos realizado un análisis extenso de los contenidos que en los últimos 15 años se han publicado en las principales revistas indexadas en base de datos como NCI, Medline, Web of Science, Elsevier Journal, Scirus, Scielo España, y Science Direct. Para realizar la búsqueda de publicaciones científicas se ha tenido presente los estudios principales relacionados con la microbiota, dieta, y el patrón de citoquinas en la enfermedad de Crohn. Además de estas tres palabras clave,

se han analizado los conceptos de transcriptómica, genómica, y genómica funcional para describir con más profundidad los mecanismos moleculares asociados con la dieta y la respuesta inmune de los pacientes con enfermedad de Crohn. Se han considerado la mayoría de publicaciones y aportaciones de los últimos 15 años en revistas de lengua inglesa indexadas realizadas en humanos, modelos animales o celulares.

La enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn se caracteriza por la inflamación granulomatosa transmural que afecta a la totalidad de la pared intestinal desde la mucosa a la serosa y la formación de fibrosis, microperforaciones y fístulas. La inflamación puede comprometer a todo el tracto gastrointestinal. Afecta más frecuentemente el ileon, aunque puede afectar a cualquier parte del intestino delgado o grueso, estómago, esófago o boca^{1,4,24}.

En la enfermedad de Crohn, la inflamación crónica puede hacer que se forme tejido cicatricial en el revestimiento del intestino. Una vez que el tejido cicatricial se acumula, el lumen se puede estrechar, haciendo que el contenido intestinal pase más despacio por el tubo digestivo (lo cual puede producir dolor, cólicos y diarrea). Además se pueden desarrollar úlceras que pueden involucrar las capas profundas de la pared intestinal, comunicaciones anormales (fístulas) de una parte del intestino a otra, o del intestino a órganos cercanos como la vejiga o vagina, implicando una pérdida de la capacidad de absorción de nutrientes de los alimentos ingeridos.

No se conoce la causa exacta de esta enfermedad, aunque existen muchas hipótesis. La hipótesis más actual hace referencia a una predisposición genética, que potencia una respuesta anormal del sistema inmunitario en el tracto gastrointestinal^{25,26}. Se ha observado que existe un gen implicado en la enfermedad de Crohn, el *ATG16L1* (*AuTophagy-related 16-Like 1*), que puede inducir la autofagia y obstaculizar la capacidad del cuerpo para atacar a las bacterias invasoras²⁶. También se ha descrito que las mutaciones en el gen *CARD15* (también conocido como el gen *NOD2*, *Nucleotide-binding Oligomerization Domain containing 2*) se asocian con la enfermedad de Crohn y con la susceptibilidad a ciertos fenotipos de la enfermedad y la ubicación de la actividad del sistema inmune²⁷. Se encuentran anomalías en este gen en el 20% de los pacientes con la enfermedad de Crohn²⁸.

Otras teorías establecen un proceso infeccioso como causa desencadenante de la enfermedad, siendo varios los microorganismo que se han implicado (i.e. especie *E. coli* (LF82) invasivo y adherente)²⁹⁻³¹.

Función inmune y microbiota

El intestino, expuesto a los microorganismos que aporta la dieta y a las bacterias comensales que forman la microbiota

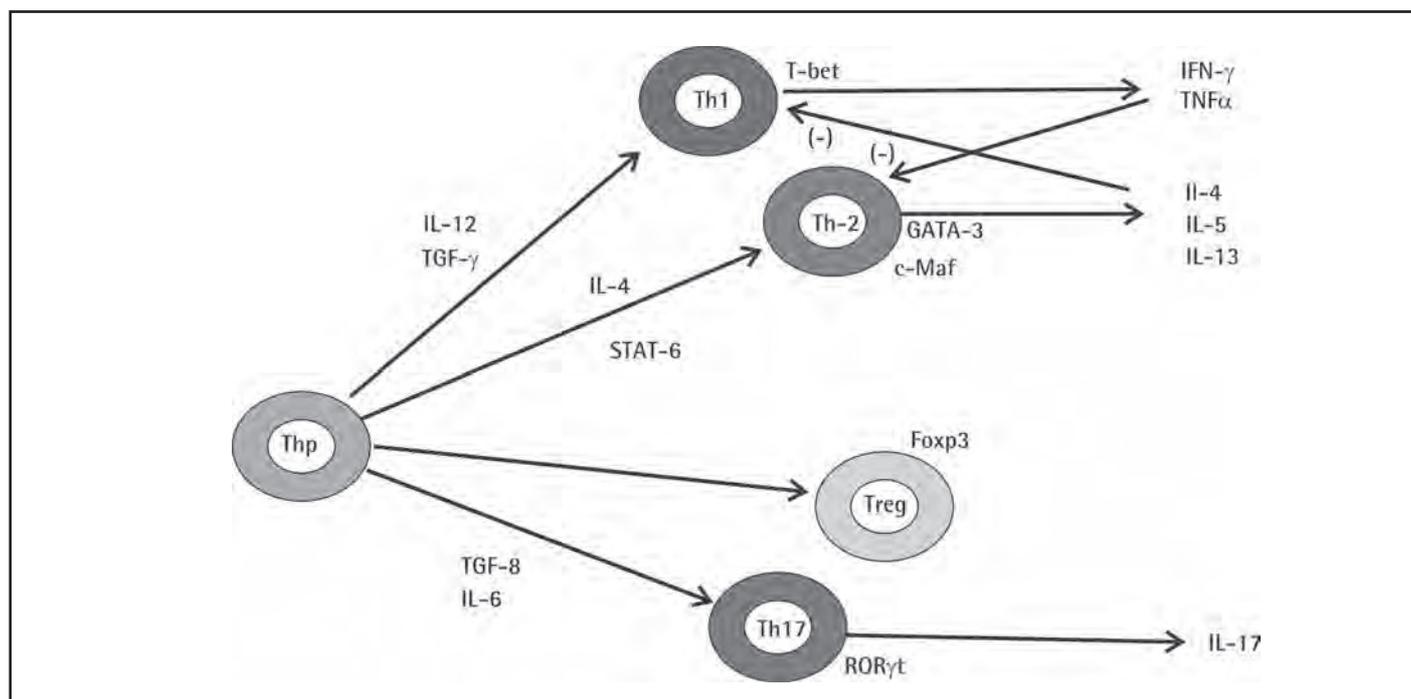
que vive en simbiosis con el huésped, es capaz de reconocer los organismos que son perjudiciales o beneficiosos para la salud^{31,32}.

Describir la composición de la microbiota intestinal, así como su función biológica y su relación con posibles enfermedades como la de Crohn, es de gran interés. Recientemente, se ha demostrado que el microbioma intestinal de personas sanas puede dividirse en tres grupos de poblaciones intestinales, que no están relacionados con la edad, el sexo, nacionalidad o la dieta³³. El grupo de investigadores ha nombrado a los enterotipos por el género dominante: *Bacteroides*, *Prevotella* y *Ruminococcus*. En el enterotipo 1 predominan las bacterias intestinales del género *Bacteroides*, mientras que el enterotipo 2 está dominado por las bacterias *Prevotella*, y el enterotipo 3 está formado principalmente por *Ruminococcus*, aunque también contiene especies bacterianas como *Staphylococcus* spp. y *Gordonibacter* spp, siendo este último el más común. Según los investigadores del estudio, dichos grupos bacterianos pueden proporcionar, mediante la descomposición de materiales que llegan al intestino, energía y otros nutrientes que podría aprovechar el ser humano. Gracias a sus comunidades de bacterias y a las diversas funciones que realizan, cada enterotipo se puede relacionar con una manera distinta de producir energía adaptada específicamente al organismo del huésped. Las formaciones bacterianas podrían incluso colaborar con el organismo huésped en distintos niveles, pudiendo influir, de forma sinérgica con otros procesos, en la salud del individuo y la respuesta del sistema inmune. Al nacer, el intestino no presenta flora bacteriana, y es a lo largo de los tres primeros años de vida cuando ya se completa, primero con la leche materna o fórmula y después con la introducción de los distintos tipos de alimentos³⁴. En la enfermedad de Crohn, la microbiota intestinal, así como su función biológica está alterada. La microbiota fecal de pacientes en fase de quiescencia presenta una disminución significativa de bacterias del género *Firmicutes*, en particular *Clostridium leptum*, *Faecalibacterium prausnitzii*. Otros autores encontraron que una reducción de la bacteria *Faecalibacterium prausnitzii* se asociaba con un mayor riesgo de recurrencia postoperatoria de enfermedad de Crohn ileal, sugiriendo que *F. prausnitzii* exhibe efectos anti-inflamatorios debido a la secreción de los metabolitos bloqueadores de la activación de NF- κ B y la secreción de IL-8²³. Además, *in vivo* estos efectos se asociaron con una disminución en la síntesis de citoquinas proinflamatorias colónicas y con la inducción de secreción de citoquinas anti-inflamatorias²³. La ausencia de este microorganismo comensal en la microflora del colon está también asociada con el riesgo incrementado de recurrencia de la enfermedad seguida de la resección quirúrgica de estos pacientes²³.

Respuesta inmunológica asociada al sistema digestivo

Los mecanismos de defensa del intestino incluyen enzimas digestivas, el epitelio intestinal, la propia microbiota y el tejido linfoide asociado al intestino o GALT. La interconexión entre la

Figura 1. Maduración de las células T naive a los distintos fenotipos Th1, Th 2, Treg y Th17 en función de las citoquinas presentes.



microbiota y las estructuras de la pared intestinal juegan un papel extraordinariamente importante en la formación y regulación del sistema inmune³².

Las células inmaduras T naive pueden madurar a cuatro tipos de fenotipos de células T helper o también llamadas colaboradoras: Células Th1, Células Th2, Células Th17 y Células T reguladoras (Treg) (Figura 1). Estas células inmaduras T naive se van a diferenciar en un tipo celular u otro según las citoquinas presentes así como el modo de estimulación antigénica y la coestimulación. Las citosinas o citoquinas son polipéptidos de bajo peso molecular, segregadas por las células de la inmunidad innata o adquirida en respuesta a la acción de virus, bacterias u hongos que median y regulan las reacciones inmunitarias e inflamatorias. Muchas de ellas son sintetizadas por los macrófagos o células T y estimulan el crecimiento, desarrollo y diferenciación de los linfocitos³⁵. Así por ejemplo, la vía de diferenciación Th1 o Th2 se debe a la presencia de la IL-4. Las células Th1 sintetizan IL-2 e interferón- γ (IFN- γ), estimulando funciones efectoras en macrófagos y controlando la inmunidad celular o retardada. En cambio, las células Th2 sintetizan citosinas como la IL-4 y IL-5, IL-13 e IL-25. Las células T reguladoras secretan factor de crecimiento transformador- β (TGF- β) e IL-10 que modulan la respuesta inmune celular o humoral. Las células Th17 sintetizan IL-17, responsable de la inflamación crónica en alergias y enfermedades autoinmunes. La IL-1, tiene función similar al TNF; actúa como mediador de la respuesta inmunitaria del huésped frente a infecciones y otros estímulos. El TNF e IL-1 actúan en la inmunidad innata y en la

inflamación. Cuando se segrega en concentraciones bajas, actúa como mediador de la inflamación local, en cambio, cuando la concentración segregada es grande, entra en torrente sanguíneo y ejerce funciones endocrinas, induciendo fiebre, síntesis de proteínas plasmáticas de fase aguda por el hígado y producción de plaquetas y neutrófilos por médula ósea. Paralelamente, la IL-17 está ampliamente distribuida por todo el organismo humano, se considera proinflamatoria y localmente es capaz de inducir la producción de la IL-6, óxido nítrico y prostaglandina PGE 2. Además, está involucrada tanto en la causa como en la progresión de la enfermedad inflamatoria y en la reacción de rechazo de órganos en el trasplante³⁶. Otras citocinas implicadas en la inmunidad adaptativa son la linfotóxina (LT), la IL-21, el factor activador de linfocitos B (BAFF) y ligando inductor de la proliferación (APRIL). La LT, similar a la TNF- α y conocida también como TNF- β , participa en la respuesta inflamatoria aguda y constituye un vínculo entre la activación de los linfocitos T y la inflamación. La IL-1ra, inhibidora específica de los otros dos miembros funcionales de la familia de la IL-1, IL-1 α e IL-1 β , es producida por monocitos y macrófagos. La IL-4, sintetizada por las células Th2 maduras, influencia la diferenciación de las células Th1. La IL-4 inhibe la respuesta de las células Th1. La IL-6, segregada por las células T y B, presenta propiedades tanto pro-inflamatorias como anti-inflamatorias. La IL-6 disminuye la síntesis de IL-1 y TNF, induce la síntesis de glucocorticoides y promueve la síntesis de IL-1ra, además de estar implicada en la enfermedad de Crohn. Los anticuerpos anti IL-6 o su receptor soluble han demostrado ser útiles en el tratamiento de la EII en humanos³⁷.

Las citocinas también pueden clasificarse según el papel que desarrollen en la inflamación como citocinas proinflamatorias: IL-1, IL-6, IL-12, IL-17, TNF- α , IFN- α , IFN- β y las citocinas antiinflamatorias: IL-1ra, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, TGF- β , IL-19, IL-20, IL-22, IL-35^{38,39}.

La patogénesis de la enfermedad de Crohn incluye desórdenes de inmunomodulación de la mucosa intestinal, generando lesiones en las células epiteliales causadas por las células T mononucleares activadas y macrófagos⁴⁰. En pacientes Crohn, se han encontrado células Th1 y Th17 en las zonas inflamadas. Veny *et al*⁴¹ encontraron valores elevados de IL-17, IL-22 y IL-6 (citocina antiapoptótica mediada por células Th1 y posiblemente por Th-17⁴²) pero no IFN- γ , además de una respuesta sistémica Th17/Th1 en la sangre periférica de 21 pacientes Crohn con la inflamación tardía. Esto indica que las enfermedades inflamatorias y las enfermedades autoinmunes pueden estar inclinadas hacia una respuesta Th17/Th1, sugiriendo que un bloqueo de citoquinas clásicas de la respuesta inflamatoria, puede resultar en un cambio en la polarización del fenotipo Th17/Th1 hacia Treg/Th2, y por lo tanto la regulación y la desregulación es inducible y remediable^{43,44}. Baugart y Carding publicaron en 2007 que la enfermedad de Crohn está asociada a la producción de IL-12, IFN- γ e IL-18⁴⁵. La respuesta inmune Th17 indica como la microbiota sirve de intermediario entre el equilibrio entre la homeostasis inmune y la inflamación no controlada. Se ha observado que la inducción de la inmunidad Th17 es necesaria para prevenir la infección por *C. rodentium*, un patógeno murino que induce una inflamación similar a *E. Coli* en humanos. Es necesario que la respuesta Th17 tenga la intensidad adecuada, a fin de prevenir el ataque de microorganismos y evitar la inflamación no controlada. Esta respuesta puede ser estimulada por bacterias filamentosas segmentadas que es una especie no clasificada que reside en el íleo⁴⁶.

Por otra parte, las señales de los microorganismos también están involucradas en la limitación de la respuesta inmune Th17. Las células epiteliales pueden sintetizar IL-25 que inhibe la producción de IL-23 e impide la diferenciación en respuesta a la flora comensal. En conjunto se demuestra que la microbiota produce señales inflamatorias con el fin de alcanzar la homeostasis inmune es un estado que sea favorable tanto para el microbioma como para el huésped²⁸.

El papel de la nutrición en la Enfermedad de Crohn

Un metanálisis realizados recientemente ha demostrado el significativo papel que realizan los corticoides en la remisión de la enfermedad de Crohn⁴⁷. Desde el punto de vista farmacológico se han obtenido resultados excelentes bloqueando las citosinas proinflamatorias como Factor de Necrosis Tumoral (TNF) a largo y corto plazo, en la enfermedad de Crohn y en la artritis reumatoide^{48,49}. EITNF, es el principal mediador de la respuesta inflamatoria

frente a bacterias gram- y otros microorganismos infecciosos. No obstante, se ha demostrado que ciertos componentes de la dieta (antioxidantes, prebióticos o probióticos, péptidos activos) pueden ser una primera terapia para la enfermedad de Crohn⁵⁰.

En ocasiones, los enfermos de Crohn presentan desnutrición debido al incremento del gasto energético e ineficiencia del sistema digestivo, con la consiguiente pérdida de peso, o bien a una disminución de la ingesta por miedo a las colitis⁵¹. Los problemas nutricionales de los pacientes con enfermedad de Crohn se pueden dividir en los que se refieren a los macronutrientes o micronutrientes. Así, por ejemplo, el 90% de los pacientes con enfermedad inactiva presentan niveles bajos de caroteno sérico, zinc, selenio, magnesio y vitamina C en el 50%⁵². Estos mismos autores observaron que en la enfermedad de Crohn existe deficiencia de albúmina sérica y proteínas totales, folato, Vitamina B12, INR, Vit D, hormona paratiroidea, Ca, Mg, P, Na, K, Cl, fosfato, ferritina, hierro. También existen deficiencias de Vit. A, D E y zinc. Igualmente, una deficiencia de glucosa afecta negativamente en numerosas funciones de las células T, con deterioro de la expresión y proliferación de citocinas, empeorando el cuadro clínico de la enfermedad. Similarmente, la disminución de aminoácidos como triptófano, arginina, glutamina y cisteína reducen la activación de las células inmunes y empeoran la sintomatología de la enfermedad⁵³.

Brown y Roy en 2010 presentaron evidencias para incluir la dieta como terapia en la enfermedad de Crohn, dado que en Japón, la nutrición enteral como primera medida había producido una gran remisión en la enfermedad⁵⁴. En 2011 Brown *et al* propusieron una dieta para la enfermedad de Crohn, en la que se propone comer pequeñas cantidades y a menudo, beber mucho líquido, tomar suplementos minerales y vitaminas, limitar el exceso de grasas, reducir los carbohidratos y reducir los alimentos ricos en grasas⁵⁵. Previamente, Gohet *et al*. en 2003 llegaron a la conclusión que la nutrición enteral es una estrategia terapéutica importante y que se debería realizar una fórmula específica para esta patología combinada con alimentos pre y probióticos⁵⁶. Yamamoto *et al* en 2005 publicaron que la dieta elemental (dieta líquida formada por carbohidratos digeribles, aminoácidos y triglicéridos) utilizada en la nutrición enteral disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias en pacientes con la enfermedad de Crohn activa, en la mucosa del íleo y en el intestino largo⁵⁷. Después de cuatro semanas con este tratamiento la proporción entre citocinas pro inflamatorias y anti inflamatorias se había corregido hasta valores normales⁵⁷. En 2006, Takagi *et al*, estudiaron la efectividad de la nutrición enteral a domicilio⁵⁸. La dieta que utilizaron consistía en la mitad de los requerimientos diarios necesarios, estando estables los pacientes y sin presentar efectos secundarios, por lo que este tipo de dieta se puede mantener como terapia de mantenimiento⁵⁸. Los cambios en la grasa de la dieta puede influir en resultado de la enfermedad⁵⁹. Aunque el tamaño de la muestra de los ensayos que utilizaron las fórmulas enterales con diferentes cantidades

de grasas no permite establecer conclusiones definitivas, se ha sugerido que cuanto menor sea el contenido de grasa, mayor es la tasa de remisión obtenida. Las diferencias en el tipo de grasa de la dieta enteral es importante, ya que puede modular la producción de los sistemas de señalización intracelular, eicosanoides proinflamatorios y citoquinas, y el fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato y la proteína quinasa C⁶⁰. Así, mientras dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados n-6, precursores de los eicosanoides proinflamatorios y citoquinas son desaconsejables, dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados n-3 son recomendables. Los ácidos poliinsaturados omega-3 inhiben la actividad de los leucocitos, la proliferación y síntesis de las citoquinas inflamatorias, la actividad de las *Natural Killer*, la síntesis de los anticuerpos, así como la expresión de las moléculas de membrana de los macrófagos⁶⁰. Estos efectos son consecuencia de su capacidad para alterar los fosfolípidos de la membrana, la síntesis de eicosanoides, la formación de peroxisomas, así como la expresión de algunos genes y factores de transcripción. Por lo tanto, se sugiere un rol importante de los ácidos grasos omega-3 en el control y desarrollo de la enfermedad de Crohn y que el tipo de grasa en la dieta puede ser decisivo para la remisión de la forma activa de la enfermedad de Crohn⁶¹. En 2006, la Sociedad Europea para la nutrición enteral publicó su guía de uso para pacientes con inflamación intestinal⁶². Moorthy *et al* en 2008 publicaron una actualización de la nutrición en la enfermedad de Crohn en la que proponen unas recomendaciones sobre las cantidades que se deben ingerir de hierro, calcio, Vitamina D, magnesio ácido fólico y Vitamina B12⁶³. Pérez Tarrago *et al* en 2008, realizaron una revisión sobre el tratamiento nutricional en la enfermedad inflamatoria intestinal y en lo que se refiere a la enfermedad de Crohn, puntualizaron que en la fase activa de los adultos la nutrición enteral debe estar asociada a corticoides para prevenir la malnutrición, además de una reducción de la pérdida proteica intestinal, disminución de la permeabilidad intestinal y de la secreción fecal de leucocitos y en la fase de mantenimiento es necesaria una nutrición enteral suplementaria continuada después de la fase activa para prolongar el intervalo de recaída⁶⁴. También se ha estudiado con niños y adolescentes con enfermedad de Crohn, la nutrición artificial como terapia de mantenimiento. No obstante, los resultados que se han obtenido no son del todo claros⁶⁵.

Últimamente se habla de la terapia nutracéutica mediante péptidos bioactivos de pescado y de calostro bovino, probióticos como la *Boswellia serrata*, antioxidantes como la cúrcuma y complejos multivitamínicos para jóvenes y adultos con moderada-severa enfermedad de Crohn. Slonim *et al.* han demostrado que algunos compuestos nutracéuticos provocan una prolongada remisión y una restauración del peso en estos pacientes⁶⁶. Así, los suplementos de calcio administrados en ratas protegen contra las infecciones intestinales, incrementan la permeabilidad intestinal y disminuyen la diarrea, disminuyendo también los niveles de IL-1 β de la mucosa y disminuye la inflamación histológica^{67,68}. Los péptidos bioactivos de la leche (TGF- β , el factor de crecimiento

transformante α (TGF- α) y el glucomacropéptido bovino (BGMP)) se han utilizado en el tratamiento de la inflamación intestinal. En pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn y utilizando una fórmula basada en caseína enriquecida con TGF- β se han obtenido propiedades antiinflamatorias y una disminución de la proteína C reactiva con remisión de la inflamación y por lo tanto de la enfermedad⁶⁹. El BMPG se obtiene en la digestión de la caseína de la leche y se ha observado que induce la expresión y la producción de la iNOS, COX-2, IL-10 y Foxp3⁷⁰. Además, el BMPG presenta propiedades antiinflamatorias en la colitis y en la ileitis en animales de experimentación, disminuyendo la actividad de la enfermedad en un 60% y el índice de daño colónico en un 44%. Estos mismos autores con un pre-tratamiento en el agua de bebida de sus ratas objeto del estudio, observaron una marcada reducción inflamatoria, acompañada por la disminución de la extensión de la necrosis y la expresión de iNOS, IL-1 β e IL-17, este efecto es parecido al que se obtiene con los fármacos habituales en el tratamiento de las enfermedades antiinflamatorias intestinales⁷⁰. El TGF- β está relacionado con procesos de desarrollo, diferenciación y reparación del epitelio intestinal⁷¹.

Finalmente, la relación entre la composición de la microbiota intestinal y la salud humana han llevado al diseño de estrategias dietéticas mediante probióticos y prebióticos destinadas a favorecer la prevalencia de bacterias beneficiosas que mejoran el estado de salud mediante la síntesis de ácidos grasos de cadena corta, vitaminas y otros micronutrientes. Los ácidos grasos de cadena corta sintetizados por la microflora bacteriana a partir de los polisacáridos de la fibra no digerida por nuestro organismo, tienen importantes funciones a nivel inmunológico. Una disminución de butirato modifica la producción de citoquinas *Thy* promueve la integridad de la barrera epitelial intestinal, lo cual puede ayudar a limitar la exposición del sistema inmune de la mucosa a los microorganismos de la capa luminal y prevenir la respuesta inflamatoria⁵³. La producción de acetato por la microbiota promueve la resolución de la inflamación intestinal. Recientes estudios con *E. Coli* han demostrado que el acetato mantiene la integridad de la función de la barrera intestinal, modificando covalentemente a las proteínas implicadas en la inmunidad innata y adquirida⁵³. Dado que la flora intestinal en la enfermedad de Crohn está alterada, se pensó que era adecuado la utilización de probióticos, ya que los antibióticos no pueden utilizarse a largo plazo. Los probióticos se definen como "ingrediente alimentario microbiano vivo que, al ser ingerido en cantidades suficientes, ejerce efectos benéficos sobre la salud de quien lo consume". Varias especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* combinadas (o no) con *Streptococcus thermophilus* son las principales bacterias usadas como probióticos en yogures y otros productos lácteos fermentados. Así, Prantera *et al* en 2002, demostraron que la utilización de especies de *Lactobacillus* a largo plazo, es ineficaz para prevenir la recurrencia de la enfermedad y prevenir los efectos secundarios de la resección de parte del intestino en pacientes con enfermedad de Crohn⁷². Paralelamente, en pacientes con resección ileo-cecal, la admi-

nistración oral de *Lactobacillus johnsonii*, no ejerció ningún efecto protector en la prevención de la fase recurrente de la enfermedad de Crohn⁷³. En la revisión actualizada hasta el 2011 por Meijer *et al.*⁷⁴ tampoco se encuentra evidencia del posible beneficio de los probióticos en la remisión de la enfermedad de Crohn. Ahora bien, la eficacia limitada de los *Lactobacillus* en la enfermedad de Crohn podría estar relacionada con la deficiencia de NOD2, según recoge Issazadeh-Navikas y Bockermann⁷⁵. Sin embargo en la colitis ulcerosa los probióticos si actúan sobre las citocinas proinflamatorias y el actor NF- κ B⁷⁶, incrementando el efecto regulador de las Celulas T en la colitis de transferencia⁷⁷. Algunos probióticos activan el efecto inmune anti-inflamatorio y regulador de la infección entérica y de la inflamación de la mucosa. Estudios realizados con *Shigella flexneri*, bacteria gram negativa que causa disentería en el hombre muestran que *L. casei* DN 114001 atenúa la transducción de la cascada de señales proinflamatorias inhibiéndola ruta de NF κ B¹⁶. Resultados muy positivos en la remisión de la colitis ulcerativa se han observado mediante el consumo del probiótico VSL#3¹⁷⁻¹⁹.

Conclusiones

El futuro de la alimentación funcional va orientado ante todo, a la mejora de la salud a través de la prevención y desarrollo de ciertas enfermedades, como la de Crohn. Hay una gran variedad de estudios, en su mayoría realizados en animales y modelos celulares, que muestran una relación estrecha entre el microbioma y los efectos sobre el sistema inmune, y así mismo sobre una de las causas de la génesis de la enfermedad de Crohn. Pese a que más estudios son necesarios para predecir la funcionalidad de los alimentos funcionales en el intestino humano, una gran parte de las hipótesis resultantes coinciden en indicar que independientemente de la nutrición enteral, los péptidos bioactivos de pescado, calostro y suero bovino, así como probióticos enriquecidos con diferentes especies, calcio, cúrcuma y multivitaminas pueden ayudar a la terapia en la enfermedad de Crohn debido a que se induce la reparación de la mucosa y se reduce la inflamación. Futuros estudios para descubrir las causas de la enfermedad de Crohn y reducir su desarrollo y clínica deberían ir encaminados a comprobar más detalladamente los efectos de los diferentes compuestos activos de los alimentos, además de estudiar las distintas proporciones e interacciones entre ellos.

Bibliografía

- Hinojosa J, Gisbert JP, Gomollon F, Roman ALS. Adherence of gastroenterologists to European Crohn's and Colitis Organisation Consensus on Crohn's disease: A real-life survey in Spain. *J Crohns Colitis*. 2012; 6(7):763-70.
- Badia X, Lara N, García-Losa M, Zanotti C, Orofino J. Resource Utilization and Cost of Management of Complex Perianal Fistula in Crohn's Disease in Spain. *Value Health*. 2011;14:548.
- Casellas F, Panes J, Barreiro M, Bastida G, Garcia V, Guinard D, et al. Direct Medical Costs of Crohn's Disease in Spain: A Markov Model. *Value Health*. 2008;11:523.
- Casellas F. Crohn's disease, feeling well or healthy? *Rev Esp Enferm Dig*. 2010;102(11):621-3.
- Sicilia B, Vicente R, Gomollon F. Enfermedad de Crohn et alitis ulcerosa: discusión de la epidemiología clásica. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. 2009;39(2):135-45.
- Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):423-39.
- Economou M, Pappas G. New global map of Crohn's disease: Genetic, environmental, and socioeconomic correlations. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14(5):709-20.
- Serrano-Hernández A. Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*. 2009;05:1-5.
- Awasthi A, Kuchroo VK. T(h)17 cells: from precursors to players in inflammation and infection. *International Immunology*. 2009;21(5):489-98.
- Korn T, Oukka M, Kuchroo V, Bettelli E. Th17 cells: Effector T cells with inflammatory properties. *Semin Immunol*. 2007;19(6):362-71.
- Borrue N, Carol M, Casellas F, Antolin M, de Lara F, Espin E, et al. Increased mucosal tumour necrosis factor alpha production in Crohn's disease can be downregulated ex vivo by probiotic bacteria. *Gut*. 2002;51(5):659-64.
- Borrue N. Interacciones bacterianas con el sistema inmunológico intestinal: inmunomodulación. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26(1):13-22.
- Sturm A, Fiocchi C. Life and death in the gut: more killing, less Crohn's. *Gut*. 2002;50(2):148-9.
- Hakansson A, Molin G. Gut Microbiota and Inflammation. *Nutrients*. 2011;3(6):637-82.
- Guazzaroni ME, Beloqui A, Golyshin PN, Ferrer M. Metagenomics as a new technological tool to gain scientific knowledge. *World J Microb Biot*. 2009; 25(6):945-54.
- Day AS, Keenan JI. Probiotic-mediated modulation of host inflammation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;5(3):319-321.
- Soo I, Madsen KL, Tejpar Q, Sydora BC, Sherbaniuk R, Cinque B, et al. VSL#3 probiotic upregulates intestinal mucosal alkaline sphingomyelinase and reduces inflammation. *Can J Gastroenterol*. 2008;22(3):237-42.
- Pronio A, Montesani C, Butteroni C, Vecchione S, Mumolo G, Vestri A, et al. Probiotic administration in patients with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis is associated with expansion of mucosal regulatory cells. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(5):662-8.
- Day AS, Leach ST, Lemberg DA, Judd TA, Baba K, Hill RJ. The Probiotic VSL#3 in Children With Active Crohn Disease. *Gastroenterology*. 2012; 142(5):S378.
- Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukas M, Fixa B, Kascak M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. 2004;53(11):1617-23.
- Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M et al. Efficacy of *Lactobacillus* GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23(11):1567-74.
- Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A, Cummings JH, Walsh SV, O'Neil D A, et al. Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut* 2005;54(2):242-9.

23. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermudez-Humaran LG, Gratadoux JJ, *et al.* Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *P Natl Acad Sci USA* 2008;105(43):16731-6.
24. Juan J, Estiarte R, Colome E, Artes M, Jimenez FJ, Alonso J. Burden of illness of Crohn's disease in Spain. *Digest Liver Dis*. 2003;35(12):853-61.
25. Sewell G, Smith PJ, Levine AP, McDonald C, Bloom SL, Walker AP, *et al.* A Gene Expression Outlier Strategy Towards Identifying Molecular Causes of Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2012;142(5):S888-9.
26. Naser SA, Arce M, Khaja A, Fernandez M, Naser N, Elwasila S, Thanigachalam S. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(5):412-24.
27. Marquez A, Varade J, Robledo G, Martinez A, Mendoza JL, Taxonera C, *et al.* Specific association of a CLEC16A/KIAA0350 polymorphism with NOD2/CARD15(-) Crohn's disease patients. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(10):1304-8.
28. Tsianos EV, Katsanos KH, Tsianos VE. Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18(2):105-18.
29. Jester TW, Smythies LE, Stahl R, Grams JM, Cannon JA, Crabb DM, *et al.* Adherent Invasive E. coli (LF82) are Potently PRO-Inflammatory for Monocytes, but Not Intestinal Macrophages, in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2012;142(5):S882.
30. Strober W. Adherent-invasive E. coli in Crohn disease: bacterial "agent provocateur". *J Clin Invest*. 2011;121(3):841-4.
31. Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? *Nat Rev Immunol*. 2010;10(10):735-44.
32. Goto Y, Kiyono H. Epithelial barrier: an interface for the cross-communication between gut flora and immune system. *Immunol Rev*. 2012; 245:147-63.
33. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, *et al.* Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174-80.
34. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859-904.
35. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, *et al.* Induction of Intestinal Th17 Cells by Segmented Filamentous Bacteria. *Cell*. 2009; 139(3):485-98.
36. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clinical and Experimental Immunology*. 2007;148(1):32-46.
37. Mitsuyama K, Sata M, Rose-John S. Interleukin-6 trans-signaling in inflammatory bowel disease. *Cytokine Growth FR* 2006;17(6):451-61.
38. Cohen M. Classification, structure, & function of cytokines. *Clin Chem*. 1999;45(6):S39.
39. Zavyalov VP. Structural and Functional Classification and Evolution of Cytokines. *Vestn Ros Akad Med*. 1993;2:8-10.
40. Ioannidis O, Varnalidis I, Paraskevas G, Botsios D. Nutritional Modulation of the Inflammatory Bowel Response. *Digestion*. 2011;84(2):89-101.
41. Veny M, Esteller M, Ricart E, Pique JM, Panes J, Salas A. Late Crohn's disease patients present an increase in peripheral Th17 cells and cytokine production compared with early patients. *Aliment Pharm Ther*. 2010; 31(5):561-72.
42. Mudter J, Neurath MF. IL-6 signaling in inflammatory bowel disease: Pathophysiological role and clinical relevance. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(8):1016-23.
43. Bettelli E, Carrier YJ, Gao WD, Korn T, Strom TB, Oukka M, *et al.* Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector T(H)17 and regulatory T cells. *Nature*. 2006;441(7090):235-8.
44. Lee YK, Mazmanian SK. Has the Microbiota Played a Critical Role in the Evolution of the Adaptive Immune System? *Science*. 2010;330(6012):1768-73.
45. Baumgart DC, Carding SR. Gastroenterology 1 - Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. 2007;369(9573):1627-40.
46. Atarashi K, Tanoue T, Honda K. Induction of lamina propria Th17 cells by intestinal commensal bacteria. *Vaccine*. 2010;28(50):8036-8.
47. Hughes D, Kikuchi T, Bodger K. Biological agents for the management of Crohn's disease in adults: A systematic review, meta-analysis and multiple treatment comparison. *Value Health*. 2007;10(3):A147.
48. Hochberg MC, Lebowitz MG, Plevy SE, Hobbs KF, Yocum DE. The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: Findings of a consensus panel. *Semin Arthritis Rheu* 2005;34(6):819-36.
49. Kabacam G, Toruner M. What is the importance of anti-TNF agents in the treatment of luminal (inflammatory type) Crohn's disease? *Turk J Gastroenterol*. 2010;21(1):107-12.
50. Wiese DM, Rivera R, Seidner DL. Is There a Role for Bowel Rest in Nutrition Management of Crohn's Disease? *Nutr Clin Pract*. 2008;23(3):309-17.
51. Mingrone G, Capristo E, Greco AV, Benedetti G, De Gaetano A, Tataranni PA, *et al.* Elevated diet-induced thermogenesis and lipid oxidation rate in Crohn disease. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(2):325-30.
52. Jeejeebhoy KN. Clinical nutrition: 6. Management of nutritional problems of patients with Crohn's disease. *Can Med Assoc J*. 2002;166(7):913-8.
53. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. 2011;474(7351):327-36.
54. Brown AC, Roy M. Does evidence exist to include dietary therapy in the treatment of Crohn's disease? *Expert Rev Gastroent*. 2010;4(2):191-215.
55. Brown AC, Rampertab SD, Mullin GE. Existing dietary guidelines for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroent*. 2011;5(3):411-25.
56. Goh J, O'morain CA. Nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Aliment Pharm Ther*. 2003;17(3):307-20.
57. Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K. Impact of elemental diet on mucosal inflammation in patients with active Crohn's disease: Cytokine production and endoscopic and histological findings. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(6):580-8.
58. 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 Pharm Ther*. 2006;24(9):1333-40.
59. Gassull MA, Fernandez-Baneres F, Cabre E, Papo M, Gaffer MH, Sanchez-Lombrana JL, *et al.* Fat composition may be a clue to explain the primary therapeutic effect of enteral nutrition in Crohn's disease: results of a double blind randomised multicentre European trial. *Gut*. 2002;51(2):164-8.
60. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(1):343S-85S.
61. Feagan BG, Sandborn WJ, Mittmann U, Bar-Meir S, D'Haens G, Bradette M, *et al.* Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease - The EPIC randomized controlled trials. *J Am Med Assoc*. 2008; 299(14):1690-7.
62. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanz M, Schutz T, *et al.* ESPEN guidelines on enteral nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr*. 2006; 25(2):260-274.
63. Moorthy D, Cappellano KL, Rosenberg IH. Nutrition and Crohn's disease: an update of print and Web-based guidance. *Nutrition Reviews*. 2008; 66(7):387-97.
64. Perez C, Puebla A, Miján de la Torre A. Tratamiento nutricional en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutr Hosp*. 2003;23:417-27.

65. Protheroe S. Symposium 6: Young people, artificial nutrition and transitional care Transition in young people on home parenteral nutrition. *P Nutr Soc*. 2009;68(4):441-5.
66. Slonim AE, Grovit M, Bulone L. Effect of Exclusion Diet with Nutraceutical Therapy in Juvenile Crohn's Disease. *J Am Coll Nutr*. 2009;28(3):277-85.
67. Mullin GE. Supplemental Calcium Attenuates the Colitis-Related Increase in Diarrhea, Intestinal Permeability, and Extracellular Matrix Breakdown in HLA-B27 Transgenic Rats. *Nutr Clin Pract*. 2010;25(2):218-9.
68. Schepens MAA, Schonewille AJ, Vink C, van Schothorst EM, Kramer E, Hendriks T, et al. Supplemental Calcium Attenuates the Colitis-Related Increase in Diarrhea, Intestinal Permeability, and Extracellular Matrix Breakdown in HLA-1327 Transgenic Rats. *Journal of Nutrition*. 2009;139(8):1525-33.
69. Fell JME, Paintin M, Arnaud-Battandier F, Beattie RM, Hollis A, Kitching P, et al. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharm Ther*. 2000;14(3):281-9.
70. Requena P, Gonzalez R, Lopez-Posadas R, Abadia-Molina A, Suarez MD, Zarzuelo A, et al. The intestinal antiinflammatory agent glycomacropptide has immunomodulatory actions on rat splenocytes. *Biochemical Pharmacology*. 2010; 79(12):1797-1804.
71. Davanco T, Oya V, Coy CSR, Leal RF, Ayrizono MDS, Sgarbieri VC, et al. Nutritional supplementation assessment with whey proteins and TGF-beta in patients with Crohn's disease. *Nutr Hosp*. 2012;27(4):1286-92.
72. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with Lactobacillus GG. *Gut*. 2002; 51(3):405-9.
73. Van Gossum A, Dewit O, Louis E, de Hertogh G, Baert F, Fontaine F, et al. Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (Lactobacillus johnsonii, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(2):135-42.
74. Meijer BJ, Dieleman LA. Probiotics in the treatment of human inflammatory bowel diseases: update 2011. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:139-44.
75. Issazadeh-Navikas S, Teimer R, Bockermann R. Influence of dietary components on regulatory T cells. *Mol Med*. 2012;18(1):95-110.
76. Hegazy SK, El-Bedewy MM. Effect of probiotics on pro-inflammatory cytokines and NF-kappa B activation in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2010;16(33):4145-51.
77. Petersen ER, Claesson MH, Schmidt EG, Jensen SS, Ravn P, Olsen J, et al. Consumption of probiotics increases the effect of regulatory T cells in transfer colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(1):131-42.