



Alimentación en la prevención y control de diversas enfermedades

Papel de la dieta en la prevención y el desarrollo de la enfermedad de Crohn *Role of diet in the prevention and development of Crohn's disease*

Rosa M. Martínez-García¹, Ana Isabel Jiménez-Ortega^{2,3}, María Dolores Salas-González^{3,4}, África Peral-Suárez^{3,4}, Paula Ruiz Martínez⁴

¹Departamento de Enfermería, Fisioterapia y Terapia Ocupacional. Facultad de Enfermería. Universidad de Castilla-La Mancha. Cuenca. ²Centro de Salud Joaquín Rodrigo. Madrid. ³Grupo de Investigación VALORNUT-UCM (920030). Universidad Complutense de Madrid. Madrid. ⁴Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid

Resumen

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) crónica recurrente con localización frecuente ileocólica, aunque puede afectar a todo el tracto gastrointestinal. Se caracteriza por el desarrollo de lesiones salteadas e inflamación transmural y su incidencia es cada vez mayor. La etiología y la patogénesis está relacionada con la susceptibilidad genética, la microbiota intestinal, la disbiosis, anomalías inmunológicas y factores ambientales (consumo de tabaco, AINE, anticonceptivos orales y la dieta).

La dieta puede tener un papel clave en el desarrollo y en la prevención de la EC. Los patrones dietéticos con alto potencial inflamatorio (elevada ingesta de grasa saturada, azúcares, proteínas y sal, así como bajo consumo de frutas y verduras) se asocian con mayor riesgo de EC, mientras que el consumo de una dieta saludable, unida a la práctica de ejercicio, es un factor protector frente a recaídas en EII y disminuye el riesgo de EC. Respecto a los componentes alimentarios, el consumo de fibra, así como de polifenoles dietéticos, se ha relacionado con el mantenimiento de la barrera intestinal al prevenir la erosión de la capa mucosa. Los ácidos grasos ω -3, además de su actividad antiinflamatoria, favorecen el equilibrio de la microbiota intestinal y su suplementación disminuye las complicaciones posoperatorias y acelera la recuperación en pacientes con EC. También la vitamina D desempeña un papel importante en la integridad de la barrera intestinal al disminuir la permeabilidad, además de presentar un efecto inmunomodulador y antiinflamatorio. Es una herramienta útil en la mejora del paciente con EC. Los prebióticos y los probióticos pueden ser útiles en el tratamiento de pacientes con EII al estimular la producción de moco, reducir la inflamación y disbiosis y mantener la integridad de la barrera intestinal.

Palabras clave:

Enfermedad de Crohn.
Dieta. Nutrientes. Fibra.
Ácidos grasos. Vitaminas.
Fitoquímicos.

Abstract

Crohn's disease (CD) is a chronic recurrent inflammatory bowel disease (IBD) with frequent ileocolic location, although it can affect the entire gastrointestinal tract. It is characterized by the development of skipped lesions and transmural inflammation and its incidence is increasing. The etiology and pathogenesis are related to genetic susceptibility, intestinal microbiota, dysbiosis, immunological abnormalities and environmental factors (tobacco use, NSAIDs, oral contraceptives and diet).

Diet may play a key role in the development and prevention of CD. Dietary patterns with high inflammatory potential (high intake of saturated fat, sugars, proteins, salt, as well as low consumption of fruits and vegetables) are associated with a higher risk of CD, while the consumption of a healthy diet, together with the practice of Exercise is a protective factor against relapses in IBD and reduces the risk of CD. Regarding dietary components, the consumption of fiber, as well as dietary polyphenols, has been related to the maintenance of the intestinal barrier by preventing erosion of the mucosal layer. ω -3 fatty acids, in addition to their anti-inflammatory activity, promote the balance of the intestinal microbiota and their supplementation reduces postoperative complications and accelerates recovery in patients with CD. Vitamin D also plays an important role in the integrity of the intestinal barrier by reducing permeability, in addition to having an immunomodulatory and anti-inflammatory effect, being a useful tool in the improvement of patients with CD. Prebiotics and probiotics may be useful in the treatment of IBD patients by stimulating mucus production, reducing inflammation and dysbiosis, and maintaining the integrity of the intestinal barrier.

Keywords:

Crohn's disease. Diet.
Nutrients. Fiber. Fatty acids.
Vitamins. Phytochemicals.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Martínez-García RM, Jiménez-Ortega AI, Salas-González MD, Peral-Suárez Á, Ruiz Martínez P.
Papel de la dieta en la prevención y el desarrollo de la enfermedad de Crohn.
Nutr Hosp 2024;41(N.º Extra 3):57-61

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05460>

Correspondencia:

Rosa M. Martínez-García. Departamento de
Enfermería, Fisioterapia y Terapia Ocupacional.
Facultad de Enfermería. Universidad de Castilla-La
Mancha. Camino Nohales, 4. 16071 Cuenca
e-mail: rosamaria.martinez@uclm.es

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) idiopática crónica y recurrente que se caracteriza por presentar lesiones salteadas e inflamación transmural con localización frecuente ileocólica, aunque puede afectar a todo el tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano (1). Durante mucho tiempo se la consideró una enfermedad de Occidente; sin embargo, los datos de la última década muestran un aumento de la incidencia en Asia, principalmente en China y la India (2). En España la incidencia de las EII es bastante alta (2000 nuevos casos cada año, con un incremento del 2,5 % en los últimos 25 años) y similar a la informada en el norte de Europa (3,4).

La EC muestra una incidencia algo mayor en el centro de España, mientras que la colitis ulcerosa (CU) es mayor en el norte de España (Asturias y Navarra) (3).

Los síntomas de la EC suelen ser variables y pueden incluir diarrea, dolor abdominal, sangrado rectal, fiebre, pérdida de peso y fatiga (5), aunque puede cursar con manifestaciones extraintestinales, sobre todo articulares, cutáneas y oculares (6).

Hay tres fenotipos principales de EC: inflamatoria, estenosante y penetrante. El diagnóstico suele realizarse mediante hallazgos endoscópicos o radiológicos. Además, se han identificado diversos marcadores que ayudan en el reconocimiento inicial de la enfermedad. Estos marcadores incluyen calprotectina (niveles elevados de calprotectina fecal permiten identificar a personas con mayor probabilidad de tener EII e indicar la necesidad de una endoscopia lo antes posible), lactoferrina (niveles altos en heces sugieren la presencia de EII activa), LCN2 (lipocalina-2), proteína C reactiva (PCR) y VSG (velocidad de sedimentación globular), ALCA (anticuerpo anticarbohidrato antilaminaribiosido), ACCA (anticuerpo carbohidrato antiquitobiosido) y OmpC (porina C de la membrana externa) (7-9).

El objetivo del tratamiento es controlar la inflamación (salicilatos, corticoides, etc.) e inducir la remisión clínica con terapia farmacológica mediante inmunomoduladores (metotrexato, azatioprina, etc.) y fármacos biológicos que actúan directamente bloqueando la respuesta inmune (infiximab, adalimumab, etc.), aunque la mayoría de los pacientes requerirá cirugía. Aproximadamente el 80 % de los pacientes con EC requieren terapia quirúrgica al menos una vez durante su vida, y el 10-37 % experimentan complicaciones durante la recuperación, especialmente infecciones (10,11).

La EC se considera un trastorno heterogéneo con etiología multifactorial en el que, además de la predisposición genética, influyen factores inmunológicos y ambientales, como el consumo de tabaco, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), anticonceptivos orales (ACO), apendectomía, estrés y el tipo de dieta (9,12).

Dado que la dieta es un factor de riesgo modificable, es importante conocer los patrones dietéticos, así como los componentes alimentarios implicados en el desarrollo o mejora de la enfermedad como medidas de prevención en la atención a estos pacientes.

ENFERMEDAD DE CROHN: FACTORES DETERMINANTES

FACTORES GENÉTICOS

Se han identificado asociaciones fuertes y replicadas con los genes *ATG16L*, *NOD2/CARD15* e *IL23R* (13).

FACTORES INMUNOLÓGICOS

La EC se caracteriza por una respuesta inmune desregulada al microbioma intestinal en un contexto de susceptibilidad genética (14). La barrera intestinal incluye el epitelio de superficie, la capa mucosa, submucosa, muscular y serosa. El epitelio de superficie se compone de una capa de células epiteliales con uniones estrechas en las que intervienen proteínas como la claudina, la ocludina y la tricelulina. Su función es sellar la membrana y regular el paso de iones y proteínas desde el lumen. Se ha observado una disminución de claudinas en pacientes con EC, lo que da lugar a uniones estrechas discontinuas y disfunción de la barrera intestinal (15).

El estrés, la infección local, los antígenos alimentarios y la disbiosis desencadenan inflamación intestinal a medida que los lipopolisacáridos, la flagelina y las lipoproteínas bacterianas entran en contacto con los receptores tipo Toll de las células inmunitarias. Las células inmunitarias activadas liberan citocinas y moduladores proinflamatorios como el interferón gamma, la interleucina (IL)-1, IL-6, IL-17 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (16). Estos mediadores proinflamatorios alteran las uniones estrechas epiteliales, lo que aumenta la permeabilidad intestinal (17).

FACTORES AMBIENTALES

Consumo de tabaco

Uno de los factores ambientales que más influencia y pruebas sólidas tiene es el tabaquismo, que puede aumentar el riesgo de padecer EC y empeora su evolución clínica (18).

Consumo de medicamentos

El consumo crónico y frecuente de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se asocia con leve aumento de riesgo de brote en pacientes con EC (19). Aunque el consumo de ACO se ha relacionado con mayor riesgo de desarrollar EII, estudios recientes muestran que el consumo de progestágeno solo no se asocia con EC, pero sí con CU, mientras que la anticoncepción parenteral no se asocia con el desarrollo de EC o CU (20).

Dieta

La dieta tiene un fuerte impacto en la microbiota y en la barrera intestinal, así como sobre la inmunidad (21). Una dieta baja en fibra y alta en carbohidratos refinados, grasa saturada, sal y productos ultraprocesados se asocia con el desarrollo de EC (12,22).

PATRONES DIETÉTICOS IMPLICADOS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

Los patrones dietéticos que se asemejan a la *dieta occidental*, caracterizada por una alta ingesta de ácidos grasos saturados, carbohidratos refinados, proteínas y sal, así como una baja cantidad de fibra y frutas, se asocian con la aparición de inflamación intestinal al inducir cambios en el microbioma intestinal, lo que altera la homeostasis del huésped y la respuesta del sistema inmunológico (21,23).

Un trabajo realizado por Lo CH y cols. a partir de 3 grandes cohortes prospectivas muestra que el cambio de una dieta con potencial inflamatorio bajo a uno alto, así como una dieta persistentemente proinflamatoria, se asocia con mayor riesgo de EC. Además, se observó que los participantes en el cuartil más alto de la puntuación EDIP (patrón dietético con mayor potencial inflamatorio) tuvieron un riesgo (51 %) mayor de EC en comparación con los participantes con EDIP en el cuartil más bajo (HR: 1,51; IC 95 %, 1,10-2,07; $p = 0,01$) (12). Estos hallazgos sugieren un efecto dinámico y acumulativo del potencial inflamatorio de la dieta sobre la patogénesis de la EC.

Sin embargo, la adherencia a la dieta mediterránea (DM) se asocia con menor riesgo de EC de aparición tardía. Un estudio de cohorte prospectivo realizado en 83 147 participantes observó una asociación entre la mayor adherencia a la DM y menor riesgo de EC ($p = 0,03$) (24). También un estilo de vida saludable (adherencia a DM y la práctica regular de ejercicio físico) es un factor protector frente a las recaídas moderadas y graves y el uso de esteroides en la EI (25).

COMPONENTES DE LA DIETA ASOCIADOS CON LA PREVENCIÓN Y EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

Los componentes de la dieta se han relacionado con el mantenimiento de la barrera epitelial intestinal, la modificación de la respuesta inmune intestinal y la alteración de la composición microbiana, que son factores críticos en la patogénesis de la EI (22,26,27).

FIBRA

El consumo regular de fibra ayuda a prevenir la erosión de la capa mucosa por parte del microbioma intestinal, lo que disminuye la infección por patógenos (22,27). La capa mucosa (rica en mucinas, que son glicoproteínas de alto peso molecular) es una barrera dinámica de defensa contra los microorganismos comensales y los patógenos invasores. Un estudio realizado en un modelo de ratón gnotobiótico, en el que los animales fueron colonizados con una microbiota intestinal humana sintética, mostró que, durante la deficiencia crónica o intermitente de fibra dietética, la microbiota intestinal recurre a las glicoproteínas mucosas secretadas por el huésped como fuente de nutrientes, lo

que lleva a la erosión de la capa mucosa del colon (22). Diversos autores han observado una asociación entre la ingesta de fibra y un menor riesgo de EC (28).

Dado que en los países desarrollados se ha experimentado una disminución en la ingesta de fibra, que para muchos está ahora muy por debajo de la ingesta diaria recomendada (28-35 g), es importante aumentar su ingesta como medida preventiva de la EC (22).

LÍPIDOS

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (ω -3 PUFA) poseen una potente actividad inmunomoduladora y antiinflamatoria, además de mostrar un efecto beneficioso en el equilibrio de la microbiota intestinal. Un estudio que evaluó los efectos de la nutrición parenteral suplementada con ω -3 PUFA en pacientes con EC reveló que los pacientes que recibieron NP suplementada con ω -3 PUFA tuvieron niveles más bajos de PCR en el tercer día posoperatorio ($57,2 \pm 5,3$ frente a $43,5 \pm 3,9$ mg/L, $p = 0,047$) y estancias hospitalarias posoperatorias más cortas ($12,1 \pm 1,1$ frente a $9,3 \pm 0,6$ días, $p = 0,041$) frente a los que no fueron suplementados con ω -3 PUFA. Además, el grupo suplementado con ω -3 PUFA mostró significativamente menos complicaciones generales (40,8 % frente a 24,1 %, $p = 0,016$) y complicaciones moderadas-severas (23,3 % frente a 9,6 %, $p = 0,014$) frente al grupo control (10). Por otra parte, los ácidos grasos saturados parecen afectar de forma crítica a la homeostasis intestinal y a la composición de la microbiota, lo que provoca una inflamación leve con el tiempo (29).

VITAMINA D

La asociación entre la EC y la deficiencia de vitamina D está bien establecida debido a la malabsorción intestinal y a la falta de exposición al sol en pacientes con enfermedad activa y consumo de corticoides. Sin embargo, la deficiencia de vitamina D parece contribuir a la patogénesis de la EC (30,31).

La vitamina D induce la transcripción de péptidos antimicrobianos, como la catelicidina y defensina β 2, que actúan como antibióticos naturales y estimulan la producción de IL-10 (antiinflamatoria). Además, desempeña un papel importante en el mantenimiento de la integridad y de la función de la barrera intestinal, regulando la expresión de proteínas como la claudina. Un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo evidenció que la suplementación con 2000 UI/día de vitamina D se asoció con una disminución de la PCR y el mantenimiento de la permeabilidad respecto a los pacientes con EC no suplementados, en los que aumentó la permeabilidad a los 3 meses y el estado inflamatorio (32).

POLIFENOLES VEGETALES

Los polifenoles vegetales dietéticos pueden determinar el contenido de moco al activar genes que codifican diferentes mucinas.

El ácido clorogénico, el galato de epicatequina y la quercetina son los compuestos fenólicos más abundantes y mejor caracterizados, que se encuentran en manzanas, hojas de té y el café.

Se ha observado una regulación positiva estadísticamente significativa de MUC17 después de la incubación con galato de epicatequina y quercetina (33). Otro polifenol es el resveratrol, que, además de disminuir la inflamación al inhibir las citocinas proinflamatorias, muestra una regulación positiva de la expresión de MUC2 en el tejido del colon (34).

ADITIVOS ALIMENTARIOS

Los aditivos alimentarios están ampliamente presentes en los alimentos ultraprocesados y su consumo está aumentando. Se ha evidenciado que la maltodextrina, utilizada como agente espesante durante el procesamiento de alimentos, reduce la producción de moco y exacerba la inflamación intestinal (23,35). También, las nanopartículas son aditivos alimentarios que se utilizan durante el procesamiento de alimentos debido a sus propiedades colorantes y antimicrobianas. Entre ellas, las nanopartículas de plata (Ag-NP, E174) están presentes en muchos productos y envases de alimentos. La exposición oral subcrónica de Ag-NP puede afectar la síntesis de MUC2 y MUC3, disminuyendo la capa de mucosa ileal y la respuesta inmune intestinal (36,37).

PREBIÓTICOS Y PROBIÓTICOS

Los prebióticos y los probióticos pueden ser herramientas útiles para el tratamiento de pacientes con alteración de la capa mucosa e inflamación intestinal crónica. Entre los prebióticos, la inulina, así como los galactooligosacáridos y fructooligosacáridos, aumentan el contenido y la calidad de la capa mucosa. Los probióticos también pueden estimular la producción de moco y mantener la integridad de la barrera intestinal (38). Un metaanálisis reciente realizado a partir de 26 ECA ($n = 1891$) observó que los probióticos mejoran significativamente la función de la barrera intestinal y reducen la inflamación y la disbiosis al disminuir los niveles de zonulina, PCR, TNF- α y la IL-6, aumentando además los niveles de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (39).

CONCLUSIONES

La dieta tiene un papel clave en la prevención y en el desarrollo de la EC. La reducción del consumo de dietas inflamatorias (ricas en grasas saturadas, azúcares, proteínas, sal y bajas en frutas y verduras) y la mayor adherencia a dietas saludables, como la mediterránea, que aporta un consumo adecuado de fibra, polifenoles, omega-3, vitamina D, prebióticos y probióticos, puede limitar o disminuir el riesgo de EC al intervenir en la corrección de la disbiosis, en la prevención de la erosión de la capa mucosa y en la disminución de la permeabilidad intestinal y de la inflamación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc* 2017;92(7):1088-103.
2. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35(3):380-9.
3. Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares MT, Rodríguez C, Riestra S, et al. Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study [published correction appears in *J Clin Med* 2022;11(19):5816].
4. Confederación de Asociaciones de Enfermos de Crohn y colitis Ulcerosa de España (ACCU España). Disponible en: <https://accuesp.com>
5. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2018;98(11):661-9.
6. Gompertz M, Sedano R. Manifestaciones clínicas y endoscópicas en enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Med Clín Las Condes* 2019; 30(4):273-82.
7. Billiet T, Ferrante M, Van Assche G. The use of prognostic factors in inflammatory bowel diseases. *Curr Gastroenterol Rep* 2014;16(11):416.
8. Barnes EL, Burakoff R. New Biomarkers for Diagnosing Inflammatory Bowel Disease and Assessing Treatment Outcomes. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(12):2956-65. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000903
9. Reghefaoui M, Peresuodei TS, Saavedra Palacios MS, Gill A, Orji C, Reghefaoui T, et al. The Role of Serological Markers in the Prediction of Disease Course and Response to Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Cureus* 2023;15(11):e48442.
10. Shen Y, Liu H, Qi W, Liu W, Ye L, Cao Q, et al. An observational study of the effects of ω -3 polyunsaturated fatty acid-supplemented parenteral nutrition on postoperative complications in patients with Crohn's disease. *Ann Palliat Med* 2023;12(2):336-45. DOI: 10.21037/apm-22-948
11. Fumery M, Seksik P, Auzolle C, Munoz-Bongrand N, Gornet JM, Boschetti G, et al. Postoperative Complications after Ileocecal Resection in Crohn's Disease: A Prospective study from the REMIND Group. *Am J Gastroenterol* 2017;112(2):337-45.
12. Lo CH, Lochhead P, Khalili H, Song M, Tabung FK, Burke KE, et al. Dietary Inflammatory Potential and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020;159(3):873-83.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.011
13. Naser SA, Arce M, Khaja A, Fernández M, Naser N, Elwasila S, et al. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2012;18(5):412-24. DOI: 10.3748/wjg.v18.i5.412
14. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009;361(21):2066-78. DOI: 10.1056/NEJMra0804647
15. Zeissig S, Bürgel N, Günzel D, Richter J, Mankertz J, Wahnschaffe U, et al. Changes in Expression and Distribution of Claudin 2, 5 and 8 Lead to Discontinuous Tight Junctions and Barrier Dysfunction in Active Crohn's Disease. *Gut* 2007;56:61-72.
16. Salvo-Romero E, Alonso-Cotoner C, Pardo-Camacho C, Casado-Bedmar M, Vicario M. Función barrera intestinal y su implicación en enfermedades digestivas. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107:686-96.
17. Madara J, Stafford J. Interferon-gamma directly affects barrier function of cultured intestinal epithelial monolayers. *J Clin Invest* 1989;83:724-7.
18. Diez C, Fernández-Gómez MJ, Martín-Vallejo J. Effect of Tobacco Use on Inflammatory Bowel Diseases: Meta-analysis. *Farma Journal* 2022;7(2):19-28. DOI: <https://doi.org/10.14201/fj2022721928>
19. Hijos-Mallada G, Sostres C, Gomollón F. NSAIDs, gastrointestinal toxicity and inflammatory bowel disease. *AINE, toxicidad gastrointestinal y enfermedad inflamatoria intestinal. Gastroenterol Hepatol* 2022;45(3):215-22. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2021.06.003
20. Pasvol TJ, Bloom S, Segal AW, Rait G, Horsfall L. Use of contraceptives and risk of inflammatory bowel disease: a nested case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;55(3):318-26. DOI: 10.1111/apt.16647
21. Statovci D, Aguilera M, MacSharry J, Melgar S. The Impact of Western Diet and Nutrients on the Microbiota and Immune Response at Mucosal Interfaces. *Front Immunol* 2017;8:838.
22. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, Hickey CA, Wolter M, et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell* 2016;167(5):1339-53.e21.
23. Stolfi C, Pacifico T, Monteleone G, Laudisi F. Impact of Western Diet and Ultra-Processed Food on the Intestinal Mucus Barrier. *Biomedicines* 2023;11(7):2015.
24. Khalili H, Håkansson N, Chan SS, Chen Y, Lochhead P, Ludvigsson JF, et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of lat-

- er-onset Crohn's disease: results from two large prospective cohort studies. *Gut* 2020;69(9):1637-44.
25. García-Mateo S, Martínez-Domínguez SJ, Gargallo-Puyuelo CJ, Gallego B, Alfambra E, Escuin M, et al. Healthy Lifestyle Is a Protective Factor from Moderate and Severe Relapses and Steroid Use in Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis* 2024;izae062. DOI: 10.1093/ibd/izae062
 26. Lomer MC, Thompson RP, Powell JJ. Fine and ultrafine particles of the diet: influence on the mucosal immune response and association with Crohn's disease. *Proc Nutr Soc* 2002;61(1):123-30.
 27. Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol* 2011;12(1):5-9. DOI: 10.1038/ni0111-5
 28. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):563-73. DOI: 10.1038/ajg.2011.44
 29. Stolfi CC, Pacifico T, Monteleone G, Laudisi F. Impact of Western Diet and Ultra-Processed Food on the Intestinal Mucus Barrier. *Biomedicines* 2023;11:2015DOI: 10.3390/biomedicines11072015
 30. Boccuzzi L, Infante M, Ricordi C. The potential therapeutic role of vitamin D in inflammatory bowel disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023;27(10):4678-87. DOI: 10.26355/eurrev_202305_32479
 31. White JH. Vitamin D deficiency and the pathogenesis of Crohn's disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;175:23-8.
 32. Raftery T, Martineau AR, Greiller CL, Ghosh S, McNamara D, Bennett K, et al. Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohn's disease: Results from a randomised double-blind placebo-controlled study. *United European Gastroenterol J* 2015;3(3):294-302. DOI: 10.1177/2050640615572176
 33. Volstatova T, Marchica A, Hroncova Z, Bernardi R, Doskocil I, Havlik J. Effects of chlorogenic acid, epicatechin gallate, and quercetin on mucin expression and secretion in the Caco-2/HT29-MTX cell model. *Food Sci Nutr* 2019;7(2):492-8. DOI: 10.1002/fsn.3.818
 34. Gowd V, Kanika, Jori C, Chaudhary AA, Rudayni HA, Rashid S, et al. Resveratrol and resveratrol nano-delivery systems in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Nutr Biochem* 2022;109:109101. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2022.109101
 35. Laudisi F, Di Fusco D, Dinallo V, Stolfi C, Di Grazia A, Marafini I, et al. The Food Additive Maltodextrin promotes endoplasmic reticulum stress-driven mucus depletion and exacerbates intestinal inflammation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2019;7(2):457-73. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.09.002
 36. Williams K, Milner J, Boudreau MD, Gokulan K, Cerniglia CE, Khare S. Effects of subchronic exposure of silver nanoparticles on intestinal microbiota and gut-associated immune responses in the ileum of Sprague-Dawley rats. *Nanotoxicology* 2015;9(3):279-89. DOI: 10.3109/17435390.2014.921346
 37. Vitulo M, Gnodi E, Meneveri R, Barisani D. Interactions between Nanoparticles and Intestine. *Int J Mol Sci* 2022;23(8):4339. DOI: 10.3390/ijms23084339
 38. Stolfi C, Pacifico T, Monteleone G, Laudisi F. Impact of Western Diet and Ultra-Processed Food on the Intestinal Mucus Barrier. *Biomedicines* 2023;11(7):2015. DOI: 10.3390/biomedicines11072015
 39. Zheng Y, Zhang Z, Tang P, Wu Y, Zhang A, Li D, et al. Probiotics fortify intestinal barrier function: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Front Immunol* 2023;14:1143548. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1143548