

Nutrition and disease course in inflammatory bowel disease

Citation for published version (APA):

Spooren, C. E. G. M. (2021). *Nutrition and disease course in inflammatory bowel disease: studies on dietary intake and nutritional status*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20210429cs>

Document status and date:

Published: 01/01/2021

DOI:

[10.26481/dis.20210429cs](https://doi.org/10.26481/dis.20210429cs)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic inflammatory disorder of the gastrointestinal tract with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) as main entities. Both diseases are characterized by periods of exacerbation, *i.e.*, flares and remission. The pathogenesis is multifactorial. Both the innate and adaptive immune system are compromised by a complex interplay between the intestinal microbiota, environmental factors, and a genetic background. The increasing incidence of IBD coincides with the adoption of a Western lifestyle and therefore environmental factors, including diet, are thought to play an important role. In addition, IBD patients often believe that their dietary intake influences their disease status, and adjust their diet accordingly. However, exact dietary triggers are still not clear. Furthermore, as there are no clear dietary guidelines for IBD patients, the dietary adaptations often occur without guidance of a dietitian, which puts patients at risk of developing malnutrition. Over time, different definitions for malnutrition, measurement techniques, and study populations (*i.e.*, CD and/or UC, in-, and/or outpatients, active and/or quiescent disease) were used, resulting in a wide range of the reported prevalence.

The aim of this thesis was to gain further insight into diet and IBD by evaluating: i) habitual dietary intake and the association with flare occurrence, and ii) the assessment of malnutrition and its association with disease course.

Dietary intake and IBD

In **chapter 2** of this thesis, we conducted an extensive literature review on the habitual dietary intake and disease onset and/or flare occurrence in IBD patients. Thirty-six studies on habitual dietary intake and disease onset were identified. High intake of sugar or sugar-containing foods, and low intake of fruits and/or vegetables were reported to be associated with increased risk of IBD onset by several studies. However, these findings could not be confirmed by similar or even higher numbers of studies. A possible protective role was found for grain-derived products in CD onset. Inconsistent results were reported for grain-derived products in UC, and dietary fiber in both CD and UC. Only six studies were identified analyzing the habitual dietary intake and flare occurrence. Of these, only two studies had a prospective follow-up, and none of them focused on habitual dietary patterns.

In this regard, we decided to conduct a prospective follow-up study on habitual dietary patterns and flare occurrence in IBD outpatients. In **chapter 3**, at first, the habitual dietary intake in two geographically distinctive IBD outpatient cohorts in the Netherlands was analyzed. Patients in the Northern cohort (n=486) had a younger age at diagnosis, comprised more females, and had a lower overall energy intake compared to the Southern cohort (n=238) (all $p < 0.05$). In the total 724 patients, three

dietary patterns were derived by principal component analysis (PCA). The first and most pronounced pattern (explaining 11.6% of the total variance), was characterized by intake of grain products, cooking oils and fats, potatoes, processed meat, red meat, condiments and sauces, and sugar, cakes and confectionery. At baseline, 427 patients were in remission, of which 106 (24.8%) developed a flare during 2-year of clinical follow-up. By multivariable COX proportional hazard analysis, correcting for clinical confounders (kilocalorie intake, study cohort, disease phenotype, sex, age at diagnosis, smoking behavior and body mass index (BMI)), the first dietary pattern (hazard ratio (HR): 1.51, 95% CI: 1.04-2.18, $p=0.029$) and female sex (HR: 1.63, 95% CI 1.04-2.55, $p=0.032$) were associated with flare occurrence during follow up. Since PCA is sensitive to outliers, an additional robust PCA was performed. The first two dietary patterns were retained. Similar hazard ratios were found for flare occurrence, though the first dietary pattern lost significance (first dietary pattern HR: 1.50, 95% CI 0.98-2.11, $p=0.062$; female sex HR: 1.59, 95% CI: 1.03-2.45, $p=0.037$). No causality between the dietary pattern and flare occurrence can be claimed, though our findings do indicate that more and longitudinal studies on habitual dietary patterns in relation to flare occurrence are needed. Furthermore, when analyzing dietary patterns, geographical differences between participants of different regions should be considered.

Nutritional status and IBD

In **chapter 4**, the prevalence of malnutrition was determined in a consecutive group of IBD outpatients by use of the following two definitions: i) the recent criteria published by the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM), and ii) at least one single parameter indicative for malnutrition being impaired (*i.e.*, unintentional weight loss, BMI, fat free mass index (FFMI), handgrip strength, or food intake). Of the 200 included IBD patients, 40 (20%) fulfilled the GLIM criteria and 94 (47%) had at least one parameter for malnutrition impaired. When screening instruments like the Short Nutritional Assessment Questionnaire (SNAQ) or recommendations from current IBD guidelines to monitor nutritional status (*i.e.*, by a low BMI and/or unintentional weight loss) were applied, only 23 (24.4%) and 32 (34.0%) of the 94 patients with at least one impaired parameter for malnutrition were identified. FFMI, which is a proxy for muscle mass, was most often found to be impaired in our study population. Multivariable logistic regression analysis was used to identify independent risk factors for malnutrition (based on at least one parameter affected). Female sex increased the risk for malnutrition (odds ratio (OR): 2.57, 95% CI 1.40-4.72, $p=0.002$), with no significances for the other co-variables (*i.e.*, disease phenotype, age at diagnosis, disease status, smoking status, prior bowel resection). Our findings indicate that a substantial proportion of the IBD outpatients (with both flares and remissive disease)

have at least one parameter for malnutrition impaired, especially FFMI and reduced food intake, of which the majority was not identified by current screening guidelines.

Given the relevance of the FFMI, in **chapter 5**, we analyzed the reproducibility of skeletal muscle signal intensity on magnetic resonance imaging (MRI) in CD patients. Myosteatosis, *i.e.*, fatty infiltration of the muscle, is associated with poor survival in patients with cancer and liver cirrhosis, and can be determined by computed tomography. However, in the Dutch clinical practice, MRI enterographies are used to determine disease extent and presence of any complications in CD patients. Therefore, a new technique to determine the skeletal muscle signal intensity, as proxy for myosteatosis, was analyzed on MRIs of 35 CD patients within six months from diagnosis. Analyses of fat-saturated post-contrast T1-weighted images at the level of the third lumbar vertebra were found to be reproducible, with a good intraclass correlation and substantial agreement (for intra-observer reproducibility, intraclass correlation coefficient = 0.948, κ = 0.677; and inter-observer reproducibility, intraclass correlation coefficient = 0.858, κ = 0.622). In addition, potential clinical relevance was indicated, as the skeletal muscle signal intensity was found to be associated with time to resection free survival ($p=0.037$) in an exploratory analysis.

In **chapter 6**, the risk of an impaired nutritional status was studied in relation to subsequent flare occurrence. In the myIBDcoach study cohort, an impaired nutritional status and disease status were assessed systematically during 1-year of clinical follow-up. The risk of an impaired nutritional status was defined as a BMI <18.5 kg/m² and/or a positive SNAQ. Disease status was defined by clinical symptoms indicative of disease activity in combination with either a concurrent faecal calprotectin >250 μ g/g or disease activity on endoscopy or imaging, and/or medication adjustments because of symptoms. In total, 417 IBD patients being in remission at baseline were included for this study, of which 49 (11.8%) relapsed during follow-up. Data was analyzed by generalized estimating equation (GEE), and adjusted for potential confounding effects of sex, disease phenotype, disease duration, and smoking status. The risk of an impaired nutritional status was found to be associated with the occurrence of a flare in the following three months (OR 2.61, 95% CI 1.02-6.69, $p=0.046$). In this model female sex was positively associated with subsequent flare occurrence (OR: 2.12, 95% CI 1.08-4.15, $p=0.029$), and active smoking negatively associated (OR: 0.14, 95% CI 0.02-0.97, $p=0.047$). A sensitivity analysis also including medication use, resulted in comparable ORs for impaired nutritional status risk and flare occurrence, although not significant. These results emphasize the importance of closely monitoring disease activity in patients with risk of an impaired nutritional status. Furthermore, it indicates the relevance of monitoring and addressing lifestyle factors in relation to disease course, which can be incorporated in telemedicine tools.

In **chapter 7**, we summarized the main findings of this thesis. We pointed to the relevance of conducting longitudinal observational cohort studies on habitual dietary pattern intake and disease course in IBD, the use of uniform widely accepted

definitions for malnutrition and the use of various nutritional status parameters to capture all patients at risk. Furthermore, the future directive towards a holistic patient approach was suggested.

Nederlandse samenvatting

Chronische inflammatoire darmziekten van het maagdarmstelsel, met de ziekte van Crohn (ZvC) en colitis ulcerosa (CU) als twee belangrijkste ziektebeelden worden geschaard onder de gemeenschappelijke noemer Inflammatoire darmziekten (IBD). Het beloop van beide ziektebeelden kent perioden van ziekteactiviteit (exacerbaties) en remissie. De oorzaak van IBD is multifactorieel. Zowel het aangeboren als het verworven immuunsysteem zijn verstoord door een complex samenspel van de darmmicrobiota, omgevingsfactoren, en genetische gevoeligheid.

De incidentie van IBD neemt toe en gaat gepaard met een toegenomen westerse levensstijl, hierdoor lijken omgevingsfactoren, inclusief voeding, een belangrijke rol te spelen.

Bovendien geven IBD-patiënten frequent aan het gevoel te hebben dat voeding een rol speelt in de ontwikkeling van exacerbaties en ze daarom hun voeding aanpassen. Het is tot op heden niet exact bekend welke voedingsmiddelen het ziektebeloop beïnvloeden. Aangezien er geen duidelijke voedingsrichtlijnen zijn voor IBD-patiënten, worden aanpassingen in voeding vaak zelfstandig gedaan zonder begeleiding door een diëtist, wat bijdraagt aan een verhoogd risico op ondervoeding.

In de loop der jaren zijn verschillende definities, meettechnieken, en studiepopulaties (zoals ZvC en/of CU, gehospitaliseerde en/of poliklinische patiënten, met en/of zonder ziekteactiviteit) in onderzoek naar ondervoeding in IBD gebruikt, waardoor de gerapporteerde prevalentie een grote spreiding toont.

Dit proefschrift richt zich op het verkrijgen van verder inzicht in de relatie tussen voeding en IBD door i) de rol voeding op het ontwikkelen van exacerbaties te onderzoeken, en ii) het bepalen van de voedingsstatus en de associatie hiervan met het ziektebeloop bij IBD-patiënten.

Voedingsinname en IBD

In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift, hebben we een uitgebreid literatuuronderzoek verricht naar de voedingsinname van IBD-patiënten en het ontstaan van IBD of het optreden van exacerbaties. In totaal werden 36 studies geïdentificeerd die de voedingsinname en het ontstaan van IBD beschreven. In meerdere studies werd gevonden dat een hoge inname van suiker of suikerhoudende voedingsproducten en een lage inname van fruit en/of groenten geassocieerd is met het ontstaan van IBD. Echter minstens zoveel studies konden deze bevindingen niet bevestigen. Daarnaast werd een mogelijke beschermende rol gerapporteerd voor graanproducten en het ontstaan van de ZvC. Inconsistente resultaten werden gevonden voor graanproducten in relatie tot het ontstaan van CU en voor voedingsvezels bij zowel ZvC als CU. Er werden zes onderzoeken geïdentificeerd die voedingsinname en het optreden van

exacerbaties analyseerden. Hiervan hadden slechts twee studies een prospectieve follow-up en geen van hen was gericht op voedingspatronen.

Vervolgens hebben wij onder poliklinische IBD-patiënten een prospectieve studie verricht naar de voedingsinname en het ontwikkelen van exacerbaties in de 2 jaar die daarop volgden. In **hoofdstuk 3** is als eerst de voedingsinname in twee geografische onafhankelijk gescheiden IBD-cohorten in Nederland geanalyseerd. Patiënten uit het noordelijke cohort (n=486) waren jonger op het moment van diagnose, waren vaker vrouw en hadden een lagere totale energie-inname in vergelijking met het zuidelijke cohort (n=239) (allen $p < 0.05$). Bij de in totaal 724 patiënten, werden drie voedingspatronen geïdentificeerd middels PCA (principal component analysis). Het eerste en meest uitgesproken voedingspatroon (waarin 11.6% van de totale variatie werd verklaard), werd gekenmerkt door de inname van graanproducten, bakoliën en -vetten, aardappels, bewerkt vlees, rood vlees, sauzen, suiker, cakes en snoep. Op het moment van inclusie waren 427 patiënten in remissie, waarvan 106 (24.8%) een exacerbatie ontwikkelde gedurende de 2-jaar klinische follow-up. Middels een multivariabele COX proportional hazard analyse, waarin gecorrigeerd werd voor klinische confounders (kilocalorie inname, studie cohort, ziekte fenotype, geslacht, leeftijd op moment van diagnose, rookstatus en body mass index (BMI)), werd een associatie gevonden tussen het ontwikkelen van een exacerbatie en zowel het eerste voedingspatroon (hazard ratio (HR): 1.51, 95% CI: 1.04-2.18, $p=0.029$) als het vrouwelijke geslacht (HR: 1.63, 95% CI 1.04-2.55, $p=0.032$). Aangezien PCA-uitkomsten gevoelig zijn voor uitschieters, werd vervolgens een aanvullende robuuste PCA verricht, waarin de eerste twee voedingspatronen werden behouden. Dit resulteerde in vergelijkbare hazard ratio's voor het optreden van exacerbaties, maar de associatie met het eerste voedingspatroon was niet meer significant (HR: 1.50, 95% CI 0.98-2.11, $p=0.062$). Op basis van de bevindingen kan geen causaliteit worden geclaimd tussen voedingspatronen en optreden van exacerbaties, maar deze geven wel aan dat er meer longitudinale studies naar voedingspatronen en het optreden van exacerbaties nodig zijn. Bovendien moet bij het analyseren van het voedingspatronen rekening worden gehouden met deelnemers uit verschillende regio's.

Voedingsstatus en IBD

In **hoofdstuk 4** werd de prevalentie van ondervoeding bestudeerd in een groep poliklinische IBD-patiënten aan de hand van de volgende twee definities, i) op basis van de recent gepubliceerde criteria van het 'Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM)' en ii) indien tenminste één parameter indicatief voor ondervoeding was aangedaan (waaronder onbedoeld gewichtsverlies, BMI, vetvrije massa index (VVMi), handknijpkracht, of voedingsinname). Van de 200 geïncludeerde IBD-patiënten, voldeden 40 (20%) patiënten aan de GLIM criteria en bij 94 (47%) patiënten was tenminste één parameter voor ondervoeding aangedaan. Door

screeningsinstrumenten als de 'Short Nutritional Assessment Questionnaire' (SNAQ) of adviezen vanuit de huidige IBD-richtlijnen voor het monitoren van de voedingsstatus (lage BMI en/of onbedoeld gewichtsverlies) te gebruiken, konden respectievelijk slechts 23 (24.4%) en 32 (34.0%) van deze 94 patiënten worden geïdentificeerd. VVMI, een maat voor spiermassa, was het meest frequent aangedaan in onze studiepopulatie. Om onafhankelijke risicofactoren voor ondervoeding (gebaseerd op tenminste één aangedane parameter) te identificeren werd een multivariabele logistische regressieanalyse verricht. Het risico op ondervoeding was verhoogd voor het vrouwelijke geslacht (odds ratio (OR): 2.57, 95% CI 1.40-4.72, $p=0.002$). De andere co-variabelen (ziekte fenotype, leeftijd op moment van diagnose, ziekte status, rookstatus, darmresectie in voorgeschiedenis) waren niet significant geassocieerd met het risico op ondervoeding. Onze bevindingen geven aan dat een aanzienlijk deel van de poliklinische IBD-patiënten (zowel ten tijde van een exacerbatie alsook tijdens remissie), tenminste één aangedane parameter voor ondervoeding heeft, waarbij de parameters VVMI en verminderde voedingsinname het meest frequent waren aangedaan. Bovendien werd de meerderheid van de patiënten niet geïdentificeerd door de voedingsstatus te screenen zoals geadviseerd wordt in de huidige richtlijnen.

Gezien de relevantie van de VVMI hebben we vervolgens in **hoofdstuk 5** de reproduceerbaarheid van de skeletspier signaalintensiteit op MRI (magnetic resonance imaging) bij ZvC patiënten onderzocht. Myosteotose, vetinfiltratie van de spier, is geassocieerd met een slechtere overleving in zowel patiënten met kanker als levercirrose en kan bepaald worden op CT (computed tomography). In de Nederlandse klinische praktijk worden MRI-enterografieën gebruikt om de uitgebreidheid en aanwezigheid van complicaties bij de ZvC in kaart te brengen. Wij hebben deze MRI-beelden gebruikt om de signaalintensiteit van de skeletspieren te bepalen als maat voor myosteotose. MRI-beelden van 35 ZvC patiënten werden binnen zes maanden na het stellen van de diagnose geanalyseerd. De analyses, uitgevoerd op T1-gewogen vetsuppressie post-contrast beelden op L3 niveau, waren reproduceerbaar, met een goede intra-class correlatie en substantiële overeenstemming (voor intra-observer reproduceerbaarheid intraclass correlatie coefficient = 0.948, $\kappa = 0.677$; en inter-observer reproduceerbaarheid, intraclass correlatie coefficient = 0.858, $\kappa = 0.622$). Bovendien was er sprake van potentiële klinische relevantie, aangezien we in een exploratieve analyse vonden dat de skeletspier signaalintensiteit geassocieerd was met tijd tot resectievrije overleving ($p=0.037$).

In **hoofdstuk 6** werd het risico op een verslechterde voedingsstatus bestudeerd in relatie tot het optreden van exacerbaties. In het myIBDcoach studiecohort werden een verslechterde voedingsstatus en ziektestatus systematisch beoordeeld gedurende 1 jaar klinische follow-up. Het risico op een verslechterde voedingsstatus werd gedefinieerd als een BMI $<18.5 \text{ kg/m}^2$ en/of een positieve SNAQ-score. Ziektestatus

werd gedefinieerd als klinische symptomen indicatief voor ziekteactiviteit in combinatie met: ofwel een verhoogd fecaal calprotectine $>250 \mu\text{g/g}$ of ziekteactiviteit op endoscopie of beeldvorming, en/of medicatie aanpassingen op basis van symptomen. In totaal werden 417 IBD-patiënten die in remissie waren op moment van inclusie geanalyseerd voor de studie. Van hen ontwikkelden 49 (11.8%) een exacerbatie tijdens de follow-up. De data werden geanalyseerd door gebruik te maken van GEE (generalized estimating equation) en gecorrigeerd voor geslacht, ziekte fenotype, ziekteduur en rookstatus. Er werd een associatie gevonden tussen het risico op een verslechterde voedingsstatus en het optreden van exacerbaties in de daaropvolgende drie maanden (OR: 2.61, 95% CI 1.02-6.69, $p=0.046$). In dit model was ook het vrouwelijk geslacht (OR: 2.12, 95% CI 1.08-4.15, $p=0.029$) geassocieerd met het optreden van exacerbaties, en was roken negatief geassocieerd (OR: 0.14, 95% CI 0.02-0.97, $p=0.047$). Een sensitiviteitsanalyse waarin ook werd gecorrigeerd voor medicatie gebruik toonde vergelijkbare ORs, maar deze waren niet meer statistisch significant. De resultaten benadrukken het belang van het nauwlettend opvolgen van de ziekteactiviteit bij patiënten met een verhoogd risico op een verminderde voedingsstatus. Bovendien geeft het de relevantie aan van het monitoren en zo mogelijk behandelen van leefstijlfactoren in relatie tot het ziektebeloop. Dit kan bijvoorbeeld worden geïmplementeerd in telemedicine tools.

In **hoofdstuk 7**, hebben we de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift samengevat. We bespreken de relevantie van het uitvoeren van longitudinale observationele cohortstudies naar voedingspatronen en ziektebeloop in IBD, het gebruik van algemeen aanvaarde definities voor ondervoeding, en het gebruik van verschillende voedingsstatus parameters om alle risicopatiënten te identificeren. Bovendien wordt een holistische benadering van de patiënt in de toekomst voorgesteld.