

# Uloga tjelesne aktivnosti u nastanku i liječenju poremećaja mišićno-koštane mase u djece oboljele od kroničnih upalnih bolesti crijeva

---

Trivić Mažuranić, Ivana

Doctoral thesis / Disertacija

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:093357>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-22**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Trivić Mažuranić**

**Uloga tjelesne aktivnosti u nastanku i liječenju  
poremećaja mišićno-koštane mase u djece  
oboljele od kroničnih upalnih bolesti crijeva**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2024.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Trivić Mažuranić**

**Uloga tjelesne aktivnosti u nastanku i liječenju  
poremećaja mišićno-koštane mase u djece  
oboljele od kroničnih upalnih bolesti crijeva**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2024.**

Disertacija je izrađena u Referentnom centru za dječju gastroenterologiju i prehranu  
Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, u Klinici za pedijatriju Klinike za dječje bolesti.

Voditeljica rada: prof. dr. sc. Sanja Kolaček

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Sanji Kolaček, na prenesenom znanju, vodstvu, savjetima i strpljenju. Svoju zahvalnost dugujem i doc.dr.sc. Ivi Hojsak na pomoći tijekom provedbe istraživanja, obrade podataka i pisanja radova te disertacije. Hvala doc.dr.sc. Zrinjki Mišak, dr.sc. Ani Močić Pavić, dr.sc. Sari Sila te cijelom timu Referentnog centra za dječju gastroenterologiju i prehranu Klinike za dječje bolesti Zagreb na pruženoj podršci. Zahvaljujem dr.sc. Ani Tripalo Batoš i osoblju Zavoda za dječju radiologiju na pomoći pri izvedbi i interpretaciji nalaza denzitometrije. Naposljetku, hvala mojoj obitelji- mojim roditeljima i Antonu, na svemu.

## Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.A. OSOBITOSTI KRONIČNIH UPALNIH BOLESTI CRIJEVA U DJECE.....	2
1.A.1. Epidemiologija kroničnih upalnih bolesti crijeva u djece .....	2
1.A.2. Etiopatogeneza kroničnih upalnih bolesti crijeva u djece .....	4
1.A.3. Klinička slika i fenotip kroničnih upalnih bolesti crijeva u djece .....	7
1.A.3.1. Crohnova bolest .....	9
1.A.3.2. Ulcerozni kolitis.....	10
1.A.4. Dijagnostički postupnik .....	11
1.A.5. Liječenje i praćenje oboljele djece .....	13
1.A.5.1. Liječenje i praćenje oboljelih od Crohnove bolesti .....	13
1.A.5.2. Liječenje i praćenje oboljelih od ulceroznog kolitisa .....	14
1.A.6. Poremećaji linearnog rasta i spolnog razvoja .....	15
1. B SASTAV TIJELA U OBOLJELE DJECE.....	16
1.B.1. Modeli i metode određivanja sastava tijela .....	16
1.B.2. Poremećaji sastava tijela u djece oboljele od kroničnih upalnih bolesti crijeva ...	20
1.B.3. Etiopatogeneza deficita mišićno-koštane mase u djece oboljele od kroničnih bolesti crijeva.....	21
1.B.4. Tjelesna aktivnost kao terapijski modalitet.....	23
1.B.4.1. Utjecaj tjelesne aktivnosti na sastav tijela u oboljelih od kroničnih upalnih bolesti crijeva .....	24
1.B.4.2. Utjecaj tjelesne aktivnosti na aktivnost kronične upalne bolesti crijeva .....	25
1.B.4.3. Utjecaj tjelesne aktivnosti na kvalitetu života oboljelih.....	28
2. HIPOTEZA.....	30
3. CILJEVI.....	31
4. ISPITANICI I METODE.....	32
4.1. Ispitanici.....	32
4.2. Klinički podaci .....	34
4.2.1. Anamnestički podaci .....	34
4.2.2. Aktivnost bolesti .....	34
4.3. Antropometrija i stupanj spolnog razvoja .....	34
4.4. Unos energije i hranjivih tvari.....	35
4.5. Rendgenska snimka zapešća .....	35

4.6. Određivanje koštane mineralne gustoće i sastava tijela .....	36
4.7. Procjena tjelesne aktivnosti .....	37
4.8. Procjena mišićne snage i izdržljivosti.....	38
4.9. Procjena kvalitete života povezane sa zdravljem .....	39
4.10. Ustroj ispitivanja.....	40
4.10.1. Inicijalna procjena .....	40
4.10.2. Intervencija .....	40
4.10.3. Završna procjena .....	41
4.11. Etičko odobrenje .....	41
4.12. Statistička analiza .....	41
4.13. Snaga istraživanja .....	41
5. REZULTATI .....	43
5.A. Inicijalna procjena ispitanika.....	43
5.A.1. Demografski i klinički podaci.....	43
5.A.2. Antropometrija i procjena stupnja spolnog razvoja.....	45
5.A.3. Procjena unosa energije i hranjivih tvari .....	45
5.A.4. Procjena kvalitete života povezane sa zdravljem.....	46
5.B. Opći cilj .....	48
5.C. Specifični ciljevi .....	51
5.C.1. Korelacija tjelesne aktivnosti i mišićno-koštane mase .....	51
5.C.2. Učinak 24-tjednog programa tjelovježbe umjerenog intenziteta na mišićno-koštanu masu .....	52
5.C.3. Učinak 24-tjednog programa tjelovježbe umjerenog intenziteta na aktivnost kronične upalne bolesti crijeva .....	58
5.C.4. Učinak 24-tjednog programa tjelovježbe umjerenog intenziteta na kvalitetu života povezanu sa zdravljem .....	58
5.C.5. Učinak 24-tjednog programa tjelovježbe umjerenog intenziteta na kasniju tjelesnu aktivnost .....	60
5.D. Pridržavanje programa tjelovježbe i neželjeni događaji .....	62
6. RASPRAVA.....	63
6.A. Opći cilj.....	63
6.B. Specifični ciljevi .....	68
6.B.1. Utjecaj tjelesne aktivnosti na mišićno-koštanu masu .....	68
6.B.2. Utjecaj tjelesne aktivnosti na aktivnost kronične upalne bolesti crijeva .....	73

6.B.3. Utjecaj tjelesne aktivnosti na kvalitetu života povezanom sa zdravljem.....	79
6.B.4. Učinak programa tjelovježbe na kasniju tjelesnu aktivnost i tjelesnu spremu.....	83
6.C. Nedostatci istraživanja .....	88
7. ZAKLJUČCI.....	90
8. SAŽETAK .....	92
9. SUMMARY .....	93
10. LITERATURA.....	94
11. ŽIVOTOPIS.....	123

#### Prilozi

Prilog 1. Obavijest o istraživanju i informirani pristanak

Prilog 2. Dnevnik prehrane

Prilog 3. Upitnik o tjelesnoj aktivnosti za djecu (PAQ-C)

Prilog 4. IMPACT III upitnik

Prilog 5. Dnevnik vježbanja

## **Popis oznaka i kratica**

ANOVA- analiza varijance (engl. *ANalysis Of VAriance*)

BDNF- moždani neutrofni čimbenik (engl. *brain derived neurotrophic factor*)

BMC- količina minerala u kostima (engl. *bone mineral content*)

BMD- koštana mineralna gustoća (engl. *bone mineral density*)

CD- Crohnova bolest (engl. *Crohn's disease*)

CI- interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

CRP- C-reaktivni protein

CT- kompjuterizirana tomografija (engl. *computerized tomography*)

CV- koeficijent varijacije (eng. *coefficient of variation*)

DEXA- dvoenergetska rendgenska apsorpciometrija (engl. *dual-energy X-ray absorptiometry*)

DNK- deoksiribonukleinska kiselina

ECCO- Europska organizacija za Crohnovu bolest i kolitis (engl. *European Crohn's and Colitis Organization*)

EEN- isključiva enteralna prehrana (engl. *exclusive enteral nutrition*)

EIM- izvancrijevna manifestacija bolesti (engl. *extraintestinal manifestation*)

ESPGHAN- Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (engl. *The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*)

EUROKIDS IBD Registar- Registar djece oboljele od kroničnih upalnih bolesti crijeva, oformljen od strane radne skupine ESPGHAN-a

FC- fekalni kalprotektin (engl. *fecal calprotectin*)

FFM- nemasna masa (engl. *fat-free mass*)

FGF21- čimbenik rasta fibroblasta 21 (engl. *fibroblast growth factor 21*)

FM- masna masa (engl. *fat mass*)



FMI- indeks masne mase (engl. *fat mass index*)

GLP-1- glukagonu-nalik peptid 1 (engl. *glucagon-like peptide-1*)

HIIT- intervalni trening snažnog intenziteta (engl. *high intensity interval training*)

HRQoL- kvaliteta života povezana sa zdravljem (engl. *Health Related Quality of Life*)

HRZZ- Hrvatska zaklada za znanost

IBD- kronična upalna bolest crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*)

IBD-U- neklasificirana kronična upalna bolest crijeva (engl. *inflammatory bowel disease-unclassified*)

IL- interleukin

IL-1RA- antagonist receptora interleukina 1

ISCD- Međunarodno društvo za kliničku denzitometriju (engl. *International Society for Clinical Densitometry*)

ITM- indeks tjelesne mase

Kcal- kilokalorija

KKS- kompletna krvna slika

LBM- krta masa (engl. *lean body mass*)

LBMI- indeks krte mase (engl. *lean body mass index*)

LPA- tjelesna aktivnost niskog intenziteta (engl. *light physical activity*)

MICT- trening umjerenog intenziteta (engl. *medium intensity continuous training*).

MR- magnetna rezonanca

MVPA- tjelesna aktivnost umjerenog do snažnog intenziteta (engl. *moderate-to-vigorous physical activity*)

NAA- neutronska aktivacijska analiza (engl. *neutron activation analysis*)

PA- tjelesna aktivnost (engl. *physical activity*)

PAQ-A- Upitnik o tjelesnoj aktivnosti za adolescente (engl. *Physical Activity Questionnaire for Adolescents*)

PAQ-C- Upitnik o tjelesnoj aktivnosti za djecu (engl. *Physical Activity Questionnaire for Older Children*, PAQ-C)

PCDAI- indeks aktivnosti pedijatrijske Crohnove bolesti (engl. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*)

PUCAI- indeks aktivnosti pedijatrijskog ulceroznog kolitisa (engl. *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*)

RCT- randomizirana kontrolirana studija (engl. *randomized controlled trial*)

RNK- ribonukleinska kiselina

ROC krivulja- analiza krivulje osjetljivosti (engl. *receiver operating characteristic (ROC) curve*)

SCFA- kratkolančane masne kiseline (engl. *short-chain fatty acids*)

SD- standardna devijacija

SE- sedimentacija eritrocita

SZO- Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*, WHO)

TBLH DEXA- dvoenergetska rendgenska apsorpciometrija cijelog tijela izuzev glave (engl. *total body less head dual-energy X-ray absorptiometry*)

TBW- ukupna količina vode u tijelu (engl. *total body water*)

TLR- Toll-like receptori (engl. *Toll-like receptors*)

TM- tjelesna masa

TNF  $\alpha$ - tumorski čimbenik nekroze alfa (engl. *tumor necrosis factor alpha*)

TV- tjelesna visina

VAS- vizualno-analogna skala

VEGF- vaskularni endotelni čimbenik rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*)

UC- ulcerozni kolitis (*engl. ulcerative colitis*)

wPCDAI- težinski indeks aktivnosti pedijatrijske Crohnove bolesti (*engl. weighted Pediatric Crohn's Disease Activity Index*)

2C- model sastava tijela temeljen na dvjema sastavnicama (*engl. two compartment model*)

3C- model sastava tijela temeljen na trima sastavnicama (*engl. three compartment model*)

4C- model sastava tijela temeljen na četiri sastavnice(*engl. four compartment model*)

6C- model sastava tijela temeljen na šest sastavnica (*engl. six compartment model*)

6MWT- šestominutni testa hodanja (*engl. Six Minute Walking Test*)

## 1. UVOD

Naziv kronične upalne bolesti crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*, IBD) uključuje Crohnovu bolest (engl. *Crohn's disease*, CD), ulcerozni kolitis (engl. *ulcerative colitis*, UC) te neklasificirani IBD (eng. *IBD-unclassified*, IBD-U). Riječ je o kroničnim upalnim bolestima koje su obilježene relapsno-remitirajućim tijekom, a čija etiologija do danas nije u cijelosti razjašnjena. Smatra se da je u podlozi razvoja bolesti pojava aberantnog imunološkog odgovora na crijevni sadržaj u genetski predisponiranih osoba. U pedijatrijskih bolesnika, u usporedbi s odraslima, bolest je već pri postavljanju dijagnoze proširenija i ima veću sklonost daljnjem širenju na prethodno nezahvaćena područja probavnog sustava. Klinički tijek IBD-a u djece obilježen je i odstupanjima u linearnom rastu, spolnom sazrijevanju i sastavu tijela. Naime, u oboljele djece i adolescenata smanjen je udio i apsolutna količina nemasne, odnosno mišićno-koštane mase. Niz autora izvijestio je kako djeca oboljela od kroničnih upalnih bolesti crijeva provode manje vremena baveći se tjelesnom aktivnošću u odnosu na zdrave vršnjake, no kompleksne intervencijske studije o učinku tjelesne aktivnosti na sastav tijela, tijek i aktivnost kronične upalne bolesti crijeva te na kvalitetu života povezanu sa zdravljem u djece i adolescenata oboljelih od IBD-a dosad nisu provedene. Ukoliko bi se strukturirani programi tjelesne aktivnosti pokazali učinkovitima u ovoj skupini bolesnika, navedeno bi omogućilo promicanje redovite tjelovježbe kao sigurnog i svima dostupnog adjuvantnog terapijskog modaliteta.

U Uvodu su prikazane osobitosti kroničnih upalnih bolesti crijeva u pedijatrijskoj populaciji, modeli i metode određivanja sastava tijela te je dan osvrt na etiopatogenezu i epidemiologiju poremećaja mišićno-koštane mase kao temeljne odrednice poremećenog sastava tijela u djece i adolescenata oboljelih od kroničnih upalnih bolesti crijeva. Prikazana je teorijska podloga tjelesne aktivnosti kao terapijskog modaliteta. Također, prikazani su

rezultati dosad poduzetih *in vitro* studija, studija na animalnim modelima te među odraslim bolesnicima s IBD-om o utjecaju strukturiranih programa tjelesne aktivnosti na sastav tijela, tijek i aktivnost kronične upalne bolesti crijeva te na kvalitetu života povezanu sa zdravljem u oboljelih.

## **1.A. OSOBITOSTI KRONIČNIH UPALNIH BOLESTI CRIJEVA U DJECE**

### **1.A.1. Epidemiologija kroničnih upalnih bolesti crijeva u djece**

Prema dostupnim podacima, 20% do 30% svih bolesnika s IBD-om prve simptome zamijeti prije 18-te godine života [1]. U posljednjih nekoliko desetljeća bilježi se porast globalne incidencije kroničnih upalnih bolesti crijeva u pedijatrijskoj populaciji, te ista iznosi 0,5-23 novooboljelih od kroničnih upalnih bolesti crijeva na 100000 osoba godišnje [2]. Globalna incidencija CD-a iznosi 0,1-13,9/100000/godina, UC-a 0,3-15,0/100000/godina, a IBD-U-a 0-3,6/100000/godina [2]. Incidencija kroničnih upalnih bolesti crijeva u djece najviša je u Kanadi (6,4-15,4/100000/godina), državama sjeverne Europe (0-23,1/100000/godina) te državama Bliskog istoka (0,5-21,6/100 000/godina), a najniža u državama južne Europe (0-9,4/100000/godina), državama azijskoj kontinenta (0,6-4,3/100000/godina), središnje i južne Amerike (0,4-3/100000/godina) te u afričkim državama (0,9/100000/godina) [3]. Nadalje, iz rezultata 82 studije, iz 38 zemalja, vidljivo je kako je incidencija Crohnove bolesti veća u odnosu na incidenciju ulceroznog kolitisa, s odnosom 2-3:1, te kako je navedeni međuodnos neovisan o protjecanju vremena [3]. Vrijedi napomenuti kako pojedine države odudaraju od opaženog te kako za njih spomenuti međuodnos pojavnosti CD-a i UC-a ne vrijedi. Primjera radi, u Finskoj je učestalost UC-a dvostruko veća od učestalosti CD-a [4].

Sukladno s porastom incidencije, u porastu je i prevalencija kroničnih upalnih bolesti crijeva u svijetu. Najviša prevalencija zabilježena je u Kanadi (28,3-63,6/100000) te

državama sjeverne Europe (75,0/100000), dok najnižu prevalenciju bilježe države južne Europe (31,0/100000).

Većina podataka o incidenciji i prevalenciji prikupljena je iz brojnih nacionalnih i međunarodnih registara. Najveći multicentrični međunarodni registar, koji je 2004. godine uspostavila radna skupina Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (engl. *The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*, ESPGHAN), je EUROKIDS IBD Registar koji prikuplja podatke iz 74 centra smještene u 23 europske države te u Izraelu, a njegova sastavnica od utemeljenja je i naš centar. Do prosinca 2016. godine, u EUROKIDS IBD Registar uključeno je više od 4500 novodijagnosticirane djece i adolescenata, od kojih 61% boluje od CD-a, 31% od UC-a, a preostalih 8% od neklasificiranog oblika IBD-a. Kod bolesnika oboljelih od CD-a, srednja dob pri postavljanju dijagnoze iznosila je 12,5 godina, kod oboljelih od UC-a bila je 11,6 godina, a kod trećeg podtipa 11 godina. Također, CD je češći u dječaka (59% vs. 41%), dok u UC-u nema spolne predominacije.

Nacionalni registar djece oboljele od kroničnih upalnih bolesti crijeva Republike Hrvatske osnovan je 2016. godine i prikuplja podatke iz šest centara u četiri hrvatska grada (Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinički bolnički centar Sestre Milosrdnice, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinički bolnički centar Osijek, Klinički bolnički centar Rijeka i Klinički bolnički centar Split). Na temelju prikupljenih podataka izračunata je incidencija pedijatrijskog IBD-a u Republici Hrvatskoj koja iznosi 7,05/100000/godina [5]. Incidencija UC-a iznosi 3,87/100000/godina, te je nešto viša od incidencije CD-a koja iznosi 2,63/100000/godina, dok je procijenjena incidencija IBD-U 0,55/100000/godina. Sjeverno – južni padajući gradijent, naziv koji opisuje činjenicu da sjevernoeuropske države imaju značajnije višu zabilježenu incidenciju u usporedbi s južnoeuropskim državama, opisan je i unutar granica naše države [5].

## 1.A.2. Etiopatogeneza kroničnih upalnih bolesti crijeva u djece

Etiologija kroničnih upalnih bolesti crijeva nije u cijelosti razjašnjena. Smatra se kako do razvoja bolesti dolazi u genetskih predisponiranih osoba uslijed poremećenog imunološkog odgovora na crijevni sadržaj. Pritom, niz okolišnih čimbenika, najvjerojatnije epigenetskim mehanizmima, modulira spomenuti imunološki odgovor [6].

Prisutnost bolesti u obitelji smatra se najvažnijim čimbenikom rizika za pojavu bolesti u pojedinca. Prema dostupnim podacima, 5,5-22,5% oboljelih ima pozitivnu obiteljsku anamnezu. Ukoliko jedan od roditelja boluje od IBD-a, rizik razvoja bolesti djeteta je 2-13 puta viši u odnosu na opću populaciju. U slučaju da oba roditelja boluju, rizik razvoja bolesti u djeteta iznosi 33%. Relativan rizik obolijevanja u djece čiji brat ili sestra boluju od CD-a je 13-36 puta viši u odnosu na opću populaciju, a u slučaju da brat ili sestra boluju od UC-a isti je 7-17 puta viši u odnosu na opću populaciju [7]. Nadalje, djeca s pozitivnom obiteljskom anamnezom obolijevaju ranije. U pravilu se prema podtipu i lokalizaciji bolesti podudaraju s drugim oboljelim članovima obitelji, ali težina kliničke slike varira [6, 7].

Dosad je otkriveno više od 160 gena povezanih s povišenim rizikom za razvoj bolesti, od čega je 110 genskih lokusa zajedničko Crohnoj bolesti i ulceroznom kolitisu, 30 lokusa je jedinstveno za CD, a 23 za UC [8]. Značaj udio, 66 genskih lokusa, smatra se rizičnim i za razvoj drugih kroničnih bolesti poput šećerne bolesti tip 1, psorijaze i primarnih imunodeficijencija [6]. Poznate genske mutacije povezuju se s promjenama integriteta crijevnih sluzničkih barijera, intracelularnog procesuiranja mikroorganizama (npr. NOD2), poremećaja autofagije (npr. ATG16L1 i IRGM) te drugim poremećajima prirođene i stečene imunosti. Međutim unatoč velikom broju identificiranih rizičnih genskih lokusa, nasljeđem se može objasniti tek 13,6% pojavnosti Crohnove bolesti i 7,5% pojavnosti ulceroznog kolitisa [9].

Navedeni podatak, kao i podatak o dramatičnom porastu incidencije ovih bolesti od sredine 80-tih godina prošlog stoljeća do danas, jasno upućuje na multifaktorijalnu etiologiju bolesti i značajnu ulogu okolišnih čimbenika. Studije o epidemiologiji bolesti u migranata i njihove djece rođene u novom okruženju, ukazuju kako prva generacija migranata ima tendenciju zadržati rizik obolijevanja istovjetan onome koji postoji u domovini, dok se u sljedećoj generaciji rizik približava postojećem riziku zemlje odredišta. Ranija dob migracije modulira rizik obolijevanja, odnosno, stupanj izloženosti okolišnim i socioekonomskim čimbenicima u ranijoj dobi važan je za pojavu i napredovanje bolesti [10]. Zanimljivo, u Crohnoj bolesti u usporedbi s ulceroznim kolitisom, potrebno je dulje razdoblje da se u migrantskoj populaciji dostigne opterećenje bolešću slično onom u domicilnoj zemlji [10].

U odrasloj populaciji poznati su okolišni rizični čimbenici poput uzimanja nesteroidnih protuupalnih lijekova, apendektomije, pušenja i tzv. obilježja zapadnjačkog načina života [11]. U ranoj dječjoj dobi presudnu ulogu imaju okolišni čimbenici koji izravno utječu na formiranje crijevnog mikrobioma. Crijevni mikrobiom, skup svih bakterija i drugih mikroorganizama koji žive u ljudskom crijevu, formira se u prvih tri do pet godina ljudskog života. Kolonizacija probavnog trakta bakterijama i drugim mikroorganizmima ovisi o gestacijskoj dobi i načinu dovršetka trudnoće, kao i prehrani i izloženosti djeteta antibioticima u prvim godinama života [6]. Primjera radi, retrospektivna kohortna studija u kojoj je uključeno više od milijun ispitanika pokazala je kako uzimanje antibiotika u prvoj godini života povećava rizik od razvoja IBD-a za približno 5,5 puta. Primjena antibiotika dovodi do robusne promjene u sastavu crijevne mikrobioma, s gubitkom raznolikosti i promjenom sastava mikroorganizama koja nastupa već treći dan po početku liječenja, a navedene promjene prisutne su i šest mjeseci po prestanku terapije [12]. U prve tri života sastav i raznolikost crijevnog mikrobioma značajno se mijenjaju i podložni su interindividualnoj varijabilnosti, dok je u kasnijim godinama crijevni mikrobiom stabilan odraz okoline u kojoj živimo [13].



Utjecaj prehrane na promjene u crijevnom mikrobiomu kompleksan je, podložan različitim interpretacijama i nedostatno razjašnjen. Istraživanja u ovom području u pravilu su temeljena na hipotezi kako je porast incidencije kroničnih upalnih bolesti crijeva u razvijenim zemljama posljedica novih prehrambenih navika koje karakterizira značajno povećan kalorijski unos, povećan unos rafiniranih šećera i masti, a smanjen unos voća, povrća i vlakana. Posebno je istaknuta uloga dojenja; majčino mlijeko zbog svog sastava ima antimikrobno, protuupalno odnosno imunomodulacijsko djelovanje, a sastav crijevnog mikrobioma dojene dojenčadi razlikuje se u odnosu na nedojenu dojenčad [14, 15]. Premda čak 40 istraživanja parova (engl. *case-control*) i dvije kohortne studije govore u prilog zaštitnog učinka dojenja, vrijedi napomenuti kako zaštitni učinak nije pronađen u svim studijama [16]. Omega-6 ( $\omega$ -6) masne kiseline, prisutne u biljnim uljima i margarinu, te omega-3 ( $\omega$ -3) masne kiseline, prisutne u zelenom lisnatom povrću, ribi i ribljem ulju, nalaze se među najistraživanijim hranjivim tvarima kada je riječ o nastanku kroničnih upalnih bolesti crijeva. I dok je povećani omjer  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 u prehrani povezan s povećanom incidencijom CD-a [17, 18], posljednja meta-analiza ukazuje na nedostatak čvrstih znanstvenih dokaza o povezanosti unosa masti i rizika za pojavu ulceroznog kolitisa [19]. Rezultati brojnih studija upućuju na pozitivnu korelaciju između visokog unosa rafiniranih šećera i razvoja kroničnih upalnih bolesti crijeva [20-23]. Jakobsen i sur. u svojoj studiji navode visoki unos šećera kao rizični čimbenik za razvoj kronične upalne bolesti crijeva među djecom, dok su svakodnevna konzumacija povrća i cjeloznatog kruha navedeni kao zaštitni čimbenici [24]. Visok unos životinjskih proteina smatra se neovisnim čimbenikom rizika za razvoj CD-a [18, 21, 25] i UC-a [25-28]. Konačno, u oboljele djece zapažen je smanjeni unos vlakana [29]. Količina unesenih vlakana izravno utječe na sastav i raznolikost crijevne mikrobioma, a pri njihovoj razgradnji nastaju i kratkolančane masne kiseline (engl. *short-chain fatty acids*, SCFA) koje služe kao izvor energije za kolonocite i utječu na propusnost crijevne barijere [30].

Premda je utjecaj prehrane na rizik razvoja IBD-a nemoguće zaniijekati, vrijedi napomenuti kako u etiopatogenezi ovih bolesti ulogu igraju i brojni drugi čimbenici poput polutansa, odnosno, povišenih koncentracija NO<sub>2</sub> i SO<sub>2</sub> karakterističnih za urbane i industrijalizirane sredine [12]. Ekspozom, zajednički naziv za sve kemijske čestice koje ulaze u ljudsko tijelo inhalacijom, ingestijom ili dodiranjem te za čestice koje proizvodi sam crijevni mikrobiom [31], sve se više spominje i u kontekstu pokretanja epigenetskih mehanizama kojima se dugoročno mijenja aktivnost gena, bez podležućih promjena u slijedu nukleotida. Navedeni mehanizmi, poput metilacije deoksiribonukleinske kiseline (DNK), posttranslacijske modifikacije histona i promjene mikro-RNK (ribonukleinske kiseline), prenose se u mitozama te, vrlo vjerojatno, u mejozama. Potonje za posljedicu ima transgeneracijsko nasljeđivanje promjena u aktivnostima gena [32].

Teorija tri udarca (engl. *triple hit theory*) je hipoteza koja nastoji objediniti ranije iznesene spoznaje [33]. Prema spomenutoj hipotezi postoje tri prepoznatljiva događaja, odnosno tri nokse čiji je zbirni učinak pojava IBD-a. Vremenske odrednice ove hipoteze jesu prenatalno, rano postnatalno razdoblje te razdoblje neposredno prije pojave simptoma i znakova bolesti. Prva noksa javlja se u tijeku trudnoće; okolišni čimbenici kojima je izložena majka (poput polutansa, prehrane ili emocionalnog stresa) epigenetskim mehanizmima mijenjaju osjetljivost ploda na buduće nokse. Tijekom ranog postnatalnog razdoblja, odnosno u prve tri godine života, razvija se mikrobiom te je to razdoblje mogućeg djelovanja druge nokse (poput rane primjene antibiotika). Konačno, posljednja, treća noksa u nizu (poput akutne infekcije probavnog sustava), dovodi do završnog otkočenja imunoloških reakcija, razvoja kronične upale te pojave simptoma i znakova kroničnih upalnih bolesti crijeva [33].

### **1.A.3. Klinička slika i fenotip kroničnih upalnih bolesti crijeva u djece**

Klinička slika i prirodni tijek kroničnih upalnih bolesti crijeva u djece imaju brojne specifičnosti. U skladu s time, 2010. godine u Parizu modificirana je Montrealska

klasifikacija koja se primjenjuje kako bi se opisala obilježja bolesti u odraslih bolesnika [34].

U svrhu opisivanja fenotipa bolesti u djece i adolescenata koristi se Pariška revizija spomenute Montrealske klasifikacije, poznata i kao Pariška klasifikacija [35]. Prema istoj, Crohnovu bolest u pedijatrijskoj populaciji određuje dob dijagnoze (engl. *age*, *A*), lokalizacija bolesti (engl. *location*, *L*), ponašanje odnosno narav bolesti (engl. *behaviour*, *B*) te prisutnost zaostajanja u lineranom rastu (engl. *growth*, *G*) [35]. Ulcerozni kolitis određuju proširenost bolesti (engl. *extension*, *E*) i težina kliničke slike (engl. *severity*, *S*) [35]. Detaljniji prikazi dostupni su u Tablici 1 i 2.

**Tablica 1.** *Pariška modifikacija Montrealske klasifikacije Crohnove bolesti, prema [35].*

Karakteristika	
Dob (engl. <i>age</i> , <i>A</i> )	A1a: 0- <10 godina A1b: 10-<17 godina A2: 17-40 godina A3: >40 godina
Lokalizacija (engl. <i>location</i> , <i>L</i> )	L1: distalna 1/3 ileuma i ograničeno zahvaćanje cekuma L2: količna L3: ileokolična L4a: zahvaćanje gornjeg dijela probavnog sustava (oralno od Treitzov ligamenta) L4b: zahvaćanje gornjeg dijela probavnog sustava (aboralno od Treitzov ligamenta)
Ponašanje (engl. <i>behaviour</i> , <i>B</i> )	B1: upalni oblik (nostenozirajući, nepenetrirajući) B2: stenozirajući oblik B3: penetrirajući oblik B2B3: stenozirajući i penetrirajući oblik P: perianalna bolest
Rast (engl. <i>growth</i> , <i>G</i> )	G0: bez zastoja u rastu G1: prisutan zastoj u rastu

**Tablica 2.** *Pariška modifikacija Montrealske klasifikacije ulceroznog kolitisa, \*pritom je teška forma bolesti definirana kao PUCAI $\geq$ 65, prema [35].*

Karakteristika	
Proširenost bolesti (engl. <i>extent</i> , E)	E1: proktitis E2: lijevostrani kolitis (distalno od lijenalne fleksure) E3: ekstenzivni kolitis (distalno od hepatalne fleksure) E4: pankolitis
Težina bolesti (engl. <i>severity</i> , S)*	S0: blaga forma bolesti S1: teška forma bolesti

*PUCAI- engl. Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index, indeks aktivnosti pedijatrijskog ulceroznog kolitisa.*

### **1.A.3.1. Crohnova bolest**

U podlozi Crohnove bolesti je kronična transmuralna upala koja može zahvatiti bilo koji dio probavnog sustava. Klinička slika bolesti je raznolika, a bolest se najčešće prezentira nespecifičnim općim simptomima poput povišene tjelesne temperature, umora, anoreksije te gastrointestinalnim simptomima poput bolova u abdomenu (gotovo patognomonični su postprandijalni bolovi locirani periumbilikalno ili u području donjeg desnog kvadranta abdomena) te kroničnog odnosno recidivirajućeg proljeva. Navedeno je praćeno gubitkom na tjelesnoj masi. U pedijatrijskoj populaciji, nerijetko se opisuje i zaostajanje u linearnom rastu i spolnom razvoju. U odraslih bolesnika u pravilu je zahvaćen samo terminalni ileum, dok djeca imaju proširenu bolest. Pri postavljanju dijagnoze, u približno 50-75% bolesnika zahvaćeni su terminalni ileum i debelo crijevo (L3), u približno 30% bolesnika zahvaćeno je samo debelo crijevo (L2), a u njih 10-15% zahvaćen je isključivo terminalni ileum. U gotovo trećine djece bolešću je zahvaćen i gornji probavni sustav [36, 37]. U djece mlađe od deset godina (A1a) upala je najčešće lokalizirana isključivo u debelom crijevu [38]. Većina djece (62-97%) ima jednostavnu, upalnu bolest, dok njih 3-38% ima kompliciraniju, stenozirajuću i/ili penetrirajuću bolest pri postavljanju dijagnoze [36]. U usporedbi s odraslim bolesnicima, pri postavljanju dijagnoze rjeđe su prisutne izvancrijevne manifestacije bolesti (*engl.*

*extraintestinal manifestations*, EIM) [37]. U trenutku postavljanja dijagnoze, perianalna bolest je prisutna u trećine pedijatrijskih bolesnika [36]. Nadalje, u odraslih bolesnika bolest je najčešće stacionarna, dok u djece upala ima veću sklonost širenju na prethodno nezahvaćena područja probavnog sustava te se narav bolesti mijenja iz upalnog u stenozirajući i/ili penetrirajući oblik.

### **1.A.3.2. Ulcerozni kolitis**

U ulceroznom kolitisu, upala zahvaća samo sluznicu debelog crijeva i to u kontinuitetu, sa širenjem od rektuma prema proksimalnijim dijelovima debelog crijeva. Vodeći simptomi su gastrointestinalni simptomi poput bolova u trbuhu (najčešće prije defekacije), tenezama i krvavog proljeva. Opći simptomi manje su izraženi u usporedbi s CD-om. Ulcerozni kolitis s početkom u dječjoj dobi teška je bolest koja u gotovo 80% slučajeva zahvaća sluznicu debelog crijeva sve do hepatalne fleksure (E3), odnosno sve do ileocekalne valvule (E4) [39]. U 6-20% djece s pankolitisom, upalom je zahvaćen i kratki segment terminalnog ileuma (engl. *backwash ileitis*) [40]. Postoji tendencija daljnje progresije bolesti, stoga ne iznenađuje podatak da je u francuskoj prospektivnoj studiji, u tijeku praćenja (medijan duljine praćenja 6,4 godine), proširenje bolesti zabilježeno u 49% pedijatrijskih bolesnika [41]. Osim spomenutog, tipičnog fenotipa ulceroznog kolitisa, u djece su evidentirana i druga, atipična fenotipska obilježja bolesti poput makroskopski urednog izgleda sluznice rektuma (engl. *rectal sparing*) i upalom zahvaćenog cekuma okruženog urednom sluznicom okolnih dijelova debelog crijeva (engl. *cecal patch*) [39]. Takvi entiteti u odrasloj populaciji znatno su rjeđi nego u djece [42]. U djece s ulceroznim kolitisom također su česte izvancrijevne manifestacije bolesti, posebice primarni sklerozirajući kolangitis, a pri postavljanju dijagnoze zabilježene su u 5-10% bolesnika [43].

#### 1.A.4. Dijagnostički postupnik

U djece u koje postoji sumnja na kroničnu upalnu bolest crijeva, definitivna dijagnoza trebala bi se postaviti na temelju važećih Porto kriterija. Inicijalno definirani od strane ESPGHAN-a 2005. godine, kriteriji su revidirani 2014. godine te uključuju dijagnostički postupnik za svu djecu sa sumnjom na postojanje bolesti [40]. Dijagnostički postupnik uključuje anamnezu, detaljan fizikalni pregled s inspekcijom perianalne regije, antropometriju, laboratorijske, mikrobiološke, endoskopske i slikovne pretrage. Svrha mikrobioloških pretraga je isključiti eventualnu akutnu bakterijsku, parazitaru ili virusnu infekciju probavnog sustava [40]. Potrebno je učiniti osnovne laboratorijske pretrage, što uključuje kompletnu krvnu sliku (KKS), barem dva upalna parametra (C-reaktivni protein (CRP), sedimentacija eritrocita (SE) i/ili fekalni kalprotektin (engl. *fecal calprotectin*, FC), albumin i jetrene enzime. U 54% djece s blago aktivnim UC-om i 21% djece s blago aktivnim CD-om laboratorijski nalazi mogu biti uredni [44]. Fekalni kalprotektin, upalni parametar koji odražava priljev neutrofila i monocita u crijevnu sluznicu zahvaćenu upalom, smatra se pouzdanijim pokazateljem postojanja bolesti u usporedbi s CRP-om i sedimentacijom eritrocita [45]. Konačna dijagnoza postavlja se na temelju nalaza ezofagogastroduodenoskopije i ileokolonoskopije te patohistološkog nalaza uzetih bioptata. Karakteristične makroskopske značajke CD-a su preskačuće lezije, ulceracije, afte i ulkusi sluznice, izgled sluznice nalih kaldrmi, postojanje striktura, fistula i perianalnih lezija [40]. Karakteristični patohistološki nalaz submukoznih epiteloidnih nekazeoznih granuloma nalazi se u oko 40% oboljelih [37], a u bioptatima sluznice vidljivi su znakovi kronične, transmuralne upale [40]. Za tipičnu formu UC-a karakterističan makroskopski nalaz podrazumijeva kontinuirano zahvaćenu sluznicu debelog crijeva s edemom sluznice i gubitkom vaskularnog crteža te ulceracijama, dok se mikroskopski nalaze poremećaj arhitekture kriпти i kriпtalni apscesi [40]. Osim tipične forme bolesti, postoji i 5 atipičnih

prezentacija UC-a u djece, od kojih su neke navedene i ranije. Atipične forme UC-a jesu: 1. sluznica rektuma makroskopski urednog izgleda (engl. *rectal sparing*), ali uz mikroskopski nalaz koji odgovara ulceroznom kolitisu; 2. upalom zahvaćen cekum okružen urednom sluznicom okolnih dijelova debelog crijeva (engl. *cecal patch*); 3. prisutnost erozija i/ili sitnih ulkusa u području želuca uz karakterističan ileokolonoskopski nalaz koji govori u prilog ulceroznog kolitisa; 4. kratkotrajna bolest (bez patohistoloških znakova kroniciteta); te 5. izrazito teška forma bolesti (sa znakovima transmuralne upale) [40]. Ukoliko je prema makroskopski i mikroskopskim značajkama nemoguće razlučiti radi li se o Crohnovoj bolesti ili ulceroznom kolitisu, postavlja se dijagnoza neklasificirane kronične upalne bolesti crijeva (IBD-U). U slučaju da se radi o CD-u, atipičnoj formi UC-a ili IBD-U-u, potrebno je učiniti i dodatnu slikovnu obradu. Ista podrazumijeva enterografiju magnetnom rezonancom (MR enterografiju) odnosno pretragu endoskopskom videokapsulom. MR enterografija je slikovni modalitet izbora u pedijatrijskoj populaciji zbog svoje dijagnostičke preciznosti i izostanka nepoželjnog rendgenskog zračenja. Pretraga omogućava prikaz vijuga tankog crijeva, nedostupnih konvencionalnoj endoskopiji, te se njome mogu verificirati zadebljanje i poremećaj strukture stijenke crijeva uslijed upale, postojanje striktura i fistula, kao i promjene okolnih struktura (limfnih čvorova, masnog tkiva i krvnih žila) [46]. S druge strane endoskopskom videokapsulom moguće je prikazati sluznicu tankog crijeva. Pretraga je kontraindicirana u slučaju postojanja stenoze odnosno opstrukcije probavne cijevi, a pri pretrazi nije moguće kontrolirati brzinu prolaska kapsule probavnom cijevi [40]. Zaključno, dijagnoza kronične upalne bolesti crijeva treba se temeljiti na sintezi kliničke slike, fizikalnog pregleda, laboratorijskih, mikrobioloških, endoskopskih i slikovnih nalaza. Postavljanje dijagnoze je složen i nerijetko izazovan proces koji iziskuje subspecijalističku ekspertizu kakva je u pravilu dostupna samo u tercijarnim centrima.

### **1.A.5. Liječenje i praćenje oboljele djece**

Pri postavljanju dijagnoze i u daljnjem praćenju pedijatrijskih bolesnika, koriste se validirani indeksi aktivnosti bolesti, PUCAI (engl. *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) [47] za ulcerozni kolitis te PCDAI (engl. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*) za Crohnovu bolest [48]. Osim u originalnoj varijanti, stavke potonjeg indeksa revidirane su i matematički ponderirane na temelju prospektivno prikupljenih podataka te je trenutno u široj uporabi wPCDAI (engl. *weighted Pediatric Crohn's Disease Activity Index*) [49]. Navedeni indeksi primjenjuju se u klasificiranju težine bolesti pri postavljanju dijagnoze i imaju implikacije na prognozu bolesti, te posljedično na odabir i modifikaciju terapije.

Cilj liječenja oboljele djece i adolescenata je ukloniti simptome, uvesti i održati bolest u remisiji (uz normalizaciju endoskopskog nalaza (engl. *mucosal healing*)), omogućiti normalan rast i razvoj te optimizirati kvalitetu života. Različiti terapijski modaliteti primjenjuju se pri uvođenju bolesti u remisiju te za održavanje remisije. U nastavku su izložene osobitosti liječenja Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa u djece i adolescenata, temeljene na smjernicama ESPGHAN-a i Europske organizacije za Crohnovu bolest i kolitis (engl. *European Crohn's and Colitis Organization*, ECCO).

#### **1.A.5.1. Liječenje i praćenje oboljelih od Crohnove bolesti**

U pedijatrijskih bolesnika s CD-om, terapija prvog izbora za uvođenje bolesti u remisiju je isključiva enteralna prehrana (engl. *exclusive enteral nutrition*, EEN) [50, 51]. EEN podrazumijeva unošenje polimeričkog enteralnog pripravka peroralnim ili enteralnim putem, npr. putem nazogastrične sonde, tijekom 6 do 8 tjedana. Pritom bolesnik uz enteralni pripravak smije piti samo vodu, odnosno ne smije uzimati druge namirnice. Objavljene meta-analize potvrdile su kako je EEN jednako učinkovita kao peroralni kortikosteroidi u indukciji remisije, a da pritom nema nuspojava liječenja [52-54]. Učinkovitost EEN-a u indukciji remisije također je istovjetna učinkovitosti biološke terapije [55]. Ovaj terapijski modalitet,



osim povoljnog učinka na cijeljenje intestinalne sluznice, ima i pozitivan učinak na nutritivan status bolesnika, ubrzava linearni rast i mineralizaciju kostiju [56]. Kada se EEN pokaže neučinkovitim, remisiju je moguće postići kortikosteroidnom terapijom, koja se primjenjuje tijekom ukupno 10-12 tjedana, u pravilu s postupnim smanjivanjem doze lijeka u kasnijim tjednima liječenja [50, 51]. U djece kod koje drugi vidovi liječenja nisu doveli do indukcije remisije, kod koje postoji ekstenzivni i teški oblik bolesti (tzv. panenteritis), zastoj u linearnom rastu, perianalna bolest i/ili stenozirajuća odnosno fistulirajuća forma bolesti, kao terapija izbora za uvođenje bolesti u remisiju preporuča se biološka terapija, prvenstveno inhibitori tumorskog čimbenika nekroze alfa (engl. *anti-tumor necrosis factor alpha*, TNF  $\alpha$ ) poput infliksimaba i adalimumaba [51]. Proteklih godina, dostupni su i drugi biološki lijekovi poput golimumaba, inhibitora TNF  $\alpha$ , ustekinumaba, blokatora interleukina 12 (IL-12) i IL-23, te vedolizumaba, blokatora  $\alpha_4\beta_7$  integrina [57]. Biološki lijekovi osim uvođenja bolesti u remisiju, svoju ulogu imaju i održavanju remisije bolesti.

Osim biološke terapije, za održavanje remisije mogu se primijeniti tiopurini (azatioprin i 6-merkaptopurin) te metotreksat, koji se u djece s CD-om primjenjuje jedanput tjedno, subkutano ili intramuskularno [58]. Uz dostupnu medikamentoznu terapiju, u dijela djece s lokaliziranim oblikom Crohnove bolesti posebno mjesto zauzima elektivna kirurška resekcija. Kirurška resekcija može uvesti bolest u dugotrajnu remisiju te imati povoljan utjecaj na linearni rast bolesnika, posebice ako je operativni zahvat učinjen prije završetka puberteta [51, 59]. Nadalje, kirurško liječenje gotovo je nezaobilazno pri liječenju perianalne i drugih fistulizirajućih formi bolesti [59].

#### **1.A.5.2. Liječenje i praćenje oboljelih od ulceroznog kolitisa**

Prema preporukama ESPGHAN-a i ECCO-a, u blago do umjereno aktivnog ulceroznog kolitisa, terapija prvog izbora za indukciju i održavanje remisije jesu aminosalicilati- mesalazin i sulfasalazin. Radi postizanja veće učinkovitosti liječenja,

preporučeno je kombinirati oralnu i rektalnu terapiju, dok se rektalna monoterapija koristi samo kod blagog do umjereno aktivnog ulceroznog proktitisa [60]. U slučaju izostanka kliničkog odgovora i u teškoj aktivnoj formi ulceroznog kolitisa, savjetuje se uvođenje sistemske kortikosteroidne terapije u svrhu indukcije remisije. Kortikosteroidna terapija ne preporuča se za održavanje remisije. U djece i adolescenata koji su se prezentirali teškom aktivnom formom bolesti, a nisu postigli zadovoljavajući učinak pri primjeni aminosalicilata ili su razvili nuspojave u tijeku terapije istima, za održavanje remisije koriste se tiopurini. U dijela djece koristi se i biološka terapija, odnosno anti-TNF $\alpha$  lijekovi [60].

#### **1.A.6. Poremećaji linearnog rasta i spolnog razvoja**

Poremećaji linearnog rasta i spolnog razvoja jedni su od najznačajnijih osobitosti kroničnih upalnih bolesti crijeva u djece. Značajan broj djece i adolescenata oboljelih od CD-a niži je i ima manju tjelesnu masu u odnosu na vršnjake. Prema dostupnim podacima, prevalencija smanjenog rasta u ovoj populaciji iznosi 9-24%, dok njih 10-57% ima niske vrijednosti indeksa tjelesne mase (ITM) u trenutku postavljanja dijagnoze [36]. U švedskoj kohortnoj studiji, tijekom koje je praćena visina djece oboljele od Crohnove bolesti, zamijećen je trend opadanja Z-vrijednosti tjelesne visine u petogodišnjem razdoblju koje je prethodilo postavljanju dijagnoze, 65% djece imalo je Z-vrijednost brzine rasta  $<-2$  standardne devijacije (SD) barem u jednom trenutku praćenja, a konačna dostignuta tjelesna visina u odrasloj dobi značajno je odstupala od očekivane tjelesne visine i referentnih vrijednosti zdrave populacije [61].

Pri postavljanju dijagnoze, do 10% djece s UC-om i do 17% djece s neklasificiranim IBD-om bilo je nižeg rasta [1]. U prije spomenutoj švedskoj kohortnoj studiji, praćena su i djeca oboljela od ulceroznog kolitisa, te je i kod njih zamijećen trend usporenja rasta prethodno postavljanju dijagnoze, uz suboptimalan omjer tjelesne mase i visine. Navedeni

omjer normalizirao se unutar godine dana od postavljanja dijagnoze i uvođenja terapije te su oboljeli adolescentni dosegli očekivanu konačnu visinu [61].

Prema podacima dobivenim iz hrvatskog registra djece oboljele od kroničnih upalnih bolesti crijeva, 24% djece i adolescenata je u trenutku postavljanja dijagnoze bilo pothranjeno, neovisno o podtipu IBD-a, dobi i spolu. U kohorti nije zabilježen značajniji zastoj u linearnom rastu, moguće, barem dijelom, uslijed relativno kratkog vremenskog razdoblja proteklog od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze [62].

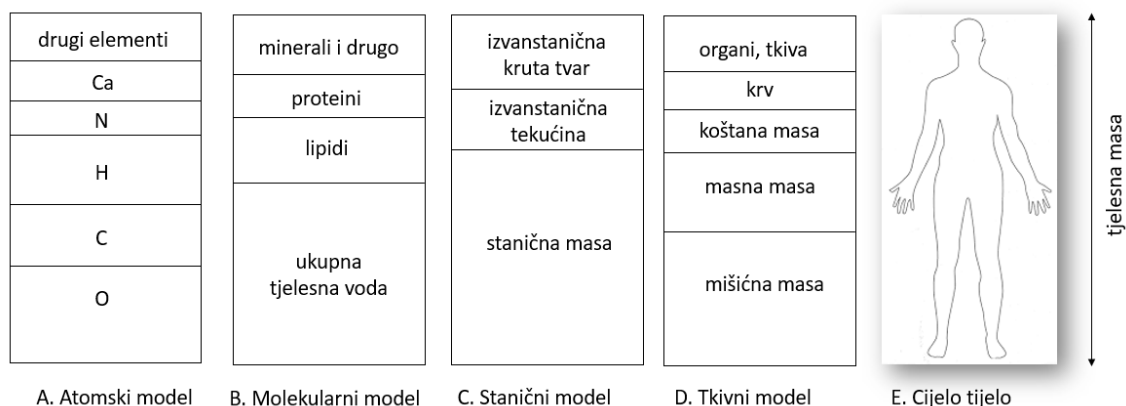
U pedijatrijskih bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva zabilježeno je kašnjenje u nastupu puberteta. Norveški autori izvijestili su kako je srednja dob nastupa menarhe u oboljelih djevojčica bila 14,6 godina, dok je ona u općoj populaciji iznosila 13,1 godinu, dok je početak puberteta u oboljelih dječaka (procijenjen kao povećanje volumena testisa >4 ml) zabilježen u dobi 13,9 godina, što je 1,3 godinu kasnije nego što je isto zabilježeno u općoj populaciji [63]. U drugoj studiji, kašnjenje u spolnom razvoju opisano je u 29% oboljelih dječaka i 59% djevojčica [64].

## **1. B SASTAV TIJELA U OBOLJELE DJECE**

### **1.B.1. Modeli i metode određivanja sastava tijela**

Procjena sastava tijela smatra se objektivnim pokazateljem nutritivnog statusa pojedinca. Nutritivni status je posljedica međudnosa unosa, digestije, apsorpcije i utilizacije nutrijenata ovisnog o fiziološkim i patološkim procesima u organizmu [65]. Uvidom u odnos pojedinih tjelesnih sastavnica, moguće je prepoznati patološka stanja koja se inače ne mogu jasno razlikovati temeljem tradicionalnih pokazatelja (poput ITM-a), poput kaheksije (gubitka tjelesne mase koji je posljedica gubitka masne i nemasne, odnosno mišićno-koštane mase), sakropenije (gubitka mišićne snage uslijed gubitka mišićne mase i infiltracije mišića masnim tkivom) i sakropenične pretilosti (prekomjerne tjelesne mase uslijed porasta masne

mase, a uz gubitak mišićne mase) [66]. Wang i sur. razvili su općeprihvaćeni model sastava tijela koji tijelo prepoznaje na pet razina: atomskoj, molekularnoj, staničnoj, tkivnoj i kao cjelovit organizam (Slika 1.) [67].



**Slika 1.** Prikaz pet razina sastava tijela, prema [67].

Riječ je o konceptu na kojem su temeljene različite metode za indirektno određivanje sastava tijela, a koje se prema broju sastavnica koje prepoznaju mogu podijeliti u one koje prepoznaju dvije, tri, četiri, do najviše šest sastavnica. Najjednostavniji pristup pri određivanju sastava tijela je model temeljen na dvije sastavnice (eng. *two compartment model*, 2C) prema kojem se tjelesna masa može podijeliti na masnu (engl. *fat mass*, FM) i nemasnu masu (engl. *fat-free mass*, FFM), uz pretpostavku da FM ne sadrži vodu te joj gustoća iznosi  $0,9007 \text{ g/cm}^3$ , dok gustoća FFM-a iznosi  $1,1000 \text{ g/cm}^3$ , uz predmnijevani sadržaj vode u iznosu 73,72% [68]. Hidrodenzitometrija je metoda koja mjeri volumen istisnute vode te na temelju tog podatka i pretpostavljenog rezidualnog volumena pluća daje procjenu volumena tijela ispitanika. Na temelju mase i volumena tijela ispitanika moguće je utvrditi odnos FM-a i FFM-a [69]. Primjera radi, pojedinac s višim postotkom FFM-a više će težiti u vodi i imati niži postotak tjelesne masti, jer su mišićno i koštano tkivo gušći od vode, dok je masno tkivo rjeđe i lakše [66]. Pri tjelesnoj pletizmografiji volumen tijela određuje se kao razlika između volumena zraka u praznoj komori te volumena zraka nakon što se

ispitanik smjesti u komoru. Hidrometrija se temelji na načelu dilucije odnosno razrjeđenja, pri čemu je moguće odrediti količinu otapala, u ovom slučaju ukupnu količinu vode u tijelu (engl. *total body water*, TBW), ukoliko je poznata količina i koncentracija iskorištenog izotopa [70]. U tijeku ispitivanja, koriste se stabilni izotopi vodika (deuterij  $^2\text{H}$ ) i kisika ( $^{18}\text{O}$ ) u poznatim količinama, a njihova koncentracija u uzorcima tjelesnih tekućina (slina, urin ili krv) određuje se 3-4 sata nakon njihove primjene, što je ujedno i dostatna količina vremena da se postigne uravnoteženo razrjeđenje izotopa u TBW-u [70]. S obzirom da je TBW sastavnica FFM-a, na temelju dobivenih podataka moguće je izračunati FM i FFM [66].

Među metodama određivanja sastava tijela temeljenima na tri sastavnice (eng. *three compartment model*, 3C), najvažnije mjesto zauzima dvoenergetska rendgenska apsorpciometrija (engl. *dual-energy X-ray absorptiometry*, DEXA). DEXA određuje FM, količinu minerala u kostima (engl. *bone mineral content*, BMC) te tzv. krtu masu (eng. *lean body mass*, LBM), na temelju razlike u apsorpciji visokih- i niskoenergetskih rendgenskih zraka u tim sastavnicama [71]. U znanstvenoj literaturi, termini FFM i LBM nerijetko se koriste kao zamjenski [72, 73], a u prijevodu na hrvatski jezik jednoznačno se koriste termini nemasna, mišićno-koštana i krta masa. Određivanje sastava tijela temeljeno na modelu četiri tjelesne sastavnice (eng. *four compartment model*, 4C), koje uključuje određivanje FM-a, TBW-a, količine minerala i proteina u tijelu, u pravilu je moguće postići tek kombiniranjem ranije opisanih metoda [66]. Tako se za najpreciznije određivanje FM-a mogu koristiti podaci dobiveni temeljem tjelesne pletizmografije, hidrometrije i DEXA, koristeći jednadžbu:  $\text{FM} = 2,747 \times \text{volumen tijela} - 0,71 \times \text{TBW} + 1,46 \times \text{BMC} - 2,05 \times \text{tjelesna masa}$  [74]. Najsloženiji model sastava tijela (eng. *six compartment model*, 6C), onaj atomski, podrazumijeva mjerenje ukupnog sadržaja pojedinih elemenata u tijelu. Metodom neutronske aktivacijske analize (engl. *neutron activation analysis*, NAA) moguće je precizno izmjeriti ukupni sadržaj vode, dušika, kalcija, kalija, natrija i klora u tijelu. Ipak, praktična upotreba NAA nije moguća

uslijed visokih troškova te rizika zračenja kojem je ispitanik izložen [66]. U kliničkoj praksi, slikovne metode poput kompjuterizirane tomografije (engl. *computerized tomography*, CT) i MR-a, najpreciznije su metode za procjenu sastava tijela na tkivnoj razini, ali je i njihova upotreba ograničena dostupnošću i cijenom, te u slučaju CT-a, rizicima zračenja [71].

Opisane metode procjene sastava tijela su neizravne metode, bazirane na poznatim i pretpostavljenim fizikalnim svojstvima tkiva, molekula i elemenata. Posljedično tome, podaci dobiveni različitim mjernim tehnikama nisu nužno podudarni. Radi procjene pouzdanosti i reproducibilnosti dobivenih rezultata, uveden je koeficijent varijacije (eng. *coefficient of variation*, CV). Primjera radi, pri procjeni količine masnog tkiva, CV za tjelesnu pletizmografiju iznosi 0,3-4,5%, a za DEXA 0,8-2,7%. Nadalje, CV pri procjeni visceralnog masnog tkiva CT-om iznosi 0,6-12,3%, odnosno 0,3-1,7% u slučaju korištenja MR-a [69].

Odluka o odabiru metode za procjenu sastava tijela trebala bi biti temeljena na dostupnosti opreme, sigurnosnom profilu metode (posebice kad je riječ o metodama koje koriste rendgensko zračenje) te karakteristikama ispitanika. U pedijatrijskoj populaciji, prednost se daje metodama koje su sigurne za pacijenta te kod kojih je priprema pacijenta za pretragu i vrijeme mjerenja kratko. U bolničkom okruženju, najprikladnijom metodom se smatra DEXA. Pouzdanost ove metode dokazana je pri usporedbi sa složenijim metodama te se ona može koristiti u svim dobnim skupinama, uključujući i dojenčad [71].

Najprominentnija specifičnost pedijatrijske populacije svakako su promjene sastava tijela uslijed linearnog rasta i spolnog sazrijevanja, s posljedičnim potpunim razvojem spolnog dimorfizma, zbog čega su u širu uporabu uvedeni indeksi poput indeksa FM-a (engl. *fat mass index*, FMI) te LBM-a (engl. *lean body mass index*, LBMI) koji pri evaluaciji sastava tijela ispitanika u obzir uzimaju njegovu dob, spol i tjelesnu visinu [75].

## 1.B.2. Poremećaji sastava tijela u djece oboljele od kroničnih upalnih bolesti crijeva

Osim zastoja u linearnom rastu i zakašnjelog puberteta, u djece oboljele od kroničnih upalnih bolesti crijeva prisutne su i promjene u sastavu tijela. Posljedično složenim metaboličkim promjenama, smanjen je udio i apsolutna količina nemasne (mišićno-koštane ili krte) mase i količine minerala u kostima u oboljelih. Navedene promjene sastava tijela nisu nužno praćene niskim indeksom tjelesne mase. Štoviše, porast ITM-a u pravilu nije praćen istodobnim porastom mišićno-koštane mase [73]. Kod odraslih bolesnika u dobi 18 do 25 godina, kojima je dijagnoza IBD-a postavljena u dječjoj dobi, njih 24% imalo je smanjenu mišićnu masu, naspram 16% zdravih kontrola ( $p=0,016$ ) te su imali statistički značajno nižu koštanu mineralnu gustoću (engl. *bone mineral density*, BMD) [76]. Djeca oboljela od kroničnih bolesti uslijed trajno prisutne sustavne upalne reakcije, nuspojava liječenja i niza drugih čimbenika, podložna su neprimjerenom razvoju koštane mase te posljedično tome sekundarnoj osteoporozi [77]. Prema dostupnoj literaturi, prevalencija sniženog BMD-a u pedijatrijskoj populaciji s IBD-om kreće se od 8% do 65% [78-80].

Sustavni pregled i meta-analiza ukupno 21 studije, u koje je uključeno ukupno 1479 djece (1123 pedijatrijska bolesnika s CD-om i 243 s UC-om), pokazali su kako 93,6% bolesnika s CD-om i 47,7% bolesnika s UC-om ima deficit mišićno-koštane mase u usporedbi sa zdravim kontrolama [73]. Posebno je važno izdvojiti studiju američkih autora u koju je uključeno 78 bolesnika s CD-om te 669 zdravih kontrola, u kojih je sastav tijela procijenjen DEXA-om. Rezultati studije ukazuju da je smanjenje apsolutne i relativne količine mišićno-koštane mase prisutno u djece s Crohnovom bolešću pri postavljanju dijagnoze [81], ali i tijekom dugotrajnog praćenja [82]. Burnham i sur. su u presječnu studiju uključili 104 bolesnika s CD-om i 233 zdravih kontrola u dobi 4 do 25 godina. Koristeći DEXA, uvidjeli su da bolesnici imaju značajan deficit mišićno-koštane mase, čak i po korekciji za dob, rasu, stupanj pubertetskog razvoja te tjelesnu visinu [83]. Također, deficit

mišićno-koštane mase izraženiji je u bolesnika s aktivnom bolešću, negoli u onih u remisiji [84].

Podaci koji uspoređuju apsolutnu i relativnu količinu masne mase u djece i adolescenata s IBD-om i zdravih kontrola znatno su manje uvjerljivi. Većina studija nije zabilježila statistički značajan porast ili smanjenje masne mase u pedijatrijskih bolesnika u usporedbi s referentnim vrijednostima ili zdravim kontrolama. Iznimku čini ranije spomenuta studija američkih autora, u kojoj je zabilježena smanjena masna masa u djevojčica i adolescentica s novodijagnosticiranim CD-om [81]. Porast tjelesne mase bolesnika, koji u pravilu uslijedi po uvođenju bolesti u remisiju, najčešće je posljedica porasta masne mase te nije jednoznačan pokazatelj poboljšanja sastava tijela. Nepovoljne promjene u sastavu tijela povezane su s disregulacijom metabolizma, slabljenjem fizioloških funkcija, povećanim rizikom obolijevanja od infekcija te s daljnjim smanjenjem BMD-a i propadanjem koštane arhitekture. Štoviše, u oboljelih od IBD-a smanjena mišićno-koštana masa povezana je s većom incidencijom postoperativnih komplikacija i smanjenom učinkovitošću biološke terapije [85].

### **1.B.3. Etiopatogeneza deficita mišićno-koštane mase u djece oboljele od kroničnih bolesti crijeva**

Apsolutna i relativna količina mišićno-koštane mase pod utjecajem su niza nasljednih i promjenjivih čimbenika, koje je moguće svrstati u četiri kategorije: demografski čimbenici, čimbenici vezanu uz bolest (podtip kronične upalne bolesti crijeva, aktivnost bolest, modaliteti liječenja), čimbenici vezani uz prehranu (unos makro- i mikronutrijenata, sposobnost digestije i apsorpcije hranjivih tvari) te čimbenici vezani uz tjelesnu aktivnost (intenzitet i vrijeme provedeno u tjelesnoj aktivnosti, sjedilački način života) [85].



U demografske čimbenike koji utječu na sastav tijela ubrajaju se etnička pripadnost, dob i spol. Kako u zdravoj populaciji, tako i kod pedijatrijskih bolesnika s IBD-om, dob i spol igraju važnu ulogu u stjecanju koštane i mišićne mase. Zahvaljujući djelovanju spolnih hormona te hormona rasta, koštana masa udvostruči se za trajanja puberteta [72]. U oba spola, estrogen je nužan za sazrijevanje i mineralizaciju kostiju te zatvaranje epifizealnih ploča rasta, dok androgeni promoviraju proliferaciju osteoblasta i tako i sami pridonose povećanu koštane mase [72]. Pubertet je ujedno i razdoblje u kojem, upravo uslijed djelovanja spolnih hormona, dolazi do punog izražaja spolnog dimorfizma. Dječaci tako stječu veću količinu mišićno-koštane mase u odnosu na djevojčice, koje pak stječu veću količinu masne mase u odnosu na dječake [86]. Slijedom navedenog, zakašnjeli pubertet u djece oboljele od kroničnih upalnih bolesti crijeva ima specifične negativne posljedice po sastav tijela.

Već je ranije naveden utjecaj podtipa kronične upalne bolesti crijeva na sastav tijela; nepovoljne promjene u sastavu tijela mahom su izraženije u djece oboljele od Crohnove bolesti. U djece s aktivnom bolešću, povećane su plazmatske razine proupalnih citokina, poput TNF- $\alpha$ , koji promoviraju koštanu razgradnju i povezani su s gubitkom mišićne mase [87-89]. Istovrsno je i djelovanje kortikosteroida, koji u djece inhibiraju linearni rast te nepovoljno utječu na koštani razvoj [72]. U životinjskim modelima, primjena kortikosteroida dovodi do povećanja plazmatskih koncentracija miostatina te razgradnje skeletnih mišića [90, 91].

Smanjeni unos hranjivih tvari, uslijed gastrointestinalnih simptoma i različitih, nerijetko samonametnutih, eliminacijskih dijela [92], doprinosi nepovoljnom nutritivnom statusu oboljelih [93]. Iskoristivost unesenih hranjivih tvari također je narušena uslijed poremećaja digestije i apsorpcije zbog upale intestinalne sluznice. Primjena EEN-a je jednoznačno povezana s blagotvornim promjenama u sastavu tijela, vjerojatno zahvaljujući

poboljšanju digestije i apsorpcije hranjivih tvari uslijed cijeljenja intestinalne sluznice te osiguravanju dostatnog i primjerenog unosa hranjivih tvari [94, 95]. Smatra se kako je 10-30% pedijatrijskih bolesnika s IBD-om pretilo u trenutku postavljanja dijagnoze, a to je također povezano s nepovoljnim promjenama u sastavu tijela. Povećanje koštane mase u pretilih istovremeno je praćeno smanjenom kvalitetom koštane mikroarhitekture te infiltracijom mišićnog tkiva intramuskularnim masnim tkivom što u konačnici narušava funkciju muskuloskeletnog sustava [96, 97].

Uz već zabilježeni deficit mišićno-koštane mase, djeca i adolescenti s IBD-om imaju statistički značajno smanjenu aerobnu i anaerobnu tjelesnu spremnost, neovisno o trajanju bolesti i trenutnoj aktivnosti bolesti [98, 99]. Djeca s IBD-om manje su tjelesno aktivna u odnosu na svoje zdrave vršnjake [84, 100, 101], a samo 6% ispitanih slijedi smjernice Svjetske zdravstvene organizacije (SZO, engl. *World Health Organization*, WHO) o vremenu koje je dnevno potrebno provesti u tjelesnoj aktivnosti [101]. Prema mehanostatskoj teoriji, koju su opisali Frost i Schonau, mišić i kost čine nedjeljivu jedinicu te uslijed ponavljanih kontrakcija skeletnog mišića u tijeku tjelovježbe dolazi do prijenosa sila naprezanja na koštano tkivo i posljedične prilagodbe u vidu remodeliranja koštanog tkiva i povećanja koštane mase [102]. Iz navedenog proizlazi kako je tjelesna aktivnost jedan od najvažnijih čimbenika u stjecanju mišićno-koštane mase na koji je moguće utjecati.

#### **1.B.4. Tjelesna aktivnost kao terapijski modalitet**

Ponavljana tjelesna aktivnost (nerijetko se koristi i termin tjelovježba), definirana kao pokret nastao uslijed kontrakcije skeletnog mišića koji dovodi do utroška energije [103], dovodi do povećanja kardiorespiratorne izdržljivosti, povećanja mišićne mase i snage te poboljšanja koštane mikroarhitekture i čvrstoće kostiju [100]. Redovita tjelovježba smanjuje rizik od razvoja koronarne bolesti, arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, osteoporoze i niza

neurodegenerativnih bolesti [104]. Također, tjelesna aktivnost igra značajnu ulogu i u očuvanju mentalnog zdravlja djece i odraslih [105, 106]. U bolesnika s kroničnim bolestima, strukturirani programi tjelovježbe zaslužni su za poboljšanje funkcionalnog statusa i kvalitete života povezane sa zdravljem, bez zamijećenih štetnih učinaka na aktivnost bolesti [104, 105]. Dapače, u tijeku tjelovježbe dolazi do otpuštanja protuupalnih molekula, miokina, zbog čega se predmijeva kako redovita tjelesna aktivnost modulira imunološki odgovor, utječući time na tijek i aktivnost kroničnih bolesti imunološkog sustava [107]. Slijedom navedenog, nameće se pitanje o ulozi tjelesne aktivnosti kao adjuvantnog terapijskog modaliteta u liječenju pedijatrijskih i odraslih bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva.

#### **1.B.4.1. Utjecaj tjelesne aktivnosti na sastav tijela u oboljelih od kroničnih upalnih bolesti crijeva**

Nepovoljne promjene sastava tijela, u vidu smanjene koštane mineralne gustoće te deficita mišićno-koštane mase, opisane su, kako u odraslih, tako i u pedijatrijskih bolesnika oboljelih od kroničnih upalnih bolesti crijeva [73, 78-80, 108, 109]. Kako je već ranije bilo opisano, tjelesna aktivnost dovodi do povećanja mišićne mase, a ponavljane i progresivno snažnije kontrakcije mišićnih vlakana prenose se preko hvatišta skeletnih mišića na kost te navedeno naprezanje dovodi do pregradnje kosti i povećanja koštane mase [155]. Broj studija o utjecaju strukturiranih programa tjelovježbe na sastav tijela oboljelih od IBD-a razmjerno je malen, te je mahom riječ o studijama koje su provedene kod odraslih ispitanika. U prvu studiju, objavljenu još 1997. godine, uključeno je 117 bolesnika s CD-om. Intervencijska skupina je sudjelovala u 12-mjesečnom programu tjelovježbe niskog intenziteta (engl. *light physical activity*, LPA) te je u usporedbi s kontrolnom skupinom ostvarila veći porast koštane mineralne gustoće, no navedena razlika nije dostigla statističku značajnost [110]. S druge strane, u studiji iz 2019. godine, u kojoj je sudjelovalo 20 pacijenata s IBD-om u kliničkoj remisiji, zamijećeno je statistički značajno poboljšanje sastava tijela u skupini koja je

provodila aerobne i treninge snage u odnosu na kontrolnu skupinu. Nakon osam tjedana redovite i strukturirane tjelovježbe, ispitanici su u prosjeku izgubili 2,1% masne mase, dok se njihova mišićno-koštana masa povećala za 1,59 kg [111]. Naposljetku, istraživanje provedeno u 47 bolesnika s CD-om u remisiji koje je pratilo učinke šestomjesečnog programa tjelesne aktivnosti umjerenog do snažnog intenziteta (engl. *moderate-to-vigorous physical activity*, MVPA) na BMD i funkciju mišića, iznjedrilo je zaključak kako je navedena intervencija dovela do statistički značajnog poboljšanja BMD-a i mišićne snage i izdržljivosti kod ispitanika [112]. Važno je istaknuti kako u spomenutim studijama nisu zabilježeni značajniji neželjeni događaji, odnosno štetni učinci intervencija [111, 112]. Premda je niz autora izvijestio da djeca oboljela od kroničnih upalnih bolesti crijeva provode manje vremena baveći se tjelesnom aktivnošću u odnosu na zdrave vršnjake [84, 100, 101], do provedbe istraživanja iznesenog u ovoj disertaciji, nisu publicirane intervencijske studije koje bi istražile mogući povoljan učinak strukturiranih programa tjelovježbe na BMD i sastav tijela u ovoj skupini bolesnika.

#### **1.B.4.2. Utjecaj tjelesne aktivnost na aktivnost kronične upalne bolesti crijeva**

Redovita tjelovježba ima blagotvorno sustavno protuupalno djelovanje koje ostvaruje nizom mehanizama od kojih su najrobusniji: 1. redukcija visceralne masne mase; 2. inhibicija infiltracije masnog tkiva monocitima i makrofazima, uz usmjeravanje fenotipske pretvorbe makrofaga iz M1 u M2-tip makrofaga u samom masnom tkivu; 3. povećana produkcija i otpuštanje miokina iz skeletnih mišića; 4. smanjenje ekspresije Toll-like receptora (engl. *Toll-like receptors*, TLR) na površini monocita i makrofaga što za posljedicu ima smanjenu produkciju proupalnih citokina; 5. porast koncentracije kortizola i kateholamina u plazmi; 6. modifikacija crijevnog mikrobioma [113, 114].

Nakupljanje masnog tkiva u području abdomena, u jetri i mišićima povezano je s porastom opće stope smrtnosti [115]. Porast količine masnog tkiva povezan je s povećanom produkcijom proupalnih citokina masnog tkiva, tzv. adipokina, poput TNF $\alpha$ , leptina, IL-6, IL-18 i drugih, te smanjenom produkcijom protuupalnih citokina poput adiponektina. Navedene promjene odgovorne su za trajno stanje sistemske upale niskog stupnja [113, 116, 117]. Redovita tjelovježba dovodi do smanjenja sistemske upale zahvaljujući smanjenju količine masnog tkiva, napose smanjenju količine imunološki aktivnog visceralnog masnog tkiva [113]. Nadalje, navedeno tkivo infiltrirano je makrofazima. Postojeći znanstveni dokazi govore u prilog tezi da hipertrofija adipocita dovodi do otpuštanja kemokina i tako potiče migraciju makrofaga u masno tkivo te njihovu diferencijaciju u M1-tip makrofaga koji također sintetiziraju i otpuštaju proupalne citokine TNF- $\alpha$  i IL-6. S druge strane, pravilna prehrana i redovita tjelovježba povezani su s manjim volumenom adipocita, supresijom infiltracije masnog tkiva makrofazima te promjenom fenotipa makrofaga masnog tkiva iz M1 u M2-tip makrofaga. Potonji tip u cirkulaciju otpušta protuupalne citokine [118, 119].

U mirovanju, 30% IL-6 prisutnog u cirkulaciji potječe iz masnog tkiva, od čega dvije trećine potječu iz makrofaga masnog tkiva, a jedna trećina iz samih adipocita. Drugi izvori IL-6 su leukociti periferne krvi, mozak i jetra [113, 120]. Tijekom i nakon tjelesne aktivnosti, skeletni mišići također otpuštaju IL-6 što dovodi do prolaznog porasta razina ovog citokina u plazmi, u trajanju do sat vremena nakon završetka aktivnosti. Produkcija i otpuštanje IL-6 iz mišića eksponencijalno rastu s intenzitetom i vremenom trajanja tjelesne aktivnosti [121, 122]. Prolazni porast IL-6 za posljedicu ima povećanje plazmatskih koncentracija protuupalnih citokina IL-10 i antagonista receptora IL-1 (IL-1RA) [123]. IL-6 potiče i sekreciju glukagonu-nalik peptida 1 (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) u crijevu što za posljedicu ima popravak oštećene crijevne barijere [107]. Tjelesna aktivnost dovodi i do otpuštanja niza drugih miokina poput moždanog neutrofnog čimbenika (engl. *brain derived*

*neurotrophic factor*, BDNF), vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), čimbenika rasta fibroblasta 21 (engl. *fibroblast growth factor 21*, FGF21) i irizina koji svoje složeno protuupalno djelovanje ostvaruju nizom auto-, para- i endokrinih mehanizama [107].

Aktivacija TLR-a, transmembranskih proteina smještenih na površini monocita i makrofaga, zaslužna je za pokretanje imunološkog odgovora i porast stvaranja proupalnih citokina. Tjelesna aktivnost snažnog intenziteta smanjuje ekspresiju TLR-a na površini stanica čime se postiže imunosupresivni učinak [113]. Tijekom tjelesne aktivnosti dolazi i do pojačane aktivacije hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne osovine i simpatičkog živčanog sustava što za posljedicu ima porast koncentracija kortizola, noradrenalina i adrenalina u plazmi [113]. Ranije spomenuti porast IL-6 također doprinosi porastu plazmatske koncentracije kortizola [123]. Kortizol ima snažan imunosupresivni učinak, dok kateholamini smanjuju produkciju proupalnih citokina [124, 125].

Završno, poremećaj sastava crijevnog mikrobioma smatra se jednim od temeljnih obilježja IBD-a. Prva istraživanja o utjecaju tjelesne aktivnosti na sastav crijevnog mikrobioma provedena su na uzorcima stolice zdravih pojedinaca. Tjelesno aktivniji pojedinci, u usporedbi s onima manje tjelesno aktivnima, imaju značajnije veće indekse raznolikosti crijevnog mikrobioma [114]. Tjelesna aktivnost umjerenog intenziteta povezana je s većom intestinalnom zastupljenošću vrste *Akkermansia muciniphila*, anaerobne bakterije koja razgrađuje mucin u SFCA, esencijalni energetska supstrat za kolonocite [126]. Drugi mehanizmi kojima tjelovježba modificira crijevni mikrobiom uključuju skraćanje vremena prolaska crijevnog sadržaja kroz probavnu cijev te porast luminalnih koncentracija imunoglobulina A [127, 128].

Na temelju zaključaka *in vitro* istraživanja, osmišljene su studije na eksperimentalnim modelima kolitisa u životinja. U mišjim i štakorskim modelima, strukturirana tjelovježba u vidu trčanja na traci u kolutu, dovela je do statistički značajnog smanjenja koncentracija proupalnih adipokina i drugih citokina u plazmi te do cijeljenja intestinalne sluznice [123, 124]. Tjelesna aktivnost povezana je sa smanjenim rizikom od pobolijevanja od kroničnih upalnih bolesti crijeva, posebice Crohnove bolesti [129]. S druge strane, podaci o utjecaju tjelesne aktivnosti na tijek i aktivnost bolesti u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s IBD-om vrlo su oskudni.

#### **1.B.4.3. Utjecaj tjelesne aktivnosti na kvalitetu života oboljelih**

Djeca i adolescenti oboljeli od kroničnih bolesti crijeva imaju značajno lošiju kvalitetu života povezanu sa zdravljem (engl. *Health Related Quality of Life*, HRQoL) u usporedbi sa zdravim kontrolama [130-132]. HRQoL predstavlja višedimenzionalni konstrukt koji se sastoji od najmanje tri područja – tjelesno, psihološko i društveno funkcioniranje – koja mogu biti pod utjecajem nečije bolesti i/ili liječenja i često je u velikoj mjeri narušen u bolesnika sa kroničnim stanjima [133]. Nekoliko je čimbenika povezano s lošim HRQoL-om u djece oboljele od IBD-a. Najprominentniji među njima je aktivnost bolesti. Veća aktivnost bolesti je sinonim za veći broj relapsa, više stope hospitalizacija, prisutnost izvancrijevnih manifestacija bolesti te češće kirurške zahvate [130-132, 134-137]. Aktivna bolest negativan je prediktivni čimbenik HRQoL-a i u hrvatskih pacijenata pedijatrijske dobi s IBD-om [138]. Ženski spol također se smatra negativnim prediktivnim čimbenikom povezanim s lošijim HRQoL-om [130, 134, 139, 140]. Tomu nasuprot, tjelesna aktivnost umjerenog do snažnog intenziteta pozitivno utječe na HRQoL, kako u zdravih pojedinaca, tako i u ljudi s kroničnim bolestima poput reumatoidnog artritisa, šećerne bolesti tipa 2 te onkoloških bolesnika [105, 141-143].

Nedavno objavljeni sustavni pregled i meta-analiza o učinku strukturiranih programa vježbanja na psihološke ishode kod odraslih bolesnika s IBD-om, obuhvatio je ukupno 12 studija i 518 ispitanika. Inicijalni rezultati meta-analize, u koju je uključeno 6 od 12 spomenutih studija (271 od 518 ispitanika) pokazali su kako tjelovježba ne dovodi do značajnog poboljšanja HRQoL-a. Međutim, važno je istaknuti da su, nakon provedbe statističke analize heterogenosti te posljedičnog uklanjanja jedne od studija iz cjelovite statističke analize, konačni rezultati ukazivali na statistički značajno poboljšanje HRQOL-a u odraslih bolesnika s neaktivnom do blago aktivnom bolešću [144].

Dosad su provedene dvije intervencijske studije s ciljem utvrđivanja mogućeg povoljnog učinka strukturiranog programa tjelesne aktivnosti na kvalitetu života povezanu sa zdravljem u pedijatrijskih bolesnika s IBD-om, a rezultati proizašli iz navedenih studija su proturječni [145, 146].

**Zaključno,** liječenje djece i adolescenata s IBD-om trebalo bi osim kontrole simptoma bolesti, poboljšati parametre poput linearnog rasta, spolnog sazrijevanja i sastava tijela, uz postizanje najbolje moguće kvalitete života oboljelih [147, 148]. Tjelovježba se u tom pogledu pokazala učinkovitom u animalnim modelima i u ispitivanjima kod odraslih bolesnika, međutim u djece i adolescenata znanstveni dokazi nedostaju. Potrebne su kompleksne intervencijske studije o učinku tjelesne aktivnosti na sastav tijela, aktivnost i tijek kronične upalne bolesti crijeva te na kvalitetu života povezanu sa zdravljem u djece i adolescenata oboljelih od IBD-a, a s ciljem promicanja redovite tjelesne aktivnosti kao sigurnog i svima dostupnog adjuvantnog terapijskog modaliteta.



## **2. HIPOTEZA**

Poremećaji mišićno-koštane mase u djece oboljele od kroničnih upalnih bolesti crijeva povezani su sa smanjenom tjelesnom aktivnošću i mogu se ispraviti 24-tjednim programom tjelovježbe umjerenog intenziteta.

### **3. CILJEVI**

#### **OPĆI CILJ:**

Ispitati povezanost tjelesne aktivnosti i statusa mišićno-koštane mase u djece oboljele od kroničnih upalnih bolesti crijeva.

#### **SPECIFIČNI CILJEVI:**

1. Ispitati tjelesnu aktivnost bolesnika u remisiji prije 24-tjednog programa tjelovježbe umjerenog intenziteta te utvrditi korelirali s mišićno-koštanom masom.
2. Ispitati može li 24-tjedni program tjelovježbe umjerenog intenziteta u bolesnika sa smanjenom mišićno-koštanom masom značajno povećati mišićno-koštanu masu (minimalno 1 kg korigirano za ukupni napredak na TM).
3. Ispitati utjecaj 24-tjednog programa tjelovježbe umjerenog intenziteta na aktivnost kronične upalne bolesti crijeva.
4. Ispitati utjecaj 24-tjednog programa tjelovježbe umjerenog intenziteta na kvalitetu života djece oboljele od kroničnih upalnih bolesti crijeva.
5. Ispitati utjecaj 24-tjednog programa tjelovježbe umjerenog intenziteta na kasniju tjelesnu aktivnost djece oboljele od kroničnih upalnih bolesti crijeva.

## 4. ISPITANICI I METODE

Ispitivanje je provedeno u Referentnom centru za dječju gastroenterologiju i prehranu, u Klinici za pedijatriju Klinike za dječje bolesti Zagreb, u razdoblju od ožujka 2019. godine do prosinca 2020. godine. Riječ je o eksperimentalnom istraživanju, odnosno o intervencijskoj studiji u kojoj su ispitanici praćeni u dvije vremenske točke: prije i po završetku intervencije u vidu 24-tjednog programa tjelovježbe umjerenog intenziteta.

### 4.1. Ispitanici

Ispitanici su u studiju uključeni u Referentnom centru za dječju gastroenterologiju i prehranu, u Klinici za pedijatriju Klinike za dječje bolesti Zagreb na temelju niže navedenih kriterija. Broj ispitanika iznosio je 42.

#### Kriteriji uključnja:

- minimalna dob ispitanika od 10 godina i maksimalna dob ispitanika od 18 godina;
- dijagnoza kronične upalne bolesti crijeva postavljena na temelju revidiranih Porto kriterija [40];
- kronična upalna bolest crijeva u kliničkoj remisiji (definiranoj kao wPCDAI ([49]) <12,5 za Crohnovu bolest i PUCAI ([47]) <10 za ulcerozni kolitis) u trajanju od najmanje mjesec dana;
- informirani pristanak ispitanika i roditelja (skrbnika) za sudjelovanje u ispitivanju.

#### Kriteriji isključenja:

- invaliditet, odnosno trajno ograničenje, smanjenje ili gubitak sposobnosti izvršenja tjelesne aktivnosti primjerene životnoj dobi;

- kronična bolest mišićno-koštanog sustava (npr. juvenilni idiopatski artritis);
- planirani operativni zahvat unutar 6 mjeseci od potencijalnog trenutka uključenja u studiju;
- aktivno bavljenje sportom, definirano kao sudjelovanje u strukturiranoj tjelesnoj aktivnosti u trajanju duljem od 180 minuta tjedno.

Dijagnoza kronične upalne bolesti crijeva je postavljena na temelju revidiranih Porto kriterija [40]. Navedeni kriteriji podrazumijevaju dijagnostički postupnik koji uključuje detaljnu anamnezu i fizikalni pregled, s inspekcijom perianalne regije, osnovne laboratorijske nalaze i kalprotektin, endoskopsku obradu (ezofagogastroduodenoskopiju i ileokolonoskopiju) i patohistološku analizu te slikovne pretrage.

Na temelju učinjene endoskopske i slikovne obrade određen je stupanj proširenosti bolesti prema Pariškoj klasifikaciji, koja je prikazana u Tablici 1. i 2. [35].

Stupanj aktivnosti bolesti određen je prema validiranim pedijatrijskim indeksima aktivnosti za Crohnovu bolest (wPCDAI) i ulcerozni kolitis/IBD-U (PUCAI). wPCDAI se izračunava na temelju anamnestičkih podataka (abdominalna bol, broj kašastih/proljevastih stolica, opće stanje bolesnika), fizikalnog pregleda (palpatorni abdominalni nalaz, perianalna bolest, prisutnost izvancrijevnih manifestacija, gubitak na tjelesnoj masi, zaostajanje u linearnom rastu) i laboratorijskih nalaza (hematokrit, albumin, sedimentacija eritrocita). Dobivena se vrijednost kreće u rasponu od 0 do 125 i interpretira se kao remisija/neaktivna bolest (vrijednost <12,5), blaga (vrijednosti raspona 12,5-40), umjerena (vrijednosti raspona 40-57,5) ili teška aktivna bolest (vrijednosti  $\geq 57,5$ ) [49]. Za izračun PUCAI-a potrebni su isključivo anamnestički podaci, i to podaci o abdominalnoj boli, rektalnom krvarenju, konzistenciji, broju i prisutnosti noćnih stolica te razini svakodnevne aktivnosti. Izračunata vrijednost u rasponu je od 0 do 85, a interpretira se kao remisija/neaktivna bolest (vrijednost

<10), blaga (vrijednosti u rasponu 10-34), umjerena (vrijednosti u rasponu 35-64) ili teška aktivna bolest (vrijednosti  $\geq 65$ ) [47].

## **4.2. Klinički podaci**

### **4.2.1. Anamnestički podaci**

U uključenih ispitanika zabilježeni su anamnestički podaci o dobi, spolu, dobi pri postavljanju dijagnoze kronične upalne bolesti crijeva, duljini trajanja bolesti (u mjesecima), podtipu kronične upalne bolesti crijeva, uz bilježenje lokalizacije i proširenosti bolesti prema Pariškoj klasifikaciji u trenutku postavljanja dijagnoze. Utvrđeno je dosadašnje liječenje, uključujući i kumulativnu dozu primijenjene kortikosteroidne terapije, te podaci o eventualnom kirurškom liječenju.

### **4.2.2. Aktivnost bolesti**

U trenutku uključivanja u studiju, aktivnost bolesti je procijenjena na temelju kliničke slike i nalaza laboratorijskih pretraga (KKS, CRP, SE, albumin). Ovisno o podtipu IBD-a, ispitanicima je određen primjereni indeks aktivnosti bolesti.

## **4.3. Antropometrija i stupanj spolnog razvoja**

U svih ispitanika, na početku i po završetku praćenja, zabilježeni su slijedeći antropometrijski podaci: tjelesna visina (TV), SD tjelesne visine za dob i spol, tjelesna masa (TM), SD tjelesne mase za dob i spol, ITM te SD ITM-a za dob i spol. Za mjerenje tjelesne visine (u centimetrima, cm) korišten je prijenosni stadiometar, dok je za mjerenje tjelesne mase (u kilogramima, kg) korištena elektronička vaga. Indeks tjelesne mase je izračunat kao omjer tjelesne mase u kilogramima i kvadrata tjelesne visine u metrima ( $TM/TV^2$ ). Standardne devijacije za TV, TM i ITM za dob i spol određene su prema javno dostupnim podacima SZO-a, uz napomenu kako SD manje od -2 ukazuju na zaostajanje u linearnom

rastu, odnosno pothranjenost [149]. Stupanj spolnog razvoja utvrđen je kliničkim pregledom ispitanika i klasifikacijom sekundarnih spolnih obilježja prema Tanneru te je stupnjevan I-V [150].

#### **4.4. Unos energije i hranjivih tvari**

Unos energije i hranjivih tvari procijenjen je korištenjem trodnevnik dnevnika prehrane analiziranih pomoću softvera Prodi 6.1 expert (Nutri-Science GmbH, Freiburg, Njemačka). Dnevnicima je obuhvaćen cjelokupni ispitanikov unos hrane i tekućine (uključujući i eventualno uzimanje suplemenata) tijekom tri dana, dva dana radnog tjedna te jednog dana vikenda. Ispitanici su dnevnik prehrane ispunjavali uz pomoć svojih roditelja te je dnevnik po završetku ispunjavanja pregledao dijetetičar u prisustvu djeteta i roditelja. Softver Prodi 6.1 expert (Nutri-Science GmbH, Freiburg, Njemačka) sadrži približno 14.800 namirnica iz baze podataka Bundeslebensmittelschlüssel 3.02 (BLS 3.02), a u postojeću programsku bazu dodane su i namirnice najčešće konzumirane u hrvatskoj populaciji. Analiziran je unos ugljikohidrata, masti, bjelančevina, kalcija, fosfora i kolekalciferola. Dnevni unos navedenih hranjivih tvari izražen je u apsolutnim vrijednostima te kao postotak preporučenog dnevnog unosa za zdravu djecu iste dobi i spola. Dnevni energetske unos, izražen u kilokalorijama (kcal), uspoređen je s procijenjenim energetske potrebama djeteta prema Schofieldovoj jednadžbi za dnevni utrošak energije u mirovanju, uz korekciju odgovarajućim čimbenikom aktivnosti s obzirom na predmnijevanu razinu tjelesne aktivnosti [151].

#### **4.5. Rendgenska snimka zapešća**

U ispitanika je na početku praćenja učinjena rendgenska snimka zapešća nedominantne ruke s ciljem određivanja koštane dobi i usporedbe iste s kronološkom dobi.

Koštanu dob, izraženu u godinama, odredio je radiolog, koristeći atlas Greulich i Pylea [152].

#### 4.6. Određivanje koštane mineralne gustoće i sastava tijela

Koštana mineralna gustoća i sastav tijela određeni su metodom dvoenergetske apsorpcionometrije X-zraka koristeći uređaj GE Lunar iDXA; enCore Software v17, GE Healthcare, Chicago, Illinois, SAD). Inicijalni snop rendgenskih (X) zraka, stvoren u generatoru rendgenskih zraka s fiksnom anodom, posjeduje energiju raspona  $\approx 100$  keV. Prolaskom kroz takozvani K-rubni filtar, dolazi do apsorpcije rendgenskih zraka u sredini energetskog raspona, dok rendgenske zrake visoke ( $\approx 71$  keV) i niske ( $\approx 39$  keV) energije prolaze kroz ispitanikovo tijelo [153]. Količina apsorbiranih zraka ovisi o gustoći i atomskoj masi tvari kroz koju zraka prolazi i valnoj duljini zrake. Pojednostavljeno govoreći, visoko- i niskoenergetske rendgenske zrake različito se apsorbiraju u različitim tjelesnim sastavnicama. Po prolasku kroz ispitanikovo tijelo, rendgenske zrake istovremeno se i pojedinačno bilježe u detektoru uređaja. Rendgenske zrake odnosno njihove energije geometrijski se projiciraju u pojedinačne piksele koji tvore sliku. Kvaliteta slike određena je brojem piksela i ovisi o broju detektiranih zraka na jedinicu površine. Uređaj je upotpunjen programskom podrškom koja sadržava algoritme za analizu slike te referentne podatke za pedijatrijsku populaciju. Uređaj GE Lunar iDXA je kalibriran prije svakog mjerenja. TBLH DEXA (engl. *total body less head dual-energy X-ray absorptiometry*, dvoenergetska rendgenska apsorpcionometrija cijelog tijela izuzev glave) traje do deset minuta, pri čemu su ispitanici mirovali u ležećem položaju, ispruženih nogu te ruku položenih uz tijelo, u minimalnoj odjeći (bez nakita i odjevnih predmeta koji bi sadržavali metal). Vrijednosti BMD-a, FM-a, FFM-a su izmjerene, dok je LBM određen izračunom ( $LBM = FFM - BMC$ ). Izmjerene vrijednosti BMD-a izražene su u  $g/cm^2$  i kao Z-vrijednosti prema dobi i spolu, sukladno referentnim vrijednostima uvrštenima u programsku podršku enCore Software v17. Z-vrijednost jednaka ili manja od -1,0, prema

preporukama Međunarodnog društva za kliničku denzitometriju (engl. *International Society for Clinical Densitometry, ISCD*) [154], ukazuje na smanjenu koštanu mineralnu gustoću za dob i spol. FM i LBM su izraženi u kilograma i kao Z-vrijednost prema dobi, spolu i tjelesnoj visini [155].

#### **4.7. Procjena tjelesne aktivnosti**

Učinjena je dvojaka procjena tjelesne aktivnosti. Tjelesna aktivnost procijenjena je subjektivnom metodom, pomoću upitnika za samoprocjenu tjelesne aktivnosti. U ispitivanju su korištene hrvatske verzije Upitnika o tjelesnoj aktivnosti za djecu i adolescente (engl. *Physical Activity Questionnaire for Older Children, PAQ-C*, engl. *Physical Activity Questionnaire for Adolescents, PAQ-A*). Odluka o njihovoj uporabi temeljila se na njihovoj prihvatljivoj pouzdanosti i konvergentnoj valjanosti [156]. Upitnik za 7-dnevno prisjećanje uključuje deset odnosno devet pitanja (PAQ-C naspram PAQ-A uključuje jedno dodatno pitanje o tjelesnoj aktivnosti tijekom produženog boravka u školi) te se njime prikupljaju podaci o sudjelovanju u različitim vrstama tjelesne aktivnosti i sportova, uloženom naporu tijekom nastave tjelesnog odgoja, aktivnostima tijekom školskog odmora, neposredno po završetku nastave, u večernjim satima te vikendom. Stavke se boduju između 1 (lagana tjelesna aktivnost) i 5 (vrlo intenzivna tjelesna aktivnost), a izračunata srednja vrijednost svih stavki je PAQ rezultat, pri čemu viši rezultat ukazuje na više razine tjelesne aktivnosti. Dodatno, posljednja stavka traži od ispitanika da navede ukoliko su prethodnog tjedna bili bolesni ili na neki drugi način spriječeni sudjelovati u uobičajenoj tjelesnoj aktivnosti.

Tjelesna aktivnost ispitanika također je objektivno procijenjena koristeći triosni akcelerometar. Riječ je o uređaju koji istovremeno prikuplja podatke o ubrzanju odnosno usporenju u tri okomite osi (okomito, anteroposteriorno i mediolateralno) te na temelju jednadžbi razvijenih iz odnosa poznatih podataka o ubrzanju i potrošnji energije procjenjuje



tjelesnu aktivnost ispitanika. Na tržištu je dostupan niz triosnih akcelerometara koji su dosad višestruko validirani za procjenu ukupne tjelesne aktivnosti (engl. *Physical Activity*, PA), LPA i MVPA. U ispitivanju je korišten Fitbit Charge 2 (Fitbit Inc., San Francisco, Kalifornija, SAD), malen (širina 2,3 cm × visina 1,3 cm), lagan (32,0–34,9 g), mikroelektromehanički triosni akcelerometar namijenjen procjeni tjelesne aktivnosti u tzv. uvjetima „slobodnog življenja“ (engl. *free living conditions*). Uređaj je u pogon stavljen korištenjem komplementarne programske podrške imajući na umu karakteristike ispitanika (dob, spol, tjelesnu masu i visinu). Ispitanici su zamoljeni da ga nose na zapešću nedominantne ruke tijekom 5 uzastopnih dana prije i po završetku razdoblja intervencije. Također, uređaj je svakodnevno sinkroniziran s aplikacijom za mobilni telefon. Na kraju razdoblja nošenja podaci su preuzeti sa sigurne web stranice (Fitbit.com), pregledani i obrađeni. Valjano vrijeme nošenja definirano je kao  $\geq 22$  sata/dan tijekom 5 dana.

#### **4.8. Procjena mišićne snage i izdržljivosti**

U suradnji s kineziologom, osmišljen je niz od pet vježbi za ispitanike s ciljem brze i sveobuhvatne procjene mišićne snage i izdržljivosti velikih skupina skeletnih mišića. Kako bi se osiguralo pravilno izvođenje vježbi i smanjio rizik od moguće ozljede, svaki ispitanik je prije same procjene mišićne snage i izdržljivosti dobio usmene upute o pravilnom držanju tijela i izvedbi vježbe, uz pokaznu izvedbu vježbe. Mišićna snaga ispitana je mjerenjem maksimalnog broja ponavljanja vježbe u razdoblju od 30 sekundi. Obuhvaćene su četiri vježbe: čučanj bez opterećenja, zaklon trupa u ležanju, podizanje trupa u sjed iz ležanja pogrčenim nogama („trbušnjak“) i sklek. Posljednja, peta vježba, bila je izdržaj, tijekom koje su ispitanici bili zamoljeni da ostanu u položaju skleka u upor na dlanovima i stopalima što je dulje moguće, a da pritom zadrže ispravno držanje tijela.

#### 4.9. Procjena kvalitete života povezane sa zdravljem

Kvaliteta života povezana sa zdravljem procijenjena je s IMPACT-III upitnikom na hrvatskom jeziku [157]. HRQoL moguće je procijeniti putem upitnika koji mogu biti generički ili specifični. Generički upitnici mjere sve domene zdravlja, bez obzira je li ispitanik zdrav ili boluje od neke kronične bolesti, te su kao takvi široko primjenjivi. Specifični upitnici za procjenu HRQoL-a, uz opća pitanja za procjenu HRQoL-a, sadrže i pitanja specifično usmjerena na kliničku sliku i liječenje bolesti te su kao takvi osjetljiviji na promjene nastale uslijed specifičnih bolesti. Prvi takav upitnik za djecu oboljelu od kroničnih upalnih bolesti crijeva bio je „*Impact Questionnaire*” ili IMPACT, nastao ranih 2000.-tih intervjuiranjem djece i adolescenata s IBD-om u dobi 8 do 17 godina [158]. Klinički validiran u Kanadi, kasnije je povrnut procesu međukulturološke adaptacije u Velikoj Britaniji i Nizozemskoj. Izvorno, upitnik je sadržavao 33 pitanja zatvorenog tipa s odgovorima u vidu vizualno-analogne skale (VAS). Kasnije objavljene verzije upitnika sadržavala su dva dodatna pitanja [159] te je su ponuđeni odgovori izmijenjeni iz vizualno-analogne (VAS) u Likertovu skalu [160]. Potonji upitnik je preveden i validiran i u hrvatskoj pedijatrijskoj populaciji [157]. Namijenjen je djeci oba spola, starijoj od 9 godina, koja boluju od kroničnih upalnih bolesti crijeva. IMPACT-III obuhvaća šest potkategorija: crijevni simptomi (7 pitanja), sistemska slabost (3 pitanja), emocionalna narušenost (7 pitanja), socijalna/funkcijska nesposobnost (12 pitanja), tjelesna slika (3 pitanja) i dijagnostički testovi/liječenje (3 pitanja). Sastoji se od 35 zatvorenih pitanja, a ponuđeni odgovori odgovaraju Likertovoj skali (u rasponu od 1 do 5), što istraživaču omogućuje jednostavno i brzo izračunavanje rezultata. Konačni rezultat kreće se od 35 do 175, s višim rezultatima koji sugeriraju bolju kvalitetu života povezanu sa zdravljem. Upitnik uključuje još jedno, posljednje, otvoreno pitanje kojim se ispitanika moli da komentira bilo što drugo što smatra važnim za osobnu kvalitetu života povezanu sa zdravljem [157, 160].

#### **4.10. Ustroj ispitivanja**

Istraživanje je provedeno tijekom 26 tjedana, u tri etape: inicijalna procjena, intervencija i završna procjena. Kod ispitanika koji zadovoljavaju kriterije uključenja, provedena je inicijalna procjena. Po inicijalnoj procjeni, slijedilo je razdoblje intervencije u trajanju 24 tjedna, nakon čega je slijedila završna procjena. Sva mjerenja i prikupljanje podataka izvršeni su u Referentnom centru za dječju gastroenterologiju i prehranu, u Klinici za pedijatriju Klinike za dječje bolesti Zagreb.

##### **4.10.1. Inicijalna procjena**

U tijeku inicijalne procjene zabilježeni su anamnestički podaci, podaci o aktivnosti bolesti, antropometrija i stupanj spolnog razvoja. Ispitanicima je učinjeno rendgensko snimanje zapešća nedominantne ruke te TBLH DEXA. Inicijalna procjena obuhvaćala je i procjenu unosa energije i hranjivih tvari, procjenu tjelesne aktivnosti, procjenu mišićne snage i izdržljivosti te procjenu kvalitete života povezane sa zdravljem.

##### **4.10.2. Intervencija**

Nakon cjelovite inicijalne procjene, ispitanik i roditelj ili skrbnik upoznati su s personaliziranim programom strukturiranih vježbi kod kuće u trajanju 24 tjedna, odnosno šest mjeseci. Svaki ispitanik na osobno korištenje dobio je i video materijale koji su uključivali demonstraciju svake od ukupno 5 ranije navedenih vježbi i njihove moguće modifikacije u ovisnosti o razini tjelesne spremne pojedinca. Ispitanici su također dobili dnevnik tjelovježbe s rasporedom sesija. Vježbe su podijeljene u šest etapa u trajanju od 4 tjedna, a broj ponavljanja i trajanje vježbi progresivno se povećavao tijekom trajanja programa. Pridržavanje programa je procijenjeno na temelju dnevnika tjelovježbe i tjednim telefonskim razgovorima s ispitanicima i njihovim roditeljima. Odgovarajuće pridržavanje programa definirano je kao izvođenje zadanih vježbi (unaprijed određenog broja ponavljanja vježbi

odnosno unaprijed određenog trajanja vježbe) najmanje tri puta tjedno, s minimalno 12 treninga mjesečno, tijekom 26 tjedana razdoblja intervencije.

#### **4.10.3. Završna procjena**

Po završetku 24-tjedne intervencije, ispitanicima je bio dodijeljen ručni triosni akcelerometar koji su nosili tijekom 5 dana te trodnevni dnevnik prehrane. Nakon pet dana nošenja ručnog triosnog akcelerometra, ispitanik je u pratnji jednog od roditelja, odnosno skrbnika, pozvan na završno mjerenje gotovo istovrsno inicijalnom. Nije ponovljen rendgenski snimak zapešća nedominantne ruke.

#### **4.11. Etičko odobrenje**

Ispitivanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Klinike za dječje bolesti Zagreb te Središnjeg etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Pri uključivanju u studiju, dijete i jedan od roditelja ili zakonskih skrbnika trebali su potpisati informirani pristanak.

#### **4.12. Statistička analiza**

Procjena distribucije podataka učinjena je Kolmogorov-Smirnovim testom. Za razlike u kvalitativnim varijablama korišten je  $\chi^2$  test, a razlike između skupina, ovisno o distribuciji, utvrđene su ANOVA testom ili Kruskal–Wallis testom. Korelacija između varijabli određena je pomoću Pearsonova, odnosno Spearmanova testa. S ciljem utvrđivanja koje varijable su značajni prediktivni čimbenici korištena je regresijska analiza. P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su statistički značajnima.

#### **4.13. Snaga istraživanja**

Uzimajući u obzir prirast na mišićno-koštanoj masi od 1000 g od inicijalne vrijednosti (korigirano za prirast ukupne tjelesne mase) (pilot studija), procijenjena veličina uzorka

iznosila je 32 (snaga testa 95%, alfa < 0.05) (GPower 3.1.9.2; Institut fur Experimentelle Psychologie, Dusseldorf, Germany). Zbog mogućeg odustajanja ispitanika u istraživanju, planirani broj ispitanika uvećan je za 20% te je iznosio 38. U konačnici je u istraživanje uključeno 42 ispitanika.

## 5. REZULTATI

### 5.A. Inicijalna procjena ispitanika

#### 5.A.1. Demografski i klinički podaci

U istraživanje je uključeno ukupno 42 ispitanika (25 dječaka (56%) i 17 djevojčica (44%)) kojima je dijagnoza kronične upalne bolesti crijeva postavljena na temelju važećih Porto kriterija. Karakteristike ispitanika prikazane su u Tablici 3. Od ukupnog broja ispitanika, dvadeset dvoje (52%) je imalo Crohnovu bolest, njih 18 (47%) ulcerozni kolitis, dok je dvoje (1%) ispitanika imalo IBD-U. Dob ispitanika i prosječno trajanje bolesti od trenutka postavljanja dijagnoze do trenutka uključanja u studiju nisu se statistički značajno razlikovali između ispitanika s CD-om i bolesnika s UC-om i neklasificiranim IBD-om. Među ispitanicima s CD-om, njih 17 (77%) imalo je upalni (nestenozirajući, nepenetrirajući) oblik bolesti, dok je petero (23%) imalo stenozirajući oblik bolesti. Gotovo dvije trećine ispitanika imalo je proširenu, ileokoloničku, formu bolesti, dok je gornji dio probavnog sustava bio zahvaćen u desetero ispitanika (45%). Perianalna bolest zabilježena je u 11 (50%) ispitanika s CD-om. Prije uključanja u istraživanje, osmero ispitanika (19%) s CD-om podvrgnuto je kirurškom liječenju. U petero ispitanika (12%) učinjena je elektivna resekcija stenotičnog ileocekalnog segmenta s formiranjem ileoascendentalne anastomoze. U dvoje ispitanika su učinjeni operativni zahvati u svrhu zbrinjavanja aktivne perianalne bolesti, dok je u jednog učinjena ileostoma, bez proktokolektomije. Više od dvije trećina ispitanika s UC-om i neklasificiranim IBD-om imalo je pankolitis, a nijedan od njih nije podvrgnut kirurškom liječenju prije uključanja u istraživanje. Nadalje, prije uključanja u istraživanje, za svakog je ispitanika izračunata kumulativna doza primijenjene kortikosteroidne terapije (izražena kao ukupna doza prednizona/TM/godina). Premda su ispitanici s ulceroznim kolitisom i neklasificiranim IBD-om primili više doze kortikosteroidne terapije, navedena razlika između

te skupine i skupine ispitanika s CD-om nije dosegla razinu statističke značajnosti. Ukupno je 12 ispitanika (29%) u tijeku studije primalo biološku anti-TNF $\alpha$  terapiju. Vrijednosti laboratorijskih nalaza, s izuzetom fekalnog kalprotektina, bile su unutar raspona referentnih vrijednosti u obje skupine bolesnika (također prikazanoj u Tablici 3.).

**Tablica 3.** Osnovne karakteristike uključenih ispitanika na temelju podtipa upalne bolesti crijeva. Vrijednosti su izražene kao broj (postotak) i srednja vrijednost  $\pm$  SD, korigirana za dob i spol.

	CD (n=22)	UC i IBD-U (n=20)	p-vrijednost
Dob (godine)	15,4 $\pm$ 1,8	15,3 $\pm$ 2,4	0,546
Muški spol	14 (64%)	11 (55%)	0,569
Trajanje bolesti (mjeseci)	43,4 $\pm$ 7.5	47,5 $\pm$ 9,3	0,706
Proširenost bolesti*	L1: 6 (27%) L2: 2 (9%) L3: 14 (64%) L4: 10 (45%)	E1: 1 (5%) E2: 3 (15 %) E3: 2 (10 %) E4: 14 (70 %)	-
Primjena biološke terapije (anti TNF $\alpha$ )	9 (41%)	3 (15%)	0,116
Kumulativna doza kortikosteroida (mg prednizona/tjelesna masa/godina)	3,2 $\pm$ 1,1	15,1 $\pm$ 4,6	0,050
Prijašnje kirurško liječenje podležeće bolesti	8 (37%)	-	<b>0,006</b>
C-reaktivni protein (mg/L)	2,2 $\pm$ 2,8	1,3 $\pm$ 1.4	0,175
Sedimentacija eritrocita (mm/h)	8,1 $\pm$ 6,2	8,3 $\pm$ 7,8	0,900
Hemoglobin (g/L)	134,1 $\pm$ 13,8	131,2 $\pm$ 14,8	0,524
Trombociti ( $10^9/L$ )	285,5 $\pm$ 60,9	289,1 $\pm$ 80,5	0,870
Leukociti ( $10^9/L$ )	6,4 $\pm$ 2,1	6,6 $\pm$ 2,0	0,797
Albumin (g/L)	44,4 $\pm$ 2,5	43,8 $\pm$ 2,2	0,486
Fekalni kalprotektin ( $\mu$ g/L)	355,6 $\pm$ 534,5	532,5 $\pm$ 699,6	0,362

CD- Crohnova bolest; IBD-U- neklasificirana kronična upalna bolest crijeva; SD-standardna devijacija; UC-ulcerozni kolitis. \*Pariška klasifikacija upalne bolesti crijeva [35].

### 5.A.2. Antropometrija i procjena stupnja spolnog razvoja

Antropometrija i procijenjeni stupanj spolnog razvoja ispitanika, prema podtipu kronične upalne bolesti crijeva, prikazani su u Tablici 4.

**Tablica 4.** Antropometrija i stupanj spolnog razvoja ispitanika; prikazano na temelju podtipa upalne bolesti crijeva. Vrijednosti su izražene kao broj (postotak) i srednja vrijednost  $\pm$  SD, korigirana za dob i spol.

	CD (n=22)	UC i IBD-U (n=20)	p-vrijednost
Tjelesna masa, SD za dob i spol	0,5 $\pm$ 0,2	0,2 $\pm$ 0,2	0,351
Tjelesna visina, SD za dob i spol	0,5 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,2	0,571
Indeks tjelesne mase, SD vrijednost prema dobi i spolu	0,2 $\pm$ 0,3	-0,2 $\pm$ 0,2	0,158
Stupanj spolnog razvoja <sup>o</sup>	I: 3 (14%) II: 2 (9%) III: 8 (36.5%) IV: 8 (36.5%) V: 1 (4%)	I: 4 (20%) II: 2 (10%) III: 3 (15%) IV: 7 (35%) V: 4 (20%)	-

CD- Crohnova bolest; IBD-U- neklasificirana kronična upalna bolest crijeva; SD- standardna devijacija; UC-ulcerozni kolitis. <sup>o</sup> Stupanj spolnog razvoja prema Tanneru i Whitehouseu [150].

### 5.A.3. Procjena unosa energije i hranjivih tvari

U trenutku uključenja u studiju, ispitanici su u prosjeku unosili 1977,1 $\pm$  702,4 kcal/dan, čime je bilo zadovoljeno 93,7 $\pm$ 30,9 % njihovih dnevnih energetske potrebe. U prosjeku su unosili 245,1 $\pm$  114, 4 g ugljikohidrata (96,9 $\pm$ 14,2 % preporučenog dnevnog unosa za dijete iste dobi i spola), 65,6 $\pm$  24,7 g masti (98,7 $\pm$ 16,0 % preporučenog dnevnog unosa za dijete iste dobi i spola) te 85,8 $\pm$  27,9 g bjelančevina (167,3  $\pm$ 45,3 % preporučenog dnevnog za dijete iste dobi i spola). Prosječan dnevni unos kalcija iznosio je 722,6 $\pm$  341,6 mg, što je iznosilo samo 61,3 $\pm$  28,7% preporučenog dnevnog unosa. Nasuprot tome, prosječan dnevni unos fosfora iznosio je 1176,1 $\pm$  419,6 mg (94,1 $\pm$  33,6 % preporučenog dnevnog unosa), dok je prosječan dnevni unos kolekalciferola iznosio 21,9 $\pm$  28,5  $\mu$ g (109,8 $\pm$



142,6 % preporučenog dnevnog unosa). Razlike u unosu hranjivih tvari između ispitanika s CD-om te onih s UC-om i neklasificiranim IBD-om prikazane su u Tablici 5. Ispitanici s UC-om i neklasificiranim IBD-om unosili su statistički značajno više ugljikohidrata, a manje masti, bjelančevina, kalcija i fosfora u odnosu na bolesnike s Crohnovom bolešću.

**Tablica 5.** Procjena unosa energije i hranjivih tvari, prikazano na temelju podtipa upalne bolesti crijeva. Vrijednosti su izražene kao broj (postotak) i srednja vrijednost  $\pm$  SD, korigirana za dob i spol.

	<b>CD (n=22)</b>	<b>UC i IBD-U (n=20)</b>	<b>p-vrijednost</b>
Kalorijski unos (kcal/dan)	2057,5 $\pm$ 740,2	1896,8 $\pm$ 668,8	0,484
Kalorijski unos (% EER)	94,2 $\pm$ 32,3	94,6 $\pm$ 32,6	0,951
Unos ugljikohidrata (g/dan)	241,1 $\pm$ 106,5	252,2 $\pm$ 127,8	0,767
Unos ugljikohidrata (% preporučenih dnevnih potreba <sup>*</sup> )	92,1 $\pm$ 12,4	103,2 $\pm$ 13,2	<b>0,009</b>
Unos masti (g/dan)	76,9 $\pm$ 28,9	61,8 $\pm$ 17	<b>0,048</b>
Unos masti (% preporučenih dnevnih potreba <sup>*</sup> )	103,9 $\pm$ 14,7	94,6 $\pm$ 16	<b>0,033</b>
Unos bjelančevina (g/dan)	94,6 $\pm$ 32,9	74,3 $\pm$ 17,1	<b>0,018</b>
Unos bjelančevina (% preporučenih dnevnih potreba <sup>*</sup> )	178,1 $\pm$ 52,3	155,4 $\pm$ 33,4	0,091
Unos kalcija (mg/dan)	853,6 $\pm$ 389,7	593,5 $\pm$ 211,2	<b>0,011</b>
Unos kalcija (% preporučenih dnevnih potreba <sup>*</sup> )	72,0 $\pm$ 32,6	50,8 $\pm$ 18,3	<b>0,014</b>
Unos fosfora (mg/dan)	1324,1 $\pm$ 519,7	1012,4 $\pm$ 173,7	<b>0,014</b>
Unos fosfora (% preporučenih dnevnih potreba <sup>*</sup> )	105,9 $\pm$ 41,6	80,1 $\pm$ 13,9	<b>0,014</b>
Unos kolekalciferola ( $\mu$ g/dan)	29,5 $\pm$ 32,7	13,3 $\pm$ 20,9	0,081
Unos kolekalciferola (% preporučenih dnevnih potreba <sup>*</sup> )	147,4 $\pm$ 163,5	66,5 $\pm$ 110	0,081

CD- Crohnova bolest; EER- procijenjene energetske potrebe; IBD-U- neklasificirana kronična upalna bolest crijeva; SD-standardna devijacija; UC-ulcerozni kolitis. Dnevne potrebe za hranjivim tvarima prema D-A-CH referentnim vrijednostima za unos hranjivih tvari [161].

#### 5.A.4. Procjena kvalitete života povezane sa zdravljem

Procjena kvalitete života povezane sa zdravljem je učinjena koristeći IMPACT-III upitnik na hrvatskom jeziku. Prosječni ukupni rezultat iznosio je  $147,5 \pm 17,2$  (od mogućih 175), dok su prosječni rezultati u šest potkategorija iznosili: crijevni simptomi  $30 \pm 3,8$  (od mogućih 45), sistemska slabost  $11,6 \pm 2,0$  (od mogućih 15), emocionalna narušenost  $29,2 \pm 4,9$  (od mogućih 45), socijalna/funkcijska nesposobnost  $52,4 \pm 5,6$  (od mogućih 60), tjelesna slika  $11,6 \pm 2,4$  (od mogućih 15), dijagnostički testovi/ liječenje  $12,7 \pm 2,7$  (od mogućih 15). U Tablici 6 prikazani su rezultati upitnika prema podtipu IBD-a. Premda je ostvareni ukupni rezultat te rezultat u pet od šest potkategorija (s izuzetkom potkategorije emocionalna narušenost) bio nešto viši u ispitanika s UC-om i neklasificiranim IBD-om naspram onih s CD-om pri uključenju u istraživanje, navedena razlika nije dosegla razinu statističke značajnosti.

**Tablica 6.** Kvaliteta života povezana sa zdravljem u uključenih ispitanika, prema podtipu kronične upalne bolesti crijeva. Vrijednosti su izražene srednja vrijednost  $\pm$  SD, korigirana za dob i spol.

	CD (n=22)	UC i IBD-U (n=20)	p-vrijednost
Ukupni rezultat (35 pitanja, 35-175)	$146,1 \pm 20,5$	$149,1 \pm 13,1$	0,578
Crijevni simptomi (7 pitanja, 7-45)	$29,9 \pm 4,2$	$30,1 \pm 3,6$	0,904
Sistemska slabost (3 pitanja, 3-15)	$11,6 \pm 2,3$	$11,7 \pm 1,8$	0,927
Emocionalna narušenost (7 pitanja, 7-45)	$29,5 \pm 5,8$	$28,9 \pm 3,9$	0,743
Socijalna/funkcijska nesposobnost (12 pitanja, 12-60)	$51,5 \pm 6,8$	$53,3 \pm 4,1$	0,307
Tjelesna slika (3 pitanja, 3-15)	$11 \pm 2,6$	$12,3 \pm 2,0$	0,080
Dijagnostički testovi/ liječenje (3 pitanja, 3-15)	$12,5 \pm 3,0$	$12,8 \pm 2,4$	0,767

CD- Crohnova bolest; IBD-U- neklasificirana kronična upalna bolest crijeva; SD- standardna devijacija; UC-ulcerozni kolitis.

## 5.B. Opći cilj

### Status mišićno-koštane mase i tjelesna aktivnost u djece oboljele od kroničnih upalnih bolesti crijeva

Po uključenju studiju, u desetero ispitanika (24%) ispitanika je, na temelju rendgenske snimke zapešća nedominantne ruke, utvrđena koštana dob niža od kronološke dobi. Metodom TBLH DEXA izmjerena je koštana mineralna gustoća (BMD) i procijenjen sastav tijela ispitanika. Srednja vrijednost BMD-a iznosila je  $0,949 \pm 0,135$  g/cm<sup>2</sup>, dok je srednja vrijednost BMD Z-vrijednosti prema dobi i spolu iznosila  $-0,34 \pm 0,87$ . Prevalencija smanjenog BMD-a (Z-vrijednost prema dobi i spolu  $< -1$ ) bila je 19%. Prosječna ukupna tjelesna masa procijenjena metodom TBLH DEXA bila je  $53,32 \pm 11,02$  kg, FM je iznosio  $16,59 \pm 7,28$  kg ( $30,7 \pm 10,2$  % ukupne tjelesne mase), FFM  $37,71 \pm 10,69$  kg ( $69,4 \pm 14,5$  % ukupne tjelesne mase), a LBM  $36,90 \pm 8,52$  kg ( $67 \pm 9,6$  % ukupne tjelesne mase).

Srednja vrijednost Z-vrijednosti FM-a prema dobi, spolu i tjelesnoj visini bila je  $-0,33 \pm 1,1$ , dok je srednja vrijednost Z-vrijednosti LBM-a prema dobi, spolu i tjelesnoj visini iznosila  $-1,7 \pm 1,2$ . Koštana mineralna gustoća i parametri sastava tijela pri uključenju u studiju se nisu statistički značajno razlikovali između ispitanika s CD-om i onih s UC-om i neklasificiranim IBD-om, što je vidljivo u Tablici 7.

**Tablica 7.** Koštana mineralna gustoća i sastav tijela ispitanika; prikazano na temelju podtipa upalne bolesti crijeva. Vrijednosti su izražene kao broj (postotak) i srednja vrijednost  $\pm$  SD, korigirana za dob i spol.

	CD (n=22)	UC i IBD-U (n=20)	p-vrijednost
Koštana mineralna gustoća (BMD) ( $g/cm^2$ )	0,945 $\pm$ 0,114	0,951 $\pm$ 0,157	0,897
BMD, Z-vrijednost prema dobi i spolu	-0,35 $\pm$ 0,91	-0,32 $\pm$ 0,86	0,913
LBM (kg)	38,4 $\pm$ 7,1	35,3 $\pm$ 9,8	0,252
LBM, Z-vrijednost prema dobi, spolu i tjelesnoj visini	-1,49 $\pm$ 1,23	-1,98 $\pm$ 1,25	0,174
FM (kg)	17,9 $\pm$ 7,7	15,1 $\pm$ 6,7	0,214
Udio FM-a (%)	31,3 $\pm$ 10,9	30 $\pm$ 9,7	0,685
FM, Z-vrijednost prema dobi, spolu i tjelesnoj visini	-0,13 $\pm$ 1,15	-0,55 $\pm$ 0,97	0,207

CD- Crohnova bolest; FM- masna masa; IBD-U- neklasificirana kronična upalna bolest crijeva; LBM- mišićno-koštana, krta masa; SD-standardna devijacija; UC-ulcerozni kolitis.

Uvidom u podatke o trajanju vremena nošenja triosnog akcelerometra, utvrđeno je kako su se svi ispitanici služili akcelerometrom  $\geq$  22 sata/dan tijekom 5 dana. Srednja vrijednost rezultata PAQ-C/PAQ-A upitnika iznosila je 2,24 $\pm$  0,59. Procijenjeno prosječno vrijeme koje su ispitanici provodili u tjelesnoj aktivnosti iznosilo je 240,51 $\pm$  104,43 min/dan, pri čemu je prosječno vrijeme provedeno u tjelesnoj aktivnosti niskog intenziteta iznosilo 201,54 $\pm$  72,47 min/dan, a prosječno vrijeme provedeno u tjelesnoj aktivnosti umjerenog do snažnog intenziteta je iznosilo 45,2 $\pm$  48,19 min/dan. Samo šestoro ispitanika (14,2%) pridržavalo se preporuke SZO-a o svakodnevnom bavljenju tjelesnom aktivnošću umjerenog do snažnog intenziteta u trajanju od 60 minuta [162]. Nadalje, ispitanici su provodili u prosjeku više od 13,5 h dnevno (819,95 $\pm$  201,53 min/dan) u nekom od oblika sjedilačkog načina života (poput sjedenja tijekom nastave, boravka za računalom, izležavanja). Podaci o tjelesnoj aktivnosti ispitanika pri uključanju u studiju, procijenjeni subjektivnom i objektivnom metodom, prema podtipu IBD-a, prikazani su u Tablici 8. Ispitanici s CD-om su naspram ispitanika s UC-om i neklasificiranom formom IBD-a provodili statistički značajno

više vremena sjedilački ( $885,47 \pm 44,76$  naspram  $739,02 \pm 41,11$  min/dan,  $p=0,031$ ) te statistički značajno manje vremena u tjelesnoj aktivnosti niskog intenziteta ( $180,02 \pm 24,65$  min/dan naspram  $228,11 \pm 16,43$  min/dan,  $p=0,039$ ). Rezultati ovog istraživanja ukazuju na pozitivnu korelaciju između rezultata PAQ-C/PAQ-A upitnika i vremena provedenog u tjelesnoj aktivnosti umjerenog do snažnog intenziteta (koeficijent 0,410,  $p=0,011$ ). Rezultati PAQ-C/PAQ-A upitnika i vrijeme provedeno u tjelesnoj aktivnosti umjerenog do snažnog intenziteta nisu se statistički značajno razlikovali između ispitanika s Crohnovom bolešću te ulceroznim kolitisom i neklasificiranim IBD-om. U sklopu inicijalne procjene, učinjena je i procjena mišićne snage i izdržljivosti, a rezultati procjene ovisno o podtipu IBD-a također su prikazani u Tablici 8.

**Tablica 8.** Podaci o tjelesnoj aktivnosti prikupljenim PAQ-A/PAQ-C upitnikom te pomoću triosnog akcelerometra i rezultati procjene mišićne snage i izdržljivosti; prikazano na temelju podtipa kronične upalne bolesti crijeva. Vrijednosti su izražene kao broj (postotak) i srednja vrijednost  $\pm$  SD, korigirana za dob i spol.

	CD (n=22)	UC i IBD-U (n=20)	p-vrijednost
PAQ-C/PAQ-A rezultat (1-5)	2,17 $\pm$ 0,6	2,3 $\pm$ 0,6	0,445
Ukupna tjelesna aktivnost (PA) (min/dan)	216,87 $\pm$ 24,65	271,11 $\pm$ 19,68	0,059
Tjelesna aktivnost niskog intenziteta (LPA) (min/dan)	180,02 $\pm$ 15,37	228,11 $\pm$ 16,43	<b>0,039</b>
Tjelesna aktivnost umjerenog do snažnog intenziteta (MVPA) (min/dan)	46,98 $\pm$ 13,56	43 $\pm$ 5,61	0,281
Ispunjene preporuke SZO-a za tjelesnu aktivnost* (%)	74,8 $\pm$ 102,4	60,9 $\pm$ 44,1	0,580
Sjedilačko vrijeme (min/dan)	885,47 $\pm$ 44,76	739,02 $\pm$ 41,11	<b>0,031</b>
Čučanj bez opterećenja (broj ponavljanja/30s)	22,1 $\pm$ 5,1	21,9 $\pm$ 4,6	0,900
Zaklon trupa u ležanju (broj ponavljanja/30s)	27,3 $\pm$ 11,9	27,7 $\pm$ 12,4	0,919
Podizanje trupa u sjed iz ležanja pogrčenim nogama („trbušnjak”) (broj ponavljanja/30s)	20,2 $\pm$ 6,0	18 $\pm$ 5,6	0,233
Sklek (broj ponavljanja/30s)	17,3 $\pm$ 7,2	27,7 $\pm$ 12,4	0,919
Izdržaj (s)	86,1 $\pm$ 46,5	73,6 $\pm$ 45,8	0,386

CD- Crohnova bolest; IBD-U- neklasificirana kronična upalna bolest crijeva; LPA- tjelesna aktivnost niskog intenziteta, MVPA- tjelesna aktivnost umjerenog do snažnog intenziteta; PA- tjelesna aktivnost; PAQ-A- Upitnik o tjelesnoj aktivnosti za adolescente; PAQ-C- Upitnik o

*tjelesnoj aktivnosti za djecu SD-standardna devijacija; SZO- Svjetska zdravstvena organizacija; UC-ulcerozni kolitis. \*Preporuke Svjetske zdravstvene organizacije za tjelesnu aktivnost [162].*

## **5.C. Specifični ciljevi**

### **5.C.1. Korelacija tjelesne aktivnosti i mišićno-koštane mase**

Statistička analiza povezanosti tjelesne aktivnosti te ITM-a, koštane mineralne gustoće i parametara sastava tijela ukazala je kako ne postoji značajna korelacija između ukupnog vremena provedenog u tjelesnoj aktivnosti te Z-vrijednosti tjelesne mase za dob i spol (koeficijent 0,050,  $p=0,761$ ), Z-vrijednosti BMD-a prema dobi i spolu (koeficijent 0,242,  $p = 0,138$ ), Z-vrijednosti FM-a prema dobi, spolu i tjelesnoj visini (koeficijent -0,093,  $p = 0,573$ ) niti Z-vrijednosti LBM-a prema dobi, spolu i tjelesnoj visini (koeficijent 0,126,  $p= 0,446$ ). Međutim, utvrđena je visoka pozitivna korelacija između vremena provedenog u tjelesnoj aktivnosti umjerenog do snažnog intenziteta i Z-vrijednosti BMD-a prema dobi i spolu (koeficijent 0,436,  $p = 0,006$ ) te između vremena provedenog u MVPA-u i Z-vrijednosti LBM-a prema dobi, spolu i tjelesnoj visini (koeficijent 0,352,  $p = 0,030$ ).

Univarijatna i multivarijatna logistička regresija za MVPA i pridružene čimbenike prikazana je u Tablici 9. Univarijatna logistička regresijska analiza pokazala da vrijeme provedeno u MVPA korelira s Z-vrijednostima ITM-a, BMD-a i LBM-a. Međutim, multivarijatna logistička regresijska analiza za navedena tri čimbenika pokazala je da niti jedan nije neovisno povezan s vremenom provedenim u MVPA-u (prikazano u Tablici 9).

**Tablica 9.** Univarijatna i multivarijatna logistička regresijska analiza umjerene do snažne tjelesne aktivnosti i povezanih čimbenika.

	Nestandardizirani koeficijent	Standardizirani koeficijent	p-vrijednost	95% CI
<b>Univarijatna analiza</b>				
BMD, Z-vrijednost prema dobi i spolu	23,8	0,4	<0,001	7,2-40,4
LBM, Z-vrijednost prema dobi, spolu i tjelesnoj visini	13,4	5,8	0,03	1,3-25,4
ITM, Z-vrijednost prema dobi i spolu	14,1	6,8	0,046	0,3-27,9
<b>Multivarijatna analiza</b>				
BMD, Z-vrijednost prema dobi i spolu	22,1	12,7	0,091	-3,7 to 47,9
LBM, Z-vrijednost prema dobi, spolu i tjelesnoj visini	-2,9	10,9	0,793	-25 to 19,2
ITM, Z-vrijednost prema dobi i spolu	7,4	9,5	0,4	-12 to 26,7

*BMD- koštana mineralna gustoća; CI- interval pouzdanosti (engl. confidence interval); ITM- indeks tjelesne mase; LBM- mišićno-koštana/krta masa; MVPA- umjerena do snažna tjelesna aktivnost.*

### 5.C.2. Učinak 24-tjednog programa tjelovježbe umjerenog intenziteta na mišićno-koštanu masu

Kako je prikazano u Tablici 10, tijekom trajanja studije zabilježeno je statistički značajno uvećanje SD-a tjelesne mase i visine za dob i spol ( $p = 0,017$ , odnosno  $p = 0,049$ ), a bez statistički značajnog povećanja SD-a indeksa tjelesne mase za dob i spol ( $p = 0,120$ ). Na temelju početnih i završnih TBLH DEXA mjerenja, sudionici istraživanja su doživjeli povećanje ukupne tjelesne mase s  $53,21 \pm 11,13$  kg na  $56,24 \pm 12,27$  kg ( $p < 0,001$ ), s povećanjem BMD-a (s  $0,959 \pm 0,023$  g/cm<sup>2</sup> na  $0,988 \pm 0,025$  g/cm<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ), LBM-a (s  $37,12 \pm 1,43$  kg na  $38,75 \pm 1,61$  kg,  $p = 0,012$ ) i FM-a (s  $16,05 \pm 1,18$  kg do  $17,25 \pm 1,19$  kg,  $p < 0,001$ ). Z-vrijednost BMD-a prema dobi i spolu te Z-vrijednost FM-a prema dobi, spolu i tjelesnoj visini su statistički značajno poraste (od  $-0,35 \pm 0,15$  do  $-0,28 \pm 0,17$ ,  $p = 0,020$  i od  $-0,44 \pm 0,18$  do  $-0,29 \pm 0,16$ ,  $p = 0,044$ ).

Relativni udio FM i Z-vrijednost LBM-a prema dobi, spolu i tjelesnoj visini nisu se značajno statistički promijenili (promjena od  $29,94 \pm 1,65\%$  do  $30,75 \pm 1,61\%$ ,  $p=0,504$  i od  $-1,78 \pm 0,23$  do  $-1,71 \pm 1,49$ ,  $p = 0,908$ ). Naposljetku, Z-vrijednost BMD-a prema dobi i spolu bila je u pozitivnoj korelaciji sa Z-vrijednosti ITM-a prema dobi i spolu (koeficijent  $0,558$ ,  $p < 0,001$ ) te Z-vrijednosti LBM-a za dob, spol i tjelesnu visinu (koeficijent  $0,790$ ,  $p < 0,001$ ). Također je vrijedno naglasiti da je kumulativna doza primijenjene kortikosteroidne terapije negativno korelirala sa Z-vrijednosti LBM-a prema dobi, spolu i tjelesnoj visini (koeficijent  $-0,279$ ,  $p = 0,037$ ), ali ne i sa Z-vrijednosti BMD-a prema dobi i spolu (koeficijent  $-0,147$ ,  $p = 0,354$ ).

**Tablica 10.** Usporedba antropometrije, mineralne gustoće kostiju, sastava tijela prije i nakon intervencije. Vrijednosti su izražene kao postotak i kao srednja vrijednost  $\pm$  SD, korigirana za dob i spol.

	Prije intervencije	Poslije intervencije	p-vrijednost
Tjelesna masa, SD za dob i spol	$0,29 \pm 0,15$	$0,4 \pm 0,15$	<b>0,017</b>
Tjelesna visina, SD za dob i spol	$0,67 \pm 0,16$	$0,73 \pm 0,16$	<b>0,049</b>
Indeks tjelesne mase, SD za dob i spol	$-0,11 \pm 0,18$	$-0,01 \pm 0,19$	0,120
BMD ( $g/cm^2$ )	$0,959 \pm 0,023$	$0,988 \pm 0,025$	<b>&lt;0,001</b>
BMD, Z-vrijednost prema dobi i spolu	$-0,35 \pm 0,15$	$-0,28 \pm 0,17$	<b>0,020</b>
LBM (kg)	$37,12 \pm 1,43$	$38,75 \pm 1,61$	<b>0,012</b>
LBM, Z-vrijednost prema dobi, spolu i tjelesnoj visini	$-1,78 \pm 0,23$	$-1,71 \pm 1,49$	0,908
FM (kg)	$16,05 \pm 1,18$	$17,25 \pm 1,19$	<b>&lt;0,001</b>
Relativni udio FM-a (%)	$29,94 \pm 1,65$	$30,75 \pm 1,61$	0,504
FM, Z-vrijednost prema dobi, spolu i tjelesnoj visini	$-0,44 \pm 0,18$	$-0,29 \pm 0,16$	<b>0,044</b>

P-vrijednosti su izračunate su t-testom uparenog uzorka. BMD- koštana mineralna gustoća; FM- masna masa; LBM- mišićno-koštana/krta masa; SD- standardna devijacija.



Analiza podataka o promjeni BMD-a i parametara sastava tijela, a prema pripadajućem podtipu kronične upalne bolesti crijeva, prikazana je u Tablici 11. Ispitanici s CD-om doživjeli su statistički značajno povećanje BMD-a ( $p < 0,001$ ), Z-vrijednosti BMD-a prema dobi i spolu ( $p = 0,017$ ), LBM-a ( $p < 0,001$ ), FM-a ( $p = 0,002$ ) i Z-vrijednosti FM-a prema dobi, spolu i tjelesnoj visini ( $p = 0,030$ ). Ispitanici s UC i IBD-U postigli su isključivo statistički značajno poboljšanje BMD-a ( $p = 0,001$ ).

Muški ispitanici intervencijom su postigli statistički značajno poboljšanje BMD-a ( $p < 0,001$ ), Z-vrijednosti BMD-a prema dobi i spolu ( $p = 0,043$ ), LBM-a ( $p < 0,001$ ) i FM-a ( $p = 0,006$ ), bez statistički značajnog poboljšanja Z-vrijednosti LBM-a i FM-a prema dobi, spolu i tjelesnoj visini ( $p = 0,126$ , odnosno  $p = 0,079$ ). Ispitanice su intervencijom postigle samo značajan porast BMD-a ( $p = 0,046$ ) i FM-a ( $p = 0,026$ ), dok povećanje Z-vrijednosti BMD-a, LBM-a, Z-vrijednosti LBM-a i FM-a prema dobi, spolu i tjelesnoj visini nije bilo statistički značajno ( $p = 0,269$ ,  $p = 0,708$ ,  $p = 0,225$  odnosno  $p = 0,317$ ).

Koštana mineralna gustoća i sastav tijela također su uspoređeni između prepubertetske i ranopubertetske djece (Tanner stadij I-III) te djece u naprednijim pubertetskim stadijima (Tanner stadij IV-V). Prva skupina doživjela je statistički značajno povećanje BMD-a, LBM-a i FM-a ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,035$ ), dok je druga skupina doživjela statistički značajan porast BMD-a, FM-a i Z-vrijednosti FM-a prema dobi, spolu i tjelesnoj visini ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,002$  i  $p = 0,019$  redom), bez statistički značajnog porasta Z-vrijednosti BMD-a prema dobi i spolu, LBM-a i Z-vrijednosti LBM-a prema dobi, spolu i tjelesnoj visini (prikazano u Tablici 11).

**Tablica 11.** *Analiza utjecaja intervencije na mineralnu gustoću kostiju i sastav tijela. Vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost  $\pm$  SD, korigirana za dob\* i spol<sup>o</sup>.*

	CD (n=22)* °			UC i IBD-U (n=20)* °		
	Prije intervencije	Nakon intervencije	p-vrijednost	Prije intervencije	Nakon intervencije	p-vrijednost
BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0,945±0,114	1,028±0,124	<0,001	0,950±0,158	0,967±0,165	0,001
BMD, Z-vrijednost prema dobi i spolu	-0,35±0,91	0,50±1,04	0,017	-0,32±0,86	-0,31±0,94	0,641
LBM (kg)	38,35±7,09	43,48±8,16	<0,001	35,3±9,8	35,52±11,39	0,801
LBM, Z-vrijednost prema dobi, spolu i tjelesnoj visini	-1,45±1,23	-0,44±1,26	0,083	-1,98±1,26	-2,12±1,63	0,199
FM (kg)	17,37±7,43	19,03±7,49	0,002	15,11±6,66	15,71±6,73	0,072
FM, Z-vrijednost prema dobi, spolu i tjelesnoj visini	-0,21±1,10	-0,12±0,98	0,030	-0,55±0,97	-0,5±0,95	0,570
	Dječaci (n=25)*			Djevojčice (n=17)**		
	Prije intervencije	Nakon intervencije	p-vrijednost	Prije intervencije	Nakon intervencije	p-vrijednost
BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0,968±0,141	1,016±0,140	<0,001	0,917±0,123	0,935±0,141	0,046
BMD, Z-vrijednost prema dobi i spolu	-0,28±0,75	-0,17±0,86	0,043	-0,42±1,05	-0,39±1,14	0,269
LBM (kg)	39,71±9,07	42,76±9,53	<0,001	32,77±5,70	32,39±7,82	0,708
LBM, Z-vrijednost prema dobi,	-1,63±0,96	-1,54±0,96	0,126	-1,80±1,64	-1,96±2,04	0,225

spolu i tjelesnoj visini						
FM (kg)	14,66±7,79	15,93±7,87	<b>0,006</b>	18,54±5,30	19,49±5,83	<b>0,026</b>
FM, Z-vrijednost prema dobi, spolu i tjelesnoj visini	-0,42±1,17	-0,24±1,08	0,079	-0,32±0,86	-0,27±0,87	0,317
	<b>Tanner I-III (n=23)</b>			<b>Tanner IV-V (n=19)</b>		
	<b>Prije intervencije</b>	<b>Nakon intervencije</b>	<b>p-vrijednost</b>	<b>Prije intervencije</b>	<b>Nakon intervencije</b>	<b>p-vrijednost</b>
BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0,899±0,119	0,939±0,146	<b>&lt;0,001</b>	1,009±0,122	1,028±0,131	<b>0,001</b>
BMD, Z-vrijednost prema dobi i spolu	-0,27±0,97	-0,21±1,07	0,120	-0,39±0,79	-0,31±0,89	0,096
LBM (kg)	34,85±9,04	37,09±10,02	<b>&lt;0,001</b>	39,39±7,42	39,89±10,20	0,667
LBM, Z-vrijednost prema dobi, spolu i tjelesnoj visini	-1,49±1,54	1,54±1,85	0,719	-1,95±0,87	-1,89±0,99	0,519
FM (kg)	17,08±8,33	18,15±8,93	<b>0,035</b>	15,42±5,54	16,64±5,02	<b>0,002</b>
FM, Z-vrijednost prema dobi, spolu i tjelesnoj visini	-0,01±0,97	0,02±1,94	0,748	-0,77±0,98	-0,53±0,87	<b>0,019</b>

*P-vrijednosti izračunate su t-testom uparenog uzorka. Kratice: BMD- mineralna gustoća kosti; CD- Crohnova bolest; FM-masna masa; LBM-mišićno-koštana/krta masa; IBD-U-neklasificirana kronična upalna bolest crijeva; SD- standardna devijacija; UC- ulcerozni kolitis.*

Regressijski modeli ukazuju kako nijedan od istraženih čimbenika (dob u trenutku postavljanja dijagnoze, trajanje bolesti, stupanj pubertetskog razvoja, uporaba biološke terapije, uporaba EEN-a, kumulativna doza kortikosteroidne terapije i kirurško liječenje) nije bio povezan s povećanjem BMD-a i Z-vrijednosti LBM-a prema dobi, spolu i tjelesnoj visini.

Valja napomenuti kako su ispitanici u prosjeku konzumirali  $1993 \pm 704$  kcal/dan u vrijeme uključenja u studiju, te  $1946 \pm 503$  kcal/dan na kraju razdoblja intervencije, bez otkrivene statističke promjene u dnevnom unosu kalorija ( $p = 0,995$ ). Slično tome, dnevni unos bjelančevina, kalcija i fosfora nije se statistički značajno promijenio tijekom razdoblja ispitivanja ( $p = 0,309$ ,  $p = 0,851$  odnosno  $p = 0,206$ ), dok se dnevni unos kolekalciferola statistički značajno smanjio s  $22,5 \pm 28,7$   $\mu\text{g/dan}$  na  $15,2 \pm 21,7$   $\mu\text{g/dan}$  ( $p = 0,020$ ). Nije utvrđena korelacija između Z-vrijednosti BMD-a i postotka zadovoljenih dnevnih energetske potrebe (koeficijent  $-0,103$ ,  $p = 0,517$ ), apsolutnog unosa bjelančevina (koeficijent  $0,020$ ,  $p = 0,898$ ), kalcija (koeficijent  $0,067$ ,  $p = 0,674$ ), fosfora (koeficijent  $0,066$ ,  $p = 0,676$ ) i kolekalciferola (koeficijent  $0,019$ ,  $p = 0,904$ ) ni dostignutog postotka preporučenog dnevnog unosa bjelančevina (koeficijent  $0,015$ ,  $p = 0,924$ ), kalcija (koeficijent  $0,072$ ,  $p = 0,650$ ), fosfora (koeficijent  $0,066$ ,  $p = 0,676$ ) i kolekalciferola (koeficijent  $0,019$ ,  $p = 0,904$ ) za zdravu djecu iste dobi i spola. Nadalje, nije utvrđena korelacija između Z-vrijednosti LBM-a i postotka zadovoljenih dnevnih energetske potrebe (koeficijent  $-0,198$ ,  $p = 0,209$ ), apsolutnog unosa bjelančevina (koeficijent  $0,022$ ,  $p = 0,891$ ), kalcija (koeficijent  $0,022$ ,  $p = 0,889$ ), fosfora (koeficijent  $0,086$ ,  $p = 0,586$ ) i kolekalciferola (koeficijent  $0,022$ ,  $p = 0,445$ ) ni dostignutog postotka preporučenog dnevnog unosa bjelančevina (koeficijent  $0,100$ ,  $p = 0,529$ ), kalcija (koeficijent  $0,034$ ,  $p = 0,832$ ), fosfora (koeficijent  $0,086$ ,  $p = 0,586$ ) i kolekalciferola (koeficijent  $-0,121$ ,  $p = 0,445$ ) za zdravu djecu iste dobi i spola.

### 5.C.3. Učinak 24-tjednog programa tjelovježbe umjerenog intenziteta na aktivnost kronične upalne bolesti crijeva

Svi ispitanici ostali su u stabilnoj kliničkoj remisiji tijekom cijelog sudjelovanja u studiji (ukupno 26 tjedna), definiranoj kao wPDCAI <12,5 u bolesnika s CD-om te PUCAI <10 u bolesnika s UC-om i neklasificiranim IBD-om. Zabilježen je porast vrijednosti CRP-a koji, premda statistički značajan, nije od kliničke važnosti. Druge statistički značajne promjene u laboratorijskim nalazima prije i po završetku intervencije nisu zabilježene. Navedeno je prikazano u Tablici 12.

**Tablica 12.** Usporedba laboratorijskih nalaza ispitanika prije i nakon intervencije.

Vrijednosti su izražene kao postotak i kao srednja vrijednost  $\pm$  SD, korigirana za dob i spol.

	Prije intervencije	Nakon intervencije	p-vrijednost
C-reaktivni protein (mg/L)	1,6 $\pm$ 2	3,7 $\pm$ 6,4	<b>0,028</b>
Sedimentacija eritrocita (mm/h)	8,2 $\pm$ 6,9	9,9 $\pm$ 10,5	0,391
Hemoglobin (g/L)	133 $\pm$ 14	134 $\pm$ 17	0,238
Trombociti ( $10^9/L$ )	290,8 $\pm$ 66,9	292,8 $\pm$ 69,8	0,577
Leukociti ( $10^9/L$ )	6,4 $\pm$ 2,1	6,8 $\pm$ 2,1	0,105
Albumin (g/L)	44,1 $\pm$ 2,4	44,3 $\pm$ 3,4	0,372
Fekalni kalprotektin ( $\mu$ g/L)	445,7 $\pm$ 620,4	570,2 $\pm$ 690,6	0,239

P-vrijednosti su izračunate t-testom uparenog uzorka. SD-standardna devijacija.

### 5.C.4. Učinak 24-tjednog programa tjelovježbe umjerenog intenziteta na kvalitetu života povezanu sa zdravljem

Vrijedi ponoviti kako veći ostvareni rezultat na IMPACT III upitniku odražava veću kvalitetu života povezanu sa zdravljem. Prema rezultatima IMPACT III upitnika ispitanici su iskusili poboljšanje kvalitete života povezanu sa zdravljem, ali bez dostignute razine statističke značajnosti; s porastom prosječnog rezultata sa 147,56 $\pm$ 2,73 na 149,59 $\pm$ 2,77 (p=0,106). Među potkategorijama IMPACT III upitnika također nisu primijećena statistički značajna poboljšanja (prikazano u Tablici 13). Detaljnija analiza rezultata upitnika prije i

nakon intervencije, u ovisnosti o podtipu kronične upalne bolesti crijeva, prikazana je u Tablici 14.

Djeca i adolescenti s UC-om i neklasificiranim IBD-om, za razliku od onih s CD-om, postigla su statistički značajno poboljšanje rezultata IMPACT III upitnika (sa  $149,1 \pm 13,2$  na  $154,3 \pm 11,7$ ,  $p=0,023$ ). Nisu zamijećene značajne promjene u rezultatima IMPACT III kod dječaka prije i nakon intervencije (od  $152,5 \pm 10,5$  do  $154,8 \pm 11,9$ ,  $p=0,266$ ) niti kod djevojčica prije i nakon intervencije (od  $140,5 \pm 22,7$  do  $142,2 \pm 22,1$ ,  $p=0,556$ ).

**Tablica 13.** Usporedba ukupnog rezultata IMPACT III upitnika i njegovih potkategorija prije i nakon intervencije. Vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost  $\pm$  SD.

	Prije intervencije	Poslije intervencije	p-vrijednost
<b>IMPACT III</b>			
Ukupni rezultat (35 pitanja, 35-175)	147,6 $\pm$ 2,7	148,6 $\pm$ 2,8	0,106
Crijevni simptomi (7 pitanja, 7-45)	30,1 $\pm$ 0,6	30,6 $\pm$ 0,7	0,068
Sistemska slabost (3 pitanja, 3-15)	11,6 $\pm$ 0,3	11,9 $\pm$ 0,3	0,239
Emocionalna narušenost (7 pitanja, 7-45)	29,2 $\pm$ 0,8	29,7 $\pm$ 0,8	0,254
Socijalna/funkcijska nesposobnost (12 pitanja, 12-60)	52,3 $\pm$ 0,9	52,9 $\pm$ 0,9	0,415
Tjelesna slika (3 pitanja, 3-15)	11,7 $\pm$ 0,4	11,8 $\pm$ 0,4	0,471
Dijagnostički testovi/ liječenje (3 pitanja, 3-15)	12,7 $\pm$ 2,8	12,6 $\pm$ 2,6	0,828

P-vrijednosti su izračunate t-testom uparenog uzorka. Kratice: SD-standardna devijacija.

**Tablica 14.** Analiza utjecaja intervencije na kvalitetu života povezanu sa zdravljem u različitim podskupinama ispitanika. Vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost  $\pm$  SD, korigirana za dob i spol.

	<b>CD (n=22)</b>			<b>UC i IBD-U (n=20)</b>		
	Prije intervencije	Nakon intervencije	p-vrijednost	Prije intervencije	Nakon intervencije	p-vrijednost
<b>IMPACT III</b>	146,1 $\pm$ 21	145,1 $\pm$ 21,3	0,679	149,1 $\pm$ 13,2	154,3 $\pm$ 11,7	<b>0,023</b>
	<b>Dječaci (n=25)</b>			<b>Djevojčice (n=17)</b>		
	Prije intervencije	Nakon intervencije	p-vrijednost	Prije intervencije	Nakon intervencije	p-vrijednost
<b>IMPACT III</b>	152,5 $\pm$ 10,5	154,8 $\pm$ 11,9	0,266	140,5 $\pm$ 22,7	142,2 $\pm$ 22,1	0,559

*P-vrijednosti su izračunate t-testom uparenog uzorka. Kratice: CD- Crohnova bolest; IBD-U- neklasificirana kronična upalna bolest crijeva; SD-standardna devijacija; UC-ulcerozni kolitis.*

Pri inicijalnim mjerenjima, rezultat IMPACT III upitnika je negativno korelirao sa vremenom provedenim u sjedilačkim oblicima ponašanja (koeficijent -0,351,  $p=0,031$ ). Vrijeme sudionika provedeno u tjelesnoj aktivnosti niskog intenziteta pozitivno je koreliralo s ukupnim rezultatom IMPACT III upitnika (koeficijent 0,398,  $p=0,013$ ) i određenim potkategorijama upitnika: crijevni simptomi (koeficijent 0,339,  $p=0,037$ ), sistemska slabost (koeficijent 0,544,  $p < 0,001$ ), socijalna/funkcijska nesposobnost (koeficijent 0,359,  $p=0,027$ ) i tjelesna slika (koeficijent 0,322,  $p=0,049$ ). Također, vrijeme provedeno u tjelesnoj aktivnosti umjerenog do snažnog intenziteta je pozitivno koreliralo s potkategorijom sistemska slabost (koeficijent 0,364,  $p=0,025$ ). Nakon završetka intervencije, rezultat IMPACT III upitnika pozitivno je korelirao s vremenom provedenim u tjelesnoj aktivnosti umjerenog do snažnog intenziteta (koeficijent 0,329,  $p=0,047$ ).

#### **5.C.5. Učinak 24-tjednog programa tjelovježbe umjerenog intenziteta na kasniju tjelesnu aktivnost**

Nisu zabilježene značajne promjene u dnevnim obrascima tjelesne aktivnosti kod ispitanika prije i po završetku strukturiranog programa vježbanja umjerenog intenziteta.

Navedeno je prikazano u Tablici 14. Srednja vrijednost PAQ-C/PAQ-A upitnika porasla je s  $2,2 \pm 0,6$  na  $2,4 \pm 0,6$ , no navedena pozitivna promjena nije dosegla razinu statističke značajnosti ( $p=0,213$ ).

Nisu otkrivene statistički značajne promjene u ukupnom vremenu provedenom u tjelesnoj aktivnosti, vremenu provedenom u tjelesnoj aktivnosti niskog intenziteta niti u vremenu provedenom u tjelesnoj aktivnosti umjerenog do snažnog intenziteta ( $p = 0,402$ ,  $p = 0,437$  i  $p = 0,866$ ), detektiranim pomoću triosnog akcelerometra.

Po završetku intervencije, osmero ispitanika (19%, naspram inicijalnih šestoro ispitanika, odnosno 14,2%) pridržavalo se preporuke SZO-a o svakodnevnom bavljenju tjelesnom aktivnošću umjerenog do snažnog intenziteta u trajanju od 60 minuta [162]. U sklopu završnog mjerenja, ponovljena je procjena mišićne snage i izdržljivosti koja ukazuje na to da su ispitanici statistički značajno povećali svoju tjelesnu spremnost do završetka razdoblja istraživanja (prikazano u Tablici 15).



**Tablica 15.** Analiza utjecaja intervencije na kasnije bavljenje tjelesnom aktivnošću te na mišićnu snagu i jakost. Vrijednosti su izražene kao broj (postotak) i srednja vrijednost  $\pm$  SD, korigirana za dob i spol.

	Prije intervencije	Poslije intervencije	p-vrijednost
PAQ-C/PAQ-A rezultat (1-5)	2,2 $\pm$ 0,6	2,4 $\pm$ 0,6	0,213
Ukupna tjelesna aktivnost (PA) (min/dan)	240,5 $\pm$ 104,4	204,9 $\pm$ 122	0,164
Tjelesna aktivnost niskog intenziteta (LPA) (min/dan)	201,5 $\pm$ 72,5	186,7 $\pm$ 86,3	0,416
Tjelesna aktivnost umjerenog do snažnog intenziteta (MVPA) (min/dan)	45,2 $\pm$ 48,2	40,9 $\pm$ 34,7	0,658
Ispunjene preporuke SZO-a za tjelesnu aktivnost* (%)	68,2 $\pm$ 79,5	60 $\pm$ 58,7	0,595
Sjedilačko vrijeme (min/dan)	819,9 $\pm$ 201,5	906,3 $\pm$ 281,5	0,124
Čučanj bez opterećenja (broj ponavljanja/30s)	19,3 $\pm$ 5,8	21 $\pm$ 6,5	<b>0,024</b>
Zaklon trupa u ležanju (broj ponavljanja/30s)	27,4 $\pm$ 12,1	38,3 $\pm$ 16,1	<b>&lt;0,001</b>
Podizanje trupa u sjed iz ležanja pogrčenim nogama („trbušnjak”) (broj ponavljanja/30s)	17,4 $\pm$ 6,7	24,6 $\pm$ 7,6	<b>&lt;0,001</b>
Sklek (broj ponavljanja/30s)	22,1 $\pm$ 4,9	24,9 $\pm$ 6,2	<b>&lt;0,001</b>
Izdržaj (s)	81 $\pm$ 46,3	114,34 $\pm$ 74,1	<b>&lt;0,001</b>

CD- Crohnova bolest; IBD-U- neklasificirana kronična upalna bolest crijeva; LPA- tjelesna aktivnost niskog intenziteta; MVPA- tjelesna aktivnost umjerenog do snažnog intenziteta; PA- tjelesna aktivnost, PAQ-A- Upitnik o tjelesnoj aktivnosti za adolescente; PAQ-C- Upitnik o tjelesnoj aktivnosti za djecu SD-standardna devijacija; SZO- Svjetska zdravstvena organizacija; UC-ulcerozni kolitis. \*Preporuke Svjetske zdravstvene organizacije za tjelesnu aktivnost [162].

#### 5.D. Pridržavanje programa tjelovježbe i neželjeni događaji

Pridržavanje programa tjelovježbe definirano je kao vježbanje najmanje tri puta tjedno tijekom 26-tjednog razdoblja intervencije, a 36 (86%) sudionika studije završilo je više od 75% očekivanih treninga. Samo je jedan sudionik odustao od daljnjeg sudjelovanja u istraživanju prije dovršetka intervencije, a kao razlog odustajanja naveo je povećanu razinu stresa zbog pandemije COVID-19 i zagrebačkog potresa u ožujku 2020. Nisu zabilježeni neželjeni događaji.

## 6. RASPRAVA

### 6.A. Opći cilj

#### Tjelesna aktivnosti i poremećaj mišićno-koštane mase

Prvi značajan znanstveni doprinos ovog istraživanja je opis visoke pozitivne korelacije između vremena provedenog u tjelesnoj aktivnosti umjerenog do snažnog intenziteta (MVPA) i Z-vrijednosti BMD-a prema dobi i spolu te Z-vrijednosti LBM-a prema dobi, spolu i tjelesnoj visini.

Tijekom rasta, posljedično modeliranju kostiju i zbivanjima u pločama rasta dugih kosti, dolazi do povećanja mase i duljine kostiju te promjene oblika kostiju. Osim toga, prisutno je i remodeliranje, pregradnja kostiju, kao odgovor na mehanički stres i/ili traumu [163]. Kronične upalne bolesti crijeva imaju jedinstven učinak na metaboličku aktivnost kostiju, uspoređujući procese linearnog rasta, modeliranja i remodeliranja koštanog tkiva, što se ogleda i u činjenici da biomarkeri ovih procesa u oboljelih iznose tek 30-50% normalnih koncentracija u krvi [164]. U 42 ispitanika studije, u trenutku uključanja u istu, njih desetero (24%) imalo je koštanu dob nižu od kronološke dobi, dok je njih osmero (19%) imalo smanjenu koštanu mineralnu gustoću, definiranu kao Z-vrijednost BMD-a prema dobi i spolu  $< -1,0$  [163]. Nijedan od ispitanika nije zadovoljio kriterije ISCD-a za dijagnozu osteoporoze (dijagnostički kriteriji obuhvaćaju anamnestički podatak o klinički značajnom prijelomu uz Z-vrijednost BMD-a prema dobi i spolu  $< -2,0$ ) [165].

Nadalje, pri uključanju ispitanika u studiju, Z-vrijednosti LBM-a bile su bitno niže od Z-vrijednosti FM-a. Srednja vrijednost Z-vrijednosti FM-a prema dobi, spolu i tjelesnoj visini iznosila je  $-0,33 \pm 1,1$ , dok je srednja vrijednost Z-vrijednosti LBM-a vrijednosti prema dobi, spolu i tjelesnoj visini iznosila  $-1,7 \pm 1,2$ . Takav međudodnos jasno govori u prilog postojanja poremećaja sastava tijela. Dok rezultati meta-analize koja je obuhvatila 1123 pedijatrijska

bolesnika s IBD-om ukazuju na to kako 93,6% bolesnika s CD-om i 47,7% bolesnika s UC-om ima deficit mišićno-koštane mase [73], rezultati ovog istraživanja ukazuju na to kako se BMD i drugi parametri sastava tijela ne razlikuju statistički značajno između ispitanika s CD-om i ispitanika s UC-om i neklasificiranim IBD-om.

Procijenjeno prosječno vrijeme koje su ispitanici provodili u tjelesnoj aktivnosti umjerenog do snažnog intenziteta (MVPA) iznosilo je  $45,2 \pm 48,19$  min/dan, dok je srednja vrijednosti rezultata PAQ-C/PAQ-A upitnika iznosila  $2,24 \pm 0,59$ . Kako je ranije navedeno, postoji pozitivna korelacija između rezultata PAQ-C/PAQ-A upitnika i vremena provedenog u tjelesnoj aktivnosti umjerenog do snažnog intenziteta. Prema dostupnoj literaturi, analiza krivulje osjetljivosti (engl. *receiver operating characteristic curve*, *ROC curve*) pokazuje kako PAQ-C/PAQ-A rezultat veći od 2,73 odgovora dnevnoj tjelesnoj aktivnosti umjerenog do snažnog intenziteta duljoj od 60 minuta [166]. Samo šestero ispitanika (14,2%) pridržavalo se preporuke SZO-a o svakodnevnom bavljenju tjelesnom aktivnošću umjerenog do snažnog intenziteta u trajanju od 60 minuta [162]. Prethodno objavljene studije utvrdile su da se djeca s IBD-om manje bave tjelesnom aktivnošću u odnosu na svoje zdrave vršnjake [84, 100, 101]. Vanhelst i sur. izvijestili su kako prosječno dnevno vrijeme provedeno u MVPA-u za djecu s IBD-om, bez obzira na aktivnost bolesti, iznosi 45 minuta, pri čemu je samo petero od 84 uključena ispitanika (6%) slijedilo ranije spomenute smjernice [101]. Nedavno objavljena studija o tjelesnoj aktivnosti pedijatrijskih IBD bolesnika ukazuje kako bolesnici u remisiji provode više vremena u MVPA-u od onih s aktivnom bolešću, a manje od svojih zdravih vršnjaka [84].

Visoka pozitivna korelacija između vremena provedenog u tjelesnoj aktivnosti umjerenog do snažnog intenziteta (MVPA) i Z-vrijednosti BMD-a prema dobi i spolu te Z-vrijednosti LBM-a prema dobi, spolu i tjelesnoj visini, u skladu je s mehanostatskom teorijom, koji su opisali Frost i Schonau [102]. Prema navedenoj teoriji, mišić i kost čine

neodvojivu jedinicu. Koštana snaga zbroj je ukupnog mineralnog sadržaja kostiju, koštane mineralne gustoće, oblika i duljine kostiju te same mikroarhitekture koštanog tkiva (odnosa trabekularne i kortikalne kosti). Kako bi se dostigla primjerena koštana snaga (pri kojoj uobičajena, ponavljana opterećenja ne uzrokuju oštećenje, odnosno prijelom kosti), na razini koštanog tkiva neprestano se odvijaju složeni procesi modeliranja i remodeliranja koštanog tkiva. Djelovanje osteoblasta i osteoklasta je izloženo nizu čimbenika (genetski, nutritivni, hormonski i drugi humoralni čimbenici). Ipak, mehanička opterećenja koja silama naprezanja, vlaka i tlaka, djeluju na kost, modificiraju spomenute mehanizme i utječu na ove stanice u vremenu i anatomskom prostoru. Uslijed neučinkovitog sustava poluge, u prosjeku je potrebno dva kiloponda (kilograma snage) mišića za pomak jednog kilograma tjelesne mase u zemaljskim uvjetima. Najveće mehaničko opterećenje kosti posljedica je mišićnih kontrakcija, a ne same tjelesne mase [167]. Tjelesne aktivnosti niskog intenziteta koje se izvode do iscrpljenosti povećavaju izdržljivost mišića, ali ne i snagu kostiju. Nasuprot njima, tjelesne aktivnosti umjerenog do snažnog intenziteta, poput vježbi snage ili sportova koji uključuju nagle promjene smjera i ubrzanja tijela, značajno više opterećuju kosti. Iz navedenog proizlazi kako je tjelesna aktivnost umjerenog do snažnog intenziteta jedan od najučinkovitijih načina stjecanja mišićno-koštane mase [102].

U djece, porast tjelesne i mišićne mase te porast mišićne snage dovode do povećanog opterećenja kostiju što za posljedicu ima povećanje koštane mase. Rezultati longitudinalne studije na 173 ispitanice i 136 ispitanika u dobi 9 do 20 godina ukazuju na to kako u djece u pubertetu nakupljanje nemasnog tkiva prethodi nakupljanju koštanog kalcija, što potvrđuje tezu da razvoj mišića pokreće razvoj kostiju [168]. Meta-analiza sastava tijela zdrave djece i adolescenata zaključila je da je doprinos LBM-a koštanoj masi i snazi značajno veći od doprinosa FM-a, dok veći relativni udio FM može imati negativne učinke na porast koštane mase tijekom faze rasta i razvoja [169]. U prilog neraskidive veze koštane mineralne gustoće

(kao mjere koštane snage) i sastava tijela govori i podatak kako je multivarijatna logistička regresijska analiza za BMD, LBM i ITM pokazala da niti jedan od ovih čimbenika nije neovisno povezan s vremenom provedenim u MVPA-u.

Ispitanici s CD-om su naspram ispitanika s UC-om i neklasificiranom formom IBD-a provodili statistički značajno više vremena u sjedilačkim oblicima ponašanja. Sjedilački način života je povezan sa štetnim učincima na zdravlje. U sustavnom pregledu o utjecaju sjedilačkog načina života na zdravlje kostiju djece, adolescenata i odraslih, objavljenom 2017. godine, opisana je negativna povezanost vremena provedenog u sjedilačkim oblicima ponašanja i koštanih parametara donjih ekstremiteta u djece školske dobi, neovisno o vremenu provedenom u MVPA-u [170]. Dulja i češća vremenska razdoblja provedena u sjedilačkim aktivnostima, poput gledanja televizije i/ili korištenja računala, također su povezana s nepovoljnim sastavom tijela u školske djece [171].

Nadalje, rezultati istraživanja pokazuju kako je kumulativna doza kortikosteroida u negativnoj korelaciji s LBM-om, ali bez značajne korelacije s BMD-om. Podaci o utjecaju kortikosteroidne terapije na zdravlje kostiju u djecu s IBD-om su proturječni [82, 100, 172-175]. Poznato je kako liječenje visokim dozama kortikosteroida ima značajan katabolički učinak na mišiće te u djece s IBD-om može dugoročno utjecati na stjecanje mišićne mase [176]. Kortikosteroidi svoj negativan učinak na mišiće ispoljavaju dvojako: smanjenjem ukupne mišićne mase te smanjenjem mišićne snage. Do navedenog dolazi uslijed smanjene sinteze proteina te aktivacijom proteolitičkih puteva, prvenstveno uslijed povećanog stvaranja miostatina, što za posljedicu ima razgradnju miofibrilarnih proteina i proteina izvanstaničnog matriksa [177]. Djelovanje kortikosteroida na koštano tkivo obilježeno je ranom aktivacijom osteoklasta, što za posljedicu ima ubrzanu razgradnju trabekularne kosti, te odgođenom i kontinuiranom redukcijom aktivnosti osteoblasta, što dovodi do sporog i kontinuiranog gubitka kortikalne kosti [178]. Produljena kortikosteroidna terapija može odgoditi rast i

sazrijevanje kostiju [179]. Međutim, u djece s IBD-om, utjecaj izloženosti kortikosteroidima na zdravlje kostiju i sastav tijela višestruk je i daleko nadilazi izravni učinak primijenjenog lijeka na tkivo. Korištenje kortikosteroida koje dovodi do smanjenja sistemske upale može *de facto* neutralizirati negativne učinke spomenute upale i zaustaviti gubitak mišićno-koštane mase. Nadalje, viša kumulativna doza kortikosteroida također može biti biljeg teže bolesti koja po svojoj prirodi ima izraženiji negativan utjecaj na zdravlje kostiju i sastav tijela. Vjerojatno je da su temeljni procesi bolesti, težina i trajanje bolesti i uporaba kortikosteroidne terapije u složenom međudjelovanju koje za posljedicu ima opažene nedostatke u ovoj populaciji [85].

Sve više pozornosti se pridaje učincima biološke terapije na zdravlje kostiju. Odnos utjecaja biološke terapije na linearni rast i koštanu mineralnu gustoću je kompleksan. Postojeći znanstveni dokazi sugeriraju da su klinički odgovor na liječenje i dob započinjanja liječenja presudni za poboljšanje linearnog rasta i BMD-a tijekom terapije infliksimabom [147]. U danom trenutku, u dostupnoj literaturi, ne postoje podaci o utjecaju biološke terapije na sastav tijela.

Statističkom obradom podataka utvrđeno je kako su ispitanici oboljeli od UC-a i neklasificiranog IBD-a unosili statistički značajno manje bjelančevina i kalcija od ispitanika oboljelih od CD-a. Vrijedi napomenuti kako nije pronađena korelacija između Z-vrijednosti BMD-a prema dobi i spolu i Z-vrijednosti LBM-a prema dobi, spolu i tjelesnoj visini te ukupnog unosa bjelančevina, kalcija niti kolekalciferola. Nadalje, kod ispitanika nije pronađena korelacija između Z-vrijednosti BMD-a i LBM-a i dostignutog postotka preporučenog dnevnog unosa bjelančevina, kalcija i kolekalciferola za zdravu djecu iste dobi i spola.

## **6.B. Specifični ciljevi**

### **6.B.1. Utjecaj tjelesne aktivnosti na mišićno-koštanu masu**

Ovo ispitivanje je prva intervencijska studija kojom je procijenjen utjecaj 24-tjednog programa tjelovježbe umjerenog intenziteta na BMD i sastav tijela u djece s IBD-om u kliničkoj remisiji. Ispitanici su iskusili statistički značajno poboljšanje apsolutne vrijednosti BMD-a te Z-vrijednosti BMD-a prema dobi i spolu. Također, zabilježen je prosječan porast LBM-a za 1,66 kg.

Kao što je ranije opširnije opisano, broj studija o utjecaju strukturiranih programa tjelovježbe na sastav tijela oboljelih od IBD-a razmjerno je malen, te je mahom riječ o studijama koje su provedene kod odraslih ispitanika. U prvoj studiji, iz 1997. godine, uključeno je 117 bolesnika s CD-om koji su sudjelovali u 12-mjesečnom programu tjelovježbe niskog intenziteta. U usporedbi s kontrolnom skupinom ostvarili su veći porast BMD-a, ali navedeni rezultat nije bio statistički značajan [110]. Kasnije, 2019. godine, objavljena je studija u kojoj je sudjelovalo 20 odraslih pacijenata s IBD-om u kliničkoj remisiji. Strukturirani program tjelovježbe u trajanju 8 tjedana uključivao je aerobne i treninge snage, a kod ispitanika je zamijećeno statistički značajno poboljšanje sastava tijela - ispitanici su u prosjeku izgubili 2,1% masne mase, te je pritom zabilježeno povećanje mišićno-koštane mase za prosječno 1,59 kg [111]. Nadalje, strukturirani program tjelovježbe u trajanju šest mjeseci, temeljen na MVPA-u, doveo je statistički značajnog poboljšanja BMD-a i mišićne snage i izdržljivosti kod 47 bolesnika s CD-om u remisiji [112].

Kod ispitanika ovog istraživanja, prije i po završetku 24-tjednog strukturiranog programa tjelovježbe umjerenog intenziteta, došlo je do povećanja ukupne tjelesne mase, pri čemu je LBM porastao za prosječno 1,66 kg, a FM za 1,2 kg. Zabilježeno je i statistički značajno povećanje BMD-a te Z-vrijednosti BMD-a prema dobi i spolu. Zabilježeni porast Z-vrijednosti LBM-a prema dobi, spolu i tjelesnoj visini nije dostigao prag statističke

značajnosti. Porast Z-vrijednost FM-a prema dobi, spolu i tjelesnoj visini nije bio praćen značajnom promjenom relativnog udjela FM-a. Z-vrijednosti LBM-a prema dobi, spolu i tjelesnoj visini i Z-vrijednosti BMD-a prema na dobi i spolu bile su u pozitivnoj korelaciji. Prema mehanostatskoj teoriji, porast mišićno-koštane mase posljedica je ponavljanih i progresivno snažnijih kontrakcija mišićnih vlakana koje se prenose na hvatišta skeletnih mišića te na kost. Navedeno dovodi do povećanja mišićne mase, te posljedično do povećanja koštane mase [102].

Ispitanici s Crohnovom bolešću doživjeli su statistički značajno povećanje BMD-a, Z-vrijednosti BMD-a prema dobi i spolu, LBM-a, FM-a i Z-vrijednosti FM-a prema dobi, spolu i tjelesnoj visini, dok su bolesnici s ulceroznim kolitisom i neklasificiranom kroničnom upalnom bolešću crijeva postigli isključivo statistički značajno poboljšanje BMD-a. Tek je jedna intervencijska studija provedena u odraslih bolesnika s IBD-om uključila bolesnike s različitim podtipovima bolesti, ali se autori iste nisu osvrnuli na moguće različite učinke programa tjelovježbe kod ispitanika s CD-om te onih s UC-om i neklasificiranim IBD-om [111]. U pedijatrijskoj populaciji, tek su dvije studije, koristeći metodu dvoenergetske apsorpcionometrije X-zraka u svrhu procjene BMD-a i sastava tijela, opisale ovisnost poremećaja mišićno-koštane mase o podtipu kronične upalne bolesti crijeva [180, 181]. Boot i suradnici su 1998. godine objavili studiju u koju je bilo uključeno 55 ispitanika (22 djece s CD-om te 33 djece s UC-om, u dobi 4 do 18 godina). Ispitanici s CD-om imali su statistički značajno niže Z-vrijednosti BMD-a u odnosu na bolesnike s UC-om, čak i po korekciji za primljenu kumulativnu dozu kortikosteroida [180]. Rezultati finske studije, u kojoj je sudjelovalo 80-ero djece i mladih s IBD-om (51 ispitanika s UC-om, 26 s CD-om, 3 s neklasificiranim IBD-om, u dobi 5-20 godina), ukazuju na višu prevalenciju kašnjenja koštane za kronološkom dobi u pacijenata s CD-om te posljedično značajno niže Z-vrijednosti BMD-a prema dobi i spolu za kronološku dob u pacijenata s CD-om. Također, Z-



vrijednosti FM-a bile su niže u oboljelih od CD-om u odnosu na oboljele od UC-a, dok isto nije vrijedilo za LBM [181]. U istraživanju, u kojemu je korišten periferni kvantitativni CT, a u koje je uključeno 143 djece s IBD-om (98 djece s CD-om, 45 s UC-om, prosječne dobi  $13,9 \pm 3,5$  godine), također nije pronađena značajna razlika u LBM-u između podtipovima kroničnih upalnih bolesti crijeva [182].

Ispitanici s UC-om i neklasificiranim IBD-om primili su više kumulativne doze kortikosteroida prije uključivanja u studiju u odnosu na ispitanike s CD-om (uz napomenu kako navedena razlika nije dosegla prag statističke značajnosti). Poznato je kako liječenje visokim dozama kortikosteroida može dugoročno utjecati na stjecanje mišićne mase [176], a statističkom analizom je utvrđeno i kako je kumulativna doza primijenjene kortikosteroidne terapije u negativnoj korelaciji sa Z-vrijednosti LBM-a. Moguće je stoga teoretizirati da se u danom scenariju, u ispitanika s UC-om i neklasificiranim IBD-om, nakupljanje mišićne mase, unatoč redovitoj strukturiranoj tjelovježbi, odvijalo manje uspješno uslijed dugotrajnih nepovoljnih učinaka ranije primijenjenog liječenja.

Ispitanici su postigli statistički značajno poboljšanje BMD-a, Z-vrijednosti BMD-a, LBM-a i FM-a, dok su ispitanice postigle značajan porast BMD-a i FM-a, dok povećanje Z-vrijednosti BMD-a, LBM-a, Z-vrijednosti LBM-a i FM-a nije bilo statistički značajno. U skupini predpubertetske i ranopubertetske djece (Tanner stadij I-III) došlo je do statistički značajnog povećanja BMD-a, LBM-a i FM-a, dok su kod djece u naprednijim pubertetskim stadijima (Tanner stadij IV-V), porasli BMD, FM i Z-vrijednosti FM-a prema dobi, spolu i tjelesnoj visini. Rast i razvoj obilježeni su porastom apsolutnih vrijednosti BMD-a, LBM-a i FM-a, stoga opažene promjene u Z-vrijednostima BMD-a prema dobi i spolu, kao i Z-vrijednostima FM-a i LBM-a prema dobi, spolu i visinu imaju presudnu važnost u tumačenju rezultata istraživanja.

Spolni dimorfizam u skromnoj mjeri postoji i prije početka puberteta. Ilustracije radi, u dojenačkom razdoblju, postotak FM-a veći je za 1-3% u ženske naspram muške dojenčadi. Također, muška djeca imaju u prosjeku 0,25 kg više koštano-mišićne mase pri rođenju, odnosno 0,5 kg više koštano-mišićne mase u dobi 12 mjeseci u usporedbi sa ženskom djecom. Tijekom odrastanja, prije nastupa puberteta, apsolutne vrijednosti i relativan udio FM-a i FFM-a ne razlikuju se značajno između dječaka i djevojčica. U kasnijem djetinjstvu, u dobi 10 godina, djevojčice imaju u prosjeku 2 kg više FM-a. Istovremeno, dječaci imaju viši ukupni mineralni sadržaj kostiju te viši BMD, te u prosjeku 1 kg mišićno-koštane mase više [86]. U narednom razdoblju, uslijed spolnog sazrijevanja dječaka i djevojčica, dolazi do punog izražaja spolnog dimorfizma u sastavu tijela. Sam spolni dimorfizam uzrok je i različitom vremenu nastupa ovih promjena u ovisnosti o spolu [183-185]. Tijekom spolnog sazrijevanja, i u djevojčica i u dječaka dolazi do porasta apsolutnih vrijednosti FM-a, ali je porast udjela FM-a značajno sporiji u dječaka, uslijed istovremenog brzog prirasta mišićno-koštane mase. Podaci dobiveni u Felsovoj longitudinalnoj studiji, najvećoj i najdugotrajnijoj studiji o ljudskom rastu i promjenama sastava tijela tijekom životnog vijeka koja je započela 1929. godine u američkoj saveznoj državi Ohio, pokazuju kako se u djevojčica količina FM-a povećava stalnom brzinom, te raste od prosječnih 5,5 kg u dobi 8 godina, na 15 kg u dobi 16 godina. Nakon 16.-te godine stopa prirasta FM-a značajno usporava. Kod dječaka je zabilježen porast s 5,0 kg u dobi 8 godina na 11,0 kg u dobi 14 godina, te kasniji pad na stabilnih 9,0 kg u onih dobi 16 godina i starijih. Nasuprot tome, kod djevojčica i djevojaka bilježi se stabilan porast mišićno-koštane mase do dobi 15 godina, nakon čega apsolutne vrijednosti mišićno-koštane mase ostaju relativno nepromijenjene. Kod dječaka i mladića, mišićno-koštana masa se povećava sve do 18.-te godine, a razdoblje najveće stope prirasta odgovara dobi od 12.-te do 15.-te godine života [185, 186].

Dosad je objavljeno svega pet istraživanja o razlikama u koštanoj mineralnoj gustoći i sastavu tijela između dječaka i djevojčica s CD-om, dok studije na istu temu kod djece s UC-om i neklasificiranim IBD-om nisu objavljene [81-83, 187, 188]. Inicijalno, 2000. godine, Sentongo i sur., objavili su studiju s 132 ispitanika s CD-om, u dobi 5 do 25 godina, čiji rezultati govore u prilog povećanog FM-a u djevojčica i djevojaka naspram muških sudionika studije [188]. Burnham i sur. su u presječnu studiju, objavljenu 2005. godine, uključili 104 bolesnika s CD-om i 233 zdravih kontrola u dobi 4 do 25 godina. Koristeći DEXA, uvidjeli su da djeca i mladi s CD-om imaju značajan deficit mišićno-koštane mase, neovisno o spolu [83]. Rezultati kasnijih studija govorili su u prilog statistički značajno većim deficitima LBM-a i FM-a kod ispitanica pri postavljanju dijagnozi i tijekom dugoročnog praćenja [81, 82, 187]. Posebno se izdvaja istraživanje u koje je bilo uključeno 78 bolesnika s CD-om te 669 zdravih kontrola. U sudionika studije sastav tijela procijenjen je DEXA-om, a rezultati ukazuju na to da je smanjenje udjela i količine mišićno-koštane mase prisutno u djece s Crohnovom bolešću oba spola pri postavljanju dijagnoze, ali da je navedeni deficit izraženiji u pacijentica. U pacijentica je također opisan i deficit FM-a pri postavljanju dijagnoze [81]. Ispitanici iz originalne studije longitudinalno su praćeni, te je zamijećeno kako je spomenuti deficit LBM-a prisutan i tijekom liječenja, i to isključivo u djevojčica, odnosno adolescentica [82].

Prosječni pojedinac steći će 90% konačne mineralne koštane mase do ranih dvadesetih godina, a trećinu te mase akumulirat će tijekom dvije godine najbržeg linearnog rasta. Sustavni pregled o povezanosti objektivno mjerene tjelesne aktivnosti i koštanog zdravlja djece i adolescenata, objavljen 2020. godine, obuhvatio je 40 objavljenih studija (25 presječnih i 15 longitudinalni studija) [189]. Tjelesna aktivnost umjerenog do visokog intenziteta pozitivno utječe na razvoj kostiju. Učinak je veći u dječaka no u djevojčica, najvjerojatnije uslijed bioloških čimbenika poput različitih razina spolnih hormona i hormona

rasta i čimbenika ponašanja (poput tipa tjelesne aktivnosti i vremena provedenog u istoj). Rezultati istraživanja pokazuju kako tjelesna aktivnosti dovodi do statistički značajnog porasta kako BMD-a, tako i LBM-a kod ispitanika u predpubertetskom razdoblju i ranom pubertetu [189]. S obzirom na to da su učinci tjelesne aktivnosti na mišićno-koštanu masu najveći u tom razdoblju, prednost bi trebalo dati što ranijoj intervenciji.

Prije i po završetku strukturiranog programa tjelovježbe, nije došlo do značajnije promjene u dnevnom kalorijskom unosu, unosu bjelančevina, kalcija ni fosfora kod ispitanika. Dnevni unos kolekalciferola je do kraja sudjelovanja u ovom istraživanju statistički značajno pao, no vrijedi napomenuti kako nisu određivane vrijednosti 25-hidroksi vitamina D u krvi. Naposljetku, kako je ranije navedeno, regresijski modeli otkrili su da nijedan od istraženih čimbenika (dob u trenutku postavljanja dijagnoze, trajanje bolesti, stadij puberteta, uporaba biološke terapije, uporaba EEN-a, kumulativna doza kortikosteroida i kirurško liječenje) nije povezan s povećanjem apsolutne i Z- vrijednosti BMD-a i Z- vrijednosti LBM-a prema dobi, spolu i tjelesnoj visini. To potvrđuje da uočena poboljšanja u zdravlju kostiju i sastavu tijela valja pripisati 24-tjednom strukturiranom programu tjelovježbe umjerenog intenziteta.

### **6.B.2. Utjecaj tjelesne aktivnosti na aktivnost kronične upalne bolesti crijeva**

Ovo istraživanje je jedno, od ukupno tri, dosad publicirana istraživanja o utjecaju strukturiranog programa tjelovježbe na tijek i aktivnost IBD-a u pedijatrijskoj populaciji. Kao takvo, predstavlja značajan doprinos oskudnoj znanstvenoj literaturi o utjecaju tjelesne aktivnosti na tijek i aktivnost kroničnih upalnih bolesti crijeva u djece i adolescenata. Svi ispitanici su tijekom trajanja intervencije i neposredno po završetku iste bili u stabilnoj kliničkoj remisiji. Nisu zabilježeni relapsi, a stanje nijednog od ispitanika nije zahtijevalo promjenu, odnosno, eskalaciju medikamentozne terapije niti podvrgavanje kirurškom

liječenju. Nisu zabilježene značajne promjene u laboratorijskim nalazima prije i po završetku intervencije.

Ilustracije radi, prema podacima Nacionalnog registra djece oboljele od kroničnih upalnih bolesti crijeva Republike Hrvatske, osnovanog 2016. godine, tijekom prve godine po postavljanju dijagnoze kronične upalne bolesti crijeva, 41,2% djece s CD-om i 53,9% djece s UC-om doživjelo je jedan ili više relapsa osnovne bolesti koji su zahtijevali eskalaciju terapije [62]. Recentnije, kod tridesetero novodijagnosticirane djece s CD-om, kojima je dijagnoza postavljena u Klinici za dječje bolesti Zagreb, njih 13 (43%) imalo je deficit LBM-a, a vrijednosti ukupne površine paravertebralnih mišića i psoasa bile su statistički značajni čimbenici rizika za relaps bolesti [190].

Smatra se kako je tjelesna aktivnost povezana sa smanjenim rizikom poboljšavanja od IBD-a. Prospektivna kohortna studija koja je provedena kod medicinskih sestara u razdoblju od 1984.-te do 2010.-te godine, obuhvatila je gotovo 200000 žena. U kohorti je zabilježeno 284 slučaja Crohnove bolesti te 363 slučaja ulceroznog kolitisa. Žene koje su provodile najviše vremena u redovitoj tjelesnoj aktivnosti (ekvivalent devet i više sati tjedno provedenih hodajući umjerenim tempom) imale su 44% manji rizik od razvoja Crohnove bolesti u usporedbi sa ženama koje su vodile sjedilački način života. Intenzitet i vrijeme provedeno u tjelesnoj aktivnosti nisu bili povezani s rizikom poboljšavanja od ulceroznog kolitisa [191]. Melinder i sur. u svojoj su kohortnoj studiji obuhvatili 240984 švedska vojna obveznika. U razdoblju od 1969.-te do 1976.-te godine, 986 muškaraca razvilo je Crohnovu bolest, a kod njih 1878 je dijagnosticiran ulcerozni kolitis. Statističkom analizom podataka utvrđen je zaštitni učinak tjelovježbe u oba podtipa IBD-a, ali je isti bio izraženiji u slučaju CD-a [192]. U pedijatrijskoj populaciji, provedena je prospektivna kohortna studija na 65978 djece u Skandinaviji, od kojih je njih 266 oboljelo od IBD-a. U dvije vremenske točke, u dobi navršenih tri i osam godina, nije utvrđena veza između tjelesne aktivnosti i rizika razvoja

bolesti. Međutim, vrijeme provedeno u sjedilačkim obrascima ponašanja u dobi od 8 godina pokazalo se kao rizični čimbenik za razvoj IBD-a [193].

S druge strane, podaci o utjecaju tjelesne aktivnosti na tijek i aktivnost bolesti u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s IBD-om, su oskudniji, a kvaliteta dostupnih znanstvenih dokaza je značajno niža.

Prva objavljena opservacijska studija datira iz 2015. godine i rezultat je *online* provedenih anketa u kojima je sudjelovalo 1857 odraslih pacijenata s IBD-om u kliničkoj remisiji. Tijekom šestomjesečnog razdoblja praćenja, pojačana tjelesna aktivnost bila je povezana s 32% manjim rizikom od pojave relapsa CD-a te 24% manjih rizikom od pojave relapsa u drugih podtipova IBD-a [194]. Tew i sur. su opisali negativnu povezanost tjelesne aktivnosti i aktivnosti bolesti kod 859 odraslih pacijenata s IBD-om koji su ispunili *online* anketu [195]. Rezultati nizozemskog istraživanja, provedenog kod 176 odraslih bolesnika s CD-om te 162 odraslih bolesnika s UC-om, potvrđuju kako ukupno vrijeme provedeno u tjelesnoj aktivnosti negativno korelira s aktivnošću bolesti u oboljelih od CD-a, ali isto nije potvrđeno u UC-u [196]. Navedena povezanost važna je, ali ne daje stvaran uvid u uzročno-posljedične odnose. Konačno, posebno valja istaknuti istraživanje hrvatskih autora koji su utvrdili kako kod odraslih bolesnika koji ne uzimaju medikamentoznu terapiju postoji pozitivna korelacija između vremena provedenog u tjelesnoj aktivnosti i kliničke remisije bolesti. Moguće je tek nagađati o mogućem terapijskom učinku tjelesne aktivnosti u održavanju remisije IBD-a.

Intervencijske studije u odraslih bolesnika međusobno se razlikuju prema populaciji ispitanika, tipu i trajanju intervencije te ishodima (evidencija relapsa bolesti, promjene u aktivnosti bolesti temeljene na poznatim indeksima aktivnosti bolesti, promjene u vrijednostima biljega upale). Prva značajna intervencijska studija u koju su bili uključeni ispitanici s IBD-om (neovisno o podtipu bolesti), datira iz 2007. godine. U studiju je

uključeno ukupno 32 bolesnika s IBD-om u remisiji ili s blago aktivnom bolesti, koji prethodno nisu bili tjelesno aktivni. Tijekom razdoblja intervencije, u sklopu koje su hodali triput tjedno po 30 minuta, nijedan od ispitanika nije doživio kliničko pogoršanje [197]. Klare i sur. raspodijelili su 30-etero bolesnika s umjereno aktivnim IBD-om u intervencijsku i kontrolnu skupinu. Ispitanici u prvoj skupini su trčali umjerenim tempom triput tjedno tijekom 10 tjedana. Po završetku intervencije, dvije se skupine nisu statistički značajno razlikovale u vrijednostima indeksa aktivnosti bolesti niti u vrijednostima laboratorijskih parametara poput CRP-a, broja leukocita i fekalnog kalprotektina [198]. U istraživanju irskih autora, u kojem je sudjelovalo 20-ero pacijenata s IBD-om u kliničkoj remisiji također nije zamijećena značajnija promjena u aktivnosti bolesti u skupini koja je provodila aerobne i treninge snage u odnosu na kontrolnu skupinu [111].

Kod bolesnika s CD-om, prva intervencijska studija objavljena je još davne 1999.-te godine. Tijekom 12 tjedana, 12-ero ispitanika u prosjeku je triput tjedno provodilo 30-tak minuta hodajući, a nije jedan od ispitanika nije iskusio relaps osnovne bolesti za vrijeme trajanja intervencije [199]. Nadalje, u drugoj studiji, 12-tjedni program anaerobne tjelovježbe, koji je bio temeljen na vježbama na spravama, također nije doveo do značajnijih promjena u aktivnosti Crohnove bolesti [200]. Tew i sur. su u istraživanje uključili 36 bolesnika s CD-om u remisiji, odnosno s blago aktivnom bolešću, te ih nasumično rasporedili u tri skupine (dvije intervencijske i jedna kontrolna skupina, 12 ispitanika u svakoj). Ispitanicima u prvoj skupini ponuđeno je sudjelovanje u intervalnim treninzima snažnog intenziteta (engl. *high intensity interval training*, HIIT), dok je ispitanicima u drugoj skupini ponuđeno sudjelovanje u treninzima umjerenog intenziteta (engl. *medium intensity continuous training*, MICT). Obje skupine vježbale su triput tjedno tijekom 12 tjedana, a razdoblje praćenja iznosilo je 24 tjedna. U tijeku istraživanja, zabilježeno je kako su dva ispitanika, po jedan iz svake intervencijske skupine, doživjela recidiv bolesti tijekom prvih 12 tjedana praćenja [201].

Gotovo istovjetno, 2020. godine, u randomiziranoj kontroliranoj studiji (engl. *randomized controlled trial*, RCT) kojoj je cilj bio utvrditi učinak šestomjesečnog programa vježbi s opterećenjem kod bolesnika s CD-om u kliničkoj remisiji, kod jednog ispitanika u intervencijskoj skupini zabilježen je relaps osnovne bolesti [112]. Iste godine, u njemačku studiju uključeno je 45 ispitanika s CD-om, u dobi 18 do 65 godina. Ispitanici su nasumično raspoređeni u dvije intervencijske i jednu kontrolnu skupinu. Po završetku razdoblja intervencije koja je bila temeljena na vježbama mišićne izdržljivosti, odnosno mišićne snage umjerenog intenziteta, u trajanju 12 tjedana, nisu zabilježene značajnije promjene indeksa aktivnosti bolesti kod ispitanika u intervencijskim i kontrolnoj skupini [202].

Rezultati istraživanja provedenih kod oboljelih od UC-a mogu se smatrati proturječnima [203, 204]. Elsenbruch i sur. u istraživanje su uključili 30 bolesnika s UC-om u remisiji i s blago aktivnom bolešću. Provedena je kompleksna intervencija, koja je uključivala tjelovježbu umjerenog intenziteta, mediteransku prehranu i psihološku podršku u nošenju sa stresnim situacijama, u trajanju 10 tjedana. Nisu zabilježene statistički značajne razlike u indeksima aktivnosti bolesti niti u vrijednostima neuroendokrinih i staničnih upalnih biljega između intervencijske i kontrolne skupine ispitanika [204]. Za razliku od navedenog, Cramer i sur. su u randomiziranu studiju uključili 50 bolesnika s UC-om u kliničkoj remisiji koji su podijeljeni u dvije skupine. U prvoj skupini nalazilo se 12-ero ispitanika, koji su jednom tjedno polazili 90-minutne satove joge, dok se u drugoj skupini nalazilo 38-ero ispitanika kojima su podijeljeni pismeni savjeti za samopomoć. Indeks aktivnosti bolesti procijenjen je odmah po završetku 12-tjedne intervencije te tri mjeseca kasnije. Prva skupina ispitanika imala je statistički značajno niže vrijednosti aktivnosti bolesti tri mjeseca po završetku intervencije [203].

U studiji koja je pratila jednokratni učinak različitih tjelesnih aktivnosti visokog intenziteta poput polumaratona, maratona i triatlona na upalne procese, nisu zabilježene



značajne promjene aktivnosti kronične upalne bolesti crijeva niti vrijednosti fekalnog kalprotektina [205]. Značajnije promjene u vrijednostima fekalnog kalprotektina nisu zamijećene niti nakon dugotrajnog pješaćenja (30-50 km/dan)[206].

Zaključno, trenutačno dostupni podaci podupiru tvrdnje o mogućem blagotvornom učinku tjelesne aktivnosti niskog do umjerenog intenziteta na aktivnost bolesti u odraslih bolesnika s IBD-om u kliničkoj remisiji i s blagom aktivnom bolešću. Podaci o učinku redovite tjelesne aktivnosti snažnog intenziteta na aktivnost kroničnih upalnih bolesti crijeva su skromniji. Činjenica jest da dugotrajna tjelesna aktivnost snažnog intenziteta uzrokuje povećanje intestinalne permeabilnosti uz smanjenje intestinalnog protoka krvi te na taj način potiče upalne reakcije u crijevu. Potrebna su pažljivo dizajnirana, randomizirana istraživanja kako bi se utvrdilo trajanje, tip i učestalost tjelesne aktivnosti visokog intenziteta kojom bi se ostvarili neposredni povoljni učinci na aktivnosti bolesti, a izbjegla kasnija, neželjena pogoršanja osnovne bolesti [207].

U pedijatrijskoj populaciji oboljelih od IBD-a provedene su dvije intervencijske studije o utjecaju strukturiranih programa tjelovježbe na aktivnost bolesti [146, 208]. Legeter i sur. su 2021. godine objavili rezultate intervencijske studije u koju su uključili 21 pedijatrijska ispitanika s IBD-om (14-ero djece u kliničkoj remisiji i 7-ero djece u aktivnoj fazi bolesti) te 23 kontrolna ispitanika. U sudionika studije prikupljeni su uzorci po uključanju u studiju, nakon jednokratnog šestominutnog testa hodanja (engl. *Six Minute Walking Test*, 6MWT) te po završetku 8-tjednog strukturiranog programa tjelovježbe koji se sastojao od 30 minuta aerobne tjelovježbe u vidu igranja video igara (engl. *active video gameplay*), pet dana tjedno tijekom ukupno osam tjedana. Neposrednog nakon 6MWT-a, u svih sudionika došlo je do statistički značajnog porasta vrijednosti eritrocita, hemoglobina, hematokrita, leukocita i albumina u sve tri skupine (ispitanici s aktivnim IBD-om, ispitanici s IBD-om u remisiji i zdrave kontrole), dok su vrijednosti CRP-a i trombocita porasle samo u

ispitanika s IBD-om. Nakon dvomjesečne intervencije, vrijednosti biljega upale (točnije sedimentacije eritrocita, CRP-a i trombocita) bile su statistički značajno niže u odnosu na početne vrijednosti u svim skupinama [208]. Nedavno, 2023. godine, nizozemski autori publicirali su rezultate istraživanja provedenog kod 15-ero djece s IBD-om, u dobi 6 do 18 godina. Složena intervencija, u trajanju 12 tjedana, sastojala se iz aerobnih vježbi i vježbi snage u trajanju 60 minuta, koji su ispitanici izvršavali triput tjedno, te dijetetskog savjetovanja. Po završetku intervencije, kod oboljelih je došlo do statistički značajnog smanjenja vrijednosti indeksa aktivnosti bolesti i vrijednosti fekalnog kalprotektina [146]. Završno, tek je jedna studija usporedila neposredni učinak tjelesne aktivnosti umjerenog i snažnog intenziteta na biljege upale u djece s CD-om, a rezultati iste ukazuju kako nijedan vid tjelesne aktivnosti ne dovodi do značajne egzacerbacije upale u ovoj skupini djece [209].

### **6.B.3. Utjecaj tjelesne aktivnosti na kvalitetu života povezanom sa zdravljem**

Ispitanici su iskusili poboljšanje kvalitete života povezanom sa zdravljem, no isto nije doseglo razinu statističke značajnosti. Ipak, vrijedi napomenuti kako je detaljnija analiza inicijalnih i završnih rezultata IMPACT III upitnika koji je korišten u procjeni HRQoL-a, pokazala kako su djeca i adolescenti s UC-om i neklasificiranim IBD-om, za razliku od onih s CD-om, postigla statistički značajno poboljšanje HRQOL-a.

I dok kvaliteta života, prema definiciji SZO-a, predstavlja stav pojedinca o vlastitom životu u kontekstu kulture i sustava vrijednosti u kojem živi te u odnosu istih spram osobnih ciljeva, očekivanja i briga, kvaliteta života povezana sa zdravljem usmjerena je tjelesnim, emocionalnim i društvenim aspektima funkcioniranja pojedinca na koje izravno utječe pojedinčevo zdravstveno stanje [130]. U svojoj srži, procjena HRQoL-a je subjektivna metoda. Unatoč tome, procjena i praćenje HRQoL-a ima velik i višestruki značaj. U pedijatrijskoj populaciji, HRQoL vjerodostojno odražava težinu kronične bolesti, prepreke pri korištenju usluga zdravstvene skrbi i uspješnost liječenja u uvjetima svakodnevnog života

[210]. U djece i adolescenata s IBD-om, niži HRQoL povezan je s učestalijim telefonskim konzultacijama, učestalijim posjetama ambulantama hitne medicinske pomoći i učestalijim hospitalizacijama, i to neovisno o podtipu, trajanju i težini kronične upalne bolesti crijeva. Posljedično navedenom, narušena kvaliteta života povezana sa zdravljem povezana je s učestalijim izostancima s nastave te nižim ostvarenim akademskim uspjehom što ima cjeloživotne implikacije [211]. Nastavno, uslijed nepredvidljivog tijeka bolesti, zahtjevnih terapijskih shema i nuspojava liječenja, adolescenti s IBD-om izloženi su povećanom riziku razvoja anksioznih i depresivnih poremećaja. Redovita procjena HRQoL-a značajno pridonosi ranijoj detekciji narušenog mentalnog zdravlja mladih [211].

U općoj populaciji, u svim dobnim skupinama, više razine tjelesne aktivnosti povezane su s osjećajem većeg životnog zadovoljstva [212, 213]. Štoviše, tjelesna aktivnost umjerenog do snažnog intenziteta povezana je s većom kvalitetom života povezanom sa zdravljem, kako u zdravih pojedinaca, tako i u ljudi s kroničnim bolestima poput reumatoidnog artritisa, šećerne bolesti tip 2 i onkoloških bolesnika [105]. U odraslih bolesnika s IBD-om, tjelesna aktivnost, kvantificirana subjektivnim (upitnici za samoprocjenu) i objektivnim (dvoosna akcelerometrija) metodama, u pozitivnoj je korelaciji s HRQoL-om [105, 141-143]. Rezultati dosad objavljenih studija o utjecaju strukturiranih programa tjelovježbe na HRQoL u odraslih bolesnika s IBD-om, sažeti su u nedavno objavljenom sustavnom pregledu. U sklopu pregleda, učinjena je i meta-analiza u koju je uključeno 5 od ukupno 12 studija, koja ukazuje kako u dotad tjelesno neaktivnih odraslih bolesnika s IBD-om u kliničkoj remisiji ili s blago aktivnom bolešću, redovita tjelovježba dovodi do statistički značajnog poboljšanja HRQoL-a [144].

Malo je poznato o međudnosu tjelesne aktivnosti i kvalitete života povezane sa zdravljem u pedijatrijskih bolesnika s IBD-om. Tjelesna aktivnost ima pozitivne učinke na tjelesno i mentalno zdravlje, dok sudjelovanje u sportskim aktivnostima stvara osjećaj

pripadnosti vršnjačkoj grupi i jača socijalne veze djece i adolescenata [214]. Werksteter i sur. 2012. godine objavili su rezultate presječnog istraživanja u koje je bilo uključeno 39 bolesnika s IBD-om u kliničkoj remisiji ili s blago aktivnom bolešću te 39 zdravih kontrola. Za procjenu tjelesne aktivnosti korišten je SenseWear Pro<sub>2</sub> uređaj koji u sebi sadrži dvoosni akcelerometar i senzore za detekciju temperature kože, protoka toplinske energije i galvanskog odgovora kože, a koji su ispitanici nosili tijekom 72 sata. Kvaliteta života procijenjena pomoću generičkog KINDL upitnika i specifičnog IMPACT III upitnika. Na temelju rezultata upitnika, nije utvrđena značajnija razlika HRQoL-a između djece s IBD-om niske aktivnosti i zdravih vršnjaka iste dobi i spola [100]. Sukladno tome, već pri inicijalno procjeni kvalitete života povezane sa zdravljem, zapaženi su razmjerno visoki rezultati IMPACT III upitnika kod sudionika istraživanja. Najjednostavnije i najvjerojatnije objašnjenje dobrog HRQoL-a jest stabilna klinička remisija. Kako je već ranije navedeno, upravo je veća aktivnost bolesti (kao sinonim za veći broj relapsa i više stope hospitalizacija) najvažniji čimbenik povezan s narušenim HRQoL-om u djece i adolescenata s IBD-om [130-132, 134-137]. No, dok u ranije spomenutom istraživanju njemačkih autora nije utvrđena ni pozitivna ni negativna korelacija između vremena provedenog u tjelesnoj aktivnosti i HRQoL-a [100], rezultati ovog istraživanja govore u prilog pozitivne korelacije između vremena koje su ispitanici provodili u tjelesnoj aktivnosti i rezultata IMPACT III upitnika. Također, utvrđena je negativna korelacija između vremena provedenog u sjedilačkim oblicima ponašanja i rezultata IMPACT III upitnika. Negativna korelacija sjedilačkog načina života i HRQoL-a opisana je dosad samo u odraslih bolesnika s IBD-om [215].

Dosad su provedene dvije intervencijske studije s ciljem utvrđivanja mogućeg povoljnog učinka tjelovježbe na kvalitetu života povezanom sa zdravljem u pedijatrijskih bolesnika s IBD-om [145, 146]. U prvoj po redu studiji, dvadeset i jedno dijete s IBD-om (7 s aktivnom bolešću i 14 u remisiji) i 23 zdrave kontrole odgovarajuće dobi i spola sudjelovali

su u programu tjelovježbe, koji se sastojao od 30 minuta aerobne tjelovježbe u vidu igranja video igara, pet dana tijekom ukupno osam tjedana. Unatoč poboljšanju tjelesne spremnosti, nisu zabilježena značajna poboljšanja u psihološkom funkcioniranju (procijenjenom generičkim KIDSCREEN 27 upitnikom) djece oboljele od IBD-a [145]. S druge strane, 2023. godine, nizozemski autori su publicirali rezultate istraživanja provedenog kod 15-ero djece s IBD-om. Osmero ispitanika podvrgnuto je složenoj intervenciji koja se sastojala iz redovite aerobne i anaerobne tjelesne aktivnosti i dijetetskog savjetovanja. Po završetku razdoblja intervencije u trajanju 12 tjedana, zabilježeno je statistički značajno poboljšanje završnog ukupnog rezultata IMPACT III upitnika u odnosu na početni rezultat u intervencijskoj skupini. Također, intervencijska skupina je imala statistički značajno više završne ukupne rezultate IMPACT III upitnika u usporedbi s kontrolnom skupinom [146].

Dosad objavljene opservacijske i intervencijske studije o kvaliteti života povezanoj sa zdravljem u pedijatrijskih bolesnika s IBD-om međusobno se razlikuju prema korištenim upitnicima za samoprocjenu HRQoL-a što značajno otežava usporedbu i pravilnu interpretaciju dobivenih rezultata. Premda prednosti generičkih upitnika uključuju mogućnost usporedbe ove populacije sa zdravom populacijom, kao i mogućnost usporedbe učinaka različitih kroničnih bolesti na HRQoL, postoji stvaran rizik da se upotrebom generičkih upitnika podcijeni kompleksni utjecaj IBD-a na kvalitetu života povezanu sa zdravljem [216]. U konačnici, odabir odgovarajućeg HRQoL upitnika ovisi o specifičnostima uzorka, ciljevima istraživanja i samim istraživačima.

Ispitanici su iskusili poboljšanje HRQoL-a, no isto na razini svih ispitanika nije doseglo razinu statističke značajnosti. Inicijalno, ukupni rezultat te rezultat u pet od šest potkategorija IMPACT III upitnika bio je nešto viši u ispitanika s UC-om i neklasificiranim IBD-om naspram onih s CD-om, no navedena razlika nije bila statistički značajna. Po završetku intervencije, djeca i adolescenti s UC-om i neklasificiranim IBD-om, za razliku od

onih s CD-om, postigli su statistički značajno poboljšanje HRQOL-a prema rezultatima IMPACT III upitnika. Dio autora naveo je Crohnovu bolest kao zaseban podtip kronične upalne bolesti crijeva povezan s lošijom kvalitetom života povezanom sa zdravljem [137]. Opažene razlike mogle bi biti posljedica teže kliničke slike, odnosno veće zahvaćenosti gastrointestinalnog sustava upalom, kao i učestalije prisutnosti općih simptoma u CD-u no što je to slučaj u drugih podtipova IBD-a [137]. Nisu zamijećene značajne promjene u rezultatima IMPACT III kod dječaka prije i nakon intervencije niti djevojčicama prije i nakon intervencije.

U prosudbi dobivenih rezultata valja naglasiti da se razdoblje ovog istraživanja u značajnoj mjeri podudaralo s razdobljem pandemije COVID-19. Nije moguće ukloniti niti zanemariti potencijalne štetne učinke pandemije na HRQoL kod sudionika istraživanja, posebice imajući na umu činjenicu kako su slični neželjeni učinci već opisani kod talijanskih i kanadskih pedijatrijskih bolesnika s IBD-om [217, 218].

Zaključno, dostupni znanstveni dokazi, premda oskudni, ukazuju na to kako bi redovita tjelesna aktivnost mogla doprinijeti poboljšanju kvalitete života povezane sa zdravljem u djece i adolescenata s kroničnim upalnim bolestima crijeva u remisiji.

#### **6.B.4. Učinak programa tjelovježbe na kasniju tjelesnu aktivnost i tjelesnu spremu**

Po završetku intervencije, osmero ispitanika (19%), naspram inicijalnih šestoro ispitanika (14,2%), pridržavalo se preporuke SZO-a te je u prosjeku provodilo 60 min/dan u tjelesnoj aktivnosti umjerenog do snažnog intenziteta [162].

Prije i po završetku 24-tjednog strukturiranog programa tjelovježbe, učinjena je dvojna procjena tjelesne aktivnosti, pomoću upitnika za samoprocjenu tjelesne aktivnosti te pomoću triosnog akcelerometra. Nisu zabilježena statistički značajna poboljšanja dnevnog obrasca tjelesne aktivnosti kod ispitanika po završetku 24-tjednog strukturiranog programa tjelovježbe. Srednja vrijednost PAQ-C/PAQ-A upitnika porasla je s  $2,2 \pm 0,6$  na  $2,4 \pm 0,6$ , no

navedena pozitivna promjena nije dosegla razinu statističke značajnosti. Nisu otkrivene statistički značajne promjene u ukupnom vremenu provedenom u tjelesnoj aktivnosti niti u vremenu provedenom u MVPA-u prije i nakon programa. U konačnici, 36 (86%) ispitanika je dovršilo više od 75% očekivanih treninga, a samo je jedan ispitanik odustao od daljnjeg sudjelovanja u istraživanju prije dovršetka intervencije.

Tjelovježba, kao planirana, strukturirana i ponavljajuća tjelesna aktivnost, za cilj ima održati i unaprijediti jednu ili više komponenti tjelesne spremnosti, poput aerobne tjelesne spremnosti, mišićne jakosti, snage i izdržljivosti [219]. U djece, redovita tjelovježba dovodi do porasta mišićno-koštane mase te pomaže u očuvanju mentalnog zdravlja. Strukturirani programi tjelesne aktivnosti povezani su i s poboljšanjem kognitivnih funkcija, poput pažnje, radnog pamćenja i kognitivne fleksibilnosti, te s posljedičnim većim ostvarenim akademskih uspjehom u školske djece [220]. Ipak, valja imati na umu, kako povoljni učinci ovakvih intervencija slabe s protjecanjem vremena [221].

U dosad publiciranim intervencijskim studijama temeljenima na strukturiranim programima tjelesne aktivnosti u odraslih bolesnika s IBD-om, promjene u dnevnim obrascima tjelesne aktivnosti po završetku intervencije, zanemaren su, nerijetko i nezabilježen i nekvantificiran ishod. Dostupne su tek dvije studije u kojima su ispitanici bili isključivo bolesnici s CD-om, u kliničkoj remisiji ili s blago aktivnom bolešću. U već ranije spomenutom istraživanju Tewa i suradnika, 36 ispitanika s CD-om raspoređeno je u dvije intervencijske skupine i jednu kontrolnu skupinu. Ukupno 24 sudionika istraživanja je tijekom tromjesečnog razdoblja triput tjedno polazilo HIIT ili MICT treninge, a po završetku praćenja (24 tjedna po uključenju u studiju), 8 (33,3%) sudionika izjavilo je kako je sudjelovanje u istraživanju doprinijelo njihovoj motivaciji za vježbanje u budućnosti, dok je 12 sudionika (50%) izjavilo kako su nastavili vježbati nakon završetka intervencije [201]. Seeger i sur. su 2020. godine objavili rezultate istraživanja provedenog kod 45 ispitanika s

CD-om, u dobi 18 do 65 godina. Ispitanici su nasumično raspoređeni u dvije intervencijske i jednu kontrolnu skupinu. U prvu skupinu, koja je dvaput tjedno po 30 minuta tijekom 12 tjedana izvršavala vježbe mišićne izdržljivosti umjerenog intenziteta, uključeno je 17-ero ispitanika, pri čemu njih osmero nije dovršilo program vježbanja. U drugoj skupini, koja je dvaput tjedno po 30 minuta tijekom 12 tjedana izvršavala vježbe mišićne snage umjerenog intenziteta, uključeno je 15-ero ispitanika, a njih troje odustalo je prije završetka intervencije. U konačnici, kod 11-ero ispitanika koji su redovito vježbali zabilježen je značajan porast tjelesne aktivnosti neposredno po završetku studije i tri mjeseca kasnije naspram inicijalnih mjerenja i rezultata koje je ostvarila kontrolna skupina [202]. Gotovo paradoksalno, u istraživanju u kojem je sudjelovalo sedmero djece s aktivnim IBD-om te 14-ero u kliničkoj remisiji, po završenoj intervenciji zabilježeno je opadanje razina tjelesne aktivnosti procijenjene upitnicima za samoprocjenu tjelesne aktivnosti. Samo je kod ispitanika s aktivnom formom bolesti zabilježen veći dnevni broj koraka tijekom intervencije [145]. U djece s drugim kroničnim stanjima, poput pedijatrijskih onkoloških bolesnika i djece s cističnom fibrozom, strukturirani programi tjelesne aktivnosti doprinose kasnijem porastu dnevnog broja koraka odnosno porastu vremena koje ispitanici provode u MVPA-a, ali nije poznato da li je navedeni učinak intervencije dugotrajan [222, 223].

Radi boljeg razumijevanja psiholoških čimbenika koji utječu na sudjelovanje oboljelih od IBD-a u tjelesnoj aktivnosti potrebno je dati sažeti pregled teorije planiranog ponašanja. Prema navedenoj teoriji najbolji predkazatelj budućeg ponašanja (u ovom slučaju tjelesne aktivnosti) jest namjera da se radnja učini u danom vremenskom okviru. Namjera (mišljenje i djelovanje usmjereno prema cilju) kao takva nalazi se pod složenim utjecajem stavova pojedinca i bliske okoline te subjektivne percepcije pojedinca koliko je lako ili teško upustiti se u dano ponašanje [224, 225]. Stavove pojedinca moguće je potkrijepiti dokazima kako određeno ponašanje rezultira određenim povoljnim ishodom. Stavovi okoline ogledaju



se u tome koliko ona određeno ponašanje ističe i podržava. Percipirana osobna kontrola nad ponašanjem posljedica je samoprocjene vlastitih sposobnosti i procjene čimbenika u okolini koji će olakšati ili otežati provedbu ponašanja [225]. Zaključno, promjena dnevnih obrazaca tjelesne aktivnosti po završetku intervencije ne ovisi samo o dizajnu intervencije, već i promjenama osobnih stavova sudionika (u ovom slučaju djeteta s IBD-om) o dobrobitima tjelesne aktivnosti, o podršci koju uživa od neposredne okoline (roditelja odnosno skrbnika koji sami mogu biti tjelesno više ili manje aktivni te zdravstvenog i nastavnog osoblja) te o uvjetima u kojima se tjelesna aktivnost odvija, koji uključuju kako socioekonomske uvjete tako i trenutnu aktivnost bolesti.

Po završetku 24-tjednog programa tjelovježbe, ponovljena procjena mišićne snage i izdržljivosti pokazala je kako su svi ispitanici statistički značajno povećali svoju tjelesnu spremnost. Opaženo poboljšanje anaerobne tjelesne spreme u skladu je s poboljšanjima opaženima u intervencijskim studijama provedenima kod odraslih i pedijatrijskih ispitanika s IBD-om. U odraslih bolesnika s CD-om, 12-tjedni program vježbi na spravama doveo je do statistički značajnog poboljšanja mišićne snage, bez zabilježenih neželjenih događaja [200]. U RCT-u u kojem je sudjelovalo 47 ispitanika s CD-om u kliničkoj remisiji ili s blago aktivnom bolešću. Sudionici, u dobi 16 i više godina, su randomizirani u omjeru 1:1 u intervencijsku i kontrolnu skupinu. Prva skupina je polazila 60-minutne treninge opterećenja, triput tjedno, tijekom 26 tjedana. Vježbe su isprva izvršavali pod nadzorom, a kasnije samostalno. Po završetku studije, ispitanici u intervencijskoj skupini statistički značajno su poboljšali snagu i izdržljivost mišića gornjih i donjih ekstremiteta naspram ispitanika u kontrolnoj skupini [112]. Nadalje, deset bolesnica s CD-om te devet s UC-om, kod kojih je prethodno utvrđena slabost mišića donjih ekstremiteta u usporedbi s zdravim ispitanicima iste dobi, spola i ITM-a, uključene su u osmotjedni program tjelesne aktivnosti. U prva 4 tjedna sudionice istraživanja su trenirale ekstenziju kvadricepsa s 50% maksimalnog opterećenja,

izvodeći tri serije po dvanaest ponavljanja, prosječnog trajanja 20 minuta, dvaput tjedno. Nakon četvrtog tjedna, opterećenje je svakog tjedna povećavano za 10% sve do postignutog 80% maksimalnog opterećenja u posljednjem, osmom, tjednu. Prije i po završetku studije, snaga kvadricepsa procijenjena je pomoću elektromehaničkog dinamometra te je zabilježeno statistički značajno povećanje mišićne snage kod ispitanica [226]. U studijama koje su istraživale aerobnu tjelesnu spremu odraslih bolesnika s IBD-om, zabilježen je značajan porast iste po provedenim programima tjelesne aktivnosti niskog, umjerenog i snažnog intenziteta [111, 199, 201, 227].

Dosad je provedeno nekoliko istraživanja o tjelesnoj spremi djece i adolescenata s IBD-om u usporedbi sa zdravim vršnjacima. Korišten je niz metoda za procjenu kardiovaskularne izdržljivosti i mišićne snage, uključujući cikloergometriju, mehanografiju skakanja i procjenu snage stiska šake dinamometrom. Univerzalno je utvrđeno kako pedijatrijski bolesnici s IBD-om imaju značajno niže razine kako aerobne, tako i anaerobne tjelesne spreme u odnosu na zdrave vršnjake [98, 99, 228, 229].

U ranije spomenutoj studiji švicarskih autora, 21 dijete s IBD-om te 23 zdrava ispitanika odgovarajuće dobi i spola, završila su 8-tjedni strukturirani programa tjelesne aktivnosti u vidu igranja video igara. Prije i po završetku intervencije učinjen je šestominutni test hodanja (6MWT) te je u svih sudionika zabilježen statistički značajno povećanje prijedene udaljenosti [145]. Kako je mišićna snaga sposobnost da se isti rad obavi u kraćem vremenu, navedeno poboljšanje odraz je porasta mišićne snage. Slični su rezultati i nizozemskih autora, koji su proveli istraživanje kod 15-ero djece s IBD-om. Po završetku intervencije, koja je obuhvaćala aerobne i vježbe snage u trajanju 60 minuta, triput tjedno, tijekom 12 tjedana, kod oboljelih je došlo do statistički značajnog poboljšanja tjelesne spreme procijenjene 6MWT-om. Upravo suprotno, ispitanici iste studije nisu iskusili statistički značajno poboljšanje vršnih vrijednosti  $VO_2$ , mjere maksimalnog aerobnog kapaciteta [146].

Nepodudarnost poboljšanja anaerobne tjelesne spremene (koja predstavlja svojevrsan sinonim za mišićnu snagu) i izostanka poboljšanja aerobne spremene, vjerojatno je odraz korekcije inicijalno prisutnog deficita mišićno-koštane mase, bez značajnijeg deficita kardiovaskularne izdržljivosti i korekcije istog.

### **6.C. Nedostatci istraživanja**

Najprominentniji nedostatak istraživanja je nepostojanje kontrolne skupine i relativno mala veličina uzorka ispitanika. S obzirom na relativno malen broj ispitanika, moguće je da dobiveni rezultati nisu u cijelosti reprezentativni za pedijatrijske bolesnike s kroničnim upalnim bolestima crijeva u kliničkoj remisiji. Premda su prikupljeni podaci o ukupnom kalorijsku unosu, unosu bjelančevina, kalcija, fosfora i kolekalciferola na početku i kraju istraživanja, nisu prikupljeni longitudinalni podaci o razinama 25-hidroksi vitamina D u krvi te se navedeno može smatrati nedostatkom u dizajnu istraživanja. Nadalje, u istraživanju je za samoprocjenu tjelesnu aktivnosti korišten PAQ-C/PAQ-A upitnik, izabran zbog svoje prihvatljive pouzdanosti i konvergentne valjanosti. Rezultati sustavnog pregleda literature, objavljenog 2023. godine, o uporabi upitnika za samoprocjenu tjelesne aktivnosti u djece oboljelih od kroničnih bolesti, ukazuju kako ni PAQ-C/PAQ-A, niti bilo koji drugi od preostalih pet upitnika koji su u široj upotrebi, nije idealan za procjenu tjelesne aktivnosti u toj populaciji [230]. U istraživanju smo koristili Fitbit Charge 2, tržišno dostupan mikroelektromehanički triosni akcelerometar koji je namijenjen procjeni tjelesne aktivnosti u tzv. uvjetima „slobodnog življenja“ (engl. *free living conditions*). Korištenje tržišno dostupnog triosnog akcelerometra umjesto akcelerometara koji se inače koriste u znanstveno-istraživačke svrhe, također je moguće prikazati kao potencijalni nedostatak istraživanja. Međutim, procjena tjelesne aktivnosti, posebice tjelesne aktivnosti umjerenog do snažnog intenziteta (MVPA) od strane Fitbit Charge-a podjednaka je onoj zabilježenoj pomoću akcelerometra koji se inače koriste u znanstveno-istraživačke svrhe [231]. U svrhu procjene

mišićne snage i izdržljivosti nije korištena jedna od standardiziranih metoda procjene poput 6MWT-a ili mehanografije skakanja, već je osmišljen niz od pet vježbi za brzu i sveobuhvatnu procjenu funkcije velikih skupina skeletnih mišića. S druge strane, prednost odabrane metode procjene mišićne snage i izdržljivosti bila je mogućnost prilagodbe programa tjelovježbe ostvarenim rezultatima pojedinog ispitanika pošto sam program tjelovježbe umjerenog intenziteta obuhvaća iste vježbe.

Kao najveća prednost istraživanja ističe se upotreba metode dvoenergetske apsorpcimetrije X-zraka koja se smatra metodom zlatnog standarda u procjeni BMD-a i sastava tijela [71]. Korišteni uređaj GE Lunar iDXA uz prateću programsku podršku enCore Software v17 namijenjen je upravo pedijatrijskoj populaciji i kao takav najprimjereniji za ovakvu vrstu istraživanja. Prilikom statističke analize prikupljenih podataka, u obzir je uzet značajan broj potencijalnih „zbunjujućih“ (engl. *confounding*) čimbenika uključujući trajanje bolesti, liječenje, dob, spol, stupanj spolnog razvoja i unos hranjivih tvari što povisuje vrijednost dobivenih rezultata. Naposljetku, sama intervencija odnosno 24-tjedni strukturirani program vježbanja umjerenog intenziteta, bila je dizajnirana s ciljem poboljšanja mišićno-koštane mase djece oboljele od kroničnih upalnih bolesti crijeva, imajući na umu i omogućavajući individualne prilagodbe intenziteta vježbanja na temelju početne mišićne snage i izdržljivosti svakog djeteta.

## 7. ZAKLJUČCI

Na osnovu statističke obrade prikupljenih podataka o utjecaju tjelesne aktivnosti na pojavu i liječenje poremećaja mišićno-koštane mase u djece s kroničnim upalnim bolestima crijeva u remisiji, moguće je zaključiti slijedeće:

1. Gotovo četvrtina ispitanika imala je nižu koštanu naspram kronološke dobi, u približno petine ispitanika Z-vrijednosti BMD-a prema dobi i spolu bile su  $<-1,00$ , a prosječne Z-vrijednosti LBM-a prema dobi, spolu i visini iznosile su  $-1,78$ , što skupno ukazuje na značajan deficit mišićno-koštane mase u ispitanjoj populaciji.
2. Utvrđena je visoka pozitivna korelacija između vremena provedenog u tjelesnoj aktivnosti umjerenog do snažnog intenziteta (MVPA) i mišićno-koštane mase.
3. Prethodno i po završetku intervencije, nije došlo do značajnijih promjena u dnevnom kalorijskom unosu niti dnevnom unosu bjelančevina, kalcija i fosfora kod ispitanika. Zabilježen je statistički značajan pad u dnevnom unosu kolekalciferola.
4. Po završetku 24-tjednog programa tjelovježbe umjerenog intenziteta, kod ispitanika je zabilježeno statistički značajno poboljšanje apsolutne i Z-vrijednosti BMD-a prema dobi i spolu. Također, zabilježen je prosječan porast LBM-a za  $1,66$  kg.
5. Ispitanici s Crohnovom bolešću su statistički značajno povećali svoj BMD, Z-vrijednost BMD-a prema dobi i spolu, LBM, FM i Z-vrijednosti FM-a prema dobi, spolu i tjelesnoj visini, dok su ispitanici s ulceroznim kolitisom i neklasificiranom kroničnom upalnom bolešću crijeva postigli isključivo statistički značajno poboljšanje BMD.
6. Kod ispitanih dječaka, zabilježeno je statistički značajno poboljšanje BMD-a, Z-vrijednosti BMD-a prema dobi i spolu, LBM-a i FM-a. Po završetku intervencije, u ispitanih djevojčica uslijedio je značajan porast BMD-a i FM-a, dok povećanja Z-vrijednosti BMD-a prema dobi i spolu, LBM-a, Z-vrijednosti LBM-a i FM-a prema dobi, spolu i tjelesnoj visini nisu bila statistički značajna.

7. U skupini predpubertetske i ranopubertetske djece (Tanner stadij I-III) došlo je do statistički značajnog povećanja BMD-a, LBM-a i FM-a, dok su kod djece u naprednijim stadijima puberteta (Tanner stadij IV-V), porasli BMD, FM i Z-vrijednosti FM-a prema dobi, spolu i tjelesnoj visini.
8. Svi ispitanici su tijekom trajanja intervencije i neposredno po završetku iste bili u stabilnoj kliničkog remisiji. Nijedan ispitanik nije podvrgnut promjeni, točnije, eskalaciji medikamentoznog liječenja niti je podvrgnut kirurškom liječenju.
9. Ispitanici su iskusili poboljšanje kvalitete života povezane sa zdravljem, međutim porast IMPACT III rezultata na razini ukupnog broja ispitanika nije dosegao razinu statističke značajnosti.
10. Djeca i adolescenti s UC-om i neklasificiranim IBD-om, za razliku od onih s CD-om, postigla su statistički značajno poboljšanje HRQOL-a prema rezultatima IMPACT III upitnika.
11. Po završetku intervencije, osmero ispitanika (19%), naspram inicijalnih šestero ispitanika (14,2%), pridržavalo se preporuke SZO-a te je u prosjeku provodilo 60 min dnevno u tjelesnoj aktivnosti umjerenog do snažnog intenziteta (MPVA).
12. Po završetku 24-tjednog programa tjelovježbe, ponovljena procjena mišićne snage i izdržljivosti pokazala je kako su svi ispitanici statistički značajno povećali svoju tjelesnu spremnost.
13. Opisani 24-tjedni program tjelovježbe bio je siguran, nisu zabilježeni neželjeni događaji.

## 8. SAŽETAK

**Uvod:** Kronične upalne bolesti crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*, IBD) povezane su s nepovoljnim promjenama koštane mineralne gustoće (engl. *bone mineral density*, BMD) i sastava tijela. Potencijalni blagotvorni učinak tjelesne aktivnosti (engl. *physical activity*, PA) na mišićno-koštanu masu, aktivnost bolesti i kvalitetu života povezanu sa zdravljem (engl. *Health Related Quality of Life*, HRQoL) još nije istražen.

**Ispitanici i metode:** Ukupno 42 pedijatrijska bolesnika s IBD-om u remisiji (u dobi  $15,3 \pm 2,08$  godina; 25 dječaka, 17 djevojčica) uključena su 24-tjedni program tjelovježbe umjerenog intenziteta. Prije i po završetku programa procijenjeni su aktivnost bolesti, PA i HRQoL. Dvoenergetska rendgenska apsorpciometrija cijelog tijela bez glave korištena je za određivanje BMD-a te za procjenu sastava tijela.

**Rezultati:** Ispitanici s Crohnovom bolešću i dječaci su doživjeli statistički značajno poboljšanje mišićno-koštane mase, dok su ispitanici s drugim podtipovima IBD-a i djevojčice doživjeli poboljšanje samo BMD-a. Svi sudionici studije ostali su u stabilnoj kliničkoj remisiji za vrijeme trajanja istraživanja. Ispitanici s ulceroznim kolitisom i neklasificiranim IBD-om postigli su statistički značajno poboljšanje HRQOL-a.

**Zaključak:** Program vježbanja umjerenog intenziteta u trajanju 24 tjedna dovodi do statistički značajnog poboljšanja mišićno-koštane mase kod djece s IBD-om u kliničkoj remisiji.

**Ključne riječi:** kronične upalne bolesti crijeva, djeca, mišićno-koštana masa, sastav tijela, tjelesna aktivnost

## 9. SUMMARY

### **The role of physical activity in the incidence and treatment of muscle and bone mass disorders in children with inflammatory bowel disease**

**Ivana Trivić Mažuranić, 2024**

**Introduction:** Inflammatory bowel disease (IBD) is associated with unfavorable changes in bone mineral density (BMD) and body composition. The potential beneficial effect of physical activity (PA) on muscle and bone mass, the activity of the disease and Health Related Quality of Life (HRQoL) has not yet been investigated.

**Patients and methods:** A total of 42 pediatric IBD patients in remission (aged  $15.3 \pm 2.08$  years; 25 boys, 17 girls) were recruited to participate in a 24-week-long moderate intensity exercise program. Prior to starting the program, and after its' completion, disease activity, PA and HRQoL were assessed. Total body less head dual energy X-ray absorptiometry was used to measure BMD and to assess body composition.

**Results:** Patients with Crohn's disease and male study participants experienced significant improvement of muscle and bone mass, whilst patients with other IBD subtypes and female patients experienced improvement solely in BMD. All study participants remained in stable clinical remission. Patients with ulcerative colitis and unclassified IBD achieved a significant improvement in HRQOL.

**Conclusions:** A 24-week-long moderate intensity exercise program leads to a significant improvement in muscle and bone mass amongst children with IBD in clinical remission.

**Key words:** inflammatory bowel disease, children, muscle and bone mass, body composition, physical activity



## 10. LITERATURA

1. Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(7):581-9.
2. Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2018;24(25):2741-63.
3. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, Mak JWK, Kaplan GG, Ng SC, i sur. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology.* 2022;162(4):1147-59.
4. Lehtinen P, Ashorn M, Iltanen S, Jauhola R, Jauhonen P, Kolho KL, i sur. Incidence trends of pediatric inflammatory bowel disease in Finland, 1987-2003, a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(8):1778-83.
5. Ivković L, Hojsak I, Trivić I, Sila S, Hrabač P, Konjik V, i sur. Incidence and Geographical Variability of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Croatia: Data From the Croatian National Registry for Children With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pediatr (Phila).* 2020;59(13):1182-90.
6. Peloquin JM, Goel G, Villablanca EJ, Xavier RJ. Mechanisms of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Annu Rev Immunol.* 2016;34:31-64.
7. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, i sur. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2015;9(2):107-24.
8. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, i sur. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2012;491(7422):119-24.

9. Kolaček S, Hojsak I. Kronične upalne bolesti crijeva (IBD) u djece- novosti u etiologiji, fenotipu, dijagnostici i liječenju. *Pediatrics Croatica*. 2017;61:10-25.
10. Fiorino G, Estevinho MM, Lopes DJM, Chersi F, Allocca M, Souto MT, i sur. Inflammatory Bowel Disease in Migrant Populations: Should we Look Even Further Back? *Curr Drug Targets*. 2021;22(15):1706-15.
11. Rizzello F, Spisni E, Giovanardi E, Imbesi V, Salice M, Alvisi P, i sur. Implications of the Westernized Diet in the Onset and Progression of IBD. *Nutrients*. 2019;11(5):1033.
12. Ananthakrishnan AN, Bernstein CN, Iliopoulos D, Macpherson A, Neurath MF, Ali RAR, i sur. Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):39-49.
13. Yatsunenکو T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, i sur. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012; 486(7402):222-7.
14. Bergström A, Skov TH, Bahl MI, Roager HM, Christensen LB, Ejlerskov K, i sur. Establishment of intestinal microbiota during early life: a longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(9): 2889-900.
15. Rodriguez-Palmero M, Koletzko B, Kunz C, Jensen R. Nutritional and biochemical properties of human milk: II. Lipids, micronutrients, and bioactive factors. *Clin Perinatol*. 1999;26(2):335-59.
16. Agrawal M, Sabino J, Frias-Gomes C, Hillenbrand CM, Soudant C, Axelrad JE, i sur. Early life exposures and the risk of inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analyses. *EClinicalMedicine*. 2021;36. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100884.

17. Simopoulos AP, The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother.* 2002;56(8):365-79.
18. Shoda R, Matsueda K, Yamato S, Umeda N. Epidemiologic analysis of Crohn disease in Japan: increased dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids and animal protein relates to the increased incidence of Crohn disease in Japan. *Am J Clin Nutr.* 1996;63(5):741-5.
19. Wang F, Lin X, Zhao Q, Li J. Fat intake and risk of ulcerative colitis: Systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(1):19-27.
20. Chan SS, Luben R, van Schaik F, Oldenburg B, Bueno-de-Mesquita HB, Hallmans G, i sur. Carbohydrate intake in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20(11):2013-21.
21. 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.
22. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, i sur. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(2):154-63.
23. Racine A, Carbonnel F, Chan SS, Hart AR, Bueno-de-Mesquita HB, Oldenburg B, i sur. Dietary Patterns and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Europe: Results from the EPIC Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(2):345-54.
24. Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P, Wewer V. Environmental factors and risk of developing paediatric inflammatory bowel disease -- a population based study 2007-2009. *J Crohns Colitis.* 2013;7(1):79-88.

25. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(10):2195-201.
26. Geerling BJ, Dagnelie PC, Badart-Smook A, Russel MG, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(4):1008-13.
27. Reif S, Klein I, Lubin F, Farbstein M, Hallak A, Gilat T. Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1997;40(6):754-60.
28. Hart AR, Luben R, Olsen A, Tjønneland A, Linseisen J, Nagel G, i sur. Diet in the aetiology of ulcerative colitis: a European prospective cohort study. *Digestion*. 2008; 77(1):57-64.
29. Amre DK, D'Souza S, Morgan K, Seidman G, Lambrette P, Grimard G, i sur. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(9):2016-25.
30. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(4):205-17.
31. Rappaport SM. Implications of the exposome for exposure science. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2011;21(1):5-9.
32. Fernandez-Twinn DS, Constância M, Ozanne SE. Intergenerational epigenetic inheritance in models of developmental programming of adult disease. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;43:85-95.
33. Kellermayer R, Zilbauer M. The Gut Microbiome and the Triple Environmental Hit Concept of Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;71(5):589-95.

34. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, i sur. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19(Suppl A): S5-36.
35. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, i sur. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1314-21.
36. Duricova D, Fumery M, Annese V, Lakatos PL, Peyrin-Biroulet L, Gower-Rousseau C. The natural history of Crohn's disease in children: a review of population-based studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(2):125-34.
37. de Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, Ruemmele FM, Koletzko S, Fell JM, i sur. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(2):378-85.
38. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, i sur. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1114-22.
39. Levine A, de Bie CI, Turner D, Cucchiara S, Sladek M, Murphy MS, i sur. Atypical disease phenotypes in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(2):370-7.
40. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, i sur. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(6):795-806.
41. Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Tilloy E, Brazier F, Merle V, i sur. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(8):2080-8.

42. Park SH, Yang SK, Park SK, Kim JW, Yang DH, Jung KW, *i sur.* Atypical distribution of inflammation in newly diagnosed ulcerative colitis is not rare. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014;28(3):125-30.
43. Fumery M, Duricova D, Gower-Rousseau C, Annese V, Peyrin-Biroulet L, Lakatos PL. Review article: the natural history of paediatric-onset ulcerative colitis in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(3):346-55.
44. Mack DR, Langton C, Markowitz J, LeLeiko N, Griffiths A, Bousvaros A, *i sur.* Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics.* 2007;119(6):1113-9.
45. Levine A, Turner D, Pfeffer Gik T, Amil Dias J, Veres G, Shaoul R, *i sur.* Comparison of outcomes parameters for induction of remission in new onset pediatric Crohn's disease: evaluation of the porto IBD group "growth relapse and outcomes with therapy" (GROWTH CD) study. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(2):278-85.
46. Chalian M, Ozturk A, Oliva-Hemker M, Pryde S, Huisman TA. MR enterography findings of inflammatory bowel disease in pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(6):810-6.
47. Turner D, Hyams J, Markowitz J, Lerer T, Mack DR, Evans J, *i sur.* Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(8):1218-23.
48. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, *i sur.* Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12(4):439-47.
49. Turner D, Griffiths AM, Walters TD, Seah T, Markowitz J, Pfefferkorn M, *i sur.* Mathematical weighting of the pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) and comparison with its other short versions. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(1):55-62.

50. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, i sur. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014; 8(10):1179-207.
51. van Rhee PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, i sur. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*. 2020 Oct 7. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa161. [Epub ahead of print]
52. Swaminath A, Feathers A, Ananthkrishnan AN, Falzon L, Li Ferry S. Systematic review with meta-analysis: enteral nutrition therapy for the induction of remission in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;**46**(7): 645-56.
53. Yu Y, Chen KC, Chen J. Exclusive enteral nutrition versus corticosteroids for treatment of pediatric Crohn's disease: a meta-analysis. *World J Pediatr*. 2019;15(1): 26-36.
54. Narula N, Dhillon A, Zhang D, Sherlock ME, Tondeur M, Zachos M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 [pristupljeno 20.05.2024]. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000542.pub3/epdf/full>
55. Lee D, Baldassano RN, Otleý AR, Albenberg L, Griffiths AM, Compher C, i sur. Comparative Effectiveness of Nutritional and Biological Therapy in North American Children with Active Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1786-93.
56. Sylvester FA. Effects of exclusive enteral nutrition on bone mass, linear growth and body composition in children with Crohn's disease. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2014. doi: 10.1159/000360717. [Epub ahead of print]

57. Penagini F, Cococcioni L, Pozzi E, Dilillo D, Rendo G, Mantegazza C, i sur. Biological therapy in pediatric age. *Pharmacol Res.* 2020 Nov. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105120. [Epub ahead of print]
58. Colman RJ, Lawton RC, Dubinsky MC, Rubin DT. Methotrexate for the Treatment of Pediatric Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(10): 2135-41.
59. Amil-Dias J, Kolacek S, Turner D, Pærregaard A, Rintala R, Afzal NA, i sur. Surgical Management of Crohn Disease in Children: Guidelines From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64(5):818-35.
60. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, i sur. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67(2): 257-91.
61. Hildebrand H, Karlberg J, Kristiansson B. Longitudinal growth in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994; 18(2):165-73.
62. Ivković L, Hojsak I, Trivić I, Sila S, Hrabač P, Konjik V, i sur. IBD phenotype at diagnosis, and early disease-course in pediatric patients in Croatia: data from the Croatian national registry. *Pediatr Res.* 2020; 88(6): 950-6.
63. Perminow G, Brackmann S, Lyckander LG, Franke A, Borthne A, Rydning A, i sur. A characterization in childhood inflammatory bowel disease, a new population-based inception cohort from South-Eastern Norway, 2005-07, showing increased incidence in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44(4): 446-56.



64. Ferguson A, Sedgwick DM. Juvenile onset inflammatory bowel disease: height and body mass index in adult life. *BMJ*. 1994;308(6939):1259-63.
65. Marra M, Sammarco R, De Lorenzo A, Iellamo F, Siervo M, Pietrobelli A, i sur. Assessment of Body Composition in Health and Disease Using Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) and Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA): A Critical Overview. *Contrast Media Mol Imaging*. 2019 May. doi: 10.1155/2019/3548284. [Epub ahead of print]
66. Kuriyan R. Body composition techniques. *Indian J Med Res*. 2018;148(5): 648-58.
67. Wang ZM, Pierson RN, Heymsfield SB. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *Am J Clin Nutr*. 1992; 56(1):19-28.
68. Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiol Rev*. 2000;80(2):649-80.
69. Fosbøl M, Zerahn B. Contemporary methods of body composition measurement. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2015;35(2):81-97.
70. Edelman IS, Olney JM, James AH, Brooks L, Moore FD. Body Composition: Studies in the Human Being by the Dilution Principle. *Science*. 1952;115(2991): 447-54.
71. Cieśluk K, Dobroch J, Sawicka-Żukowska M, Krawczuk-Rybak M. Body composition measurements in paediatrics - a review. Part 2. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2018;24(4):191-6.
72. Steell L, Gray SR, Russell RK, MacDonald J, Seenan JP, Wong SC, i sur. Pathogenesis of Musculoskeletal Deficits in Children and Adults with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2021; 13(8):2899. doi: 10.3390/nu13082899.
73. Thangarajah D, Hyde MJ, Konteti VK, Santhakumaran S, Frost G, Fell JM. Systematic review: Body composition in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(2):142-57.

74. Müller MJ, Braun W, Pourhassan M, Geisler C, Bösy-Westphal A. Application of standards and models in body composition analysis. *Proc Nutr Soc.* 2016;75(2):181-7.
75. Weber DR, Leonard MB, Zemel BS. Body composition analysis in the pediatric population. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012;10(1):130-9.
76. Sigurdsson GV, Schmidt S, Mellström D, Ohlsson C, Karlsson M, Lorentzon M, *i sur.* Altered body composition profiles in young adults with childhood-onset inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2020;55(2): 169-77.
77. Ward LM, Weber DR, Munns CF, Höglér W, Zemel BS. A Contemporary View of the Definition and Diagnosis of Osteoporosis in Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(5):2088-97.
78. Ahmed SF, Horrocks IA, Patterson T, Zaidi S, Ling SC, McGrogan P, *i sur.* Bone mineral assessment by dual energy X-ray absorptiometry in children with inflammatory bowel disease: evaluation by age or bone area. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38(3):276-80.
79. Schmidt S, Mellström D, Norjavaara E, Sundh V, Saalman R. Longitudinal assessment of bone mineral density in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(5):511-8.
80. Walther F, Fusch C, Radke M, Beckert S, Findeisen A. Osteoporosis in pediatric patients suffering from chronic inflammatory bowel disease with and without steroid treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43(1):42-51.
81. Thayu M, Shults J, Burnham JM, Zemel BS, Baldassano RN, Leonard MB. Gender differences in body composition deficits at diagnosis in children and adolescents with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(9):1121-8.

82. Thayu M, Denson LA, Shults J, Zemel BS, Burnham JM, Baldassano RN, i sur. Determinants of changes in linear growth and body composition in incident pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;139(2):430-8.
83. Burnham JM, Shults J, Semeao E, Foster BJ, Zemel BS, Stallings VA, i sur. Body-composition alterations consistent with cachexia in children and young adults with Crohn disease. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(2):413-20.
84. Talathi S, Nagaraj P, Jester T, Maclin J, Knight T, Barnes MJ. Relations between disease status and body composition in pediatric inflammatory bowel disease. *Eur J Pediatr*. 2020;179(10):1499-505.
85. Barnes MJ, Lynch MK, Lisenby MD, Jester T, Maclin J, Knight T, i sur. Conceptual Model of Lean Body Mass in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(3):301-5.
86. Loomba-Albrecht LA, Styne DM. Effect of puberty on body composition. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16(1):10-5.
87. Krela-Kaźmierczak I, Szymczak-Tomeczak A, Łykowska-Szuber L, Wysocka E, Michalak M, Stawczyk-Eder K, i sur. Interleukin 6, osteoprotegerin, sRANKL and bone metabolism in inflammatory bowel diseases. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(4):449-53.
88. Kwan Tat S, Padrines M, Théoleyre S, Heymann D, Fortun Y. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004;15(1):49-60.
89. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB, i sur. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57(5):326-32.

90. Foster BJ, Shults J, Zemel BS, Leonard MB. Interactions between growth and body composition in children treated with high-dose chronic glucocorticoids. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(5):1334-41.
91. Ma K, Mallidis C, Bhasin S, Mahabadi V, Artaza J, Gonzalez-Cadavid N, i sur. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy is associated with upregulation of myostatin gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285(2):363-71.
92. Močić Pavić A, Sila S, Mišak Z, Kolaček S, Hojsak I. The Frequency and Impact of Self-Imposed Elimination Diets on the Nutritional Status and Clinical Course of Disease in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients.* 2023 Nov 7. doi: 10.3390/nu15224712.
93. Gerasimidis K, McGrogan P, Edwards CA, The aetiology and impact of malnutrition in paediatric inflammatory bowel disease. *J Hum Nutr Diet.* 2011;24(4):313-26.
94. Strisciuglio C, Scarpato E, Cenni S, Serra MR, Giugliano FP, Mainolfi CG, i sur. Improvement of body composition and bone mineral density after enteral nutrition in pediatric Crohn disease. *Dig Liver Dis.* 2020;52(6):630-6.
95. Gerasimidis K, Talwar D, Duncan A, Moyes P, Buchanan E, Hassan K, i sur. Impact of exclusive enteral nutrition on body composition and circulating micronutrients in plasma and erythrocytes of children with active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(9):1672-81.
96. Hamrick MW, McGee-Lawrence ME, Frechette DM. Fatty Infiltration of Skeletal Muscle: Mechanisms and Comparisons with Bone Marrow Adiposity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;7:69.
97. Kindler JM, Pollock NK, Ross HL, Modlesky CM, Singh H, Laing EM, i sur. Obese Versus Normal-Weight Late-Adolescent Females have Inferior Trabecular Bone

- Microarchitecture: A Pilot Case-Control Study. *Calcif Tissue Int.* 2017;101(5): 479-88.
98. Ploeger HE, Takken T, Wilk B, Issenman RM, Sears R, Suri S, i sur. Exercise capacity in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr.* 2011;158(5):814-9.
99. Ward LM, Ma J, Rauch F, Benchimol EI, Hay J, Leonard MB, i sur. Musculoskeletal health in newly diagnosed children with Crohn's disease. *Osteoporos Int.* 2017;28(11): 3169-77.
100. Werkstetter KJ, Ullrich J, Schatz SB, Prell C, Koletzko B, Koletzko S. Lean body mass, physical activity and quality of life in paediatric patients with inflammatory bowel disease and in healthy controls. *J Crohns Colitis.* 2012;6(6):665-73.
101. Vanhelst J, Vidal F, Turck D, Drumez E, Djeddi D, Devouge E, i sur. Physical activity is associated with improved bone health in children with inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2020;39(6): 1793-8.
102. Frost HM, Schönau E. The "muscle-bone unit" in children and adolescents: a 2000 overview. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13(6):571-90.
103. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 1985;100(2):126-31.
104. Hashas JG, Binion DG. Exercise and Inflammatory Bowel Disease: Insights into Etiopathogenesis and Modification of Clinical Course. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(4):895-905.
105. Taylor K, Scruggs PW, Balemba OB, Wiest MM, Vella CA. Associations between physical activity, resilience, and quality of life in people with inflammatory bowel disease. *Eur J Appl Physiol.* 2018;118(4): 829-36.

106. Janssen I, Leblanc AG. Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2010;**7**:40.
107. Bilski J, Mazur-Bialy A, Brzozowski B, Magierowski M, Zahradnik-Bilska J, Wójcik D, i sur. Can exercise affect the course of inflammatory bowel disease? Experimental and clinical evidence. *Pharmacol Rep.* 2016;**68**(4):827-36.
108. Bryant RV, Trott MJ, Bartholomeusz FD, Andrews JM. Systematic review: body composition in adults with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;**38**(3):213-25.
109. Kärnsund S, Lo B, Bendtsen F, Holm J, Burisch J. Systematic review of the prevalence and development of osteoporosis or low bone mineral density and its risk factors in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2020;**26**(35):5362-74.
110. Robinson RJ, Krzywicki T, Almond L, al-Azzawi F, Abrams K, Iqbal SJ, i sur. Effect of a low-impact exercise program on bone mineral density in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 1998;**115**(1):36-41.
111. Cronin O, Barton W, Moran C, Sheehan D, Whiston R, Nugent H, i sur. Moderate-intensity aerobic and resistance exercise is safe and favorably influences body composition in patients with quiescent Inflammatory Bowel Disease: a randomized controlled cross-over trial. *BMC Gastroenterol.* 2019;**19**(1):29.
112. Jones K, Baker K, Speight RA, Thompson NP, Tew GA. Randomised clinical trial: combined impact and resistance training in adults with stable Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;**52**(6):964-75.
113. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;**11**(9):607-15.

114. Koutouratsas T, Philippou A, Kolios G, Koutsilieris M, Gazouli M. Role of exercise in preventing and restoring gut dysbiosis in patients with inflammatory bowel diseases: A review. *World J Gastroenterol.* 2021;27(30):5037-46.
115. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med.* 2008;359(20):2105-20.
116. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):85-97.
117. Yudkin JS. Inflammation, obesity, and the metabolic syndrome. *Horm Metab Res.* 2007;39(10):707-9.
118. Kawanishi N, Yano H, Yokogawa Y, Suzuki K. Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice. *Exerc Immunol Rev.* 2010;16:105-18.
119. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* 2007;117(1):175-84.
120. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(3):847-50.
121. Keller C, Steensberg A, Hansen AK, Fischer CP, Plomgaard P, Pedersen BK. Effect of exercise, training, and glycogen availability on IL-6 receptor expression in human skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2005;99(6):2075-9.
122. Pedersen BK, Fischer CP. Beneficial health effects of exercise--the role of IL-6 as a myokine. *Trends Pharmacol Sci.* 2007;28(4):152-6.

123. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Møller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285(2):433-7.
124. Cupps TR, Fauci AS. Corticosteroid-mediated immunoregulation in man. *Immunol Rev.* 1982;65:133-55.
125. Bergmann M, Gornikiewicz A, Sautner T, Waldmann E, Weber T, Mittlböck M, i sur. Attenuation of catecholamine-induced immunosuppression in whole blood from patients with sepsis. *Shock.* 1999;12(6):421-7.
126. Dziewiecka H, Buttar HS, Kasperska A, Ostapiuk-Karolczuk J, Domagalska M, Cichoń J, i sur. Physical activity induced alterations of gut microbiota in humans: a systematic review. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2022;14(1):122.
127. Cerdá B, Pérez M, Pérez-Santiago JD, Tornero-Aguilera JF, González-Soltero R, Larrosa M. Gut Microbiota Modification: Another Piece in the Puzzle of the Benefits of Physical Exercise in Health? *Front Physiol.* 2016 Feb 18. doi:10.3389/fphys.2016.00051.
128. Sohail MU, Yassine HM, Sohail A, Thani AAA. *Impact of Physical Exercise on Gut Microbiome, Inflammation, and the Pathobiology of Metabolic Disorders.* *Rev Diabet Stud.* 2019;15:35-48.
129. Rozich JJ, Holmer A, Singh S. Effect of Lifestyle Factors on Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(6): 832-40.
130. Ahmed S, Alam S, Alsabri M. Health-Related Quality of Life in Pediatric Inflammatory Bowel Disease Patients: A Narrative Review. *Cureus.* 2022 Sep 18. doi:10.7759/cureus.



131. Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses-Part I. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(4):742-51.
132. Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses-Part II. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(5): 966-76.
133. Megari K. Quality of Life in Chronic Disease Patients. *Health Psychol Res.* 2013;1(3):27.
134. Alhadab AA, AlMahamed SN, Hassan IE, Hammo AH. The impact of inflammatory bowel diseases on the quality of life of Saudi pediatric patients: A cross-sectional study. *Saudi J Gastroenterol.* 2022;28(6):448-55.
135. Gatti S, Del Baldo G, Catassi G, Faragalli A, Aloï M, Bramuzzo M, et al. Factors associated with quality of life in Italian children and adolescents with IBD. *Sci Rep.* 2021 Sep 10. doi: 10.1038/s41598-021-97661-1.
136. Lee GW, , Chew KS, Wong SY, Chong SY, Ong SY, Lee WS. Quality of life in Malaysian children with inflammatory bowel disease: An understudied population. *J Paediatr Child Health.* 2022;58(11):1972-9.
137. Silva LC, Seixas R, de Carvalho E. Quality of Life in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease: Impact and Predictive Factors. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020;23(3):286-96.
138. Abdovic S, Pavic AM, Milosevic M, Persic M, Senecic-Cala I, Kolacek S. Short health scale: a valid, reliable, and responsive measure of health-related quality of life in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(4):818-23.

139. Bisegger C, Cloetta B, von Rueden U, Abel T, Ravens-Sieberer U; European Kidscreen Group. Health-related quality of life: gender differences in childhood and adolescence. *Soz Präventivmed.* 2005;50(5):281-91.
140. Kim S, Park S, Kang Y, Kim JE, Kang B, Choe BH, i sur. Can We Estimate Quality of Life in Pediatric Inflammatory Bowel Disease Patients? An Asian Multicenter Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(1):45-9.
141. Crumbock SC, Loeb SJ, Fick DM. Physical activity, stress, disease activity, and quality of life in adults with Crohn disease. *Gastroenterol Nurs.* 2009;32(3):188-95.
142. Kim B, Chae J, Kim EH, Yang HI, Cheon JH, Kim TI, i sur. Physical activity and quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore).* 2021 Jul 9. doi: 10.1097/MD.00000000000026290.
143. Wiestler M, Kockelmann F, Kück M, Kerling A, Tegtbur U, Manns MP, i sur. Quality of Life Is Associated With Wearable-Based Physical Activity in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Prospective, Observational Study. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019 Nov 10. doi: 10.14309/ctg.0000000000000094.
144. Jones K, Kimble R, Baker K, Tew GA. Effects of structured exercise programmes on physiological and psychological outcomes in adults with inflammatory bowel disease (IBD): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022 Dec 1. doi: 10.1371/journal.pone.0278480.
145. Mählmann L, Gerber M, Furlano RI, Legeret C, Kalak N, Holsboer-Trachsler E, i sur. Psychological wellbeing and physical activity in children and adolescents with inflammatory bowel disease compared to healthy controls. *BMC Gastroenterol.* 2017 Dec 12. doi: 10.1186/s12876-017-0721-7.

146. Scheffers LE, Vos IK, Utens EMWJ, Dieleman GC, Walet S, Escher JC, i sur. Physical Training and Healthy Diet Improved Bowel Symptoms, Quality of Life, and Fatigue in Children With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;77(2):214-21.
147. Hill RJ. Update on nutritional status, body composition and growth in paediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(12):3191-7.
148. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr.* 2015;169(11):1053-60.
149. World Health Organization (WHO). WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-forage: methods and development. [Internet] World Health Organization- Multicentre Growth Reference Study Group; 2006) [pristupljeno 24.05.2023.]. Dostupno na: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards>.
150. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child.* 1976;51(3):170-9.
151. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1985;39(Suppl 1):s5-41.
152. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford, California: Stanford University Press; 1950.
153. Lunar Technology Advantages. [Internet] [pristupljeno 25.04.2023.]. Dostupno na: <https://www.gehealthcare.de/-/jssmedia/feature/gehc/products/lunaridxa/lunartechnology.pdf?rev=-1>.
154. Weber DR, Boyce A, Gordon C, Högl W, Kecskemethy HH, Misra M, i sur. The Utility of DXA Assessment at the Forearm, Proximal Femur, and Lateral Distal

- Femur, and Vertebral Fracture Assessment in the Pediatric Population: 2019 ISCD Official Position. *J Clin Densitom.* 2019;22(4):567-89.
155. Weber DR, Moore RH, Leonard MB, Zemel BS. Fat and lean BMI reference curves in children and adolescents and their utility in identifying excess adiposity compared with BMI and percentage body fat. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(1):49-56.
  156. Kowalski KC, Crocker PR, Donen RM, ur. The physical activity questionnaire for older children (PAQ-C) and adolescents (PAQ-A) manual. College of Kinesiology University of Saskatchewan, Saskatoon; 2004.
  157. Abdovic S, Mocic Pavic A, Milosevic M, Persic M, Senecic-Cala I, Kolacek S. The IMPACT-III (HR) questionnaire: a valid measure of health-related quality of life in Croatian children with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7(11):908-15.
  158. Otley A, Smith C, Nicholas D, Munk M, Avolio J, Sherman PM, i sur. The IMPACT questionnaire: a valid measure of health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35(4):557-63.
  159. Loonen HJ, Grootenhuis MA, Last BF, de Haan RJ, Bouquet J, Derkx BH. Measuring quality of life in children with inflammatory bowel disease: the impact-II (NL). *Qual Life Res.* 2002;11(1):47-56.
  160. Otley A, Xu S, Yan S, Olson A, Liu G, Griffiths A. IMPACT-III Is a Valid, Reliable and Responsive Measure of Health-related Quality of Life in Pediatric Crohn's Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;43:(Suppl 1):s49.
  161. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE). DA-CH; Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Frankfurt am Main: Umschau/Braus GmbH, Verlagsgesellschaft; 2000.

162. World Health Organization (WHO). Global Recommendations on Physical Activity for Health (5-17 years old). [Internet] World Health Organization (WHO); 2010 [pristupljeno 24.02.2023.]. Dostupno na: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/physical-activity-recommendations-5-17years.pdf>.
163. Pappa H, Thayu M, Sylvester F, Leonard M, Zemel B, Gordon C. Skeletal health of children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(1):11-25.
164. Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS, Davis PM, Lerer T, Vance K, i sur. Natural history of bone metabolism and bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(1):42-50.
165. Bishop N, Arundel P, Clark E, Dimitri P, Farr J, Jones G, i sur. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* 2014;17(2):275-80.
166. Benítez-Porres J, Alvero-Cruz JR, Sardinha LB, López-Fernández I, Carnero EA. Cut-off values for classifying active children and adolescents using the Physical Activity Questionnaire: PAQ-C and PAQ-A. *Nutr Hosp.* 2016;33(5):564.
167. Martin RB, Burr DB, Sharkey NA. *Skeletal tissue mechanics.* Springer;1998.
168. Gabel L, Macdonald HM, Nettlefold L, McKay HA. Physical Activity, Sedentary Time, and Bone Strength From Childhood to Early Adulthood: A Mixed Longitudinal HR-pQCT study. *J Bone Miner Res.* 2017;32(7):1525-36.
169. Deng KL, Yang WY, Hou JL, Li H, Feng H, Xiao SM. Association between Body Composition and Bone Mineral Density in Children and Adolescents: A Systematic

- Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Nov 18. doi: 10.3390/ijerph182212126.
170. Koedijk JB, van Rijswijk J, Oranje WA, van den Bergh JP, Bours SP, Savelberg HH, i sur. Sedentary behaviour and bone health in children, adolescents and young adults: a systematic review. *Osteoporos Int*. 2017;28(9): 2507-19.
171. Carson V, Hunter S, Kuzik N, Gray CE, Poitras VJ, Chaput JP, i sur. Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in school-aged children and youth: an update. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016;41(Suppl 3): s240-65.
172. Dear KL, Compston JE, Hunter JO. Treatments for Crohn's disease that minimise steroid doses are associated with a reduced risk of osteoporosis. *Clin Nutr*. 2001; 20(6):541-6.
173. Gokhale R, Favus MJ, Karrison T, Sutton MM, Rich B, Kirschner BS. Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1998;114(5):902-11.
174. Paganelli M, Albanese C, Borrelli O, Civitelli F, Canitano N, Viola F, i sur. Inflammation is the main determinant of low bone mineral density in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(4):416-23.
175. Robinson RJ, al-Azzawi F, Iqbal SJ, Kryswcki T, Almond L, Abrams K, i sur. Osteoporosis and determinants of bone density in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1998;43(11):2500-6.
176. Steiner SJ, Noe JD, Denne SC. Corticosteroids increase protein breakdown and loss in newly diagnosed pediatric Crohn disease. *Pediatr Res*. 2011;70(5):484-8.
177. Schakman O, Kalista S, Barbé C, Loumaye A, Thissen JP. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45(10):2163-72.

178. Lane NE. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: New Insights into the Pathophysiology and Treatments. *Curr Osteoporos Rep.* 2019;17(1):1-7.
179. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther.* 2002;96(1):23-43.
180. Boot AM, Bouquet J, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density and nutritional status in children with chronic inflammatory bowel disease. *Gut.* 1998;42(2):188-94.
181. Laakso S, Valta H, Verkasalo M, Toiviainen-Salo S, Viljakainen H, Mäkitie O. Impaired bone health in inflammatory bowel disease: a case-control study in 80 pediatric patients. *Calcif Tissue Int.* 2012;91(2):121-30.
182. Bechtold S, Alberer M, Arenz T, Putzker S, Filipiak-Pittroff B, Schwarz HP, Koletzko S. Reduced muscle mass and bone size in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(2):216-25.
183. Guo SS, Chumlea WC, Roche AF, Siervogel RM. Age- and maturity-related changes in body composition during adolescence into adulthood: the Fels Longitudinal Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997;21(12):1167-75.
184. Nguyen TV, Maynard LM, Towne B, Roche AF, Wisemandle W, Li J, et al. Sex differences in bone mass acquisition during growth: the Fels Longitudinal Study. *J Clin Densitom.* 2001;4(2):147-57.
185. Siervogel RM, Demerath EW, Schubert C, Remsberg KE, Chumlea WC, Sun S, et al. Puberty and body composition. *Horm Res.* 2003;60(Suppl 1):s36-45.
186. Siervogel RM, Maynard LM, Wisemandle WA, Roche AF, Guo SS, Chumlea WC, et al. Annual changes in total body fat and fat-free mass in children from 8 to 18 years in relation to changes in body mass index. The Fels Longitudinal Study. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;904:420-3.

187. Dubner SE, Shults J, Baldassano RN, Zemel BS, Thayu M, Burnham JM, i sur. Longitudinal assessment of bone density and structure in an incident cohort of children with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2009;136(1):123-30.
188. Sentongo TA, Semeao EJ, Piccoli DA, Stallings VA, Zemel BS. Growth, body composition, and nutritional status in children and adolescents with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;31(1):33-40.
189. Bland VL, Heatherington-Rauth M, Howe C, Going SB, Bea JW. Association of objectively measured physical activity and bone health in children and adolescents: a systematic review and narrative synthesis. *Osteoporos Int*. 2020;31(10):1865-94.
190. Blagec P, Sara S, Tripalo Batoš A, Trivić Mažuranić I, Močić Pavić A, Mišak Z, i sur. Magnetic Resonance Imaging Can Be Used to Assess Sarcopenia in Children with Newly Diagnosed Crohn's Disease. *Nutrients*. 2023 Sep 2. doi: 10.3390/nu15173838.
191. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, Liao X, Higuchi LM, Fuchs CS, i sur. Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ*. 2013 Nov 14. doi: 10.1136/bmj.f6633.
192. Melinder C, Hiyoshi A, Hussein O, Halfvarson J, Ekbom A, Montgomery S. Physical Fitness in Adolescence and Subsequent Inflammatory Bowel Disease Risk. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015 Nov 5. doi: 10.1038/ctg.2015.49.
193. Lerchova T, Östensson M, Sigvardsson I, Størdal K, Guo A, Mårild K, i sur. Physical activity in childhood and later risk of inflammatory bowel disease: A Scandinavian birth cohort study. *United European Gastroenterol J*. 2023;11(9):874-83.
194. Jones PD, Kappelman MD, Martin CF, Chen W, Sandler RS, Long MD. Exercise decreases risk of future active disease in patients with inflammatory bowel disease in remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(5):1063-71.



195. Tew GA, Jones K, Mikocka-Walus A. Physical Activity Habits, Limitations, and Predictors in People with Inflammatory Bowel Disease: A Large Cross-sectional Online Survey. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(12):2933-42.
196. Lamers CR, de Roos NM, Koppelman LJM, Hopman MTE, Witteman BJM. Patient experiences with the role of physical activity in inflammatory bowel disease: results from a survey and interviews. *BMC Gastroenterol.* 2021 Apr 14. doi:10.1186/s12876-021-01739-z.
197. Ng V, Millard W, Lebrun C, Howard J. Low-intensity exercise improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Clin J Sport Med.* 2007 Sep 17. doi:10.1097/JSM.0b013e31802b4fda.
198. Klare P, Nigg J, Nold J, Haller B, Krug AB, Mair S, i sur. The impact of a ten-week physical exercise program on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a prospective randomized controlled trial. *Digestion.* 2015;91(3):239-47.
199. Loudon CP, Corroll V, Butcher J, Rawsthorne P, Bernstein CN. The effects of physical exercise on patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94(3):697-703.
200. Candow DG, Chilibeck PD, Worobetz L. Effect of resistance training on Crohn's disease. *Can J Appl Physiol.* 2002;27:7-8.
201. Tew GA, Leighton D, Carpenter R, Anderson S, Langmead L, Ramage J, i sur. High-intensity interval training and moderate-intensity continuous training in adults with Crohn's disease: a pilot randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol.* 2019 Jan 29. doi: 10.1186/s12876-019-0936-x.
202. Seeger WA, Thieringer J, Esters P, Allmendinger B, Stein J, Schulze H, i sur. Moderate endurance and muscle training is beneficial and safe in patients with

- quiescent or mildly active Crohn's disease. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(7): 804-13.
203. Cramer H, Schäfer M, Schöls M, Köcke J, Elsenbruch S, Lauche R, i sur. Randomised clinical trial: yoga vs written self-care advice for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(11):1379-89.
204. Elsenbruch S, Langhorst J, Popkirowa K, Müller T, Luedtke R, Franken U, i sur. Effects of mind-body therapy on quality of life and neuroendocrine and cellular immune functions in patients with ulcerative colitis. *Psychother Psychosom*. 2005;74(5):277-87.
205. Hassid B, Lamere B, Kattah M, Mahadevan U. Effect of intense exercise on inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:312.
206. Lamers CR, de Roos NM, Bongers CCWG, Ten Haaf DSM, Hartman YAW, Witteman BJM, i sur. Repeated prolonged moderate-intensity walking exercise does not appear to have harmful effects on inflammatory markers in patients with inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2021;56(1):30-7.
207. Ordille AJ, Phadtare S. Intensity-specific considerations for exercise for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2023 Feb 20. doi: 10.1093/gastro/goad004.
208. Legeret C, Mählmann L, Gerber M, Kalak N, Köhler H, Holsboer-Trachsler E, i sur. Favorable impact of long-term exercise on disease symptoms in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):297.
209. Ploeger H, Obeid J, Nguyen T, Takken T, Issenman R, de Greef M, i sur. Exercise and inflammation in pediatric Crohn's disease. *Int J Sports Med*. 2012;33(8):671-9.

210. Seid M, Varni JW, Segall D, Kurtin PS. Health-related quality of life as a predictor of pediatric healthcare costs: a two-year prospective cohort analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2004 Sep 10. doi: 10.1186/1477-7525-2-48.
211. Ryan JL, Mellon MW, Junger KW, Hente EA, Denson LA, Saeed SA, i sur. The clinical utility of health-related quality of life screening in a pediatric inflammatory bowel disease clinic. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(12):2666-72.
212. An HY, Chen W, Wang CW, Yang HF, Huang WT, Fan SY. The Relationships between Physical Activity and Life Satisfaction and Happiness among Young, Middle-Aged, and Older Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jul 4. doi: 10.3390/ijerph17134817.
213. Marker AM, Steele RG, Noser AE. Physical activity and health-related quality of life in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Health Psychol*. 2018;37(10):893-903.
214. Mählmann L, Gerber M, Furlano RI, Legeret C, Kalak N, Holsboer-Trachsler E, i sur. Psychological wellbeing and physical activity in children and adolescents with inflammatory bowel disease compared to healthy controls. *BMC Gastroenterol*. 2017 Dec 12. doi: 10.1186/s12876-017-0721-7.
215. Nathan I, Norton C, Czuber-Dochan W, Forbes A. Exercise in individuals with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Nurs*. 2013 Nov-Dec. doi: 10.1097/SGA.0000000000000005.
216. Bashir NS, Walters TD, Griffiths AM, Otley A, Critch J, Ungar WJ. A Comparison of Preference-Based, Generic and Disease-Specific Health-Related Quality of Life in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2023;6(2):73-9.
217. Fedele F, Martinelli M, Strisciuglio C, Dolce P, Giugliano FP, Scarpato E, i sur. *Health-Related Quality of Life in Pediatric Inflammatory Bowel Disease During*

- COVID-19 Pandemic: A Prospective Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022; 75(5):595-600.
218. Graff LA, Fowler S, Jones JL, Benchimol EI, Bitton A, Huang JG, i sur. Impact of COVID-19 and Inflammatory Bowel Disease in Canada: Mental Health and Quality of Life. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2021;4(Suppl 2):S46-53.
219. Carbone PS, Smith PJ, Lewis C, LeBlanc C. Promoting the Participation of Children and Adolescents With Disabilities in Sports, Recreation, and Physical Activity. *Pediatrics.* 2021 Dec 1. doi: 10.1542/peds.2021-054664.
220. Wang H, Yang Y, Xu J, Niu L, Zhang Y, Shi J, i sur. Meta-analysis on the effects of moderate-intensity exercise intervention on executive functioning in children. *PLoS One.* 2023 Feb 22. doi: 10.1371/journal.pone.0279846.
221. Nguyen S, Häcker AL, Henderson M, Barnett T, Mathieu ME, Pagani L, i sur. Physical Activity Programs with Post-Intervention Follow-Up in Children: A Comprehensive Review According to Categories of Intervention. *Int J Environ Res Public Health.* 2016 Jun 30. doi: 10.3390/ijerph13070664.
222. Caru M, Curnier D, Levesque A, Sultan S, Marcil V, Laverdière C, i sur. Children's physical activity behavior following a supervised physical activity program in pediatric oncology. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(11):3037-48.
223. Gruber W, Stehling F, Olivier M, Dillenhoefer S, Koerner-Rettberg C, Sutharsan S, i sur. Effects of a long-term exercise program on motor performance in children and adolescents with CF. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(12): 3371-80.
224. Ajzen I. *From Intentions to Actions: A Theory of Planned Behavior.* U: Kuhl J, Beckmann J, ur. Springer, Berlin, Heidelberg; 1985. Str.11-39.

225. Hagger MS, Chatzisarantis N, Biddle SJ. The influence of self-efficacy and past behaviour on the physical activity intentions of young people. *J Sports Sci.* 2001;19(9):711-25.
226. de Souza Tajiri GJ, de Castro CL, Zaltman C. Progressive resistance training improves muscle strength in women with inflammatory bowel disease and quadriceps weakness. *J Crohns Colitis.* 2014.;8(12):1749-50.
227. van Erp LW, Roosenboom B, Komdeur P, Dijkstra-Heida W, Wisse J, Horjus Talabur Horje CS, i sur. Improvement of Fatigue and Quality of Life in Patients with Quiescent Inflammatory Bowel Disease Following a Personalized Exercise Program. *Dig Dis Sci.* 2021;66(2):597-604.
228. Davies A, Nixon A, Muhammed R, Tsintzas K, Kirkham S, Stephens FB, i sur. Reduced skeletal muscle protein balance in paediatric Crohn's disease. *Clin Nutr.* 2020;39(4):1250-7.
229. Werkstetter KJ, Schatz SB, Alberer M, Filipiak-Pittroff B, Koletzko S. Influence of exclusive enteral nutrition therapy on bone density and geometry in newly diagnosed pediatric Crohn's disease patients. *Ann Nutr Metab.* 2013;63(1-2):10-6.
230. Lew SM, Hewlett CKL, Anderson D, Finberg M, Ng L, Spence AL, i sur. Questionnaires Measuring Physical Activity in Clinical Pediatric Populations: A Systematic Review. *Pediatr Exerc Sci.* 2023;35(1):48-60.
231. Kang S, Kim Y, Byun W, Suk J, Lee JM. Comparison of a Wearable Tracker with Actigraph for Classifying Physical Activity Intensity and Heart Rate in Children. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Jul 25. doi: 10.3390/ijerph16152663.

## 11. ŽIVOTOPIS

Ivana Trivić Mažuranić, dr.med., je specijalizantica pedijatrije u Klinici za dječje bolesti Zagreb. Rođena u Puli, završila je studij medicine pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2016. godine. Po završetku obaveznog pripravničkog staža u Klinici za dječje bolesti Zagreb, položila je stručni ispit 2017. godine. U razdoblju od 2018. godine do 2021. godine, radila je kao znanstvena novakinja u Referentnom centru za pedijatrijsku gastroenterologiju i prehranu u Klinici za dječje bolesti Zagreb, a u veljači 2021. godine započela je specijalističko usavršavanje iz pedijatrije u istoj ustanovi. Suradivala je na projektima Hrvatske zaklade za znanost (HRZZ): „Kronične upalne bolesti crijeva u djece: incidencija, tijek bolesti te uloga prehrane i crijevne mikroflore u etiopatogenezi” pod voditeljstvom prof.dr.sc. Sanje Kolaček, dr.med.; te „Crijevne bolesti u djece: pogled izvan probavnog sustava”, pod voditeljstvom doc.dr.sc. Ive Hojsak, dr.med. Članica je Hrvatskog pedijatrijskog društva, Hrvatskog i Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu te Europskog društva za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis. Dosad je objavila 26 znanstvenih radova (od toga 22 u indeksiranim časopisima). Kao prvi autor 19 kongresnih sažetaka, dr. Trivić Mažuranić je aktivno sudjelovala na nizu nacionalnih i međunarodnih kongresa iz područja pedijatrije i pedijatrijske gastroenterologije, hepatologije i prehrane.

## Prilozi

### Prilog 1: Obavijest o istraživanju i informirani pristanak

#### Obavijest za roditelje/staratelje ispitanika / ispitanike

Poštovani/poštovana,

Pozivamo Vas da date svoju suglasnost za sudjelovanje Vašeg djeteta u svojstvu ispitanika u istraživanju pod nazivom *Uloga tjelesne aktivnosti u nastanku i liječenju poremećaja mišićno-koštane mase u djece oboljele od kroničnih upalnih bolesti crijeva* čiji je glavni cilj utvrditi: a. da li je u djece oboljele od kroničnih upalnih bolesti crijeva narušena mišićno-koštana masa kao sastavnica tjelesnog sastava; b. u kojoj mjeri je to povezano sa stupnjem individualne tjelesne aktivnosti te konačno; c. utječe li program tjelesne aktivnosti na navedenu komplikacije bolesti. Ovo istraživanje provodi se u Referentnom centru za pedijatrijsku gastroenterologiju i prehranu, Klinike za dječje bolesti Zagreb. Vaše sudjelovanje u istraživanju treba se temeljiti na jasnom razumijevanju ciljeva, načina i postupaka istraživanja te mogućih koristi ili rizika za Vaše dijete kao ispitanika. Stoga Vas molimo da, prije donošenja odluke, pažljivo pročitate i proučite ovu obavijest, a u slučaju nejasnoća molimo Vas da pitate istraživače i liječnike, sudionike istraživanja, koji su spremni i dužni odgovoriti Vam na svako pitanje.

#### Opis ključnog problema i hipoteze istraživanja

Kronične upalne bolesti crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*, IBD) obuhvaćaju Crohnovu bolest, ulcerozni kolitis te neklasificirani IBD. Riječ je o kroničnim upalnim bolestima koje su obilježene relapsno-remitirajućim tijekom, a čija etiologija do danas nije u cijelosti razjašnjena.

Kronične upalne bolesti crijeva narušavaju funkciju probavnog trakta u mjeri dostatnoj da poluča značajan negativni učinak na sastav tijela tijekom aktivne faze bolesti. Međutim, dostupni podaci pokazuju kako ti štetni učinci zaostaju u djece čak i kada su u remisiji, odnosno kada nisu prisutni simptomi ni znakovi bolesti. Pretpostavlja se kako dugoročni negativni učinci kroničnih upalnih bolesti crijeva u djece obuhvaćaju trajno narušen nutritivni status, i to u vidu smanjenog udjela nemasne mase u tijelu. Smanjeni udio nemasne mase u tijelu odraz je smanjenog udjela mišićne mase, ali i smanjenog udjela koštane mase. Prije su potrebne primjerene znanstvene studije s cjelovitijim procjenama nutritivnog statusa, sastava tijela i zdravlja kostiju u djece oboljele od IBD-a kako bi se mogli donijeti ispravni zaključci o stvarnom razmjeru ovog problema. Usto, navedeni negativni učinci kroničnih bolesti crijeva mogli bi pridonositi smanjenoj kvaliteti života u oboljele djece.

Kao mogući mehanizam nastanka nepovoljno izmijenjenog sastava tijela navode se trajno prisutna sustavna upala promjenjivog intenziteta, negativni učinci primijenjene terapije, ali i smanjena tjelesna aktivnost. U zdravih pojedinaca, tjelesna aktivnost je sastavni dio zdravog načina života i povezana je s nizom pozitivnih učinaka na tjelesnu spremu te na mentalno zdravlje. Nagađa se, kako bi promicanje tjelesne aktivnosti moglo biti terapijski učinkovito i u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva povećavajući apsolutnu i relativnu mišićno-koštanu masu. Štoviše, govori se i o pozitivnom učinku tjelovježbe na tijek bolesti u vidu smanjenja aktivnosti bolesti i poboljšanja kvalitete života povezane sa zdravljem.

Zaključno, utjecaj tjelesne aktivnosti na sastav tijela, posebice na mišićno-koštanu masu, tijek i aktivnost osnovne bolesti te na kvalitetu života djece oboljele od kroničnih bolesti crijeva dosad nije istražen. Kada bi postojali znanstveni dokazi o uzročno-posljedičnoj vezi tjelesne aktivnosti i navedenih parametara u djece s kroničnim upalnim

bolestima crijeva, tada bi bilo opravdano promicati redovitu tjelesnu aktivnost kao adjuvantni terapijski modaliteti. Dodatno, kapacitet za povećanje nemasne mase tijela i povećanje čvrstoće kostiju je najveći upravo u dječjoj dobi. Cilj ovog istraživanja je utvrditi: a. da li je u djece oboljele od kroničnih upalnih bolesti crijeva narušena mišićno-koštana masa kao sastavnica tjelesnog sastava; b. u kojoj mjeri je to povezano sa stupnjem individualne tjelesne aktivnosti te konačno; c. utječe li program tjelesne aktivnosti na navedenu komplikacije bolesti.

### **Cilj i svrha istraživanja**

1. Utvrditi imaju li djeca oboljela od kroničnih upalnih bolesti crijeva smanjenu apsolutnu i relativnu količinu mišićno-koštane mase
2. Ispitati u kojoj mjeri tjelesna aktivnost u djece povezana s mogućim deficitom mišićno-koštane mase
3. Istražiti terapijski učinak strukturiranog programa tjelesne aktivnosti na:
  - a. mišićno-koštanu masu
  - b. tijek i aktivnost bolesti
  - c. kvalitetu života povezanu sa zdravljem

### **Uloga Vas kao ispitanika u istraživanju**

Sudjelovanje Vašeg djeteta u projektu uključivat će sljedeće postupke:

- Tijekom prvog posjeta Klinici za dječje bolesti Zagreb od strane liječnika prikupit će se sljedeći podaci: datum te dob pri postavljanju dijagnoze, podtip i lokalizacija bolesti, podaci o poduzetom liječenju, te će se, na temelju strukturiranog upitnika, odrediti trenutačna indeks aktivnosti bolesti, a ista će se dodatno procijeniti na temelju nalaza rutinskih laboratorijskih pretraga (CRP, KKS, albumin, fekalni kalprotektin). Osim prikupljanja podataka, liječnik će provesti detaljan fizički pregled Vašeg djeteta
- Tijekom prvog posjeta Klinici za dječje bolesti Zagreb od strane nutricionista bit će učinjena procjena nutritivnog statusa: antropometrija (određivanje tjelesne mase i visine), analiza trodnevnog dnevnika prehrane.
- Tijekom prvog posjeta Klinici za dječje bolesti Zagreb bit će učinjeno mjerenje mineralne koštane gustoće i procjena sastava tijela metodom neinvazivne i neštetne dvoenergetske apsorpcijometrije X – zraka (riječ je o pretrazi koja predstavlja pretragu "zlatnog standarda" u određivanju koštane mineralne gustoće i sastava tijela).
- Tijekom prvog posjeta Klinici za dječje bolesti Zagreb, Vaše će dijete ispuniti upitnik o kvaliteti života povezanoj sa zdravljem prilagođen djeci oboljeloj od kroničnih bolesti crijeva.
- Naposljetku, tijekom prvog posjeta bit će učinjena procjena bavljenja tjelesnom aktivnošću (pomoću upitnika i triosnog akcelerometra), te će (u suradnji s kineziologom) biti učinjena procjena mišićne snage i izdržljivosti
- Cilj ovih procjena je otkriti djecu s deficitom mišićno-koštane mase te im pružiti mogućnosti da, u kontinuiranom trajanju od 6 mjeseci slijede individualizirani plan tjelesne aktivnosti
- Po isteku 6 mjeseci od započinjanja intervencije, u svih ispitanika bit će ponovljene ranije opisane procjene nutritivnog statusa te sastava tijela, bavljenja tjelesnom aktivnošću, zdravlja kostiju i kvalitete života.

### **Koje su za vas moguće prednosti i koristi od sudjelovanja?**

Otkrivanje poremećaja mišićno-koštane mase u djece oboljele od kroničnih upalnih bolesti crijeva omogućilo bi njihovo liječenje. Predmnijeva se kako redovita tjelesna aktivnost doprinosi boljoj kontroli aktivnosti IBD-a te osigurava bolju kvalitetu života bolesnika. Roditelji ispitanika i ispitanici će dobiti potrebne informacije o tijeku istraživanja. Sudjelovanjem Vašeg djeteta u ispitivanju unapređujete skrb za djecu oboljelu od kroničnih upalnih bolesti crijeva.



## **Rizici istraživanja za ispitanika**

Prikupljanje podataka, ispunjavanje strukturiranih upitnika, klinički pregled djeteta, antropometrija, nošenje triosnog akcelerometra i procjena mišićne snage i izdržljivosti u cijelosti su bezbolni i neštetni postupci. Isto vrijedi i za dvoenergetsku apsorpcijometriju X-zraka. Riječ je o radiološkom postupku sveukupnog trajanja manjeg od 10 minuta, u kojem se koristi aparatura prilagođena dječjoj populaciji i ukupno zračenje tijela iznosi 0.0010–0.0034 mSv u usporedbi sa zračenjem kojem je pojedinac izložen pri jednoj rendgenskoj snimci kralježnice koje iznosi 0.7–2.0 mSv. Usto, riječ je o idealnoj pretrazi za procjenu zdravlja kostiju i sastava tijela. Plansko provođenje tjelesne aktivnosti kao vid liječenja deficita mišićno-kostane mase bit će provedeno uz nadzor i savjete liječnika, nutricionista i kineziologa čime se nastoji rizik od ozljede smanjiti na najmanju moguću mjeru.

## **Morate li sudjelovati u istraživanju?**

Sudjelovanje u istraživanju NIJE uvjet za daljnju adekvatnu dijagnostiku i liječenje Vašeg djeteta. Vi ćete u potpunosti slobodno i samostalno odlučiti hoćete li u ovom istraživanju sudjelovati ili ne. Sudjelovanje je dragovoljno i u bilo koje vrijeme, bez navođenja razloga, imate se pravo bez ikakvih posljedica povući iz istraživanja. U tom slučaju Vaše će se dijete nastaviti dalje liječiti na način koji je uobičajen za njegovu bolest.

## **Povjerljivost i pravo uvida u dokumentaciju?**

Svi osobni podaci bit će pohranjeni i obrađivani u elektroničkom obliku, a voditelj projekta i njegovi suradnici su dužni u potpunosti poštivati propisane postupke za zaštitu osobnih podataka. U naše baze podataka Vaše će dijete biti uneseno prema inicijalima imena i prezimena i pomoću posebnog koda. Medicinsku dokumentaciju će pregledavati samo istraživači, a ime Vašeg djeteta nikada neće biti otkriveno trećim osobama. Pristup dokumentaciji Vašeg djeteta mogu imati i predstavnici Etičkog povjerenstva Klinike za dječje bolesti te predstavnici Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu koje je odgovorno za odobravanje i nadzor nad provođenjem ovog istraživanja.

## **Za što će se koristiti podaci dobiveni u ovom znanstvenom istraživanju?**

Podaci dobiveni u ovom znanstvenom istraživanju bit će primjenjivi u kliničkoj praksi te se očekuje njihovo objavljivanje u odgovarajućim znanstvenim časopisima i publikacijama. Pri tome će identitet Vašeg djeteta ostati u potpunosti anoniman i zaštićen.

## **Tko organizira i tko je odobrio ovo istraživanje?**

Istraživanje organizira Referentni centar za pedijatrijsku gastroenterologiju i prehranu, u Klinici za dječje bolesti Zagreb. Nakon temeljite analize dostavljenog prijedloga istraživanja i prateće dokumentacije, ovo istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te Etičko povjerenstvo Klinike za dječje bolesti Zagreb. Istraživanje se provodi u skladu sa svim primjenjivim smjernicama čiji je cilj osigurati pravilno provođenje istraživanja te sigurnost osoba koje u njemu sudjeluju, uključujući «Osnove dobre kliničke prakse», «Helsinšku deklaraciju» i načela o medicinskim istraživanjima na ljudima.

**Koga možete kontaktirati za dodatne obavijesti i upite?**

Sve dodatne informacije možete dobiti na: Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10 000 Zagreb, Tel: 4600110.

**O vašoj pisanoj suglasnosti za sudjelovanje u ovom istraživanju?**

Preslik dokumenta (potpisne stranice) koji trebate potpisati ako pristajete da Vaše dijete sudjeluje u ovom istraživanju dobit ćete Vi i voditelj istraživanja. Izvorni primjerak dokumenta će zadržati i čuvati voditelj istraživanja. Hvala Vam što ste pročitali ovaj dokument i razmotrili mogućnost sudjelovanja Vašeg djeteta u ovom znanstvenom istraživanju. Ova obavijest je sastavljena u skladu s odredbama Zakona o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03) i Zakona o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04).

## **Suglasnost za sudjelovanje maloljetne osobe u znanstvenom istraživanju**

### ***Uloga tjelesne aktivnosti u nastanku i liječenju poremećaja mišićno-koštane mase u djece oboljele od kroničnih upalnih bolesti crijeva***

Ako je ispitanik u znanstvenom istraživanju maloljetna osoba (osoba mlađa od 18 godina), pristanak za sudjelovanje u istraživanju treba dati roditelj ili zakonski zastupnik to jest skrbnik. Istraživači su dužni s djecom u dobi od 8 do 18 godina razgovarati o predloženom znanstvenom istraživanju i uzeti u obzir njihovu želju i odluku o sudjelovanju u istraživanju.

1. Potvrđujem da sam dana \_\_\_\_\_ u \_\_\_\_\_ pročitao/pročitala Obavijest za ispitanika za gore navedeno znanstveno istraživanje te sam imao/imala priliku postavljati pitanja.
2. Razumijem da je sudjelovanje mog djeteta/mog štićenika dragovoljno i da se iz sudjelovanja u istraživanju može povući u bilo koje vrijeme, bez navođenja razloga i bez ikakvih posljedica za svoje zdravstveno stanje ili pravni status.
3. Razumijem da medicinskoj dokumentaciji mog djeteta/mog štićenika pristup imaju samo odgovorne osobe, to jest voditelj istraživanja i njegovi suradnici te članovi Etičkog povjerenstva ustanove u kojoj se istraživanje obavlja i Etičkog povjerenstva koje je odobrilo ovo znanstveno istraživanje. Tim osobama dajem dopuštenje za pristup medicinskoj dokumentaciji mog djeteta/mog štićenika.
4. Pristajem da obiteljski liječnik mog djeteta/mog štićenika bude upoznat s njegovim sudjelovanjem u navedenom znanstvenom istraživanju.
5. Želim i pristajem da moje dijete/moj štićenik sudjeluje u navedenom znanstvenom istraživanju.

Ime i prezime roditelja/zakonskog zastupnika/skrbnika:

Vlastoručni potpis:

Mjesto i datum:

Ime i prezime ispitanika:

Potpis ispitanika (>9 godina):

Mjesto i datum:

Ime i prezime osobe koja je vodila postupak Obavijesti za ispitanika i Suglasnosti za sudjelovanje:

Ime i prezime voditelja istraživanja:

Vlastoručni potpis:

Mjesto i datum:

**Prilog 2: Dnevnik prehrane**

*Dnevnik prehrane*  
**Dnevnik prehrane**

**IME:** \_\_\_\_\_

**PREZIME:** \_\_\_\_\_

**DATUM ROĐENJA:**  
\_\_\_\_\_

**TELEFON:** \_\_\_\_\_

## Opće upute

- ✗ Upišite datum i dan kad ste započeli voditi dnevnik prehrane
- ✗ Ispunite sve upite na prvoj stranici i stranicama dnevnika
- ✗ Dnevnik vodite tijekom dva dana u radnom tjednu i tijekom jednog dana vikenda
- ✗ U daljnjem tekstu nailazit ćete na pojmove: čajna žličica (5-7grama)- čž, jušna žlica (10-12grama)- jž

## Na što trebate obratiti pažnju?

- ✗ Uvijek upišite vrijeme kad je Vaše dijete objedovalo (to se odnosi i na jelo i na piće)
- ✗ Da bi se točno mogao odrediti sastav namirnica koje je Vaše dijete konzumiralo vrlo je bitno da unesete točne specifikacije proizvoda (nutritivne vrijednosti proizvoda: bjelančevine, masti, ugljikohidrati na 100 grama proizvoda)
- ✗ Napišite sve što je Vaše dijete pojelo i popilo bez obzira da li se radi o slatkišu, vodi ili lijeku (npr. bomboni, multi-vitaminski pripravci ...).
- ✗ Svaku novu namirnicu ili sastojak napišite u novi red

## Što trebate mjeriti/vagati?

- ✗ Izmjerite količinu svake namirnice posebno (npr. 1 šnita (40g) kruha, 1 čž (5g) margarina).
- ✗ Bilo bi najbolje kad bi svaku namirnicu/jelo zapisivali u dnevnik tijekom pripreme.
- ✗ Mjerenje količine namirnica\*:
  - ✗ Namirnice koje u malim količinama koristite u pripremi jela Vašeg djeteta možete mjeriti u obliku čajne žlice (čž) ili jušne žlice (jž) (1 čž šećera, 1 jž maslinovog ulja).
  - ✗ Vaganje namirnica:
    - ✗ digitalna vaga: nakon što ste postavili vagu na 0, postavite posudu u kojoj ćete mjeriti masu namirnice i titrirajte (opet postavite vagu na 0), izvažite namirnicu
    - ✗ analogna vaga: na vagu postavite posudu u kojoj ćete vagati namirnicu, očitajte iznos mase posude ( $m(\text{posude}) = 165\text{g}$ ) u posudu stavite namirnicu i očitajte masu ( $\text{masa}(\text{posuda} + \text{namirnica}) = 220\text{g}$ ) i ovoga možete izračunati masu namirnice na slijedeći način:  $\text{masa}(\text{posuda} + \text{namirnica}) - \text{masa}(\text{posuda}) = \text{masa}(\text{namirnica})$



\*vrlo je važno da u masu namirnice **ne uključite** masu posude u kojoj važete namirnicu !!!

- ✗ U stupac 4 pišite napomene.

## Napici

- ✗ Sve što je Vaše dijete popilo treba se zabilježiti., npr. ½ čaše ili 1 dcl
- ✗ Bitno je da za napitke koje ste sami pripremili napišete na koji ste ih način pripremili (napišite količine praha/sirupa i vode/mlijeka: kakao, vitaminski napitak, sok), npr. limunada (2 dcl vode, 1/2 limuna, 2 čž šećera)
- ✗ Za kupovne proizvode napišite sastav proizvoda na 100 grama namirnice

## PRIMJER PROVEDENOG DNEVNIKA PREHRANE

Stupac 1	Stupac 2	Stupac 3	Stupac 4
Vrijeme	Ime, vrsta, marka i sastav namirnice	Masa [g] Volumen [ml]	Napomene <i>(npr. povratila, odbio jesti/ povišena tjelesna temp., bolest)</i>
7:00	1 kriška kruha	50 g	
	Maslac	10 g	
	Gouda, 45 % mliječne masti (mm), 1 kriška 2 kriške pureće salame	25 g	
	Kakao (punomasno mlijeko 3.5 % mm ÷ 2 čž kaka) 1 čaša	250 ml	
10:30	1 voćni jogurt, 3,2% mm	200 ml	
11:30	Jabuka	150 g	
12:30	Pire krumpir (dva velika krumpira oko 400g, 2 čž margarina, 1 dcl mlijeka 2.8% mm )	60 g	Samo ½ od ponuđeno je pojedena
	Špinat na mlijeku s češnjakom	60 g	
	Pohana piletina	60 g	
	Juha od povrća (krumpir, mrkva, tikvice)	200 ml	
15:30	Puding od vanilije (pripremljen kod kuće) (punomasno mlijeko 3.5 % mm)	150 ml	
18:00	Pizza (miješana) 1 kriška	60 g	
	Fanta	200 ml	
20:30	Slani štapići	Oko 10 do 15 komada	
	Svaki dan popijeno 1.5 L vode		









### Prilog 3: Upitnik o tjelesnoj aktivnosti za djecu (PAQ-C)\*

*\*Upitnik o tjelesnoj aktivnosti za djecu sadrži deset pitanja, dok Upitnik o tjelesnoj aktivnosti za adolescente sadrži devet pitanja. Dodatno pitanje u prvom upitniku odnosi se na tjelesnu aktivnost tijekom produženog boravka u školi. Oba upitnika postoje u inačici „za dječake“ i „za djevojčice“.*

#### PAQ-C upitnik za dječake

Ime i prezime: \_\_\_\_\_

Datum rođenja: \_\_\_\_\_

Spol             M             Ž

**Upute:** Pokušavamo saznati više o tvojoj tjelesnoj aktivnosti tijekom posljednjih 7 dana (u posljednjem tjednu). To uključuje bavljenje sportovima ili plesom prilikom kojih se znojiš ili poslije kojih osjećaš da su ti mišići umorni. U tjelesnu aktivnost ubrajamo i igre tijekom kojih se krećeš poput lovice, preskakanja užeta, utrkivanja, penjanja i drugih. Ne postoje točni i netočni odgovori, važno je samo da odgovoriš što iskrenije. Molimo te da odgovoriš na sva pitanja! Ako ne razumiješ neko pitanje, zamoli nekoga za pomoć. Želimo ti sreću u ispunjavanju upitnika i hvala na tvom trudu!

**1. Tjelesna aktivnost u slobodno vrijeme: Jesi li se bavio niže navedenim aktivnostima u proteklih 7 dana (prošli tjedan)? Ako jesi, koliko puta? U svakom retku križićem označi svoj odgovor. Ako se baviš nekim sportom koji nije naveden, nadopiši ga na slobodne crte.**

	Nijednom	1-2 puta	3-4 puta	5-6 puta	7 i više
puta					
Preskakanje užeta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veslanje/ vožnja kanua	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vožnja rolama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Igra lovice	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hodanje kao tjelovježba	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vožnja biciklom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trčanje	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>Aerobik</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Plivanje</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Bejzbol, softball</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Ples</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Američki nogomet</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Badminton</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Vožnja skateboarda</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Nogomet</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Hokej</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Odbojka</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Hokej na travi</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Košarka</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Klizanje</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Skijanje</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**2. U posljednjih 7 dana, tijekom satova tjelesne i zdravstvene kulture, koliko si često bio aktivan? (trčao, skakao, bacaو loptu)?**

Ne sudjelujem u nastavi tjelesne i zdravstvene kulture.....

Gotovo nikad.....

Ponekad.....

Često.....

Uvijek.....

**\*3. U posljednjih 7 dana, što si najčešće radio tijekom produženog boravka u školi (osim jeo)? Označi križićem svoj odgovor.**

Sjedio (pričao s drugim učenicima, čitao, pisao zadaću).....

Stajao ili šetao .....

Kratko trčao ili se kratko igrao s drugom djecom.....

Duže trčao ili se duže igrao s drugom djecom .....

Čitav odmor proveo trčeći ili igrajući se s drugom djecom....

**4. U posljednjih 7 dana, što si najčešće radio tijekom velikog odmora u školi (osim jeo)? Označi križićem svoj odgovor.**

Sjedio (pričao s drugim učenicima, čitao, pisao zadaću).....

Stajao ili šetao .....

Kratko trčao ili se kratko igrao s drugom djecom.....

Duže trčao ili se duže igrao s drugom djecom .....

Čitav odmor proveo trčeći ili igrajući se s drugom djecom....

**5. U posljednjih 7 dana, koliko si dana odmah nakon škole bavio sportom, plesao ili se aktivno igrao (igrao dok nisi ostao bez daha ili se oznojio)? Označi križićem svoj odgovor.**

Nijednom.....

Jedanput.....

2 do 3 puta.....

4 puta.....

5 puta.....

**6. U posljednjih 7 dana, koliko si se večeri bavio sportom, plesao ili se aktivno igrao (igrao dok nisi ostao bez daha ili se oznojio)? Označi križićem svoj odgovor.**

Nijednom.....

Jedanput.....

2 do 3 puta.....

4 do 5 puta.....

6 ili 7 puta.....

**7. Tijekom proteklog vikenda, koliko si se puta bavio sportom, plesao ili se igrao igre tijekom koje si bio tjelesno aktivan? Označi križićem svoj odgovor.**

Nijednom.....

Jedanput.....

2 do 3 puta.....

4 do 5 puta.....

6 ili više puta.....

**8. Koja od navedenih izjava najbolje opisuje tvoje ponašanje tijekom posljednjih 7 dana? Molimo te da pročitaš svih pet izjava prije nego što odabereš jednu. Zaokruži slovo ispred izjave koju si odabrao.**

**F. Svo ili veći dio svog slobodnog vremena proveo sam radeći stvari koje zahtijevaju barem malo tjelesnog napora.**

G. Ponekad sam se (1 do 2 puta tijekom čitavog prošlog tjedna) bavio tjelesnom aktivnošću u svoje slobodno vrijeme (npr. bavljenje sportom, trčanje, plivanje, vožnja bicikla, tjelovježba).

H. Često sam se (3 do 4 puta tijekom čitavog prošlog tjedna) bavio tjelesnom aktivnošću u svoje slobodno vrijeme.

I. Poprilično često sam se (5 do 6 puta tijekom čitavog prošlog tjedna) bavio tjelesnom aktivnošću u svoje slobodno vrijeme.

J. Vrlo često sam se (7 i više puta tijekom čitavog prošlog tjedna) bavio tjelesnom aktivnošću u svoje slobodno vrijeme.

9. Označi koliko si često bavio tjelesnom aktivnošću (poput sporta, plesa, igre ili bilo koje druge tjelesne aktivnosti) za svaki dan prošlog tjedna?

U svakom retku označi svoj odgovor križićem.

	Nimalo	Vrlo malo	Srednje	Često	Vrlo često
Ponedjeljak.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Utorak .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Srijeda.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Četvrtak .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Petak .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Subota .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nedjelja .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Da li te je prošloga tjedna bolest ili neki drugi razlog spriječio da budeš fizički aktivan onoliko koliko si inače aktivan? Svoj odgovor označi križićem.

DA

NE

Ako jest, koji je bio razlog? \_\_\_\_\_

## Prilog 4: IMPACT III upitnik\*

\* IMPACT III upitnik postoji u inačici „za dječake“ i „za djevojčice“. Prikazana je inačica za djevojčice.

# IMPACT-III

(Croatian-Croatia)

## UPITNIK O KVALITETI ŽIVOTA ZA DJECU

### S UPALNOM BOLEŠĆU CRIJEVA

Verzija za djevojčice

### UPUTE

U nastavku teksta nalazi se upitnik koji sadrži 35 pitanja za djecu koja imaju **upalnu bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis)**. Pitanja se odnose na tvoj život s kroničnom upalnom bolešću crijeva. Na primjer, neka pitanja govore o bolovima koje možda imaš, a druga se odnose na osjećaje ili brige, ako ih imaš. Nakon svakog pitanja vidjet ćeš kućice iznad pet mogućih odgovora. Molimo te da **križićem označiš kućicu iznad onog odgovora koji se najviše odnosi na tebe**.

Evo najprije primjera:

**Pitanje glasi:**

Koliko se bojiš tigrova?

Nimalo se ne  
bojim

Malo se bojim

Dosta se bojim

Puno se  
bojim

Jako puno se  
bojim

Dakle, ova se osoba **puno** boji tigrova.

- Nimalo se ne bojim       Malo se bojim       Dosta se bojim       Puno se bojim       Jako puno se bojim

Ova se osoba **malo** boji tigrova.

Molimo te da odgovoriš na **sva pitanja!** Ako ne razumiješ neko pitanje, zamoli nekoga za pomoć.

Želimo ti sreću u ispunjavanju upitnika i....unaprijed puno hvala na tvom trudu!

**Pitanje 1.      Koliko te jako bolio trbuh u zadnja dva tjedna?**

- Nimalo       Jedva da me malo bolio       Dosta me bolio       Puno me bolio       Jako puno me bolio

**Pitanje 2.      Koliko ti smeta što piješ lijekove?**

- Nimalo       Jedva da me malo smeta       Dosta me smeta       Puno me smeta       Jako puno me smeta

**Pitanje 3.      Koliko često u zadnja dva tjedna nisi mogla jesti ono što si htjela zbog svoje kronične upalne bolesti crijeva?**



Nikada                      Rijetko                      Ponekad                      Često                      Jako često

**Pitanje 4.**                      **Koliko često si u zadnja dva tjedna brinula što ti se stanje pogoršalo (simptomi bolesti su se pojačali)?**

Nikada                      Rijetko                      Ponekad                      Često                      Jako često

**Pitanje 5.**                      **Koliko ti smeta što imaš bolest koja neće samo tako nestati?**

Nimalo                      Jedva da me malo smeta                      Dosta me smeta                      Puno me smeta                      Jako puno me smeta

**Pitanje 6.**                      **Koliko si imala energije u zadnja dva tjedna?**

Jako puno energije                      Puno energije                      Dosta energije                      Malo energije                      Nimalo energije

**Pitanje 7. Kako se osjećaš s obzirom na svoju težinu?**

- Odlično       Dobro       Ni dobro ni loše       Loše       Užasno

**Pitanje 8. Kako tvoja kronična upalna bolest crijeva utječe na tvoju obitelj?**

- Utjecaj je odličan       Utjecaj je dobar       To nije utjecalo na našu obitelj       Utjecaj je loš       Utjecaj je užasan

**Pitanje 9. Koliko si često u zadnja dva tjedna morala propustiti nešto (hobije, igranje, proslave) zbog svoje kronične upalne bolesti crijeva?**

- Nikada       Rijetko       Ponekad       Često       Jako često

**Pitanje 10. Koliko te često u zadnja dva tjedna smetao proljev?**

- Nikada       Rijetko       Ponekad       Često       Jako često

**Pitanje 11.** Koliko se često brineš o zdravstvenim problemima koje ćeš možda imati u budućnosti?

- Nikada       Rijetko       Ponekad       Često       Jako često

**Pitanje 12.** Koliko često pomisliš da nije pošteno što imaš kroničnu upalnu bolest crijeva?

- Nikada       Rijetko       Ponekad       Često       Jako često

**Pitanje 13.** Da li te u zadnja dva tjedna ikada razljutilo što imaš kroničnu upalnu bolest crijeva?

- Nikada       Rijetko       Ponekad       Često       Jako često

**Pitanje 14.** Misliš li da ti je nametnuto previše pravila ili ograničenja zbog tvoje kronične upalne bolesti crijeva?

- |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nikada                   | Rijetko                  | Ponekad                  | Često                    | Jako često               |

**Pitanje 15. Što misliš o svom izgledu?**

- |                            |                          |  |                          |                           |
|----------------------------|--------------------------|--|--------------------------|---------------------------|
| <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>  |
| Mislim da izgledam odlično | Mislim da izgledam dobro | Mislim da ne izgledam ni dobro ni loše | Mislim da izgledam loše  | Mislim da izgledam užasno |

**Pitanje 16. Da li ti je neugodno što imaš bolest crijeva?**

- |                          |                              |                          |                          |                          |
|--------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nimalo                   | Jedva da mi je malo neugodno | Dosta mi je neugodno     | Puno mi je neugodno      | Jako puno mi je neugodno |

**Pitanje 17. Da li si se zabavljala u zadnja dva tjedna?**

- |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Jako često               | Često                    | Ponekad                  | Rijetko                  | Nikada                   |

**Pitanje 18.** Da li ti je teže naći prijatelje zbog tvoje kronične upalne bolesti crijeva?

- Nimalo teže       Malo teže       Dosta teže       Puno teže       Jako puno teže

**Pitanje 19.** Koliko se često brineš što ti je stolica krvava (kod pražnjenja crijeva)?

- Nikada       Rijetko       Ponekad       Često       Jako često

**Pitanje 20.** Brine li te da ne možeš izaći na spoj ili imati dečka zbog svoje kronične upalne bolesti crijeva?

- Nimalo me ne brine       Jedva da me malo brine       Dosta me brine       Puno me brine       Jako puno me brine

**Pitanje 21.** Koliko si često u zadnja dva tjedna osjećala mučninu u želucu?

Nikada       Rijetko       Ponekad       Često       Jako često

**Pitanje 22.**      Što misliš o pretragama koje moraš obaviti?

Nimalo mi ne smetaju       Samo mrvicu mi smetaju       Malo mi smetaju       Jako mi smetaju       Mrzim ih

**Pitanje 23.**      Da li te druga djeca maltretiraju ili te izbjegavaju zbog tvoje kronične upalne bolesti crijeva ili zbog liječenja?

Nikada       Rijetko       Ponekad       Često       Jako često

**Pitanje 24.**      Koliko te često brine da ćeš možda morati ići na operaciju?

Nikada                      Rijetko                      Ponekad                      Često                      Jako često

**Pitanje 25.**                      **Koliko često si se u zadnja dva tjedna bojala da će ti se naglo dogoditi nužda ili da nećeš stići do zahoda na vrijeme?**

Nikada                      Rijetko                      Ponekad                      Često                      Jako često

**Pitanje 26.**                      **Trudiš li se da drugi ljudi ne saznaju za tvoju kroničnu upalnu bolest crijeva?**

Ne, nimalo se ne trudim                      Ne trudim se puno                      Trudim se malo                      Trudim se puno                      Da, jako puno se trudim

**Pitanje 27.**                      **Da li ti tvoja kronična upalna bolest crijeva otežava odlazak na put ili na praznike?**

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nimalo mi ne otežava	Malo mi otežava	Dosta mi otežava	Puno mi otežava	Jako puno mi otežava

**Pitanje 28. Kako si se osjećala u zadnja dva tjedna?**

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Odlično	Dobro	Ni dobro ni loše	Loše	Užasno

**Pitanje 29. Jesi li zadovoljna svojim životom?**

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Da, jako sam zadovoljna	Zadovoljna sam	Nisam ni zadovoljna ni nezadovoljna	Nezadovoljna sam	Jako sam nezadovoljna

**Pitanje 30. Misliš li da imaš nekoga s kime možeš pričati o svojoj kroničnoj upalnoj bolesti crijeva?**

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uvijek	Često	Ponekad	Rijetko	Nikada

**Pitanje 31. Koliko si često u zadnja dva tjedna morala pustiti vjetrove?**



Nikada                      Rijetko                      Ponekad                      Često                      Jako često

**Pitanje 32.                      Koliko si bila umorna u zadnja dva tjedna?**

Nimalo umorna                      Malo umorna                      Dosta umorna                      Puno umorna                      Jako puno umorna

**Pitanje 33.                      Kako se osjećaš s obzirom na svoju visinu?**

Odlično                      Dobro                      Ni dobro ni loše                      Loše                      Užasno

**Pitanje 34.                      Da li te tvoja kronična upalna bolest crijeva ometa da se baviš sportom onako kako bi to željela?**

Nikada                      Rijetko                      Ponekad                      Često                      Uvijek

**Pitanje 35.**

**Koliko si često u zadnja dva tjedna bila u stanju ići u školu?  
(Ako trenutno nemaš nastavu ili su školski praznici, odgovori  
kao da nastave ima.)**

Uvijek

Skoro svaki dan

Polovicu

Par dana

Nikada

**Kraj upitnika**

**Ovime je upitnik gotov. Imaš li još nešto za dodati, a čini ti se važnim za upalnu bolest crijeva odnosno imaš li bilo kakav drugi komentar? Molimo te da to napišeš ovdje dolje:**

---

---

---

---

---

Prilog 5: Dnevnik vježbanja

# Dnevnik vježbanja

Ime i prezime: \_\_\_\_\_

Datum rođenja: \_\_\_\_\_

Datum započinjanja: \_\_\_\_\_

Datum završetka: \_\_\_\_\_

Inicijalna procjena:

Maksimalni broj trbušnjaka u 30 s: \_\_\_\_\_

Maksimalni broj leđnjaka u 30 s: \_\_\_\_\_

Maksimalni broj čučnjeva u 30 s: \_\_\_\_\_

Maksimalni broj sklekova u 30 s: \_\_\_\_\_

Trajanje izdržaja: \_\_\_\_\_

**Kratka uputa:** Svaki sudionik istraživanja prije početka vježbanja mora proći testiranje koje se sastoji od ukupno 5 vježbi. Na temelju rezultata testiranja, izrađuje se individualni program vježbanja u ukupnom trajanju od 6 mjeseci. Ukoliko je dijete pri inicijalnom testiranju u 30 sekundi uspjele napraviti 30 trbušnjaka, u prvom mjesecu radit će maksimalno 15 ponavljanja trbušnjaka u jednoj seriji (odnosno 50% maksimalnog broja trbušnjaka u 30 sekundi). Svakoga mjeseca opterećenje (broj ponavljanja, broj serija) progresivno se povećava za 10%. Program se provodi 3-4 puta tjedno, u ritmu dan rada-dan odmora-dan rada-dan odmora. Jedan dnevni trening provodi se u kružnom sustavu rada i sastoji se od svih 5 glavnih vježbi, u dvije do tri serije. Odmor između vježbi bi trebao biti što kraći pošto je riječ o samo 5 vježbi, ali zato odmor između serija treba biti dovoljan da se vježbač u potpunosti pripremi za novu seriju. Ovom dnevniku vježbanja, pridruženi su i videomaterijali.

## 1. mjesec

### Pregled treninga 50%

sklekovi.....

trbušnjaci.....

leđnjaci.....

čučnjevi.....

izdržaj.....

#### 1. tjedan

Datum	Aktivnost	Ponavljanja/Trajanje

#### 2. tjedan

Datum	Aktivnost	Ponavljjanja/Trajanje

### 3. tjedan

Datum	Aktivnost	Ponavljjanja/Trajanje

### 4. tjedan

Datum	Aktivnost	Ponavljjanja/Trajanje

## 2. mjesec

Pregled treninga 60%

sklekovi.....

trbušnjaci.....

leđnjaci.....

čučnjevi.....

izdržaj.....

1. tjedan

Datum	Aktivnost	Ponavljjanja/Trajanje

2. tjedan

Datum	Aktivnost	Ponavljjanja/Trajanje

3. tjedan

Datum	Aktivnost	Ponavljjanja/Trajanje

4. tjedan

Datum	Aktivnost	Ponavljjanja/Trajanje

3. mjesec

Pregled treninga 70%

sklekovi.....

trbušnjaci.....

leđnjaci.....

čučnjevi.....

izdržaj.....

1. tjedan



Datum	Aktivnost	Ponavljjanja/Trajanje

## 2. tjedan

Datum	Aktivnost	Ponavljjanja/Trajanje

## 3. tjedan

Datum	Aktivnost	Ponavljjanja/Trajanje

## 4. tjedan

Datum	Aktivnost	Ponavljjanja/Trajanje

#### 4. mjesec

Pregled treninga 80%

sklekovi.....

trbušnjaci.....

dleđnjaci.....

čučnjevi.....

izdržaj.....

#### 1. tjedan

Datum	Aktivnost	Ponavljjanja/Trajanje

#### 2. tjedan

Datum	Aktivnost	Ponavljjanja/Trajanje

### 3. tjedan

Datum	Aktivnost	Ponavljjanja/Trajanje

### 4. tjedan

Datum	Aktivnost	Ponavljjanja/Trajanje

### 5. mjesec

Pregled treninga 90%

sklekovi.....

trbušnjaci.....

leđnjaci.....

čučnjevi.....

izdržaj.....

### 1. tjedan

Datum	Aktivnost	Ponavljjanja/Trajanje

### 2. tjedan

Datum	Aktivnost	Ponavljjanja/Trajanje

### 3. tjedan

Datum	Aktivnost	Ponavljjanja/Trajanje

4. tjedan

Datum	Aktivnost	Ponavljjanja/Trajanje

6. mjesec

Pregled treninga 100%

sklekovi.....

trbušnjaci.....

leđnjaci.....

čučnjevi.....

izdržaj.....



