

# Učestalost i utjecaj samoiniciranih eliminacijskih dijeta na nutritivni status i klinički tijek bolesti u djece s kroničnim upalnim bolestima crijeva

---

Močić Pavić, Ana

Doctoral thesis / Disertacija

2023

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:105:798541>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-30**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Močić Pavić**

**Učestalost i utjecaj samoiniciranih  
eliminacijskih dijeta na nutritivni  
status i klinički tijek bolesti u djece s  
kroničnim upalnim bolestima crijeva**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2023.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Močić Pavić**

**Učestalost i utjecaj samoiniciranih  
eliminacijskih dijeta na nutritivni  
status i klinički tijek bolesti u djece s  
kroničnim upalnim bolestima crijeva**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2023**

Disertacija je izrađena na Klinici za pedijatriju Klinike za dječje bolesti Zagreb

Voditelj rada: doc. dr. sc. Iva Hojsak

Zahvaljujem svojoj mentorici, velikom uzoru u znanosti i struci doc. dr. sc. Ivi Hojsak na povjerenju, pomoći, podršci i razumijevanju kao i na prenošenju znanja i vještina koje su bile izuzetno potrebne na ovom putu.

Hvala prof.dr.sc. Sanji Kolaček koja mi je otvorila vrata pedijatrijske gastroenterologije i vjerovala u mene.

Hvala mojim dragim kolegama Zrinjki, Olegu, Sari, Ivani i Mariu bez čije energije i prijateljstva radno okruženje ne bi bilo tako pozitivno i ugodno.

Mojoj dragoj obitelji i prijateljima zahvaljujem na ljubavi, neizmjerne podršci i vjeri u moj uspjeh.

Hvala i mom suprugu na svim onim osobinama koje još žive s nama, nadasve na hrabrosti, umjerenosti i blagosti. Bile su i ostale putanja kojom nastojimo živjeti.

Najveća hvala mojoj kćeri Katji na vedrini koju mi je pružala u trenucima kad je trebalo, a bilo ih je puno.

*«Čovjek je stvoren tako da nemoguće stvari nestaju čim mu nešto zapali dušu»*

*Jean de la Fontaine*

# SADRŽAJ

---

1	UVOD.....	1
1.1	Kronične upalne bolesti crijeva .....	2
1.1.1	Epidemiologija.....	2
1.1.2	Etiologija .....	4
1.1.3	Uloga prehrane u etiologiji kroničnih upalnih bolesti crijeva .....	8
1.1.4	Klinička slika i proširenost bolesti.....	12
1.1.5	Liječenje kroničnih upalnih bolesti crijeva .....	14
1.2	Nutritivni status i prehrana.....	15
1.2.1	Evaluacija nutritivnog statusa.....	15
1.2.2	Nutritivni status oboljelih od kroničnih upalnih bolesti crijeva – zašto nastaje zaostanak rasta? .....	16
1.2.3	Uloga prehrane u liječenju .....	18
1.2.4	Stav i mišljenje oboljelih o utjecaju prehrane .....	22
2	HIPOTEZA .....	24
3	CILJEVI.....	25
4	ISPITANICI I METODE .....	27
4.1	Ispitanici .....	27
4.2	Antropometrijske mjere i sastav tijela .....	30
4.3	Validacija upitnika o učestalosti konzumiranja namirnica .....	30
4.4	Strukturirani upitnik.....	32
4.5	Etičko odobrenje.....	33
4.6	Statističke metode .....	34
5	REZULTATI .....	35
5.1	Validacija FFQ-a.....	35
5.2	Rezultati II .....	46
5.2.1	Epidemiološki podaci .....	46

5.3	Rezultati - primarni ciljevi.....	48
5.3.1	Učestalosti samoiniciranih eliminacijskih dijeta u djece s kroničnim upalnim bolestima crijeva.....	48
5.3.2	Uvjerenja o prehrani.....	50
5.3.3	Utjecaj eliminacijske dijeta na kvalitetu prehrane.....	54
5.3.4	Utjecaj eliminacijske dijeta na nutritivni status .....	61
5.3.5	Utjecaj eliminacijske dijeta na tijek bolesti .....	64
5.3.6	Utjecaj savjetovanja o prehrani .....	65
5.4	Rezultati – sekundarni ciljevi .....	66
5.4.1	Razlike u sastavu hrane koju uzimaju oboljeli u odnosu na kontrolne zdrave skupine ispitanika (zdrava braće i sestre te nesrodna zdrava kontrolna skupina) na početku istraživanja .....	66
5.4.2	Razlika u nutritivnom statusu između bolesnika i kontrolnih zdravih skupina ispitanika (zdrava braće i sestre te nesrodna zdrava kontrolna skupina) na početku istraživanja.....	69
5.4.3	Razlike u sastavu hrane bolesnika prije i godinu dana nakon dijagnoze.....	72
5.4.4	Procjena nutritivnog statusa u vrijeme postavljanja dijagnoze, kod pojave relapsa bolesti i godinu dana nakon dijagnoze .....	77
6	RASPRAVA .....	82
6.1	Upitnik o učestalosti konzumiranja namirnica (FFQ) .....	82
6.2	Eliminacijske dijeta u djece s kroničnom upalnom bolesti crijeva .....	82
6.3	Nutritivni unos i status u djece s kroničnom upalnom bolesti crijeva .....	86
6.4	Nedostaci provedenog istraživanja.....	89
7	ZAKLJUČCI .....	91
8	SAŽETAK.....	92
9	SUMMARY.....	93
10	LITERATURA.....	95
11	ŽIVOTOPIS.....	109
	DODATAK A.....	110

## Popis oznaka i kratica

ARA – arahidonska kiselina

ALA – alfa linolenska kiselina

BIA – bioelektrična impendanca

BMI – (engl. *body Mass Index*) indeks tjelesne mase

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

CDED – (engl. *Crohn's disease exclusive diet*)

CRP – C-reaktivni protein

DHA - dokosaheksaenoična kiselina

EPA – eikosapentaenoična kiselina

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

ESPGHAN – (engl. *The European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) Europsko udruženje za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu

FFQ – (engl. *food frequency questionnaire*) upitnik o učestalosti konzumiranja namirnica

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

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

IGF-1 – (engl. *insuline-like growth factor 1*) inzulinu sličan faktor rasta

IL-6 – interleukin 6

KKS – kompletna krvna slika

LA – linolna kiselina

PCDAI – (engl. *pediatric Crohn's disease activity index*) pedijatrijski indeks aktivnosti bolesti za Crohnovu bolest

PEN – (engl. *partial enteral nutrition*) djelomična enteralna prehrana

PUCAI – (engl. *pediatric ulcerative colitis activity index*) pedijatrijski indeks aktivnosti bolesti za ulcerozni kolitis

PUFA – višestruko nezasićene masne kiseline

TNF-alfa – tumor nekrotizirajući faktor alfa

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



# 1 UVOD

---

Kronične upalne bolesti crijeva (engl. *inflammatory bowel disease* – IBD) su imunološki posredovane bolesti probavnog sustava relapsno-remitirajućeg tijeka u koje ubrajamo Crohnovu bolest (CD), ulcerozni kolitis (UC) te neklasificiranu upalnu bolest crijeva (IBD *unclassified* – IBD-U) (1). Iako svrstane u istu skupinu, međusobno se razlikuju u nekoliko važnih značajki – kliničkoj slici, dijelu probavnog sustava koji zahvaćaju i terapijskom pristupu. Etiopatogeneza kroničnih upalnih bolesti crijeva još uvijek nije u cijelosti razjašnjena, a prema dosadašnjim spoznajama smatra se da su posljedica aberantnog imunološkog odgovora na crijevni sadržaj (uključujući i mikrobiom) u nasljedno predisponiranih osoba pod djelovanjem okolišnih čimbenika (2).

Brojna istraživanja pokušavaju objasniti nagli porast incidencije i prevalencije u posljednja dva desetljeća; budući da se nasljedna osnova nije promijenila, ovaj porast objašnjava se nizom okolišnih čimbenika čije se djelovanje može očitovati i u ranom djetinjstvu (uključujući i fetalno razdoblje), odnosno puno ranije od pojave simptoma.

Od okolišnih čimbenika istraživanja su prvenstveno usmjerena na prehranu, i to ne samo vezano uz patogenezu već i uz njezin utjecaj na tijek bolesti, odnosno pojavu relapsa. Osim toga bolesnici vrlo često samoinicijativno izbjegavaju različite vrste hrane čime pokušavaju poboljšati zdravstveno stanje, tj. smanjiti simptome bolesti. Međutim, stvarni utjecaj prehrane na nastanak bolesti i njezin tijek (pojavu simptoma) još uvijek nije utvrđen.

Dosadašnja istraživanja najviše se odnose na odraslu populaciju i pokazala su da se 72 do 85 % odraslih bolesnika s IBD-om pridržava neke eliminacijske dijeta (3-7).

Najčešće su to dijeta bez crvenog mesa, začinjene hrane, alkohola, ali i nelisnatog povrća, mliječnih proizvoda, sjemenki, prehrambenih vlakana. Pedijatrijskih istraživanja je vrlo malo. Najčešće su to studije koje su istraživale komplementarne i alternativne metode liječenja, kojih se pridržava 36 do 50 % bolesnika, a najčešće su to bezglutenska, bezmliječna ili niskouglikohidratna prehrana (8, 9). Poljska studija iz 2019. godine jedina je ispitala udio eliminacijskih dijeta kod oboljele djece kao i

prehrambena uvjerenja njihovih roditelja (10). Rezultati su pokazali da je 62% bolesnika eliminiralo određenu namirnicu iz prehrane, to jest izbjegavalo pojedine skupine namirnica u strahu od pogoršanja bolesti. Najčešće su eliminirali prženu i brzu hranu, zaslađene sokove i slatkiši, mliječne proizvode, mahunarke te svježe voće i povrće.

Gubitak tjelesne mase i zastoj rasta dio su kliničke slike IBD-a u djece i adolescenata, pa je primjena različitih dijeta u ovoj dobnoj skupini posebice rizična. Do sada nije poznato utječe li, i u kojoj mjeri, eliminacijska dijeta na stanje uhranjenosti ili neke specifične nutritivne deficite u djece s IBD-om.

## **1.1 KRONIČNE UPALNE BOLESTI CRIJEVA**

### **1.1.1 Epidemiologija**

Kronične upalne bolesti crijeva mogu se pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi, a u približno 25% oboljelih bolest će se pojaviti tijekom djetinjstva i adolescencije (11). Bolest u dječjoj dobi nosi sa sobom brojne specifičnosti - veća proširenost bolesti od same dijagnoze, teži klinički tijek, a neliječena ili loše kontrolirana bolest može ostaviti trajne posljedice na rast i razvoj djeteta te na kvalitetu života (12). Unatrag nekoliko desetljeća bilježi se globalni porast incidencije i prevalencije, prvenstveno u zemljama sjeverne hemisfere. Posljednje epidemiološke studije pokazuju varijabilnost incidencije koja se za IBD kreće od 0.5 do 23/100 000, za Crohnovu bolest 0.1 do 13.9/100 000 i za ulcerozni kolitis 0.3 do 15.0/100 000, dok je značajno niža za IBD-U i kreće se od 0 do 3.6/100 000 (13). Zemlje Sjeverne Amerike, Sjeverne Europe i Ujedinjenog Kraljevstva imaju najveću incidenciju. Porast incidencije najviše se bilježi na račun Crohnove bolesti izuzev pojedinih zemalja (kao što su Finska, Škotska, Irska) gdje se trend porasta incidencije bilježio značajnije za ulcerozni kolitis (14). Čimbenici koji bi mogli pridonijeti ovom evidentnom porastu su brojni i uključuju jasnije kriterije za postavljanje dijagnoze, dostupniju zdravstvenu skrb, raniju pojavu u predisponiranih osoba, međutim veća učestalost sigurno je i posljedica stvarnog povećanja broja oboljele djece (15).

Pretpostavlja se da je "vesternizacija" različitih društava zaslužna za progresivan porast incidencije bolesti i u područjima s ranije nižom incidencijom uključujući Aziju, zemlje Istočne Europe te Japan (16). Sukladno dobivenim podacima iz brojnih epidemioloških studija uočio se geografski sjeverno-južni gradijent, to jest smanjivanje incidencije prema južnijim dijelovima. Takav gradijent je uočen i unutar granica pojedinih država – Španjolska, Finska, Francuska, a prema i nedavno objavljenim podacima i u našoj zemlji (17). Ovaj trend mogao bi se djelomice objasniti izloženosti sunčevoj energiji, koncentracijama vitamina D, mediteranskoj prehrani, procesu urbanizacije i sl., iako točni razlozi, ali i najznačajniji čimbenik nisu jasni.

S obzirom na sve veću globalnu proširenost ovih bolesti i radi boljeg prikupljanja epidemioloških podataka nametnula se i potreba osnivanja registara. U Europi je 2004. godine osnovan prospektivan *online* registar pod nazivom "IBD EUOKIDS Registry" u koji su upisani bolesnici iz 44 tercijarna centra iz 18 europskih država i Izraela. U prikupljanje podataka iz RH uključen je Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu pri Klinici za dječje bolesti Zagreb.

Posljednji objavljeni podaci registra su iz prosinca 2016 godine. Do tada je bilo uključeno 4744 novodijagnosticiranih pedijatrijskih bolesnika od kojih 61% boluje od Crohnove bolesti, 31% od ulceroznog kolitisa, a preostalih 8% od neklasificiranog oblika bolesti. Srednja dob u trenutku postavljanja dijagnoze bila je 12,5 godina za oboljele od Crohnove bolesti, te 11,6 godina za oboljele od ulceroznog kolitisa, a u djece oboljele od IBD-U 11 godina. Što se tiče raspodjele po spolu, u ovom registru, slično kao i u ostalim pedijatrijskim epidemiološkim registrima, nađeno je da je Crohnova bolest češća u dječaka (59% vs. 41%), dok nema spolne predominacije u ulceroznom kolitisu. U odraslih ispitanika, tj. nakon puberteta udio djevojčica raste, pa je u odrasloj dobi više žena nego muškaraca sa Crohnovom bolesti (18). Godine 2016. pokrenut je i nacionalni registar za djecu s IBD-em čiji je cilj bio odrediti nacionalnu incidenciju i prevalenciju, karakteristike bolesti kod dijagnoze, ali i osigurati bolju povezanost centara te ujednačiti dijagnostički i terapijski plan. Na temelju prikupljenih podataka izračunata je godišnja incidencija za Republiku Hrvatsku koja iznosi 7,05/100 000 (2,63 za Crohnovu bolest, 3,87 za ulcerozni, i 0,55 za neklasificirani oblik) (17), čime se uvidjelo da je incidencija u Republici Hrvatskoj relativno visoka, posebice u sjevernim županijama.

Zaključno, za razliku od odraslih osoba, učestalost kronične upalne bolesti crijeva u djece je u daljnjem značajnom porastu, pretežito na račun Crohnove bolesti, koja je češća u dječaka dok se nakon puberteta taj omjer mijenja u korist ženskog spola.

### 1.1.2 Etiologija

Unatoč brojnim dostignućima i spoznajama točna etiologija još uvijek je nepoznata. Najprihvaćenija hipoteza je da su kronične upalne bolesti crijeva posljedica poremećenog imunološkog odgovora na crijevni sadržaj/mikrobiom u nasljedno predisponiranih osoba.

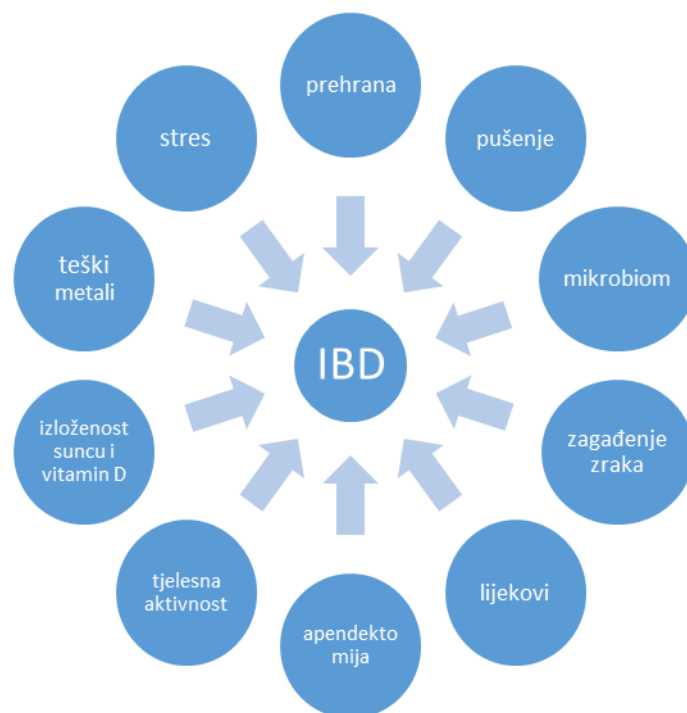
Uloga genetike u kroničnim upalnim bolestima crijeva uočila se davnih 1960-ih godina kada je uočena obiteljska pojavnost u prvim epidemiološkim studijama, naravno radi se o nemendelovskom obrascu nasljeđivanja (19, 20). Najuvjerljiviji dokazi o nasljednom riziku za kronične upalne bolesti crijeva dobiveni su iz studija u koje su uključeni blizanci, a koje sugeriraju da genetski čimbenici mogu biti važniji u Crohnovoj bolesti nego u ulceroznom kolitisu. Primjerice, u studiji koja je obuhvatila 80 blizanaca s kroničnim upalnim bolestima crijeva, stopa podudarnosti za monozigotne blizance bila je znatno veća u Crohnovoj bolesti (50% naspram 19 %) i nastavila je rasti s vremenom (21, 22). Brojne studije su dokumentirale da je i do 23% oboljelih imalo pozitivnu obiteljsku anamnezu. Ukupni rizik za dijete ako je jedan roditelj bolestan je 2-13 puta viši u odnosu na opću populaciju, a ako su oba roditelja oboljela, dijete ima 33% veću vjerojatnost za razvoj kronične upalne bolesti crijeva do svoje 28. godine života. U usporedbi sa sporadičnom pojavom bolesti, djeca s pozitivnom obiteljskom anamnezom obolijevaju u ranijoj životnoj dobi, a s drugim oboljelim članovima podudaraju se u tipu kronične upalne bolesti crijeva i u lokalizaciji bolesti, ali ne i u težini kliničke slike (23, 24). U posljednjem desetljeću, napretkom u genetskim istraživanjima otkriveno je preko 200 gena koji se povezuju s povišenim rizikom za razvoj kroničnih upalnih bolesti crijeva. Identificirani rizični lokusi povezani su s poremećajem regulacije same crijevne sluznice na više razina uključujući (a) promjene u sluzničkom sloju, što zauzvrat modificira interakciju između domaćina i okolne mikrobne zajednice (npr. FUT2), kao i funkciju barijere, (b) modifikaciju integriteta crijeva (npr. PTPRS) i (c) poremećaj ključnih unutarstaničnih procesa, uključujući

prirođeni imunološki odgovor, procesuiranje mikroorganizama (npr. NOD2) i sposobnost autofagije (npr. ATG16L1 i IRGM) (24).

Unatoč velikom broju otkrivenih rizičnih lokusa na našim genima, nasljeđem se može objasniti tek 7,5% pojavnosti ulceroznog kolitisa i oko 14% Crohnove bolesti, što nas upućuje da u etiopatogenezi kroničnih upalnih bolesti crijeva veliku ulogu imaju okolišni čimbenici.

Na to upućuju i brojne studije o epidemiologiji bolesti u migranata i u njihove djece rođene u novom okruženju, u kojem se učestalost obolijevanja više ne razlikuje od matične populacije domicilnih zemalja, bez obzira na podrijetlo njihovih roditelja (25).

Slijedom navedenog, povećanje incidencije pokušava se objasniti nizom okolišnih čimbenika kako je shematski prikazano na slici 2. Osim već dobro razrađenih rizičnih čimbenika svojstvenih odraslim bolesnicima poput pušenja, uzimanja nesteroidnih antireumatika, apendektomije i obilježja urbanizacije (26). sve se više pozornosti posvećuje okolini u ranoj dječjoj dobi - načinu porođaja, ranoj primjeni antibiotika, pretjeranoj higijeni i nedostatku parazitarnih infekcija, a mehanizmi koji do bolesti dovode objašnjavaju se epigenetskim promjenama (27-29).



Slika 1 Okolišni čimbenici povezani s razvojem kronične upalne bolesti crijeva.

Posljednjih je godina utvrđeno da bi različiti čimbenici rizika u ranoj životnoj dobi mogli objasniti razvoj i težinu kliničke slike kronične upalne bolesti crijeva.

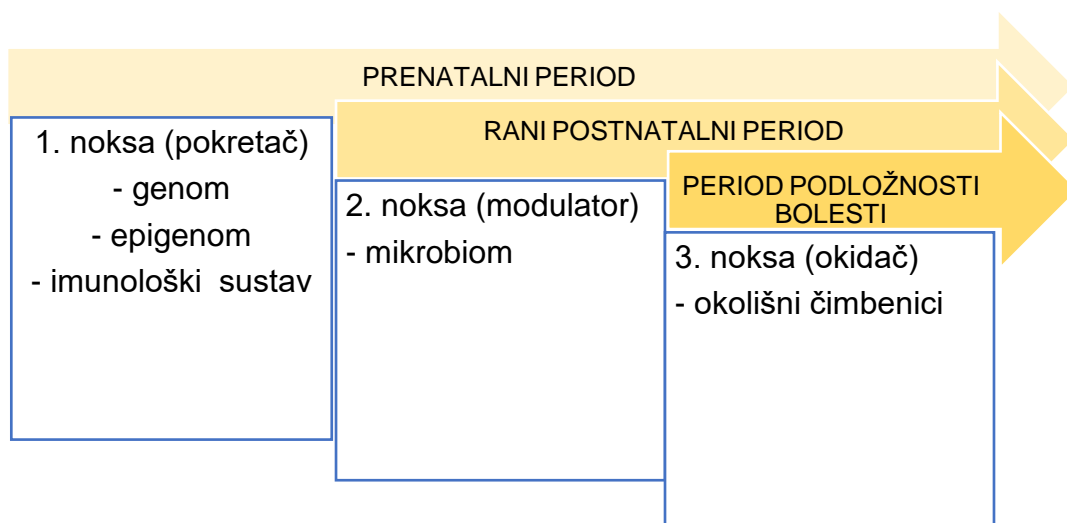
Često se spominje carski rez kao rizični čimbenik za pojavu IBD-a, međutim ova povezanost nije jednoznačno dokazana (30).

Postoji sve više dokaza koji povezuju upotrebu antibiotika, posebno u prvoj godini života, s naknadnim razvojem kronične upalne bolesti crijeva. Kronman i sur. pokazali su da uzimanje antibiotika prije navršene godine dana povećava rizik od razvoja kronične upalne bolesti crijeva za oko 5,5 puta u odnosu na djecu koja nisu uzimali antibiotik, sa smanjenjem rizika za razvoj kronične upalne bolesti crijeva za 5 godina (aHR: 2.62 [95% CI: 1.61–4.25]) i 15 godina (aHR: 1.57 [95% CI: 1.35–1.84]) (31). Druge retrospektivne studije također su pokazale ukupni porast uzimanja antibiotika u osoba u kojih je kasnije postavljena dijagnoza IBDa (32, 33). Ove brojne studije su 2014. godine obuhvaćene meta-analizom koja je pokazala povezanost između uzimanja antibiotika i razvoja Crohnove bolesti, ali ne i ulceroznog kolitisa (34). Međutim, potencijalni mehanizmi kojim antibiotici utječu na povećani rizik za razvoj kroničnih upalnih bolesti crijeva još uvijek nisu potpuno razjašnjeni. No, jasno je da upotreba antibiotika rezultira barem privremenim promjenom mikrobioma (smanjujući taksonomsku raznolikost), a što bi moglo imati utjecaj na razvoj i sazrijevanje imunološkog odgovora, ali samo u najranijem razdoblju života.

Jedna od novijih *case-control* studija, koja je uključila 264-ero oboljelih od kronične upalne bolesti crijeva (Crohnova bolest = 102; ulcerozni kolitis = 162) i 203 srodnih kontrola, čiji je cilj bio ispitati koji se okolišni čimbenici mogu dovesti u vezu s nastankom bolesti, pokazala je sljedeće: a) bolja educiranost majke, dulje dojenje, bolje zaposlenje oca i ranije uvođenje glutena značajno povećava rizik za razvoj Crohnove bolesti, a posjedovanje kućnih ljubimaca, veći broj braće i sestara i spavanje u istom krevetu s njima bili su značajni zaštitni okolišni čimbenici, b) za ulcerozni kolitis povišen rizik iskazali su nepridržavanje mediteranske prehrane i rano uvođenje glutena, a važni zaštitni čimbenici ponovo su veći broj braće i sestara, posjedovanje kućnih ljubimaca i pozitivni podatak o zarazi parazitima u obitelji (35).

Svakako prehrana je vrlo važan čimbenik rizika, međutim njezina uloga bit će objašnjena u daljnjem tekstu jer je ona u fokusu ove doktorske disertacije.

Čini se da su svi ovi okolišni čimbenici dio velike slagalice, te je gotovo nemoguće izdvojiti jedan kao najvažniji. Danas se sve više govori o teoriji tri udarca („triple hit“) koja ujedinjuje sve navedeno (36). Prema toj hipotezi postoje 3 vremenska perioda /događaja u kojima dolazi do djelovanje nokse ("hit“) tijekom kojih je domaćin osjetljiviji/izloženiji utjecaju okoliša: prenatalno, rano postnatalno te neposredno prije dijagnoze bolesti. U središte ove teorije stavljaju se epigenetski mehanizmi i mikrobiom. U prenatalnom periodu prva noksa (majčina prehrana, stres, raspoloženje, ...) je ona čiji učinak dovodi do epigenetskih promjena na razini crijevnog epitela te tako utječe na razvoj imunološkog sustava crijeva. Ovaj događaj čini osnovu za daljnja moguća djelovanja noksi u narednim vremenskim periodima, odnosno dijete se rađa s predispozicijom za razvoj bolesti. Drugo takvo razdoblje je rano postnatalno (prve 3 godine života) kada dolazi do formiranja mikrobioma. Ranije navedeni rizični čimbenici za razvoj IBD-a, poput carskog reza, primjene antibiotika u ranoj dječjoj dobi, utjecaja podneblja/hemisfere, prehrane u dojenačkoj i ranoj dječjoj dobi – identični su onima koja su ispitivanja okarakterizirala kao presudne u formiranju individualnog mikrobioma. Sve navedeno još uvijek nije dovoljno za razvoj bolesti, već je potreban posljednji okidač neposredno pred dijagnozu, koji će, uz ranije stečene epigenetske promjene i mikrobiom, otkočiti imunološke reakcije koje vode kroničnoj upali, a time i pojavi bolesti (shematski prikazano na slici 2.)



Slika 2 „Triple hit“ hipoteza patogeneze kroničnih upalnih bolesti crijeva

Iz svega navedenog proizlazi da su studije o uzročnosti teško izvedive, retrospektivne su te izrazito sklone brojnim nekonzistentnim rezultatima i zbunjujućim (engl. *confounding*) čimbenicima. Jasno je da teorija pojačane higijene ne može u potpunosti objasniti porast incidencije kroničnih upalnih bolesti crijeva koje je nastupilo u posljednja dva desetljeća kada se uvjeti života u razvijenom svijetu nisu bitnije mijenjali. Kao što je već navedeno, naglasak se ponajprije stavlja na epigenetske mehanizme kao moguće objašnjenje kojim se brojni okolišni čimbenici mogu translirati u povišeni ili smanjeni rizik obolijevanja, a njihovo je djelovanje limitirano na najraniji period života čovjeka (intrauterino i perinatalno razdoblje te prvih nekoliko mjeseci života djeteta) (37, 38).

### 1.1.3 Uloga prehrane u etiologiji kroničnih upalnih bolesti crijeva

Prehrana je jedan od ključnih čimbenika u normalnoj crijevnoj mikrooklimi, utječe na mikrobiom, crijevnu barijeru te neposredno i posredno (putem mikrobioma) na imunitet domaćina.

Porastom incidencije u razvijenim zemljama te pojavom novih prehrambenih navika, odnosno značajnim povećanjem unosa rafiniranih šećera i masti, a smanjenjem unos vlakana, voća i povrća, prehrana se nametnula, kao jedan od važnijih okolišnih



čimbenika. Moguća uloga prehrane kao etiološkog čimbenika u kroničnim upalnim bolestima crijeva danas se razmatra kroz njezin utjecaj na mikrobiom i imunološki sustav u ranom dojenačkom periodu, prolongirano djelovanje opetovanim izlaganjem istim sastavnicama hrane, ali se sve više govori i o njezinom utjecaju na tijek bolesti, odnosno pojavu simptoma.

### **1.1.3.1 Dojenje**

Dojenje, kao najraniji, ali i najoptimalniji prehrambeni obrazac, potencijalno može imati višestruku preventivnu ulogu u razvoju različitih kroničnih bolesti, ne samo zato što majčino mlijeko može imati protuupalno, antimikrobno i imunomodulacijsko djelovanje, već i stoga što utječe na sastav crijevnog mikrobioma (39). Međutim, uloga dojenja u etiopatogenezi IBD-a još nije do kraja razjašnjena. Rezultati meta-analize koja je uključila 7 studija pokazali su da dojenje ima značajan protektivan učinak (OR 0,69, 95% CI 0,51-0,94;  $p=0.02$ ) u razvoju ranog oblika IBD-a. Značajna razlika nije dokazana za ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest pojedinačno (OR, 0.72; 95% CI, 0.51-1.02;  $p=0.06$ ; OR, 0.64; 95% CI, 0.38-1.07;  $p=0.09$ )(67). Međutim, obuhvaćene studije bile su niske kvalitete zbog niza metodoloških nedostataka, prvenstveno nedostatka definiranih dijagnostičkih kriterija te suboptimalne statistike.

S druge strane, ranije spomenuta studija Strisciuglio i suradnika pokazala je upravo suprotno – djeca koja su kasnije razvila upalnu bolest crijeva bila su češće dojena za razliku od kontrola, slično kao što su prikazali Baron i suradnici 2005. godine (40). Navedeno se tumači činjenicom da dojena djeca kasnije obole od crijevnih infekcija, međutim, ono što je zasigurno sigurnije je upravo činjenica da se kronične upalne bolesti crijeva češće javljaju u razvijenim zemljama svijeta te da češće obole djeca majki koje su visokoobrazovane, a upravo te majke češće doje svoju djecu. Stoga je ova uzajamna veza, najvjerojatnije posljedica tzv. slučajnog kauzaliteta, a ne stvarnog rizičnog čimbenika (40).

Zaključno, dosadašnja istraživanja nisu uspjela odgovoriti na pitanje ima li dojenje ulogu u nastanku kroničnih upalnih bolesti crijeva, međutim, majčino mlijeko jedina je optimalna hrana za dojenčad, a uloga dojenja neprocjenjiva za rast i razvoj malog djeteta.

### 1.1.3.2 Masti

Omega-6 ( $\omega$ -6) i omega-3 ( $\omega$ -3) polinezasićene masne kiseline (PUFA) su među najistraživanijim hranjivim tvarima koje se povezuju s nastankom IBD-a.  $\omega$ -6 (linolna (LA) i arahidonska kiselina (ARA)) su preteče eikozanoida koji imaju proupalna svojstva, dok su  $\omega$ -3 (linolenska (ALA), dokosaheksaenoična (DHA), eikosapentaenoična (EPA)) preteče eikozanoida za koje se smatra da imaju protuupalna svojstva (41). LA i ALA su, za čovjeka, esencijalne masne kiseline. Velike količine  $\omega$ -6 prisutne su u suncokretovom ulju te ostalim biljnim uljima i margarinu, dok su  $\omega$ -3 prisutne u lanenom ulju, zelenom lisnatom povrću, masnim ribama i ulju jetre bakalara. Zapadnjački stil prehrane karakteriziran je povećanim omjerom unosa  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 (42). Jedna od prvih epidemioloških studija koja je istraživala povezanost prehranbenih čimbenika s nastankom kroničnih upalnih bolesti crijeva u azijskim zemljama je japanska studija koja je pokazala povezanost povećanog omjera  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 u prehrani s povećanom incidencijom Crohnove bolesti (43).

U prospektivnoj kohortnoj studiji (IBD in EPIC study) ustanovljen je dva puta veći rizik za razvoj ulceroznog kolitisa u osoba koje su imale povećan unos linolne kiseline, ali ujedno i smanjenje rizika oboljenja za 77% kod osoba koje su imale povećan unos dokosaheksaenoične kiseline (44). Druga *case-control* studija iz Kanade, provedena u pedijatrijskoj populaciji je pokazala da povećan unos  $\omega$ -3 naspram  $\omega$ -6 smanjuje rizik za razvoj Crohnove bolesti (OR 0.32, 95% CI 0.14-0.71, P= 0.02) (45). Ovi rezultati nalaze podršku u prospektivnoj studiji „*Nurses Health Study Cohort*“ gdje je dugoročno veći unos  $\omega$ -3 bio povezan s manjim rizikom obolijevanja od ulceroznog kolitisa (46). Međutim, novija meta-analiza koja je uključila sve gore navedene studije ipak ukazuje na nedostatak čvrstih znanstvenih dokaza o povezanosti između unosa masti i rizika za pojavu ulceroznog kolitisa (47). Zbog mogućeg protuupalnog terapijskog učinka  $\omega$ -3 masnih kiselina provedeno je nekoliko studija koje bi potvrdile njihovu ulogu u održavanju remisije, međutim isto se nije potvrdilo sustavnim preglednim radom (48).

Zaključno, trenutno dostupni podaci prilično su sporni, a jedna od hipoteza nehomogenih rezultata u ispitivanju masnih kiselina mogla bi biti posljedica interindividualnih razlika u metabolizmu  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6, budući da je isti reguliran putem enzima koji su kodirani genima na lokusima CYP4F3 I FADS2 (49, 50).

### 1.1.3.3 Ugljikohidrati

Iako su podaci neuvjerljivi, većina studija pokazuje pozitivnu korelaciju između visokog unosa rafiniranog šećera i razvoja Crohnove bolesti, ali ne i ulceroznog kolitisa (51, 52). Međutim, u ulceroznom kolitisu visok unos saharoze (disaharida), može biti povezan s većim rizikom obolijevanja. Jakobsen i sur. u svojoj pedijatrijskoj studiji navode da je visoki unos šećera bio rizični faktor za razvoj kronične upalne bolesti crijeva, dok su protektivni faktori bili svakodnevna konzumacija povrća i cjelozrnatog kruha (53). Unatoč nedavno objavljenim podacima (54, 55) koji pokazuju povećani rizik od ulceroznog kolitisa kod osoba kod kojih je zabilježen povećan unos šećera i zaslađenih pića, isti nisu potvrđeni u kohortnim prospektivnim studijama iz Švedske (56). Treba napomenuti da ova studija nije razlikovala umjetne zaslađivače kao što je sukraloza, saharin, aspartam, ciklamat i drugi zaslađivači. Dakle, još uvijek ostaje za raspravu mogu li pojedini zaslađivači povećati rizik za kronične upalne bolesti crijeva.

S obzirom na moguću ulogu ugljikohidrata u etiologiji kroničnih upalnih bolesti crijeva nekoliko kliničkih studija procjenjivalo je utjecaj specifične ugljikohidratne dijeta na tijek bolesti (57-59). Objavljene studije pratile su učinak ove eliminacijske dijeta na tijek bolesti kod odraslih i djece s kroničnim upalnim bolestima crijeva te djece s Crohnovom bolesti. Sve su imale niz metodoloških zamjerki koje se prvenstveno odnose na retrospektivni dizajn, mali uzorak i nedostatak kontrolne skupine. Međutim, pokazale su i poboljšanje simptoma nakon započinjanja ove dijeta, ali budući da se radi o terapijskoj intervenciji ona će detaljnije biti opisana kasnije u uvodu.

### 1.1.3.4 Bjelančevine

Kada razmišljamo o ulozi bjelančevina u etiologiji kroničnih upalnih bolesti crijeva svakako je potrebno razlikovati njihovo podrijetlo (biljno ili životinjsko) budući da povećani unos bjelančevina životinjskog podrijetla dovodi, gotovo neminovno, do povećanog unosa zasićenih masti. U ranije spomenutoj epidemiološkoj studiji Shode i suradnika, visok unos životinjskih proteina bio je najjači neovisni čimbenik rizika za povećanu incidenciju Crohnove bolesti (43). Ove rezultate potvrđuje i prospektivna studija (*The E3N Prospective Study*) provedena u Francuskoj koja je uključivala žene srednje dobi (60). Pregledni rad Hou i sur. pokazao je da su 4 studije, pronašle pozitivnu korelaciju između povećanog unosa bjelančevina i Crohnove bolesti, dok je

u jednoj ova korelacija bila negativna (52). Nekoliko studija pokazalo je da rizik za ulcerozni kolitis bio viši u ljudi koji su uzimali veće količine bjelančevina, a u dvije studije utvrđeno je da se radilo o bjelančevinama životinjskog podrijetla (60-63). Osim povećanog unosa masti, bjelančevina i šećera, „zapadnjačku“ prehranu karakterizira i smanjeni udio vlakana, stoga je i njihova uloga u etiopatogenezi bila predmet većeg broja istraživanja (61, 64). Smanjeni unos voća i povrća u prehrani zapažen je u obje bolesti, Crohnovoj bolesti i ulceroznom kolitisu, a posebno je vidljiva u pedijatrijskoj populaciji (45). Ova povezanost temelji se na činjenici da unos topivih, ali i u vodi netopivih vlakana izravno utječe na modulaciju crijevne mikrobiote koja ih razgrađuje, pri čemu nastaju kratkolančane masne kiseline koje imaju brojne uloge - od izvora energija za kolonocite, modulacije propusnosti crijevne barijere do danas već jasno utvrđene imunomodulatorne uloge (65).

Zaključno, porast incidencije kroničnih upalnih bolesti crijeva uvelike se pripisuje promjenama u prehrambenim navikama razvijenog dijela svijeta. Nedavno se pojavila evolucijska hipoteza koja podržava ideju da ljudski probavni sustav nije dovoljno prilagođen hrani koja nastaje modernim poljoprivrednim i agronomskim tehnikama; izloženost probavnog sustava hrani koja nije bila prisutna u vrijeme evolucije mogla je rezultirati današnjim velikim brojem kroničnih bolesti. Međutim, potpuno je jasno da sve studije koje istražuju povezanost određenog prehrambenog čimbenika kao rizičnog čimbenika za kronične upalne bolesti crijeva imaju brojne metodološke nedostatke te je vjerojatnije da se radi o sveobuhvatnim promjenama u prehrani, ali i promjeni niza drugih okolišnih čimbenika koji potom utiru put nastanku bolesti.

#### **1.1.4 Klinička slika i proširenost bolesti**

U pedijatrijskoj populaciji kronične upalne bolesti crijeva imaju brojne specifičnosti te se mogu prezentirati različitim simptomima, ovisno o lokalizaciji i proširenosti upale.

##### **1.1.4.1 Crohnova bolest**

Crohnovu bolest karakterizira transmuralna upala koja može zahvatiti bilo koji dio probavnog sustava, stoga u kliničkoj slici prevladavaju opći simptomi poput anoreksije, povišene tjelesne temperature, abdominalnih bolova i proljeva. Ovi simptomi često se u početku zamjene s drugim bolestima pa se dijagnoza Crohnove bolesti najčešće

postavlja sa zakašnjenjem. Sawczenko i sur. ustanovili su da se čak u 20% djece dijagnoza postavlja sa zakašnjenjem i od godinu dana (66). Upravo nepravovremena dijagnoza te odgođena terapija uzrok su usporenog linearnog rasta. Uz odstupanja u rastu – kao najvažniju specifičnost kliničke prezentacije u pedijatrijskoj populaciji, prisutna su i odstupanja u stanju uhranjenosti te spolnom sazrijevanju, a ovi simptomi mogu prethoditi pojavi intestinalnih simptoma te dominirati kliničkom slikom (67). U kliničkom tijeku bolesti, zastoj u rastu zabilježen je u gotovo 40% djece, a što je u 7-30% njih utjecalo na konačnu visinu u odrasloj dobi (68, 69). Slične podatke imamo i u našem Referentnom centru; zastoj u rastu zabilježen je čak u 36% djece (149).

U usporedbi s odraslim bolesnicima djeca češće imaju ekstraintestinalne simptome koji su prisutni u trenutku postavljanja dijagnoze i u 20% oboljelih, a mogu se razviti u čak 1/3 oboljelih u prvih nekoliko godina od dijagnoze (70).

S obzirom na specifična obilježja bolesti u dječjoj dobi, 2011. godine prihvaćena je modificirana Montrealska klasifikacija za pedijatrijsku populaciju – Pariška klasifikacija, koja je za razliku od Montrealske uzela u obzir djetetovu dob kod postavljanja dijagnoze, zaostajanje u rastu, lokalizaciju i narav bolesti (1). U dječjoj i adolescentnoj dobi, bolest je već kod dijagnoze proširena, odnosno, za razliku od odrasle dobi gdje je bolest najčešće ograničena na terminalni ileum, u dječjoj dobi ona uz terminalni ileum najčešće, već kod dijagnoze, zahvaća i debelo crijevo (L3 lokalizacija prema Pariškoj klasifikaciji). Kod mlađe djece bolest češće zahvaća samo debelo crijevo budući da sazrijevanje Peyerovih ploča u terminalnom ileumu (mjesto čestog nastanka upale) nastupa u adolescenciji, a čak u trećine djece zahvaćen je i gornji dio probavnog sustava (71). Perianalna je bolest prisutna u 8-30% oboljelih u trenutku dijagnoze (72).

Bolest u djece ima tendenciju pogoršanja s vremenom te promjenu naravi iz pretežito upalne u stenozirajuću i penetrirajuću formu bolesti (29, 73).

Rezultati registra RH slični su rezultatima drugih država što se tiče fenotipa - prosječna dob u trenutku postavljanja dijagnoze bila je 14,8 (5,4-17,8 ) godina, više od polovice djece imalo je ileokoličnu (L3) zahvaćenost, bolest je najčešće bila upalne naravi dok je zaostatak u rastu zabilježen kod manjeg broja djece u odnosu na podatke iz literature (74).

#### **1.1.4.2 Ulcerozni kolitis**

Ulcerozni kolitis zahvaća isključivo debelo crijevo, upala je kontinuirana i zahvaća samo sluznicu, započevši od rektuma proksimalno. Tipični simptomi su od strane probavnog sustava, a uključuju krvavi proljev, tenezme te bol u trbuhu, najčešće prije stolice. Naravno, klinička prezentacija ovisi o stupnju zahvaćenosti debelog crijeva, ali i o težini upale.

Prema već ranije spomenutoj Pariškoj klasifikaciji razlikujemo 4 fenotipa: proktitis (upala ograničena na rektum), lijevostrani kolitis (upala do lijenalne fleksure), ekstenzivni kolitis (upala do hepatalne fleksure) i pankolitis (upala zahvaća cijeli kolon) (1).

Kod djece, u trenutku postavljanja dijagnoze, u gotovo 80% slučajeva bolest zahvaća cijeli kolon (pankolitis), a potom slijedi ekstenzivna forma s tendencijom daljnjeg pogoršavanja na što upućuje i veća učestalost kolektomije u dječjoj u usporedbi s odraslom dobi (75, 76).

#### **1.1.5 Liječenje kroničnih upalnih bolesti crijeva**

Cilj liječenja pedijatrijske populacije je ukloniti simptome, uvesti i održati bolest u remisiji, omogućiti normalan rast i razvoj, poboljšati kvalitetu života, ali i smanjiti nuspojave liječenja. Današnje liječenje temelji se na smjernicama Europskog društava za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (ESPGHAN) te Europskog udruženja za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis (ECCO) (77, 78). Postoje razlike u liječenju kroničnih upalnih bolesti crijeva u djece i u odraslih, a prvenstveno se odnose na terapijsku ulogu isključive enteralne prehrane u aktivnom stadiju Crohnove bolesti, na raniju i učestaliju uporabu imunomodulatora, poglavito metotreksata, na ulogu elektivnih kirurških zahvata te na specifičnosti biološke terapije.

## 1.2 NUTRITIVNI STATUS I PREHRANA

### 1.2.1 Evaluacija nutritivnog statusa

Porastom incidencije i prevalencije unatrag nekoliko desetljeća, prehrana i unos određenih hranjivih tvari postali su predmet kliničkih i epidemioloških istraživanja. Najčešće se procjenjuje uloga prehrane u etiopatogenezi bolesti, prvenstveno onih koji započinju u ranijoj životnoj dobi (79-81). Razumijevanje povezanosti prehrane i bolesti, zahtijeva odgovarajuće metode za kvalitativnu i kvantitativnu procjenu prehrane te određivanje nutritivnog statusa (82).

Nutritivni status definira se kao zdravstveni status koji ovisi o prehranbenom unosu i bioiskoristivosti hranjivih tvari u organizmu, a određuje se kombinacijom različitih metoda, poput antropometrijskih mjerenja, biokemijskih ispitivanja, kliničkog pregleda i dijetetičkih metoda (83). Antropometrijska mjerenja jednostavna su i neinvazivna, a ukoliko se koriste standardizirane metode, precizna su i točna. Osnovna mjerenja obuhvaćaju mjerenje tjelesne mase, duljine/visine tijela i opsega glave, ali i niz drugih, uključujući opseg nadlaktice, potkoljenice i kožnih nabora (triceps, supskapularno, suprailijačno).

Osim toga, postoje i mjerenja kojima se procjenjuje sastav tijela, točnije postotak masne i nemasne mase tijela, koja se najjednostavnije mogu dobiti mjerenjem kožnih nabora. Međutim, danas se sve češće primjenjuju suvremenije metode kao što su bioelektrična impedanca (BIA) ili denzitometrija (DXA, *dual energy x-ray absorptiometry*).

Tjelesna masa jedna je od najčešćih mjera u prehranbenoj procjeni, a ujedno nam služi i za izračunavanje kalorijske potrošnje i određivanja sastava tijela. Određuje se medicinskim decimalnim vagama ili elektroničkim vagama. Tjelesnu visinu određujemo antropometrom ili stadiometrom (Gordon i sur, knjiga 1988.). Opseg nadlaktice mjeri se pomoću neelastične, savitljive mjerne trake na sredini nadlaktice između akromiona i olekranona, a kožni nabori kaliperom (šestar kojim hvatamo nabor pod zadanim tlakom). Mjerenjem opsega nadlaktice mjerimo ukupnu količinu tkiva, kosti, mišića, tekućine i masti, no u kombinaciji s mjerenjem kožnog nabora možemo odrediti i količinu masnog i mišićnog tkiva u tijelu (Klinička prehrana,

knjiga, 2017.). Za analizu sastava tijela danas se najčešće koristimo bioelektričnom impendancijom (BIA) koja mjeri otpor prolaska istosmjerne struje od 50 kHz kroz tijelo.

Dijetetičke metode razvijene su zbog kvalitativne i/ili kvantitativne procjene prehrane pojedinca, odnosno unosa hranjivih tvari. Standardne metode procjene uključuju 24-satno prisjećanje, dnevnike hrane (tijekom 3 ili 7 dana) i upitnike o učestalosti konzumiranja namirnica (*engl. Food Frequency Questionnaire - FFQ*). Svaka od navedenih metoda ima određena ograničenja, uglavnom u pogledu njihove točnosti/netočnosti ili jednostavnosti primjene. Izbor ovisi o cilju studije, populaciji koja se ispituje, potrebnoj točnosti procjene prehrane i dostupnosti sredstava i osoblja (84, 85).

U kliničkim i epidemiološkim studijama najčešće rabljena korištena dijetetička metoda je upitnik o učestalosti konzumiranja namirnica (FFQ). FFQ procjenjuje učestalost konzumacije različite hrane i/ili pića u kombinaciji s njihovom količinom. Ispitanici moraju navesti koliko se često konzumira svaka vrsta hrane (npr. dnevno, tjedno, mjesečno), uz procjenu količine konzumirane hrane. Prednost ove metode u odnosu na ostale je učinkovitosti efikasnost, financijska povoljnost, procjena relativnog, a ne apsolutnog unosa, pokriva namirnice koje su karakteristične za određeno područje te dobra psihometrijska svojstva (86). Također, mogu se koristiti za procjenu unosa makro- i mikronutrijenata, kao i unosa vrste hrane i / ili njezinih skupina (87). S obzirom da u Hrvatskoj u trenutku početka ovog istraživanja nije postojao takav validirani upitnik za djecu i adolescente, u sklopu ove disertacije on je validiran, a rezultati su navedeni niže u tekstu.

### **1.2.2 Nutritivni status oboljelih od kroničnih upalnih bolesti crijeva – zašto nastaje zaostanak rasta?**

Već je ranije navedeno da je usporen rast poseban problem, posebice u djece oboljele od Crohnove bolesti. Čak  $\frac{1}{4}$  njih imat će zastoj rasta već kod postavljanja dijagnoze. Osnovni mehanizmi usporenog rasta su višestruki – smanjeni energetske unos (anoreksija, abdominalni bolovi, ...), povećane prehrambene potrebe (upala, povišenje bazalnih energetske potreba) i povećani gubici (proljevanje, gubitak crijevnih površina



uslijed kirurških resekcija, gubitak fistulama, interakcija lijekova s hranjivim tvarima) (88).

Danas je poznato da upala sama po sebi može izravno inhibirati linearni rast te da ima značajnu ulogu u etiologiji usporenog rasta. Nekoliko je načina na koji proupalni citokini mogu djelovati na rast; prvi se odnosi na smanjeni učinak hormona rasta na jetru, drugo je smanjenje koncentracije čimbenika rasta sličnog inzulinu 1 (IGF-1), potom direktni učinak na ploču rasta, posredovano smanjenim odgovorom na IGF-1 te, naposljetku, smanjenim djelovanjem hormona rasta na hondrocite (88). Važno je za naglasiti da su razine hormona rasta u djece oboljele od Crohnove bolesti, koja su se prezentirala zastoje u rastu, uredne, odnosno da problem nastaje zbog smanjenog učinka hormona rasta posrednim djelovanjem upalnih medijatora poput interleukina-6 i tumor nekrotizirajućeg faktora  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (89). Osim toga, proinflammatorni citokini djeluju direktno na centre za apetit u mozgu, najvjerojatnije putem serotoninskih receptora (88). Također, citokini izravno djeluju i na lučenje hormona koji reguliraju apetit, kao što su grelin i polipeptid YY (90). Važna uloga upale u nepovoljnom nutritivnom statusu ogleda se i u činjenici da se kontrolom upale, to jest postizanjem remisije može postići značajno ubrzanje rasta (engl. catch-up growth).

Za napomenuti je da dio djece s Crohnovom bolesti izbjegava hranjenje jer bol najčešće nastaje nakon jela, odnosno ako ne jedu i bol u trbuhu je manja (88). Ne smije se niti zaboraviti da dio bolesnika započne s različitim dijetama ne bi li smanjili simptome proljeva, a upravo su te dijetete neadekvatne i često nutritivno i kalorijski siromašne. Takve dijetete posljedično dovode dodatno do gubitka na tjelesnoj masi.

Osim svih gore navedenih čimbenika koji utječu na rast djece s Crohnovom bolesti, važnu ulogu ima i terapija, odnosno liječenje glukokortikoidima čija je važna nuspojava zastoj u rastu.

Slijedom navedenoga, u nedavno objavljenim smjernicama o prehrani djece s kroničnim upalnim bolestima crijeva ESPGHAN je preporučio da pokazatelje stanja uhranjenosti (tjelesna masa, visina, indeks tjelesne mase) treba mjeriti prilikom svakog posjeta gastroenterologu, uz upisivanje vrijednosti u odgovarajuće krivulje rasta te praćenje pubertetskog statusa jer su malnutricija, usporeni linearni rast i izostanak spolnog sazrijevanja, u odsutnosti drugih simptoma, obilježja aktivne bolesti i odraz neučinkovitosti odabranog terapijskog postupka.

## 1.2.3 Uloga prehrane u liječenju

### 1.2.3.1 Enteralna prehrana

Najveća specifičnost liječenja Crohnove bolesti u djece je primjena isključive enteralne prehrane (*engl. exclusive enteral nutrition - EEN*) u liječenju aktivne bolesti s ciljem postizanja remisije. Njezina terapijska učinkovitost prvi je put uočena kod oboljelih koji su čekali kirurški zahvat te su primali isključivu enteralnu prehranu. Autori su uočili ne samo poboljšanje nutritivnog već i kliničkog statusa te smanjenje upalnih parametara (91). Primjena ovakvog vida prehrane podrazumijeva unošenje isključivo enteralnog pripravka (peroralno ili nazogastričnom sondom) tijekom nekoliko tjedana, bez konzumacije ikakvih drugih namirnica osim čiste vode.

Način na koji EEN djeluje nije u cijelosti poznat, a mogući mehanizmi uključuju odmor crijeva, poboljšanje nutritivnog statusa, pretpostavljeni imunomodulatorni i protuupalni učinak te utjecaj na crijevnu mikrofloru. Upravo ova dva posljednja mehanizma predmet su istraživanja u posljednjih nekoliko godina. Mnoge studije provedene na životinjama i ljudima naglašavaju važnost crijevne mikrobiote u patogenezi kroničnih upalnih bolesti crijeva modulacijom imunološkog odgovora domaćina, odnosno potičući upalu ili smanjujući mehanizme kojima se ona može zaustaviti (92). Brojna su istraživanja procjenjivala utjecaj EEN na crijevnu mikrobiotu, međutim studije su pokazale oprečne rezultate (93-95). MacLellan i suradnici pretpostavili su da EEN svoj učinak ostvaruje ometanjem već ranije uspostavljene disbioze, odnosno omogućuje kolonizaciju mikroorganizama koji nemaju visok upalni potencijal (96). Daljnje objašnjenje je da EEN mijenja mikrokoliš u debelom crijevu, kao rezultat promjena u pH, kratkolančanim masnim kiselinama ili promjenama bakterijskih čimbenika rasta. Te promjene tako mogu modulirati upalne procese sluznice kao rezultat interakcije između bakterija i epitela. Međutim, moguće je da je proces obrnut, odnosno da EEN ima i primarni učinak na crijevni epitel, što onda, posljedično, dovodi do promjene ravnoteže mikrobioma (97). Nedavno je unutar Referentnog centra za dječju gastroenterologiju i prehranu provedeno istraživanje kojim je dokazano da EEN mijenja crijevnu mikrobiotu i u zdravih dobrovoljaca već nakon dva dana primjene, dok u djece oboljele od Crohnove bolesti slične promjene nastupaju tek kasnije (98). Navedeno se ponovno može objasniti dvojako, ili bolesnicima koji imaju Crohnovu bolest EEN

dovodi do smanjenja upale, a tek kada se upala smanji i crijevna mikrobiota postaje sličnija zdravima, ili teška disbioza koja je prisutna u oboljelih od Crohnove bolesti može se poboljšati tek dugotrajnom primjenom EEN, a tada „zdraviji“ mikrobiom smanjuje upalu.

Daljnje su studije potrebne kako bi se ovi događaji jasnije definirali.

Što se tiče terapijske uspješnosti, nekoliko pedijatrijskih studija pokazalo je da EEN uvodi u remisiju 60-86% oboljelih što je praćeno padom ili normalizacijom upalnih parametara (C – reaktivni protein, sedimentacija, fekalni kalprotektin) (49, 99-101). Učinkovitost EEN jednaka je glukokortikoidnoj terapiji, ali je, za razliku od nje, bez nuspojava (50, 102). Štoviše, jedna od novijih prospektivnih studija Cohen-Dolev i sur. pokazala je superiornost EEN nad kortikosteroidima u postizanju remisije i ubrzanju rasta kod djece s blagom do umjerno aktivnom bolesti, sa sličnom stopom relapsa i komplikacija (49). Zbog svega navedenog sva relevantna pedijatrijska gastroenterološka društva preporučuju EEN kao metodu izbora, to jest prvu liniju terapije za uvođenje bolesti u remisiju (103).

Međutim, najveći izazov još uvijek predstavlja održati postignutu remisiju, a s obzirom na rezultate dobivene isključivom enteralnom prehranom provedeno je i nekoliko studija koje su imale za cilj ispitati učinak djelomične enteralne prehrane (*engl. partial enteral nutrition – PEN*) u održavanju remisije. PEN podrazumijeva konzumaciju enteralnih pripravaka u količini dostatnoj za 50% dnevnih kalorijskih potreba uz preostalu slobodnu konzumaciju namirnica. PEN se, nažalost nije pokazala uspješnom u uvođenju bolesti u remisiju. Međutim, studija Wilschanski i sur. pratila je 28-ero djece koja su odgovorila na EEN i nastavila višemjesečnu primjenu PEN-a te su duže vremena bila u remisiji uz poboljšanje linearnog rasta (104). Međutim, ne postoji velik broj ovih studija te se taj obrazac prehrane preporuča samo u malog broja bolesnika s blagim oblikom bolesti kod kojih se ne planira uvođenje drugog oblika terapije održavanja (103).

Budući da je jedan od najvećih problema prilikom primjene EEN-a suradljivost i ustrajnost u njezinoj dostatnoj primjeni, te imajući na umu ograničenja PEN-a, u Izraelu je osmišljen novi dijetetski pristup za uvođenje i održavanje remisije, *engl. Crohn's disease exclusion diet (CDED)*. Ovaj pristup provodi se kroz 2 strukturirana stupnja

kombinirajući PEN te cjelovite jednostavne namirnice, uz eliminaciju potencijalno opasnih proupalnih sastojaka iz hrane. Učinkovitost je dokazana u komparaciji s EEN u multicentričnoj randomiziranoj kontroliranoj studiji koja je pokazala podjednak uspjeh u postizanju remisije uz to što su obje skupine ispitanika imala slične promjene u crijevnoj mikrobioti (105). Jednake smo rezultate pokazali nedavno u našem centru kada je objavljena prva studija iz stvarnog života („*real life*“ *data*) (106).

### **1.2.3.2 Eliminacijske dijetе**

Eliminacijske dijetе podrazumijevaju eliminaciju pojedinih skupina namirnica koje osobe provode s ciljem kontrole simptoma i upale te poboljšanja kvalitete života. Neadekvatno balansirane dijetе mogu rezultirati deficijencijom makro- i mikronutrijenata uz negativne kratkoročne i dugoročne posljedice prvenstveno na dijetе u razdoblju intenzivnog rasta i razvoja (103). Da bi se takav oblik prehrane mogao preporučiti potrebno je dokazati njihov pozitivan učinak na barem jedan čimbenik. Uz već ranije spomenutu, CDED, poznato je još nekoliko restriktivnih dijeta koje su ispitivane kod oboljelih.

Specifična ugljikohidratna dijeta (*engl. specific carbohydrate diet - SCD*) jedna je od najispitivanijih, a prvotno je bila osmišljena za liječenje celijakije. Podrazumijeva eliminaciju svih ugljikohidrata (škrob, poli- i disaharidi) osim monosaharida (glukoza, fruktoza i galaktoza). Zasnovana je na hipotezi da se di- i polisaharidi slabo apsorbiraju što rezultira bakterijskim prerastanjem, pojačanom produkciji sluzi te, naposljetku, malapsorpcijom. U dvije retrospektivne studije (jedna odrasla koja je uključila i pedijatrijske pacijente i jedna pedijatrijska) uočilo se kliničko i antropometrijsko poboljšanje, dok je u prospektivnoj studiji Cohena i sur. koja je uključila 9 pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolesti, uz kliničko, zabilježeno i laboratorijsko poboljšanje, te endoskopski potvrđeno cijeljenje sluznice nakon provedene dijetе (107-109). Međutim, manjkavost ove prospektivne studije je što nije imala kontrolnu grupu, te nije bio poznat unos ugljikohidrata prije početka same dijetе. Sve ove studije imale su brojne manjkavosti; u dizajnu (većina je retrospektivnih), s malim brojem ispitanika, metodološki netočne jer sastav dijetе nije bio nutricionistički praćen i nisu imale kontrolnu skupinu. Osim toga, ovakav tip dijetе nosi sa sobom rizik od smanjenog kalorijskog unosa, hipovitaminoze B i D te hipokalcemije (ref).

CD TREAT dijeta osmišljena je u Škotskoj, a zasnovana je na ideji oponašanja sastava i učinka (na mikrobiom) enteralne prehrane, ali s običnom (točno definiranom) krutom hranom. U početku su dijetu usporedili s EEN kod zdravih dobrovoljaca, a potom i kod petero oboljele djece od CD. Nakon 8 tjedana, 4 od 5 djece odgovorilo je na dijetu, ali samo u troje zabilježena je klinička remisija, dok je kod jednog djeteta zabilježena i normalizacija kalprotektina (57). Iz navedenog je jasno da nema dovoljno dokaza za preporuku ove dijete, odnosno ona je još uvijek u fokusu istraživanja, a ne u kliničkoj primjeni.

Semi - vegetarijanska dijeta (lakto – ovo- vegetarijanska) pokazala je u jednoj studiji dužu remisiju kod pacijenata s CD-om u usporedbi s grupom bez eliminacije, stopa remisije nakon 2 godine je bila 94% naspram 33% (58). Međutim, ova studija provedena je u malog broja odraslih bolesnika (uključeno je samo 16) koji su uzimali lakto-ovo-vegetarijansku prehranu i 6 koji su jeli normalnu prehranu. Osim toga, mirni upalni parametri nađeni su u jednakom postotku u onih koji su dijetu nastavili kao i u onih koji su dijetu prekinuli. Stoga jasnih dokaza o njezinoj učinkovitosti nema.

Low - FODMAP dijeta zasniva se na principu eliminacije svih kratkolančanih ugljikohidrata (mono- , di-, polisaharidi, poliololi) na temelju pretpostavke njihove slabe apsorpcije što rezultira pojačanom crijevnom permeabilnosti i funkcijskim simptomima kao što su bol, proljev, nadutost (59). Ova vrste dijete koristi se najčešće u bolesnika s teškom formom iritabilnog kolona. Ovakav tip prehrane rezultira manjkavim unosom prehrambenih vlakana koji služe kao prebiotici te na taj način može imati negativan učinak na crijevnu mikrofloru i predstavljati za druge deficijencije – vitamina B6, folata, tiamina (110). Ova vrsta dijete se u nekoliko manjih studija pokazala učinkovitom u smanjenju gastrointestinalnih simptoma, ali nije do sada istraživana kao modalitet liječenja Crohnove bolesti.

Sve druge restriktivne dijete, dijete sa smanjenim unosom laktoze, bezglutenske dijete, dijete sa smanjenim unosom mesa i sl. do sada nisu istražene u djece.

Što se tiče unosa laktoze, u pedijatrijskoj populaciji ispitana je učestalost sekundarne intolerancije laktoze (izdisajnim testom) koja se najčešće javlja kod oboljelih od Crohnove bolesti (zahvaćenost tankog crijeva) kao posljedica upale, resekcije ili bakterijskog prerastanja.

U ovom trenutku ne postoji preporuka za provođenje različitih restriktivnih dijeta s ciljem postizanja i održavanja remisije budući da nema dovoljno znanstvenih dokaza koji bi potkrijepili njihovo provođenje.

#### **1.2.4 Stav i mišljenje oboljelih o utjecaju prehrane**

Pacijenti često pripisuju kliničke simptome kroničnih upalnih bolesti crijeva prehrani. Nekoliko studija donijelo nam je informacije o percepciji pacijenata o simptomima povezanim s unosom hrane. Velika kohortna studija Cohen i sur. uključila je 2329 odraslih bolesnika u ispitivanje o prehranbenim navikama i uvjerenjima (5). Utvrđeno je da su jogurt i riža poboljšavali simptome u svim skupinama pacijenata dok su banane češće poboljšavale simptome u onih bolesnika kod kojih je učinjena kolektomija te su imali ileostome. Skupine namirnica koje su pogoršavale simptome, zbog čega su ih oboljeli izbjegavali, bile su sljedeće: nelisnato i lisnato povrće, začinjena hrana, voće, orašasti plodovi, pržena hrana, mlijeko, crveno meso, soda, kokice, mliječni proizvodi, alkohol, hrana bogata vlaknima, kukuruzna masna hrana, sjemenke, kava i grah. U drugoj studiji u kojoj je bilo uključeno 244 odrasla bolesnika (6), ukupno 16% bolesnika je vjerovalo da prehrana može biti okidač za pojavu bolesti, dok je njih 58% vjerovalo da hrana igra ulogu u pojavi relapsa. Međutim, za razliku od ispitanika u studiji Cohena i sur., pacijenti u ovoj kohorti nisu nužno mijenjali svoju prehranu na temelju svojih uvjerenja o prehrani i njezinoj ulozi u pogoršanju bolesti. Na primjer, iako je 25% pacijenata vjerovalo da mliječni proizvodi mogu pogoršati simptome tijekom relapsa, samo 4% bolesnika odlučilo se na njihovu eliminaciju.

Što se tiče pedijatrijske populacije, Pituch-Zdanowska i sur. proveli su ispitivanje o prehranbenim uvjerenjima i ponašanju među roditeljima oboljele djece, budući da djeca zapravo najviše ovise o svojim skrbnicima (10). Ukupno je 62% pacijenata izbjegavalo neku vrstu namirnica. Po mišljenju roditelja, hrana koju su djeca voljela, ali su je izbjegavali, uključivala je pržena jela, slatkiše, brzu hranu, mahunarke, kisele krastavce, mliječne proizvode, dok je jedna trećina izbjegavala konzumaciju svježeg voća i povrća. Za razliku od odraslih oboljelih, roditelji oboljele djece osjećaju veći strah kad je u pitanju prehrana, 67% naspram 39%.

Drugi istraživanja o incidenciji samoiniciranih dijeta u djece s kroničnim upalnim bolestima crijeva nema, nema znanstvenih dokaza jesu li eliminacijske dijete češće nakon relapsa te imaju li, i ako da, kakav je utjecaj na nutritivnu kakvoću te nutritivni status oboljele djece.

Rezimirajući ranije navedene podatke, znanstvena i stručna utemeljenost ovog istraživanja ogleda se u sljedećem:

1. Broj studija koje su utvrđivale učestalost eliminacijskih dijeta u djece s kroničnim upalnim bolestima crijeva je mali.
2. Pregledom dosadašnjih studija o eliminaciji prehrambenih namirnica uviđa se da su bolesnici s kroničnim upalnim bolestima crijeva izrazito skloni izbjegavanju pojedinih namirnica jer vjeruju da hrana koju jedu ima iznimno važan utjecaj na bolest i pojavu simptoma.
3. Nije poznato ima li modifikacija prehrane učinak na tijek bolesti, ali i na nutritivni status, što je posebice važno u pedijatrijskoj populaciji zbog intenzivnog rasta i razvoja u razdoblju kada se bolest javlja.
4. Nedostaju prospektivne studije o utjecaju prehrane na upalne bolesti crijeva u djece te njihov učinak na nutritivni status i tijek bolesti.

## 2 HIPOTEZA

---

Samoinicirane eliminacijske dijetе u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva smanjuju kvalitetu prehrane te utječu na stanje uhranjenosti i tijek bolesti.



### 3 CILJEVI

---

*Opći ciljevi ovog istraživanja su sljedeći:*

1. procijeniti učestalosti samoiniciranih eliminacijskih dijeta u djece s kroničnim upalnim bolestima crijeva
2. procijeniti njihov utjecaj na kvalitetu prehrane, nutritivni status i tijek bolesti

*Specifični ciljevi su:*

1. usporediti sastav hrane koju uzimaju oboljeli u odnosu na kontrolne zdrave skupine ispitanika (zdrava braće i sestre te nesrodna zdrava kontrolna skupina)
2. usporediti nutritivni status bolesnika i kontrolnih zdravih ispitanika (zdrava braće i sestre te nesrodna zdrava kontrolna skupina)
3. odrediti postoje li razlike u sastavu hrane bolesnika prije i godinu dana nakon dijagnoze
4. procijeniti nutritivni status u vrijeme postavljanja dijagnoze, kod pojave relapsa bolesti i godinu dana nakon dijagnoze

Znanstveni doprinos ovog istraživanja je višestruk:

1. Opisat ćemo učinak samoiniciranih dijeta na nutritivni status bolesnika i klinički tijek bolesti o čemu do sada nema evidentiranih podataka.
2. Odredit će se učestalost samoiniciranih eliminacijskih dijeta u djece s kroničnim upalnim bolestima crijeva.
3. Odredit će se evolucija nutritivnog statusa i sastava prehrane tijekom godinu dana bolesti u djece s kroničnom upalnom bolesti crijeva.

4. Usporedit će se detaljan nutritivni status i sastav prehrane oboljele djece sa zdravim kontrolnim skupinama (zdrava braće i sestre te nesrodna zdrava kontrolna skupina).

## 4 ISPITANICI I METODE

---

Ovo je istraživanje prospektivna studija (bolesnici su praćeni kroz godinu dana) istraživanja parova (*case-control*) (bolesnici su uspoređeni sa zdravim skupinama) koje je provedeno na 3 lokacije:

- 1) Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu Klinike za dječje bolesti Zagreb
- 2) OŠ Izidora Kršnjavoga, Zagreb
- 3) II. gimnazija, Zagreb

### 4.1 ISPITANICI

U istraživanje su uključene sljedeće skupine ispitanika (svi mlađi od 18 godina):

1. bolesnici s kroničnom upalnom bolesti crijeva
2. kontrolna skupina I: zdravi braća/sestre uključenih bolesnika (srodnici)
3. kontrolna skupina II: zdrava djeca - učenici osnovne i srednje škole (zdrave kontrole)

Sudjelovali su samo ispitanici koji su pristali sudjelovati te čiji su roditelji ili zakonski skrbnici potpisali informirani pristanak.

Kod ispitanika s kroničnom upalnom bolesti crijeva dijagnoza je postavljena na temelju važećih Porto kriterija. Porto kriteriji definirani su 2005. godine od strane ESPGHAN-a, a potom revidirani 2014. godine te uključuju dijagnostički postupnik za svu djecu sa sumnjom na IBD (111, 112). Dijagnostički postupnik, uz detaljnu anamnezu i klinički pregled s inspekcijom perianalne regije, uključuje osnovne laboratorijske nalaze, slikovni prikaz tankog crijeva, a konačna dijagnoza postavlja se na temelju ezofagogastroduodenoskopije i ileokolonoskopije s patohistološkom nalazom uzoraka sluznice pregledanih dijelova probavnog sustava.

Osnovni laboratorijski nalazi koji su zastupljeni u postupniku su kompletna krvna slika (KKS), C-reaktivni protein (CRP), sedimentacija eritrocita (SE), jetreni enzimi, albumin te fekalni kalprotektin.

Na temelju endoskopskih i radioloških pretraga proširenost bolesti klasificirana je prema važećoj Pariškoj klasifikaciji (1). Navedena klasifikacija alfabetskom i numeričkom kombinacijom opisuje proširenost bolesti, a uzima u obzir dob postavljanja dijagnoze (A), lokalizaciju (L ili E ovisno o tipu bolesti), te za Crohnovu bolest klinički fenotip (B), prisutnost perianalne bolesti (p) te zastoj u rastu (G), a za ulcerozni kolitis težinu kliničke slike (S).

Prema klasifikaciji dob kod postavljanja dijagnoze kategorizirana je u: A1a do 10. godine života, A1b do 17. godine života, A2 od 17. do 40. godine. Proširenost Crohnove bolesti klasificira se kao: L1 samo terminalni ileum (ilealna); L2 samo debelo crijevo (količna); L3 terminalni ileum i debelo crijevo (ileokolična); L4 gornji probavni trakt (podtipovi: a proksimalno i b distalno od Treitzovog ligamenta) te kombinacije: L1+L4 (a/b), L2+L4(a/b), L3+L4(a/b). Fenotip Crohnove bolesti klasificiran je u sljedeće skupine: B1 upalni (nestrakturirajući, nepenetrirajući), B2 strikturirajući, B3 penetrirajući te kombinacija B2B3. Ako postoji zastoj u rastu označen je G1, u protivnom G0.

Proširenost ulceroznog kolitisa klasificirana je na sljedeći način: E1 proktitis, E2 lijevostrani kolitis (do lijeve/lijenalne fleksure), E3 ekstenzivni kolitis (do desne/hepatalne fleksure) i E4 pankolitis. Prema težini: S0 blaga forma i S1 teška forma bolesti koje su definirane prema indeksu aktivnosti bolesti (PUCAI, engl. Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index), rezultat za tešku formu bolesti mora biti veći od 65.

Stupanj aktivnosti bolesti određen je prema validiranim pedijatrijskim indeksima aktivnosti za Crohnovu bolest PCDAI (engl. Pediatric Crohn's Disease Activity Index) i PUCAI (113, 114). PCDAI u izračunu uključuje anamnestičke podatke (abdominalna bol, broj kašastih/proljevastih stolica, opće stanje), klinički pregled (palpatorni abdominalni nalaz, perianalna bolest, ekstraintestinalne manifestacije, tjelesna masa i visina) i laboratorijske nalaze (hematokrit, albumin, sedimentacija). Dobivene vrijednosti kreću se od 0 do 100, a prihvaćena kategorizacija rezultata je: <10 remisija/neaktivna bolest; 10-29 blaga bolest; 30-59 umjerena bolest; >60 teška bolest.

U izračunu PUCAI potrebni su anamnestički podaci o abdominalnoj boli, rektalnom krvarenju, konzistenciji, broju i prisutnosti noćnih stolica te razini tjelesne aktivnosti. Dobivene vrijednosti kreću se od 0 do 85, a prihvaćena kategorizacija rezultata je: <10 remisija/neaktivna bolest; 10-34 blaga bolest; 35-64 umjerena bolest; ≥65 teška bolest.

Tijekom praćenja, relaps je definiran porastom aktivnosti, odnosno prelaskom iz remisije u aktivnu bolest, točnije PCDAI >10 i PUCAI > 10. Dodatan kriterij bila je potreba za primjenom terapije uvođenja u remisiju koja uključuje: za ulcerozni kolitis primjenu kortikosteroidne ili biološke terapije, a za Crohnovu bolest uvođenje isključive enteralne prehrane, kortikosteroida ili biološke terapije.

U sve četiri skupine ispitanika određeni su i analizirani sljedeći parametri:

- antropometrijske mjere,
- analiza bioelektričnom impedancom,
- 3-dnevni dnevnik prehrane (prilog),
- prehrambeni upitnik (engl. *Food Frequency Questionnaire* - FFQ ) (prilog ).

U bolesnika učinjeno je i sljedeće:

- detaljna klinička anamneza te fizikalni klinički pregled,
- pokazatelji aktivnosti bolesti i biokemijske mjere (kompletna krvna slika, C-reaktivni protein, jetreni enzimi, albumin, kalprotektin),
- strukturirani upitnik o dijetetskim navikama (prilog).

Kod oboljele djece navedeni parametri određeni su prilikom uključivanja u istraživanje, nakon godinu dana te u slučaju relapsa ako ga je bilo u vremenskom periodu praćenja.

U kontrolnim skupinama navedeni parametri su određeni u jednom navratu prilikom uključivanja u istraživanje.

## **4.2 ANTROPOMETRIJSKE MJERE I SASTAV TIJELA**

Kod svih ispitanika određene su sljedeće antropometrijske mjere: tjelesna visina (TV), tjelesna masa (TM), indeks tjelesne mase (body mass indeks, BMI), opseg nadlaktice i kožni nabor - iznad troglavog i subskapularnog mišića te mišićna snaga.

Za mjerenje tjelesne mase korištena je elektronička vaga, a za tjelesnu visinu prijenosni stadiometar. Opseg nadlaktice određen je mjernom savitljivom vrpcom na sredini nadlaktice između akromiona i olekranona, dok je kožni nabor na dva mjesta (iznad troglavog i subskapularnog mišića) izmjeren uz pomoć Holtainovog medicinskog kalipera. Mišićna snaga procijenjena je uz pomoć validirane metode mjerenja snage stiska ručnim dinamometrom na nedominantnoj ruci.

Uz pomoć bioelektrične impedance (Maltron BF-906 Body Fat Analyser, Maltron International Ltd, UK) procijenjen je sastav tijela - količina masnog i mišićnog tkiva, te ukupna količina vode u tijelu.

Nutritivni status definiran je prema kriterijima Svjetske Zdravstvene Organizacije pri čemu Z-score za BMI manji od -2 standardne devijacije (SD) ukazuje na pothranjenost, manja od -3 na izrazitu pothranjenost, iznad +1 na prekomjernu tjelesnu masu, a iznad +2 na pretilost .

Dobiveni rezultati uspoređeni su sa standardiziranim krivuljama Svjetske zdravstvene organizacije za djecu i adolescente (5-19 godina) (115).

## **4.3 VALIDACIJA UPITNIKA O UČESTALOSTI KONZUMIRANJA NAMIRNICA**

U Republici Hrvatskoj u trenutku početka ovog istraživanja nije postojao validirani upitnik za djecu i adolescente o učestalosti konzumiranja namirnica (FFQ – *Food Frequency Questionnaire*), stoga je u sklopu ovog istraživanja, proveden postupak potrebne validacije na zdravoj populaciji. Referentna metoda za validaciju upitnika je bio 3-dnevni dnevnik prehrane (3D-DP). FFQ je razvijen iz prethodno validiranog upitnika o prehrani za adolescentne (engl.YAQ), modificiran kako bi bio reprezentativan za hrvatsku nacionalnu hranu. Modificirani FFQ (FFQ-m) sadržavao je 87 različitih prehrambenih proizvoda podijeljenih u 8 različitih skupina namirnica:

'Mlijeko i mliječni proizvodi', 'Žitarice i žitarice', 'Sokovi i gazirana pića', 'Voće', 'Povrće', 'Grickalice', 'Meso, perad, riba, jaja i masnoće' i 'Brza hrana (engl. fast food)'. FFQ-m obuhvatio je često konzumiranu nacionalnu hranu i procijenjenu učestalost i količinu pojedinih prehrambenih proizvoda u posljednjih mjesec dana. Ponuđene opcije konzumacije bile su: 'nikad', '1-3 puta mjesečno', 'jednom tjedno', '2-4 puta tjedno', '5-6 puta tjedno', 'jednom dnevno', '2-3 puta dnevno', '4-5 puta dnevno' ili „6+ puta dnevno'. Opisne veličine porcija bile su male, srednje i velike uz priložene fotografije veličina.

Dobiveni podaci iz FFQ-a analizirani su u Microsoft Office Excel 2007 (program generiran uporabom kombinacije Bundeslebensmittelschlüssel 3.01 (BLS 3.01), Fachmann-Kraut-Nährwerttabellen (FKN, Stuttgart, 2005.), USDA (FoodData Central) i Kaić-Rak i sur. baze podataka o sastavu hrane) kako bi se postigla najtočnija procjena nutritivnih vrijednosti najčešće konzumiranih namirnica.

Učestalost konzumacije pomnožena je s veličinom porcije kako bi se izračunala količina konzumiranih hranjivih sastojaka u razdoblju od 30 dana, a potom se izračunao prosječni dnevni unos energije i hranjivih sastojaka po svakom sudioniku. Analiziran je unos 24 hranjiva sastojka: ukupni proteini, biljni proteini, ukupne masti, zasićene masne kiseline (SFA), mononezasićene masne kiseline (MUFA), polinezasićene masne kiseline (PUFA), kolesterol, ukupni ugljikohidrati, mono- i disaharidi, polisaharidi, vlakna, natrij, kalij, kalcij, magnezij, fosfor, željezo, cink, ekvivalent retinola, vitamin B1 i B2, niacin, vitamin B6 i vitamin C.

Analiza unosa energije i hranjivih sastojaka procijenjena 3-dnevnim dnevnikom prehrane provedena je uz pomoću softvera PRODI 5.7 (Prodi 5.7 Expert plus, Nutri-Science, Stuttgart, Njemačka, 2011.) koji sadrži približno 14800 namirnica iz baze podataka Bundeslebensmittelschlüssel 3.01 (BLS 3.01), Fachmann- Baza podataka Kraut-Nährwerttabellen (FKN, Stuttgart, 2005.). Najčešće konzumirane nacionalne namirnice su dodane u bazu podataka PRODI softvera.

Postupak validacije proveden je na uzorku od 100 školske djece u dobi od 12 do 18 godina. Referenta metoda ispitivanom upitniku bio je dnevnik prehrane koji su ispitanici vodili tijekom 3 dana u dva navrata u vremenskom razmaku od maksimalno 30 dana. Ispitivani upitnik apliciran je na kraju tog vremenskog perioda.

U postupku validacije sudjelovali su zdravi ispitanici koji su prethodno potpisali informirani pristanak, dok su isključujući kriteriji bili kronična bolest ili obiteljska anamneza opterećena kroničnim gastrointestinalnim bolestima. U ispitanika u dobi mlađoj od 12 godina podaci su prikupljeni uz pomoć roditelja, a za vrijeme primjene i ispitivanja FFQ-a za pomoć i objašnjenja bio je dostupan liječnik/ispitivač.

#### **4.4 STRUKTURIRANI UPITNIK**

Svi oboljeli ispitanici prošli su strukturirani intervju/upitnik od strane ispitivača koji se sastojao od 13 pitanja koji su prikazani u tablici 1.

Pitanja koja su se odnosila na prehrambene navike i osobna uvjerenja sastavljena su na temelju ranije objavljenih studija u odrasloj populaciji (5, 6, 115). Tamo gdje su bila potrebna dodatna pojašnjenja ili pojedinosti, ispitivač je potaknuo ispitanike da pruže dodatne informacije radi dobivanja točnih informacija.



Tablica 1 Eliminacijski upitnik/strukturirano vođeni intervju.

1. Pridržavaš li se ili provodiš li poseban način prehrane? (npr. vegetarijanstvo, bez laktoze, paleo dijeta, itd)
2. Uzimaš li ikakav dodatak prehrani? (vitamini, probiotici, prebiotici, vlakna, enteralni pripravci)
3. Smatraš li da je prehrana okidač za razvoj bolesti?
4. Smatraš li da prehrambene navike imaju važniju ulogu od lijekova u kontroli bolesti?
5. Jesi li si modificirao/la prehranu od postavljanja dijagnoze?
6. Izbjegavaš li pojedine namirnice kako bi prevenirao/la pogoršanje bolesti?
7. Smatraš li da bolest utječe na tvoj apetit i uživanje u hrani?
8. Tijekom pogoršanja bolesti, da li pojedine namirnice utječu na smirivanje tvojih simptoma?
9. Tijekom pogoršanja bolesti, da li pojedine namirnice utječu na pogoršanje tvojih simptoma?
10. Kako ocjenjuješ svoj apetit u relapsu bolesti (na skali od 0-10)?
11. Kako ocjenjuješ svoj apetit u remisiji bolesti (na skali od 0-10)?
12. Jedeš li istu hranu/obroke kao i tvoji ukućani?
13. Jesi li ikad primio/la savjete po pitanju prehrane, ako da – od koga (internet, nutricionist, obiteljski liječnik, pedijatrijski gastroenterolog, drugi IBD pacijenti, ...)?  
(Na skali od 1 do 5 (nezadovoljan – izuzetno zadovoljan), koliko si zadovoljan dobivenim savjetovanjem)

#### 4.5 ETIČKO ODOBORENJE

Studiju su odobrili Etičko povjerenstvo Klinike za dječje bolesti Zagreb te Centralno etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Da bi dijete sudjelovalo u istraživanju, barem jedan od roditelja ili zakonskih skrbnika, trebao je potpisati informirani pristanak, a dijete starije od 12 godina moralo je i samo potpisati informirani pristanak (prilog u Dodatku A).

## 4.6 STATISTIČKE METODE

Kvalitativne i kategorijalne varijable prikazane su kroz frekvencije i učestalosti, dok su kvantitativne varijable okarakterizirane srednjom vrijednošću i standardnom devijacijom ili medijanom i rasponom, ovisno o distribuciji. Primjenom Smirnov-Kolmogorovljevog testa i histograma analizirana je distribucija podataka. Razlike u distribuciji kvalitativnih varijabli utvrdile su se  $\chi^2$  testom, dok su se za razlike kvantitativnih varijabli, s obzirom na distribuciju, koristili parametrijski t-test ili neparametrijski Mann-Whitneyev U test za nezavisne uzorke, a za parna mjerenja parni t-test ili neparametrijski Wilcoxon test za parne uzorke. Ako je bilo više skupina, razlika u varijablama iskazivala se ANOVA (jednosmjerna analiza varijance) testom za pravilnu distribuciju ili Kruskal-Wallis testom za nepravilnu distribuciju. Korelacije su se određivale, ovisno o vrsti varijabli, Spearmanovim ili Pearsonovim testom. U regresijskoj analizi koristila se univarijantna te multivarijantna binarna logistička regresija (ako je univarijantna bila značajna). Vrijednosti  $p < 0,05$  ili 95% interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) smatrani su značajnima. Statistička analiza učinjena je IBM SPSS 21.0 programom.

Provedena je i Bland-Altmanova analiza za procjenu odstupanja između srednjih vrijednosti razlika mjerenja i za procjenu intervala podudarnosti unutar kojeg se nalazi 95% razlika između mjerenja.

## 5 REZULTATI

---

### 5.1 VALIDACIJA FFQ-A

Budući da je za potrebe ove doktorske disertacije proveden postupak validacije FFQ-a, prvo ćemo prikazati te rezultate.

Uključeno je ukupno 100 ispitanika od kojih 16 nije zadovoljilo potrebne kriterije - neadekvatno ispunjeni upitnici, procijenjeni dnevni energetske unos ispod 500 kcal odnosno iznad 4000 kcal koji se smatraju malo vjerojatnim. Za konačnu je analizu bilo dostupno 84 ispitanika. Kako je navedeno u Metodama u svih bolesnika ispunjen je FFQ koji je uspoređen s trodnevnom dnevnikom prehrane. U većine bolesnika (n=78, 93%) učinjena su i antropometrijska mjerenja te su glavne karakteristike prikazane u tablici 1.

Ukupno je 26% adolescenata imalo prekomjernu tjelesnu masu ili je bilo pretilo, dok je 14% bilo pothranjeno.

Prosječan unos makro- i mikronutrijenta procijenjen FFQ-om i 3-dnevnim dnevnikom prehrane prikazan je u tablici 2.

Tablica 2 Osnovne karakteristike ispitanika.

	Ukupno (N=78)
Dob (godine), srednja vrijednost (SD)	15,35 (1,87)
Ženski spol, N (%)	59 (70,2)
TM/dob z-score (srednja vrijednost, SD)	0,13 (1,11)
TV/ dob z-score (srednja vrijednost, SD)	-0,08 (0,99)
BMI/dob z-score (srednja vrijednost, SD)	0,23 (1,07)

U usporedbi s 3-dnevnim dnevnikom prehrane, ispitivani FFQ procijenio je značajno veći unos energije, većine makronutrijenta (proteini, masti, zasićene masne kiseline, mononezasićene, polinezasićene masne kiseline, mono- i disaharidi te vlakna) i mikronutrijenata (kalij, fosfor, željezo, ekvivalenti retinola, vitamin, B1, B6, niacin i vitamin C).

Za makronutrijente prosjek precjenjivanja iznosio je 33,1%, u rasponu od 4,2% za ugljikohidrate do 62,7% za višestruko nezasićene masne kiseline.

Za mikronutrijente raspon precjenjivanja je iznosio od 1,8% za kalcij do 171,6 % za vitamin B6. Ispitivani FFQ podcjenjuje unos kolesterola, natrija, magnezija i cinka.

Korelacijski koeficijenti između ispitivanog FFQ-a i 3-dnevnog dnevnika prehrane također su prikazani u tablici 3.

Spearmanov koeficijent korelacije pokazao je statistički značajnu povezanost između unosa energije te svih makro- i mikronutrijenata osim cinka, ekvivalenta retinola i vitamina B1 i B2. Najveća korelacija između dviju metoda utvrđena je za energiju ( $r=0,60$ ;  $p=0,00$ ), masti ( $r=0,60$ ;  $p=0,00$ ), proteine ( $r=0,51$ ;  $p=0,00$ ), ugljikohidrate ( $r=0,56$ ;  $p=0,00$ ), zasićene masne kiseline ( $r=0,59$ ;  $p=0,00$ ) i mononezasićene masne kiseline ( $r=0,68$ ;  $p=0,00$ ).

Tablica 3 Prosječan unos i razlika u procjeni unosa nutrijenta i energije između FFQa i 3D-DP.

	3D-dnevnik prehrane		FFQ		Koeficijent korelacije	p (korelacija)
	N=84		N=84			
Nutrijenti i energija	Srednja vrijednost (SD)	Centralna vrijednost (raspon)	Srednja vrijednost (SD)	Centralna vrijednost (raspon)		
Energija (kcal)	1666,4 (562,8)	1604,8 (763,6- 4918,8)	1803,2 (503,5)	1751, 2 (795,4-3294,5)	0,70	<0,01
Proteini, uk (g)	74,2 (22,8)	73,4 (32,6-172,3)	79,4 (22.1)	77,3 (30,4-158,4)	0,70	<0,01
Biljni proteini (g)	21,7 (8,8)	20,6 (7,7-67,4)	20,1 (6.9)	18,3 (9,9-37,8)	0,51	<0,01
Masti, uk (g)	60,3 (30,4)	52,1 (21,8-248,4)	78,1 (28.6)	74,1 (22,8-155,8)	0,60	<0,01

Zasićene masne kiseline (g)	23,4 (10,9)	19,9 (7,4-77,8)	31,7 (12,0)	31,4 (8,0-64,5)	0,60	<0,01
Mononezasićene masne kiseline(g)	17,5 (8,4)	15,6 (6,6-51,7)	26,2 (11,3)	25,2 (6,9-67,0)	0,63	<0,01
Polinezasićene masne kiseline(g)	9,6 (10,0)	7,5 (2,4-84,0)	13,1 (4,8)	12,2 (4,7-26,6)	0,45	<0,01
Kolesterol (mg)	240,4 (106,4)	212,2 (71,5-611,4)	212,6 (112,2)	188,3 (13,1-672,3)	0,50	<0,01
Ugljikohidrati, uk (g)	201,6 (64,0)	199,8 (79,3-494,7)	214,0 (65,7)	208,2 (106,1-386,7)	0,56	<0,01
Mono-disahardi (g)	61,8 (26,3)	60,2 (6,5-151,6)	99,4 (39,3)	93,0 (23,6-206,1)	0,32	0,003
Polisaharidi (g)	105,4 (48,4)	94,7 (31,6-365,2)	109,7 (39,0)	103,6 (46,9-217,4)	0,50	<0,01

Prehrambena vlakna (g)	15,8 (5,4)	14,7 (6,3-30,6)	19,8 (68)	18,3 (7,6-41,7)	0,30	0,005
Natrij (mg)	1964,3 (847,5)	1892,7 (695,2-6188,7)	1706,4 (589,2)	1687,2 (499,4-3890,6)	0,49	<0,01
Kalij (mg)	2228,6 (800,6)	2317,1 (552,9-6747,8)	2771,6 (805,5)	2594,5 (1384,9-5186,3)	0,39	<0,01
Kalcij (mg)	687,8 (259,4)	683,7 (206,8-2168,9)	721,5 (255,9)	696,2 (257,5-1579,0)	0,37	<0,01
Magnezij (mg)	231,1 (80,3)	217,6 (89,3-601,1)	200,1 (70,8)	187,0 (80,0-449,8)	0,36	<0,01
Fosfor (mg)	1071,7 (306,6)	1018,1 (339,5-2173,5)	1277,7 (350,1)	1253,5 (630,0-2457,0)	0,48	<0,01
Željezo (mg)	9,3 (3,4)	9,0 (3,8-23,9)	11,0 3,2	10,5 (5,0-20,0)	0,47	<0,01
Cink (mg)	9,0 (3,0)	8,9	6,9 (2,0)	6,7	0,16	0,139

		(4,7-19,0)		(3,2-11,5)		
Ekivalent retinola (IU)	786,7 (584,7)	658,8 (164,5-3816,8)	1202,1 (889,7)	998,2 (314,3-5269,7)	0,16	0,156
Vitamin B1 (mg)	1,1 (0,6)	0,9 (0,4-3,6)	3,6 (1,2)	3,6 (0,9-7,7)	0,07	0,554
Vitamin B2 (mg)	1,3 (0,4)	1,2 (0,3-2,7)	3,9 (1,2)	3,9 (1,0-7,9)	0,04	0,750
Niacin (mg)	25,0 (9,1)	24,1 (8,7-65,8)	44,2 (31,2)	34,8 (9,6-169,4)	0,23	0,036
Vitamin B6 (mg)	1,5 (0,7)	1,4 (0,4-5,8)	4,3 (2,7)	3,8 (1,5-18,1)	0,32	0,003
Vitamin C (mg)	77,4 (45,0)	75,0	205,0 (157,0)	167,4 (27,4-919,3)	0,34	0,002



Iako su vidljive razlike u unosu, rezultati unakrsne korelacijske analize pokazali su da je u prosjeku 77% adolescenata bilo kategorizirano u istu ili susjednu kvartilu nutritivnog unosa dobivenog analizom 3-dnevnog dnevnika prehrane. Nadalje, 5% adolescenata bilo je kategorizirano u suprotnu kvartilu dok je 35 % adolescenata bilo kategorizirano u istu (identičnu) kvartilu. U tablici 4. prikazana je unakrsna korelacijska analiza.

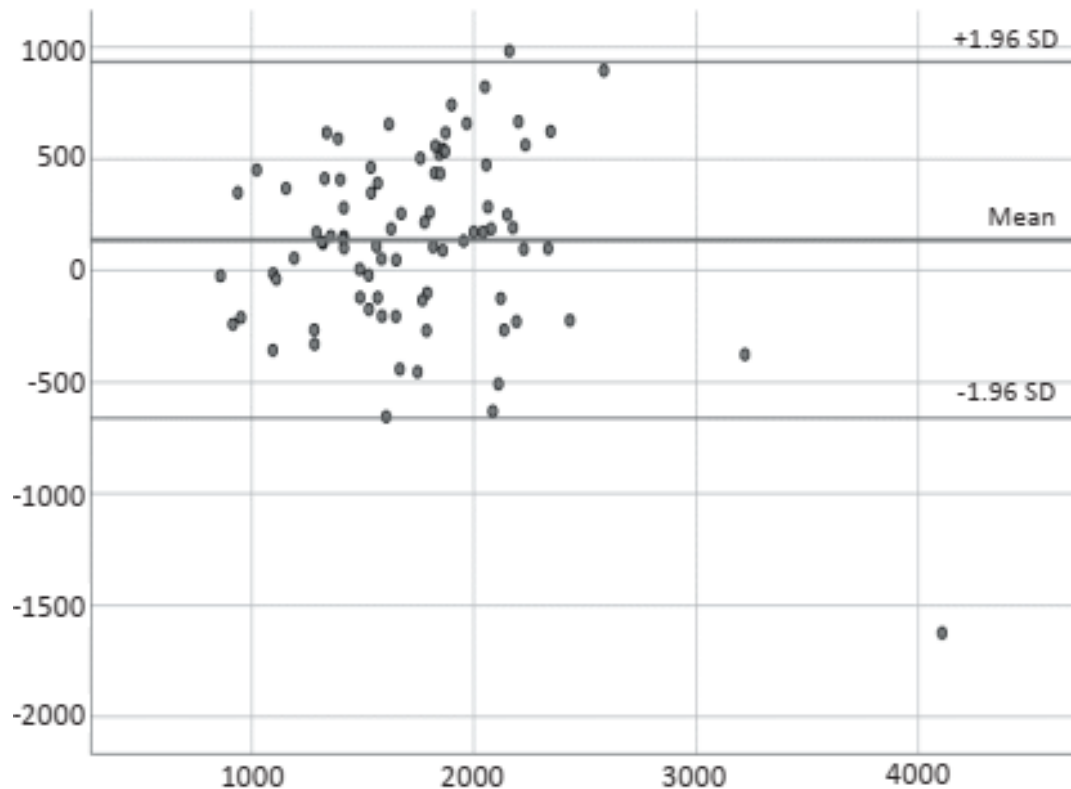
Tablica 4 Udio (%) ispitanika koji su kategorizirani u istu, istu ili susjednu, te suprotnu kvartilu distribucije ovisno o unosu hranjivih tvari čiji je unos procijenjen putem FFQ-a ili 3D-DP (N=84).

Hranjive tvari i energija	Ista kvartila, %	Ista i susjedna kvartila, %	Suprotna kvartila, %
Energija (kcal)	50,0	86,9	1,2
Proteini, uk (g)	40,5	77,4	3,6
Biljni proteini (g)	33,3	78,6	7,1
Masti (g)	41,7	84,5	0,0
Masti, zasićene (g)	42,9	82,1	3,6
Masti, nezasićene (g)	47,6	85,7	0,0
Masti, višestruko nezasićene (g)	40,5	79,8	6,0
Kolesterol (mg)	34,5	76,2	6,0
Ugljikohidrati (g)	34,5	75,0	2,4
Mono- i disaharidi (g)	38,1	83,3	4,8
Polisaharidi (g)	36,9	78,6	8,3

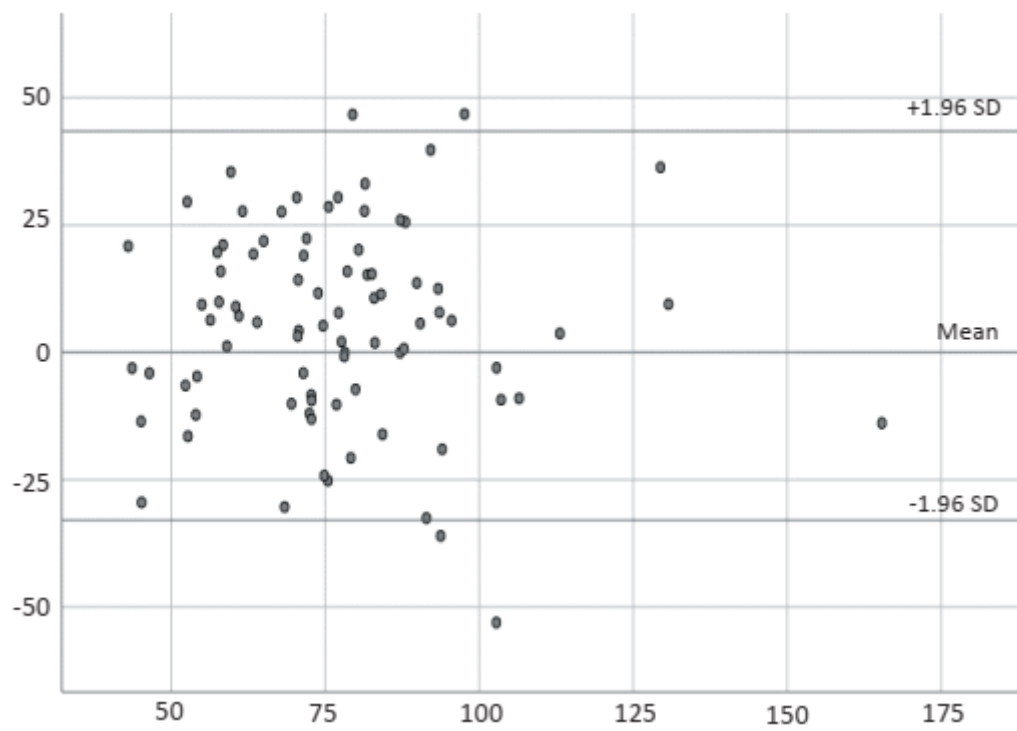
Prehrambena vlakna (g)	42,9	84,5	3,6
Natrij (mg)	19,0	72,6	6,0
Kalij (mg)	35,7	81,0	2,4
Kalcij (mg)	40,5	76,2	4,8
Magnezij (mg)	28,6	75,0	3,6
Fosfor (mg)	38,1	75,0	6,0
Željezo (mg)	45,2	76,2	2,4
Cink (mg)	35,7	81,0	3,6
Ekvivalent retinola (IU)	32,1	67,9	9,5
Vitamin B1 (mg)	23,8	66,7	7,1
Vitamin B2 (mg)	26,2	63,1	11,9
Niacin (mg)	22,6	63,1	10,7
Vitamin B6 (mg)	25,0	63,1	2,4
Vitamin C (mg)	34,5	79,8	7,1

Bland-Altmanovom analizom prikazana je dobra podudarnost između ukupnog energetskeg unosa, ukupnih proteina, ugljikohidrata i masti, zasićenih masnih kiselina, mononezasićenih masnih kiselina, kolesterola, kalcija, magnezija, kalija, fosfora i željeza.

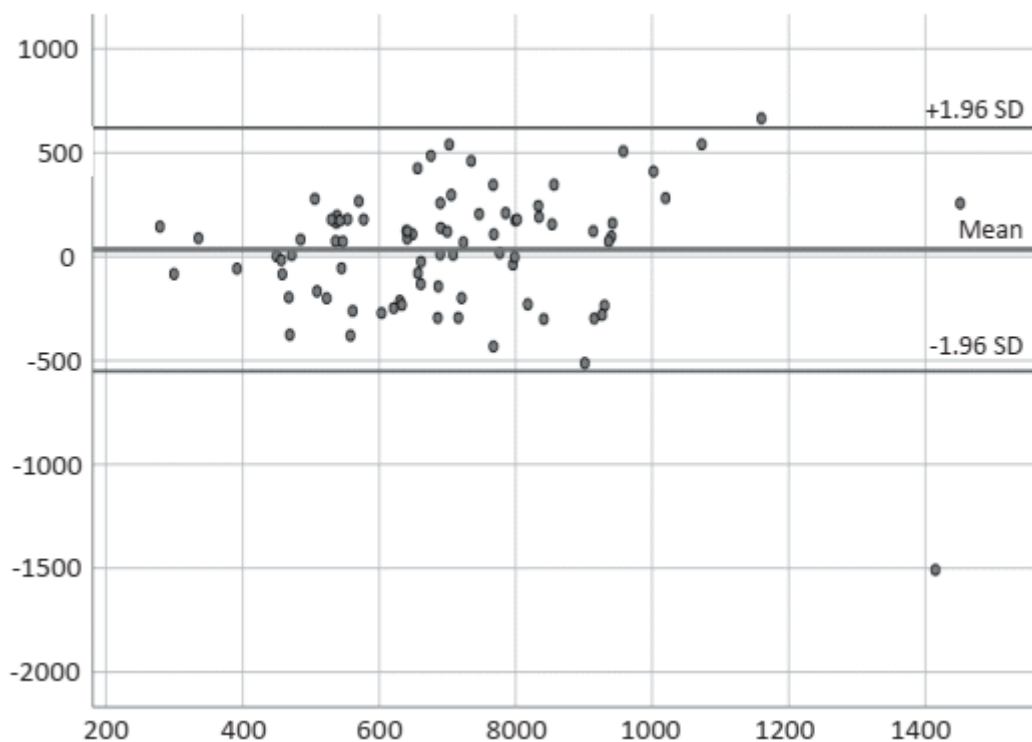
Na slikama od 3. do 5. smo prikazali rezultate za energiju, ukupne proteine i kalcij pri čemu os X prikazuje prosjek mjerenja dobivenih FFQ-om i 3D-DPom, a os Y dobivene razlike izvedenih mjerenja. Za ostale navedene nutrijente dobiven je sličan slikovni prikaz osim za ekvivalente retinola, vitamina B1, B2, niacina i vitamina B6 gdje je zabilježeno proporcionalno odstupanje.



Slika 3 Bland Altman grafikon usporedbe FFQa i 3D-DP za energiju.



Slika 4 Bland Altman grafikon usporedbe FFQa i 3D-DP za proteine.



Slika 5 Bland Altman grafikon usporedbe FFQa i 3D-DP za kalcij.

Zaključno, učinjenom analizom dokazali smo da je ispitivani upitnik pouzdana dijetetička metoda za procjenu relativnog unosa energije, makronutrijenata i nekih mikronutrijenata, te se može koristiti za analizu unosa hrane u djece i adolescenata za znanstvena istraživanja.

FFQ upitnik nalazi se u Dodatku A.

## 5.2 REZULTATI II

### 5.2.1 Epidemiološki podaci

Ukupno je uključeno 137-ero djece, od kojih 47 (34%) s novodijagnosticiranom kroničnom upalnom bolesti crijeva, 70 (51%) zdravih kontrola te 20 (15%) prvih srodnika oboljelih. Od ukupnog broja djece s IBD-om, 28 (60%) ima Crohnovu bolest, 16 (34%) ulcerozni kolitis te 3 (6%) neklasificirani oblik bolesti.

Ukupno je 67 (49%) bilo muškog spola, od toga 28 (42%) s IBD-om, 32 (48%) zdravih kontrola te 7 (10%) srodnika oboljelih. Prosječna dob prilikom uključivanja je bila 14,9 godina u djece s IBD-om (14,7 s CD-om, 15,6 s UC, 15,6 s IBD-U), 14,1 godina u zdravih kontrola te 12,8 godina u srodnika oboljelih.

U trenutku postavljanja dijagnoze većina bolesnika (68%) s Crohnovom bolesti imalo je ileokoličnu (L3) formu bolesti, dok je 8 (29%) imalo ilealnu (L1) te 1 (3%) koloničnu (L2). U 14 bolesnika (50%) utvrđena je i zahvaćenost gornjeg probavnog sustava, proksimalno od Treitzovog ligamenta (L4a).

U bolesnika s UC-om najviše dijagnosticiranih imalo je pankolitis (E4), 12 (75%), potom 3 (19%) ekstenzivni kolitis (E3) i jedan (6%) lijevostrani kolitis (E2).

Indeks aktivnosti bolesti određen je kod svih bolesnika. Većina bolesnika s CD-om (n=21, 75%) je imala blagu aktivnost bolesti, 4 (14%) umjereno do tešku aktivnost, a 3 (11%) inaktivnu bolest. Kod oboljelih od UC-a devet (56%) je imalo blagu aktivnost bolesti, a 7 (44%) umjerenu.

Kod uključivanja u studiju određeni su također i upalni parametri - sedimentacija, C-reaktivni protein (CRP) i kalprotektin. Srednja vrijednost CRP-a kod oboljelih od Crohnove bolesti bila je 31,8 (SD 28,3) mg/L (referentne vrijednosti 0-2,8 mg/l), kod oboljelih od ulceroznog kolitisa 13,9 (SD 22,5) mg/L. Srednja vrijednost sedimentacije u skupini oboljelih od Crohnove bolesti je bila 29,7 (SD 20,9) mm/3,6 ks (referentne vrijednosti 0-20 mm/3,6 ks), kod oboljelih od ulceroznog kolitisa 27,2 (SD 19,5). Srednja vrijednosti kalprotektina u skupini oboljelih Crohnove bolesti iznosila je 1572,8 (SD 969,4) µg/g (referentne vrijednosti <50 µg/gr), a u skupini s ulceroznim kolitisom 1608,3 (SD 727,2) µg/g.

U tablici 5. sažeto su prikazane osnovne karakteristike uključenih ispitanika.

Tablica 5 Osnovne karakteristike ispitivanih skupina.

	CD (n=28)	UC (n=16)	IBD-U (n=3)	Zdrave kontrole (n=70)	Srodnici oboljelih (n=20)
<b>Dob, godine, srednja vrijednost (SD)</b>	14,7 (2,4)	15,6 (2,4)	15,6 (1,4)	14,1 (0,2)	12,8 (0,8)
<b>Muški spol, n (%)</b>	19 (68)	8 (50)	1 (33)	32 (46)	7 (35)
<b>Lokalizacija bolesti*</b>	L1: 8 (29%) L2: 1 (3%) L3: 19 (68%) L4: 14 (50%)	E1: 0 (0%) E2: 1 (6%) E3: 3 (19%) E4: 12 (75%)	-	-	-

\*prema Pariškoj klasifikaciji (1)

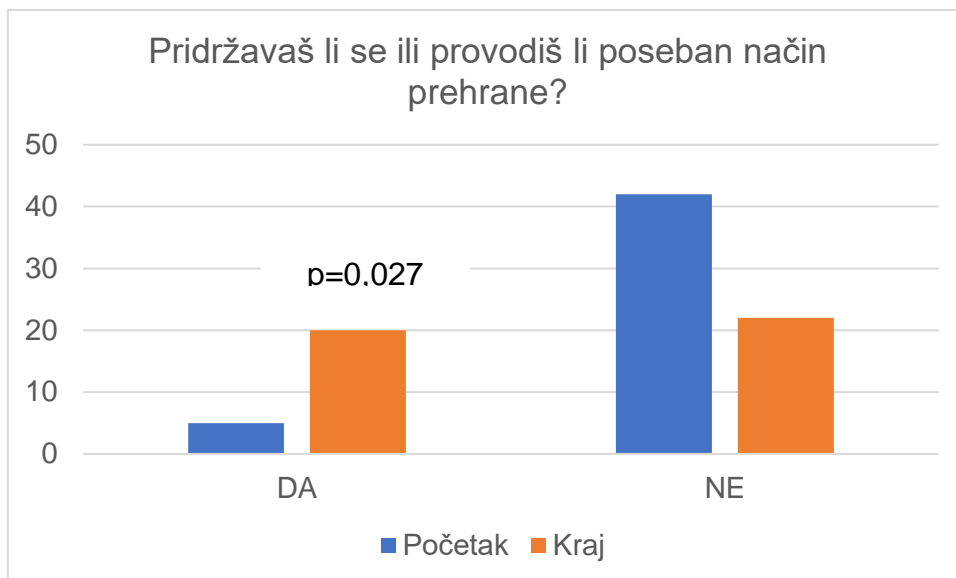
## 5.3 REZULTATI - PRIMARNI CILJEVI

### 5.3.1 Učestalosti samoiniciranih eliminacijskih dijeta u djece s kroničnim upalnim bolestima crijeva

Na početku istraživanja upitnik su popunili svi ispitanici iz skupine oboljelih (n=47) iako nisu odgovorili na sva pitanja u upitniku, dok je ukupno 87% (n=14) ispitanika koji su imali relaps odgovorilo na sva pitanja.

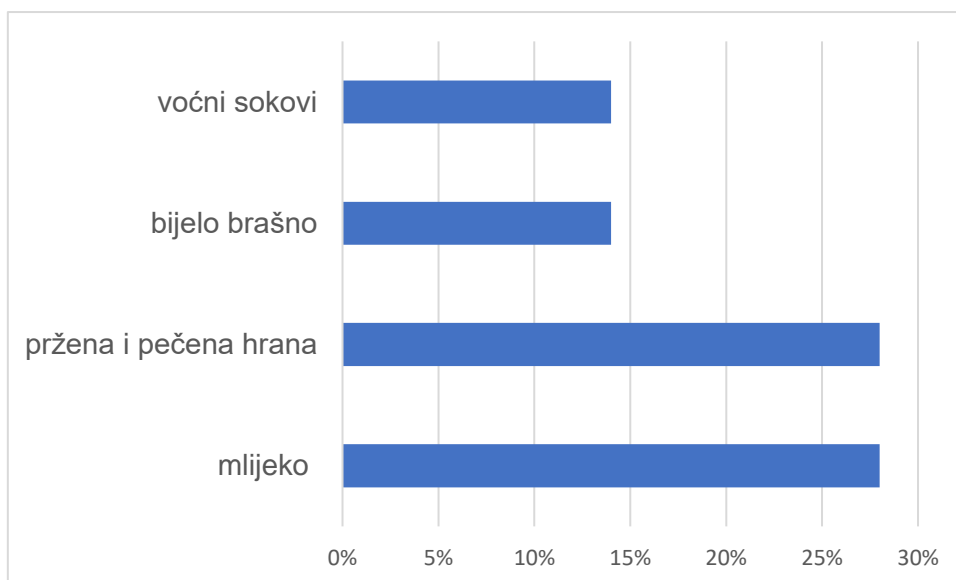
U trenutku uključivanja u studiju samo je 5 bolesnika (10,6%) slijedilo neku od eliminacijskih dijeta (dvoje s UC; dvoje s IBD-U i jedno s CD), dok se na kraju studije taj broj značajno povećao (n=20; 47,6%) (10 s CD, 8 s UC i 2 s IBD-U) (p=0,027) (Slika 6.).





Slika 6 Postotak bolesnika koji se pridržavao neke od eliminacijskih dijeta na početku i kraju istraživanja.

Najčešće eliminirane skupine namirnica na početku istraživanja bile su: mlijeko (28%), pečena i pržena hrana (28%), bijelo brašno (14%), voćni sokovi (14%) (slika 7).



Slika 7 Postotak ispitanika koji izbjegavaju pojedine skupine namirnica na početku istraživanja.

Količina izostavljenih skupina namirnica bila je značajno veća na kraju istraživanja. Najčešće eliminirane skupine namirnica tada su bile: mlijeko i mliječni proizvodi (45%), pržena/pečena hrana (30%), svježe povrće (20%), pšenični proizvodi (15%), mahunarke (15%), brza hrana (15%), crveno meso (15%), grickalice (15%) (slika 8).



Slika 8 Postotak ispitanika koji izbjegavaju pojedine skupine namirnica na kraju istraživanja.

### 5.3.2 Uvjerenja o prehrani

U tablici 6 prikazani su rezultati eliminacijskog upitnika na početku i na kraju istraživanja, a u tablici 7 u vrijeme relapsa. Kao što se vidi u tablici 6 većina odgovora se promijenila tijekom trajanja bolesti; značajno veći broj bolesnika modificirao je prehranu te uzimao dodatke prehrani.

Tablica 6 Rezultati eliminacijskog upitnika ispitanika na početku i na kraju istraživanja.

	Početak, n=47 (%)	Kraj, n=47 (%)	p

Pridržavaš li se ili provodiš li poseban način prehrane?	1. Da 2. Ne 3. Bez odgovora	5 (11) 40 (85) 2 (4)	20 (43) 22 (47) 5 (11)	0,027
Uzimaš li ikakav dodatak prehrani?	1. Da 2. Ne 3. Bez odgovora	4 (9) 40 (85) 3 (6)	29 (62) 14 (30) 4 (8)	0,048
Smatraš li da je prehrana okidač za razvoj bolesti?	1. Da 2. Ne 3. Bez odgovora	7 (15) 40 (85)	4 (8) 36 (77) 7 (15)	0,002
Smatraš li da prehrambene navike imaju važniju ulogu od lijekova u kontroli bolesti?	1. Da 2. Ne 3. Bez odgovora	2 (4) 45 (96)	6 (13) 35 (74) 6 (13)	<0,001
Jesi li modificirao/la prehranu od postavljanja dijagnoze?	1. Da 2. Ne 3. Bez odgovora		28 (59) 14 (30) 5 (11)	
Izbjegavaš li pojedine namirnice kako bi prevenirao/la pogoršanje bolesti?	1. Da 2. Ne 3. Bez odgovora		25 (53) 17 (36) 5 (11)	
Smatraš li da bolest utječe na tvoj apetit i uživanje u hrani?	1. Da 2. Ne 3. Ponekad 4. Bez odgovora		11 (23) 6 (13) 25 (53) 5 (11)	

Tijekom pogoršanja bolesti da li pojedine namirnice utječu na smirivanje tvojih simptoma?	1. Da 2. Ne 3. Bez odgovora		8 (17) 34 (72) 5 (11)	
Jedeš li istu hranu/obroke kao i tvoji ukućani?	1. Da 2. Ne 3. Ponekad 4. Bez odgovora		22 (47) 3 (6) 17 (36) 5 (11)	
Jesi li ikad primio/la savjete po pitanju prehrane?	1. Da 2. Ne 3. Bez odgovora		34 (72) 8 (17) 5 (11)	
Kako ocjenjuješ svoj apetit u relapsu bolesti (na skali od 1-10, $\pm$ SD)?			5,6 (1,3)	
Kako ocjenjuješ svoj apetit u remisiji bolesti (na skali od 1-10)?			9,4 (1)	

Tablica 7 Rezultati eliminacijskog upitnika ispitanika u vrijeme relapsa.

		Relaps n=16 (%)
Pridržavaš li se ili provodiš li poseban način prehrane?	1. Da	6 (37)
	2. Ne	8 (50)
	3. Bez odgovora	2 (13)
Uzimaš li ikakav dodatak prehrani?	1. Da	9 (56)
	2. Ne	7 (44)
	3. Bez odgovora	0 (0)
Smatraš li da je prehrana okidač za razvoj bolesti?	1. Da	0 (0)
	2. Ne	13 (81)
	3. Bez odgovora	3 (19)
Smatraš li da prehrambene navike imaju važniju ulogu od lijekova u kontroli bolesti?	1. Da	0 (0)
	2. Ne	13 (81)
	3. Bez odgovora	3 (19)
Jesi li modificirao/la prehranu od postavljanja dijagnoze?	1. Da	9 (56)
	2. Ne	5 (32)
	3. Bez odgovora	2 (12)
Izbjegavaš li pojedine namirnice kako bi prevenirao/la pogoršanje bolesti?	1. Da	7 (44)
	2. Ne	7 (44)
	3. Bez odgovora	2 (12)
Smatraš li da bolest utječe na tvoj apetit i uživanje u hrani?	1. Da	4 (25)
	2. Ne	0 (0)
	3. Ponekad	10 (63)
	4. Bez odgovora	2 (12)
Tijekom pogoršanja bolesti da li pojedine namirnice utječu na	1. Da	0 (0)
	2. Ne	14 (88)
	3. Bez odgovora	2 (12)

smirivanje tvojih simptoma?		
Jedeš li istu hranu/obroke kao i tvoji ukućani?	1. Da 2. Ne 3. Ponekad 4. Bez odgovora	3 (19) 1 (6) 3 (19) 9 (56)
Jesi li ikad primio/la savjete po pitanju prehrane?	1. Da 2. Ne 3. Bez odgovora	7 (44) 0 (0) 9 (56)
Kako ocjenjuješ svoj apetit u relapsu bolesti (na skali od 1-10, $\pm$ SD)?		5,3 (1,6)
Kako ocjenjuješ svoj apetit u remisiji bolesti (na skali od 1-10)?		9,4 (1)

### 5.3.3 Utjecaj eliminacijske dijetete na kvalitetu prehrane

Analizom podataka nađeno je da je na početku istraživanja skupina koja je imala eliminacijsku dijetu uzimala više voća, dok za sve druge namirnice i nutrijente nije bilo statistički značajne razlike. Međutim, ovdje u obzir treba uzeti činjenicu da je eliminacijska skupina izuzetno mala na početku istraživanja.

Na kraju istraživanja nađena je statistički značajna razlika za unos nezasićenih masnih kiselina koji je bio niži u skupini s eliminacijom te unos proteina koji je bio viši u skupini na eliminacijskoj dijeti. Detaljan prikaz ovih rezultata nalazi se u tablicama 8 i 9.

Tablica 8 Razlike u nutritivnom unosu između skupine s eliminacijskim dijetama i skupine bez eliminacije na početku ispitivanja.

POČETAK, medijan (raspon)	Skupina s eliminacijskim dijetama (n=5)	Skupina bez eliminacije (n=40)	p vrijednost
Energetski unos/kJ	7848,22 (4256,34-11345,34)	7914,49 (3154,35-17247,36)	0,471

Energetski unos/kcal	1876,17 (1030,35- 2711,98)	1903,98 (757,04- 4146,76)	0,449
Energetske potrebe (%)/kcal	78,34 (51,52- 104,31)	90,34 (37,85- 165,87)	0,296
Ukupni proteini (g)	87,75 (43,73- 122,40)	80,38 (25,46- 191,57)	0,847
Unos proteina (% EI)	18,05 (15,84- 20,53)	17,24 (13,45- 26,05)	0,249
Unos proteina (% od dnevni potreba)	113,38 (74,19- 220,42)	185,39 (60,43- 439,78)	0,073
Proteini, biljni (g)	25,73 (12,94- 31,99)	22,97 (10,24- 62,83)	0,875
Proteini, životinjski (g)	33,01 (21,06- 72,54)	38,67 (7,24- 106,49)	0,687
Masti, ukupne (g)	82,06 (41,62- 104,08)	83,91 (21,10- 192,74)	0,407
Unos masti (% EI)	36,36 (34,54- 49,85)	41,05 (25,08- 54,13)	0,875
Masti, zasićene (g)	20,85 (13,56- 46,69)	28,76 (6,42- 71,90)	0,331
Masti, jed. nezas. (g)	22,67 (14,43- 39,95)	26,45 (6,49- 69,19)	0,493
Masti, viš. nezas. (g)	12,02 (9,01- 17,37)	14,35 (4,56- 35,69)	0,249
Masti, nezas. uk. (g)	25,36 (14,19- 46,20)	38,03 (11,05- 96,95)	0,080
Linolna kis. (g)	9,19 (6,13- 842,89)	10,13 (3,57- 780,27)	0,515
Kolesterol (g)	222,39 (132,02- 331,01)	197,83 (66,55- 888,49)	1,000

Ukupni ugljikohidrati (g)	146,68 (120,93-249,19)	224,90 (99,88-475,92)	0,118
Unos ugljikohidrata (% EI)	46,95 (21,63-48,94)	47,28 (16,25-65,01)	0,349
Monosaharidi/disaharidi (g)	67,89 (38,50-171,81)	86,28 (27,58-247,08)	0,562
Polisaharidi (g)	83,19 (25,65-180,15)	119,53 (32,56-237,66)	0,181
Vlakna (g)	17,23 (0,00-20,93)	18,05 (0,00-43,52)	0,234
Unos vlakana (% preporučenih potreba)	60,74 (0,00-69,77)	70,10 (0,00-189,73)	0,128
Natrij (mg), srednja vrij	1507,64 (881,30-2900,01)	1918,41 (519,31-5924,36)	0,314
Kalij (mg)	2526,62 (1488,14-6629,47)	2709,68 (1403,08-11644,37)	0,958
Kalcij (mg)	415,84 (330,04-1283,39)	690,88 (177,93-1591,21)	0,349
%DACH ref	34,65 (27,50-106,95)	62,79 (14,83-132,60)	0,314
Magnezij (mg)	211,92 (110,34-689,12)	197,88 (67,33-1318,94)	0,820
Fosfor (mg)	1196,05 (698,77-2055,59)	1381,89 (407,34-2546,44)	0,449
%DACH ref	95,68 (55,90-164,45)	110,55 (32,59-203,72)	0,407
Željezo (mg)	12,36 (6,01-16,38)	11,20 (4,08-28,17)	0,820
%DACH ref	102,98 (40,07-136,53)	84,30 (27,17-234,77)	0,903
Cink (mg)	6,67 (2,86-9,16)	6,74 (1,85-19,92)	0,539



%DACH ref	75,30 (40,89-103,50)	83,58 (26,37-215,25)	0,562
Bakar (mg)	12,51 (5,68-60,82)	10,80 (0,47-75,88)	0,739
R.E. (ug)	1074,43 (880,88-1599,99)	892,50 (271,78-2232,77)	0,407
Retinol (ug)	314,17 (0,08-646,20)	214,83 (0,00-1380,78)	0,903
Karoteni (ug)	2647,52 (1383,82-4611,18)	2931,36 (286,39-8856,82)	0,793
Vitamin B1 (mg)	3,74 (2,76-4,18)	3,62 (1,14-9,37)	0,958
Vitamin B2 (mg)	4,17 (2,73-5,08)	4,02 (1,38-9,49)	0,986
Nijacin (mg)	35,78 (21,86-71,28)	35,82 (9,62-117,53)	0,636
Vitamin B6 (mg)	4,20 (2,88-4,59)	3,73 (1,24-9,92)	0,958
Vitamin C (mg)	171,36 (139,54-250,36)	155,33 (38,44-549,11)	0,661
Voće (kcal)	86,00 (58,48-135,80)	52,16 (0,00-535,51)	0,097
Voće (% kcal)	6,30 (2,87-8,35)	2,38 (0,00-24,92)	0,029
Povrće (kcal)	84,86 (32,30-93,43)	61,52 (0,00-232,48)	0,427
Povrće (% kcal)	3,53 (2,92-8,24)	3,50 (0,00-9,23)	0,471
Sokovi (kcal)	85,53 (0,00-119,60)	90,82 (0,00-375,78)	0,311
Sokovi (% kcal)	3,42 (0,00-7,74)	5,23 (0,00-14,72)	0,311
Grickalice (kcal)	160,81 (83,24-593,86)	126,85 (34,29-1497,85)	0,449
Grickalice (% kcal)	8,08 (6,50-31,65)	6,74 (1,69-59,92)	0,154

Brza hrana (kcal)	127,07 (94,8-393,07)	264,13 (47,57-605,75)	0,202
Brza hrana (% kcal)	8,58 (6,10-19,30)	12,44 (4,13-33,42)	0,347
Proteini (% kcal)	18,18 (15,84-20,53)	16,86 (13,45-26,05)	0,230
Ugljikohidrati (% kcal)	47,40 (40,69-49,31)	47,52 (32,83-65,01)	0,914
Masti (% kcal)	36,36 (33,56-49,85)	41,05 (25,08-54,13)	0,802

Tablica 9 Razlike u nutritivnom unosu između skupine s eliminacijskim dijetama i skupine bez eliminacije na kraju ispitivanja.

KRAJ, medijan (raspon)	Skupina s eliminacijskim dijetama (n=20)	Skupina bez eliminacije (n=22)	p vrijednost
Energetski unos/kJ	7221,68 (4081,45-14601,46)	8519,65 (3785,43-18594,25)	0,208
Energetski unos/kcal	1801,67 (988,31-3489,77)	2062,33 (917,17-4595,99)	0,217
Energetske potrebe (%)/kcal	82,57 (44,17-134,22)	85,5 (45,85-199,72)	0,365
Ukupni proteini(g)	87,81 (39-174,25)	87,28 (30,4-208,29)	0,562
Unos proteina (% EI)	18,77 (15,35-22,48)	16,53 (13,26-20,79)	0,002
Unos proteina (% od dnevnih potreba)	160,81 (87,26-248,27)	174,66 (62,82-520,33)	0,650
Proteini, biljni (g)	22,77 (7-37,77)	22,33 (11,00-64,85)	0,614

Proteini, životinjski(g)	43,18 (14-118,06)	44,06 (12,27-114,65)	0,782
Masti, ukupne (g)	83,64 (29,85-148,30)	93,19 (36,9-278,47)	0,237
Unos masti (% EI)	40,13 (23,38-47,18)	39,35 (19,52-66,04)	0,743
Masti, zasićene (g)	27,63 (13,55-64,87)	39,62 (13,2-90,7)	0,062
Masti, jed. nezas. (g)	23,84 (7,7-58,08)	30,05 (15,31-93,17)	0,137
Masti, viš. nezas. (g)	14,98 (6,04-33,5)	15,25 (6,37-45,64)	0,465
Masti, nezas. uk. (g)	13,36 (6-45,9)	28,59 (8,17-70,05)	0,003
Linolna kis. (g)	-	-	-
Kolesterol (g)	243,21 (35-878,96)	206,67 (49,83-746,06)	0,706
Ukupni ugljikohidrati (g)	191,77 (96,59-401,10)	230,81 (108,03-507,60)	0,166
Unos ugljikohidrata (% EI)	46,46 (31,87-61,35)	47,94 (35,77-67,03)	0,940
Monosaharidi/disaharidi (g)	76,62 (28,92-177,52)	95,59 (40,54-263,87)	0,632
Polisaharidi (g)	120,04 (51-268,30)	135,72 (70,89-312,41)	0,166
Vlakna (g)	20,10 (7-32,96)	19,15 (10,96-64,18)	0,529
Unos vlakana (% preporučenih potreba)	73,18 (28-116,07)	67,95 (36,54-320,93)	0,743
Natrij (mg)	1607,70 (760-4403,69)	2158,56 (635,02-4665,58)	0,247

Kalij (mg)	2819,54 (1417-6629,46)	2600,95 (1502,78-6631,51)	0,435
Kalcij (mg)	714,24 (142-1633,45)	644, 21 (280,78-1417,98)	0,650
%DACH ref	59,52 (11,83-136,12)	53,68 (23,39-128,90)	0,706
Magnezij (mg)	234,16 (98,39-689,11)	206,23 (77,88-640,33)	0,302
Fosfor (mg)	1283,15 (510-2466,42)	1397,09 (629,98-2809,99)	0,546
%DACH ref	102,65 (40,8-197,31)	111,76 (50,39-224,79)	0,546
Željezo (mg)	11,48 (5-17,95)	11,58 (7,26-31,10)	0,687
%DACH ref	76,99 (41,66-149,66)	91,70 (48,41-259,19)	0,420
Cink (mg)	7,14 (3,51-14,64)	7,39 (3,75-16,48)	0,669
%DACH ref	97,83 (42,10-147,57)	80,46 (37,52-174,7)	0,513
Bakar (mg)	8,18 (0,45-60,55)	17,33 (0,37-110,85)	0,614
R.E. (ug)	1080,82 (331,12-2074,84)	839,59 (129,24-2669,18)	0,497
Retinol (ug)	147,11 (0-840,33)	220,00 (3,66-2172,83)	0,087
Karoteni (ug)	4384,56 (1407,32-8948,74)	1903,31 (411,77-9855,44)	0,028
Vitamin B1 (mg)	3,69 (1,67-7,16)	3,61 (1,72-10,54)	0,614
Vitamin B2 (mg)	4,00 (1,42-7,36)	4,11 (1,59-10,57)	0,562

Nijacin (mg)	39,72 (13-121,01)	31,5 (9,63-417,01)	0,801
Vitamin B6 (mg)	3,96 (1,55-7,50)	3,74 (1,52-10,75)	0,900
Vitamin C (mg)	164,01 (42,25-298)	132,59 (38,43-693,37)	0,420

### 5.3.4 Utjecaj eliminacijske dijetete na nutritivni status

Analizom podataka s početka i na kraju ispitivanja nađena je statistički značajna razlika u antropometrijskim mjerama i nutritivnom statusu između skupine s eliminacijskim dijetama i skupine bez eliminacije za subskapularni kožni nabor koji je veći u djece s eliminacijom ( $p=0,021$ ) i za nemasnu komponentu u sastavu tijela koja je viša u djece s eliminacijskom dijetom ( $p=0,048$ ) na početku istraživanja. Navedeno treba uzeti s rezervom obzirom na mali broj djece koja su bila na eliminacijskoj dijeti kod dijagnoze. Na kraju istraživanja nije bilo razlike u nutritivnom statusu. Detaljan prikaz rezultata u tablicama 10 i 11.

Tablica 10 Antropometrijske mjere skupine s eliminacijskim dijetama i skupine bez eliminacije na početku ispitivanja.

POČETAK, medijan (raspon)	Skupina s eliminacijskim dijetama (n=5)	Skupina bez eliminacije (n=40)	p vrijednost
TM/dob z score (SD)	0,59 (-0,53 - 1,6)	-0,38 (-4,58 - 2,05)	0,094
TV/dob z score (SD)	-0,07 (-1,12 - 0,33)	-0,42 (-3,41 - 1,93)	0,539
BMI/dob z score (SD)	0,53 (-0,91 - 1,98)	-0,36 (-3,30 - 1,94)	0,094
Opseg nadlaktice (cm)	29,2 (21,0 - 33,8)	25,9 (18,3 - 32,5)	0,189

Opseg nadlaktice/dob (SD)	0,28 (-2,24 - 0,61)	-0,61 (-2,40 - 0,95)	0,543
Kožni nabor iznad tricepsa (KNT) (mm)	20,0 (13,0 - 27,7)	15,0 (6,0 - 29,6)	0,154
KNT (SD)	0,88 (0,18 - 1,53)	0,52 (-1,77 - 2,33)	0,326
Subskapularni kožni nabor (SKN) (mm)	15,4 (11,8 - 29,2)	10,6 (4,8 - 28,8)	0,021
SKN (SD)	0,85 (0,51 - 1,67)	0,48 (-2,41 - 1,71)	0,185
Snaga (>6 god) (kg) – D	16,0 (10 - 36)	20,0 (4 - 55)	0,792
Snaga (> 6 god) (kg) – L	20,0 (10 - 36)	18,0 (2 - 45)	0,811
TANNER skala	5,0 (4 - 5)	4,0 (1 - 5)	0,105
Masno tkivo (%)	24,8 (8,8 - 34,6)	18,7 (5 - 34)	0,165
Masno tkivo (kg)	14,3 (5,4 - 27,0)	9,0 (1,5 - 26,8)	0,089
Bazalni metabolizam(kcal)	1560,0 (1406 - 1845)	1457 (1025 - 1942)	0,154
Nemasna masa (kg)	52,7 (42,1 - 59,0)	44,4 (19,9 - 65,4)	0,048
Nemasna masa (%)	75,2 (65,4 - 91,2)	81,1 (58,3 - 95,0)	0,216

Tablica 11 Antropometrijske mjere skupine s eliminacijskim dijetama i skupine bez eliminacije na kraju ispitivanja.

KRAJ, medijan (raspon)	Skupina s eliminacijskim dijetama (n=20)	Skupina bez eliminacije (n=22)	p vrijednost
------------------------	--	--------------------------------	--------------

TM/dob z score (SD)	0,19 (-2,62 - 1,62)	0,19 (-1,99-2,48)	0,880
TV/dob z score (SD)	-0,07 (-2,67 - 1,88)	0,21 (-2,11-1,71)	0,632
BMI/dob z score (SD)	-0,29 (-2,84 - 1,84)	-0,15 (-2,30-2,04)	0,920
Opseg nadlaktice (cm)	28,15 (19,5 - 37,5)	27,25 (19,4-35,0)	0,880
Opseg nadlaktice/dob (SD)	-0,42 (-2,32 - 1,01)	-0,36 (-1,90-1,28)	0,920
Kožni nabor iznad tricepsa (KNT) (mm)	16,05 (6,4 - 31,5)	17,85 (7,0-28,0)	0,668
KNT (SD)	0,30 (-1,65 - 1,55)	0,72 (-0,39-2,05)	0,385
Subskapularni kožni nabor (SKN) (mm)	10,45 (6,80 - 36,50)	11,5 (6,00-26,50)	0,830
SKN (SD)	0,38 (-1,05 - 1,88)	0,41 (-0,57-2,07)	0,678
Snaga (>6 g) (kg) – D	20,50 (12 - 46)	20,0 (6-49)	0,753
Snaga (> 6 g) (kg) – L	18,0 (10 - 46)	16,5 (4-50)	0,948
TANNER skala	5,00 (2 - 5)	4,50 (1-5)	0,765
Masno tkivo (%)	19,0 (5,4 - 34,6)	19,8 (6,8-45,2)	0,529
Masno tkivo (kg)	10,7 (2,3 - 31,2)	9,5 (1,8-45,2)	0,427
Bazalni metabolizam (kcal)	1459,0 (1200 - 2067)	1524,0 (1020-1900)	0,900

Nemasna masa (kg)	43,65 (26,8 - 70,2)	45,05 (22,7-62,8)	0,811
Nemasna masa (%) (SD)	81,15 (65,4 - 94,6)	79,05 (54,8-93,4)	0,970

### 5.3.5 Utjecaj eliminacijske dijeta na tijek bolesti

U promatranom periodu od 12 mjeseci 16 (34%) ispitanika imalo je relaps bolesti, od toga 7 (44%) s Crohnovom bolesti, 8 (50%) s ulceroznim kolitisom te 1 (6%) s nedeterminiranim oblikom bolesti.

Potencijalni čimbenici rizika za nastanak relapsa ispitani su modelom logističke regresije. Promatrani su sljedeći parametri s početka mjerenja univarijatnom analizom – dob, spol, Z vrijednost TM, TV i BMI za dob, indeks aktivnosti bolesti, CRP, albumin, energetske unos, te postotak proteina, masti, ugljikohidrata prema dnevnim potrebama, i naposljetku uporaba eliminacijskih dijeta (tablica 12).

Na osnovu dobivenih rezultata, niti jedan ispitanik nije se se pokazao značajnim rizikom za pojavu relapsa (uključujući i provođenje eliminacijske dijeta), u univarijatnom modelu, stoga multivarijatni model nije učinjen.

Tablica 12 Potencijalni rizični čimbenici za razvoj relapsa (univarijatna analiza).

	HR	p	95% CI
Dob (god)	0,596	0,716	0,75-1,22
Muški spol	0,5	0,273	0,145-1,727
TM Z vrijednost (SD)	1,155	0,572	0,7-1,91
TV Z vrijednost (SD)	1,269	0,41	0,72-2,24
BMI Z vrijednost (SD)	1,080	0,752	0,65-1,80
Snaga (iznad 6 god) –desna ruka	0,974	0,696	0,85-1,11
Snaga (iznad 6 god) – lijeva ruka	0,995	0,944	0,86-1,16
KNT(SD)	1,293	0,534	0,58-2,91
SKN(SD)	1,327	0,513	0,57-3,1



Nemasna masa (%)	1,022	0,566	0,95-1,10
Energetski unos (kJ)	1,000	0,846	1,0-1,0
Unos proteina (% od dnevnih potreba)	1,000	0,911	0,99-1,01
Unos masti (% od dnevnih potreba)	1,005	0,898	0,93-1,09
Unos ugljikohidrata (% od dnevnih potreba)	0.987	0.711	0.92-1.06
PCDAI/ PUCAI	1.018	0.482	0.97-1.07
CRP (mg/l)	0.991	0.406	0.97-1.01
Albumin (g/l)	1.028	0.644	0.91-1.16
Kalprotektin (ug/g)	0.999	0.123	0.99-1.00
Pridržavanje eliminacijske dijete	1.333	0.768	0.19-8.99
Uzimanje dodataka prehrani	1.500	0.736	0.14-15.87

### 5.3.6 Utjecaj savjetovanja o prehrani

Tijekom jednogodišnjeg praćenja 72% ispitanika (n=34) potvrdno je odgovorilo na pitanje “Jesi li ikad primio/la savjete po pitanju prehrane?”. Od toga 90% (18/20) su oni koji su provodili eliminacijsku dijetu. Većina je navela da je savjet dobila od strane nutricionista (20/34) i/ili od gastroenterologa (16/34). Ukupno je 16 (34%) bolesnika tražilo informacije o prehrani i/ili u drugim izvorima (internet, TV, udruga), a samo njih 4 (8,5%) smatra da se informiralo isključivo putem drugih izvora (internet, TV, udruga) bez profesionalnog savjeta.

Osim toga 20 bolesnika (43%) primalo je suplemente u prehrani (enteralne pripravke), od toga 15 u skupini koja je bila na eliminacijskoj dijeti.

Analizom antropometrijskih mjera te nutritivnog unosa nije se našla statistički značajna razlika između skupine koja je bila savjetovana i skupine kod koje detaljno savjetovanje nije provedeno.

## 5.4 REZULTATI – SEKUNDARNI CILJEVI

### 5.4.1 Razlike u sastavu hrane koju uzimaju oboljeli u odnosu na kontrolne zdrave skupine ispitanika (zdrava braće i sestre te nesrodna zdrava kontrolna skupina) na početku istraživanja

Prosječni energetske unos značajno se razlikovao između zdravih kontrola i oboljelih od kroničnih upalnih bolesti crijeva ( $10306 \pm 4301,8$  i  $8223,6 \pm 2998$  kcal/dan;  $p=0,013$ ). U prosjeku, oboljeli su zadovoljili  $90,1 \pm 31,4\%$ , zdrave kontrole  $122,4 \pm 46,9\%$ , a srodnici oboljelih  $113,8 \pm 35,7\%$  procijenjenih energetskih potreba za dob i spol, uz statistički značajnu razliku između oboljelih i zdrave kontrolne skupine ( $p < 0,001$ ).

Što se tiče makronutrijenata, smanjeni unos proteina, zasićenih i ukupnih nezasićenih masti, ugljikohidrata te vlakana zabilježen je u oboljelih u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu ispitanika, ali ne i na zdrave srodnike (tablica 13).

U usporedbi sa skupinom zdravih kontrola, u skupini oboljelih zabilježen je statistički značajno niži unos za kalij, kalcij i fosfor, te za postotak preporučenih dnevnih potreba cinka.

Kada su procijenjeni doprinosi različitih skupina hrane ukupnom energetske unosu, pronađena je statistički značajna razlika u unosu voća koji je bio značajno niži u skupini oboljelih u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu, ali ne i srodnike. Doprinos ostalih skupina hrane u ukupnom energetske unosu nije se značajno razlikovao.

Tablica 13 Razlike u nutritivnom unosu između IBD-a, zdravih kontrola i srodnika oboljelih.

Srednja vrijednost (SD)	IBD (n=47)	Zdrave kontrole (n=70)	Srodnici oboljelih (n=20)	p vrijednost
Energetski unos/kJ	8223,6 (2998,0)	10306,2 (4301,8)	8772,0 (2572,0)	0,013*

Energetski unos/kcal	1986,6 (728,3)	2501,2 (1046,2)	2129,5 (620,3)	0,011*
Postotak zadovoljenja energetskih potreba (%)/kcal	90,1 (31,4)	122,4 (46,9)	113,8 (35,7)	<0,001*
Ukupni proteini (g)	86,7 (34,2)	105,7 (43,6)	90,3 (22,9)	0,029*
Unos proteina (% EI)	17,5 (2,4)	17,1 (2,8)	17,2 (1,7)	0,779
Unos proteina (% od dnevnih potreba)	194,6 (89,5)	208,3 (88,1)	227,5 (102,0)	0,578
Proteini, biljni (g)	24,1 (10,4)	30,7 (16,1)	23,8 (7,3)	0,022*
Proteini, životinjski (g)	44,1 (21,9)	55,6 (28,6)	47,2 (14,9)	0,049*
Masti, ukupne (g)	89,3 (36,5)	108,9 (56,9)	98,2 (34,7)	0,164
Unos masti, % EI	40,1 (6,1)	38,4 (8,2)	41,1 (5,1)	0,184
Masti, zasićene (g)	32,3(14,9)	43,7 (23,0)	39,5 (15,2)	0,013*
Masti, jed. nezas. (g)	28,7 (12,5)	35,4 (19,8)	34,0 (13,2)	0,110
Masti, viš. nezas. (g)	15,4 (6,1)	17,9 (9,7)	17,8 (4,5)	0,252
Masti, nezas. uk. (g)	41,8 (18,1)	53,4 (28,5)	51,8 (17,2)	0,026*
Lin. kis. (g)	46,4 (167,1)	11,8 (6,4)	13,1 (3,1)	0,182
Kolesterol (g)	250,6 (152,4)	303,1 (222,7)	267,7 (120,6)	0,319
Ukupni ugljikohidrati (g)	225,1 (88,0)	303,4 (133,0)	237,9 (742,)	0,001*
Unos ugljikohidrata (% EI)	46,1 (8,8)	48,9 (9,2)	44,6 (6,0)	0,106
Monosaharidi/disaharidi (g)	100,6 (56,2)	138,8 (64,1)	99,6 (44,0)	0,002*
Polisaharidi (g)	122,7 (49,1)	154,2 (78,8)	132,4 (35,6)	0,037*
Vlakna (g)	19,3 (9,0)	25,5 (11,7)	22,2 (8,2)	0,009*

Unos vlakana (% preporučenih potreba)	74,0 (36,6)	98,9 (46,0)	87,2 (35,4)	0,008*
Natrij (mg)	2095,4 (880,3)	2327,9 (1049,1)	2001,6 (618,4)	0,305
Kalij (mg)	3239,7 (1843,6)	3990,1 (1984,3)	3037,3 (980,0)	0,049*
Kalcij (mg)	702,2 (329,4)	1019,4 (492,2)	744,6 (313,3)	0,000*
%DACH ref	62,2 (30,7)	86,3 (41,5)	65,8 (25,0)	0,002*
Magnezij (mg)	241,2 (198,2)	293,7 (205,1)	227,2 (74,8)	0,253
Fosfor (mg)	1354,0 (487,8)	1741,1 (705,5)	1423,7 (431,3)	0,003*
%DACH ref	111,3 (42,2)	139,3 (56,4)	125,0 (39,8)	0,015*
Željezo (mg)	12,3 (5,2)	14,8 (6,7)	12,7 (4,6)	0,060
%DACH ref	96,6 (43,9)	110,8 (53,2)	97,7 (32,1)	0,230
Cink (mg)	7,6 (3,6)	8,9 (3,8)	8,2 (2,3)	0,155
%DACH ref	88,9 (40,5)	109,8 (47,5)	111,9 (35,9)	0,031*
Bakar (mg)	20,3 (19,7)	21,3 (30,7)	18,0 (14,4)	0,908
R.E. (ug)	1114,3 (541,2)	1380,8 (953,6)	1144,5 (571,5)	0,156
Retinol (ug)	317,6 (303,9)	349,2 (577,8)	272,1 (181,2)	0,817
Karoteni (ug)	3206,4 (1823,3)	3947,4 (3167,6)	3531,1 (1946,7)	0,295
Vitamin B1 (mg)	4,1 (1,9)	4,8 (2,8)	4,3 (1,0)	0,250
Vitamin B2 (mg)	4,4 (1,9)	5,2 (2,8)	4,4 (1,1)	0,189
Nijacin (mg)	50,3 (31,3)	59,8 (53,8)	40,6 (22,8)	0,375
Vitamin B6 (mg)	4,3 (1,9)	4,9 (2,8)	4,3 (0,9)	0,368

Vitamin C (mg)	186,5 (120,6)	243,2 (164,8)	184,4 (125,9)	0,087
Voće (kcal)	85,8 (110,8)	156,8 (135,6)	82,2 (63,3)	0,005*
Voće (% kcal)	4,3 (5,3)	6,3 (4,3)	4,0 (2,9)	0,036*
Povrće (kcal)	76,5 (54,2)	80,0 (53,3)	85,9 (40,8)	0,836
Povrće (% kcal)	3,9 (2,1)	3,5 (2,4)	4,1 (1,3)	0,537
Sokovi (kcal)	112,1 (93,3)	150,6 (142,4)	91,1 (80,7)	0,115
Sokovi (% kcal)	5,4 (3,7)	5,8 (4,6)	3,9 (2,3)	0,295
Grickalice (kcal)	210,4 (252,5)	282,9 (282,9)	266,6 (210,4)	0,359
Grickalice (% kcal)	9,9 (9,8)	10,8 (8,2)	11,8 (6,1)	0,738
Brza hrana (kcal)	249,6 (140,5)	309,1 (220,7)	292,6 (113,8)	0,251
Brza hrana (% kcal)	12,6 (5,8)	12,6 (8,9)	14,0 (4,7)	0,800
Proteini (%kcal)	17,4 (2,4)	17,1 (2,8)	17,2 (1,8)	0,778
Ugljikohidrati (%kcal)	47,4 (6,5)	48,9 (9,2)	44,6 (6,0)	0,168
Masti (%kcal)	40,4 (6,4)	38,4 (8,2)	41,1 (5,1)	0,241

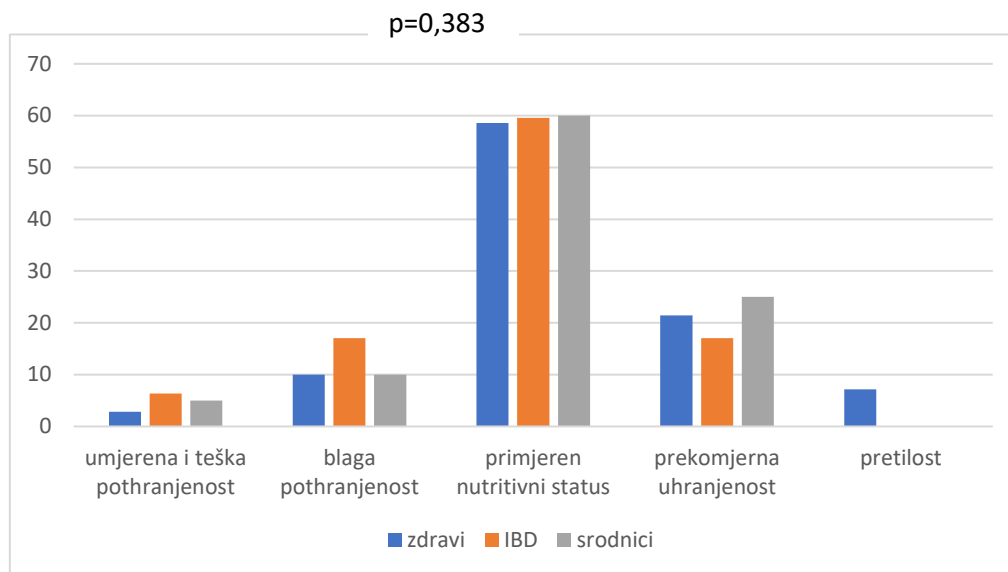
Post-hoc analiza: \*p<0.05 za zdravi vs. IBD, \*\*p<0.05 za zdravi vs. srodnici;

\*\*\*p<0.05 za IBD vs. srodnici

#### **5.4.2 Razlika u nutritivnom statusu između bolesnika i kontrolnih zdravih skupina ispitanika (zdrava braće i sestre te nesrodna zdrava kontrolna skupina) na početku istraživanja**

Ukupno je 17,8% ispitanika s kroničnom upalnom bolesti crijeva bilo blago pothranjeno, dok je 6,4% bilo umjereno do teško pothranjeno. U skupini s Crohnovom bolesti 10,7% ispitanika je bilo umjereno do teško pothranjeno, a 21,5% blago pothranjeno, dok je u skupini s ulceroznim kolitisom 12,5% blago pothranjeno. Nitko od oboljelih nije bio pretio. U skupini zdravih kontrola 10% je bilo blago pothranjeno, 3% umjereno do teško, dok je 21% bilo prekomjerno uhranjeno i 7% pretilo. U skupini

srodnika oboljelih 10% je bilo blago pothranjeno, 5% umjereno, dok je 25% bilo prekomjerno uhranjeno (slika 9). Među skupinama nije bilo statistički značajne razlike.



Slika 9 Nutritivni status prema smjernicama Svjetske zdravstvene zajednice u ispitivanim skupinama.

Međutim, prilikom postavljanja dijagnoze, ispitanici s IBD-om u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom i braćom i sestrama imali su značajno nižu Z-vrijednost tjelesne mase (srednja vrijednost  $-0,3 \pm 0,2$  vs  $0,3 \pm 0,1$  vs  $0,5 \pm 0,2$  SD;  $p=0,002$ ) i visine (srednja vrijednost  $-0,4 \pm 0,2$  vs  $0,1 \pm 0,1$  vs  $0,5 \pm 0,2$  SD;  $p<0,001$ ) za dob i spol. Nije pronađena statistički značajna razlika u indeksu tjelesne mase (BMI) Z-vrijednost za dob i spol između skupina ( $p=0,06$ ).

Između zdrave kontrolne skupine i srodnika oboljelih utvrđena je statistički značajna razlika za Z-vrijednost kožnog nabora tricepsa (srednja vrijednost  $0,5 \pm 0,7$  vs  $1,1 \pm 0,8$  SD;  $p=0,007$ ) i subskapularnog nabora (srednja vrijednost  $0,4 \pm 0,8$  vs  $1,0 \pm 0,7$  SD;  $p=0,006$ ). Također je utvrđena razlika i u mjerenju snage, za obje ruke (desna  $25,8 \pm 8,7$  vs  $19,6 \pm 7,8$ ;  $p=0,007$ ; lijeva  $23,0 \pm 7,8$  vs  $16,8 \pm 7,3$ ;  $p=0,004$ ) što se može objasniti činjenicom da su srodnici nešto mlađe dobi u odnosu na zdrave kontrole i oboljele.

Detaljnije razlike u antropometrijskim mjerama prikazane su u tablici 14.

Tablica 14 Razlike u antropometrijskim mjerama između bolesnika s IBD-om, zdravih kontrola i srodnika oboljelih.

Srednja vrijednost (SD)	Bolesnici s IBD-om (n=47)	Zdrave kontrole (n=70)	Srodnici oboljelih (n=20)	p vrijednost
TM/dob z score (SD)	-0,4 (1,3)	0,3 (1,2)	0,5 (0,9)	0,002*
TV/dob z score (SD)	-0,4 (1,2)	0,1 (1,1)	0,5 (0,9)	<0,001*
BMI/dob z score (SD)	0,35 (1,1)	0,3 (1,1)	0,4 (1,0)	0,066
Opseg nadlaktice (cm)	25,7 (3,6)	26,4 (3,5)	27,2 (4,6)	0,516
Opseg nadlaktice/dob (SD)	-0,3 (0,8)	-0,3 (0,8)	0,1 (0,9)	0,007***
Kožni nabor iznad tricepsa (mm)	16,1 (6,1)	16,4 (6,7)	21,2 (8,3)	0,015
Kožni nabor iznad tricepsa (SD)	0,6 (0,8)	0,5 (0,7)	1,1 (0,8)	0,007**
Subskapularni kožni nabor (mm)	12,2 (5,2)	11,7(6,5)	16,1 (7,9)	0,082
Subskapularni kožni nabor (SD)	0,6 (0,8)	0,4 (0,8)	1,0 (0,7)	0,006**
Snaga (>6 g) (kg) – D	22,0 (11,2)	25,8 (8,7)	19,6 (7,8)	0,007**
Snaga (> 6 g) (kg) – L	19,3 (9,8)	23,0 (7,8)	16,8 (7,3)	0,004**
TANNER skala	3,8 (1,1)	3,7 (1,0)	3,1 (1,5)	0,023***
Masno tkivo (%)	19,0 (7,7)	21,1 (8,5)	21,9 (9,9)	0,473
Masno tkivo (kg)	10,8 (6,0)	12,7 (7,1)	12,1 (7,2)	0,373
Bazalna stopa metabolizma (kcal)	1514,2 (232,0)	1553,3 (226,4)	1436,0 (207,3)	0,074
Nemasna masa (kg)	43,8 (10,7)	45,8 (10,2)	40,8 (11,9)	0,072
Nemasna masa (%)	80,4 (8,4)	78,9 (8,5)	78,1 (9,9)	0,701

Post-hoc analiza: \*p<0.05 za zdravi vs. IBD, \*\*p<0.05 za zdravi vs. srodnici;

\*\*\*p<0.05 za IBD vs. srodnici

### 5.4.3 Razlike u sastavu hrane bolesnika prije i godinu dana nakon dijagnoze

U skupini oboljelih učinjen je test uparenih razlika između dva mjerenja, prije i godinu dana nakon dijagnoze. Test je proveden za sve oboljele te odvojeno za oboljele od Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa.

U skupini s Crohnovom bolesti utvrđena je statistički značajna razlika za unos proteina prema dnevnim potrebama ( $214,7 \pm 103,8$  i  $174,3 \pm 84,2$ ;  $p=0,016$ ) i nezasićene masne kiseline ( $46,6 \pm 20,2$  i  $26,6 \pm 19,7$ ;  $p=0,004$ ), oboje niži na kraju istraživanja. Vidi se također i smanjenje postotka zadovoljenja potreba za kalcijem ( $66,7 \pm 31,1$  i  $55,8 \pm 25,4$ ;  $p=0,0072$ ), retinola ( $395,9 \pm 349,4$  i  $283,8 \pm 325,2$ ,  $p=0,008$ ) i nijacina ( $56,6 \pm 35,5$  i  $40,2 \pm 26,9$ ;  $p=0,040$ ).

U skupini s ulceroznim kolitisom značajan porast unosa utvrđen je za energetske unos ( $7692 \pm 2613,5$  i  $9434,5 \pm 3576,2$ ;  $p=0,010$ ), ukupan unos proteina ( $82,0 \pm 34,7$  i  $107,9 \pm 42,5$ ;  $p=0,009$ ), unos masti ( $79,9 \pm 28,6$  i  $106,1 \pm 59,4$ ;  $p=0,025$ ) i ugljikohidrata ( $214,3 \pm 72,5$  i  $279,5 \pm 118,1$ ;  $p=0,012$ ). Što se tiče mikronutrijenata povišen je unos zabilježen za unos natrija ( $2002,1 \pm 751,7$  i  $2592,0 \pm 1053,0$ ;  $p=0,048$ ), kalija ( $2884,8 \pm 1054,7$  i  $3519,8 \pm 1372,6$ ;  $p=0,033$ ), željeza ( $10,9 \pm 4,0$  i  $13,7 \pm 4,1$ ;  $p=0,018$ ), fosfora ( $1285,0 \pm 488,4$  i  $1642,4 \pm 573,8$ ;  $p=0,013$ ) i magnezija ( $193,4 \pm 76,8$  i  $273,5 \pm 141,4$ ;  $p=0,007$ ). Detaljan prikaz u tablici 15.



Tablica 15 Razlika nutritivnog unosa na početku i kraju ispitivanja za IBD ukupno te posebno za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis.

Srednja vrijednost (SD)	IBD (n=47)			CD (n=28)			UC (n=16)		
	Početak	Kraj	p vrijednost	Početak	Kraj	p vrijednost	Početak	Kraj	p vrijednost
Energetski unos/kJ	8273,5±3046,7	8508,0±3276,5	0,604	8944,2±3292,5	8127,8±3111,8	0,203	7692,1±2613,5	9434,5±3576,2	0,010
Energetski unos/kcal	1999,0±739,4	2061,5±802,8	0,574	2163,2±801,8	1963,8±770,5	0,202	1857,2±629,5	2296,8±862,5	0,009
Energetske potrebe (%)/kcal	90,8±31,9	93,8±37,2	0,586	97,5±35,4	86,8±32,8	0,097	84,9±25,8	107,9±42,5	0,019
Ukupni proteini (g)	87,2±34,8	89,9±35,2	0,585	93,2±35,4	85,0±35,8	0,276	82,0±34,7	100,4±35,0	0,009
Unos proteina (% EI)	17,5±2,5	17,5±2,1	0,863	17,4±2,0	17,2±2,1	0,723	17,4±3,1	17,8±1,9	0,546
Unos proteina (% dnevnih potreba)	193,5±94,0	180,3±88,7	0,257	214,7±103,8	174,3±84,2	0,016	174,8±75,6	200,2±99,9	0,136
Proteini, biljni (g)	24,3±10,5	24,8±11,7	0,768	25,2±12,3	22,2±9,8	0,187	23,1±8,1	29,2±13,8	0,052
Proteini, život. (g)	44,5±22,3	46,6±24,8	0,590	48,0±23,5	42,0±24,0	0,273	41,7±21,0	55,1±26,1	0,012
Ukupne masti(g)	90,0±37,1	91,7±50,0	0,799	100,5±40,3	84,8±44,3	0,086	79,9±28,6	106,1±59,4	0,025

Unos masti (% EI)	40,2±6,2	38,8±8,2	0,321	41,7±6,3	37,8±8,1	0,066	38,6±5,9	40,0±9,1	0,448
Masti, zasićene (g)	32,5±15,3	34,1±17,3	0,494	35,9±16,6	33,0±18,4	0,424	30,3±12,4	38,1±16,1	0,018
Masti, jed. nezas. (g)	28,7±12,8	29,8±15,1	0,600	32,5±14,0	30,0±17,2	0,452	25,2±9,3	30,9±12,8	0,029
Masti, viš. nezas. (g)	15,5±6,2	16,4±7,9	0,413	16,5±6,5	15,3±7,2	0,462	14,9±6,0	18,8±9,0	0,013
Masti, nezas. uk. (g)	41,8±18,5	25,6±17,1	<0,000 1	46,6±20,2	26,6±19,7	0,004	37,5±14,9	22,6±13,5	0,009
Kolesterol (g)	244,9±153,4	266,3±196,7	0,495	259,3±176,9	221,8±156,5	0,387	240,1±124,4	351,1±240,3	0,033
Ukupni ugljikohidrati (g)	226,4±89,1	246,0±98,2	0,188	240,8±101,1	232,1±81,8	0,654	214,3±72,5	279,5±118,1	0,012
Unos ugljikohidrata (% EI)	46,1±8,9	48,0±7,6	0,231	44,7±9,2	48,2±8,7	0,143	47,4±8,5	48,2±6,4	0,746
Monosaharidi/disaharidi (g)	102,3±56,9	101,3±51,1	0,903	109,0±65,8	94,3±40,8	0,204	98,2±44,1	117,8±63,2	0,164
Polisaharidi (g)	122,2±49,1	141,4±57,6	0,039*	128,2±50,7	136,0±58,2	0,546	116,5±51,0	157,2±58,0	0,009
Vlakna (g)	19,3±9,2	22,4±9,4	0,069	20,1±10,0	20,6±7,5	0,796	18,6±8,9	26,1±11,8	0,013

Unos vlakana (% preporučenih potreba)	74,5±37,3	83,3±45,4	0,167	77,5±36,8	76,3±29,8	0,883	71,8±42,3	98,2±63,0	0,026
Natrij (mg)	2104,9±89 8,8	2158,9±94 8,9	0,741	2256,3±10 08,8	1957,6±82 7,3	0,147	2002,1±75 1,7	2592,0±10 53,0	0,048
Kalij (mg)	3284,0±18 74,2	3207,4±13 57,8	0,781	3490,7±22 28,6	2923,8±11 91,5	0,203	2884,8±10 54,7	3519,8±13 72,6	0,033
Kalcij (mg)	716,4±330, 2	736,2±356, 0	0,745	752,8±341, 2	659,8±302, 2	0,168	691,0±337, 4	886,8±411, 4	0,126
%DACH ref	63,5±30,8	62,4±30,3	0,828	66,7±31,1	55,8±25,4	0,0072	61,9±32,4	75,4±35,4	0,214
Magnezij (mg)	243,2±202, 6	246,6±134, 4	0,913	265,3±244, 0	217,8±96,6	0,354	193,4±76,8	273,5±141, 4	0,007
Fosfor (mg)	1365,0±49 6,2	1437,2±54 2,0	0,356	1454,1±51 5,9	1337,0±51 5,3	0,222	1285,0±48 8,4	1642,4±57 3,8	0,013
%DACH ref	112,3±42,9	115,0±43,4	0,664	119,1±43,6	107,0±41,2	0,134	107,0±44,1	131,4±45,9	0,018
Željezo (mg)	12,3±5,3	12,6±4,8	0,746	13,4±6,0	12,0±5,3	0,224	10,9±4,0	13,7±4,1	0,018
%DACH ref	97,1±44,8	97,3±41,5	0,970	107,3±47,9	95,1±45,2	0,186	85,6±	104,1±38,4	0,025
Cink (mg)	7,7±3,7	8,0±3,1	0,607	8,2±3,5	7,6±3,3	0,443	7,2±4,2	8,7±2,9	0,146
%DACH ref	89,9±41,2	93,5±35,3	0,589	93,3±40,6	86,6±37,0	0,456	87,5±45,3	106,0±33,0	0,123
Bakar (mg)	19,4±19,1	16,8±20,6	0,555	21,1±20,7	21,8±24,9	0,926	18,5±18,5	10,3±12,0	0,123

R.E. (ug)	1111,5±55 0,0	1192,0±64 5,9	0,391	1192,8±62 8,6	1116,2±63 9,3	0,483	1021,6±43 4,0	1272,2±71 0,2	0,154
Retinol (ug)	327,0±307, 5	302,6±401, 1	0,669	395,9±349, 4	283,8±325, 2	0,008	261,6±231, 6	335,9±526, 9	0,593
Karotini (ug)	3195,5±18 57,5	3615,0±24 49,2	0,208	3332,8±19 21,8	3452,7±25 88,1	0,780	2960,7±18 50,2	3677,6±24 78,7	0,234
Vitamin B1 (mg)	4,1±1,9	4,3±2,0	0,643	4,5±2,1	4,3±1,9	0,634	3,9±1,8	4,5±2,5	0,385
Vitamin B2 (mg)	4,4±1,9	4,5±2,0	0,751	4,8±2,1	4,5±1,8	0,452	4,2±1,8	4,8±2,3	0,351
Nijacin (mg)	51,4±31,5	54,8±65,5	0,724	56,6±35,5	40,2±26,9	0,040	45,9±26,5	78,6±99,3	0,143
Vitamin B6 (mg)	4,3±1,9	4,5±2,1	0,510	4,6±1,9	4,4±2,0	0,638	4,1±2,0	4,9±2,4	0,266
Vitamin C (mg)	189,8±121, 5	185,7±124, 1	0,836	188, 4±135,9	166,8±93,0	0,440	198,6±112, 3	221,9±165, 6	0,501

#### **5.4.4 Procjena nutritivnog statusa u vrijeme postavljanja dijagnoze, kod pojave relapsa bolesti i godinu dana nakon dijagnoze**

Nakon godinu dana praćenja došlo je do poboljšanja nutritivnog statusa u bolesnika u odnosu na početne vrijednosti kod dijagnoze. Statistički značajne razlike utvrđene su kod antropometrijskih mjerenja u sve tri skupine (IBD ukupno, CD i UC) za sljedeće parametare: Z vrijednosti tjelesne mase, tjelesne visine i opseg nadlaktice za dob i spol. Ispitanici su imali više vrijednosti na kraju mjerenja u odnosu na početak, odnosno došlo je do poboljšanja nutritivnog statusa. U skupini s Crohnovom bolesti razlika je bila i za kožni nabor iznad tricepsa, bazalnu stopu metabolizma te za nemasnu tjelesnu komponentu, a u skupini s ulceroznim kolitisom za snagu nedominantne ruke i bazalnu stopu metabolizma. Detaljan prikaz u tablici 16.

Osim toga, nutritivni statusa u bolesnika bio je nakon godinu dana praćenja jednak zdravoj kontrolnoj skupini (bez statističke razlike za sve promatrane antropometrijske parametre). Međutim, ostala je značajna razlika u pogledu nutritivnog unosa, koji je u bolesnika bio niži za postotak dnevnih kalorija ( $p=0,004$ ), nezasićenih masti ( $p<0,0001$ ), ukupnih ugljikohidrata ( $p=0,029$ ), kalcija ( $p=0,004$ ) i fosfora ( $p=0,031$ ).

Tablica 16 Razlike u antropometrijskih mjera na početki i kraju ispitivanja za bolesnike s IBDom te posebno za skupinu s Crohnovom bolesti I ulceroznim kolitisom.

Srednja vrijednost (SD)	IBD (n=47)			CD (n=28)			UC (n=16)		
	Početak	Kraj	p vrijednost	Početak	Kraj	p vrijednost	Početak	Kraj	p vrijednost
Albumin (g/l)	37,7±5,1	40,8±4,4	0,017	36,3±5,0	39,3±1,5	0,056	41±4,4	44±2,9	0,300
TM/dob z score (SD)	-0,4±1,2	0,1±1,1	<0,0001	-0,7±1,4	-0,1±1,2	<0,0001	-0,2±0,9	0,2±1,0	0,010+
TV/dob z score (SD)	-0,3±1,2	0,3±1,2	<0,0001	-0,6±1,2	0,1±1,2	<0,0001	-0,1±1,1	0,4±0,9	<0,0001
BMI/dob z score (SD)	-0,2±1,2	-0,1±1,1	0,134	-0,4±1,3	-0,2±1,2	0,133	-0,1±1,0	-0,0±1,0	0,674
Opseg nadlaktice (cm)	25,3±3,5	27,7±4,6	<0,0001	24,7±3,6	27,5±4,7	<0,0001	26,1±3,3	28,0±4,9	0,002

Opseg nadlaktice/dob (SD)	-0,6±0,8	-0,3±1,0	0,003	-0,7±0,9	-0,3±1,0	0,026	-0,4±0,6	-0,2±0,8	0,074
Kožni nabor iznad tricepsa (KNT) (mm)	16,2±6,3	17,3±6,4	0,108	14,8±6,3	16,7±7,0	0,033	17,8±5,7	17,2±5,4	0,556
KNT (SD)	0,6±0,8	0,7±0,8	0,653	0,6±0,9	0,7±0,9	0,307	0,8±0,7	0,6±0,8	0,335
Subskapularni kožni nabor (SKN) (mm)	12,2±5,5	13,2±6,3	0,069	11,6±6,1	13,0±6,6	0,055	12,1±2,7	12,4±5,1	0,757
SKN (SD)	0,6±0,8	0,6±0,8	0,869	0,5±1,0	0,6±0,8	0,414	0,6±0,4	0,4±0,7	0,072
Snaga (>6 g) (kg) – D	21,4±11,4	22,3±10,1	0,369	21,3±10,7	22,5±9,9	0,423	22,3±13,4	22,9±11,2	0,753
Snaga (>6 g) (kg) – L	19,0±9,8	20,8±10,4	0,091	19,6±9,9	20,5±10,0	0,614	18,1±10,4	21,9±12,0	0,019
Masno tkivo (%)	19,1±7,8	20,5±9,0	0,253	18,3±7,7	19,3±9,5	0,600	19,8±7,1	21,9±7,7	0,287

Masno tkivo (kg)	10,2±5,3	12,2±8,0	0,022	9,7±5,5	11,4±8,8	0,146	10,3±3,4	12,8±6,5	0,086
Bazalna stopa metabolizma(kcal)	1493,5±241,0	1546,5±38,8	<0,0001	1481,2±239,5	1547,0±258,2	0,003	1504,8±267,2	1544,8±278,0	0,049
Nemasna masa (kg)	42,8±11,2	45,1±12,4	0,005	41,5±11,0	44,9±12,2	0,004	43,9±12,6	44,9±14,0	0,447
Nemasna masa (%)	80,2±8,5	78.9±8,8	0,351	80,5±9,0	80,3±9,6	0,917	80,2±7,1	77,9±7,8	0,256



Tijekom navedenog razdoblja ukupno 34% (n=16) ispitanika imalo je relaps. Također je učinjena i usporedba antropometrijskih mjerenja i nutritivnog unosa između ispitanika s relapsom i ispitanika bez relapsa nakon godinu dana od dijagnoze. Nisu nađene statistički značajne razlike za ispitane parametre, detaljan prikaz u tablici 17.

Tablica 17 Razlike između skupine s relapsom i bez relapsa u antropometrijskih mjerenjima i nutritivnom unosu.

Srednja vrijednost, (SD)	Skupina s relapsom (n=16)	Skupina bez relapsa (n=31)	p vrijednost
TM/dob z score (SD)	0,68 (0,54)	-0,06 (-0,14)	0,100
TV/dob z score (SD)	0,69 (0,86)	0,04 (0,08)	0,142
BMI/dob z score (SD)	0,37 (0,16)	-0,20 (0,02)	0,340
Opseg nadlaktice/dob (SD)	0,12 (0,09)	-0,38 (0,40)	0,227
Kožni nabor iznad tricepsa (SD)	0,89 (0,83)	0,13 (0,23)	0,083
Subskapularni kožni nabor (SD)	0,85 (0,63)	0,07 (0,03)	0,083
Masno tkivo (%)	23,52 (22,15)	15,04 (15,00)	0,120
Masno tkivo (kg)	15,8 (12,6)	9,04 (8,2)	0,196
Nemasna masa(kg)	44,1 (11)	44,7 (12,5)	0,536
Nemasna masa (%)	76,50 (77,85)	84,77 (85,0)	0,120
Energetski unos (kJ)	9563,44 (9580,4)	8492,26 (6653,17)	0,227
Energetski unos (kcal)	2316,59 (2314,42)	2068,27 (1589,92)	0,227
Energetske potrebe (%)/kcal	107,84 (96,19)	88,18 (74,3)	0,261
Unos proteina (% EI)	17,03 (17,11)	18,9 (18,3)	0,083
Unos masti (% EI)	40,65 (41,92)	40,28 (39,46)	0,967
Unos ugljikohidrata (% EI)	49,14 (48,86)	42,44 (43,7)	0,086

## 6 RASPRAVA

---

### 6.1 UPITNIK O UČESTALOSTI KONZUMIRANJA NAMIRNICA (FFQ)

Prvi značajan znanstveni doprinos ovog istraživanja je validacija FFQa. FFQ je nezamjenjiva metoda procjene konzumiranja namirnica te posljedično energetskeg unosa, unosa makro- i mikronutrijenata. Budući da upitnik ispituje točno određene namirnice mora biti validiran za određenu populaciju (u ovom slučaju djecu i adolescente) te određeno područje (Republika Hrvatska). Ovo istraživanje je provelo adekvatnu validaciju usprojeđujući FFQ s referentnom metodom, odnosno 3-dnevnim dnevnikom prehrane. Modificirani FFQ se ovim istraživanjem pokazao kao pouzdana metoda za procjenu energetskeg unosa, unosa makronutrijenata te većine mikronutrijenata. Upitnik se lako ispunjava, pouzdan je te ne zahtijeva veliku angažiranost ispitanika, stoga može poslužiti i u drugim znanstvenim istraživanjima koja uključuju djecu i adolescente na našem području.

### 6.2 ELIMINACIJSKE DIJETE U DJECE S KRONIČNOM UPALNOM BOLESTI CRIJEVA

Ovo istraživanje je prvo prospektivno istraživanje parova u pedijatrijskoj populaciji u kojem se utvrdila učestalost eliminacijskih dijeta te njihov utjecaj na klinički tijek i nutritivni status oboljelih u odnosu na zdravu populaciju.

Rezultati pokazuju da je mali broj bolesnika započeo s uvođenjem samoeliminacijske dijetе prije dijagnoze (11%), međutim taj broj se tijekom prve godine od dijagnoze višestruko povećao, na 43%. Istraživanja u odraslih pokazuju da je eliminacijski obrazac prehrane uobičajen među pacijentima s IBD-om u cilju ublažavanja simptoma, ali i produljenja razdoblja remisije. U provedenim studijama na adultnoj populaciji taj postotak je visok i iznosi i do 90% (3, 7).(3, 4, 7, 116). Što se tiče pedijatrijske populacije, prvo presječno istraživanje provedeno je još davne 1998. godine od strane Greena i suradnika, koji su proveli upitnik o prehrani na 154-ero djece. Devedeset posto djece s Crohnovom bolesti i 71% s ulceroznim kolitisom navelo je da su napravili

barem jednu promjenu u prehrani od dijagnoze (117). Druga slična studija iz Poljske je potvrdila da 61,5% ispitanika, od 155 ispitivane djece/roditelja, izbjegava barem jednu skupinu namirnica zbog straha od pogoršanja bolesti (10). Najčešće eliminirane namirnice u pedijatrijskim studijama su bile mlijeko i mliječni proizvodi, pečena i pržena hrana, svježe povrće, mahunarke, pšenični proizvodi, grickalice i slatkiši. Navedene skupine namirnica najčešće se izbjegavaju i u odrasloj dobi (5, 118, 119).

Gotovo polovica naših ispitanika koja su provodila eliminacijsku prehranu su eliminirali mlijeko i mliječne proizvode. Ova skupina namirnica igra važnu ulogu u prehrani kao izvor kalcija i proteina, a njihova eliminacija može dodatno smanjiti koštanu gustoću koja je često poremećena u djece s IBD-om. Zanimljivo je da zdravstveni djelatnici često preporučuju izbjegavanje mlijeka i mliječnih proizvoda kod pojave proljeva (120), međutim, ukoliko oboljeli nema potvrđenu intoleranciju na laktozu, ne preporuča se potpuna eliminacija mlijeka iz prehrane (103).

U našem istraživanju, 20% ispitanika je navelo da eliminira sirovo povrće iz prehrane. Povrće, osobito kupusnjače, sadrži netopiva vlakna koja ne upijaju vodu, metabolički fermentiraju u debelom crijevu i mogu ubrzati rad crijeva te na taj način izazivati simptome povezane s bolesti. Povezanost između potrošnje vlakana i pojave bolesti još je uvijek sporna. Iako je nedavna studija Brothertona i sur. pokazala da je izbjegavanje vlakana opravdano samo kod odraslih s ulceroznim kolitisom, ali ne i s Crohnovom bolesti (121). Trenutne preporuke ESPGHAN-a (103) za pedijatrijsku populaciju, ne preporučuju ograničenje vlakana u prehrani osim kod Crohnove bolesti sa stenozirajućom formom bolesti.

Također jedna od češće eliminiranih grupa namirnica bili su i pšenični proizvodi što se vrlo vjerojatno odnosi na eliminaciju glutena. Anketa na više od 1600 odraslih pacijenata je otkrila da je kod 65% ispitanika na bezglutenskoj prehrani došlo do smanjenja simptoma IBD-a, a 38% je prijavilo da su imala manji broj pogoršanja bolesti (122). Nije poznato je li to posljedica smanjenja upalnog odgovora ili bolje kontrole simptoma i kvalitete života. Ovakav terapijski pristup može biti opravdan samo u bolesnika koji imaju funkcijske simptome, a pri tome im je kronična upala crijeva u remisiji, budući da i kod dijela bolesnika s iritabilnim kolonom bezglutenska prehrana smanjuje simptome. Svakako je od iznimne važnosti isključiti celijakiju u bolesnika prije nego se bezglutenska prehrana započne. Nedavna studija pokazala je da je

incidencija celijakije u bolesnika s IBD-jem viša (iznosi 3,2%) nego u općoj populaciji (incidencija 1%) (123).

Većina bolesnika koji su na eliminacijskoj dijeti teži zdravijem načinu prehrane, pa čak 1/5 ispitanika izbjegava brzu hranu, slatkiše i grickalice.

Do sada nisu nađene druge studije u kojima se ovaj obrazac potvrdio.

Budući da se velik udio bolesnika odlučuje na samoinicirane eliminacijske dijete postavlja se pitanje imaju li one učinak na tijek bolesti, ali i dovode li bolesnika u nutritivni rizik koji je ionako viši obzirom na osnovnu bolest.

Uloga specifičnih nutrijenata ili dijeta na tijek bolesti još uvijek nije jasno definirana. Studije na odraslim bolesnicima snažno naglašavaju strahove oboljelih od normalne prehrane zbog čega oni vrlo često izbjegavaju pojedine namirnice zbog nedostatka dostupnih pouzdanih informacija. Studija koja je u Engleskoj provedena od strane Limdi i sur. pokazala je da je gotovo polovica pacijenata uvjerena da je prehrana čimbenik rizika za razvoj bolesti (3). Međutim, u studiji koju su proveli Zallot i sur., samo 15,6% pacijenata je vjerovalo da prehrana može pokrenuti bolest (6). Taj postotak je i u našem istraživanju mali; 15% bolesnika kod dijagnoze smatra da je prehrana okidač bolesti, što se trajanjem same bolesti smanjuje na samo 8%. Međutim, više od 50% naših bolesnika izbjegava pojedine namirnice kako bi smanjili simptome. Navedeno bi se moglo objasniti činjenicom da trajanjem bolesti pacijenti imaju veće saznanje o samoj bolesti, ali i vrsti hrane koja im ne odgovara. Zanimljiva je i činjenica da iako je postotak bolesnika koji su si sami uveli restrikcije u prehrani porastao, njihovo vjerovanje da je prehrana etiološki čimbenik se smanjilo.

Ranije spomenuta poljska studija koja je uključivala pedijatrijske bolesnike iznijela da je kod gotovo polovice pacijenata bolest promijenila uživanje u hrani (10). U našoj studiji gotovo 60% ispitanika je promijenilo barem nešto u svojoj prehrani.

Budući da je naše istraživanje bilo prospektivno, mogli smo pratiti imaju li neke modifikacije prehrane ulogu u pojavi relapsa; međutim navedeno nismo dokazali. Niti uvođenje samoinicirane dijete, modifikacija unosa makro nutrijenata niti promjene u nutritivnom statusu nisu se pokazale kao rizični čimbenik za pojavu relapsa, odnosno teži oblik bolesti. Do sada nema studija u djece koja su navedeno istraživala. U jednoj prospektivnoj studiji s odraslim bolesnicima, meso, osobito crveno i prerađeno meso,

alkoholna pića i unos proteina bili su povezani s povećanom vjerojatnosti relapsa kod bolesnika s UC-om (115). Presječno istraživanje na 103 odrasle osobe s IBD-om prikazalo je 79% manji rizik od relapsa bolesti u najvišim kvartilima unosa mahunarki i krumpira u odnosu na najniže ((124); obje navedene studije nisu pronašle značajnu povezanost između žitarica, voća i povrća, mliječnih proizvoda, ribe, ugljikohidrata, masti, unosa vlakana s relapsom bolesti.

Svakako, tvrdnje o povezanosti različitih namirnica s rizikom za relaps treba razmatrati u svjetlu ograničenja tih studija (uključujući i našu studiju), budući da se radi o malom broju ispitanika, a time je i mali broj onih koji su imali pogoršanje bolesti, osim toga velik dio bolesnika nije odmah započeo s nekim od obrazaca samoinicirane dijeta. Stoga se navedeno treba dodatno istražiti u velikim prospektivnim, multicentričnim studijama.

Drugi problem koji smo svakako htjeli ovom disertacijom obraditi je imaju li i u kojoj mjeri ograničenja u prehrani reperkusije na nutritivni unos i stanje uhranjenosti oboljelih. Poznato je da različita ograničenja u prehrani mogu rezultirati neuravnoteženim unosom hrane s nedostatak određenih makro- i mikronutrijenata, što može imati negativan kratkoročni i dugoročni učinak, posebice na rast i razvoj djece. Rezultati našeg istraživanja su pokazali da nije bilo statistički značajne razlike u unosu makro- i mikronutrijenata između skupine oboljelih koji su provodili eliminaciju i onih koji nisu, osim za veći unos nezasićenih masnih kiselina na kraju istraživanja kod oboljelih bez eliminacija te unos proteina i karotena koji je bio niži za one koji nisu eliminirali nikakve namirnice. Dobiveni rezultati nisu se mogli usporediti s drugim istraživanjima budući da ih u pedijatrijskoj populaciji nismo pronašli. U odrasloj populaciji jedno presječno istraživanje iz Koreje (125), koje je uključilo 104 bolesnika s već ranije postavljenom dijagnozom, prikazalo je statistički značajan smanjen unos za vitamin A, cinka i vlakana u skupini s eliminacijskim dijetama, dok za ostale makro- i mikro nutrijente nije utvrđena razlika.

Dosadašnja istraživanja u odraslih pokazala su da su bolesnici koji su koristili eliminacijske dijeta puno češće bili pothranjenjeni (125, 126). Međutim, u našoj studiji mi navedeno nismo uočili. Navedeno se može objasniti i činjenicom da unatoč tome što su bolesnici započeli tijekom trajanja bolesti neku od eliminacijskih dijeta, velika

većina njih (90%) bila je pod nadzorom ili nutricioniste ili gastroenterologa ili oboje. Stoga su dobili adekvatan nutritivni savjet po kojem su eventualne nedostatke u prehrani mogli namiriti drugim namirnicama ili suplementima. Štoviše, 75% bolesnika na eliminacijskoj dijeti uzimalo je suplemente.

Dosadašnja istraživanja pokazala su da oboljeli od IBD-a najčešće informacije o prehrani dobivaju putem interneta ili društvenih medija ((127, 128) što navodi na zaključak da upravo zdravstveni djelatnici/nutricionisti moraju biti proaktivni u stvaranju i širenju informacija o prehrani utemeljenih na dokazima te na taj način oboljeli mogu donijeti ispravne odluke prije započinjanja eliminacijske prehrane. U našem istraživanju taj je postotak puno manji; tek oko 1/3 bolesnika tražilo je informacije i iz drugih izvora kao što su internet, TV te udruge, ali vrlo mali postotak, samo 8,5% smatra da je prave informacije dobilo samo iz tih izvora. Navedeno se može objasniti činjenicom da je u našem centru nutricionist dostupan svim bolesnicima s IBD-om te je uključen u terapijsko zbrinjavanje, posebice u djece s Crohnovom bolesti.

### **6.3 NUTRITIVNI UNOS I STATUS U DJECE S KRONIČNOM UPALNOM BOLESTI CRIJEVA**

U našem istraživanju, kod postavljanja dijagnoze, energetske unos oboljelih je bio niži u usporedbi s zdravim kontrolama i srodnicima oboljelih. Ovi rezultati su slični s ranije objavljenim podacima u pedijatrijskoj populaciji (129-131). Hagin i suradnici su procijenili nutritivni unos kod novodijagnosticiranih bolesnika na temelju 1-godišnjeg FFQ-a ali nisu uključili kontrolnu skupinu (148). Presječna kohorta koja je uključila 102 pedijatrijska ispitanika od kojih je gotovo polovica imala aktivnu bolest i 308 zdravih ispitanika prikazala je da su oboljeli u prosjeku zadovoljili 80% energetske potreba za razliku od zdrave kontrole kod koje je taj postotak iznosio 91,7% (131). Pons i sur. uspoređivali su nutritivni unos za 63 djece s CD-om u remisiji ili s aktivnom bolesti sa skupinom zdravih kontrola te su ustanovili smanjen energetske unos sve djece s CD-om prema procjeni energetske potreba izračunatih Schoefieldovom jednadžbom, a posebno smanjen u djece s aktivnom bolesti (129). Tijekom jednogodišnjeg praćenja kod naših ispitanika energetske unos je ostao sličan, međutim kada se gleda zasebno kod djece s ulceroznim kolitisom došlo je do statistički značajnog porasta energetske

unosa, dok je kod djece s Crohnovom bolesti nije bilo statističke razlike. Nekoliko studija je istraživalo energetske potrebe i potrošnju energije u mirovanju (engl. *resting energy expenditure*, REE) u djece s IBD-om s proturječnim rezultatima. Povećanje REE u bolesnika s CD-om u aktivnoj fazi je dokazana u nekoliko studija kod odraslih ali i kod djece ((132-134). Međutim, druge studije su sugerirale da je to posljedica promjena u sastavu tijela a ne zbog hipermetabolizma (135, 136). Nema dovoljno dokaza da djeca s IBD-om imaju potrebu za povećanim energetske unosom u usporedbi sa zdravom djecom, ali njihov unos je manji te je potrebno voditi računa o tome te uključiti dijetetsko savjetovanje prema potrebi.

Ograničen broj istraživanja u odrasloj populaciji nisu uočila razliku u energetske unosu u usporedbi s preporukama ili zdravom populacijom ((137, 138), bez obzira je li bolest u aktivnoj fazi ili kliničkoj remisiji. Naše istraživanje je pokazalo da oboljeli kod dijagnoze imaju niži unos proteina, zasićenih i ukupnih nezasićenih masti, ugljikohidrata te vlakana u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu. Smanjen unos makronutrijenata u akutnoj fazi bolesti pokazala su i neka druga pedijatrijska istraživanja (62, 129, 137, 139). Iako se unos proteina ne smatra rizičnim u zapadnim zemljama i ne preporučava se njegovo povećanje u odnosu na zdravu djecu, tijekom relapsa bolesti, prvenstveno CD-a, potrebe mogu biti povećane zbog upale koja dovodi do njihove potrošnje, ali smanjenog unosa uslijed eliminacijskih dijeta (103). Za razliku od drugih studija, naše istraživanje bilo je prospektivno te se mogao pratiti razvoj unosa pojedinih mikronutrijenata. Na kraju prve godine od dijagnoze nisu nađene značajnije promjene u nutritivnom unosu u skupini oboljelih; a kada se unos makronutrijenata usporedi sa zdravom populacijom gdje su bolesnici s IBDom i dalje uzimali manje kalorija, manje nezasićenih masnih kiselina i ugljikohidrata. Neadekvatan nutritivni unos je puno zamjećeniji u skupini djece s Crohnovom bolesti, što je i u skladu sa dosadašnjim istraživanjima. Važno je naglasiti da ovaj smanjen unos makronutrijenata nije povezan s restriktivnim djetama, već se odnosi na sveukupnu skupinu naših bolesnika.

Za mikronutrijente, kod dijagnoze zabilježen je smanjeni unos za kalij, kalcij i fosfor u odnosu na zdrave kontrole. Kod sve tri ispitane skupine nije se zadovoljio preporučeni unos kalcija, ali je u skupini oboljelih taj postotak bio najmanji, dok su preporučeni unos cinka ostvarile zdrave kontrole, ali ne i oboljeli. U jednogodišnjem praćenju, gledajući

zasebno, kod oboljelih s UC-om i CD-om nije došlo do poboljšanja unosa za kalcij. Prethodno objavljene studije su pokazale različite rezultate. U studiji Thomasa i sur. unos željeza i cinka kod bolesnika s CD-om u relapsu je bio značajno smanjen u odnosu na kontrole. Koristeći iste dijetetske metode kao i kod ranije studije, Hartman i sur. su ustanovili smanjen unosa kalcija kod izraelskih pacijenata s IBD-om kao i u studiji Pons i sur. koji su se služili FFQ-om u procjeni nutritivnog unosa te su također ustanovili smanjeni unos kalcija kod bolesnika s CD-om u usporedbi s kontrolama (129, 130). Iako rezultati studija nisu jednoznačni, Porto IBD grupa ESPGHAN-a je 2018. godine preporučila rutinsko mjerenje željeza, vitamina D, folne kiseline, i vitamin B12, ali ne i drugih mikronutrijenata.

Nedostatak mikronutrijenata je čest, bilo zbog malapsorpcije povezane s upalom i/ili neoptimalnim nutritivnim unosom. Može biti prisutan u trenutku dijagnoze, ali se može razviti i tijekom trajanja bolesti, tako da je svakako potrebno redovito raditi provjere, a specifične nedostatke na odgovarajući način korigirati.

Pothranjenost i zastoj u rastu jedne su od najvažnijih ekstraintestinalnih manifestacija IBD-a u dječjoj dobi (140). U našem istraživanju je bilo 11 % ispitanika s CD-om umjereno do teško pothranjeno (z-vrijednost  $\leq 2$  SD) u trenutku postavljanja dijagnoze. Uspoređujući s drugim istraživanjima, u francuskoj skupini čak 32 % pedijatrijskih bolesnika s CD imalo je z-vrijednost BMI  $\leq 2$  SD u trenutku postavljanja dijagnoze (18), slično rezultatima El Mouzan i sur. gdje je 35 % bolesnika s CD-om i 24 % s UC-om imalo z-score  $\leq 2$  SD (141). Za razliku od pothranjenosti, 17,8 % djece s CD-om i 12,5% s UC-om u našem istraživanju imali su z-vrijednost BMI  $> 1$  SD, slično sa općom populacijom (Croatian Institute). Ovaj trend porasta tjelesne mase koji se bilježi u općoj populaciji preslikava se i na bolesnike s IBDom, tako da novije studije sve više pokazuju udio djece s prekomjernom tjelesnom masom kod same dijagnoze (142). Američke studije procjenjuju prevalenciju prekomjerne tjelesne mase u 23,6%, 20% i 31% u djece s IBD, CD-om i UC-om (143), što je i kod njih slično povećanoj stopi u općoj populaciji (144).

Drugi značajni pokazatelj dugotrajnog stanja uhranjenosti, visina, također je značajno niža u odnosu na zdrave kontrolne skupine (prosječno -0,4 SD) što se podudara s drugim pedijatrijskim studijama (-0,39 do -0,56). (131, 145, 146). Iako nije bilo



statistički značajne razlike između ispitanika s CD-om i UC-om, na kraju praćenja u obje skupine došlo je do značajno porasta z vrijednosti, odnosno antropometrijske mjere postale su jednake zdravoj populaciji (korigirano za dob i spol). Većina djece s IBD-om danas ipak na kraju postigne ciljnu visinu odrasle osobe ili neznatno niže ukoliko je bolest dobro kontrolirana (147).

Naše istraživanje jedno je od malobrojnih koje je prospektivno procijenilo nutritivni status godinu dana nakon dijagnoze. Uspoređujući rezultate na kraju istraživanja s kontrolnim skupinama razlika više nije postojala. Kod djece s CD-om i UC-om utvrđena su viša antropometrijska mjerenja u odnosu na onu kod postavljanja dijagnoze. Slična turska studija pratila je 36 djece s IBD-om, ali i 43 zdrave kontrole tijekom godine dana. Nije pronađena značajna razlika između IBD-a i kontrolne skupine s obzirom na sastav tijela i antropometrijske parametre osim za kožni nabor iznad tricepsa. Ovi rezultati bi se mogli objasniti činjenicama da je visoki postotak ispitanika bilo u remisiji ili su imali blago aktivnu bolest tijekom praćenja, te su uključeni u bilo kojem trenutku trajanja bolesti.

#### **6.4 NEDOSTACI PROVEDENOG ISTRAŽIVANJA**

Iako ovo istraživanje ima puno prednosti u odnosu na dosadašnja; to je prva pedijatrijska prospektivna studija koja je uključila i zdrave kontrole. Potrebno je istaknuti nekoliko njezinih nedostataka.

Prvo, relativno malen broj ispitanika, a kod same dijagnoze je malo bolesnika bila na samoiniciranoj eliminacijskoj dijeti. Ovaj mali broj bolesnika sigurno je ograničavajući čimbenik u interpretaciji nalaza kod same dijagnoze, posebice u usporedbi bolesnika na eliminacijskoj dijeti i onih koji nisu bili na eliminaciji. Ovo ograničenje se sigurno korigiralo prospektivnim dizajnom studije koji je u vremenu mogao prikazati kretanje i bolju interpretaciju navedenih parametara.

Drugo, randomizacija ispitanika i njihovih kontrola nije provedena; odnosno bolesnici su konsekutivno regrutirani. Navedeno bi moglo dovesti do pristranosti u odabiru ispitanika (*selection bias*), međutim, obzirom da su uključeni svi novodijagnosticirani bolesnici, odnosno istraživači nisu nasumično odabirali bolesnike, ovo ograničenje je sigurno barem dijelom ispravljeno.

Treće, nije provedena standardizacija upitnika o eliminacijskoj dijeti. Međutim, upitnik ima jasno postavljena, nedvosmisljena pitanja te je temeljen na do sada objavljenim istraživanjima.

## 7 ZAKLJUČCI

---

Na osnovu statističke obrade prikupljenih podataka u ovom istraživanju moguće je donijeti sljedeće zaključke:

1. FFQ je pouzdana dijetetička metoda za procjenu relativnog unosa energije, makronutrijenata i mikronutrijenata, te se može koristiti za analizu unosa hrane u djece i adolescenata u svrhu znanstvenih istraživanja.
2. Samoiscirane eliminacijske dijetete nisu česte kod dijagnoze IBD-a, međutim njihova se učestalost značajno povećava trajanjem bolesti.
3. Eliminacijske dijetete nemaju značajan utjecaj na unos hranjivih tvari i nutritivni status djece s IBD-jem tijekom jednogodišnjeg Uz uvjet da djeca imaju adekvatan nutricionistički nadzor.
4. Eliminacijske dijetete nisu bile rizični čimbenik za pojavu relapsa u ovoj studiji.
5. Djeca s IBD-om imaju smanjeni energetske unos, unos svih makronutrijenata i nekih mikronutrijenata u odnosu na zdravu djecu, kod dijagnoze, ali i tijekom praćenja.
6. U trenutku postavljanja dijagnoze, oboljela djeca imaju lošiji nutritivni status u odnosu na zdravu djecu, međutim tijekom jednogodišnjeg liječenja dolazi do njegova oporavka.
7. Individualno savjetovanje o prehrani te kontinuirana procjena unosa hranjivih tvari i nutritivnog statusa je potrebna kod sve djece s IBD-om.

## 8 SAŽETAK

---

Uvod: Gubitak tjelesne mase i zastoj rasta dio su kliničke slike u kroničnih upalnih bolesti crijeva u djece i adolescenata, pa je primjena različitih dijeta u ovoj dobnoj skupini posebice rizična. Do sada nije poznato utječe li, i u kojoj mjeri, eliminacijska dijeta na stanje uhranjenosti ili neke specifične nutritivne deficite u oboljele djece.

Ciljevi: Ciljevi ovog istraživanja bili su procijeniti učestalosti samoiniciranih eliminacijskih dijeta u djece s kroničnim upalnim bolestima crijeva te procijeniti njihov utjecaj na kvalitetu prehrane, nutritivni status i tijek bolesti.

Ispitanici i metode: Provedeno istraživanje je bila prospektivna studija istraživanja parova (*case-control*) kod novodijagnosticiranih bolesnika u dobi do 18 godina uspoređeni sa zdravim kontrolama te njihovim prvim srodnicima.

Rezultati: Ukupno je uključeno 137-ero djece, od kojih 47 (34%) s novodijagnosticiranom kroničnom upalnom bolesti crijeva, 70 (51%) zdravih kontrola te 20 (15%) prvih srodnika oboljelih. Od ukupnog broja djece s IBD-om, 28 (60%) ima Crohnovu bolest, 16 (34%) ulcerozni kolitis te 3 (6%) neklasificirani oblik bolesti. U trenutku uključivanja u studiju samo je 5 bolesnika (10,6%) slijedilo neku od eliminacijskih dijeta (dvoje s UC; dvoje s IBD-U i jedno s CD), dok se na kraju studije taj broj značajno povećao ( $n=20$ ; 47,6%) (10 s CD, 8 s UC i 2 s IBD-U) ( $p=0,027$ ). Prosječni energetske unos značajno se razlikovao između zdravih kontrola i oboljelih od kroničnih upalnih bolesti crijeva ( $10306\pm 4301,8$  i  $8223,6\pm 2998$  kcal/dan;  $p=0,013$ ).

Zaključak: Samoinicirane eliminacijske dijete nisu česte kod dijagnoze kroničnih upalnih bolesti crijeva, međutim njihova se učestalost značajno povećava trajanjem bolesti. Eliminacijske dijete nemaju značajan utjecaj na unos hranjivih tvari i nutritivni status oboljele djece tijekom jednogodišnjeg praćenja, uz uvjet da djeca imaju adekvatan nutricionistički nadzor.

Ključne riječi: kronična upalna bolest crijeva, djeca, eliminacijska prehrana

## 9 SUMMARY

---

The frequency and impact of self-initiated elimination diets on nutritional status and clinical course of disease in children with chronic inflammatory bowel diseases

Ana Močić Pavić, 2023

**Introduction:** Weight loss and stunted growth are part of the clinical picture in inflammatory bowel diseases in children and adolescents, so the use of different diets in this age group is particularly risky. Until now, it is not known whether, and to what extent, the elimination diet affects the state of nutrition or some specific nutritional deficits in affected children.

**Objectives:** The objectives of this study were to assess the frequency of self-initiated elimination diets in children with chronic inflammatory bowel diseases and to assess their impact on the quality of diet, nutritional status and course of the disease.

**Subjects and methods:** The research conducted was a prospective study of pairs (case-control) in newly diagnosed patients under the age of 18 compared with healthy controls and their first relatives.

**Results:** A total of 137 children were included, of which 47 (34%) with newly diagnosed chronic inflammatory bowel disease, 70 (51%) healthy controls and 20 (15%) first relatives of the patients. Of the total number of children with IBD, 28 (60%) have Crohn's disease, 16 (34%) ulcerative colitis and 3 (6%) an unclassified form of the disease. At the time of inclusion in the study, only 5 patients (10.6%) followed one of the elimination diets (two with UC; two with IBD-U and one with CD), while at the end of the study that number increased significantly ( $n=20$ ; 47.6%) (10 with CD, 8 with UC and 2 with IBD-U) ( $p=0.027$ ). Average energy intake differed significantly between healthy controls and patients with chronic inflammatory bowel disease ( $10306\pm4301.8$  and  $8223.6\pm2998$  kcal/day;  $p=0.013$ ).

Conclusion: Self-initiated elimination diets are not common in the diagnosis of inflammatory bowel diseases, however, their frequency increases significantly with the duration of the disease. Elimination diets do not have a significant impact on the intake of nutrients and the nutritional status of affected children during a one-year follow-up, provided that the children have adequate nutritional supervision.

Key words: inflammatory bowel disease, children, elimination diet

## 10 LITERATURA

---

1. 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.
2. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2002;347(6):417-29.
3. Limdi JK, Aggarwal D, McLaughlin JT. Dietary practices and beliefs in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(1):164-70.
4. Bergeron F, Bouin M, D'Aoust L, Lemoyne M, Presse N. Food avoidance in patients with inflammatory bowel disease: What, when and who? *Clin Nutr*. 2018;37(3):884-9.
5. Cohen AB, Lee D, Long MD, Kappelman MD, Martin CF, Sandler RS, i sur. Dietary patterns and self-reported associations of diet with symptoms of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2013;58(5):1322-8.
6. Zallot C, Quilliot D, Chevaux JB, Peyrin-Biroulet C, Gueant-Rodriguez RM, Freling E, i sur. Dietary beliefs and behavior among inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(1):66-72.
7. Marsh A, Kinneally J, Robertson T, Lord A, Young A, Radford-Smith G. Food avoidance in outpatients with inflammatory bowel disease - Who, what and why. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;31:10-6.
8. Nousiainen P, Merras-Salmio L, Aalto K, Kolho KL. Complementary and alternative medicine use in adolescents with inflammatory bowel disease and juvenile idiopathic arthritis. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14:124.
9. Wong AP, Clark AL, Garnett EA, Acree M, Cohen SA, Ferry GD, i sur. Use of complementary medicine in pediatric patients with inflammatory bowel disease: results from a multicenter survey. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(1):55-60.
10. Pituch-Zdanowska A, Kowalska-Duplaga K, Jarocka-Cyrta E, Stawicka A, Dziekiewicz M, Banaszekiewicz A. Dietary beliefs and behaviors among parents of children with inflammatory bowel disease. *J Med Food*. 2019;22(8):817-22.

11. 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.
12. 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.
13. Sykora J, Pomahacova R, Kreslova M, Cvalinova D, Stych P, Schwarz J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2018;24(25):2741-63.
14. Muller KE, Lakatos PL, Arato A, Kovacs JB, Varkonyi A, Szucs D, i sur. Incidence, Paris classification, and follow-up in a nationwide incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(5):576-82.
15. Baumgart DC, Bernstein CN, Abbas Z, Colombel JF, Day AS, D'Haens G, i sur. IBD Around the world: comparing the epidemiology, diagnosis, and treatment: proceedings of the World Digestive Health Day 2010--Inflammatory Bowel Disease Task Force meeting. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(2):639-44.
16. Huang JG, Aw MM. Pediatric inflammatory bowel disease in Asia: Epidemiology and natural history. *Pediatr Neonatol.* 2020;61(3):263-71.
17. Ivkovic L, Hojsak I, Trivic I, Sila S, Hrabac 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.
18. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, Fumery M, Merle V, Laberenne JE, i sur. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut.* 2014;63(3):423-32.
19. Kirsner JB, Spencer JA. Family occurrences of ulcerative colitis, regional enteritis, and ileocolitis. *Ann Intern Med.* 1963;59:133-44.
20. Singer HC, Anderson JG, Frischer H, Kirsner JB. Familial aspects of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1971;61(4):423-30.
21. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Järnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology.* 2003;124(7):1767-73.



22. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35(10):1075-81.
23. 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.
24. Peloquin JM, Goel G, Villablanca EJ, Xavier RJ. Mechanisms of pediatric inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol.* 2016;34:31-64.
25. Pinsk V, Lemberg DA, Grewal K, Barker CC, Schreiber RA, Jacobson K. Inflammatory bowel disease in the South Asian pediatric population of British Columbia. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(5):1077-83.
26. Legaki E, Gazouli M. Influence of environmental factors in the development of inflammatory bowel diseases. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016;7(1):112-25.
27. Ruel J, Ruane D, Mehandru S, Gower-Rousseau C, Colombel JF. IBD across the age spectrum: is it the same disease? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(2):88-98.
28. 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.
29. Malmberg P, Hildebrand H. The emerging global epidemic of paediatric inflammatory bowel disease--causes and consequences. *J Intern Med.* 2016;279(3):241-58.
30. Frias Gomes C, Narula N, Morao B, Nicola P, Cravo M, Torres J. Mode of Delivery Does Not Affect the Risk of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2021;66(2):398-407.
31. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics.* 2012;130(4):e794-803.
32. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(12):2133-42.

33. Margolis DJ, Fanelli M, Hoffstad O, Lewis JD. Potential association between the oral tetracycline class of antimicrobials used to treat acne and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(12):2610-6.
34. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, Hviid A, Kolho KL, Kronman MP, i sur. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(11):1728-38.
35. Strisciuglio C, Giugliano F, Martinelli M, Cenni S, Greco L, Staiano A, i sur. Impact of environmental and familial factors in a cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(4):569-74.
36. 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.
37. Zilbauer M, Zellos A, Heuschkel R, Gasparetto M, Kraiczy J, Postberg J, i sur. Epigenetics in paediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition: present trends and future perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(4):521-9.
38. Karatzas PS, Mantzaris GJ, Safioleas M, Gazouli M. DNA methylation profile of genes involved in inflammation and autoimmunity in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(28):e309.
39. 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.
40. Baron S, Turck D, Leplat C, Merle V, Gower-Rousseau C, Marti R, i sur. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut.* 2005;54(3):357-63.
41. Patterson E, Wall R, Fitzgerald GF, Ross RP, Stanton C. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated Fatty acids. *J Nutr Metab.* 2012;2012:539426.
42. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother.* 2002;56(8):365-79.
43. 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.

44. Investigators IBDiES, Tjonneland A, Overvad K, Bergmann MM, Nagel G, Linseisen J, i sur. Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within a European prospective cohort study. *Gut*. 2009;58(12):1606-11.
45. 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.
46. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, i sur. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2014;63(5):776-84.
47. 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.
48. Turner D, Zlotkin SH, Shah PS, Griffiths AM. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD006320.
49. Cohen-Dolev N, Sladek M, Hussey S, Turner D, Veres G, Koletzko S, i sur. Differences in outcomes over time with exclusive enteral nutrition compared with steroids in children with mild to moderate Crohn's disease: results from the GROWTH CD study. *J Crohns Colitis*. 2018;12(3):306-12.
50. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(6):795-806.
51. 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.
52. 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.
53. 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.

54. 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.
55. 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.
56. Khalili H, Hakansson N, Chan SS, Ludvigsson JF, Olen O, Chan AT, i sur. No association between consumption of sweetened beverages and risk of later-onset Crohn's disease or ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(1):123-9.
57. Svolo V, Hansen R, Nichols B, Quince C, Ijaz UZ, Papadopoulou RT, i sur. Treatment of active Crohn's disease with an ordinary food-based diet that replicates exclusive enteral nutrition. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1354-67 e6.
58. Chiba M, Abe T, Tsuda H, Sugawara T, Tsuda S, Tozawa H, i sur. Lifestyle-related disease in Crohn's disease: relapse prevention by a semi-vegetarian diet. *World J Gastroenterol*. 2010;16(20):2484-95.
59. Gibson PR, Shepherd SJ. Personal view: food for thought--western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(12):1399-409.
60. 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.
61. 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.
62. Geerling BJ, Dagnelie PC, Badart-Smook A, Russel MG, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(4):1008-13.
63. Hart AR, Luben R, Olsen A, Tjonneland 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.
64. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Diet and inflammatory bowel disease: a case-control study. *Epidemiology*. 1992;3(1):47-52.
65. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(4):205-17.

66. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*. 2003;88(11):995-1000.
67. Cezard JP, Touati G, Alberti C, Hugot JP, Brinon C, Czernichow P. Growth in paediatric Crohn's disease. *Horm Res*. 2002;58 Suppl 1:11-5.
68. Kanof ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1988;95(6):1523-7.
69. Griffiths AM, Nguyen P, Smith C, MacMillan JH, Sherman PM. Growth and clinical course of children with Crohn's disease. *Gut*. 1993;34(7):939-43.
70. Jang HJ, Kang B, Choe BH. The difference in extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease for children and adults. *Transl Pediatr*. 2019;8(1):4-15.
71. 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.
72. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Perianal Crohn's disease: classification and clinical evaluation. *Dig Liver Dis*. 2007;39(10):959-62.
73. 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.
74. Ivkovic L, Hojsak I, Trivic I, Sila S, Hrabac 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.

78. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, i sur. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(3):340-61.
79. Wolfram G, Bechthold A, Boeing H, Ellinger S, Hauner H, Kroke A, i sur. Evidence-based guideline of the German nutrition society: fat intake and prevention of selected nutrition-related diseases. *Ann Nutr Metab.* 2015;67(3):141-204.
80. Koletzko B, Brands B, Poston L, Godfrey K, Demmelmair H, Early Nutrition P. Early nutrition programming of long-term health. *Proc Nutr Soc.* 2012;71(3):371-8.
81. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2002;347(12):911-20.
82. Davison KK, Birch LL. Childhood overweight: a contextual model and recommendations for future research. *Obes Rev.* 2001;2(3):159-71.
83. Beck AM, Rasmussen AW, Ovesen LF. Nutritional status in hospitalized younger and elderly patients. *Ugeskr Laeger.* 2000;162(22):3193-6.
84. Maurer J, Taren DL, Teixeira PJ, Thomson CA, Lohman TG, Going SB, i sur. The psychosocial and behavioral characteristics related to energy misreporting. *Nutr Rev.* 2006;64(2 Pt 1):53-66.
85. Pekkarinen M. Methodology in the collection of food consumption data. *World Rev Nutr Diet.* 1970;12:145-71.
86. Prentice RL, Willett WC, Greenwald P, Alberts D, Bernstein L, Boyd NF, i sur. Nutrition and physical activity and chronic disease prevention: research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(17):1276-87.
87. Kolodziejczyk JK, Merchant G, Norman GJ. Reliability and validity of child/adolescent food frequency questionnaires that assess foods and/or food groups. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(1):4-13.
88. Sanderson IR. Growth problems in children with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(10):601-10.
89. Ballinger A. Fundamental mechanisms of growth failure in inflammatory bowel disease. *Horm Res.* 2002;58 Suppl 1:7-10.
90. Moran GW, Leslie FC, McLaughlin JT. Crohn's disease affecting the small bowel is associated with reduced appetite and elevated levels of circulating gut peptides. *Clin Nutr.* 2013;32(3):404-11.

91. Voitek AJ, Echave V, Feller JH, Brown RA, Gurd FN. Experience with elemental diet in the treatment of inflammatory bowel disease. Is this primary therapy? *Arch Surg.* 1973;107(2):329-33.
92. Wehkamp J, Salzman NH, Porter E, Nuding S, Weichenthal M, Petras RE, et al. Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(50):18129-34.
93. Assa A, Shamir R. Exclusive enteral nutrition for inducing remission in inflammatory bowel disease in paediatric patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017;20(5):384-9.
94. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31(1):8-15.
95. Lionetti P, Callegari ML, Ferrari S, Cavicchi MC, Pozzi E, de Martino M, et al. Enteral nutrition and microflora in pediatric Crohn's disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2005;29(4 Suppl):S173-5; discussion S5-8, S84-8.
96. MacLellan A, Moore-Connors J, Grant S, Cahill L, Langille MGI, Van Limbergen J. The impact of exclusive enteral nutrition (EEN) on the gut microbiome in Crohn's disease: a review. *Nutrients.* 2017;9(5).
97. Day AS, Whitten KE, Sidler M, Lemberg DA. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(4):293-307.
98. Sila S, Jelic M, Trivic I, Tambic Andrasevic A, Kolacek S, Hojsak I. Healthy siblings of children with Crohn's disease exhibit more rapid changes in microbiota composition as a response to exclusive enteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2021;45(6):1352-63.
99. Lee D, Baldassano RN, Otley AR, Albenberg L, Griffiths AM, Compher C, et al. Comparative effectiveness of nutritional and biological therapy in North American children with active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1786-93.
100. Levine A, Turner D, Pfeffer Gik T, Amil Dias J, Veres G, Shaoul R, et al. 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.
101. Connors J, Basseri S, Grant A, Giffin N, Mahdi G, Noble A, et al. Exclusive Enteral Nutrition Therapy in Paediatric Crohn's Disease Results in Long-term

avoidance of corticosteroids: results of a propensity-score matched cohort analysis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(9):1063-70.

102. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1):CD000542.

103. Miele E, Shamir R, Aloï M, Assa A, Braegger C, Bronsky J, i sur. Nutrition in pediatric inflammatory bowel disease: a position paper on behalf of the Porto inflammatory bowel disease group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(4):687-708.

104. Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, Davis L, Corey M, Griffiths A. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut*. 1996;38(4):543-8.

105. Levine A, Wine E, Assa A, Sigall Boneh R, Shaoul R, Kori M, i sur. Crohn's disease exclusion diet plus partial enteral nutrition induces sustained remission in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2019;157(2):440-50 e8.

106. Niseteo T, Sila S, Trivic I, Misak Z, Kolacek S, Hojsak I. Modified Crohn's disease exclusion diet is equally effective as exclusive enteral nutrition: real-world data. *Nutr Clin Pract*. 2022;37(2):435-41.

107. Obih C, Wahbeh G, Lee D, Braly K, Giefer M, Shaffer ML, i sur. Specific carbohydrate diet for pediatric inflammatory bowel disease in clinical practice within an academic IBD center. *Nutrition*. 2016;32(4):418-25.

108. Suskind DL, Wahbeh G, Cohen SA, Damman CJ, Klein J, Braly K, i sur. Patients perceive clinical benefit with the specific carbohydrate diet for inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2016;61(11):3255-60.

109. Cohen SA, Gold BD, Oliva S, Lewis J, Stallworth A, Koch B, i sur. Clinical and mucosal improvement with specific carbohydrate diet in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(4):516-21.

110. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Consistent prebiotic effect on gut microbiota with altered FODMAP intake in patients with Crohn's disease: a randomised, controlled cross-over trial of well-defined diets. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7:e164.



111. Ibd Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology H, Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(1):1-7.
112. 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.
113. 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.
114. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, i sur. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology.* 2007;133(2):423-32.
115. Jowett SL, Seal CJ, Phillips E, Gregory W, Barton JR, Welfare MR. Dietary beliefs of people with ulcerative colitis and their effect on relapse and nutrient intake. *Clin Nutr.* 2004;23(2):161-70.
116. Holt DQ, Strauss BJ, Moore GT. Patients with inflammatory bowel disease and their treating clinicians have different views regarding diet. *J Hum Nutr Diet.* 2017;30(1):66-72.
117. Green TJ, Issenman RM, Jacobson K. Patients' diets and preferences in a pediatric population with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol.* 1998;12(8):544-9.
118. Vagianos K, Clara I, Carr R, Graff LA, Walker JR, Targownik LE, i sur. What are adults with inflammatory bowel disease (IBD) eating? A closer look at the dietary habits of a population-based Canadian IBD Cohort. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(3):405-11.
119. Joachim G. The relationship between habits of food consumption and reported reactions to food in people with inflammatory bowel disease--testing the limits. *Nutr Health.* 1999;13(2):69-83.
120. Mishkin B, Yalovsky M, Mishkin S. Increased prevalence of lactose malabsorption in Crohn's disease patients at low risk for lactose malabsorption based on ethnic origin. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(7):1148-53.

121. Brotherton CS, Martin CA, Long MD, Kappelman MD, Sandler RS. Avoidance of fiber is associated with greater risk of Crohn's disease flare in a 6-month period. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(8):1130-6.
122. Herfarth HH, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD, Long MD. Prevalence of a gluten-free diet and improvement of clinical symptoms in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(7):1194-7.
123. Kocsis D, Toth Z, Csontos AA, Miheller P, Pak P, Herszenyi L, i sur. Prevalence of inflammatory bowel disease among coeliac disease patients in a Hungarian coeliac centre. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:141.
124. Tasson L, Canova C, Vettorato MG, Savarino E, Zanotti R. Influence of diet on the course of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2017;62(8):2087-94.
125. Lim HS, Kim SK, Hong SJ. Food elimination diet and nutritional deficiency in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Nutr Res.* 2018;7(1):48-55.
126. Opstelten JL, de Vries JHM, Wools A, Siersema PD, Oldenburg B, Witteman BJM. Dietary intake of patients with inflammatory bowel disease: A comparison with individuals from a general population and associations with relapse. *Clin Nutr.* 2019;38(4):1892-8.
127. Bernstein KI, Promislow S, Carr R, Rawsthorne P, Walker JR, Bernstein CN. Information needs and preferences of recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(2):590-8.
128. Guo L, Reich J, Groshek J, Farraye FA. Social media use in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(5):1231-8.
129. Pons R, Whitten KE, Woodhead H, Leach ST, Lemberg DA, Day AS. Dietary intakes of children with Crohn's disease. *Br J Nutr.* 2009;102(7):1052-7.
130. Hartman C, Marderfeld L, Davidson K, Mozer-Glassberg Y, Poraz I, Silbermintz A, i sur. Food intake adequacy in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(4):437-44.
131. Diederer K, Krom H, Koole JCD, Benninga MA, Kindermann A. Diet and anthropometrics of children with inflammatory bowel disease: a comparison with the general population. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(8):1632-40.
132. Sasaki M, Johtatsu T, Kurihara M, Iwakawa H, Tanaka T, Tsujikawa T, i sur. Energy metabolism in Japanese patients with Crohn's disease. *J Clin Biochem Nutr.* 2010;46(1):68-72.

133. Kushner RF, Schoeller DA. Resting and total energy expenditure in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr.* 1991;53(1):161-5.
134. Zoli G, Katelaris PH, Garrow J, Gasbarrini G, Farthing MJ. Increased energy expenditure in growing adolescents with Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 1996;41(9):1754-9.
135. Al-Jaouni R, Hebuterne X, Pouget I, Rampal P. Energy metabolism and substrate oxidation in patients with Crohn's disease. *Nutrition.* 2000;16(3):173-8.
136. Azcue M, Rashid M, Griffiths A, Pencharz PB. Energy expenditure and body composition in children with Crohn's disease: effect of enteral nutrition and treatment with prednisolone. *Gut.* 1997;41(2):203-8.
137. Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54(6):514-21.
138. Cioffi I, Imperatore N, Di Vincenzo O, Santarpia L, Rispo A, Marra M, i sur. Association between health-related quality of life and nutritional status in adult patients with Crohn's disease. *Nutrients.* 2020;12(3).
139. Riordan AM, Ruxton CH, Hunter JO. A review of associations between Crohn's disease and consumption of sugars. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52(4):229-38.
140. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(6):839-49.
141. El Mouzan MI, Al Mofarreh MA, Saadah OI, Al-Hussaini AA, Al-Saleem KA, Al Mehadib AI. Impact of pediatric inflammatory bowel disease on linear growth: data from a national cohort study in Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol.* 2016;22(2):106-8.
142. Kugathasan S, Fiocchi C. Progress in basic inflammatory bowel disease research. *Semin Pediatr Surg.* 2007;16(3):146-53.
143. Blain A, Cattan S, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP, Cosnes J. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clin Nutr.* 2002;21(1):51-7.
144. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA.* 2006;295(13):1549-55.

145. Wiskin AE, Wootton SA, Hunt TM, Cornelius VR, Afzal NA, Jackson AA, i sur. Body composition in childhood inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2011;30(1):112-5.
146. Pfefferkorn M, Burke G, Griffiths A, Markowitz J, Rosh J, Mack D, i sur. Growth abnormalities persist in newly diagnosed children with crohn disease despite current treatment paradigms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(2):168-74.
147. Alemzadeh N, Rekers-Mombarg LT, Mearin ML, Wit JM, Lamers CB, van Hogezaand RA. Adult height in patients with early onset of Crohn's disease. *Gut.* 2002;51(1):26-9.
148. Hagin S, Lobato DJ, Sands BE, Korzenik J, Merrick M, Shah S (2017) Dietary behaviors in newly diagnosed youth with inflammatory bowel disease. *Child Health Care* 46(4):408-420.
149. Mocić Pavić A, Hojsak I, Misak Z, Kolacek S. Pediatric inflammatory bowel disease: experience in a tertiary pediatric center. *Paediatr Croat.* 2014;58:1-7.

## 11 ŽIVOTOPIS

---

Rođena je u Šibeniku, 29. kolovoza 1984. godine, u Drnišu je završila osnovnu školu i Opću gimnaziju. Godine 2003. upisala je Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu na kojem je diplomirala 2009. godine. Obavezni pripravnički staž je odradila u Zavodu za hitnu medicinu Bjelovarsko-bilogorske županije, te je u prosincu 2013. godine položila stručni ispit. Od travnja 2010. godine je zaposlena u Referentnom centru za dječju gastroenterologiju i prehranu Klinike za dječje bolesti Zagreb kao znanstveni novak te je iste godine upisala poslijediplomski doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“ na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. U travnju 2014.godine započela je specijalizaciju iz pedijatrije, te je specijalistički ispit položila u listopadu 2019.godine. Autor je i koautor znanstvenih radova u indeksiranim časopisima. Dobitnica je nagrade „Radovan Marković“ od Hrvatskog pedijatrijskog društva. Aktivno se služi engleskim jezikom.

# DODATAK A

## FFQ upitnik

Ime i prezime	Šifra
Dob	Datum
Upitnik ispunio dijete / roditelj	Ispitivač (inicijali)

Ovaj upitnik se ispunjava na način da se za svaku navedenu namirnicu/jelo označi količina najčešće konzumirane porcije (M / S/ V) i znakom X označi broj konzumacija tijekom određenog perioda.

PRIMJER:	Porcija	Zadnja 4 tjedna		SVAKI TJEDAN			SVAKI DAN			
		M / S / V	0	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5
Broj puta	M / S / V	0	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6+
MLIJEKO	S						X			
PIZZA	V				X					
MALINE		X								

MLIJEKO I MLIJEČNI PROIZVODI	Porcija	Zadnja 4 tjedna		SVAKI TJEDAN			SVAKI DAN			
		M / S / V	0	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5
Broj puta	M / S / V	0	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6+
MLIJEKO										

<b>SVJEŽI KRAVLJI SIR</b>										
<b>VRHNJE</b>  (12%mm- „plavo“)										
<b>POLUTVRDI I TVRDI SIR</b>  (gouda, tilzit, ribanac, parmezan)										
<b>SIRNI NAMAZ</b>  (30%mm)										
<b>KAKAO/ ČOKOLADNO MLIJEKO</b>										
<b>JOGURT, ACIDOFIL, KEFIR</b>  (2,8- 3,2%mm)										
<b>VOĆNI JOGURT</b>										
<b>SLADOLED</b>										
<b>PUDING I MLIJEČNI DESERTI</b>										
<b>Zamjena za mlijeko</b>										

Kakvo mlijeko obično piješ? (izaberi jedno)

- a) punomasno (oko 3.8% m.m.)      b) djelomično obrano (oko 2.8% m.m.)      c) obrano (oko 0,9% m.m.)
- d) neko drugo (navedi koje) \_\_\_\_\_

-Ukoliko ne piješ kravlje mlijeko, da li koristiš zamjenu za mlijeko?  DA  NE

Koju? \_\_\_\_\_

ŽITARICE I PROIZVODI OD TIJESTA	Porcija	Zadnja 4 tjedna		SVAKI TJEDAN			SVAKI DAN				
		Broj puta	M / S / V	0	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5
ČOKOLINO  (i slični proizvodi)											
ČOKOLADNE PAHULJICE											
KUKURUZNE PAHULJICE											
ZOBENE PAHULJICE ili MÜESLI											
BIJELI KRUH  (peciva i lisnata)											
CRNI i POLUBIJELI KRUH  (peciva i lisnata)											
RAŽENI/INTEGRALNI KRUH  (peciva, lisnata, kolači)											
GRIZ											
ŽGANCI											
TJESTENINA											
NJOKI/ KNEDLE											



<b>RIŽA</b>										
<b>KUKURUZ</b> (kuhani, pečeni)										
<b>OSTALE ŽITARICE</b> (amarant, quinoa i sl.)										

VOĆNI SOKOVI I ZASLAĐENI NAPICI	Porcija	Zadnja 4 jedna		SVAKI TJEDAN			SVAKI DAN				
		Broj puta	M / S / V	0	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5
<b>JUICE</b> (od naranče)											
<b>DRUGI JUICE-vi</b>											
<b>VOĆNI SOKOVI</b>											
<b>CEDEVITA i slični napitci</b>											
<b>LEDENI ČAJ</b>											
<b>GAZIRANA BEZALKOHOLNA PIĆA</b>											
<b>BEZALKOHOLNA PIĆA</b> (bez šećera)											
<b>VOĆNI SIRUPI</b> (sirupi - koncentrati)											

VOĆE	Porcija	Zadnja 4 tjedna		SVAKI TJEDAN			SVAKI DAN				
		Broj puta	M / S / V	0	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5
JABUKA ILI KRUŠKA											
NARANČA, GREJP, MANDARINA											
BANANA											
BRESKVA, NEKTARINA											
DINJA, LUBENICA											
GROŽĐE											
JAGODA, MALINA, KUPINA, RIBIZL											
ANANAS											
GROŽĐICE / SUHE ŠLJIVE											
ORAŠASTO VOĆE  (lješnjak, orah, badem)											

POVRĆE/MAHUNARKE	Porcija	Zadnja 4 tjedna		SVAKI TJEDAN			SVAKI DAN				
		Broj puta	M / S / V	0	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5

<b>LUK, ČEŠNJAK</b>										
<b>PAPRIKA</b> (svježa, umaci)										
<b>RAJČICA</b> ( svježa, umaci, salse)										
<b>MRKVA</b>										
<b>BROKULA, CVJETAČA</b>										
<b>KRUMPIR</b> (prženi, kuhani, pire)										
<b>ŠPINAT, BLITVA</b>										
<b>REPA</b>										
<b>KUPUS, KELJ</b>										
<b>ZELENA SALATA</b>										
<b>MIJEŠANO POVRČE</b>										
<b>KISELO POVRČE</b>										
<b>GRAH (mahune)</b>										
<b>GRAŠAK</b>										

GRICKLICE I SLASTICE	Porcija	Zadnja 4 tjedna		SVAKI TJEDAN			SVAKI DAN				
		Broj puta	M / S / V	0	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5
ČIPS  (bilo koje vrste)											
KOKICE											
KREKERI											
KEKSI											
KOLAČI  (suhi, kremasti,...)											
ČOKOLADA											
OSTALI SLATKIŠI  (bomboni, lizalice,...)											
KAVA ILI ČAJ											
ŽVAKAČE GUME  (sa šćerom/ bez šćera)											

MESO I MESNI PROIZVODI  JAJA, RIBA I MASTI	Porcija	Zadnja 4 tjedna		SVAKI TJEDAN			SVAKI DAN				
		Broj puta	M / S / V	0	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5
HRENOVKE											

<b>KOBASICE</b>										
<b>PLJESKAVICE</b>										
<b>SALAMA</b> (zimska, srijemska, mortadela)										
<b>PAŠTETA</b>										
<b>SLANINA</b>										
<b>PARIZER (npr. POLI)</b>										
<b>PILETINA/ PURETINA</b> (kuhana, pečena)										
<b>SVINJETINA/ GOVEDINA</b> (kuhana, pečena)										
<b>PANIRANA PILETINA</b>										
<b>PANIRANA SVINJETINA</b>										
<b>JAJA</b> (kuhana, pržena)										
<b>MASLAC</b>										
<b>MARGARIN</b>										
<b>ULJA</b>										
<b>RIBA</b>										

RAZNA JELA	Porcija	Zadnja 4 tjedna		SVAKI TJEDAN			SVAKI DAN				
		Broj puta	M / S / V	0	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5
HAMBURGER											
PIZZA											
TJESTENINA/ ŠPAGETI  (bolognese, sa sirom, ...)											
RIŽOTO											
PALACINKE											
JUHA  (krem, povrtna)											
JUHE  (ostale)											

## SUPLEMENTACIJA

<p>1. Uzimaš li suplementaciju ?</p> <p>DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/></p>	<p>3. Što uzimaš kao suplementaciju?</p>
---	--

**2. Koliko puta tjedno uzimas  
suplementaciju?**

a) 2-3 puta na dan svaki dan    b) 1-2 puta na dan  
svaki dan

c) 4-6 puta na tjedan    d) poveremeno (kad se  
sjetim)

a) multivitamin  
koji? \_\_\_\_\_

b) Pediasure/ Osmolite

c) Nutrini Drink MF/Frebini/Ensure  
Plus

d) Scandishake

e) Nutren Junior

f) neki drugi  
\_\_\_\_\_