

Sastav tijela i potrošnja energije u mirovanju bolesnika s upalnim bolestima crijeva na biološkoj terapiji

Čengiđ, Lea

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnoški fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:928203>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International](#)/[Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-06**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PREHRAMBENO-BIOTEHNOLOŠKI FAKULTET

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2019.

Lea Čengić

1069/N

**SASTAV TIJELA I POTROŠNJA
ENERGIJE U MIROVANJU
BOLESNIKA S UPALNIM
BOLESTIMA CRIJEVA NA
BIOLOŠKOJ TERAPIJI**

Rad je izrađen u Laboratoriju za znanost o prehrani na Zavodu za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Odjelu za kliničku prehranu Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Darije Vranešić Bender, naslovne izvanredne profesorice Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Diplomski rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda
Laboratorij za znanost o prehrani

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam

SASTAV TIJELA I POTROŠNJA ENERGIJE U MIROVANJU BOLESNIKA S UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA NA BIOLOŠKOJ TERAPIJI

Lea Čengiđ, 1069/N

Sažetak:

Crohnova bolest (CB) i ulcerozni kolitis (UK) dva su glavna oblika upalnih bolesti crijeva, a terapija biološkim lijekovima pokazala se najučinkovitijom za kontrolu simptoma i postizanje kliničke remisije. Cilj ovoga rada bio je odrediti sastav tijela te potrošnju energije u mirovanju bolesnika koji se liječe biološkom terapijom. Provedeno istraživanje obuhvatilo je 74 ambulantna pacijenta Kliničkog bolničkog centra Zagreb (52 ispitanika iz CB skupine te 22 ispitanika iz UK skupine). Metodom bioelektrične impedancije dobiveni su podaci o sastavu tijela ispitanika – tjelesna masa (TM), indeks tjelesne mase (ITM), udio masnog tkiva (%MT), visceralno masno tkivo (VMT) te mišićna masa (MM). Kod 32% ispitanika zabilježen je povećani ITM, dok 46% ispitanika ima povišen %MT. Indeksom skeletnog mišićja (SMI) utvrđena je prisutnost umjerene sarkopenije kod 32 ispitanika, od čega je bilo 30 muškaraca, $\chi^2=38,11$, $p<0,00001$. Metodom indirektna kalorimetrije (IC) dobivene su vrijednosti potrošnje energije u mirovanju (RMR), pri čemu je izmjerena RMR (1570 kcal) prosječno značajno niža od predviđene (1640 kcal), $t(73)=-3,023$, $p<0,05$. Rezultatima ovog istraživanja kod ispitanika je utvrđena značajna zastupljenost umjerene sarkopenije, povišena tjelesna i masna masa te blago snižena potrošnja energije u mirovanju, što se može povezati s utjecajem biološke terapije.

Ključne riječi: Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, biološka terapija, sastav tijela, potrošnja energije u mirovanju

Rad sadrži: 59 stranica, 12 slika, 6 tablica, 136 literaturnih navoda, 2 priloga

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u: Knjižnica Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta, Kačićeva 23, Zagreb

Mentor: *Izv.prof.dr.sc. Darija Vranešić Bender*

Stručno povjerenstvo za ocjenu i obranu:

1. Prof.dr.sc. *Ines Panjkota Krbavčić*
2. *Izv.prof.dr.sc. Darija Vranešić Bender*
3. *Izv.prof.dr.sc. Zvonimir Šatalić*
4. *Doc.dr.sc. Ivana Rumora Samarin (zamjena)*

Datum obrane: 20. rujna 2019.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Graduate Thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
Department of Food Quality Control
Laboratory for Nutrition Science

Scientific area: Biotechnical Sciences

Scientific field: Nutrition

BODY COMPOSITION AND RESTING ENERGY EXPENDITURE IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE RECEIVING BIOLOGICAL THERAPY

Lea Čengić, 1069/N

Abstract:

Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are the two major forms of inflammatory bowel disease and biological therapy has proven to be the most effective in controlling the symptoms and inducing clinical remission. The aim of this study was to determine body composition and resting energy expenditure of patients treated with biological therapy. The study includes 74 patients at the Clinical Hospital Center Zagreb (52 patients from the CD group and 22 from the UC group). The bioelectrical impedance method obtained data on the body composition of the subjects – body mass (BM), body mass index (BMI), fat mass (FM), visceral fat rating (VFR) and muscle mass (MM). Increased BMI was observed in 32% of the patients, while 46% of them had an increased FM. The skeletal muscle index (SMI) identified the presence of moderate sarcopenia in 32 patients, of which 30 were men, $\chi^2=38,11$, $p<0,00001$. Indirect calorimetry (IC) obtained the value of resting energy expenditure (REE), with the measured REE (1570 kcal) on average significantly lower than predicted (1640 kcal), $t(73)=-3,023$, $p<0,05$. The results of this study revealed a significant prevalence of moderate sarcopenia, increased body mass and fat mass, and slightly lowered resting energy expenditure, which may be related to the impact of biological therapy.

Keywords: Crohn's disease, ulcerative colitis, biological therapy, body composition, resting energy expenditure

Thesis contains: 59 pages, 12 figures, 6 tables, 136 references, 2 supplements

Original in: Croatian

Graduate Thesis in printed and electronic (pdf format) version is deposited in: Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, Kačićeva 23, Zagreb.

Mentor: *PhD. Darija Vranešić Bender, Associate professor*

Reviewers:

1. PhD. *Ines Panjkota Krbavčić*, Full professor
2. PhD. *Darija Vranešić Bender*, Associate professor
3. PhD. *Zvonimir Šatalić*, Associate professor
4. PhD. *Ivana Rumora Samarina*, Assistant professor (substitute)

Thesis defended: 20th September 2019

Sadržaj

1. UVOD.....	1
2. TEORIJSKI DIO	3
2.1. IMUNOLOŠKA ULOGA PROBAVNOG SUSTAVA	3
2.2. UPALNE BOLESTI CRIJEVA	3
2.2.1. Epidemiologija	5
2.2.1.1. Podaci za Europu	5
2.2.1.2. Podaci za Hrvatsku	6
2.2.2. Podjela upalnih bolesti crijeva	6
2.2.2.1. Crohnova bolest.....	6
2.2.2.2. Ulcerozni kolitis.....	7
2.2.3. Patogeneza upalnih bolesti crijeva	7
2.2.3.1. Genetski čimbenici.....	7
2.2.3.2. Okolišni čimbenici	8
2.2.3.3. Mikrobiološki čimbenici.....	8
2.2.4. Klinička slika	9
2.2.4.1. Klinička slika Crohnove bolesti.....	9
2.2.4.2. Klinička slika ulceroznog kolitisa.....	9
2.2.5. Dijagnoza	10
2.2.6. Liječenje.....	10
2.3. BIOLOŠKA TERAPIJA.....	10
2.3.1. Čimbenik nekroze tumora	11
2.3.2. Djelovanje biološke terapije.....	11
2.3.3. Infliksimab	12
2.4. NUTRITIVNI STATUS BOLESNIKA S UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA.....	12
2.4.1. Nutritivni status bolesnika koji ne primaju biološku terapiju	12
2.4.1.1. Malnutricija.....	13
2.4.1.2. Potrošnja energije u mirovanju	13
2.4.1.3. Mikronutrijenti u deficitu	13
2.4.2. Nutritivni status bolesnika pod utjecajem biološke terapije.....	14
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	15
3.1. ISPITANICI.....	15
3.2. METODE RADA.....	15
3.2.1. Antropometrijske metode.....	15
3.2.2. Metoda bioelektrične impedancije (BIA)	15
3.2.3. Indeks skeletnog mišićja	18

3.2.4. Metoda indirektne kalorimetrije	19
3.2.5. Laboratorijski parametri.....	20
3.2.6. Obrada podataka.....	20
4. REZULTATI I RASPRAVA	21
4.1. ANTROPOMETRIJSKE METODE.....	21
4.2. PUŠENJE I UPALNE BOLESTI CRIJEVA	22
4.3. SASTAV TIJELA ISPITANIKA.....	25
4.3.1. Tjelesna masa	25
4.3.2. Indeks tjelesne mase	26
4.3.3. Udio masnog tkiva.....	28
4.3.4. Visceralno masno tkivo	31
4.3.5. Mišićna masa.....	32
4.4. INDEKS SKELETNOG MIŠIĆJA	34
4.5. POTROŠNJA ENERGIJE U MIROVANJU	36
4.6. LABORATORIJSKI PARAMETRI	38
4.6.1. Hemoglobin.....	39
4.6.2. C – reaktivni protein	40
4.7. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA.....	41
5. ZAKLJUČCI	42
6. LITERATURA	44
7. PRILOZI	

1. UVOD

Upalne bolesti crijeva najznačajnije su nemaligne kronične bolesti crijeva koje obuhvaćaju Crohnovu bolest, ulcerozni kolitis i neklasificiranu upalnu bolest crijeva (Mijandrušić-Sinčić, 2014). Nepoznate su etiologije i nepredvidivog tijeka, a u osnovi je prepoznat imunološki poremećaj. Zahvaćaju bilo koji dio probavne cijevi, ali mogu uzrokovati patološke promjene i na drugim organima (Vucelić i Čuković-Čavka, 2006). Heterogene i kompleksne genetske promjene imaju glavnu ulogu u patogenezi upalnih bolesti crijeva, a u posljednje vrijeme naglasak je i na interakciji genetskih i okolišnih čimbenika (Vermeire i Rutgeerts, 2005). Smatra se kako su upalne bolesti crijeva posljedica izmijenjenog imunološkog odgovora na mikrobiotu koja se nalazi u crijevima osoba s definiranom genetskom mutacijom, u prisutnosti ili s poticajem okolišnih čimbenika. Najčešća patohistološka promjena kod Crohnove bolesti je granulom, a u ulceroznom kolitisu javlja se neutrofilna infiltracija s epitelnom destrukcijom (Vucelić, 2002).

Jedna od značajnih posljedica upalnih bolesti crijeva je malnutricija bolesnika praćena smanjenjem tjelesne mase, nutritivnim deficitima te izmijenjenim sastavom tijela. Dakle, zbog proteinsko-energetske malnutricije kod bolesnika je često prisutan manjak mišićnog i masnog tkiva, a kosti su niske gustoće (Rocha i sur., 2008). Budući da je probavni sustav zahvaćen bolešću, bolesnici imaju smanjen apetit te dolazi do malapsorpcije hranjivih tvari, zbog čega dolazi do deficita vitamina i minerala te pojave anemije (Scaldfarri i sur., 2017).

Sarkopenija, odnosno smanjena mišićna masa i snaga, pojam je koji se više ne veže samo uz stariju dob. Utvrđeno je kako ju može prouzročiti i niz drugih čimbenika, među kojima je i prisutnost pojedinih vrsta bolesti (Bryant i sur., 2015).

Određivanje sastava tijela može se izvršiti jednostavnom i neinvazivnom metodom bioelektrične impedancije. Dobiveni rezultati daju uvid u zastupljenost masne i nemasne mase tijela te se procjenjuje stupanj uhranjenosti osobe (Bal i sur., 2013).

Sa sastavom tijela povezana je i potrošnja energije u mirovanju, vrijednost koja se može dobiti metodom indirektno kalorimetrije. U toj metodi mjeri se potrošnja kisika i otpuštanje ugljikovog dioksida, a konačan rezultat je vrijednost energije u kilokalorijama (Vandarakis i sur., 2013). Do sada nije zamijećena razlika u potrošnji energije u mirovanju između bolesnika s upalnim bolestima crijeva i zdrave populacije (Barot i sur., 1981).

Liječenjem upalnih bolesti crijeva očekuje se brza indukcija remisije i održavanje kliničke remisije uz normalizaciju laboratorijskih nalaza i cijeljenje upale. Stabilizacija bolesti na dulje vrijeme rezultira manjim brojem hospitalizacija i kirurških zahvata (Vucelić, 2012). Pojavom biološke terapije dobiveni su lijekovi kojima se može promijeniti prirodni tijek bolesti i postići dugotrajna remisija bez kortikosteroida (Vucelić i sur., 2013). Meta djelovanja bioloških lijekova je blokiranje upalnog citokina TNF- α , a kao najučinkovitiji pokazali su se TNF- α inhibitori infliksimab i adalimumab (Sandborn, 2003).

Dosadašnja saznanja o zdravstvenom i nutritivnom stanju osoba oboljelih od upalnih bolesti crijeva potaknula su na izradu ovoga rada, kojem je cilj bio odrediti sastav tijela, potrošnju energije u mirovanju i laboratorijske parametre bolesnika koji se liječe biološkom terapijom.

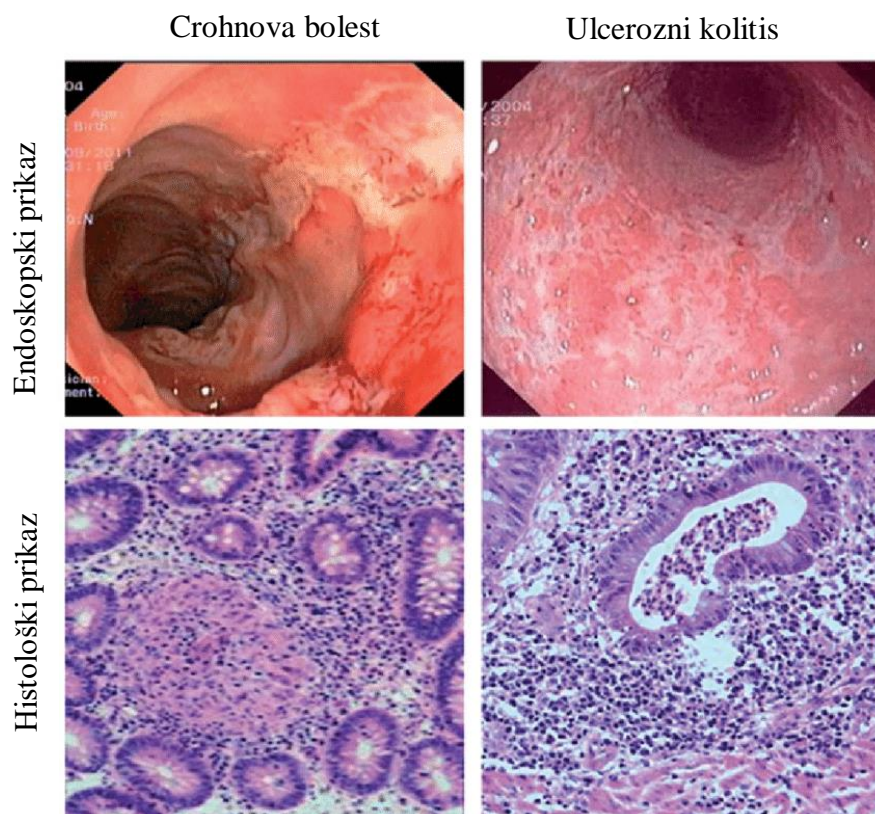
2. TEORIJSKI DIO

2.1. IMUNOLOŠKA ULOGA PROBAVNOG SUSTAVA

Probavni sustav vrlo je kompleksan i sofisticiran sustav organa u ljudskom tijelu te se smatra evolucijski najstarijim dijelom imunološkog sustava (Maloy i Powrie, 2011). Stanice crijevnog epitela odvajaju inače sterilnog domaćina od crijevne mikrobiote, koja je jedan od najvećih izvora mikroorganizama na svijetu (Gevers i sur., 2012). Crijevni imunološki sustav služi prevenciji invazije patogena, dok istovremeno ne šteti sastojcima hrane i korisnim mikroorganizmima. Takav pažljivo regulirani sustav razvijao se nekoliko milijuna godina, a ravnoteža imunološke funkcije i crijevne mikrobiote osnova je zdravlja i pravilnog rada probavnog sustava (Maloy i Powrie, 2011). Posljednjih godina proučavanje imunološke uloge crijevne sluznice žarište je mnogih istraživanja. Sve je više novih saznanja oko utjecaja okolišnih čimbenika i izmijenjene mikrobiote na narušavanje homeostaze, što može dovesti do pojave upalnih bolesti crijeva (Cader i Kaser, 2013).

2.2. UPALNE BOLESTI CRIJEVA

Upalne bolesti crijeva spadaju u kronične upalne bolesti nepoznate etiologije koje pogađaju probavni sustav, a dijele se na Crohnovu bolest, ulcerozni kolitis i neklasificiranu upalnu bolest crijeva (Vucelić i sur., 2013). Osnova ovih bolesti je kronična i nekontrolirana upala sluznice crijeva, koja može zahvatiti bilo koji dio probavnog sustava (Papadakis i Targan, 2000). Dijagnoza se postavlja nakon što se utvrdi prisutnost distorzije i/ili akutne upale stanice. Upala može biti prisutna i kod zdravih pojedinaca te se ne smatra bolešću ako nisu dijagnosticirane određene abnormalnosti koje bi upućivale na teži oblik upale. Ono što razlikuje upalne bolesti crijeva od takvog stanja je nemogućnost stišavanja upalnog odgovora. Dakle, u zdravih ljudi upala crijeva može biti odgovor na prisustvo patogena, ali ona se smiruje nestankom patogena. Kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva imunološki sustav crijevne sluznice u tom slučaju ostaje kronično aktiviran, a u crijevima se razvija kronična upala (Sands, 2004).



Slika 1. Endoskopska i histološka obilježja Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa. Crohnova bolest endoskopski je okarakterizirana linearnim i srpastim ulceracijama te diskontinuiranim upalnim promjenama, dok se histološki vidi prisustvo upalnih stanica i granuloma. Na endoskopskoj snimci ulceroznog kolitisa vidljivo je crvenilo, erozija crijeva i nedostatak vaskularne mreže, a u histološkom prikazu može se uočiti prisustvo upalnih stanica, gubitak vrčastih stanica te apscesi u žljezdanim kriptama (De Bruyn i sur., 2016).

Crohnova bolest i ulcerozni kolitis razlikuju se po kliničkim, anatomskim i histološkim karakteristikama, a zlatni standard u dijagnostici i dalje ne postoji (Sands, 2004). Osim razlika između ta dva tipa upalnih bolesti crijeva, postoje i one unutar samih bolesti, a otprilike 10% oboljelih ima simptome između Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, zbog čega se ne mogu svrstati ni u jednu skupinu. Takvoj skupini pacijenata postavlja se dijagnoza „umjereni kolitis“ sve dok se istaknu karakteristike Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa (Podolsky, 1991). Velika raznolikost simptoma tih bolesti otežava određivanje točnog mehanizma patogeneze, ali boljim razumijevanjem okolišnih, genetičkih i imunoloških čimbenika može se doprinijeti nastanku boljih terapija za liječenje upalnih bolesti crijeva (Abreu, 2002).

2.2.1. Epidemiologija

Wilks i Moxon 1859. godine prvi put u svojem radu spominju bolest ulcerozni kolitis (Wilks i Moxon, 1875). U to vrijeme industrijska revolucija dovela je do značajnih ekonomskih promjena prelaskom velikog broja ljudi s ruralnog na urbani način života (Crafts, 2004). Incidencija ulceroznog kolitisa ranih 1900-tih godina počinje biti sve veća u razvijenim zemljama zapada, a termin regionalni ileitis ulazi u medicinski rječnik 1932. godine, nakon objave mnogobrojnih studija Crohna i suradnika (Crohn i sur., 1932). Na daljnji porast incidencije ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti kroz 20. stoljeće utjecali su mnogobrojni čimbenici, kao što su povećana svijest o higijeni, poboljšana medicinska skrb i tehnologija te značajan utjecaj okoliša, primarno putem prehrane (Kaplan, 2015). Upalne bolesti crijeva danas se smatraju svjetskom bolešću, s najvećom prevalencijom u zemljama zapada, ali i incidencijom u porastu u nedavno industrijaliziranih zemalja (Kaplan i Ng, 2017).

Dijagnoza upalnih bolesti crijeva zabilježena je na svakom naseljenom kontinentu, u svakoj rasi te u svakom socioekonomskom statusu. Iako je prevalencija veća u Europljana koji žive u bogatijim zemljama zapada, novoindustrijalizirane zemlje Azije, Bliski istok, Afrika i Južna Amerika također bilježe porast incidencije upalnih bolesti crijeva (Molodecky i sur., 2012). Ono što je započelo ranih 1900-tih u zemljama zapada kao mali broj slučajeva ulceroznog kolitisa, naraslo je na milijune pojedinaca pogođenih upalnim bolestima crijeva, s najvećim brojem u Sjevernoj Americi, Europi i Oceaniji (Burisch i sur., 2013). Porast prevalence upalnih bolesti crijeva veže se s činjenicom kako se i broj ljudi povećao u drugoj polovici 20. stoljeća (Waters i sur., 2016).

2.2.1.1. Podaci za Europu

U Europi incidencija ulceroznog kolitisa varira od 0,9 do 24 oboljelih na 100 000 osoba, a učestalost obolijevanja od Crohnove bolesti kreće se od 0 do 11,5 oboljelih na 100 000 osoba (Burisch i sur., 2014). Prevalencija ulceroznog kolitisa iznosi od 2,4 do 294 slučajeva na 100 000 osoba, dok te brojke za Crohnovu bolest variraju od 1,5 do 213 oboljelih na 100 000 osoba. Najviša stopa prevalencije nalazi se u sjevernoj Europi (Jacobsen i sur., 2006). Dvije europske studije istraživale su pojavnost upalnih bolesti crijeva koristeći visokokvalitetnu, ujednačenu epidemiološku metodologiju na različitim područjima. U Europskoj kolaborativnoj studiji upalnih bolesti crijeva (EC-IBD) dobiven je podatak kako se razlika incidencija upalnih bolesti crijeva između sjeverne i južne Europe smanjuje (Shivananda, 1996).

Iz nedavno provedene EpiCom (Epidemiological Committee) studije, koja se sastojala od 23 europskih zemalja, dobiveno je kako je incidencija upalnih bolesti crijeva dvostruko veća u zapadnoj nego u istočnoj Europi. Kombinirana stopa incidencije za sve zemlje iznosila je 5,4 slučajeva oboljelih od Crohnove bolesti na 100 000 osoba te 8,2 slučajeva oboljelih od ulceroznog kolitisa na 100 000 osoba. U usporedbi s EC-IBD studijom, stope incidencije iz EpiCom studije bile su u većoj korelaciji s bruto društvenim proizvodom zemalja nego s njihovim geografskim položajem (Burisch i sur., 2014, Vegh i sur., 2014).

2.2.1.2. Podaci za Hrvatsku

U Hrvatskoj je incidencija Crohnove bolesti u porastu, a prema podacima prospektivne populacijske studije za Primorsko-goransku županiju od 2000. do 2004. godine iznosi 7,0 oboljelih na 100 000 osoba. Taj broj usporediv je s podacima za zemlje sjeverne i zapadne Europe. Iako je najveći broj oboljelih u dobi od 25 do 34 godine, u porastu je i incidencija Crohnove bolesti u djece. Iz iste studije dobiven je podatak za incidenciju ulceroznog kolitisa, a taj broj iznosio je 4,3 slučajeva na 100 000 osoba. Najveći broj oboljelih od ulceroznog kolitisa je ima između 35 i 44 godina (Mijandrušić-Sinčić, 2014).

Svjetski dan upalnih bolesti crijeva obilježava se 19. svibnja od 2012. godine, na čelu s organizacijama oboljelih koje predstavljaju 36 zemalja na četiri kontinenta. Smatra se kako danas Crohnova bolest i ulcerozni kolitis pogađaju više od 5 milijuna ljudi u svijetu, od čega oko 1,4 milijuna ljudi boluje u Sjedinjenim Američkim Državama, a otprilike 3 milijuna ljudi u Europi (Burisch i sur., 2013).

2.2.2. Podjela upalnih bolesti crijeva

2.2.2.1. Crohnova bolest

Crohnova bolest je kronična, transmuralna upala koja zahvaća bilo koji dio probavne cijevi, od usne šupljine do anusa, a povezana je s mnogim izvancrijevnim komplikacijama bolesti (Mijandrušić-Sinčić, 2014). Karakterizira ju diskontinuitet upalnih promjena, a tri osnovna fenotipa su upalni (luminalni), stenozirajući i penetrirajući (fistulirajući) fenotip. Simptomi bolesti ovisni su o zahvaćenosti određenih dijelova probavnog sustava, a tijekom bolesti je pod utjecajem razdoblja remisije i aktivnog stanja bolesti. Remisija bolesti definira se kao kompletan nestanak simptoma i endoskopsko mukozno cijeljenje (Vucelić i sur., 2013). U prekliničkom periodu Crohnove bolesti moguće je uočiti naznake poremećaja imunološke funkcije te se smatra kako se reagiranjem na vrijeme prevenira daljnji razvoj bolesti (Torres i sur., 2016).

2.2.2.2. *Ulcerozni kolitis*

Ulcerozni kolitis je idiopatska upalna bolest crijeva karakterizirana kontinuiranom kroničnom upalom sluznice rektuma i kolona. Upalni proces uvijek zahvaća rektum, a zatim se širi te se može razviti proktitis, proktosigmoiditis, ljevostrani kolitis ili pankolitis. U kliničkom tijeku bolesti izmjenjuju se razdoblja remisije i relapsa. Relaps je situacija u kojoj se nanovo pojavljuju simptomi bolesti – rektalno krvarenje, povećan broj stolica i endoskopski znakovi upale (Vucelić i sur., 2013, Mijandrušić-Sinčić, 2014).

2.2.3. Patogeneza upalnih bolesti crijeva

Upalne bolesti crijeva smatraju se posljedicom poremećenog imunološkog odgovora na mikrobiotu koja prolazi lumenom crijeva susceptibilnih osoba. Do toga može doći zbog mutacije u genima ili kao odgovor na okolišne čimbenike. Imunološki odgovor dva tipa bolesti je različit – kod Crohnove bolesti dolazi do patohistoloških promjena poput granuloma, dok se kod ulceroznog kolitisa javlja neutrofilna infiltracija s epitelnom destrukcijom. Crohnovu bolest karakterizira stanično posredovani Th1-tip imunološkog odgovora, a ulcerozni kolitis Th2-tip, koji uglavnom proizvodi humoralni imunološki odgovor (Vucelić, 2002).

2.2.3.1 *Genetski čimbenici*

U patogenezi Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa genetski čimbenici imaju glavnu ulogu. Genetske promjene su vrlo kompleksne i uključuju multiple lokuse susceptibilnosti, od kojih su neki zajednički za oba tipa bolesti, a neki se razlikuju. Genetski čimbenici imaju dominantniju ulogu u razvoju Crohnove bolesti (Shanahan, 2001, Vermeire i Rutgeerts, 2005). Regija humanoga genoma koja je povezana s razvojem Crohnove bolesti je IBD1 lokus 16. kromosoma (Ahmad i sur., 2001), u kojem su identificirane promjene gena NOD2/CARD15, a povezane su s nastankom Crohnove bolesti (Vermeire i Rutgeerts, 2005). NOD proteini su citosolni receptori za patogene bakterijske signale, a NOD2 se nalazi u monocitima i aktivira nuklearni faktor κ B (NF- κ B), koji je uključen u imunološki posredovan upalni odgovor (Van Heel i sur., 2001, Mahida i Johal, 2001). NF- κ B je povišen u prisustvu Crohnove bolesti, isto kao i mnogobrojni upalni citokini čija transkripcija je posredovana NF- κ B. Neki od njih su TNF- α te interleukini IL-1, IL-6 i IL-12. Budući da je NF- κ B posljednji zajednički put za te sve upalne signale, njegova inhibicija je meta djelovanja medicinske terapije (Jobin i Sartor, 2000). NOD2 gen prepoznaje bakterijski muramildipeptid te stimulira izlučivanje antimikrobnih peptida koji štite domaćina od patogenih bakterija.

Posljedica mutacije NOD2 gena je pogrešno prepoznavanje crijevne mikrobiote, neadekvatan imunološki odgovor i razvijanje upale. Još jedna uloga gena kod nastajanja upalnih bolesti crijeva je njihova mogućnost interferiranja s metaboliziranjem lijekova, stoga se danas pomno istražuje farmakogenetika kortikosteroida i infliksimaba, najčešće korištenih terapija. Zbog svega navedenog smatra se kako bi genetski markeri u budućnosti mogli biti uključeni u dijagnosticiranje upalnih bolesti crijeva (Vermeire i Rutgeerts, 2005).

2.2.3.2. Okolišni čimbenici

Osim što je i za okolišne čimbenike potvrđeno kako sudjeluju u razvoju upalnih bolesti crijeva, u posljednje vrijeme se pretpostavlja kako je za to odgovorna interakcija između genetskih i okolišnih čimbenika. Jedna je od pretpostavki kako okolišni čimbenici vrše epigenetske modifikacije zbog kojih se uključuju razni nefunkcionalni metabolički putevi koji imaju utjecaj na imunološki sustav. U suprotnosti, genetski čimbenici mogu imati utjecaj na promjenu mikrookoliša, kao što je sastav mikrobioma crijeva (Scharl i Rogler, 2012).

Najvažniji okolišni čimbenici koji mogu utjecati na devijaciju imunološkog sustava sluznice i mikrobiote crijeva su poboljšana higijena, konzumacija sterilne i nefermentirane hrane, cijepljenje te dob u kojoj je čovjek izložen intestinalnim patogenima (Shanahan, 2002). Pušenje je čimbenik koji utječe na fenotip bolesti i poznato je kako ima suprotno djelovanje na dva oblika upalnih bolesti crijeva. U mnogim istraživanjima primijećeno je kako većina nepušača boluje od ulceroznog koltisa, dok su pušači najčešće bili bolesnici s Crohnovom bolešću (Lindberg i sur., 1988). Pretpostavlja se kako je nikotin sastojak duhanskog dima odgovoran za mehanizme utjecaja na upalne bolesti crijeva, koji i dalje nisu u potpunosti razjašnjeni (Srivastava i sur., 1991).

2.2.3.3. Mikrobiološki čimbenici

Gen NOD2 uzrokuje imunološku reakciju prepoznavanjem peptidoglikanske ovojnice gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija, stoga njegove mutacije imaju značajan utjecaj i na sastav mikrobiote. Kod bolesnika s dijagnozom upalnih bolesti crijeva zbog te mutacije dolazi do disbioze i smanjene α raznolikosti crijevne mikrobiote (Stappenbeck i sur., 2002, Swidsinski i sur., 2002). Najčešće je prisutan povišen broj bakterijskih vrsta s upalnim djelovanjem, kao što su *Escherichia* i *Fusobacterium*, dok je smanjen broj protuupalnih vrsta *Faecalibacterium* i *Roseburia* (Gevers i sur., 2014). Osim što je kod osoba oboljelih od Crohnove bolesti dokazana smanjena α raznolikost crijevne mikrobiote u usporedbi sa zdravim osobama, razlike su prisutne i unutar bolesnika jer se sa sastav mikrobiote mijenja ovisno o dijelu više ili manje upalom zahvaćenog područja (Manichanh i sur., 2006).

Do pojave upalnih bolesti crijeva može doći i zbog poremećene regulacije imunološkog sustava sluznice crijeva. U bolesnika je zabilježena imunološka reakcija na komenzalne bakterije u crijevima, što se javlja kao posljedica sekrecije antitijela imunoglobulina G i mukoznih T-stanica (Strober i sur., 2007, Macpherson i sur., 1996, Pirzer i sur., 1991).

2.2.4. Klinička slika

Klinička slika upalnih bolesti crijeva primarno ovisi o tome je li bolest u aktivnoj fazi ili remisiji (Mijandrušić-Sinčić, 2014).

2.2.4.1. *Klinička slika Crohnove bolesti*

Kod Crohnove bolesti klinička slika ovisi o fenotipu bolesti, ekstenziji upalnih promjena te mogućoj pojavi izvancrijevnih komplikacija. Ako je Crohnova bolest u aktivnoj fazi, javlja se abdominalna bol, proljev, vrućica i krvarenje, dok je perianalna bolest prisutna u trećine bolesnika. Zbog smanjenog unosa hrane i malapsorpcije hranjivih tvari dolazi do deficita vitamina i minerala, pojave anemije i hipoalbuminemije, a kod mnogih dolazi i do gubitka tjelesne mase (Mijandrušić-Sinčić, 2014). Specifičnost Crohnove bolesti je transmuralnost, odnosno zahvaćenost cijele širine stijenke crijeva upalnim promjenama, dok je upala kod ulceroznog kolitisa ograničena samo na sluznicu debelog crijeva. Intestinalne komplikacije Crohnove bolesti koje su posljedica transmuralnosti uključuju fistule, fibrostenotičke ili upalne strukture i intraabdominalne apscese. Može doći do suženja crijeva i fistuliranja kroz stijenku crijeva u susjedne organe (Vucelić, 2002).

2.2.4.2. *Klinička slika ulceroznog kolitisa*

Simptomi ulceroznog kolitisa primarno ovise o proširenosti bolesti u debelom crijevu i intenzitetu upale sluznice debelog crijeva. Glavne karakteristike bolesti su abdominalna bol te rektalno krvarenje praćeno proljevastim i krvavim stolicama (Vucelić, 2002). U težih oblika bolesti se zbog napetosti upaljene stijenke javljaju jaki i grčeviti bolovi. Većina oboljelih od ulceroznog kolitisa pati od anemije zbog krvarenja, dok je samo kod nekih prisutna i hipoalbuminemija koja nastaje kao posljedica povećanog gubitka proteina, hiperkatabolizma i smanjene sinteze albumina. Isto kao i kod Crohnove bolesti, oboljeli od ulceroznog kolitisa imaju manjak vitamina i minerala, ali u manjem postotku (Mijandrušić-Sinčić, 2014). Klinički simptomi kod djece su zastoj u rastu, zakašnjeni pubertet i nejasni povremeni febriliteti (Vucelić, 2002).

2.2.5. Dijagnoza

Dijagnoza upalnih bolesti crijeva rezultat je ukupne analize kliničke slike i dijagnostičkih pretraga. Pretrage koje se vrše u rutinskoj dnevnoj dijagnostici su laboratorijske, endoskopske i radiološke pretrage te patohistološka analiza bioptičkog ili kirurškog materijala (Vucelić i Čuković-Čavka, 2006). Kod dijagnosticiranja Crohnove bolesti vrše se endoskopski pregledi – kolonoskopija s ileoskopijom, ezofagogastroduodenoskopija s biopsijama sluznice za patohistološku analizu. Osim toga, uzima se anamneza te se naprave klinički pregled osobe i pregled tankog crijeva (rtg-pasaža ili MR-enterografija). U iznimnim slučajevima rade se endoskopija videokapsulom i enteroskopija. Kako bi se otkrile ektramuralne komplikacije Crohnove bolesti, moguće je napraviti i ultrazvuk, CT ili MR abdomena i male zdjelice (Mijandrušić-Sinčić, 2014).

2.2.6. Liječenje

Osnovni cilj liječenja upalnih bolesti crijeva je kontrola simptoma i uvođenje bolesti u kliničku remisiju (Vucelić i sur, 2013). Terapija ovisi o fenotipu i težini kliničke slike bolesti te ranijem odgovoru na terapiju, a uvodi se stupnjevito (Mijandrušić-Sinčić, 2014). Donedavno najkorišteniji lijekovi bili su aminosalicilati, kortikosteroidi, imunomodulatori i antibiotici, ali u zadnje vrijeme sve više se uvodi biološka terapija, koja se u mnogim slučajevima pokazala kao vrlo učinkovita (Vucelić i Čuković-Čavka, 2006).

2.3. BIOLOŠKA TERAPIJA

Nova saznanja o upalnim bolestima crijeva dovela su do razvoja specifične vrste terapije biološkim lijekovima (Sandborn i Targan, 2002). Zbog genetske podloge bolesti te imunološki posredovanih promjena koje dovode do upale, nastali su lijekovi usmjereni na aktivnost citokina i drugih molekula koje sudjeluju u upalnim procesima u crijevu (Vucelić i Čuković-Čavka, 2006). Biološkom terapijom po prvi puta se mijenja prirodni tijek bolesti te se postiže dugotrajna remisija bez potrebe za kortikosteroidima. Preveniraju se progresivno oštećenje tkiva, što posljedično umanjuje potrebu za kirurškim intervencijama i hospitalizacijama. Dugotrajna remisija je kombinacija endoskopske remisije, niskog C – reaktivnog proteina te hemoglobina u referentnom intervalu uz kliničku remisiju (Vucelić i sur., 2013).

Biološki lijekovi djeluju selektivno na određenu molekulu ili signalni put, a cilj im je ispraviti neravnotežu između proinflamatornih i antiinflamatornih medijatora. Prvi su razvijeni antagonisti čimbenika nekroze tumora (anti-TNF- α) koji su značajno poboljšali liječenje.

Dvije su podskupine tih lijekova: solubilni receptori (etanercept, onercept i pegsunercept) i monoklonalna TNF- α antitijela (infliksimab i adalimumab). U Hrvatskoj su najčešće korišteni registrirani biološki lijekovi za liječenje upalnih bolesti crijeva, infliksimab i adalimumab, a nalaze se na listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (Marušić i Mihaljević, 2013).

2.3.1. Čimbenik nekroze tumora

Otkrićem terapije na bazi monoklonalnih TNF- α antitijela potvrđena je dogma kako je TNF- α najveći uzrok patofiziološkog razvoja bolesti (Levin i sur., 2016). Čimbenik nekroze tumora (TNF- α) homotrimerični je proupalni citokin s nizom imunomodulacijskih učinaka, a najvećim dijelom ga izlučuju upalne stanice monociti-makrofagi i T limfociti (Csontos i sur., 2016). TNF- α pojačava sekreciju drugih proinflammatoryh citokina, kao što su IL-1, IL-6 i IL-8, stimulira molekule MHC II i receptore za IL-2 na limfocitima, inducira citotoksične limfocite te aktivira neutrofilne leukocite. Zbog svega navedenog njegov osnovni mehanizam djelovanja teško je odrediti (Marušić i Mihaljević, 2013). Kod osoba oboljelih od upalnih bolesti crijeva mogu se naći povišene koncentracije TNF- α u stolici, sluznici crijeva i krvi (Ford i sur., 2011). U tom slučaju ne dolazi do apoptoze T limfocita, što posljedično dovodi do njihovog nekontroliranog širenja u lamini proprije te pridonosi kroničnoj upali i disfunkciji sluznice crijeva (Marušić i Mihaljević, 2013).

2.3.2. Djelovanje biološke terapije

Anti-TNF- α terapija kod upalnih bolesti crijeva na više načina utječe na potpuni klinički, biokemijski i endoskopski odgovor. Jedan od dokazanih mehanizama je indukcija apoptoze T stanica unutar 24 sata od aplikacije infliksimaba, najkorištenije terapije, što je dokazano endoskopijom i biopsijom tkiva. Malo je dokaza o tome kako je apoptoza T stanica uzrokovana direktnim vezanjem anti-TNF molekula na mTNF dio aktiviranih T stanica, pa se smatra kako anti-TNF molekule ometaju anti-apoptotske signale na monocitima putem TNFR-II eksprimiranog na T stanicama lamine proprije. Na ovom principu djeluju infliksimab, adalimumab i certolizumab (Van den Brande i sur., 2007, Atreya i sur., 2011). Drugi mehanizam je indukcija M2 tipa makrofaga odgovornih za cijeljenje rana kao posljedica tretmana infliksimabom. Taj mehanizam specifičan je za anti-TNF molekule koje sadrže Fc regiju. Infliksimab i adalimumab mogu inducirati M2 makrofage *in vitro* te *in vivo*, što značajno doprinosi potpunom cijeljenju sluznice crijeva (Vos i sur., 2011).

2.3.3. Infliksimab

Infliksimab je genetički konstruirano kimerično IgG1 monoklonalno antitijelo koje sadrži otprilike 75% ljudske i 25% mišje komponente proteina. Neutralizira aktivnost TNF- α vezanjem na njegov topljivi i transmembranski oblik što dovodi do inhibicije vezanja na receptore TNF- α (Sandborn i Targan, 2002). Zbog svoje bivalentne prirode infliksimab formira komplekse s TNF- α koji je trimerične strukture (Kohn i sur., 2005). Infliksimab se aplicira intravenozno u dozi od 5 miligrama po kilogramu tjelesne mase bolesnika, u intervalima od 6 do 8 tjedana, u bolničkim uvjetima. Ne može se aplicirati oralno jer probavni sustav neutralizira njegovo djelovanje. Obujam raspodjele infliksimaba je 3-5 litara, a u stacionarnom stanju nalazi se unutar žila te se razdjeljuje u malim količinama u tkiva zahvaćena upalom. Metabolizam lijeka u korelaciji je s albuminom u serumu; što su više vrijednosti albumina, veća je i koncentracija lijeka te se na taj način produljuje poluvrijeme izlučivanja lijeka (Nestorov, 2005, Fasanmade i sur., 2010). U većini slučajeva infliksimab se dobro podnosi, ali kod manjeg broja oboljelih mogu se razviti nuspojave koje uključuju teške infekcije, lupoidni sindrom, akutnu infuzijsku reakciju, odgođenu preosjetljivost, demijelinizirajuće bolesti, zatajenje srca, povećani rizik za limfom te smrt (Sands i sur., 2004). Prvi uspješan tretman infliksimabom zabilježen je 1993. godine u osobe oboljele od Crohnove bolesti. Nakon toga infliksimab je uveden u kliničko liječenje te je došlo do razvoja i drugih anti-TNF terapija kojima je cilj bio ispraviti mane infliksimaba (Levin i sur., 2016).

2.4. NUTRITIVNI STATUS BOLESNIKA S UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA

2.4.1. Nutritivni status bolesnika koji ne primaju biološku terapiju

Sastav tijela osoba oboljelih od upalnih bolesti crijeva dokazano je izmijenjen u odnosu na zdravu populaciju, a razloga zbog kojih do toga dolazi je više. Aktivna bolest primarno podrazumijeva upalne promjene u crijevnom epitelu, zbog čega dolazi do malapsorpcije nutrijenata (Warne, 2003).

2.4.1.1. Malnutricija

Kod osoba oboljelih od upalnih bolesti crijeva često se javlja malnutricija kao posljedica smanjenog unosa hrane. Do toga dolazi zbog simptoma bolesti i činjenice da bolest pogađa probavni sustav, ali i hospitalizacije te dugotrajnih restriktivnih dijeta (Lucendo i Rezende, 2009). Pogoršanjem simptoma bolesti u vidu teških abdominalnih bolova te povišenih razina medijatora upale mogu nastupiti anoreksija i kaheksija (Warne, 2003). Osim toga, kod uzimanja određenih terapija moguće su nuspojave kojima se zatim dodatno pogoršava nutritivni status bolesnika (Montgomery i sur., 2015). Gubitku tjelesne mase značajno doprinose i povećane nutritivne potrebe kao posljedica upalnih aktivnosti i komplikacija bolesti (O'Sullivan i O'Morain, 2006). Dakle, gubitak tjelesne mase, nizak indeks tjelesne mase i proteinsko-energetska malnutricija karakteristike su bolesnika s upalnim bolestima crijeva, posebice hospitaliziranih (Pirlich i sur., 2003). Kao posljedica malnutricije u nekim slučajevima javlja se i sarkopenija. Manjak mišićne mase povezuje se sa smanjenom gustoćom kostiju, povećanim morbiditetom, gubitkom mišićne snage te povećanim rizikom za razvoj infekcija i ostalih komplikacija (Gong i sur., 2015, Bryant i sur., 2015).

2.4.1.2. Potrošnja energije u mirovanju

Do sada nije bila zabilježena razlika u potrošnji energije u mirovanju kod bolesnika oboljelih od upalnih bolesti crijeva i zdravih osoba. S druge strane, dobivene su značajne razlike u potrošnji energije u mirovanju između pacijenata s normalnom tjelesnom masom i pacijenata s premalom tjelesnom masom. Primjerice, pacijenti s tjelesnom masom manjom od 90% od idealne tjelesne mase imaju veće vrijednosti potrošnje energije u mirovanju od onih koji imaju tjelesnu masu višu od 90% od idealne tjelesne mase (Barot i sur., 1981).

2.4.1.3. Mikronutrijenti u deficitu

Vrsta deficita mikronutrijenata kod oboljelih od upalnih bolesti crijeva ovisi o čimbenicima kao što su lokalizacija, proširenost i aktivnost bolesti, nutritivna potpora te korišteni lijekovi. Kod osoba oboljelih od upalnih bolesti crijeva najčešće je prisutan deficit željeza, kalcija, selena, cinka, magnezija, folne kiseline, te vitamina B₁₂, A, D i K. Manjak selena, cinka i magnezija rezultat je nedostatnog prehranbenog unosa i učestalih proljeva. U skoro 90% bolesnika prisutan je manjak vitamina A kao rezultat nedostatnog unosa, preniskog indeksa tjelesne mase i premalo masnog tkiva. Vitamin K je također kritičan mikronutrijent u osoba oboljelih od upalnih bolesti crijeva zbog toga što njegov najveći dio nastaje metabolizmom crijevne mikrobiote (Weisshof i Chermesh, 2015, Hwang i sur., 2012).

Anemija je česti problem koji se javlja u bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Prevalencija je do 70% kod pedijatrijskih pacijenata i 50% kod odraslih pacijenata. Do pojave anemije dolazi zbog deficita željeza, vitamina B₁₂ i folne kiseline, krvarenja crijevnih lezija, operativnih zahvata, sistemske upale te interakcije s lijekovima (Dignass i sur., 2015).

2.4.2. Nutritivni status bolesnika pod utjecajem biološke terapije

Biološka terapija značajno je promijenila liječenje upalnih bolesti crijeva blokiranjem djelovanja upalnog citokina TNF- α . Anti-TNF- α terapija stanje upale drži pod kontrolom te potiče remisiju, a nakon intervencije u mnogih je pacijenata zabilježen nutritivni oporavak. Primjenom biološke terapije dolazi do blokiranja lipolitičkog i proteolitičkog učinka upalnih citokina te posljedično povećanja tjelesne mase, masnog i bezmasnog tkiva bolesnika. Poboljšana je i apsorpcija nutrijenata iz hrane zbog djelovanja terapije na obnavljanje crijevne sluznice. Kako se aktivnost bolesti smanjuje, tako se bolesnicima vraća apetit te su više tjelesno aktivni, što može utjecati na povećan unos hrane. Osim toga, biološka terapija se povezuje i sa promjenama u metaboličkom profilu (hipertrigliceridemija, promjena omjera HDL-a i LDL-a) te povećanjem visceralnog masnog tkiva (Bryant i sur., 2013, Csontos i sur., 2016).

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. ISPITANICI

Provedeno istraživanje obuhvatilo je 74 ambulantna pacijenta Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju te Odjela za kliničku prehranu. Dijagnoza tih ispitanika je upalna bolest crijeva, preciznije Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis. Temeljni uključeni kriterij za kreiranje uzorka bolesnika odnosi se na terapiju kojom se liječe, a svi bolesnici su primali terapiju biološkim lijekovima. Cilj ovoga rada bio je odrediti sastav tijela ispitanika te potrošnju energije u mirovanju. Od ukupnog broja ispitanika, 52 je činilo skupinu s dijagnozom Crohnove bolesti, dok je preostalih 22 ispitanika oboljelo od ulceroznog kolitisa. Raspon godina ispitanika bio je od 18 do 69 te su bila uključena oba spola s približno jednakim brojem od 35 žena i 39 muškaraca. Ispitanici su prije podvrgavanja mjerenjima potrebnim za istraživanje bili upoznati s načinom rada te su im detaljno pojašnjeni rezultati mjerenja.

3.2. METODE RADA

3.2.1. Antropometrijske metode

U istraživanju su korišteni podaci o dobi bolesnika, izmjerena im je tjelesna masa i visina, određen im je tip tijela s obzirom na tjelesnu aktivnost te su ti podaci uneseni u Tanita BC-420MA uređaj za mjerenje sastava tijela.

3.2.2. Metoda bioelektrične impedancije (BIA)

BIA se koristi za određivanje sastava tijela ispitanika mjerenjem bioelektrične impedancije u tijelu, a u ovom istraživanju korišten je uređaj Tanita BC-420MA.

Princip mjerenja zasniva se na puštanju električne struje kroz elektrode koja zatim prolazi kroz tijelo. Masno tkivo slabo provodi električnu struju, dok ona vrlo lako prolazi kroz vodu, koju većinom možemo naći u mišićima. Stupanj otpora prolaska električne struje kroz materiju naziva se električni otpor te se postotak masne i ostalih tjelesnih komponenti može dobiti kroz mjerenje tog otpora. Ovaj uređaj mjeri sastav tijela koristeći konstantan izvor električne struje visoke frekvencije (50 kHz, 90 μ A). Postavljeno je 8 elektroda tako da se od njih električna struja isporučuje na vrhovima prstiju oba stopala, a napon se mjeri na petama oba stopala. Struja teče u onaj dio tijela koji se mjeri, a u ovom slučaju su to donji udovi, s obzirom na to da je riječ o inačici uređaja s elektrodama na postolju (Bal i sur., 2013).

Dobiveni podaci o sastavu tijela ispisuju se na papir za pisač, a uključuju tjelesnu masu u kilogramima, masnu masu u kilogramima i postotku, ukupnu bezmasnu masu u kilogramima, mišićnu masu u kilogramima, ukupnu vodu u tijelu u kilogramima i postotku, koštanu masu u kilogramima, vrijednost bazalnog metabolizma izračunatu unaprijed programiranom jednadžbom, metaboličku dob, visceralno masno tkivo, indeks tjelesne mase, idealnu tjelesnu masu te postotak pretilosti. Prikazani su i rasponi poželjnih vrijednosti za postotak masnog tkiva te masu masnog tkiva u kilogramima, a predloženi su različiti s obzirom na dob i spol ispitanika. Posljednje su prikazane lente sa simbolima rastućih vrijednosti za postotak masnog tkiva, indeks tjelesne mase, visceralno masno tkivo, mišićnu masu i bazalni metabolizam, tako da ispitanik vrlo jasno procjeni spada li u skupinu nedostatnih, poželjnih ili pretjeranih vrijednosti za navedene parametre. Na dnu ispisa je prikazana vrijednost impedancije u omima (Ω).

BIA uređajem izračunat je antropometrijski parametar indeks tjelesne mase, koji se računa prema jednadžbi:

$$ITM = \frac{TM}{TV^2}$$

gdje je:

ITM – indeks tjelesne mase (kg m^{-2})

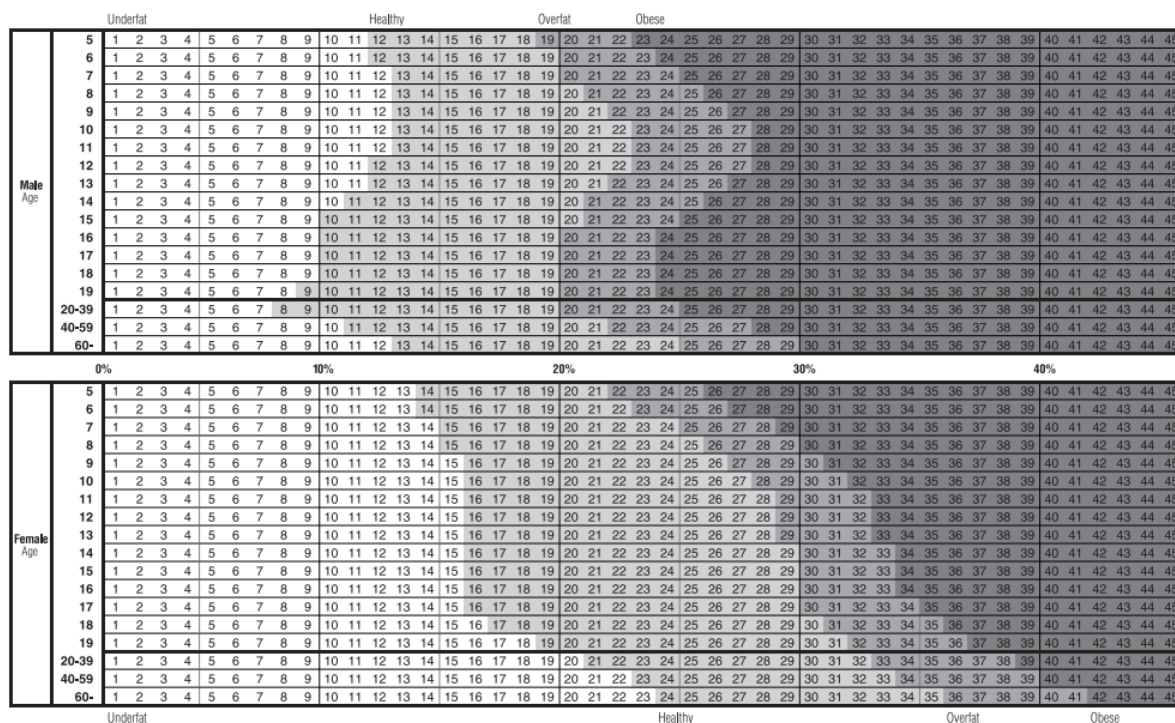
TM – tjelesna masa (kg)

TV – tjelesna visina (m)

Dobivena vrijednost uspoređuje se s onima iz tablice te se određuje stupanj uhranjenosti.

Tablica 1. Klasifikacija stupnja uhranjenosti prema indeksu tjelesne mase (WHO, 2000).

ITM (kg m ⁻²)	Klasifikacija
< 18,5	pothranjenost
18,5 - 24,9	normalna tjelesna masa
25,0 - 29,9	povišena tjelesna masa
	pretilost
30,0 - 34,9	1. stupanj
35,0 - 39,9	2. stupanj
≥ 40,0	3. stupanj



Copyright (C) 2004 TANITA Corporation. All Rights Reserved.

Slika 2. Raspon udjela masnog tkiva i njegova klasifikacija za muškarce i žene od dječje do odrasle dobi (McCarthy i sur., 2006, Gallagher i sur., 2000).

Na slici 2 može se vidjeti grafikon koji uređaj Tanita BC-420MA koristi pri određivanju statusa ispitanika prema udjelu masnog tkiva, a u korelaciji je s trenutnim smjernicama za indeks tjelesne mase (Gallagher i sur., 2000).

3.2.3. Indeks skeletnog mišićja

Sarkopenija, odnosno smanjena mišićna masa i snaga, pojam je koji se najčešće veže uz stariju dob. No, proučavanjem sastava tijela i drugih populacija utvrđeno je kako postoji još niz čimbenika koji mogu prouzročiti smanjenje mišićne mase (Bryant i sur., 2015). Jedan od zadataka ovog istraživanja bio je proučavanje sastava tijela bolesnika s upalnim bolestima crijeva koji se liječe biološkom terapijom, stoga je indeksom skeletnog mišićja (SMI, skeletal muscle index) napravljena procjena stanja mišićne mase oboljelih. Određivanje indeksa skeletnog mišićja relativno je nova metoda koja se koristi s ciljem stvaranja jasnije slike o sastavu tijela osobe.

Prvi je korak odrediti masu skeletnog mišićja (SMM) u kilogramima prema jednadžbi:

$$SMM=[(H^2/R \times 0,401)+(spol \times 3,825)+(dob \times -0,071)]+5,102$$

gdje je:

SMM - masa skeletnog mišićja (kg)

H - visina (cm)

R - otpor dobiven mjerenjem BIA aparatom pri 50 kHz (omi)

spol – muškarcima se pridružuje broj 1, a ženama broj 0

Nakon što se odredi SMM, dobiveni su svi potrebni podaci za izračunavanje SMI koji se izračunava prema jednadžbi:

$$SMI=[SMM/(H/100)^2]$$

gdje je:

SMI – indeks skeletnog mišićja (kg m^{-2})

SMM – masa skeletnog mišićja (kg)

H – visina (cm)

Dobivena vrijednost indeksa skeletnog mišićja zatim se za svaku osobu uspoređuje s graničnim vrijednostima iz tablice te se očitava stupanj sarkopenije ili se utvrđuje normalna masa skeletnog mišićja.

Tablica 2. Klasifikacija stupnja sarkopenije (Cruz-Jentoft i sur., 2010).

	muškarci	žene
teška sarkopenija	$\leq 8,5 \text{ kg m}^{-2}$	$\leq 5,75 \text{ kg m}^{-2}$
umjerena sarkopenija	$8,51 - 10,75 \text{ kg m}^{-2}$	$5,76 - 6,75 \text{ kg m}^{-2}$
normalna mišićna masa	$\geq 10,76 \text{ kg m}^{-2}$	$\geq 6,76 \text{ kg m}^{-2}$

3.2.4. Metoda indirektno kalorimetrije

Težište ovog istraživanja temelji se na određivanju potrošnje energije u mirovanju bolesnika, a za to se koristila metoda indirektno kalorimetrije.

Mjerenje se izvodi u ležećem položaju i budnom stanju. Bolesnik treba mirovati barem 15 minuta te nije dozvoljeno jesti barem 5 sati prije mjerenja, a tjelesna aktivnost nije poželjna. U računalu se unose potrebni podaci koji uključuju dob, spol, tjelesnu visinu i tjelesnu masu, stupanj tjelesne aktivnosti te informacija o navici pušenja. Zatim se na glavu postavlja silikonska maska, tako da prekrije usta i nos dijelom koji je spojen na aparat za mjerenje. Nakon što su izvršene pripreme, pokreće se mjerenje i bilježi se disanje osobe, koje mora biti ujednačene i uobičajene brzine za osobu u mirovanju. Dijagnostički uređaj korišten za ovo mjerenje bio je Cosmed Quark RMR koji koristi najsuvremeniju metodu mjerenja potrošnje energije u mirovanju. Vršiti se na neinvazivan način, putem mjerenja potrošnje kisika i otpuštanja ugljikovog dioksida. Aparat sadrži analizatore spomenutih plinova i mjerač protoka zraka koji prati ostale ventilacijske parametre. Napredovanjem mjerenja mijenjaju se rezultati, a svaka promjena je zabilježena i prikazana na spojenom monitoru. Ukoliko mjerenje teče bez zabilježenih pogrešaka, dovoljno je vršiti ga 15-20 minuta, a nakon što je završeno na monitoru su prikazani konačni rezultati (Vandarakis i sur., 2013).

Najvažniji podaci su rezultati predviđene i izmjerene potrošnje energije u mirovanju u kilokalorijama te prikaz potrošnje supstrata, ugljikohidrata i masti, u postocima.

3.2.5. Laboratorijski parametri

Osim mjerenja sastava tijela i bazalnog metabolizma, za ovu skupinu ispitanika značajne su i serumske vrijednosti C – reaktivnog proteina (CRP), koji je indikator upale, željeza kao kritičnog mikronutrijenta bolesnika oboljelih od upalnih bolesti crijeva te hemoglobina. Podaci su uzeti iz nalaza koji nisu stariji od 6 mjeseci.

CRP se u normalnim okolnostima proizvodi u malim količinama ($< 1 \text{ mg L}^{-1}$), ali u prisutnosti upale hepatociti pod utjecajem IL-6, TNF- α i IL-1 β povećavaju njegovu proizvodnju. Ako koncentracija CRP-a iznosi do otprilike 40 mg L^{-1} , radi se o blagoj upali, a ako je riječ o težem obliku, onda ona može iznositi i do 400 mg L^{-1} (Vermeire i Rutgeerts, 2005).

3.2.6. Obrada podataka

Po završetku istraživanja napravljena je statistička analiza prikupljenih podataka Microsoft Office Excel 2010 alatom. Korišteni su osnovni elementi deskriptivne statistike, studentov t-test za određivanje značajnosti razlike između aritmetičkih sredina dva nezavisna uzorka te hi-kvadrat test kod utvrđivanja razlike uzoraka u opaženim svojstvima.

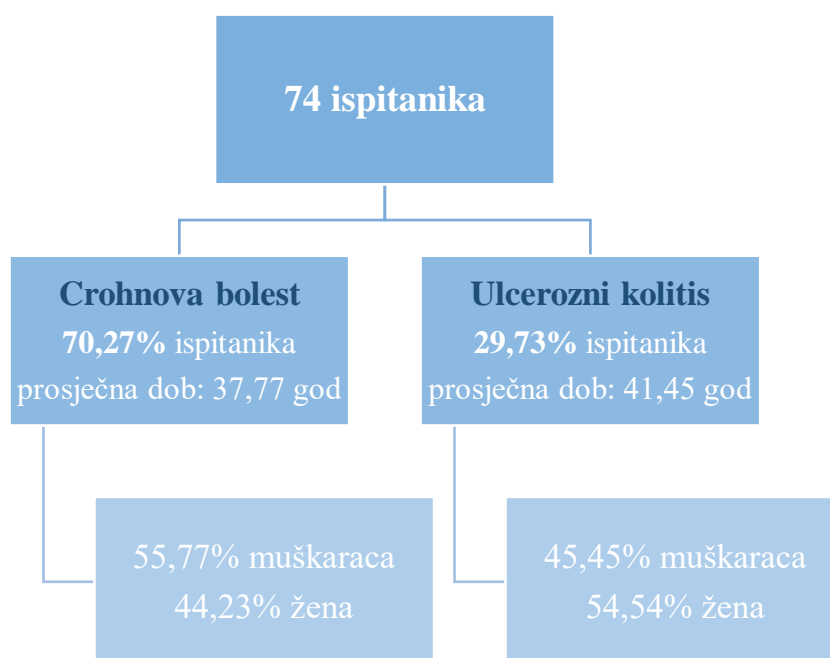
4. REZULTATI I RASPRAVA

Ovaj rad temelji se na istraživanju u koje su uključena 74 ambulanta bolesnika s dijagnozom upalnih bolesti crijeva. Od toga 52 ispitanika boluje od Crohnove bolesti, dok preostalih 22 ispitanika čini skupinu bolesnika s ulceroznim kolitisom, a svi se liječe biološkom terapijom. Svi ispitanici podvrgnuti su antropometrijskim mjerenjima u svrhu procjene sastava tijela te mjerenju potrošnje energije u mirovanju metodom indirektno kalorimetrije.

4.1. ANTROPOMETRIJSKE METODE

Ispitanicima su određeni antropometrijski parametri dob, spol i tjelesna visina.

Uzorak ispitanika činilo je ukupno 74 bolesnika, od toga 39 muškaraca (52,7%) i 35 žena (47,3%). Prosječna dob svih ispitanika iznosila je $38,86 \pm 10,45$ godina, pri čemu se raspon godina kretao od 18 do 69 godina. Skupinu s dijagnozom Crohnove bolesti činilo je 52 ispitanika s rasponom godina između 19 i 62 godine. Oboljelih od ulceroznog kolitisa bilo je 22, a raspon godina kretao se od 18 do 69 godina.



Slika 3. Podjela ispitanika u podskupine prema vrsti bolesti te zastupljenost određenog spola u svakoj podskupini.

Iz navedenih podataka vidljivo je kako je u ovoj skupini bolesnika oboljelih od upalnih bolesti crijeva prevladavala Crohnova bolest nad ulceroznim kolitisom.

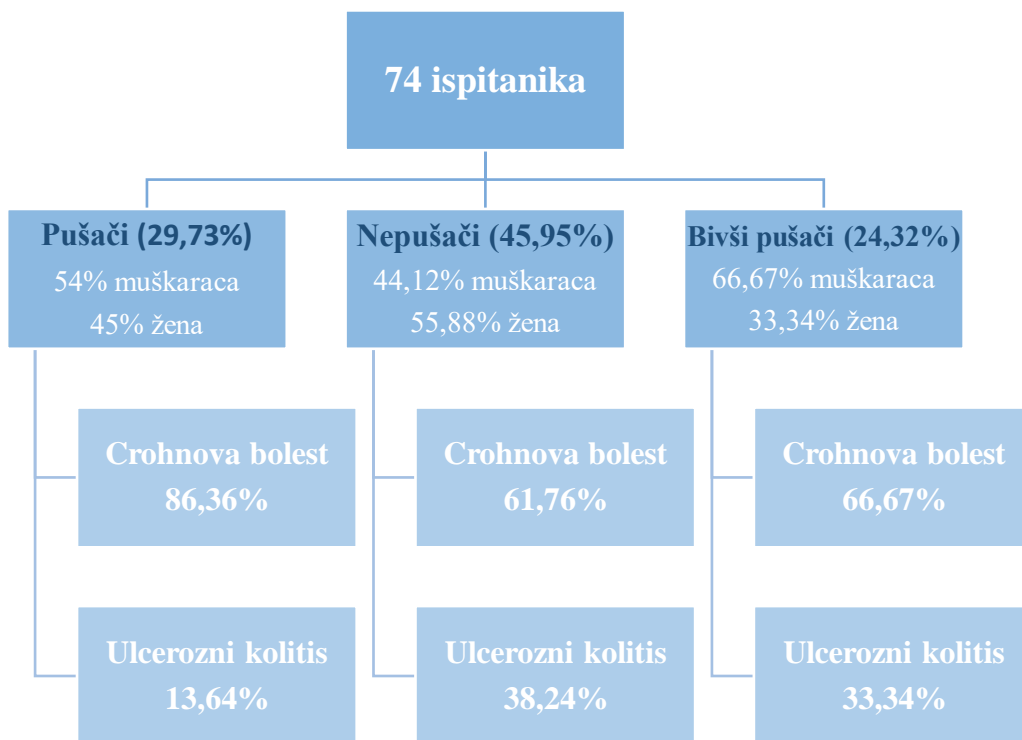
Incidencija upalnih bolesti crijeva razlikuje se u cijelome svijetu. U području Europe zabilježeno je 0,6 do 24,3 slučajeva ulceroznog kolitisa na 100 000 osoba, a učestalost Crohnove bolesti iznosi 0,3 do 12,7 na 100 000 osoba (Molodecky i sur., 2012). Iako su upalne bolesti crijeva češća pojava u industrijaliziranim zemljama, u istraživanjima provedenim u Hrvatskoj i Mađarskoj 2004. i 2006. godine uočeno je povećanje incidencije upalnih bolesti crijeva, s rezultatima sličnim onima u zemljama zapadne Europe (Lakatos i sur., 2004, Mijandrušić-Sinčić i sur., 2006).

U ovom istraživanju broj žena i muškaraca oboljelih od upalnih bolesti crijeva je približno jednak, a kod njihove raspodjele u podskupine bolesti, uočen je veći broj muškaraca u skupini bolesnika s Crohnovom bolesti i veći broj žena u skupini oboljelih od ulceroznog kolitisa. Bolesnici su prosječno bili srednje životne dobi.

Ako se upalne bolesti crijeva dijagnosticiraju u odrasloj dobi, onda je to prije dvadesete godine života kod otprilike 25% oboljelih (Baldassano i Piccoli, 1999). Pojavnost upalnih bolesti crijeva u dječjoj dobi je otprilike 4% prije pete godine života i 18% kod djece mlađe od 10 godina, a vrhunac se doseže u adolescenciji (Abramson i sur., 2010).

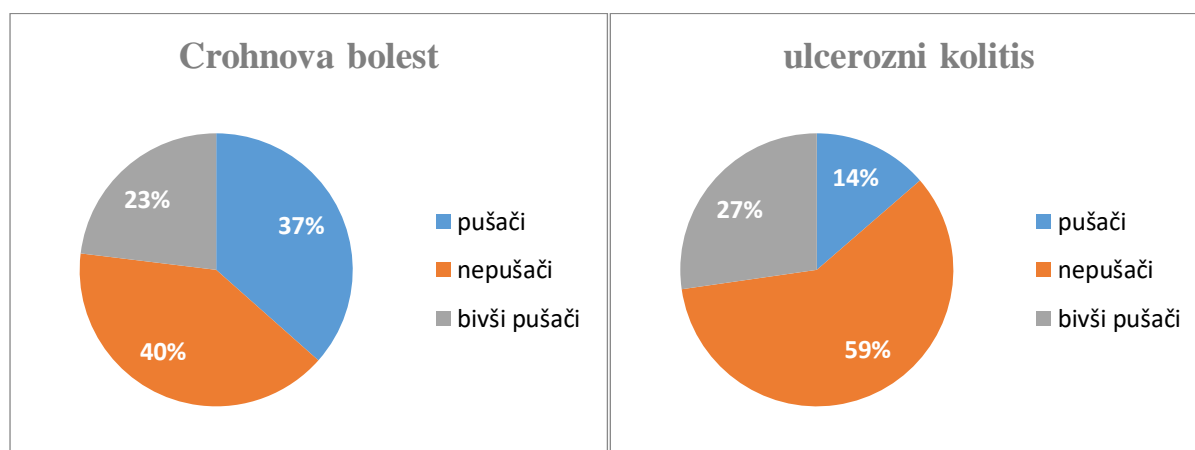
4.2. PUŠENJE I UPALNE BOLESTI CRIJEVA

Ispitanici su podijeljeni i prema informaciji o pušenju na pušače, nepušače i bivše pušače. Skupinu pušača činile su 22 osobe prosječne dobi od $39,59 \pm 7,92$ godine. Oboljelih od Crohnove bolesti u ovoj skupini je bilo 19, dok su samo 3 osobe oboljele od ulceroznog kolitisa. Nešto manje bilo je bivših pušača, 18, a prosjek godina iznosio je $45,5 \pm 9,06$. Crohnovu bolest imalo je 12 bivših pušača, a ulcerozni kolitis njih 6. Nepušači su činili najveću skupinu od 34 ispitanika, najmanje prosječne dobi od $34,88 \pm 10,93$ godine. Bolesnika s dijagnozom Crohnove bolesti iz ove skupine je bilo 21, dok je ostalih 13 ispitanika bolovalo od ulceroznog kolitisa.



Slika 4. Podjela ispitanika u podskupine prema navici pušenja te zastupljenost Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa u svakoj podskupini.

Pušenje se prvi put povezuje s pojavnosću upalnih bolesti crijeva 1982. godine u radu Harriesa i suradnika. Iz dobivenih rezultata uočeno je različito djelovanje pušenja na dva podtipa bolesti - smatra se čimbenikom rizika za razvoj Crohnove bolesti, ali zaštitnim čimbenikom za pojavu ulceroznog kolitisa (Harries i sur., 1982).



Slika 5. Zastupljenost navike pušenja među ispitanicima podijeljenima po vrsti bolesti.

Najveći postotak oboljelih od ulceroznog kolitisa u ovome radu čine nepušači, dok je pušača najmanje. U skupini ispitanika s dijagnozom Crohnove bolesti također je najviše nepušača, ali je i broj pušača velik. Ako se u obzir uzme kako najveći broj ispitanika ne puši (45,95%), iz te skupine njih čak 38,24% ima ulcerozni kolitis, dok ga u skupini pušača ima tek 13,64% ispitanika.

Prestankom pušenja povećava se rizik za razvoj ulceroznog kolitisa te je on veći nego kod nepušača (Calkins, 1989). Rezultati ovog istraživanja ukazuju na to kako je u skupini bolesnika s ulceroznim kolitisom nepušača dvostruko više u odnosu na bivše pušače. Takav rezultat može biti povezan s činjenicom kako je u ukupnom broju ispitanika dvostruko veći broj nepušača s obzirom na broj bivših pušača.

Mehanizam kojim pušenje utječe na upalne bolesti crijeva slabo je istražen jer duhanski dim sadrži brojne komponente od kojih svaka ima svoj put djelovanja. Pretpostavka je kako nikotin ima pozitivan utjecaj na povećanje sinteze mucina, snižavanje ekspresije IL-8 i smanjenje proizvodnje TNF- α pomoću nikotin acetilkolin receptora (Sandborn, 1999). Zbog tih svojstava moguće je terapijski učinak transdermalnog nikotina i postizanje remisije kod umjerenog ulceroznog kolitisa, ali bez dugoročnog djelovanja (Finnie i sur., 1996, Zijlstra i sur., 1994). Kod Crohnove bolesti povećana koncentracija ugljikovog monoksida može pojačati poremećaj kapaciteta vazodilatacije kronično upaljenih žila, rezultirajući ishemijom, fibrozom i konstantnom ulceracijom (Hatoum i sur., 2003). Osim brojnih drugih negativnih učinaka pušenja na organizam, oni u vidu mučnina i glavobolja su najčešći kod pušača s upalnim bolestima crijeva i nadvladavaju klinički povoljne učinke. Pušenje se zato ne preporučuje kao terapija te pušače treba potaknuti na prestanak i nadomjestiti moguće povoljne učinke intenziviranjem medicinske terapije (Pullan i sur., 1994).

4.3. SASTAV TIJELA ISPITANIKA

Ovom metodom dobiveni su podaci o sastavu tijela svih ispitanika. Izdvojeni parametri su: podatak o tjelesnoj masi [TM (kg)], indeksu tjelesne mase [ITM (kg m^{-2})], udjelu masnog tkiva [MT (%)], visceralnom masnom tkivu (VMT) te mišićnoj masi [MM (kg)].

Tablica 3. Srednje vrijednosti i pripadajuće standardne devijacije parametara izmjerenih BIA uređajem unutar podskupina ispitanika.

	podjela prema vrsti bolesti		podjela prema spolu		podjela prema navici pušenja		
	Crohnova bolest (n=52)	ulcerozni kolitis (n=22)	muškarci (n=39)	žene (n=35)	pušači (n=22)	nepušači (n=34)	bivši pušači (n=18)
TM (kg)	73,46 ± 12,9	75,28 ± 13,79	83,67 ± 12,53	63,22 ± 8,61	74,22 ± 13,21	70,09 ± 10,99	81,1 ± 14,72
ITM (kg m^{-2})	23,85 ± 3,04	24,21 ± 3,42	25,21 ± 3,45	22,57 ± 2,62	24,36 ± 3,21	23,07 ± 3,0	25,13 ± 2,97
%MT	23,88 ± 7,32	25,92 ± 8,83	20,24 ± 6,2	29,22 ± 7,29	24,47 ± 8,18	23,69 ± 8,04	26,03 ± 6,76
VMT	5,65 ± 3,29	6,55 ± 3,86	7,49 ± 4,14	4,17 ± 2,44	5,91 ± 3,26	4,62 ± 3,1	8,39 ± 3,92
MM (kg)	52,76 ± 10,24	52,38 ± 10,99	62,47 ± 5,95	41,71 ± 2,12	52,8 ± 9,88	50,49 ± 10,24	56,55 ± 10,62

4.3.1. Tjelesna masa

Tjelesna masa svih ispitanika u prosjeku je iznosila $74 \pm 13,28$ kg. Osoba s najnižom TM od 47,6 kg bila je žena, dok je najvišu TM od 124,1 kg imao muškarac.

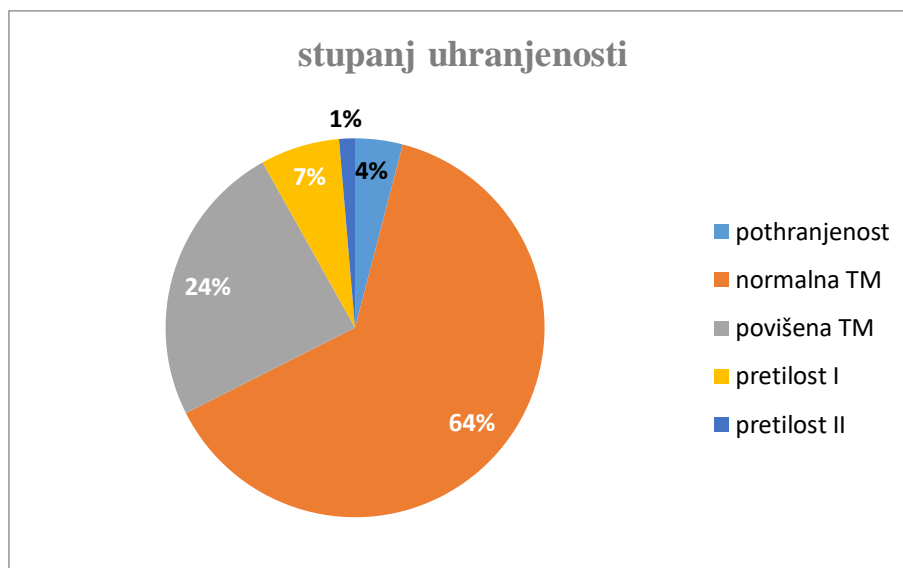
Prosječne vrijednosti tjelesne mase podskupina s obzirom na bolest statistički se ne razlikuju značajno. Predvidljiv podatak bio je statistički značajna razlika prosječnih TM muškaraca i žena. Usporedbom TM skupina ispitanika podijeljenih s obzirom na informaciju o pušenju dobiven je poredak u kojem su bivši pušači prosječno najviših TM, slijede ih pušači, a nepušači imaju prosječno najmanju TM. Statistički je značajna razlika u prosječnim TM nepušača i bivših pušača, što se može objasniti naglim porastom TM bivših pušača od trenutka prestanka pušenja.

Pušenje izaziva niz fizioloških promjena u tijelu, a jedna od njih u mnogim slučajevima uključuje i smanjenje TM zbog direktnog učinka nikotina na metabolizam masnog tkiva, preusmjerenjem zaliha iz masnih stanica (Carney i Goldberg, 1984). Dodatni mehanizmi kojima pušenje može sniziti tjelesnu masu kod pacijenata oboljelih od upalnih bolesti crijeva mogu biti povezani s apetitom i slabom kontrolom nad bolesti (Thomas i sur., 1998). No, prestanak pušenja najčešće rezultira većim unosom hrane i smanjenjem potrošnje energije u mirovanju, što posljedično dovodi do povećanja tjelesne mase (Moffatt i Owens, 1991).

U radu Biedermanna i suradnika iz 2013. godine promatran je utjecaj prestanka pušenja na sastav mikrobiote oboljelih od upalnih bolesti crijeva. Temeljem dva različita metodološka pristupa zaključeno je kako prestanak pušenja potiče značajne promjene u sastavu crijevne mikrobiote, pri čemu nisu bilježene promjene u prehrani. Rezultat je bio porast tjelesne mase ispitanika koji su prestali pušiti za 2,2 kilograma u prosjeku, a od bakterija su dominirale one koljena *Firmicutes* i *Actiobacteria*, dok su manji dio činile bakterije koljena *Bacteroidetes* (Biedermann i sur., 2013).

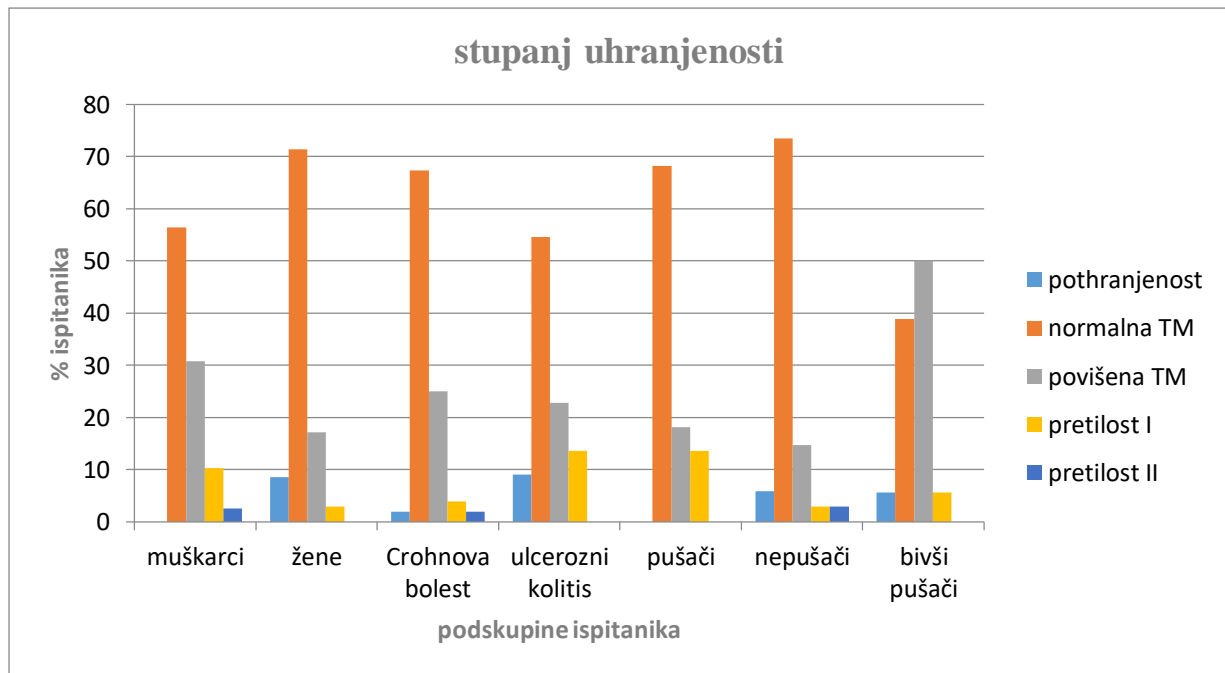
4.3.2. Indeks tjelesne mase

ITM je u prosjeku za sve ispitanike iznosio $23,96 \pm 3,17 \text{ kg m}^{-2}$. Najnižu vrijednost imala je žena sa 17 kg m^{-2} , a najvišu muškarac, što je iznosilo $38,3 \text{ kg m}^{-2}$.



Slika 6. Zastupljenosti pojedinog stupnja uhranjenosti među ispitanicima.

Prema podjeli iz tablice 1, od svih ispitanika njih troje bi se svrstalo u skupinu pothranjenih. Najveći dio od njih 47, što čini više od pola ispitanika, spada u kategoriju normalne tjelesne mase. U skupinu povišene tjelesne mase spada 18 ispitanika. Pretilost 1. stupnja karakteristika je 5 ispitanika, dok se pretilost 2. stupnja evidentirala u jednog ispitanika.



Slika 7. Grafički prikaz zastupljenosti pojedinog stupnja uhranjenosti prema indeksu tjelesne mase unutar podskupina ispitanika.

Na grafikonu sa slike 7 prikazani su udjeli zastupljenosti pojedinog stupnja uhranjenosti prema indeksu tjelesne mase u svakoj od podskupina. Vidljivo je kako u 6 od 7 podskupina dominira normalna TM, a jedina podskupina u kojoj najveći broj ispitanika ima povišenu TM je ona bivših pušača. Drugo mjesto u 6 od 7 podskupina zauzima povišena TM, dok je to kod bivših pušača normalna TM.

Poznato je kako je sastav tijela oboljelih od upalnih bolesti crijeva izmijenjen u odnosu na zdravu populaciju, a mehanizama putem kojih dolazi do toga je više. Primarno je to smanjen kalorijski unos zbog simptoma bolesti i posljedično manjka apetita (Bannerman i sur., 2001, Valentini i Schulzke, 2011) Zatim, dolazi do lučenja proupalnih citokina koji izazivaju promjene u metabolizmu energije, iskorištavaju se proteini te dolazi do promjene supstrata u metabolizmu energije (Gerasimidis i sur., 2011, Rocha i sur., 2008, Thayu i sur., 2010, Ma i sur., 2003).

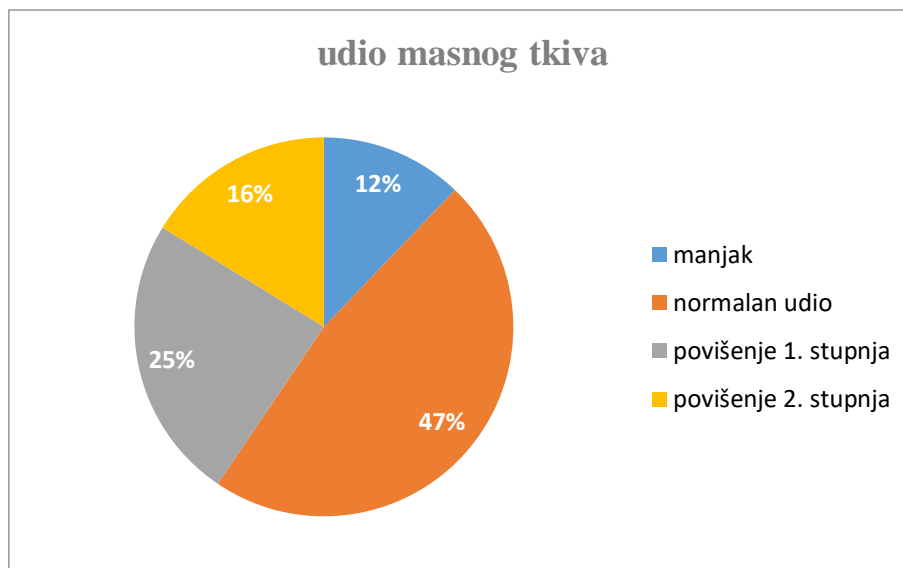
Smanjena tjelesna aktivnost također utječe na sastav tijela, a terapija glukokortikoidima može dovesti do gomilanja masnog tkiva i razgradnje nemasne mase (Ma i sur., 2003, Guerreiro i sur., 2007, Al-Jaouni i sur., 2002, Steiner i sur., 2011).

Prilikom procjene uhranjenosti pacijenata osim indeksa tjelesne mase koriste se i drugi parametri te se ne preporučuje njegovo razmatranje kao izoliranog parametra. Povećanje tjelesne mase javlja se kao rezultat liječenja pacijenata biološkom ili terapijom steroidima, stoga je potrebno obratiti pozornost na raspodjelu dobivenih kilograma, odnosno sastav tijela (Adams i sur., 2017). Nakupljanje masnog tkiva nepoželjna je manifestacija jer može imati ulogu u pojačanju upale zbog izlučivanja adipokina (citokini masnih stanica), samog odgovora adipocita na stres i stimulacije makrofaga (Ghigliotti i sur., 2014). Dakle, pretili pacijenti mogu imati izraženije simptome bolesti, teže perioperativne komplikacije i povećan broj hospitalizacija u odnosu na one normalne tjelesne mase (Blain i sur., 2002, Causey i sur., 2011). Isto tako, mogu imati smanjen odgovor na često korištene terapije, kao npr. biološku terapiju (Bhalme i sur., 2013). Osim što ispitanici svrstani pod pretile imaju povećan udio masnog tkiva, postoji i mogućnost prisustva sarkopenije, odnosno smanjene mišićne mase zbog kronične upale. Sarkopenijska pretilost je termin koji opisuje takvo stanje (Zalite i sur., 2015, Kim i Choi, 2015).

Sve ove činjenice upućuju na potrebu za povećanom pozornošću na sastav tijela oboljelih od upalnih bolesti crijeva, kako bi se odabrala optimalna metoda liječenja.

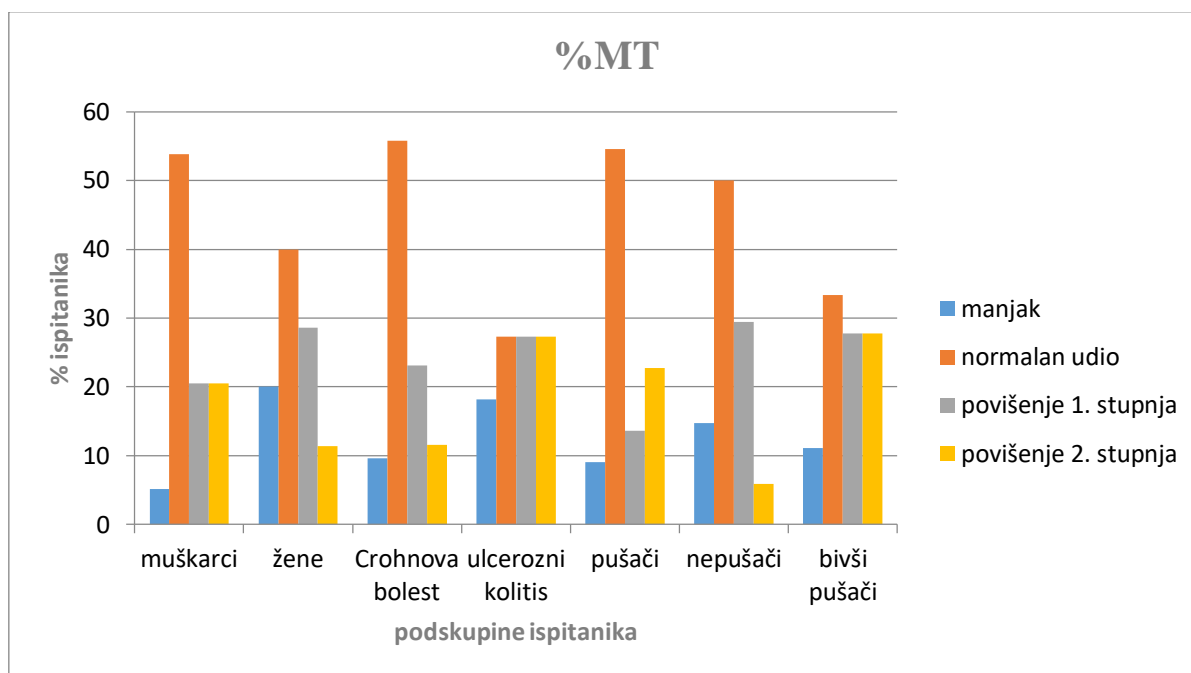
4.3.3. Udio masnog tkiva

U ovom je radu jedan od ciljeva bio promatrati udio masnog tkiva bolesnika s upalnim bolestima crijeva koji se liječe biološkom terapijom. Rezultati su pokazali kako od ukupnog broja ispitanika njih 9 ima manjak, 35 je normalnog statusa, 18 ima povišenje 1. stupnja te 12 spada u povišenje 2. stupnja.



Slika 8. Klasifikacija ispitanika prema zastupljenosti masnog tkiva.

Raspon je obuhvaćao rezultate od 5,8% do 43,9% masnog tkiva, pri čemu prvi postotak pripada muškarcu, a drugi ženi. Prosjek udjela masnog tkiva iznosio je $24,49 \pm 7,81\%$.



Slika 9. Grafički prikaz klasifikacije ispitanika podijeljenih u podskupine prema zastupljenosti masnog tkiva.

Iz grafikona sa slike 9 može se uočiti kako u 6 od 7 podskupina ispitanika dominira normalan udio masnog tkiva. U skupini ispitanika oboljelih od ulceroznog kolitisa izjednačen je broj ispitanika s normalnim udjelom masnog tkiva, povišenjem 1. te povišenjem 2. stupnja. Manjak masnog tkiva najmanje je zastupljena karakteristika u 5 od 7 podskupina. U podskupinama žena i nepušača najmanje je ispitanika s povišenjem udjela masnog tkiva 2. stupnja.

Udio masnog tkiva vrlo je bitna stavka kod promatranja sastava tijela ispitanika, a označava količinu masnog tkiva u tijelu u odnosu na tjelesnu masu osobe. Višak, isto kao i manjak masnog tkiva, može uzrokovati mnoge zdravstvene probleme, najčešće u vidu inzulinske rezistencije, metaboličkih i poremećaja kardiovaskularnog sustava (Goossens, 2017). Raspon poželjnih vrijednosti razlikuje se prema nizu čimbenika - dob, spol, tjelesna masa, tjelesna visina te konstitucija tijela. Zbog toga je svaka osoba imala raspon određen prema njezinim podacima (Gallagher i sur., 2000).

Pothranjenost je donedavno bila vrlo česta pojava u bolesnika s upalnim bolestima crijeva, posebice kod pacijenata s dijagnozom Crohnove bolesti. Neki od uzroka pothranjenosti koji se tradicionalno povezuju s populacijom oboljelih od upalnih bolesti crijeva su: smanjen unos hrane zbog boli prilikom probave, malapsorpcija i maldigestija, resekcije crijeva, metabolički stres nastao upalom, učestali proljevi, razne terapije te mnogi drugi. Dakle, loš nutritivni status javljao se kao rezultat kompleksnih patofizioloških zbivanja (Powell-Tuck i Hennessy, 2003). Uz općenito premalu tjelesnu masu, kod oboljelih od Crohnove bolesti često je bio uočen i manjak masnog tkiva, dok bi kod većine bezmasna masa bila dobro očuvana. To se može objasniti povećanim korištenjem lipida kao goriva, odnosno prisutnošću lipidne oksidacije te samim time smanjenim zalihama lipida (Capristo i sur., 1998).

Ipak, uvođenjem drugih vrsta terapija primijećene su neke promjene u sastavu tijela. Rezultati jedne od studija pokazali su povećanje masne mase kod žena koje su počele koristiti terapiju glukokortikoidima, a autori su zaključili kako je takva vrsta terapije utjecala na poticanje većeg unosa kalorija. (Geerling i sur., 1998, Mingrone i sur., 1998). Biološka terapija značajno je promijenila liječenje upalnih bolesti crijeva jer se pokazala vrlo učinkovitom u smanjenju upale i simptoma bolesti te obnavljanju intestinalnog mukoznog sloja (Lichtenstein i sur., 2009, Dignass i sur., 2010).

S druge strane, neke studije pokazale su utjecaj biološke terapije na promjenu metaboličkog profila (hipertrigliceridemija, promjena u sastavu LDL-a, povećanje HDL-a) i povećanje tjelesne mase zbog gomilanja masnog tkiva u abdominalnom području (Bryant i sur., 2013).

Proučavanjem rezultata dobivenih ovim istraživanjem može se zaključiti kako vrlo mali broj ispitanika ima premalo masnog tkiva, njih 12,16%. Ostatak od 87,84% ima normalan ili povišen udio, sa skoro jednakim brojem onih u normalnom (53,85%) i rangu prekomjernog udjela masnog tkiva (46,15%). Takvi rezultati su u suprotnosti s onime što je ranije bilo primjećivano kod bolesnika s dijagnozom upalnih bolesti crijeva – pothranjenost i smanjeni udio masnog tkiva zbog lipidne oksidacije i drugih fizioloških procesa. Moguće je kako su promjene sastava tijela u vidu povećanog udjela masnog tkiva izmjerene u bolesnika u ovome radu povezane s biološkom terapijom. Najveći broj ispitanika prima terapiju infliksimabom, njih 47,30%.

Infliksimab djeluje na smanjenje upale i poboljšanje nutritivnog statusa bolesnika, što posljedično može dovesti do porasta tjelesne mase. Budući da je infliksimab blokator TNF- α , kojem je jedna od uloga regulacija veličine adipocita, on utječe i na smanjenje lipolize, što za posljedicu ima gomilanje masnog tkiva (Wiese i sur., 2008.). Iako je biološka terapija vrlo uspješna u kontroli bolesti i postizanju remisije, treba obratiti pozornost i na nuspojave u kontekstu djelovanja na sastav tijela. Citokin TNF- α proizvodi se velikim dijelom upravo u masnom tkivu, u slučaju upalnih bolesti crijeva kao odgovor na upalu. Iz tog razloga povećanje masnog tkiva može pogoršati tijek bolesti i njene simptome (Zahorska-Markiewicz i sur., 2000).

4.3.4. Visceralno masno tkivo

Iz mjerenja bioelektričnom impedancijom dobiven je i podatak o količini masnog tkiva nakupljenoj oko organa, visceralnom masnom tkivu, a prihvatljiv raspon uključivao je vrijednosti između 1 i 13.

Prosjek za sve ispitanike je iznosio $5,92 \pm 3,51$. Najmanja vrijednost bila je 1 i imalo ju je čak 12 ispitanika (16,22%), dok je najviše izmjerenu vrijednost, 20, imalo dvoje ispitanika. To su bili muškarci srednjih godina, dok su najniže vrijednosti imale osobe mlađe dobi, pretežito žene. Vrijednosti visceralnog masnog tkiva dobivene u ovom istraživanju upućuju na općenito dobar rezultat jer je samo 6,76% ispitanika iznad gornje granice prihvatljivosti VMT.

U posljednje se vrijeme terapije bazirane na blokiranju TNF- α povezuju s gomilanjem masnog tkiva, posebice abdominalnog. Iako je mehanizam slabo poznat, smatra se kako anti-TNF- α terapija, osim protuupalnog učinka, potiče adipogenezu, modulira lipidni profil i povećava osjetljivost na inzulin (Franchimont i sur., 2005, Gentile i sur., 2002). Crohnova bolest posebno intrigira u pogledu anti-TNF- α terapije te njezinog učinka na viscelarno masno tkivo i metabolički profil pacijenta. Karakterizira je hiperplazija mezenteričnog masnog tkiva, a ono proizvodi citokin TNF- α (Peyrin-Biroulet i sur., 2007).

U istraživanju Parmentier-Decrucq i surdanika iz 2009. godine, osmotjedna terapija infliksimabom pokazala je povećanje visceralnog masnog tkiva kod 76% ispitanika za 18%. Uočeno je i smanjenje serumskih vrijednosti C – reaktivnog proteina, a lipidni i glikemijski parametri nalazili su se u rangu normalnih vrijednosti. Uzrok gomilanja VMT kod terapije infliksimabom nije u potpunosti jasan, ali pretpostavka je kako dolazi do blokiranja lipolitičkog efekta TNF- α . Još jedan mogući mehanizam kojim infliksimab djeluje na adipogenezu je inhibicija TNF- α inducirane apoptoze adipocita, koja zatim rezultira njihovom proliferacijom (Parmentier-Decrucq i sur., 2009.).

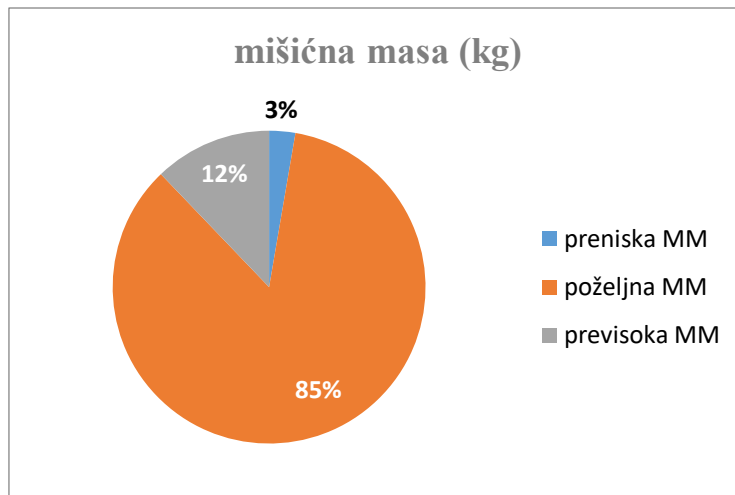
Dakle, iako je pretpostavka kako se oboljelima od upalnih bolesti crijeva na anti-TNF- α terapiji gomila visceralno masno tkivo, u ovom istraživanju nisu dobivene vrijednosti koje upućuju na takav zaključak. Bivši pušači imaju najveće vrijednosti u usporedbi s drugim skupinama, što se može povezati i s prethodno navedenom činjenicom kako oni imaju i prosječno najvišu tjelesnu masu.

Kao što je već spomenuto, masno tkivo se gomila prestankom pušenja, što u kombinaciji s vrstom bolesti i terapije rezultira njegovim povećanjem u abdominalnom području (Biedermann i sur., 2013).

4.3.5. Mišićna masa

Mjerenjem mišićne mase dobiva se vrijednost koja se odnosi na ukupnu masu skeletnih mišića, glatkih mišića i vode koja se nalazi u mišićima. Rezultati dobiveni BIA uređajem korišteni su kod izračuna indeksa skeletnog mišićja (SMI) i procjene sarkopenije.

Ispitanici su u prosjeku imali $52,65 \pm 10,47$ kg ukupne mišićne mase (MM), a raspon se kretao između 37,4 i 77,1 kg.



Slika 10. Klasifikacija ispitanika prema zastupljenosti mišićne mase.

Prema rasponu mjernih vrijednosti BIA uređaja, 2 ispitanika ima premalo mišićne mase, njih 9 ima povišene vrijednosti, a ostatak od 63 ispitanika spada u normalan raspon. Te vrijednosti upućuju na općenito dobro stanje mišićne mase ispitanika, no usporedit će se s rezultatima SMI vrijednosti koji će se obraditi dalje u radu.

Polipeptidni citokin TNF- α povezuje se i sa smanjenjem mišićne mase kod kroničnih upalnih bolesti. Pretpostavka je kako utječe na proces diferencijacije i uzrokuje katabolizam mišićnih stanica, stimulirajući gubitak proteina putem nuklearnog faktora κ B (NF- κ B) (Reid i Li, 2001).

Dakle, oboljeli od upalnih bolesti crijeva u aktivnoj fazi bolesti mogli bi spadati u rizičnu skupinu za razvoj sarkopenije. Budući da svi ispitanici ovog istraživanja primaju biološku terapiju, koja između ostalih ima i učinak na oporavak mišićne mase, taj rizik bi trebao biti smanjen.

4.4. INDEKS SKELETNOG MIŠIĆJA

S ciljem još boljeg uvida u sastav tijela ispitanika, korišten je indeks skeletnog mišićja (SMI, skeletal muscle index). Pomoću dobivenih vrijednosti procjenjuje se stanje mišića, odnosno utvrđuje se prisutnost ili odsutnost sarkopenije, gubitka mišićne mase i funkcije.

Tablica 4. Srednje vrijednosti i pripadajuće standardne devijacije SMM i SMI unutar podskupina ispitanika.

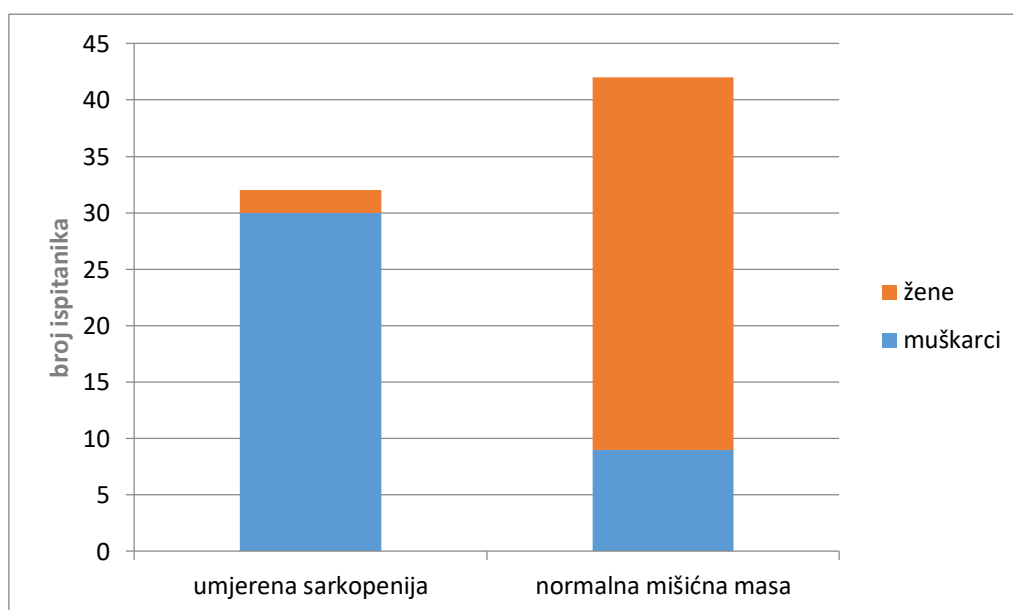
	podjela prema vrsti bolesti		podjela prema spolu		podjela prema navici pušenja		
	Crohnova bolest (n=52)	ulcerozni kolitis (n=22)	muškarci (n=39)	žene (n=35)	pušači (n=22)	nepušači (n=34)	bivši pušači (n=18)
SMM (kg)	33,52 ± 3,38	22,08 ± 1,71	28,26 ± 5,81	27,77 ± 5,61	28,07 ± 5,28	27,28 ± 6,07	29,74 ± 5,3
SMI (kg m⁻²)	10,09 ± 0,79	7,90 ± 0,51	9,13 ± 1,17	8,89 ± 1,08	9,16 ± 0,99	8,89 ± 1,26	9,24 ± 1,07

Prije nego što je izračunat SMI prema zadanoj jednadžbi, bilo je potrebno izračunati i masu skeletnog mišićja (SMM).

Prosječna vrijednost SMM svih ispitanika iznosila je $28,11 \pm 5,76$ kg. Minimalna vrijednost od 17,31 kg pripadala je ženi starije dobi oboljeloj od Crohnove bolesti, pušačici, dok je maksimalnu vrijednost od 42,33 kg imao muškarac mlađe dobi s dijagnozom ulceroznog kolitisa, nepušač.

Što se tiče SMI, prosjek za sve ispitanike bio je $9,06 \pm 1,15$ kg m⁻². Raspon je iznosio od 6,57 do 12,46 kg m⁻², pri čemu je najnižu vrijednost imala žena srednje životne dobi, bivša pušačica oboljela od ulceroznog kolitisa, a najvišu muškarac koji pripada CB skupini, nepušač, također srednje životne dobi.

Dobiveni rezultati uspoređeni su s onima iz tablice za procjenu te se može zaključiti kako nijedan ispitanik ne spada u kategoriju teške sarkopenije.



Slika 11. Grafički prikaz podjele ispitanika u kategorije prema procjeni stanja mišićne mase s prikazom zastupljenosti spolova u obje kategorije.

Njih 32 (43,24%) ima umjerenu sarkopeniju, a ostalih 42 ispitanika (56,76%) ima normalnu mišićnu masu te se ne smatra sarkopeničnima. Zanimljiv je podatak kako od 32 ispitanika s umjerenom sarkopenijom njih 30 čine muškarci, što znači da je 76,92% muškaraca umjereno sarkopenično. Sukladno tome, 5,71% ispitanica se smatra umjereno sarkopeničnima te se može zaključiti kako velika većina žena oboljelih od upalnih bolesti crijeva, njih čak 94,29%, ima normalnu mišićnu masu. Hi-kvadrat testom potvrđeno je kako postoji razlika u distribuciji umjerene sarkopenije između muškaraca i žena u promatranoj skupini ispitanika, $\chi^2=38,11$, $p<0,00001$. Takvi rezultati u suprotnosti su s onima nekoliko drugih istraživanja.

U radu Csontos i suradnika analiziran je sastava tijela bolesnika s upalnim bolestima crijeva prije i poslije primanja anti-TNF- α terapije. Dobiveno je značajno povećanje mišićne mase kod muškaraca, ali ne i kod žena (Csontos i sur., 2016). Isti rezultati zabilježeni su u radu Subramaniam i suradnika iz 2015. godine; učinak infliksimaba na obnavljanje mišićne mase veći je kod muškaraca nego kod žena (Subramaniam i sur., 2015).

Prema rezultatima SMI vrijednosti, najveći broj ispitanika u ovom istraživanju ima normalnu mišićnu masu. Broj ispitanika s umjerenom sarkopenijom im je sličan, ali bitno je naglasiti odsutnost ozbiljne sarkopenije. Također, rezultati ukupne mišićne mase [MM (kg)] dobiveni putem bioelektrične impedancije upućuju na isti zaključak.

Usporedbom stupnja sarkopenije i indeksa tjelesne mase dolazi se do zanimljivih rezultata. Kako je navedeno, 43,24% ispitanika smatra se umjereno sarkopeničnima. Pretpostavka bi bila kako uz prisustvo sarkopenije ide i manji indeks tjelesne mase, ali rezultati nisu u skladu s tim očekivanjem. U toj skupini od 32 ispitanika, samo jedna osoba ima premali ITM, dok njih 11 (34,38%) ima čak povišen ITM. Svih 11 ispitanika su muškarci te svi imaju povišen udio masnog tkiva.

U radu Adamsa i suradnika iz 2017. godine određivala se prevalencija sarkopenije kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva, normalne i prekomjerne tjelesne mase i na biološkoj terapiji. Dobiveni su rezultati kako je prema indeksu tjelesne mase 20% sarkopeničnih ispitanika pretilo (Adams i sur., 2017). Takvo stanje može se nazvati sarkopenijskom pretiološću i nije neuobičajeno kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva koji se liječe biološkom terapijom (Santilli i sur., 2014).

Biološka terapija blokiranjem TNF- α utječe na oporavak mišićne mase i sprječava degradaciju mišićnog tkiva (Subramaniam i sur., 2015). Dakle, učinkovitost biološke terapije u kontroli upalnih procesa je neosporna, ali njezino djelovanje na sastav tijela bolesnika upalnih bolesti crijeva i dalje je kontroverzno. U istraživanju Santos i suradnika iz 2017. godine bolesnici s dijagnozom Crohnove bolesti liječili su se anti-TNF- α terapijom kroz 24 tjedna. Kod bolesnika u postignutom stanju remisije zabilježen je porast mišićne mase, ali došlo je i do povišenja masnog tkiva, koje je bilo značajnije. Smatra se kako je to posljedica stišavanja upale i kataboličkih procesa blokiranjem aktivnosti TNF- α , ali i poboljšanog apetita te niske tjelesne aktivnosti (Santos i sur. 2017).

4.5. POTROŠNJA ENERGIJE U MIROVANJU

Metodom indirektno kalorimetrije dobivene su po dvije vrijednosti potrošnje energije u mirovanju (RMR) za svakog ispitanika – predviđena (RMR,p) te izmjerena (RMR,m). Cilj je bio usporediti ih te donijeti zaključak o čimbenicima koji utječu na odstupanje.

Za ukupan broj ispitanika prosjek vrijednosti RMR,p iznosio je $1640,36 \pm 255,28$ kcal, a RMR,m $1569,81 \pm 240,95$ kcal. Raspon RMR,p kretao se od 1213 do 2363 kcal, a RMR,m od 1066 do 2276 kcal. Najmanji RMR,m čini 74,44% od onog predviđenog za tu ispitanicu, ženu srednje životne dobi oboljelu od Crohnove bolesti, nepušačicu.

Njezina vrijednost spada u klasifikaciju sporog metabolizma, a ako se u obzir uzmu i podaci o sastavu tijela, vidljivo je kako ima povišenje udjela masnog tkiva 1. stupnja, ali normalnu mišićnu masu. Najviša vrijednost RMR,m pripala je muškarcu od 34 godine, bivšem pušaču koji također boluje od Crohnove bolesti. U ovom slučaju je RMR,m brojčano vrlo blizak predviđenom, koji je iznosio 2244 kcal. Metabolizam tog muškarca može se opisati kao normalan, a što se tiče njegovog sastava tijela, udio masnog tkiva mu spada u povišenje 2. stupnja, dok se prema izračunatoj SMI vrijednosti može reći kako je umjereno sarkopeničan.

Tablica 5. Srednje vrijednosti i pripadajuće standardne devijacije RMR,p i RMR,m unutar podskupina ispitanika.

	podjela prema vrsti bolesti		podjela prema spolu		podjela prema navici pušenja		
	Crohnova bolest (n=52)	ulcerozni kolitis (n=22)	muškarci (n=39)	žene (n=35)	pušači (n=22)	nepušači (n=34)	bivši pušači (n=18)
RMR,p (kcal)	1643,79 ± 250	1632,27 ± 265	1870,67 ± 196	1383,74 ± 90	1637,91 ± 243	1597,65 ± 249	1724,06 ± 271
RMR,m (kcal)	1579,77 ± 240	1546,27 ± 241	1764,92 ± 168	1352,4 ± 134	1598,41 ± 255	1491,79 ± 220	1682,22 ± 211

U radu Caprista i suradnika iz 1998. godine uspoređivale su se izmjerene i predviđene vrijednosti potrošnje energije u mirovanju za bolesnike u remisiji. Mjerenje se izvodilo indirektnom kalorimetrijom, a predviđene vrijednosti bile su izračunate Harris-Benedict jednadžbom. Nisu dobivene značajne razlike između tih vrijednosti (Capristo i sur., 1998).

Zatim, 2015. godine u prospektivnoj longitudinalnoj studiji Gong i suradnika napravljena je usporedba RMR u dvije faze bolesti – remisiji i aktivnoj fazi. Promjena vrijednosti gledala se pomoću omjera potrošnje energije u mirovanju (kcal) i tjelesne mase (kg). Dobiveni rezultati pokazali su kako su osobe s aktivnom bolešću imale povišen RMR za 8,3% u usporedbi s onima u remisiji. U aktivnoj fazi bolesti, osim što je povećana upala, postoje i mogućnosti za nastanak infekcije, a posljedica toga je povišena potrošnja energije (Gong i sur., 2015).

U ovom istraživanju postoji statistički značajno odstupanje između predviđene i izmjerene potrošnje energije u uzorku svih ispitanika, $t(73)=-3,023$, $p<0,05$. Prosječna razlika između dvije vrijednosti je $70,55\pm 19,80$, gdje je procijenjena vrijednost bila veća od izmjerene.

Korišten je t-test za uparene uzorke gdje su se razlike dobivenih vrijednosti analizirale na razini značajnosti od 5%. Rezultati ovog mjerenja mogu biti posljedica djelovanja biološke terapije, koja ublažavanjem upale i ostalih simptoma bolesti uvodi bolesnike u remisiju. Potrebno je naglasiti njezino potencijalno negativno djelovanje s obzirom na to kako su ispitanicima vrijednosti izmjerene potrošnje energije u mirovanju prosječno niže od predviđenih.

Kod osoba s potrošnjom energije u mirovanju nižom od predviđene može doći do pojave pretilosti (Roberts i sur., 1988, Ravussin i sur., 1988), a u nekim presječnim studijama dokazano je kako pretili osobe imaju izmjereni RMR niži za 3-5% od predviđenog (Astrup i sur., 1999).

Budući da vrijednost RMR ovisi o udjelu mišićne mase (Benton i sur., 2011), napravljena je usporedba RMR,m i RMR,p kod skupine muškaraca s umjerenom sarkopenijom. Prosječan RMR,p iznosio je $1846,4 \pm 188,37$ kcal, a RMR,m $1752,9 \pm 154,57$ kcal. Korištenjem t-testa za uparene uzorke s analizom razlika dobivenih vrijednosti na razini značajnosti od 5%, dobiveno je statistički značajno odstupanje, $t(29) = -2,75$, $p < 0,05$, pri čemu je izmjerena vrijednost niža od predviđene.

Manjak mišićne mase te slabija tjelesna aktivnost dovode do niskih vrijednosti RMR, dok povećanjem mišićne mase raste i RMR (Benton i sur., 2011).

4.6. LABORATORIJSKI PARAMETRI

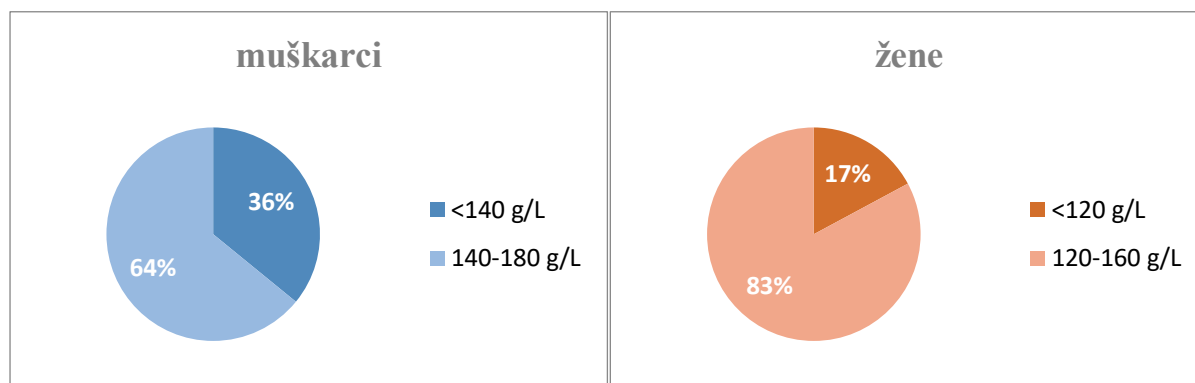
Svim ispitanicima očitane su serumske vrijednosti hemoglobina i C – reaktivnog proteina iz laboratorijskih nalaza ne starijih od 6 mjeseci.

Tablica 6. Srednje vrijednosti i pripadajuće standardne devijacije laboratorijskih parametara unutar podskupina ispitanika.

	podjela prema vrsti bolesti		podjela prema spolu		podjela prema navici pušenja		
	Crohnova bolest (n=52)	ulcerozni kolitis (n=22)	muškarci (n=39)	žene (n=35)	pušači (n=22)	nepušači (n=34)	bivši pušači (n=18)
Hgb (g L ⁻¹)	134 ± 13,31	135,18 ± 16,17	141,15 ± 14,70	126,77 ± 7,80	136,27 ± 10,66	133 ± 13,65	134,56 ± 18,99
CRP (mg L ⁻¹)	6,70 ± 7,20	4,67 ± 5,27	5,24 ± 5,28	7,05 ± 8,17	6,02 ± 6,46	7,54 ± 8,82	3,46 ± 3,11

4.6.1. Hemoglobin

Serumske vrijednosti hemoglobina značajne su kod bolesnika upalnih bolesti crijeva jer zajedno s podatkom o koncentraciji željeza mogu ukazati na anemiju. Referentne vrijednosti hemoglobina iznose $140\text{-}180\text{ g L}^{-1}$ za muškarce i $120\text{-}160\text{ g L}^{-1}$ za žene.



Slika 12. Udjeli ispitanika s preniskim i poželjnim vrijednostima hemoglobina.

Za sveukupni broj ispitanika dobivena je prosječna vrijednost hemoglobina $134,35 \pm 14,18\text{ g L}^{-1}$, a raspon vrijednosti iznosio je od 53 do 168 g L^{-1} . Najnižu vrijednost imao je muškarac srednje životne dobi s dijagnozom Crohnove bolesti, s povišenim udjelom masnog tkiva 2. stupnja te umjereno sarkopeničan, bivši pušač. Osobe koje su imale najvišu vrijednost od 168 g L^{-1} su bili mlađi muškarci oboljeli od Crohnove bolesti, jedan nepušač normalne masne i mišićne mase, a drugi bivši pušač normalne masne mase te umjerene sarkopenije.

Usporedbom srednjih vrijednosti koncentracija hemoglobina različitih podskupina nisu uočene statistički značajne razlike, osim kod podjele prema spolu. Vrijednosti hemoglobina kod muškaraca uobičajeno su veće nego kod žena, ali je ta razlika uvjetovana fiziološkom razlikom spolova (Lesuis i sur., 2012). Dobivene prosječne vrijednosti hemoglobina za oba spola spadaju u raspon referentnih vrijednosti, ali obje su na donjoj granici. Kod muškaraca njih 25 (64,10%) ima poželjne vrijednosti hemoglobina, dok ostatak ima manjak. Žena je 29 (82,86%) s vrijednostima koje se uklapaju u normalan raspon, a ostale također imaju preniske koncentracije hemoglobina. Nitko od ispitanika nema previsoke vrijednosti.

Sinteza hemoglobina ovisi o dostupnosti unutarstaničnog željeza i moguća je ako su njegove koncentracije visoke. Dakle, u nedostatku željeza javlja se i nedostatak hemoglobina, a to je česta pojava kod oboljelih od Crohnove bolesti zbog kroničnog intestinalnog gubitka krvi. Problem je i slabija apsorpcija željeza zbog oštećenja crijeva, posebice duodenuma i gornjeg dijela jejunuma kod Crohnove bolesti (Gasche, 2000).

4.6.2. C – reaktivni protein

C – reaktivni protein (CRP) je indikator upale i najčešći pokazatelj stanja pacijenata, posebice oboljelih od Crohnove bolesti. U aktivnoj fazi njegove su vrijednosti povišene, što znači da su veće od 5 mg L^{-1} .

Prosjek vrijednosti C – reaktivnog proteina kod svih ispitanika iznosio je $6,09 \pm 6,64 \text{ mg L}^{-1}$, a raspon se kretao između 0 i $57,9 \text{ mg L}^{-1}$. Prema prosjeku vrijednosti svih ispitanika, ali i podskupina, moguće je uočiti blago povećane vrijednosti C – reaktivnog proteina. To je znak prisustva upale, ali kako vrijednosti nisu puno iznad gornje granice, može se zaključiti kako je upala kod većine ispitanika svedena na vrlo nisku razinu te su bolesnici većinom uvedeni u remisiju.

Ipak, valja uzeti u obzir činjenicu kako CRP ima izrazito kratko vrijeme poluživota, 19 sati, što znači kako mu koncentracija vrlo brzo poraste kod prisustva upale, ali i naglo padne kada se upala smiri. Budući da nisu svi ispitanici imali laboratorijske nalaze napravljene na dan mjerenja ostalih parametara, nekima su vrijednosti koncentracije CRP-a stare po nekoliko tjedana do mjeseci, što mijenja točnost rezultata.

4.7. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA

U ovom istraživanju prisutna su i određena ograničenja.

Točnost rezultata istraživanja ovisi o broju ispitanika te je ono točnije što je njihov broj veći. Zbog toga se prvim ograničenjem ovog istraživanja može smatrati broj ispitanika, koji je mogao biti veći. Budući da su u ovom istraživanju prisutne i podskupine ispitanika, rezultati bi bili točniji kada bi broj ispitanika u svakoj podskupini koja se međusobno uspoređivala bio podjednak. Veći broj ispitanika oboljelih od Crohnove bolesti u odnosu na broj ispitanika s dijagnozom ulceroznog kolitisa može se opravdati činjenicom kako je biološka terapija dokazano učinkovitija u liječenju Crohnove bolesti te se njome općenito liječi veći broj osoba oboljelih od Crohnove bolesti u odnosu na ulcerozni kolitis.

Činjenica kako su biokemijski parametri dobiveni iz laboratorijskih nalaza starih i do 6 mjeseci upućuje na mogućnost drugačijih vrijednosti tih parametara u trenutku mjerenja.

Također, moguća su ograničenja u vidu nepripremljenosti ispitanika za mjerenje, unatoč preciznim uputama koje su dobivali prilikom narudžbe za pretragu. Za metodu bioelektrične impedancije bitna je pravilna hidracija ispitanika te rezultati mogu biti neprecizni ako je ispitanik došao na mjerenje dehidriran. Prilikom mjerenja potrošnje energije u mirovanju metodom indirektno kalorimetrije poželjno je da ispitanik nije prethodno jeo barem 5 sati te bi trebao mirovati neposredno prije i tijekom mjerenja. Pretpostavka je kako se neki od ispitanika nisu ponašali u skladu s uputama, stoga niti njihova mjerenja nisu u potpunosti točna, što posljedično utječe i na točnost ukupnih rezultata ovog istraživanja.

5. ZAKLJUČCI

Nakon procjene sastava tijela antropometrijskim mjerenjima i metodom bioelektrične impedancije, mjerenja potrošnje energije u mirovanju metodom indirektna kalorimetrije te određivanja laboratorijskih parametara, izvedeni su sljedeći zaključci:

1. Bivši pušači u ovome radu imaju najvišu tjelesnu masu. Prestanak pušenja najčešće rezultira većim unosom hrane i smanjenjem potrošnje energije u mirovanju, što posljedično dovodi do povećanja tjelesne mase. Prestanak pušenja potiče značajne promjene u sastavu crijevne mikrobiote, što također uzrokuje porast tjelesne mase.
2. Bolesnici s upalnim bolestima crijeva donedavno su zbog simptoma bolesti često bili pothranjeni, no u ovome radu 64% ispitanika prema indeksu tjelesne mase spada u kategoriju normalne tjelesne mase, s prosječnom vrijednosti od 23,96 kg m⁻². Povećanje tjelesne mase javlja se kao rezultat liječenja biološkom terapijom i time se mogu opravdati rezultati ovoga rada.
3. Većina ispitanika, njih 47%, imala je udio masnog tkiva u rangu poželjnih vrijednosti, dok je udio masnog tkiva ispod donje granice imalo tek 12% ispitanika. Ranije utvrđene karakteristike bolesnika s upalnim bolestima crijeva uključivale su smanjeni udio masnog tkiva zbog lipidne oksidacije i drugih fizioloških procesa, stoga se rezultati ovog rada mogu povezati s utjecajem biološke terapije.
4. Iako je pretpostavka kako se bolesnicima s upalnim bolestima crijeva na anti-TNF- α terapiji gomila visceralno masno tkivo, u ovom istraživanju nisu dobivene vrijednosti koje upućuju na takav zaključak. Rezultat visceralnog masnog tkiva iznad gornje granice prihvatljivosti ima tek 7% ispitanika.
5. Mjerenjem mišićne mase bioelektričnom impedancijom dobiveno je kako čak 85% ispitanika spada u raspon poželjnih vrijednosti mišićne mase. Rezultati idu u prilog djelovanju biološke terapije, koja između ostalih ima i učinak na oporavak mišićne mase.
6. Indeksom skeletnog mišićja utvrđeno je kako 57% ispitanika ima normalnu mišićnu masu, dok ostatak ispitanika spada u kategoriju umjerene sarkopenije. Zanimljiv je podatak kako veliku većinu skupine s umjerenom sarkopenijom čine muškarci, $\chi^2=38,11$, $p<0,00001$, što je u suprotnosti s ranije provedenim istraživanjima iz kojih je vidljivo kako biološka terapija ima bolji učinak na oporavak mišićne mase kod muškaraca nego kod žena.

Dio ispitanika s umjerenom sarkopenijom imao je povišen indeks tjelesne mase i udio masnog tkiva te se njih može okarakterizirati kao sarkopenijsko pretilo osobe.

7. U ovom je istraživanju izmjerena potrošnja energije u mirovanju u uzorku svih ispitanika značajno niža od predviđene; RMR,m=1569,81 kcal, RMR,p=1640,36 kcal, $t(73)=-3,023$, $p<0,05$. Taj rezultat može biti posljedica biološke terapije, stoga je potrebno naglasiti njezino potencijalno negativno djelovanje jer kod osoba s pre niskom potrošnjom energije u mirovanju može doći do razvoja pretilosti. Također, manjak mišićne mase i slabija tjelesna aktivnost dovode do niskih vrijednosti RMR, što je dokazano značajno nižom izmjerenom potrošnom energije u mirovanju od predviđene u skupini muškaraca s umjerenom sarkopenijom.
8. Dobivene prosječne vrijednosti hemoglobina kod oba spola spadaju u raspon referentnih vrijednosti, ali obje su na donjoj granici.

Prema prosjeku vrijednosti svih ispitanika moguće je uočiti blago povećane vrijednosti C – reaktivnog proteina. S obzirom na to kako je prosječna vrijednost tek nešto iznad gornje granice, može se zaključiti kako je upala svedena na vrlo nisku razinu i bolesnici su većinom uvedeni u remisiju.

6. LITERATURA

Abramson, O., Durant, M., Mow, W., Finley, A., Kodali, P., Wong, A., Tavares, V., McCroskey, E., Liu, L., Lewis, J. D., Allison, J. E., Flowers, N., Hutfless, S., Velayos, F. S., Perry, G. S., Cannon, R., Herrinton, L. J. (2010) Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *J. Pediatr.* **157**, 233-239.

Abreu, M. T. (2002) The pathogenesis of inflammatory bowel disease: translational implications for clinicians. *Curr. Gastroenterol. Rep.* **4**, 481-489.

Adams, D. W., Gurwara, S., Silver, H. J., Horst, S. N., Beaulieu, D. B., Schwartz, D. A., Seidner, D. L. (2017) Sarcopenia is common in overweight patients with inflammatory bowel disease and may predict need for surgery. *Inflamm. Bowel Dis.* **23**, 1182-1186.

Ahmad, T., Satsangi, J., McGovern, D., Bunce, M., Jewell, D. P. (2001) The genetics of inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharm. Ther.* **15**, 731-748.

Al-Jaouni, R., Schneider, S. M., Piche, T., Rampal, P., Hébuterne, X. (2002) Effect of steroids on energy expenditure and substrate oxidation in women with Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* **97**, 2843.

Astrup, A., Gøtzsche, P. C., van de Werken, K., Ranneries, C., Toubro, S., Raben, A., Buemann, B. (1999) Meta-analysis of resting metabolic rate in formerly obese subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* **69**, 1117-1122.

Atreya, R., Neurath, M. F. (2015) IBD pathogenesis in 2014: Molecular pathways controlling barrier function in IBD. *Nat. Rev. Gastro. Hepat.* **12**, 67.

Atreya, R., Zimmer, M., Bartsch, B., Waldner, M. J., Atreya, I., Neumann, H., Hildner, K., Hoffman, A., Kiesslich, R., Rink, A. D., Rau, T. T., Rose-John, S., Kessler, H., Schmidt, J., Neurath, M. F. (2011) Antibodies against tumor necrosis factor (TNF) induce T-cell apoptosis in patients with inflammatory bowel diseases via TNF receptor 2 and intestinal CD14+ macrophages. *Gastroenterology* **141**, 2026-2038.

Bal, Z., Uyar, M. E., Tural, E., Guliyev, O., Sezer, S., Haberal, M. (2013) Body composition analysis of patients on waiting list for cadaveric renal transplantation: a comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Transpl. P.* **45**, 3489-3493.

Baldassano, R. N., Piccoli, D. A. (1999) Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol. Clin. N.* **28**, 445-458.

Bannerman, E., Davidson, I., Conway, C., Culley, D., Aldhous, M. C., Ghosh, S. (2001) Altered subjective appetite parameters in Crohn's disease patients. *Clin. Nutr.* **20**, 399-405.

Barot, L. R., Rombeau, J. L., Steinberg, J. J., Crosby, L. O., Feurer, I. D., Mullen, J. L. (1981) Energy expenditure in patients with inflammatory bowel disease. *Arch. Surg.* **116**, 460-462.

Benton, M. J., Whyte, M. D., Dyal, B. W. (2011) Sarcopenic obesity: strategies for management. *Am. J. Nurs.* **111**, 38-44.

Bhalme, M., Sharma, A., Keld, R., Willert, R., Campbell, S. (2013) Does weight-adjusted anti-tumour necrosis factor treatment favour obese patients with Crohn's disease? *Eur. J. Gastroen. Hepat.* **25**, 543-549.

Biedermann, L., Zeitz, J., Mwinyi, J., Sutter-Minder, E., Rehman, A., Ott, S. J., Steurer-Stey, C., Frei, A., Frei, P., Scharl, M., Loessner, M. J., Vavricka, S. R., Fried, M., Schreiber, S., Schuppler, M., Rogler, G. (2013) Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans. *Plos One* **8**, 59260.

Blain, A., Cattan, S., Beaugerie, L., Carbonnel, F., Gendre, J. P., Cosnes, J. (2002) Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clin. Nutr.* **21**, 51-57.

Bryant, R. V., Trott, M. J., Bartholomeusz, F. D., Andrews, J. M. (2013) Systematic review: body composition in adults with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharm. Ther.* **38**, 213-225.

Bryant, R. V., Ooi, S., Schultz, C. G., Goess, C., Grafton, R., Hughes, J., Lim, A., Bartholomeusz, F. D., Andrews, J. M. (2015) Low muscle mass and sarcopenia: common and predictive of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharm. Ther.* **41**, 895-906.

Burisch, J., Jess, T., Martinato, M., Lakatos, P. L., ECCO-EpiCom (2013) The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J. Crohns Colitis* **7**, 322-337.

Burisch, J., Pedersen, N., Čuković-Čavka, S., Brinar, M., Kaimakliotis, I., Duricova, D., Shonova, O., Vind, I., Avnstrøm, S., Thorsgaard, N., Andersen, V., Krabbe, S., Dahlerup, J. F., Salupere, R., Nielsen, K. R., Olsen, J., Manninen, P., Collin, P., Tsianos, E. V., Katsanos, K. H., Ladefoged, K., Lakatos, L., Bjornsson, E., Ragnarsson, G., Bailey, Y., Odes, S., Schwartz, D., Martinato, M., Lupinacci, G., Milla, M., De Padova, A., D'Inca, R., Beltrami, M., Kupcinkas, L., Kiudelis, G., Turcan, S., Tighineanu, O., Mihu, I., Magro, F., Barros, L. F., Goldis, A., Lazar, D., Belousova, E., Nikulina, I., Hernandez, V., Martinez-Ares, D., Almer, S., Zhulina, Y., Halfvarson, J., Arebi, N., Sebastian, S., Lakatos, P. L., Langholz, E., Munkholm, P. (2014) East–West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* **63**, 588-597.

Cader, M. Z., Kaser, A. (2013) Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation. *Gut* **62**, 1653-1664.

Calkins, B. M. (1989) A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Digest. Dis. Sci.* **34**, 1841-1854.

Capristo, E., Addolorato, G., Mingrone, G., Greco, A. V., Gasbarrini, G. (1998) Effect of disease localization on the anthropometric and metabolic features of Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* **93**, 2411-2419.

Capristo, E., Mingrone, G., Addolorato, G., Greco, A. V., Gasbarrini, G. (1998) Metabolic features of inflammatory bowel disease in a remission phase of the disease activity. *J. Intern. Med.* **243**, 339-347.

Carney, R. M., Goldberg, A. P. (1984) Weight gain after cessation of cigarette smoking: A possible role for adipose-tissue lipoprotein lipase. *New Engl. J. Med.* **310**, 614-616.

Causey, M. W., Johnson, E. K., Miller, S., Martin, M., Maykel, J., Steele, S. R. (2011) The impact of obesity on outcomes following major surgery for Crohn's disease: an American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program assessment. *Dis. Colon Rectum* **54**, 1488-1495.

Crafts, N. (2004) Productivity growth in the industrial revolution: A new growth accounting perspective. *J. Econ. Hist.* **64**, 521-535.

Crohn, B. B., Ginzburg, L., Oppenheimer, G. D. (1932) Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *J. Amer. Med. Assoc.* **99**, 1323-1329.

Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., Martin, F. C., Michel, J. P., Rolland Y., Schneider, S. M., Topinková, E., Vandewoude, M., Zamboni, M. (2010) Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* **39**, 412-423.

Csontos, A. A., Molnar, A., Piri, Z., Katona, B., Dakó, S., Pálfi, E., Miheller, P. (2016) The effect of anti-TNF α induction therapy on the nutritional status and dietary intake in inflammatory bowel disease. *J. Gastrointest. Liver* **25**, 49-56.

De Bruyn, M., Vandooren, J., Ugarte-Berzal, E., Arijs, I., Vermeire, S., Opdenakker, G. (2016) The molecular biology of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in inflammatory bowel diseases. *Crit. Rev. Biochem. Mol.* **51**, 295-358.

Dignass, A. U., Gasche, C., Bettenworth, D., Birgegård, G., Danese, S., Gisbert, J. P., Gomollon, F., Iqbal, T., Katsanos, K., Koutroubakis, I., Magro, F., Savoye, G., Stein, J., Vavricka, S. (2015) European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J. Crohns Colitis* **9**, 211-222.

Dignass, A., Van Assche, G., Lindsay, J. O., Lémann, M., Söderholm, J., Colombel, J. F., Danese, S., D'Hoore, A., Gassull, M., Gomollon, F., Hommes, D. W., Michetti, P., O'Morain, C., Oresland, T., Windsor, A., Stange, E. F., Travis, S. P. L. (2010) The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J. Crohns Colitis* **4**, 28-62.

Fasanmade, A. A., Adedokun, O. J., Olson, A., Strauss, R., Davis, H. M. (2010) Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int. J. Clin. Pharm. Th.* **48**, 297-308.

Finnie, I. A., Campbell, B. J., Taylor, B. A., Milton, J. D., Sadek, S. K., Yu, L. G., Rhodes, J. M. (1996) Stimulation of colonic mucin synthesis by corticosteroids and nicotine. *Clin. Sci.* **91**, 359-364.

Ford, A. C., Sandborn, W. J., Khan, K. J., Hanauer, S. B., Talley, N. J., Moayyedi, P. (2011) Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* **106**, 644.

Franchimont, D., Roland, S., Gustot, T., Quertinmont, E., Toubouti, Y., Gervy, M. C., Deviere, J., Van Gossum, A. (2005) Impact of infliximab on serum leptin levels in patients with Crohn's disease. *J. Clin. Endocr. Metab.* **90**, 3510-3516.

Fuss, I. J., Heller, F., Boirivant, M., Leon, F., Yoshida, M., Fichtner-Feigl, S., Yang, Z., Exley, M., Kitani, A., Blumberg, R. S., Mannon, P., Strober, W. (2004) Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J. Clin. Invest.* **113**, 1490-1497.

Gallagher, D., Heymsfield, S. B., Heo, M., Jebb, S. A., Murgatroyd, P. R., Sakamoto, Y. (2000) Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am. J. Clin. Nutr.* **72**, 694-701.

Gasche, C. (2000) Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm. Bowel Dis.* **6**, 142-150.

Geerling, B. J., Badart-Smook, A., Stockbrügger, R. W., Brummer, R. J. (1998) Comprehensive nutritional status in patients with long-standing Crohn disease currently in remission. *Am. J. Clin. Nutr.* **67**, 919-926.

Gentile, S., Guarino, G., Bizzarro, A., De Bellis, A., Torella, R. (2002) Infliximab does not interfere with insulin secretion, insulin resistance and production of GAD and islet cell antibodies in patients with Crohn's disease. *Diabetes Obes. Metab.* **4**, 276-277.

Gerasimidis, K., McGrogan, P., Edwards, C. A. (2011) The aetiology and impact of malnutrition in paediatric inflammatory bowel disease. *J. Hum. Nutr. Diet.* **24**, 313-326.

Gevers, D., Knight, R., Petrosino, J. F., Huang, K., McGuire, A. L., Birren, B. W., Nelson, E. K., White, O., Methe, B. A., Huttenhower, C. (2012) The Human Microbiome Project: a community resource for the healthy human microbiome. *PLoS Biol.* **10**, 1001377.

Gevers, D., Kugathasan, S., Denson, L. A., Vázquez-Baeza, Y., Van Treuren, W., Ren, B., Schwager, E., Knights, D., Song, S. J., Yassour, M., Morgan, X. C., Kostić, A. D., Luo, C., Gonzalez, A., McDonald, D., Haberman, Y., Walters, T., Baker, S., Rosh, J., Stephens, M., Heyman, M., Markowitz, J., Baldassano, R., Griffiths, A., Sylvester, F., Mack, D., Kim, S., Crandall, W., Hyams, J., Huttenhower, C., Knight, R., Xavier, R. J. (2014) The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* **15**, 382-392.

Ghigliotti, G., Barisione, C., Garibaldi, S., Fabbi, P., Brunelli, C., Spallarossa, P., Altieri, P., Rosa, G., Spinella, G., Palombo, D., Arsenescu, R., Arsenescu, V. (2014) Adipose tissue immune response: novel triggers and consequences for chronic inflammatory conditions. *Inflammation* **37**, 1337-1353.

Gong, J., Zuo, L., Guo, Z., Zhang, L., Li, Y., Gu, L., Zhao, J., Cao, L., Zhu, W., Li, N., Li, J. (2015) Impact of disease activity on resting energy expenditure and body composition in adult Crohn's disease: a prospective longitudinal assessment. *Jpen-Parenter. Enter.* **39**, 713-718.

Goossens, G. H. (2017) The metabolic phenotype in obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function. *Obesity Facts* **10**, 207-215.

Guerreiro, C. S., Cravo, M., Costa, A. R., Miranda, A., Tavares, L., Moura-Santos, P., Leitão, C. N. (2007) A comprehensive approach to evaluate nutritional status in Crohn's patients in the era of biologic therapy: a case-control study. *Am. J. Gastroenterol.* **102**, 2551.

Harries, A. D., Baird, A., Rhodes, J. (1982) Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Brit. Med. J.* **284**, 706.

Hatoum, O. A., Binion, D. G., Otterson, M. F., Gutterman, D. D. (2003) Acquired microvascular dysfunction in inflammatory bowel disease: loss of nitric oxide-mediated vasodilation. *Gastroenterology* **125**, 58-69.

Hébuterne, X., Filippi, J., Al-Jaouni, R., Schneider, S. (2009) Nutritional consequences and nutrition therapy in Crohn's disease. *Gastroen. Clin. Biol.* **33**, 235-244.

Hwang, C., Ross, V., Mahadevan, U. (2012) Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: from A to zinc. *Inflamm. Bowel Dis.* **18**, 1961-1981.

Jacobsen, B. A., Fallingborg, J., Rasmussen, H. H., Nielsen, K. R., Drewes, A. M., Puho, E., Nielsen, G. L., Sørensen, H. T. (2006) Increase in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in northern Denmark: a population-based study, 1978–2002. *Eur. J. Gastroen. Hepat.* **18**, 601-606.

Jobin, C., Sartor, B. R. (2000) NF- κ B signaling proteins as therapeutic targets for inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel Dis.* **6**, 206-213.

Kaplan, G. G. (2015) The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **12**, 720.

Kaplan, G. G., Ng, S. C. (2017) Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* **152**, 313-321.

Kim, T. N., Choi, K. M. (2015) The implications of sarcopenia and sarcopenic obesity on cardiometabolic disease. *J. Cell. Biochem.* **116**, 1171-1178.

Kohno, T., Stevens, S., Louie, J. (2005) Adalimumab and infliximab bind to Fc-receptor and C1q and generate immunoprecipitation. *J. Am. Acad. Dermatol.* **52**, 400.

Lakatos, L., Mester, G., Erdelyi, Z., Balogh, M., Szipocs, I., Kamaras, G., Lakatos, P. L. (2004) Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2001. *World J. Gastroentero.* **10**, 404.

Lesuis, N., Befrits, R., Nyberg, F., van Vollenhoven, R. F. (2012) Gender and the treatment of immune-mediated chronic inflammatory diseases: rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease and psoriasis: an observational study. *BMC Med.* **10**, 82.

Levin, A. D., Wildenberg, M. E., van den Brink, G. R. (2016) Mechanism of action of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis* **10**, 989-997.

Lichtenstein, G. R., Hanauer, S. B., Sandborn, W. J. (2009) Management of Crohn's disease in adults. *Am. J. Gastroenterol.* **104**, 465.

Lindberg, E., Tysk, C., Andersson, K., Järnerot, G. (1988) Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. *Gut* **29**, 352-357.

Lucendo, A. J., De Rezende, L. C. (2009) Importance of nutrition in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroentero.* **15**, 2081.

Ma, K., Mallidis, C., Bhasin, S., Mahabadi, V., Artaza, J., Gonzalez-Cadavid, N., Arias, J., Salehian, B. (2003) Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy is associated with upregulation of myostatin gene expression. *Am. J. Physiol-Endoc. M.* **285**, 363-371.

Macpherson, A., Khoo, U. Y., Forgacs, I., Philpott-Howard, J., Bjarnason, I. (1996) Mucosal antibodies in inflammatory bowel disease are directed against intestinal bacteria. *Gut* **38**, 365-375.

Mahida, Y. R., Johal, S. (2001) NF- κ B may determine whether epithelial cell–microbial interactions in the intestine are hostile or friendly. *Clin. Exp. Immunol.* **123**, 347.

Maloy, K. J., Powrie, F. (2011) Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature* **474**, 298.

Manichanh, C., Rigottier-Gois, L., Bonnaud, E., Gloux, K., Pelletier, E., Frangeul, L., Nalin, R., Jarrin, C., Chardon, P., Marteau, P., Roca, J., Dore, J. (2006) Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* **55**, 205-211.

Marušić, M., Mihaljević, S. (2013) Farmakologija bioloških lijekova. *Acta Med. Croat.* **67**, 125-130.

McCarthy, H. D., Cole, T. J., Fry, T., Jebb, S. A., Prentice, A. M. (2006) Body fat reference curves for children. *Int. J. Obesity* **30**, 598.

Mijandrušić-Sinčić, B., Vucelić, B., Peršić, M., Brnčić, N., Eržen, D. J., Radaković, B., Mićović, V., Štimac, D. (2006) Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000–2004: a prospective population-based study. *Scand. J. Gastroentero.* **41**, 437-444.

Mijandrušić-Sinčić, B. (2014) Bolesti crijeva. U: Dijetoterapija i klinička prehrana (Štimac, D., Krznarić, Ž., Vranešić Bender, D., Obrovac Glišić, M., ured.), Medicinska naklada, Zagreb, str. 62-75.

Mingrone, G., Benedetti, G., Capristo, E., De Gaetano, A., Greco, A. V., Tataranni, P. A., Gasbarrini, G. (1998) Twenty-four-hour energy balance in Crohn disease patients: metabolic implications of steroid treatment. *Am. J. Clin. Nutr.* **67**, 118-123.

Moffatt, R. J., Owens, S. G. (1991) Cessation from cigarette smoking: changes in body weight, body composition, resting metabolism, and energy consumption. *Metabolis.* **40**, 465-470.

Molodecky, N. A., Soon, S., Rabi, D. M., Ghali, W. A., Ferris, M., Chernoff, G., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Barkema, H. W., Kaplan, G. G. (2012) Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* **142**, 46-54.

Montgomery, S. C., Williams, C. M., Maxwell, P. J. (2015) Nutritional support of patient with inflammatory bowel disease. *Surg. Clin. N. Am.* **95**, 1271-1279.

Nestorov, I. (2005) Clinical pharmacokinetics of tumor necrosis factor antagonists. *J. Rheumatol.* **74**, 13-18.

Olszak, T., Neves, J. F., Dowds, C. M., Baker, K., Glickman, J., Davidson, N. O., Lin, C. S., Jobin, C., Brand, S., Sotlar, K., Wada, K., Katayama, K., Nakajima, A., Mizuguchi, H., Kawasaki, K., Nagata, K., Muller, W., Snapper, S. B., Schreiber, S., Kaser, A., Zeissig, S., Blumberg, R. S. (2014) Protective mucosal immunity mediated by epithelial CD1d and IL-10. *Nature* **509**, 497.

O'Sullivan, M., O'Morain, C. (2006) Nutrition in inflammatory bowel disease. *Best Pract. Res. Cl. Ga.* **20**, 561-573.

Papadakis, K. A., Targan, S. R. (2000) Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu. Rev. Med.* **51**, 289-298.

Parmentier-Decrucq, E., Duhamel, A., Ernst, O., Fermont, C., Louvet, A., Vernier-Massouille, G., Cortot, A., Colombel, J. F., Desreumaux, P., Peyrin-Biroulet, L. (2009) Effects of infliximab therapy on abdominal fat and metabolic profile in patients with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **15**, 1476-1484.

Peyrin-Biroulet, L., Chamaillard, M., Gonzalez, F., Beclin, E., Decourcelle, C., Antunes, L., Gay, J., Neut, C., Colombel, J. F., Desreumaux, P. (2007) Mesenteric fat in Crohn's disease: a pathogenetic hallmark or an innocent bystander? *Gut* **56**, 577-583.

Pirlich, M., Schütz, T., Kemps, M., Luhman, N., Burmester, G. R., Baumann, G., Plauth, M., Lubke, H. J., Lochs, H. (2003) Prevalence of malnutrition in hospitalized medical patients: impact of underlying disease. *Digest. Dis.* **21**, 245-251.

Pirzer, U., Schönhaar, A., Fleischer, B., Hermann, E., Zum Buschenfelde, K. H. M. (1991) Reactivity of infiltrating T lymphocytes with microbial antigens in Crohn's disease. *Lancet* **338**, 1238-1239.

Podolsky, D. K. (1991) Inflammatory bowel disease. *New Engl. J. Med.* **325**, 1008-1016.

Powell-Tuck, J., Hennessy, E. M. (2003) A comparison of mid upper arm circumference, body mass index and weight loss as indices of undernutrition in acutely hospitalized patients. *Clin. Nutr.* **22**, 307-312.

Pullan, R. D., Rhodes, J., Ganesh, S., Mani, V., Morris, J. S., Williams, G. T., Newcombe, R. G., Russel, M., Feyerabend, C., Thomas, G., Sawe, U. (1994) Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *New Engl. J. Med.* **330**, 811-815.

Ravussin, E., Lillioja, S., Knowler, W. C., Christin, L., Freymond, D., Abbott, W. G., Boyce, V., Howard, B. V., Bogardus, C. (1988) Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *New Engl. J. Med.* **318**, 467-472.

Reid, M. B., Li, Y. P. (2001) Tumor necrosis factor- α and muscle wasting: a cellular perspective. *Resp. Res.* **2**, 269.

Roberts, S. B., Savage, J., Coward, W. A., Chew, B., Lucas, A. (1988) Energy expenditure and intake in infants born to lean and overweight mothers. *New Engl. J. Med.* **318**, 461-466.

Rocha, R., Santana, G. O., Almeida, N., Lyra, A. C. (2008) Analysis of fat and muscle mass in patients with inflammatory bowel disease during remission and active phase. *Brit. J. Nutr.* **101**, 676-679.

Sandborn, W. J. (1999) Nicotine therapy for ulcerative colitis: a review of rationale, mechanisms, pharmacology, and clinical results. *Am. J. Gastroenterol.* **94**, 1161-1171.

Sandborn, W. J., Targan, S. R. (2002) Biologic therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* **122**, 1592-1608.

Sandborn, W. J. (2003) Strategies for targeting tumour necrosis factor in IBD. *Best Pract. Res. Cl. Ga.* **17**, 105-117.

Sands, B. E. (2004) From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* **126**, 1518-1532.

Sands, B. E., Anderson, F. H., Bernstein, C. N., Chey, W. Y., Feagan, B. G., Fedorak, R. N., Kamm, M. A., Korzenik, J. R., Lashner, B. A., Onken, J. E., Rachmilewitz, D., Rutgeerts, P., Wild, G., Wolf, D. C., Marsters, P. A., Travers, S. B., Blank, M. A., van Deventer S. J. (2004) Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *New Engl. J. Med.* **350**, 876-885.

Santilli, V., Bernetti, A., Mangone, M., Paoloni, M. (2014) Clinical definition of sarcopenia. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* **11**, 177.

Santos, J. C. D., Malaguti, C., Lucca, F. D. A., Cabalzar, A. L., Ribeiro, T. C. D. R., Gaburri, P. D., Chebli, L. A., Chebli, J. M. F. (2017) Impact of biological therapy on body composition of patients with Chron's disease. *Rev. Assoc. Med. Bras.* **63**, 407-413.

Scaldaferri, F., Pizzoferrato, M., Lopetuso, L. R., Musca, T., Ingravalle, F., Sicignano, L. L., Mentella, M., Miggiano, G., Mele, M. C., Gaetani, E., Graziani, C., Petito, V., Cammarota, G., Marzetti, E., Martone, A., Landi, F., Gasbarrini, A. (2017) Nutrition and IBD: malnutrition and/or sarcopenia? A practical guide. *Gastroent. Res. Pract.* **2017**, 1-11.

Scharl, M., Rogler, G. (2012) Inflammatory bowel disease pathogenesis: what is new? *Curr. Opin. Gastroen.* **28**, 301-309.

Sepehri, S., Kotlowski, R., Bernstein, C. N., Krause, D. O. (2007) Microbial diversity of inflamed and noninflamed gut biopsy tissues in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **13**, 675-683.

Shanahan, F. (2001) Inflammatory bowel disease: immunodiagnostics, immunotherapeutics, and ecotherapeutics. *Gastroenterology* **120**, 622-635.

Shanahan, F. (2002) Crohn's disease. *Lancet* **359**, 62-69.

Shivananda, S., Lennard-Jones, J., Logan, R., Fear, N., Price, A., Carpenter, L., Van Blankenstein, M. (1996) Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* **39**, 690-697.

Srivastava, E. D., Barton, J. R., O'Mahony, S., Phillips, D. I., Williams, G. T., Matthews, N., Ferguson, A., Rhodes, J. (1991) Smoking, humoral immunity, and ulcerative colitis. *Gut* **32**, 1016-1019.

Stappenbeck, T. S., Hooper, L. V., Gordon, J. I. (2002) Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 15451-15455.

Steiner, S. J., Noe, J. D., Denne, S. C. (2011) Corticosteroids increase protein breakdown and loss in newly diagnosed pediatric Crohn disease. *Pediatr. Res.* **70**, 484.

Strober, W., Fuss, I., Mannon, P. (2007) The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J. Clin. Invest.* **117**, 514-521.

Subramaniam, K., Fallon, K., Ruut, T., Lane, D., McKay, R., Shadbolt, B., Ang, S., Cook, M., Platten, J., Pavli, P., Taupin, D. (2015) Infliximab reverses inflammatory muscle wasting (sarcopenia) in Crohn's disease. *Aliment. Pharm. Ther.* **41**, 419-428.

Swidsinski, A., Ladhoff, A., Pernthaler, A., Swidsinski, S., Loening–Baucke, V., Ortner, M., Weber, J., Hoffmann, U., Schreiber, S., Dietel, M., Lochs, H. (2002) Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* **122**, 44-54.

Takahashi, N., Vereecke, L., Bertrand, M. J., Duprez, L., Berger, S. B., Divert, T., Goncalves, A., Sze, M., Gilbert, B., Kourula, S., Goossens, V. Lefebvre, S., Gunther, C., Becker, C., Bertin, J., Gouhg, P. J., Declercq, W., van Loo, G., Vandenabeele, P. (2014) RIPK1 ensures intestinal homeostasis by protecting the epithelium against apoptosis. *Nature* **513**, 95.

Thayu, M., Denson, L. A., Shults, J., Zemel, B. S., Burnham, J. M., Baldassano, R. N., Howard, K. M., Ryan, A., Leonard, M. B. (2010) Determinants of changes in linear growth and body composition in incident pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology* **139**, 430-438.

Thomas, G. A., Rhodes, J., Green, J. T. (1998) Inflammatory bowel disease and smoking – a review. *Am. J. Gastroenterol.* **93**, 144-149.

Torres, J., Burisch, J., Riddle, M., Dubinsky, M., Colombel, J. F. (2016) Preclinical disease and preventive strategies in IBD: perspectives, challenges and opportunities. *Gut* **65**, 1061-1069.

Valentini, L., Schulzke, J. D. (2011) Mundane, yet challenging: the assessment of malnutrition in inflammatory bowel disease. *Eur. J. Intern. Med.* **22**, 13-15.

Van den Brande, J. M., Koehler, T. C., Zelinkova, Z., Bennink, R. J., te Velde, A. A., ten Cate, F. J. W., van Deventer, S. J. H., Peppelenbosch, M. P., Hommes, D. W. (2007) Prediction of antitumour necrosis factor clinical efficacy by real-time visualisation of apoptosis in patients with Crohn's disease. *Gut* **56**, 509-517.

Van Heel, D. A., McGovern, D. P., Jewell, D. P. (2001) Crohn's disease: genetic susceptibility, bacteria, and innate immunity. *Lancet* **357**, 1902-1904.

Vandarakis, D., Salacinski, A. J., Broeder, C. E. (2013) A comparison of COSMED metabolic systems for the determination of resting metabolic rate. *Res. Sports Med.* **21**, 187-194.

Vegh, Z., Burisch, J., Pedersen, N., Kaimakliotis, I., Duricova, D., Bortlik, M., Avnstrøm, S., Vinding, K. K., Olsen, J., Nielsen, K. R., Katsanos, K. H., Tsianos, E. V., Lakatos, L., Schwartz, D., Odes, S., Lupinacci, G., De Padova, A., Jonaitis, L., Kupcinskas, L., Turcan, S., Tighineanu, O., Mihu, I., Barros, L. F., Magro, F., Lazar, D., Goldis, A., Fernandez, A., Hernandez, V., Niewiadomski, O., Bell, S., Langholz, E., Munkholm, P., Lakatos, P. L. (2014) Incidence and initial disease course of inflammatory bowel diseases in 2011 in Europe and Australia: results of the 2011 ECCO-EpiCom inception cohort. *J. Crohns Colitis* **8**, 1506-1515.

Vermeire, S., Rutgeerts, P. (2005) Current status of genetics research in inflammatory bowel disease. *Genes Immun.* **6**, 637.

Vos, A. C. W., Wildenberg, M. E., Arijs, I., Duijvestein, M., Verhaar, A. P., De Hertogh, G., Vermeire, S., Rutgeerts, P., van den Brink, G. R., Hommes, D. W. (2011) Regulatory macrophages induced by infliximab are involved in healing in vivo and in vitro. *Inflamm. Bowel Dis.* **18**, 401-408.

Vucelić, B. (2002) Upalne bolesti crijeva. U: Gastroenterologija i hepatologija (Vucelić, B. i sur.), Medicinska naklada, Zagreb, str. 723-760.

Vucelić, B., Čuković-Čavka, S. (2006) Upalne bolesti crijeva. *Medicus* **15**, 53-62.

Vucelić, B. (2012) Današnja strategija liječenja upalnih bolesti crijeva: važnost mukoznog cijeljenja. *Medicus* **21**, 171-178.

Vucelić, B., Čuković-Čavka, S., Banić, M., Bilić, A., Borzan, V., Duvnjak, M., Katičić, M., Kolaček, S., Krznarić, Ž., Kujundžić, M., Marušić, M., Mihaljević, S., Mijandrušić-Sinčić, B., Peršić, M., Šimunić, M., Škurla, B., Štimac, D., Tonkić, A., Troskot, B. (2013) Hrvatski konsenzus o liječenju upalnih bolesti crijeva biološkom terapijom. *Acta Med. Croat.* **67**, 75-87.

Warne, J. P. (2003) New perspectives on endocrine signalling: tumor necrosis factor α : a key regulator of adipose tissue mass. *J. Endocrinol.* **177**, 351-355.

Waters, C. N., Zalasiewicz, J., Summerhayes, C., Barnosky, A. D., Poirier, C., Gałuszka, A., Cearreta, A., Edgeworth, M., Ellis, E. C., Ellis, M., Jeandel, C., Leinfelder, R., McNeill, J. R., Richter, D. B., Steffen, W., Syvitski, J., Vidas, D., Wapreisch, M., Williams, M., Zhisheng, A., Grinevald, J., Odada, E., Oreskes, N., Wolfe, A. P. (2016) The Anthropocene is functionally and stratigraphically distinct from the Holocene. *Science* **351**, 2622.

Weisshof, R., Chermesh, I. (2015) Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr.* **18**, 576-581.

WHO (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO – World Health Organization, Geneva, <<https://www.researchgate.net>>. Pristupljeno 3. srpnja 2019.

Wiese, D., Lashner, B., Seidner, D. (2008) Measurement of nutrition status in Crohn's disease patients receiving infliximab therapy. *Nutr. Clin. Pract.* **23**, 551-556.

Wilks, S., Moxon, W. (1875) Lectures on Pathological Anatomy, 2. izd., Brown Green, London

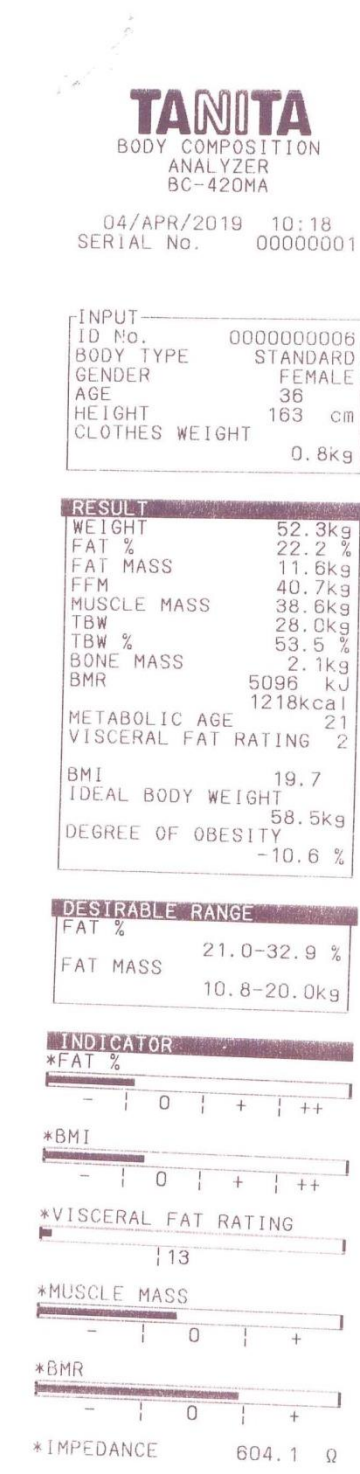
Zahorska-Markiewicz, B., Janowska, J., Olszanecka-Glinianowicz, M., Zurakowski, A. (2000) Serum concentrations of TNF- α and soluble TNF- α receptors in obesity. *Int. J. Obesity* **24**, 1392.

Zalite, I. O., Zykus, R., Gonzalez, M. F., Saygili, F., Pukitis, A., Gaujoux, S., Charnley, R. M., Lyadov, V. (2015) Influence of cachexia and sarcopenia on survival in pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review. *Pancreatology* **15**, 19-24.

Zijlstra, F. J., Srivastava, E. D., Rhodes, M., van Dijk, A. P., Fogg, F., Samson, H. J., Copeman, M., Russel, M. A., Feyerabend, C., Williams, G. T. (1994) Effect of nicotine on rectal mucus and mucosal eicosanoids. *Gut* **35**, 247-251.

7. PRILOZI

Prilog 1. Ispis rezultata sastava tijela dobivenih uređajem Tanita BC-420MA.



Prilog 2. Ispis rezultata predviđene i izmjerene potrošnje energije u mirovanju.



KBC ZAGREB
KLINIKA ZA UNUTARNJE BOLESTI
ODJEL ZA KLINIČKU PREHRANU

Visit Date **4.4.2019.**
 Printed On **4.4.2019.**

Name	ID1	Gender	Age	Weight (kg)	Height (cm)
		Female	35	52.30	163.0
Company	D.O.B.	BMI (kg/m ²)	Smoke	Smoking Years	Cig./Day
	27.4.1983.	19.7	No	--	--
Occupation	Operator	Physician			
Ethnic	Room	Set			
Caucasian		Harris Benedict (Resting Metabolism)			

RMR (Results)

@ 10:22

Test Information			
Test Time:	10:22	Daily Intake (kcal):	-
Test Duration:	16:02	Body T (°C):	-
AVG REE Duration:	11:03	Fasting Period:	N/A
AMR (kcal/day):	-	Resting Period:	N/A
UN (g/day):	-	Agitation:	N/A
Sedation:		Test Position:	Undefined
		Test Purpose:	None



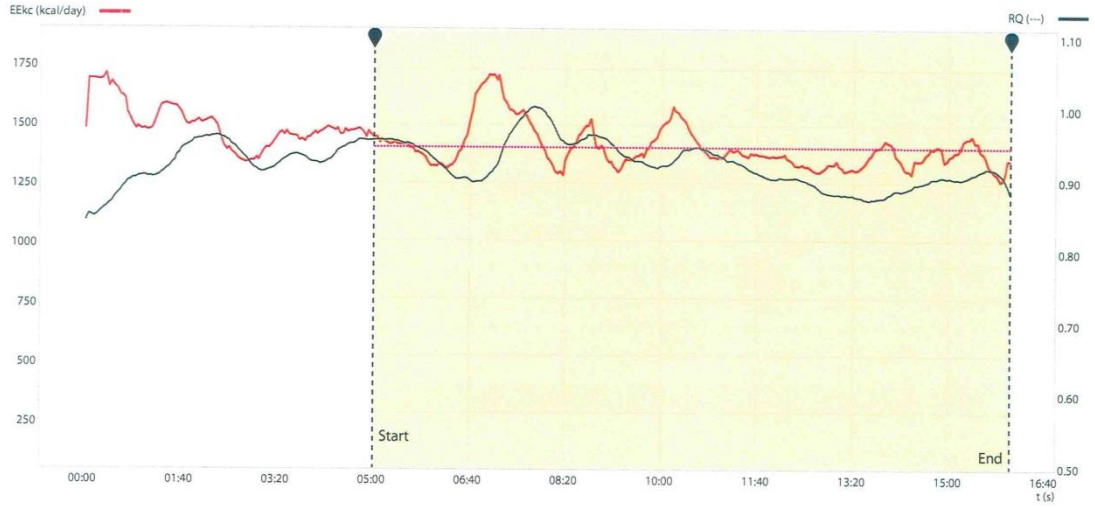
Interpretation:

Confirm Report

Signature: _____

Metabolic	Meas.	Pred	% CV	Class
RMR	kcal/day	1406	1293	6.6
RQ	---	0.93	0.85	3.4
V02	mL/min	198	183	6.4
VCO2	mL/min	184	156	7.8
Ventilatory	Meas.	Pred	% CV	
VE	L/min	8.4	6.0	7
Rf	l/min	21.8	12.0	3.7
FeO2	%	17.72	0.6	
FeCO2	%	2.89	1.8	
Substrates	Meas.			
FAT%	%	24.5		
CHO%	%	75.5		
PRO%	%	0.0		

Name	ID1	Gender	Age	Weight (kg)	Height (cm)
		Female	35	52.30	163.0
D.O.B.	Set				
	27.4.1983. Harris Benedict (Resting Metabolism)				



IZJAVA O IZVORNOSTI

Izjavljujem da je ovaj diplomski rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristila drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.



Lea Čengić