

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK**

Nevena Čorić

**Učinkovitost nutritivne edukacije na kvalitetu prehrane i kliničku sliku
oboljelih od kolorektalnog karcinoma – prospektivna studija**

DOKTORSKI RAD

DRAFT

Osijek, svibanj, 2026.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA**DOKTORSKI RAD**

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek
Doktorski studij Prehrambena tehnologija i nutricionizam
Smjer: Nutricionizam
Zavod za ispitivanje hrane i prehrane
Katedra za prehranu
Franje Kuhača 18, 31000 Osijek, Hrvatska
UDK:

Znanstveno područje: **Biotehničke znanosti**

Znanstveno polje: **Nutricionizam**

Znanstvena grana: **Dijetoterapija**

Tema rada: **prihvaćena je na XI sjednici Fakultetskog vijeća Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek održanoj 27. rujna 2024..**

Mentor: **prof. dr. sc. Ines Banjari**

Komentor: **doc. prim. dr. sc. Inga Marijanović, dr. med.**

UČINKOVITOST NUTRITIVNE EDUKACIJE NA KVALITETU PREHRANE I KLINIČKU SLIKU PACIJENATA OBOLJELIH OD KOLOREKTALNOG KARCINOMA – PROSPEKTIVNA STUDIJA
Nevena Ćorić, 0113141106

Sažetak:

Rezultati prospektivne studije, koju su završila 52 ispitanika, pokazali su da je nakon provedene nutritivne intervencije došlo do promjena u unosu ukupne energije, masti, uključujući jednostruko i višestruko nezasićene masne kiseline, linolnu kiselinu, kolesterol i vlakna. Također je zabilježen porast unosa kalcija, fosfora, željeza, cinka, bakra, vitamina A te svih vitamina B skupine, pri čemu su vrijednosti unosa vitamina B12 nakon intervencije doseglye preporučene razine. Uz promjene u prehrambenom unosu, utvrđen je i statistički značajan porast antropometrijskih parametara, uključujući tjelesnu masu, BMI, mišićnu masu te opseg struka, bokova i nadlaktice nedominantne ruke. Navedeni rezultati upućuju na povoljan učinak intervencije na stabilizaciju tjelesne mase i sastava tijela, kao i na prevenciju malnutricije i kaheksije. Pozitivne promjene zabilježene su i u kliničkoj slici oboljelih, što se očitovalo povećanjem broja ispitanika s vrijednostima CRP-a, tumorskih markera CEA i Ca19-9 unutar referentnih granica, uz istodobno smanjenje omjera trombocita i limfocita, što je povezano s povoljnijim prognostičkim obilježjima. Nakon intervencije uočeno je i poboljšanje pražnjenja crijeva, razine tjelesne aktivnosti, kvalitete sna te ukupne kvalitete života. Dobiveni rezultati potvrđuju učinkovitost strukturirane nutritivne intervencije u kontinuiranoj skrbi za onkološke bolesnike te podupiru njezinu sustavnu implementaciju u multidisciplinarnom liječenju.

Ključne riječi: **kolorektalni karcinom; nutritivna intervencija; prehrana; vitamin B12; kvaliteta života**

Rad sadrži: **152 stranice**
13 slika
37 tablica
10 priloga
225 literaturnih referenci

Jezik izvornika: **hrvatski**

Sastav Povjerenstva za ocjenu:

- | | | |
|----|---|----------------------|
| 1. | prof. emer. dr. sc. Midhat Jašić | predsjednik |
| 2. | prof. dr. sc. Irzada Taljić | član |
| 3. | doc. dr. sc. Snežana Barjaktarović Labović | član |
| 4. | prof. dr. sc. Tomislav Klapac | zamjena člana |

Datum obrane:

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek, Rektoratu Sveučilišta u Osijeku, Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici u Zagrebu te u Gradskoj i sveučilišnoj knjižnici u Osijeku

BASIC DOCUMENTATION CARD		DOCTORAL THESIS
Josip Juraj Strossmayer University of Osijek Faculty of Food Technology Osijek Doctoral Study Food Technology and Nutrition Department of Food and Nutrition Research Subdepartment of Nutrition Franje Kuhača 18, HR-31000 Osijek, Croatia UDC:		
Scientific area:	Biotechnical sciences	
Scientific field:	Nutrition	
Thesis subject	was approved by the Faculty Council of the Faculty of Food Technology at its session no. held on 10 February 2023.	
Mentor:	Ines Banjari, PhD, Professor	
Co-mentor:	Inga Marijanović, PhD Professor	
EFFECTIVENESS OF NUTRITIONAL EDUCATION ON DIET QUALITY AND CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER – A PROSPECTIVE STUDY Nevena Čorić, 0113141106		
Summary: The results of this prospective study, completed by 52 participants, demonstrated that the implemented nutritional intervention led to changes in the intake of total energy, fats, including monounsaturated and polyunsaturated fatty acids, linoleic acid, cholesterol, and dietary fiber. An increased intake of calcium, phosphorus, iron, zinc, copper, vitamin A, and all B-group vitamins was also observed, with post-intervention vitamin B12 intake reaching the recommended levels. A statistically significant increase in anthropometric parameters was also identified, including body weight, BMI, muscle mass, and waist, hip, and MUAC. These findings indicate a beneficial effect of the intervention on the stabilization of body weight and body composition, as well as on the prevention of malnutrition and cachexia. Positive changes were also observed in the clinical status of patients, as increased number of participants with CRP, CEA and Ca19-9 values within the reference ranges, accompanied by a reduction in the platelet-to-lymphocyte ratio, which is associated with more favorable prognostic characteristics. Following the intervention, improvements were also noted in the defecation function, level of physical activity, sleep quality, and the overall quality of life. These results confirm the effectiveness of a structured nutritional intervention in the continuous care of oncology patients and support its systematic implementation within multidisciplinary treatment.		
Key words: Colorectal cancer, nutrition intervention, diet, vitamin B12, quality of life		
Thesis contains:	152 pages	
	13 figures	
	37 tables	
	10 supplements	
	225 references	
Original in:	Croatian	
Review (Evaluation) committee:		
1. Midhat Jašić PhD, prof. emer.	chair person	
2. Irzada Taljić PhD, prof.	member	
3. Snežana Barjaktarović Labović, PhD, assistant prof.	member	
4. Tomislav Klapac, PhD, prof.	stand-in	
Defense date:	Date	
Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of the Faculty of Food Technology Osijek, University of Osijek; Rector's office, University of Osijek; University Library in Zagreb and in University Library in Osijek		

DOKTORSKI RAD JAVNO JE OBRANJEN DANA

Pred Povjerenstvom za obranu doktorskog rada:

1. **prof. emer. dr. sc. Midhat Jašić** predsjednik _____
(potpis)

2. **prof. dr. sc. Irzada Taljić** član _____
(potpis)

3. **doc. dr. sc. Snežana Barjaktarović Labović** član _____
(potpis)

DRAFT

DRAFT

*Hvala mojoj obitelji, Miljenku, mami i sestri koji su uvijek bili podrška u svim oblicima.
Hvala mojim ženama s posla koje su na različite načine doprinijele izradi ovog doktorskog rada.*

*Hvala mojoj mentorici prof. Ines Banjari na strpljenju za sva moja pitanja i probleme a
nadasve hvala mojoj komentorici doktorici Ingi Marijanović koja mi je uvijek podrška.*

A rad posvećujem mom tati, bez kojeg ovo sve ne bi bilo moguće. Hvala ti tata ♥

Sadržaj

1. UVOD.....	1
2. TEORIJSKI DIO	3
2.1. Anatomija i fiziologija debelog crijeva.....	4
2.2. Patofiziologija i klasifikacija kolorektalnog karcinoma	7
2.2.1. Podjela prema lokalizaciji tumora.....	10
2.2.2. TNM klasifikacija kolorektalnog karcinoma.....	11
2.3. Epidemiologija CRC.....	15
2.4. Etiologija kolorektalnog karcinoma	17
2.5. Čimbenici rizika	18
2.5.1. Dob, spol i rasa	18
2.5.2. Obiteljska anamneza.....	20
2.5.3. Osobna anamneza.....	20
2.5.4. Pušenje i konzumacija alkohola.....	22
2.5.5. Tjelesna aktivnost.....	23
2.5.6. BMI i abdominalna pretilost.....	25
2.6. Klinička slika i dijagnostika kolorektalnog karcinoma	26
2.7. Liječenje kolorektalnog karcinoma	29
2.8. Nutritivni status oboljelih	32
2.9. Utjecaj prehrane na razvoj i tijek bolesti	33
2.9.1. Crveno i procesirano meso	34
2.9.2. Riba	35
2.9.3. Mliječni proizvodi	36
2.9.4. Željezo i vitamin B12	38
2.9.5. Prehrana bogata vlaknima.....	41
2.9.6. Dodaci prehrani i CRC.....	42
2.10. Dijetoterapijski pristup.....	46
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	49

3.1. Zadatak	50
3.2. Dizajn istraživanja	50
3.3. Ispitanici	53
3.4. Metode.....	54
3.4.1. Upitnik o općim podacima	54
3.4.2. Antropometrijske metode	55
3.4.3. Prehrambene navike i dijetetičke metode	56
3.4.4. Klinički pregled i uvid u medicinsku dokumentaciju	56
3.4.1. Upitnik o defekaciji.....	60
3.4.2. Međunarodni upitnik o tjelesnoj aktivnosti – IPAQ.....	60
3.4.3. Pittsburg upitnik kvalitete spavanja (PSQI)	61
3.4.4. Upitnik o kvaliteti života (SF-36).....	61
3.5. Intervencija – nutritivna edukacija i savjetovanje.....	61
3.6. Obrada podataka	64
4. REZULTATI I RASPRAVA	65
4.1. Opće karakteristike	66
4.2. Kliničke karakteristike	69
4.3. Nutritivni status	73
4.4. Hematološki i biokemijski parametri	82
4.5. Prehrambeni obrasci	90
4.6. Analiza prehrambenog unosa	94
4.7. Promjene u defekaciji	111
4.8. Tjelesna aktivnost	115
4.9. Kvaliteta spavanja	121
4.10. Kvaliteta života.....	123
5. ZAKLJUČCI	129
6. LITERATURA	132
7. PRILOZI	153

DRAFT

Popis oznaka, kratica i simbola

AICR	Američki institut za istraživanje raka (eng. <i>American Institute for Cancer Research</i>)
ASR	Dobno standardizirana stopa (eng. <i>Age standardized rate</i>)
BMI	Indeks tjelesne mase (eng. <i>Body mass index</i>)
BHP	Benigna hiperplazija prostate
CRC	Kolorektalni karcinom (eng. <i>Colorectal cancer</i>)
CRP	C reaktivni protein
DHA	Dokozaheksaenska masna kiselina
DM	Dijabetes (eng. <i>Diabetes melitus</i>)
RCRC	Desni kolorektalni karcinom (eng. <i>Right-sided colorectal cancer</i>)
EPA	Eikozapentaenska masna kiselina
EOS	Eozinofili
EPIC	Europska prospektivna studija za rak (eng. <i>European Prospective Investigation into Cancer</i>)
ESPEN	Europsko udruženje za kliničku prehranu i metabolizam (eng. <i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>)
FAP	Adenomatозна polipoza
FFQ	Upitnik o učestalosti konzumiranja hrane i pića (eng. <i>Food Frequency Questionnaire</i>)
HAC	Heterociklički amini
HDI	Indeks ljudskog razvoja (eng. <i>Human development indeks</i>)
HNPCC	Nasljedni nepolipozni kolorektalni karcinom (eng. <i>Hereditary nonpolyposis colorectal cancer</i>)
HPFS	Studija na zdravstvenim radnicima (eng. <i>Health Professionals Follow-Up Study</i>)
IBD	Upalne bolesti crijeva (eng. <i>Inflammatory bowel disease</i>)
IGF-1	Inzulinu sličan faktor rasta
LCRC	Lijevi kolorektalni karcinom (eng. <i>Left-sided colorectal cancer</i>)
LYM	Limfociti
NI	Nutritivna intervencija

MNA	Mini upitnik za procjenu nutritivnog statusa (eng. <i>Mini Nutritional Assessment</i>)
MUST	Univerzalni alat za procjenu malnutricije (eng. <i>Malnutrition Universal Screening Tool</i>)
NEU	Neutrofili
NHS	Zdravstvena studija na medicinskim sestrama (eng. <i>Nurses' Health Study</i>)
NLR	Omjer neutrofila/limfociti (eng. <i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio</i>)
NOC	N-nitrozo spojevi
NRS	Upitnik za procjenu nutritivnog statusa - rizika (eng. <i>Nutritional risk screening</i>)
PAH	Policiklički aromatski ugljikovodici
RCRC	Desni kolorektalni karcinoma (eng. <i>Right-sided colorectal cancer</i>)
SAD	Sjedinjene Američke Države
SCFA	Kratkolančane masne kiseline (eng. <i>Short chain fatty acid</i>)
	<i>Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>)
TLR	Omjer trombociti/limfociti (eng. <i>Thrombocyte-to-Lymphocyte Ratio</i>)
TNF- α	Faktor nekroze tumora alfa
Trc	Trombociti
WCRF	Svjetski fond za istraživanje raka (eng. <i>World Cancer Research Fund</i>)
WHI	Inicijativa za zdravlje žena (eng. <i>Women's Health Initiative</i>)
WHR	Omjer struk bokovi (eng. <i>waist to hip ratio</i>)
25(OH)D	25-hidroksikolekalciferol vitamin D
C	Medijan
IQR	Interkvartilni raspon

DRAFT

1. UVOD

Kolorektalni karcinom (CRC) zloćudna je novotvorina debelog crijeva i/ili rektuma. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, CRC je treći najčešći oblik raka u svijetu i jedan od vodećih uzroka smrtnosti od malignih bolesti (Jayasinghe i sur., 2023). U etiologiji CRC-a sudjeluju brojni čimbenici rizika koji se dijele na nemodificirajuće (spol, dob, rasa, osobna i obiteljska anamneza) te modificirajuće, među kojima su pretilost, tjelesna aktivnost, konzumacija alkohola, pušenje i prehrambene navike. Snažna povezanost s prehrambenim obrascima posebno izdvaja CRC od drugih sijela raka. Prehrana bogata crvenim i procesiranim mesom, jednostavnim ugljikohidratima i trans-mastima, uz nizak unos prehrambenih vlakana, povezuje se s povećanim rizikom razvoja CRC-a (Mohammad i sur. 2022; Nguyen i sur., 2021; Norat i sur., 2017), pri čemu se karcinogeni učinak mesa djelomično pripisuje hem-željezu. Suprotno tome, mliječni proizvodi pokazuju potencijalni zaštitni učinak, koji se povezuje sa sadržajem kalcija, vitamina D, mliječnih bakterija i vitamina B12, za koji se pretpostavlja citoprotektivno djelovanje na crijevni epitel.

Unatoč dokazima o preventivnoj ulozi pojedinih prehrambenih i životnih čimbenika u nastanku CRC-a, utjecaj nutritivnog statusa i ciljanih prehrambenih intervencija na ishode liječenja ostaje nedovoljno istražen (Martinis i sur., 2023). Nutritivni status bolesnika s CRC-om značajno utječe na klinički tijek i prognozu bolesti pri čemu pothranjeni i pretili pojedinci pokazuju veću stopu smrtnosti u usporedbi sa onima normalnog nutritivnog statusa (Negrichi i Taleb, 2020). Sistemski odgovor organizma na malignu bolest često uključuje kroničnu upalu, koja može dovesti do gubitka mišićne mase, malnutricije i razvoja tumorske kaheksije. Metaboličke i nutritivne promjene povezane s bolešću i njezinim liječenjem mogu negativno utjecati na kvalitetu života, pojavnost komplikacija i ukupno preživljenje. Uz kirurško liječenje te adjuvantnu ili neoadjuvantnu terapiju, nutritivna intervencija i savjetovanje predstavljaju važan segment multidisciplinarnog pristupa liječenju. Onkološka terapija nosi povećan rizik od pothranjenosti i nutritivnih deficita, kako zbog smanjenog unosa hranjivih tvari, tako i zbog nuspojava liječenja te sistemskog upalnog odgovora uzrokovanog malignom bolešću (Zietarska i sur., 2017).

Nutritivna edukacija i savjetovanje pružaju potporu bolesnicima tijekom liječenja te mogu pozitivno utjecati na nutritivni status, unos nutrijenata, razinu tjelesne aktivnosti, kvalitetu sna, regulaciju probave i opću kvalitetu života (Ravasco i sur., 2005; Ravasco i sur., 2012).

Slijedom navedenog, cilj ovog istraživanja bio je ispitati ulogu i učinkovitost nutritivne potpore i edukacije na kliničke ishode bolesnika oboljelih od kolorektalnog karcinoma.

DRAFT

2. TEORIJSKI DIO

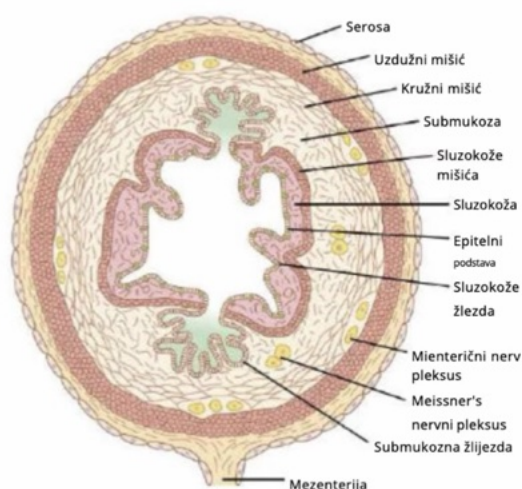
2.1. Anatomija i fiziologija debelog crijeva

Debelo crijevo (lat. *intestinum crassum*) je šuplji organ koji slijepo započinje od ilealnog ušća, a završava na analnom otvoru. Dijeli se na četiri dijela: slijepo crijevo (lat. *caecum*), obodno crijevo, (lat. *colon*), ravno crijevo, (lat. *rectum*), i analni kanal, (lat. *canalis analis*). Unutar obodnog crijeva razlikuju se četiri dijela: uzlazni dio, (lat. *colon ascendens*), poprečni dio, (lat. *colon transversum*), silazni dio, (lat. *colon descendens*) i sigmoidni dio, (lat. *colon sigmoideum*) (**Slika 1**). Debelo crijevo se embriološki može podijeliti na srednje crijevo i stražnje crijevo (Marušić i Grković, 2024).



Slika 1 Osnovni anatomske dijelovi debelog crijeva (Nigam i sur., 2019)

Duljina debelog crijeva iznosi oko 1,6 m (Marušić i Grković, 2024) a njegov promjer postupno se smanjuje od cekuma do rektosigmoidne spojnice. Kompletno debelo crijevo ima sakulirani izgled te tri uzdužne tenije, tri uzdužno postavljene mišićne vrpce koje odgovaraju uzdužnom mišićnom sloju. Tenije se u najdistalnijem dijelu međusobno spajaju formirajući u području rektuma uzdužni mišićni sloj jednake debljine. Ove vrećaste formacije morfološka su adaptacija za prihvaćanje značajnih količina neapsorbiranih tvari koje dopijuju u debelo crijevo (Vucelić i sur., 2002). Na **Slici 2** prikazan je tipični presjek kroz crijevnu stijenku i slijed slojeva od vanjske površine prema unutra: seroza, uzdužni mišićni sloj, kružni mišićni sloj, podsluznica i sluznica.



Slika 2 Poprečni presjek crijeva (Guyton i Hall, 2017)

U dubljim slojevima sluznice leži sloj raštrkanih mišićnih vlakana *muscularis mucosae*. Motoričke funkcije crijeva obavljaju različiti slojevi glatkog mišićja (Guyton i Hall, 2017).

Kolon svojim smještajem oblikuje luk oko vijuga tankog crijeva. Uzlazni dio debelog crijeva ispod jetre, na prijelazu u transversni dio, formira hepatičku fleksuru, a na prijelazu transversnog kolona u silazni nalazi se splenična fleksura. Silazni kolon u području ilijačne *fossae* formira sigmoidnu fleksuru. Rektum je najdistalniji dio debelog crijeva. Proteže se niz krivinu sakruma, relativno je fiksiran te ne pokazuje veću pomičnost. Idući s lijeve strane prema desno, debelo se crijevo proteže ukoso i dolje te silazi u medijalnoj liniji ispod sakruma i *os coccygis* pristupajući na analni kanal. Za razliku od uzlaznog i silaznog kolona, transversni i sigmoidni kolon imaju mezenterij pa su stoga mobilniji (Vucelić i sur., 2002).

Sluznica debelog crijeva obložena je brojnim Liberkühnovim kriptama, u kojima za razliku od tankog crijeva nema resica. Epitelne stanice gotovo uopće nemaju probavnih enzima i to su uglavnom mukozne stanice koje luče samo sluz. Sluznica sadrži i umjerene količine hidrogenkarbonatnih iona koje luče malobrojne epitelne stanice. Sluz štiti crijevnu stijenku od oštećenja te služi kao ljepilo za formiranje fekalne mase i štiti od bakterijskog prerastanja (Guyton i Hall, 2017). Bikarbonatni ioni sudjeluju u neutralizaciji krajnjih produkata koji nastaju kao nusprodukti bakterijskog djelovanja (Vranešić Bender i sur., 2024), stvarajući lužnatu sredinu (pH 8,0) koja zajedno sa sluzi sprječava nagrizanje crijevne stijenke kiselinama stvorenim u fecesu (Guyton i Hall, 2017).

Najvažnije funkcije debelog crijeva su apsorpcija vode i elektrolita iz neprobavljenog sadržaja himusa, stvaranje čvrstog fecesa i pohrana fekalne mase do izbacivanja. U proksimalnoj polovici debelog crijeva odvija se uglavnom apsorpcija a u distalnoj pohrana (Guyton i Hall, 2017). Kretnje u debelom crijevu dijelimo na kretnje miješanja, haustracije i kretnje potiskivanja, masovne kretnje slično kao i kod tankog crijeva, iako su normalno kretnje debelog crijeva tromije u usporedbi s onima u tankom crijevu. **Tablica 1** pokazuje duljinu pojedinih segmenata debelog crijeva i prosječno vrijeme eliminacije sadržaja.

Tablica 1 Dužina i vrijeme eliminacije sadržaja kroz pojedine segmente debelog crijeva (Banjari i Hjærtaker, 2018)

Segment debelog crijeva		Dužina (m)	Vrijeme eliminacije sadržaja (h)
Desni kolon	Cekum	0,07	11,3 ± 1,1
	Uzlazni dio	0,15	
	Poprečni dio	0,50	
Lijevi kolon	Silazni dio	0,20	11,4 ± 1,4
	Rektosigmoidni dio	0,18	12,4 ± 1,1

Glavnina apsorpcije u debelom crijevu zbiva se u njegovoj proksimalnoj polovici (desno), koja se stoga zove apsorpcijski kolon. Distalni dio (lijevi) debelog crijeva uglavnom služi za pohranu fekalnog sadržaja, dok se ne pojavi prilika za njegovo izbacivanje, pa se često naziva spremišni kolon (Fazio i sur., 2016). Debelo crijevo je inervirano simpatičkim i parasimpatičkim sustavom. Peristaltika kolona i rektuma inhibirana je djelovanjem simpatičkih živaca, dok je parasimpatički živci stimuliraju. Živčana vlakna iz gornjih mezenteričnih ganglija opskrbljuju desni kolon, dok vlakna koja inerviraju silazni kolon, sigmoidni kolon i gornji dio rektuma potječu iz donjeg mezenteričnog pleksusa. Parasimpatička inervacija kolona potječe s dvije razine središnjeg živčanog sustava: vagusnog živca i sakralnog izlaza (Fazio i sur., 2016). Defekacija započinje ulaskom fecesa u rektum, tj. njegovom distenzijom, što pobuđuje refleks defekacije koji nadzire kralježnična moždina. Iz rektuma refleks odlazi u medularni konus kralježnične moždine, a zatim se vraća u silazni kolon, sigmoidno crijevo, rektum i anus (Guyton i Hall, 2017).

Debelo crijevo može dnevno apsorbirati najviše 5 do 8 L tekućine i elektrolita. Kada ukupna količina vode i elektrolita, koja u debelo crijevo dolazi kroz ileocekalni zalistak ili nastaje

pretjeranim lučenjem debelog crijeva, postane većom od te količine, suvišak se pojavljuje u stolici i manifestira se proljevom (Guyton i Hall, 2017).

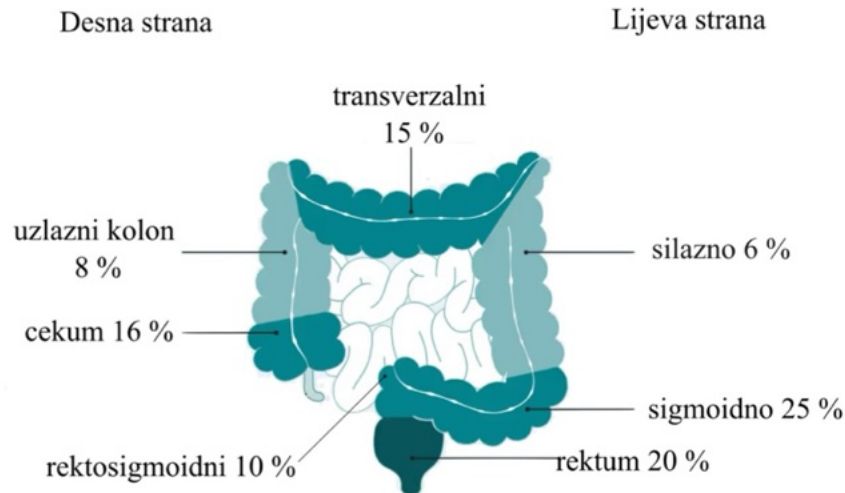
Feces se normalno sastoji od $\frac{3}{4}$ vode i $\frac{1}{4}$ krute tvari koja sadrži oko 30 % mrtvih bakterija, 10 – 20 % masti, 10 – 20 % anorganskih tvari, 2 – 3 % bjelančevina i 30 % neprobavljenih krutih ostataka hrane i sasušeni ostataka probavnih izlučevina kao što su žučni pigmenti i odljuštene epitelne stanice. Smeđu boju daju sterkobilin i urobilin, koji potječu od bilirubina. Neugodan miris fecesa uglavnom uzrokuju proizvodi bakterijskog djelovanja, koji se razlikuju individualno ovisno o bakterijskoj flori i vrsti pojedene hrane (Guyton i Hall, 2017).

Djelovanjem bakterija stvaraju se različiti plinovi koji pridonose stvaranju flatusa u debelom crijevu, koje čine ugljikov dioksid, plinoviti vodik i metan. Anaerobne bakterije razgrađuju ostatke ugljikohidrata u kratkolančane masne kiseline (SCFA, eng. *Short chain fatty acid*) (Fazio i sur., 2016). Iako se nekada smatralo da se vitamini B skupine dobivaju samo iz hrane, crijevna mikrobiota predstavlja također važan izvor. Djelovanjem bakterija nastaju vitamin K, vitamin B₁₂, tiamin, riboflavin. Posebno je važan vitamin K kojeg proizvode bakterije, jer količina tog vitamina prisutna u dnevnoj prehrani obično nije dovoljna za normalno zgrušavanje krvi (Guyton i Hall, 2017). Tiamin pirofosfat nastao iz crijevne mikrobiote se direktno apsorbira u debelom crijevu preko specifičnih transportera, za razliku od prehranbeno unesenog tiamina koji prvo treba konvertirati u slobodni tiamin. Dok neke bakterije proizvode B vitamine, druge ih koriste za vlastite potrebe, stoga može postojati kompeticija između domaćina i crijevne mikrobiote za vitamine B. Potrebna su dodatna istraživanja u ovom području s obzirom da se pojedinci razlikuju s obzirom na sastav crijevne mikrobiote te samim tim iskoristivost vitamina nastalih u debelom crijevu (Yoshii i sur., 2019).

2.2. Patofiziologija i klasifikacija kolorektalnog karcinoma

Rak debelog crijeva ili kolorektalni karcinom (CRC, eng. *Colorectal cancer*) predstavlja zloćudnu novotvorinu debelog crijeva i/ili rektuma. Mutacije u specifičnim genima dovode do pojave kolorektalnog karcinoma, kao što se događa i kod drugih vrsta karcinoma. Te se mutacije mogu pojaviti u onkogenima, tumor supresorskim genima i genima povezanim s mehanizmima popravka DNA. Ovisno o podrijetlu mutacije, CRC-i mogu se klasificirati kao sporadični, nasljedni i obiteljski. Od svih slučajeva CRC-a 10 do 30 % su nasljedni, a preostalih 70 % je sporadično

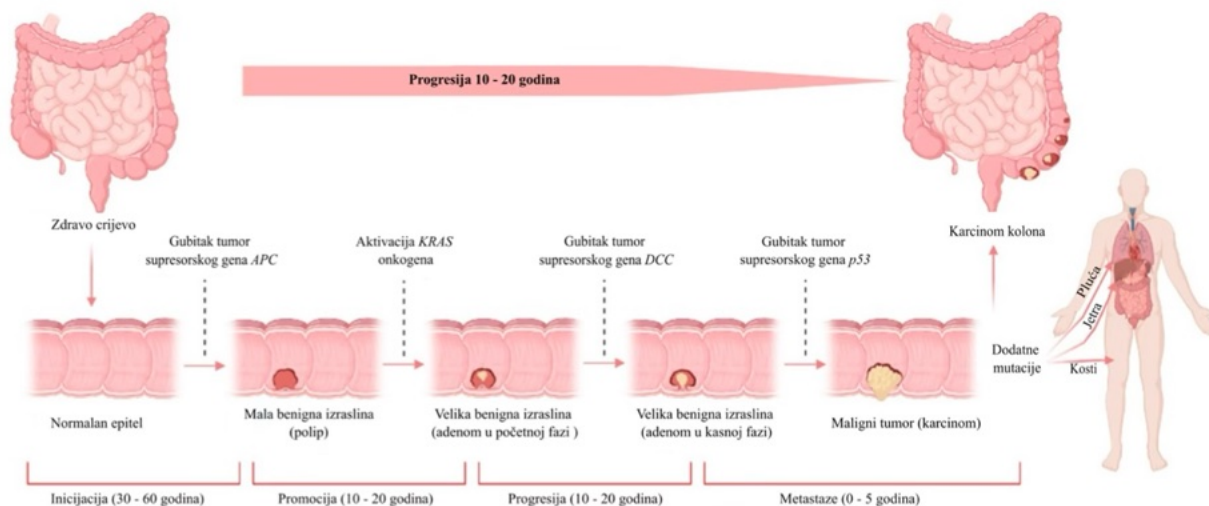
(Banjari, 2018; Mármol i sur., 2017). Distribucija sporadičnih slučajeva CRC-a prema segmentima prikazana je na **Slici 3**.



Slika 3 Distribucija sporadičnih slučajeva CRC-a prema segmentima (pripremljeno prema Banjari, 2018)

Proces karcinogeneze CRC-a odvija se relativno sporo i rezultat je promjena u zdravom epitelu debelog crijeva. Započinje blagom upalom, potom prolazi kroz razvoj adenomatoznih polipa u epitelu, da bi naposljetku doveo do formiranja adenokarcinoma (Sawicki i sur., 2021). Općenito, proces karcinogeneze sastoji se od faze inicijacije, promocije i progresije (**Slika 4**). Inicijacija uključuje nepovratno genetsko oštećenje koje predisponira zahvaćene epitelne stanice crijevne sluznice za daljnju neoplastičnu transformaciju. U fazi promocije, inicirane stanice se umnožavaju, stvarajući abnormalan rast (rak). Suprotno tome, tijekom faze progresije, benigne stanice raka prelaze u maligne, stječu agresivne osobine i metastatski potencijal (Sawicki i sur., 2021). Ključni element u većini stadija karcinogeneze CRC-a jest prisutnost benigne prekursorske lezije, definirane kao polip koja predstavlja abnormalni izrast na sluznici debelog crijeva koji raste u njegov lumen. Druga vrsta lezija identificiranih u lumenu debelog crijeva uključuje adenomatozne polipe tj. adenome, i nazubljene polipe, koji predstavljaju izravne prekursore većine CRC-a (Jayasinghe i sur., 2023; Sawicki i sur., 2021). Adenomatozne polipe možemo dalje podijeliti u podtipove koji se razlikuju rema histološkoj građi žlijezdanih struktura na tubularni adenome, vilozne adenome i tubulovilozne adenome (Dubansky i sur., 2023). Adenokarcinom čini 95 % svih

tumora kolorektuma (Mršić-Krmpotić i sur. 2004). Nasljedni karcinomi čine samo 5% svih slučajeva kolorektalnog karcinoma. Kako bi se dodijelila preciznija klasifikacija nasljednih karcinoma, oni se klasificiraju kao polipozni i nepolipozni. Polipozni oblik prvenstveno obuhvaća obiteljsku adenomatoznu polipozu (FAP), koju karakterizira formiranje višestrukih potencijalno malignih polipa u debelom crijevu.



Slika 4 Proces karcinogeneze kod CRC-a (pripremljeno prema Hossain i sur., 2022)

Nasljedni nepolipozni CRC (HNPCC, eng. *Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer*) povezan je s mutacijama u mehanizmima popravka DNA, a glavni uzrok je Lynch sindrom, koji je uzrokovan naslijeđenim mutacijama u jednom od alela koji kodiraju proteine za popravak DNA, kao što su MSH2, MLH1, MLH6, PMS1 i PMS2. Lynch sindrom se može pronaći u 2%–3% svih slučajeva kolorektalnog karcinoma, i stoga je najčešći sindrom u HNPCC skupini. Obiteljski CRC čini približno 25% svih slučajeva i također je uzrokovan naslijeđenim mutacijama, iako se ne klasificiraju kao nasljedni karcinomi *per se*, budući da se ne mogu uključiti ni u jedan nasljedni oblik karcinoma (Mármol i sur., 2017) (*op.a. s obzirom da se u ovom istraživanju nisu pratili nasljedni CRC-i, za više detalja o nasljednim CRC-ima molim konzultirati slijedeću literaturu Granados-Romero i sur., 2017; Lung i sur., 2015; Mangas-Sanjuan i Jover, 2022*).

2.2.1. Podjela prema lokalizaciji tumora

Razlika između desne i lijeve strane kolona, temelji se na njihovom embriološkom porijeklu. Cecum, slijepo crijevo, uzlazni kolon, hepatična fleksura i proksimalne dvije trećine poprečnog kolona potječu iz srednjeg crijeva (eng. *midgut*), dok distalna trećina poprečnog kolona, splenična fleksura, sigmoidni kolon, silazni kolon i rektum potječu iz stražnjeg crijeva (eng. *hindgut*) (Baran i sur., 2018; Lee i sur., 2015).

Iz ove podijele proizlazi da su desnostrani tumori smješteni u cekumu, uzlaznom kolonu, jetrenoj fleksuri i desnoj (proksimalnoj) polovici poprečnog kolona. Lijevostrani tumori smješteni su u lijevoj (distalnoj) polovici poprečnog kolona, slezenskoj fleksuri, silaznom kolonu, sigmi i rektumu (Vrdoljak i sur., 2018) što prikazuje **Slika 3**.

Desni (RCRC, eng. *right sided colorectal cancer*) i lijevi karcinom debelog crijeva (LCRC, eng. *left sided colorectal cancer*) ne razlikuju se samo po embriološkom razvoju, već i sastavu crijevne mikrobiote, kromosomskim i molekulskim karakteristikama karcinoma te terapiji (Baran i sur., 2018; Brulé i sur., 2015; Pugh i sur., 2016). Ovisno o lokaciji tumora, CRC pokazuje različitosti u incidenciji, patogenezi, molekularnom putu te ishodu (Lee i sur., 2015). Lijevostrani tumori imaju polipoidnu morfologiju, te ih je jednostavnije dijagnosticirati kolonoskopijom u ranom stadiju, dok desnostrani imaju ravnu morfologiju te ih je teško detektirati. Histološki, RCC je češće slabo diferenciran i mucinoznog tipa. U kliničkoj slici, oboljeli od RCC-om često imaju veći broj komorbiditeta poput anemije, opstrukcije i perforacije crijeva, koji su istovremeno i klinički simptomi bolesti. Najznačajnije razlike vidljive su u napretku bolesti, gdje se RCC obično dijagnosticira u uznapredovalom stadiju i ima tendenciju metastaziranja u peritonealnu šupljinu i limfne čvorove, dok se metastaze LCC-a primarno nalaze u jetri i plućima.

Prema različitim kohortnim studijama, RCRC pojavljuje se pretežito u žena i starijih osoba, dok se LCRC pojavljuje većinom u muškaraca, i u ranijoj dobi. Važno je napomenuti da se lijevi CRC pojavljuje i kod osoba iznad 50 godina i to češće od desnog CRC-a. Oboljeli od CRC-a desne strane obično imaju uznapredovale i veće tumore, koji su često slabo diferencirani. Genomska struktura raka desne i lijeve strane potpuno je različita, kao i imunološki odgovor organizma (Luo i sur., 2024) Dok oboljeli od RCRC-a obično imaju više tumora s visokom mikrosatelitskom nestabilnošću, oboljeli od LCRC-a obično imaju tumore s visokom kromosomskom nestabilnošću (Baran i sur., 2018). Hu i suradnici, (2018) , otkrili su da RCRC sadrži agresivnije molekularne

markere nego LCRC, uključujući prekomjernu ekspresiju onkogenih mikro-RNA i nekoliko mutacija KRAS i BRAF. Ove razlike utječu na prognozu i potencijalni odgovor na terapiju.

2.2.2. TNM klasifikacija kolorektalnog karcinoma

Dijagnoza CRC-a se postavlja na temelju patohistološke potvrde bolesti, dobivene biopsijom ili kirurškim zahvatom. Klasifikacija karcinoma je nužna kako bi se utvrdila proširenost tumora, definirao tijek liječenja, procijenio ishod ali i olakšala komunikacija među specijalistima. Određivanje stadija predstavlja temelj za donošenje ispravne odluke o liječenju.

S obzirom da je riječ o karcinomu kolona i rektuma, tumori smješteni unutar 5 cm od anokutane granice klasificiraju se kao tumori donjeg rektuma, oni između 5 i 10 cm pripadaju tumorima srednjeg rektuma, dok se tumori između 10 i 15 cm svrstavaju u tumore gornjeg rektuma. Tumori koji se nalaze proksimalnije od 12 cm od anokutane granice liječe se kao tumori kolona (Vrdoljak i sur., 2018).

Tablica 2 Dukesova klasifikacija karcinoma rektuma i kolona

Stadiji	Astler-Coller (1974) rektum i kolon
A	Ograničen na mukozu
B	-
B1	U muscularis proprijii
B2	Prodire u serozu
B3	Zahvaća okolno tkivo
C	-
C1	Kao B1 + regionalni limfni čvorovi
C2	Kao B2 + regionalni limfni čvorovi
C3	Kao B3 + regionalni limfni čvorovi

Spoznajom anatomskog tijeka širenja kolorektalnog karcinoma nastalo je niz klasifikacija. Dva sustava patološkog stupnjevanja se koriste za opisivanje proširenosti bolesti: Dukes klasifikacija i TNM sustav. Godine 1929. Dukes je prema makroskopskom izgledu pri operaciji razvrstavao karcinom rektuma u tri stadija:

A tumor lokaliziran na crijevnu stijenku

B tumor prodire kroz crijevnu stijenku

C tumor zahvaća i regionalne limfne čvorove.

Napravljeno je niz modifikacija i klasifikacija ali najpoznatija je Astler-Collerova u tri podvrste, ovisno o histološkoj slici dubine prodora tumora i zahvaćenosti limfnih čvorova (**Tablica 2**) (Vucelić i sur., 2002). Da bi se napravila klasifikacija koja se može primijeniti na većinu karcinoma, a na taj način poslužiti i za trijažu bolesnika za terapijske postupke, uvedena je TNM klasifikacija. Ona uključuje podatke o proširenosti primarnog tumora (T), o regionalnim limfnim čvorovima (N), te o prisutnosti udaljenih metastaza (M) (Vucelić i sur., 2002). TNM klasifikacija pruža detaljnije informacije o proširenosti bolesti nego Dukesova klasifikacija.

Prema TNM klasifikaciji T1 označava ograničenost tumora na mukozni i submukozni sloj, te se u toj fazi ne razlikuje od adenomatoznog polipa. T2 označava infiltraciju *muskularis propriae*, bez znakova proboja crijevne stijenke. U stadiju T3 zahvaćeno je perirektalno masno tkivo odnosno subseroza ili seroza u karcinomu kolona. T4 označava infiltraciju okolnih struktura. N0 znači odsutnost metastaza u limfne čvorove, N1 do tri, a N2 više od tri tumorski promijenjena limfna čvora (Vucelić i sur., 2002). **Tablica 3** pokazuje TNM klasifikaciju kolorektalnog karcinoma. U slučaju kolorektalnog karcinoma, TNM klasifikacija razvrstava proširenost tumora u pet stupnjeva razvoja: 0 – IV. Stupnjevi 0, I, II odnose se na lokalnu proširenost primarnog tumora unutar slojeva stijenke crijeva. Stupanj III uključuje i prodor u regionalne limfne čvorove, a stupanj IV opisuje svaki oblik invazije crijevne stijenke s prodorom u limfne čvorove ili bez njega, ali s prisutnim udaljenim metastazama (Vucelić i sur., 2002). **Tablica 4** pokazuje stadiji kolorektalnog karcinoma prema TNM klasifikaciji.

Tablica 3 TNM klasifikacija kolorektalnog karcinoma (Vrdoljak i sur., 2018)

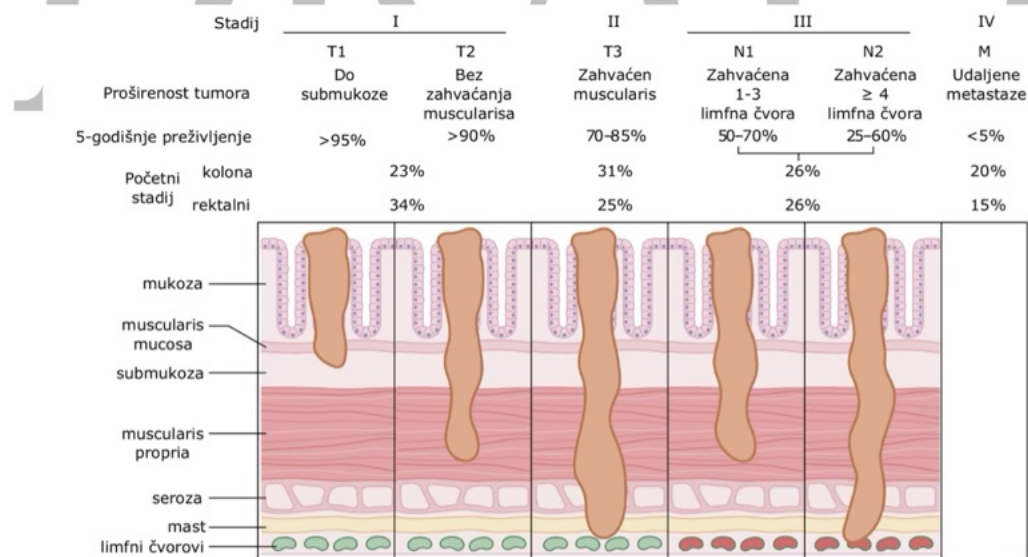
<i>Primarni tumor (T)</i>	
<i>Tx</i>	Primarni se tumor ne može procijeniti
<i>T0</i>	Nema dokaza primarnog tumora
<i>Tis</i>	Karcinoma <i>in situ</i> : intraepitelni ili intramukozni karcinoma (zahvaćenost lamine proprije bez širenja u mišićni sloj sluznice)
<i>T1</i>	Tumor prodire u submukozu (kroz mišićni sloj sluznice, ali ne u mišićni dio stijenke)
<i>T2</i>	Tumor prodire u mišićni dio stijenke
<i>T3</i>	Tumor prodire kroz mišićni dio stijenke u perikolorektalno tkivo
<i>T4</i>	Tumor zahvaća visceralni peritonej ili zahvaća okolne organe ili strukture ili prijanja na njih
<i>T4a</i>	Tumor prodire kroz visceralni peritonej (uključujući veliku perforaciju crijeva na mjestu tumora i prodor kroz područje upale do površine visceralnog peritoneja)
<i>T4b</i>	Tumor izravno zahvaća ostale organe ili strukture ili prijanja na njih
<i>Regionalni limfni čvorovi (N)</i>	
<i>Nx</i>	Regionalni limfni čvorovi se ne mogu opisati
<i>N0</i>	Bez rasadnica u regionalnim limfnim čvorovima
<i>N1</i>	Rasadnice u 1 – 3 regionalna limfna čvora (tumor u limfnim čvorovima mjeri $\geq 0,2$ mm) ili postojanje tumorskih depozita bez zahvaćenosti limfnih čvorova
<i>N1b</i>	Rasadnice u 2 – 3 regionalna limfna čvora
<i>N1c</i>	Tumorski depoziti u supserozi, mezenteriju ili neperitonealiziranom, perikoličnom ili perirektalnom/mezorektalnom tkivu bez zahvaćenosti limfnih čvorova
<i>N2</i>	Rasadnice u 4 ili više limfnih čvorova
<i>N2a</i>	Rasadnice u 4 – 6 regionalnih limfnih čvorova
<i>N2b</i>	Rasadnice u 7 ili više regionalnih limfnih čvorova
<i>Udaljene rasadnice (M)</i>	
<i>M0</i>	Bez radiološkog ili drugog dokaza udaljenih rasadnica, bez dokaza tumora na udaljenim sijelima ili organima (Ova kategorija nije određena od patologa)
<i>M1</i>	Rasadnice u jednom ili više udaljenih sijela ili organa ili rasadnice po peritoneju
<i>M1a</i>	Rasadnice ograničene na 1 organ ili sijelo (jetra, pluća, jajnik, neregionalni limfni čvorovi) bez rasadnica po peritoneju
<i>M1b</i>	Rasadnice u 2 ili više udaljenih sijela ili organa bez rasadnica po peritoneju
<i>M1c</i>	Rasadnice po površini peritoneja s rasadnicama ili bez njih u drugim sijelima ili organima

Pojednostavljeno, što je manji broj, to se karcinom manje proširio. Veći broj, poput stadija IV, znači da se karcinom više proširio. Unutar stadija, ranije slovo znači niži stadij (npr. stadij IIIB niži je od stadija IIIC). Prognoza za oboljele od CRC-a ovisi primarno o proširenosti tumora.

Tablica 4 Stadiji kolorektalnog karcinoma prema TNM klasifikaciji (Vrdoljak i sur., 2018)

Stadij	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-2	N1/1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIBB	T3-4a	N1/1c	M0	C	C2
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-2	M0	C	C3
IVA	Bilo koji T	Bilo koji N	M1a		
IVB	Bilo koji T	Bilo koji N	M1b		
IVC	Bilo koji T	Bilo koji N	M1c		

Slika 5 slikovito prikazuje stadije i TNM klasifikaciju s obzirom na stupanj zahvaćenosti debelog crijeva, odnosno njegovih slojeva kao i prognozu oboljelih od CRC-a s obzirom na stadiji karcinoma.



Slika 5 Stadiji kolorektalnog karcinoma s obzirom na zahvaćenost crijeva i i prognoza za oboljele od CRC-a (pripremljeno prema Harrison, 2019)

2.3. Epidemiologija CRC

CRC je treći najčešći oblik raka u svijetu te jedan od najčešćih solidnih tumora u zapadnim zemljama, s visokim udjelom u ukupnom morbiditetu i mortalitetu na globalnoj razini (Jayasinghe i sur., 2023). Čini 10 % svih novih slučajeva raka, te je peti najčešći uzrok smrti povezane s rakom. Prema procjenama Globocana, u 2022. godini zabilježeno je 1 926 425 novih slučajeva CRC-a (Tablica 5). Stope incidencije bile su najviše u Australiji/Novom Zelandu i europskim regijama (40,6 na 100 000 muškaraca), dok su najniže zabilježene u nekoliko afričkih regija i južnoj Aziji (4,4 na 100 000 žena). Prema posljednjim dostupnim podacima Globocana za 2022. godinu incidencija karcinoma kolona u Europi iznosila je 342 342 slučajeva od toga 177 015 muškaraca i 165 327 žena, a incidencija karcinoma rektuma 181 701 slučajeva, od čega 106 564 muškaraca i 75 137 žena (Globocan, 2024).

Tablica 5 Broj oboljelih od CRC-a u svijetu i Europi (Globocan, 2022).

	<i>Broj</i>	<i>ASR</i>	<i>Sirova stopa</i>
<i>Svijet</i>	1 926 425	18,4	24,4
<i>Europa</i>	538 262	30,5	72,0
<i>Nizozemska</i>	17 670	42,8	102,7
<i>Mađarska</i>	9 607	44,2	100,0
<i>Danska</i>	6 878	48,1	117,9
<i>Norveška</i>	5 617	45,3	101,9
<i>Hrvatska</i>	4 190	41,1	103,2
<i>Bosna i Hercegovina</i>	1 855	26,3	57,1
<i>Srbija</i>	5 489	30,2	63,4
<i>Crna Gora</i>	260	21,3	41,4
<i>Slovenija</i>	1 580	30,5	76,0

*Podaci su uzeti za top 5 zemalja prema ASR incidenciji za CRC kao i susjedne zemlje BiH

Predviđa se da će se opterećenje kolorektalnog karcinoma povećati na 3,2 milijuna novih slučajeva i 1,6 milijuna smrtnih ishoda do 2040. godine, pri čemu se očekuje da će se većina slučajeva

pojavit u zemljama s visokim ili vrlo visokim indeksom ljudskog razvoja (HDI, eng. *Human development indeks*).

Statistike pokazuju da Bosna i Hercegovina ne zaostaje za svjetskim trendovima. Prema najnovijim dostupnim podacima (Globocan, 2024), CRC je drugi najčešći oblik raka u Bosni i Hercegovini, odmah nakon raka pluća, sa incidencijom 1855 slučajeva. Dobno standardizirana stopa (ASR, eng. *Age standardized rate*) incidencije kolorektalnog karcinoma za oba spola u Bosni i Hercegovini za 2022. godinu iznosila je 26,3 na 100 000 (33,5 za muškarce i 22,4 za žene). U Republici Hrvatskoj, u 2022. godini, CRC je bio treći karcinom po pojavnosti u muškaraca i drugi u žena. Prema podacima Registra za rak Republike Hrvatske, u 2022. godine CRC je otkriven u 3 863 osobe (2 251 muškarac i 1 612 žena). Analize trendova pokazuju da je incidencija CRC-a u Hrvatskoj u porastu od oko 1,1 % godišnje (Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2025).

Stope incidencije kolorektalnog karcinoma variraju u različitim dijelovima svijeta, što se uglavnom pripisuje genetskoj predispoziciji, ali i utjecaju okolišnih čimbenika te načinu života ljudi u određenim područjima (Lewandowska i sur., 2022). Studija koju su proveli (Arnold i sur., 2017) izvijestila je da je ASR u zemljama s vrlo visokim HDI bila šest puta veća nego u zemljama s niskim HDI-jem, a slična korelacija primijećena je i kod ASR-a i mortaliteta. Stoga se CRC smatra jasnim pokazateljem tranzicije karcinoma, budući da zemlje koje prolaze kroz brže ekonomske i društvene promjene pokazuju drastičniji porast njegove incidencije i mortaliteta (Wong i sur., 2021).

Utvrđeno je da incidencija CRC-a raste u značajnom broju zemalja među populacijom mlađom od 50 godina (Ujedinjeno Kraljevstvo, Indija, Sjedinjene Američke Države (SAD), Njemačka, Australija, Švedska i Kanada), dok je u osoba starijih od 50 godina primijećen trend smanjenja. To se posebno odnosi na rak rektuma kod oba spola, a naročito među odraslim ženama.

Porast učestalosti CRC-a u zemljama u razvoju može se povezati s promjenama u načinu života uzrokovanim procesom "vesternizacije" (eng. *westernization*). S ekonomskim razvojem, tijekom posljednjih pedeset godina došlo je do značajnih promjena u prehrambenim navikama, koje se razlikuju ovisno o regiji (Wong i sur., 2021).

Spol ima značajnu ulogu u razlikama u incidenciji i ishodima CRC-a, što ističe važnost specifičnih čimbenika rizika povezanih sa spolom. Prema statističkim podacima, između 2015. i 2019. godine prosječna godišnja stopa incidencije CRC-a bila je 33 % viša, a ukupna stopa smrtnosti 43 % viša kod muškaraca nego kod žena (Wu i sur., 2024).

Prema (Boffetta i Hainaut, 2018) dvije trećine kolorektalnih karcinoma javlja se s lijeve strane a jedna trećina s desne, dok se oko 20 % kolorektalnih karcinoma razvije u rektumu. Povijesno gledano, incidencija lijevog CRC-a bila je viša od desnog CRC-a, a najnoviji podaci koje je izvijestilo Američko društvo za rak potvrđuju veći udio lijevog CRC-a (51 %) u usporedbi s desnim CRC-om (42%) u SAD-u (G. H. Lee i sur., 2015). Međutim, podaci također pokazuju porast učestalosti tumora u desnoj polovini kolona uz istodobno smanjenje broja tumora u lijevoj polovini (Lee i sur., 2015).

Istraživanja su pokazala da preživljenje kod kolorektalnog karcinoma ovisi o stadiju u kojem je dijagnosticiran, pri čemu kasnija dijagnoza rezultira nižom stopom preživljavanja. Petogodišnja stopa preživljavanja iznosi 90 % za kolorektalne karcinome dijagnosticirane u ranoj fazi, u usporedbi s 13 % za one dijagnosticirane kasnije. Oboljeli od CRC-a stadija A prema Dukes klasifikaciji ima od 70 do 100 % izgleda da poživi 5 godina, dok oboljeli stadija B2 ima 65 %, a stadija C2 ima 15 % izgleda. U dobi od 0 do 74 godine, kumulativni rizik od smrti od CRC-a iznosi 0,65 % kod muškaraca i 0,45 % kod žena (Sawicki i sur., 2021).

Prema podacima Globocana 2022. godine bilo je 538 167 smrtnih ishoda od CRC-a, na globalnoj razini. Najviša stopa mortaliteta zabilježena je u istočnoj Europi (20,2 na 100 000 muškaraca), a najniža u južnoj Aziji (2,5 na 100 000 žena). Iako većina zemalja bilježi pad stopa mortaliteta, one i dalje rastu u nekim zemljama Azije, Latinske Amerike i južne Europe (Wong i sur., 2021).

U Bosni i Hercegovini, CRC predstavlja drugi uzrok smrtnosti, od svih vrsta karcinoma (Globocan, 2024), a ASR smrtnosti iznosi 13,8 (18,3 za muškarce i 10,2 za žene). U Republici Hrvatskoj CRC je bio drugi po smrtnosti od zloćudnih novotvorina u 2023. godini. Prema podacima baze umrlih Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i Državnog zavoda za statistiku, u 2023. godini od CRC-a umrlo je 1 996 osoba, a analize trendova pokazuju blagi pad od oko 0,8 % godišnje.

2.4. Etiologija kolorektalnog karcinoma

Brojni su čimbenici rizika uključeni u nastanak kolorektalnog karcinoma, a koje možemo podijeliti na one na koje možemo djelovati i nepromjenjive. Ne-modificirajući čimbenici rizika koji povećavaju rizik za obolijevanje su spol, dob, rasa, obiteljska i osobna medicinska anamneza. Među čimbenike rizika koji imaju pozitivnu korelaciju za obolijevanje su i socioekonomski uvjeti te gastrointestinalna mikrobiota. U modificirajuće čimbenike, koji povećavaju rizik za nastanak

CRC-a, ubrajaju se pretilost, konzumacija alkohola, pušenje te prehrana. Modificirajući čimbenici koji smanjuju rizik od obolijevanja su povećana tjelesna aktivnost, post-menopauzalna hormonska nadomjesna terapija, upotreba ne-steroidnih protuupalnih lijekova, te konzumacija vlakana, odnosno povrća i voća (Johnson i sur., 2013; Sawicki i sur., 2021).

2.5. Čimbenici rizika

2.5.1. Dob, spol i rasa

Glavni čimbenik rizika za CRC je dob (Mármol i sur., 2017). Rizik od razvoja kolorektalnog karcinoma eksponencijalno raste s progresijom dobi, te je nakon petog desetljeća života rizik od razvoja CRC-a je izrazito povećan. Više od 90 % dijagnosticiranih slučajeva javlja se kod osoba starijih od 50 godina, s prosječnom dobi u trenutku dijagnoze od 64 godine. U SAD-u, CRC predstavlja najčešći malignitet u populaciji starijoj od 75 godina. Osobe u dobi između 65 i 85 godina imaju šest puta veću vjerojatnost za razvoj kolorektalnog karcinoma u usporedbi s osobama mlađim od 50 godina. Oboljeli stariji od 70 godina uglavnom prezentiraju rani stadij bolesti, dok mlađi oboljeli, obično u četrdesetim godinama, pokazuju značajno agresivniji tijek bolesti (Amersi i sur., 2005.; Mármol i sur., 2017). Međutim, novije epidemiološke studije pokazuju pad incidencije bolesti kod osoba starijih od 50 godina a povećanje među osobama mlađim od 50 godina. Ova pojava potencijalno se može pripisati povećanju sjedilačkog načina života, te usvajanje strategija probira s početkom u 45. godini života (Ionescu i sur., 2023).

Muškarci su u prosjeku 1.5 puta skloniji razvoju CRC-a, bez obzira na dob ili rasu, ali su žene podložnije razvoju maligniteta desne strane kolona, s agresivnijom progresijom (Ionescu i sur., 2023), dok je studija McArdle i Hole (2002) na 3200 pacijenata pokazala veću pojavnost CRC-a na lijevoj strani kod muškaraca (Amersi i sur., 2005). Na osnovu meta-analize koja je uključila 3304 studije, utvrđeno je povećanje incidencije CRC-a ranog početka u muškoj populaciji (relativni rizik 1.59, 95 % CI 1,23 – 2,07) (O’Sullivan i sur., 2022).

Prema podacima Američkog društva za borbu protiv raka, muškarci imaju oko 30 % veći rizik od razvoja kolorektalnog karcinoma u usporedbi sa ženama. Osim toga, muškarci kojima je dijagnosticiran CRC imaju lošiju prognozu i približno 40 % višu stopu smrtnosti u odnosu na žene (Sawicki i sur., 2021).

Žene pokazuju nešto višu petogodišnju relativnu stopu preživljavanja u odnosu na muškarce (Wu i sur., 2024). S druge strane, žene su sklonije razvoju karcinoma desne strane debelog crijeva, koji se često dijagnosticira u naprednijem stadiju i čini se agresivnijim od tumora na lijevoj strani (Sawicki i sur., 2021). Ovi spolno specifični trendovi nisu u potpunosti razjašnjeni a mogu se objasniti različitim čimbenicima (Wu i sur., 2024), kao što su izloženost rizičnim faktorima (npr. alkohol i duhan), prehrambenim navikama, spolnim hormonima, crijevnom mikrobiotom (Sawicki i sur., 2021; Wu i sur., 2024). Veoma važnu ulogu u povećanoj incidenciji i ukupnoj smrtnosti muškaraca od CRC-a u odnosu na žene imaju i prehrambene navike. Naime, muškarci imaju tendenciju konzumirati veće količine mesa i alkohola od žena, što dodatno povećava rizik od CRC-a kod muškaraca (Wu i sur., 2024). Istraživanje (Wu i sur., 2024) pokazuje da postoje spolno specifične razlike u sastavu i funkciji crijevne mikrobiote, što dovodi do koncepta mikrogenderoma i tzv. "osi spolni hormoni - crijevni mikrobiom". Spolni hormoni utječu na sastav i aktivnost crijevne mikrobiote, a sama mikrobiota može utjecati na metabolizam spolnih hormona. Estrogeni (estradiol E2 i estron E1) imaju povoljan utjecaj na crijevnu mikrobiotu, smanjujući rizik od CRC-a, dok androgeni kod muškaraca mogu imati izravan pro-tumorigeni učinak povećanjem broja oportunističkih patogena. Estrogeni potiču razvoj bakterija koje proizvode kratkolančane masne kiseline (SCFA), koje igraju ulogu u inhibiciji upalnih signalnih putova, poboljšavaju funkciju crijevne barijere. S druge strane testosteron povećava brojnost bakterija iz roda *Firmicutes* i smanjuje broj bakterija iz roda *Bacteroidetes*. Klinička studija potvrdila je da su *Bacteroides* važne bakterije povezane s kolorektalnim rakom. Kod muških pacijenata s kolorektalnim rakom, najčešće otkrivene bakterije bile su *Bacteroides*, *Eubacterium* i *Faecalibacterium*, dok su kod ženskih pacijenata to bile *Bacteroides*, *Subdoligranulum* i *Eubacterium* (Wu i sur., 2024).

Uočena je viša incidencija CRC-a kod osoba crne rase u odnosu na bijelu rasu. Međutim, ova razlika primarno se pripisuje socioekonomskim čimbenicima, uključujući varijacije u pristupu zdravstvenoj zaštiti, prehrambenim navikama, socioekonomskom statusu i razini obrazovanja, a ne genetskim razlikama (Ionescu i sur., 2023).

2.5.2. Obiteljska anamneza

Smatra se da oboljeli posjeduju značajnu obiteljsku anamnezu za povećani rizik od kolorektalnog karcinoma ukoliko osoba u prvom koljenu srodstva ima dijagnosticiran CRC ili kolorektalne polipe prije 60. godine života, ili ukoliko su dvije ili više osoba prvog stupnja srodstva dijagnosticirani s kolorektalnim karcinomom ili kolorektalnim polipima u bilo kojoj životnoj dobi. Od 5 % do 10 % je nasljednih kolorektalnih karcinoma, a većina je povezana s povećanim rizikom od nasljednih polipoznih sindroma ili nasljednog nepolipoznog kolorektalnog karcinoma. Obiteljska adenomatozna polipoza (FAP, eng. *familial adenomatous polyposis*) je prisutna u 1 do 2 % svih pacijenata s dijagnosticiranim CRC-om, a genetska mutacija odnosi se na germinativnu mutaciju u genu adenomatozne polipoze (APC, eng. *adenomatous polyposis coli*), koji je tumor supresorski gen, i kodira protein koji igra značajnu ulogu u regulaciji replikacije DNA i diobe stanica (Sawicki i sur., 2021). Kod FAP, stotine pa i tisuće polipa, se obično javlja u ranoj životnoj dobi, a oboljeli mogu prezentirati kliničke simptome između 16. i 60. godine života. Drugi sindromi koji su povezani s germinativnim mutacijama na APC genu uključuju i Gardnerov i Turcot sindrom. HNPCC je poznat i kao Lynch sindrom ili sindrom obiteljskog karcinoma. Nasljeđuje se kao autosomno dominantno svojstvo i može biti uzrokovan mutacijom u jednom od nekoliko gena za popravak pogrešno sparenih DNA baza. Prosječna dob pri dijagnozi je 40 godina, a oboljeli su skloniji razvoju karcinoma desnog kolona (Amersi i sur., 2005). Također anamneza adenomatoznih polipa u kolonu povećava rizik za razvoj CRC-a, iako mogu biti benigni i maligni. Iako ne postoje izravni dokazi da većina CRC-a nastaje iz adenoma, za adenokarcinome se općenito smatra da nastaju iz adenoma. Za oboljele sa adenomima, koji su praćeni 20 godina, rizik od karcinoma na mjestu adenoma iznosio je 25 %, što je znatno više od očekivanog u normalnoj populaciji. Nadalje, uklanjanje adenomatoznih polipa povezana je sa značajno smanjenom incidencijom kolorektalnog karcinoma (Amersi i sur., 2005; Sawicki i sur., 2021).

2.5.3. Osobna anamneza

Upalne bolesti crijeva (IBD, eng. *Inflammatory Bowel Disease*) predstavljaju treći najveći rizik za razvoj CRC-a, pored nasljednog čimbenika (HNPCC i FAP). IBD su kronične, neizlječive bolesti koje pogađaju imunološki sustav gastrointestinalnog trakta i koje dovode do razvoja nekontrolirane upale. Dva osnovna oblika su ulcerozni kolitis i Crohnova bolest. Oboljeli od IBD

imaju u prosjeku 2 – 6 puta veći rizik za razvoj CRC u usporedbi sa zdravim pojedincima, a rizik se povećava sa duljinom trajanja bolesti, obuhvaćenosti i težini bolesti (Sawicki i sur., 2021). Također, muškarci sa IBD imaju veći rizik za razvoj CRC-a. Iako razlike u spolu potencijalno odražavaju varijacije u izloženosti okolišnim čimbenicima rizika povezanim s načinom života, brojne studije ukazuju na povezanost između spolnih hormona i upalnog odgovora, ponajprije estrogena koji ima modulirajući učinak na upalne procese (Söderlund i sur., 2010). Snažna povezanost s razvojem CRC-a uočena je i kod pacijenata s IBD-om koji su imali primarni sklerozirajući kolangitis (Amersi i sur., 2005).

Mogući rizični čimbenik za razvoj CRC-a je i kolecistektomija, tj. kirurško odstranjenje žučnog mjehura. Iako nema čvrstih dokaza o ovoj povezanosti, potencijalno povećani rizik od CRC-a nakon kolecistektomije smatra se da je povezan s promjenama u sekreciji i sastavu žučnih kiselina. U fiziološkim uvjetima, žučne kiseline se oslobađaju periodički kao odgovor na unos hrane. U odsutnosti žučnog mjehura, postoji kontinuirani protok žuči u crijevo, što rezultira povećanom bakterijskom biotransformacijom žučnih kiselina u sekundarne žučne kiseline, koje pak imaju potencijal generiranja reaktivnih kisikovih i dušikovih vrsta, narušavanja stanične membrane te induciranja oštećenja DNA i apoptoze u stanicama sluznice kolona, što povećava rizik od razvoja karcinoma kolona (Sawicki i sur., 2021).

Epidemiološki podaci ukazuju da je dijabetes (DM, *diabetes melitus*) neovisni faktor rizika za nekoliko gastrointestinalnih karcinoma, uključujući i CRC (Sawicki i sur., 2021). Podaci dvije velike kohortne studije Nurses' Health Study i Health Professionals Follow-up Study podupiru da je dijabetes tipa 2 povezan s umjereno povišenim rizikom od razvoja kolorektalnog karcinoma kod muškaraca, dok je kod žena uočena slabija, statistički neznčajna pozitivna povezanost. Pozitivna povezanost održala se u analizama osjetljivosti isključivanjem CRC-a, identificiranog unutar jedne godine od dijagnoze dijabetesa te pacijenata s dijabetesom tipa 2 koji su koristili hipoglikemijske lijekove (Ma i sur., 2018). Meta analiza sa podacima iz 10 prospektivnih kohortnih studija ukazuje da je dijabetes povezan s većim rizikom za karcinom desnog kolona nego za karcinom lijevog kolona (Xiao *et al.*, 2022).

Prethodne meta-analize sugerirale su da metformin potencijalno reducira rizik od karcinoma kolona kod pacijenata s dijabetesom tipa 2, dok je primjena inzulina bila povezana s povećanim rizikom. Pojedine pretkliničke studije također su pokazale da inhibitori SGLT2 mogu umanjiti rast stanica karcinoma kolona (Xiao i sur., 2022). Dok je utjecaj antidijabetičkih lijekova na incidenciju

karcinoma kolona još uvijek nejasan (Xiao i sur., 2022), lijekovi koji se koriste za liječenje karcinoma mogu ili uzrokovati dijabetes ili pogoršati već postojeće stanje (Vigneri i sur., 2009). Dijabetes je zapravo nedovoljno dijagnosticirana bolest, te se smatra da 3-5% odrasle populacije ima nedijagnosticiran dijabetes (Vigneri i sur., 2009). Pojedinci s dijabetesom tipa 2 imaju otprilike dva do tri puta veći rizik od razvoja CRC-a u usporedbi s ne-dijabetičkom populacijom (Sawicki i sur., 2021). Smrtnost uzrokovana karcinomom je povećana kod pacijenata s dijabetesom (Vigneri i sur., 2009). Smatra se da je razvoj CRC-a povezan s povećanjem koncentracije inzulina, tj. inzulinskom rezistencijom u početku bolesti i upalnim stanjem koje prati bolest. Hiperinzulinemija može doprinijeti kolorektalnoj karcinogenezi izravno stimulirajući proliferaciju stanica kolona i neizravno povećavajući razinu inzulinu sličnog faktora rasta 1 (somatomedin C, IGF-1) koji potiče rast stanica i smanjuje staničnu smrt. Kronična upala povezana s dijabetesom pogoduje karcinogenezi, odnosno djelovanju proinflammatoryh citokina, poput faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α) i interleukin 6 (Sawicki i sur., 2021). Postoje određena objašnjenja zašto dijabetes može imati različitu povezanost s rizikom za razvoj desnog i lijevog CRC-a. Naime, leptin, čija je regulacija ovisna o inzulinu, pokazalo se da povećava proliferaciju stanica kolona i stimulira sintezu DNA u proksimalnom kolonu (RCRC), ali ne i u distalnom kolonu (LCRC). Također, na modelu glodavaca s deficitom IGF-1, redukcija IGF-1 promijenila je lokaciju tumorskih lezija u kolonu. Značajna inhibicija multipliciteta tumora kolona u proksimalnom kolonu uočena je u usporedbi s distalnim kolonom. Upravo ta različita osjetljivost na leptin ili IGF-1 sugerira da postoje značajne razlike u genetskoj osjetljivosti na karcinogene kroz različite molekularne mehanizme (Xiao i sur., 2022).

2.5.4. Pušenje i konzumacija alkohola

Duhanski dim je utvrđeni faktor rizika za razvoj mnogih vrsta raka, uključujući i CRC. Pušači cigareta imaju 2–3 puta veći rizik od razvoja CRC-a u usporedbi s nepušačima, a rizik se povećava s dozom i trajanjem izloženosti (Giovannucci, 2001). Ovu tvrdnju da se rizik linearno povećava s intenzitetom i trajanjem pušenja potvrdila je i velika meta analiza na 188 studija (Botteri i sur., 2020). U usporedbi s aktivnim pušačima, bivši pušači koji su prestali pušiti prije 25 godina ili više imali su značajno smanjen rizik od CRC-a, prema nalazima iste studije. Osim toga, do 12 % smrti od kolorektalnog karcinoma, pripisuje se upravo pušenju cigareta (Sawicki i sur., 2021).

Karcinogeni iz duhana dospijevaju do sluznice kolorektuma putem probavnog trakta ili cirkulacijskog sustava (Giovannucci, 2001). Duhanski dim sadrži mješavinu tisuća kemikalija, od kojih je preko 60 dobro utvrđenih karcinogena (npr., N-nitrozamini, policiklički aromatski ugljikovodici, aromatski amini, aldehidi i metali) za koje je poznato da oštećuju DNA. Mutacije u epitelnim stanicama kolorektuma mogu dovesti do razvoja polipoze, koja, zauzvrat, može prijeći u invazivni adenokarcinom (Sawicki i sur., 2021).

Konzumacija alkohola jedan je od glavnih čimbenika koji doprinose razvoju kolorektalnog karcinoma. Prema WCRF alkohol je svrstan u kategoriju pouzdanih rizika za razvoj CRC-a kod muškaraca (Norat i sur., 2017) zajedno sa crvenim i procesiranim mesom. Procjenjuje se da konzumacija 2–3 pića dnevno povećava rizik od CRC-a za oko 20 %, dok konzumacija više od tri alkoholna pića povećava ovaj rizik za oko 40 % (Sawicki i sur., 2021). Osobe koje svakodnevno konzumiraju četiri ili više pića povećavaju rizik za razvoj CRC-a za do 52 %. Do danas su predloženi različiti mehanizmi kojima alkohol može inducirati karcinogenezu. Oni uključuju proizvodnju reaktivnih kisikovih i dušikovih vrsta (tijekom oksidativnog metabolizma etanola), proizvodnju mutagenog acetaldehida (prvi metabolit etanola), inaktivaciju tumor-supresorskih gena, hormonsku neravnotežu (Sawicki i sur., 2021) Negativni učinci konzumacije alkohola povezani su i sa lošijim prehranbenim navikama, deficitom folata, promjenama u sastavu crijevne mikrobiote. Važno je napomenuti da je negativni utjecaj alkohola više izražen kod muškaraca i pretilih osoba kod $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (BMI, eng. *Body mass indeks*) (Banjari, 2018).

2.5.5. Tjelesna aktivnost

Epidemiološki podaci ukazuju da povećanje incidencije kolorektalnog karcinoma u razvijenim i zemljama u razvoju može biti posljedica sjedilačkog načina života. Procjenjuje se da fizički neaktivne osobe imaju do 50% veći rizik od razvoja kolorektalnog karcinoma u usporedbi s tjelesno aktivnim (Sawicki i sur., 2021). Pokazalo se da redovita tjelesna aktivnost poboljšava funkciju imunološkog sustava, smanjuje upalu, smanjuje stres, optimizira metabolizam, pomaže u regulaciji razine hormona poboljšava osjetljivost na inzulin i smanjuje razine inzulina na tašte, a može smanjiti i razinu estrogena u cirkulaciji. Na taj način neizravno, može pomoći u zaštiti od razvoja raka (Sawicki i sur., 2021). Također, aerobna tjelovježba smanjuje oksidativni stres, poboljšava mehanizme popravka DNK te smanjuje karcinogenezu (Chung i sur., 2013). Pozitivan

učinak tjelesne aktivnosti pripisuje se i utjecaju na kardiorespiratornu izdržljivost i utjecaj na sastav tijela (Balhareth i sur., 2019). Smatra se da tjelesna aktivnost izravno utječe na rizik od raka jer smanjuje vrijeme prolaska sadržaja kroz crijeva, a time i izloženost sluznice debelog crijeva fekalnim karcinogenima. Drugi direktni mehanizam smatra se da je povezan s prostaglandinima i razinama žučnih kiselina, s obzirom da su to čimbenici koji sudjeluju u proliferaciji i rastu raka. Tjelesna aktivnost regulira razinu žučnih kiselina, gdje pojačava njihovu proizvodnju i izbacivanje putem fecesa. Budući da se žučna kiselina reapsorbira u proksimalnom debelom crijevu, niža koncentracija žučne kiseline može imati pozitivan efekt na proksimalni segment crijeva (Robsahm i sur., 2013). Prema WCRF/AICR tjelesna aktivnost svrstana je kao uvjerljivi čimbenik smanjenja rizika razvoja CRC-a. Naime ukupna tjelesna aktivnost bila je značajno obrnuto povezana s rizikom od kolorektalnog karcinoma (RR za najvišu u usporedbi s najnižom = 0,81; 95 % CI = 0,69–0,95) i raka debelog crijeva (za istu usporedbu, RR = 0,80; 95 % CI = 0,72–0,88). Nije uočena značajna povezanost između ukupne tjelesne aktivnosti i raka rektuma (Norat i sur., 2017). Većina istraživanja o povezanosti tjelesne aktivnosti i CRC-a fokusirala se na ukupnu tjelesnu aktivnost, definirajući je kao sve oblike tjelesnog kretanja ili se bazirajući na metaboličke ekvivalente (MET, eng. *metabolic equivalent*) kao mjeru intenziteta tjelesne aktivnosti (Van Blarigan i Meyerhardt, 2015). Meta analiza 30 kohortnih studija koju su proveli (Robsahm i sur., 2013) pokazala je, da je kod najaktivnijih osoba uočeno je 23–24 % niži rizik od raka debelog crijeva u usporedbi s najmanje aktivnima, dok za rak rektuma nije uočena statistički značajna povezanost što odgovara i zaključku WCRF/AICR. EPIC (eng. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) studija pokazala je smanjen rizik od raka za najvišu razinu tjelesne aktivnosti u usporedbi s najnižom razinom za oba spola zajedno, a još jača povezanost uočena je kod muškaraca u Japanskoj studiji javnog zdravstva (Robsahm i sur., 2013). Tjelesna aktivnost se pokazala korisnom za oboljele s CRC-a, s dokazanim pozitivnim utjecajem na smanjenje negativnih ishoda liječenja i poboljšanje kvalitete života. Pristup tjelesnoj aktivnosti, kroz 12-tjedni nadzirani program vježbanja, učinkovit je za prevenciju recidiva, uz uvjet visoke razine sudjelovanja i praćenja. Pozitivan učinak tjelesne aktivnosti pripisuje se i utjecaju na kardiorespiratornu izdržljivost i utjecaj na sastav tijela (Balhareth i sur., 2019).

2.5.6. BMI i abdominalna pretilost

Pretilost je stanje koje karakterizira višak masnog tkiva, sa ili bez abnormalne distribucije ili funkcije masnog tkiva, i s multifaktorijalnim uzrocima koji još uvijek nisu u potpunosti shvaćeni (Rubino i sur., 2025). Pretilost je jedan od najvažnijih čimbenika rizika za CRC, kako prije tako i nakon postavljanja dijagnoze (Negrichi i Taleb, 2020). Pretilost ali i visceralni adipozitet okarakterizirani su kao uvjerljivi rizici za razvoj CRC-a prema WCRF (Norat i sur., 2017). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO, eng. *World Health Organization*) trenutne mjere pretilosti temelje se na indeksu tjelesne mase (BMI), kao omjeru tjelesne mase i kvadrata tjelesne visine, gdje se prekomjerna tjelesna masa karakterizira s BMI između 25 kg/m² i 29,9 kg/m², dok veće vrijednosti definiraju pretilost (WHO, 2024). Pretili muškarci i žene imaju otprilike 50%, odnosno 20% veći rizik od razvoja CRC-a u usporedbi s osobama normalne tjelesne mase (Sawicki i sur., 2021). Međutim, rezultati pojedinih istraživanja ukazuju da je BMI povezan s CRC-om isključivo kod muškaraca, dok je abdominalna pretilost (definirana obimom struka) predstavlja snažan nezavisni faktor rizika za CRC kod oba spola (Aleksandrova i sur., 2014). Studija (Popovici i sur., 2023.) potvrdila je, da je pretilost, definirana indeksom tjelesne mase, značajan prediktor raka rektuma (lijevi CRC), pri čemu su pretili oboljeli imali značajno veću vjerojatnost razvoja ove bolesti u usporedbi s oboljelima normalne ili prekomjerne tjelesne mase. Rezultati meta analize (Sawicki i sur., 2021) pokazali su da osobe s BMI ≥ 30 kg/m² imaju 40% veći rizik od CRC-a u usporedbi s osobama s BMI < 25 kg/m² (RR, 1,40; 95 % CI, 1,31-1,51). Procjenjuje se da se ukupni rizik od CRC-a povećava za 3 % za svakih pet kilograma dobivenih na tjelesnoj masi (Sawicki i sur., 2021).

Budući da BMI može podcijeniti i precijeniti adipoznost te pruža nedovoljne informacije o zdravlju na individualnoj razini (Rubino i sur., 2025), kao pouzdaniji pokazatelj pretilosti uz indeks tjelesne mase, može se koristiti obim struka i bokova, kao i njihov omjer (WHR, eng. *waist to hip ratio*). Procjena obima struka kao pokazatelja rizika povezanih s pretilošću ili prekomjernom tjelesnom masom poduprta je istraživanjima (WHO, 2011). Abdominalna pretilost, predstavlja akumulaciju visceralnog masnog tkiva u području abdomena, te se može jednostavno odrediti mjerenjem obimom struka (Ross i sur., 2020). Predstavlja važan, neovisan faktor rizika za kronične bolesti kao što su kardiovaskularne bolesti, dijabetes ali i karcinom. Meta analiza 31 studije (Moghaddam i sur., 2007), pokazala je da se povećanjem BMI-a od 2 kg/m², rizik od kolorektalnog

karcinoma povećao za 7 % (4-10 %), dok je povećanje obima struka, kao mjere centralne pretilosti za 2 cm, povezano s 4 % većim rizikom od CRC-a.

Obim struka i omjer struka i bokova mogu biti i prediktori mortaliteta i morbiditeta nakon kirurškog liječenja CRC-a, a prema (Karthouser i sur., 2013) čak i bolji pokazatelji od indeksa tjelesne mase i površine tijela. Metabolički sindrom, koji je dobro poznat kao stanje povezano s pretilošću, značajno povećava rizik od primarnog razvoja ali i recidiva kolorektalnog karcinoma (Crudele i sur., 2021). Glavni mehanizmi koji povezuju pretilost i razvoj karcinoma, uključuju hiperinzulinemiju, adipozitet te kroničnu „tihu“ upalu niskog intenziteta, ali i promjene u imunološkom odgovoru, oksidativni stres te poremećaje u signalizaciji inzulinu sličnih faktora rasta, adipokina (adiponektin, leptin, interleukin-6, TNF- α) i spolnih steroida (Crudele i sur., 2021; Donohoe i sur., 2011). Visceralna adipoznost u području abdomena, za razliku od supkutane, odlikuje se pojačanom fiziološkom aktivnošću i produkcijom hormona i citokina s inflamatornim, metaboličkim i karcinogenim svojstvima koji mogu direktno ili indirektno doprinijeti razvoju raka (Aleksandrova i sur., 2014)

2.6. Klinička slika i dijagnostika kolorektalnog karcinoma

Razvoj CRC-a popraćen je dugim asimptomatskim razdobljem, što je i u skladu s prethodno objašnjenim dugim procesom kancerogeneze (*op.a. vidi poglavlje 2.3.*). Simptomi mogu biti više ili manje specifični, a na njih će utjecati i sam položaj karcinoma. Tri najčešća simptoma bolesti su krvarenje, abdominalna bol i promjene u načinu pražnjenja stolice, a pozornost treba obratiti i kod sideropenične anemije (anemije zbog deficita željeza) osobito u muškaraca te u žena nakon menopauze (Mršić-Krmpotić i sur. 2004). Lezije RCRC-a često su asimptomatske. Najtipičniji simptomi, ako se pojave, uključuju tupu i slabo definiranu bol u trbuhu, krvarenje i simptomatsku anemiju koja uzrokuje slabost, umor i gubitak tjelesne mase. Lezije LCRC-a obično rezultiraju promjenama kao što su: navike pražnjenja crijeva i krvarenje, nadutost, smanjenje volumena stolice, zatvor i opstrukcija debelog crijeva. Ako je tumor u području poprečnog i silaznog kolona mogu se javiti grčeviti bolovi i opstipacija sa slikom opstruktivnog ileusa, uz povraćanje, distendiranu i meteorističnu trbušnu stijenku (Bilanović, 2014). U nekim slučajevima, samo udaljene metastaze, posebno one u jetri, uzrokuju početne simptome, pri čemu oboljeli pokazuju određenu disfunkciju jetre (Boffetta i Hainaut, 2018).

Lokalizacija i veličina tumora dva su najvažnija čimbenika o kojima ovisi klinička slika bolesti. U kontekstu liječenja CRC-a, oboljeli kojima je dijagnoza postavljena prije pojave simptoma (ili su to bili prvi simptomi), a bolest je otkrivena u ranoj fazi, imaju znatno bolju prognozu (Sawicki i sur., 2021) i uspješnost liječenja, što ističe značenje programa za rano otkrivanje bolesti (Mršić-Krmpotić i sur. 2004).

Uz anamnezu i fizikalni pregled, značajni su digitorektalni pregled, sigmoidoskopija, kolonoskopija i patohistološki nalaz bioptičkih uzoraka (Mršić-Krmpotić i sur. 2004). Kolonoskopija predstavlja još uvijek zlatni standard za probir kolorektalnog karcinoma i identifikaciju adenoma (Jayasinghe i sur., 2023). To je jedina metoda probira koja ima sposobnost kombiniranja uklanjanja adenoma s terapijskim mjerama, te metoda potvrde za definitivnu dijagnozu i potencijalno kurativno liječenje kada druge metode probira daju pozitivne rezultate (Jayasinghe i sur., 2023). Kolonoskopija spada u invazivne postupke dijagnostike zajedno sa fleksibilnom sigmoidoskopijom, koja uključuje vizualni pregled silaznog, rektosigmoidnog debelog crijeva i rektuma pomoću kolonoskopa a nakon pražnjenja distalnog dijela crijeva, uz primjenu klizme ili laksativa (Jayasinghe i sur., 2023).

U neinvazivne metode dijagnostike CRC-a spadaju test na okultno krvarenje i fekalni imunokemijski test koji služe za otkrivanje krvi u stolici, kolon kapsula kao endoskopska metoda, CT kolonografija, magnetska rezonanca, te specifični krvni testovi kao što su Shield (Guardan Health), MSEPT9, Epi pro Colon (Jayasinghe i sur., 2023; Boffetta i Hainaut, 2018; Vrdoljak i sur., 2018).

Dijagnostička obrada radi određivanja stadija bolesti, prema Smjernicama za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka debelog crijeva (Vrdoljak i sur., 2018) mora sadržavati anamnezu i klinički pregled, kompletnu krvnu sliku, biokemijske pretrage krvi, specifične tumorske markere karcinoembrionalni antigen (CEA) i karbohidratni antigen (Ca19-9), RDG srca i pluća, višeslojna kompjutorizirana tomografija (MSCT) abdomena i male zdjelice te kolonoskopiju. MR jetre može se rabiti u detekciji jetrenih rasadnica, a prema kliničkoj indikaciji može se napraviti i scintigrafija skeleta te MSCT toraksa (naročito kod rektalnih tumora) i pozitronska emisijska tomografija (PET-CT).

Detekcija okultnog krvarenja u stolici jednostavnom i ekonomičnom metodom omogućuje rano otkrivanje CRC-a ili čak prevenciju njegova nastanka. S obzirom na to da je 90 % slučajeva kolorektalnog karcinoma dijagnosticiranih u lokaliziranom stadiju izlječivo, nacionalni programi

za probir CRC-a predstavljaju ključnu javnozdravstvenu inicijativu usmjerenu na smanjenje stope smrtnosti i incidencije ove bolesti. U Republici Hrvatskoj nacionalni program za rano otkrivanje kolorektalnog karcinoma započeo je 2008. godine, usklađen s preporukama Europske komisije u pogledu dobnog raspona i metodologije provedbe. Ciljna populacija obuhvaća asimptomatske osobe oba spola u dobnom rasponu od 50 do 74 godine s prosječnim rizikom za razvoj CRC-a. Pozivi za sudjelovanje u probiru distribuiraju se putem županijskih zavoda za javno zdravstvo na kućne adrese građana, a osobe s pozitivnim nalazom upućuju se na probirnu kolonoskopiju.

Ciljevi ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma uključuju smanjenje smrtnosti, dijagnosticiranje bolesti u najranijem stadiju kada je liječenje najučinkovitije, poboljšanje kvalitete života i stope preživljavanja oboljelih te povećanje svijesti o ranim znakovima i simptomima bolesti. Osim toga, ovom metodom moguće je identificirati predstadije CRC-a, uključujući benigne izrasline i polipe, čijim se uklanjanjem učinkovito sprječava razvoj malignih promjena (HZZZ, 2025).

Do danas su u Republici Hrvatskoj provedena četiri ciklusa nacionalnog programa, čime je potencijalno obuhvaćeno oko dva milijuna građana. Prosječno testiranih u jednom ciklusu prema službenim podacima Programa je 220 000 (Program rak debelog crijeva, 2025). U 2022. godini odazvano je 59.05 % pozvane populacije (Uzunović i sur., 2023). Iako nacionalni programi značajno doprinose promicanju prevencije i rane dijagnostike CRC-a, uočava se i dalje izazov niske stope sudjelovanja, posebice među ženama iz ruralnih područja.

U Bosni i Hercegovini na državnoj razini ne postoje Nacionalni programi koji se odnose na skrining programe ranog otkrivanja i liječenja malignih bolesti, već se provode određene inicijative i programi na kantonalnim razinama u Federaciji BiH. Ministarstvo Zdravstva Kantona Sarajevo je 2022. godine pokrenulo kampanju pod nazivom „Život je u pitanju“ koji je pored preventivnih pregleda za rak grlića maternice i rak dojke, uključivao i preventivni pregled za CRC. Ova kampanja u 2022. godini obuhvatila je ukupno 10 000 pregleda, a mogle su se prijaviti osobe između 50 i 65 godina. Kampanja je ponovljena i 2023. godine gdje je za imunokemijski test na okultno krvarenje prijavljeno 1600 osoba (Uzunović i sur., 2023). U Županiji Zapadnohercegovačkoj od 2020. do 2022. godine proveden je projekt „Prevencijom i ranim otkrivanjem do učinkovitijeg liječenja raka debelog crijeva i raka dojke – ON TIME“ gdje je naglasak projekta bio na jačanju kapaciteta organizacija i pojedinaca tj. nabavka opreme za dijagnostiku i liječenje, treninzi i edukacije za zdravstvene djelatnike, radiološki pregledi dojke i podjela testova za okultno krvarenje (ZJZ-ZZH, 2025). U srpnju 2025. godine vlada

Hercegovačko-neretvanskog kantona pokrenula je preventivni zdravstveni program usmjeren na rano otkrivanje raka debelog crijeva pomoću kućnog testa, usmjeren na osobe između 50 i 74 godine starosti. Osigurano je 15 000 besplatnih testova, koji će biti podijeljeni u ambulantama obiteljske medicine, a u slučaju pozitivnog rezultata testa na okultno krvarenje, pacijent će biti upućen na specijalistički gastroenterološki pregled (Vlada HNŽ/K, 2025).

2.7. Liječenje kolorektalnog karcinoma

Inicijalni plan liječenja bolesnika od CRC-a donosi multidisciplinarni tim koji se sastoji od: gastroenterologa, abdominalnog kirurga, radiologa, patologa i onkologa (Vrdoljak i sur., 2018). Prognoza bolesti u izravnom je odnosu sa dubinom invazije crijevne stijenke tumorom u trenutku postavljanja dijagnoze ili operacije, odnosno Dukes ili TNM klasifikaciji (Mršić-Krmpotić i sur. 2004).

Osnovni terapijski pristup kolorektalnom karcinomu je kirurško liječenje, koje može biti radikalno ili palijativno, a radikalni zahvat uključuje i limfadenektomiju. Adjuvantna kemoterapija primjenjuje se nakon operacije radi smanjenja rizika recidiva i poboljšanja preživljenja, dok se neoadjuvantna terapija koristi za smanjenje tumora prije kirurškog zahvata. U ranom stadiju bolesti preporučuje se kliničko praćenje, dok se u uznapredovalijim stadijima primjenjuje poslijeoperativna kemoterapija (Boffetta i Hainaut, 2018; Lewandowska i sur., 2022; Mršić-Krmpotić i sur., 2004). Za detaljan uvid u metode liječenja vidjeti reference (Vrdoljak i sur., 2018; Boffetta i Hainaut, 2018; Mršić-Krmpotić i sur. 2004).

Pojava metastaza predstavlja značajan prognostički faktor u liječenju CRC-a. Statistički podaci ukazuju na visoku učestalost metastatskog širenja, pri čemu se približno 85 % metastaza manifestira unutar tri godine od primarne kirurške intervencije, a još i više javlja se unutar petogodišnjeg perioda postoperativnog praćenja. Jetra je najčešće mjesto metastaziranja kolorektalnog karcinoma, a na drugom je mjestu rizik pojave metastaza u plućima (Boffetta i Hainaut, 2018). Tumori rektosigmoidnog dijela crijeva imaju veću sklonost ranom širenju u pluća, jer se krv iz tog područja odvodi venama koje vode prema kralježnici i plućima (Harrison, 2019). Pored specifičnog onkološkog liječenja, nutritivna edukacija i savjetovanje imaju veoma važnu ulogu u liječenju CRC-a kao dio multidisciplinarnog pristupa. S obzirom na to da prehrana, način života i stanje uhranjenosti imaju značajnu ulogu u razvoju CRC-a, nutritivna edukacija ne obuhvaća samo prevenciju, već i podršku tijekom liječenja, poboljšanje kvalitete života, smanjenje

nuspojava i komplikacija liječenja te sprječavanje pojave recidiva (Lewandowska i sur., 2022). Ulogu prehrane treba posebno istaknuti u onkološkom liječenju jer karcinom zajedno sa dugotrajnim i intenzivnim procesom liječenja može imati visok rizik od pothranjenosti i nutritivnih deficita. Dokazano je da su maligne bolesti neodvojive od smanjenja tjelesnih zaliha proteina te brojnih vitamina (vitamin D, C, E, folna kiselina) i minerala (selen, željezo, cink), a specifično onkološko liječenje dodatno može uzrokovati gubitak ovih hranjivih tvari (Lewandowska i sur., 2022). Nedovoljan unos hranjivih tvari vrlo je čest kod onkoloških pacijenata i povezan je s gubitkom tjelesne mase, kako zbog primarne anoreksije (preko centralnog venskog sustava) ali i zbog nemogućnosti oralnog uzimanja hrane, crijevne opstrukcije, smanjene crijevne pokretljivosti, malapsorpcije, kemosenzornih promjena, boli te nuspojava liječenja (Arends i sur., 2017).

Tablica 6 Nuspojave kemoterapije i bioloških lijekova sa negativnim učinkom na nutritivni status (Lewandowska i sur., 2022)

<i>Lijek</i>	<i>Moguće nuspojave koje utječu na nutritivni status oboljelih od CRC-a</i>
<i>5-fluorouracil, kapecitabin</i>	Mučnina, povraćanje, neutropenija, mukozitis, dijareja
<i>Oksaliplatin</i>	Mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, zatvor, periferna neuropatija, neutropenija
<i>Irinotecan</i>	Dehidracija zbog dijareje, zatvor, infekcije, akutni kolinergični sindrom; Rjeđe: pseudomembranski gastroenteritis, intestinalna obstrukcija ili gastrointestinalno krvarenje, neutropenija
<i>Bevacizumab</i>	Hipertenzija, rektalno krvarenje, proteinurija, otežano zacjeljivanje rana
<i>Cetuximab</i>	Alergijska reakcija na infuziju, proljev, mučnina, povraćanje, dehidracija, poremećaj elektrolita (hipokalcemija, hipomagnezijemija, hipokalemija), osip na koži, akne, suha koža, promjene na noktima, gubitak tjelesne mase, infekcije kože, respiratorne infekcije
<i>Panitumumab</i>	Proljev, mučnina, povraćanje, hipokalemija, hipomagnezijemija, gubitak tjelesne mase, osip na koži, akne, suha koža, promjene na noktima, slabost

Specifično onkološko liječenje CRC-a može uzrokovati brojne nuspojave koje utječu na nutritivni status oboljelih, konzumiranje hrane i potrebe za povećanjem unosa makro i mikronutrijenata.

Kemoterapija i radioterapija najčešće izazivaju nuspojave poput mučnine, povraćanja, proljeva ili konstipacije, što može negativno utjecati na nutritivni status. Najčešće nuspojave onkološkog liječenja CRC-a koje mogu potrajati i nakon završetka terapije su neuropatija uzrokovana primjenom oksaliplatin te gastrointestinalni poremećaji uslijed zračenja abdomena i primjene kemoterapeutika (**Tablica 6**) (Lewandowska i sur., 2022).

Nakon primjene radioterapije može doći do odgođenog oštećenja debelog crijeva, koje se može manifestirati čak i tri mjeseca nakon tretmana. Oštećenje je obilježeno atrofijom crijevne sluznice, sklerozom krvnih žila i progresivnom fibrozom crijevnog zida. Ovi patofiziološki procesi rezultiraju smanjenom apsorpcijom hranjivih tvari te poremećajima crijevnog motiliteta, što značajno utječe na funkcionalnost gastrointestinalnog sustava. Primjena radioterapije, bilo u neoadjuvantnom ili adjuvantnom liječenju, dodatno povećava rizik od dugoročnih promjena u funkcioniranju gastrointestinalnog trakta, uključujući poremećaj peristaltike i nemogućnost zaustavljanja defekacije (Lewandowska i sur., 2022).

Rana nutritivna edukacija i savjetovanje tijekom radioterapije pokazale su se učinkovitim u smanjenju akutne toksičnosti liječenja, poboljšanju unosa hranjivih tvari i kvalitete života (Ravasco i sur., 2012). Nutritivna edukacija omogućava oboljelima od CRC-a da prehranbenim izborima, uključujući odabir odgovarajućih namirnica, prilagođavanje konzistencije hrane, povećanjem unosa određenih makro i mikronutrijenata te osiguranjem adekvatne hidratacije, zadrže ili poboljšaju nutritivni status. Ovo je ključno za neometan nastavak terapije i oporavak.

Dosadašnja istraživanja pokazuju da individualna nutritivna edukacija povećava nutritivni unos, sprječava gubitak tjelesne mase povezan s terapijom te moguće prekide u liječenju (Ravasco i sur., 2012) uzrokovane mijelosupresijom. Istraživanje (Ravasco i sur., 2012) je pokazalo da nutritivna edukacija predstavlja učinkovitu adjuvantnu terapiju bilo kojem antineoplastičnom liječenju, zbog utjecaja na dugoročnu prevenciju nutritivnih i fizioloških deficita, za modulaciju tjelesne mase i morbiditeta, te za održavanje nutritivnog statusa, funkcioniranja i kvalitete života.

Stoga je svim oboljelim nakon uspostave dijagnoze potrebna nutritivna procjena i edukacija, pri čemu se prehrana prilagođava stanju i individualnim potrebama oboljelih (Lewandowska i sur., 2022).

2.8. Nutritivni status oboljelih

Dok brojna istraživanja ukazuju na ulogu prehrambenih navika i životnog stila na razvoj kolorektalnog karcinoma, utjecaj nutritivnog statusa i nutritivnih intervencija na ishode liječenja CRC-a i dalje je nedovoljno istražen (Martinis i sur., 2023). Nutritivni status pacijenata s kolorektalnim karcinomom značajno utječe na klinički ishod bolesti pri čemu pretili i pothranjeni oboljeli pokazuju veću stopu smrtnosti od normalno uhranjenih (Negrichi and Taleb, 2020).

Na nutritivni status oboljelih utječe stadij karcinoma, individualno stanje kao što je prisutnost drugih bolesti i komorbiditeta, prehrambene i životne navike, vrsta liječenja kao i nuspojave liječenja koje mogu utjecati na unos hrane, pa se oboljeli od CRC-a mogu suočiti sa malnutricijom, deficitom mikronutrijenata i metaboličkim promjenama (Ziętarska i sur., 2017).

Malnutricija, kao stanje suboptimalnog nutritivnog statusa, nastaje uslijed disbalansa unosa makro- ili mikronutrijenata i fizioloških potreba, što dovodi do mjerljivih promjena tjelesnih funkcija, a povezano je s lošijim ishodom bolesti. Ovaj disbalans može se manifestirati kao pothranjenost, prekomjerna uhranjenost ili deficit mikronutrijenata, koje mogu koegzistirati zajedno (Himmelgreen i Miller, 2018). Kada se govori o malnutriciji u užem smislu, misli se na pothranjenost, no danas se razlikuju različiti oblici malnutricije, od proteinsko-energijske malnutricije, sindroma tumorske kaheksije i sarkopenije koja je karakteristična za osobe starije životne dobi (Vranešić Bender i sur., 2024). Pretilost i nedostatak jednog ili više mikronutrijenata mogu se također smatrati oblikom malnutricije. Među svim skupinama pacijenata s malnutricijom, onkološki pacijenti su najviše ugroženi, a javlja se u 30 do 60 % pacijenata s CRC-om (Negrichi and Taleb, 2020). Sustavni odgovor organizma na karcinom često uključuje upalne procese koji rezultiraju gubitkom tjelesne mase, naročito mišićnog tkiva (čak do 80 % svih tjelesnih zaliha kod kaheksije), što rezultira općom mišićnom slabošću i umorom (Vranešić Bender i sur., 2024). Proteinsko-energijska malnutricija je specifično reverzibilna primjenom odgovarajuće nutritivne potpore. Sarkopenija je stanje progresivnog i generaliziranog poremećaja gubitka mišićne mase skeletnih mišića koji dovodi do smanjenja tjelesne sposobnosti, većim rizikom od pada i prijeloma i gubitka samostalnosti. Specifičan oblik sarkopenije predstavlja sarkopenijska pretilost, kod smanjenja mišićne mase i snage, a povećanja masne mase kod preuhranjenih pacijenata (Vranešić Bender i sur., 2024). Kaheksija se definira kao nenamjeran gubitak tjelesne mase veći od 10%. Pacijenti s uznapredovalom kaheksijom pokazuju anoreksiju, ranu sitost, značajan gubitak mase, slabost, anemiju i edeme. Anoreksija predstavlja posljedicu poremećaja uobičajenih signala

apetita, dok je kaheksija iscrpljujuće stanje nevoljnog gubitka mase. Sindrom anoreksije-kaheksije povezan je specifično za onkološke pacijente te obuhvaća kombinaciju sustavne upale, smanjenja teka i unosa hrane, povećanja potrošnje tjelesnih zaliha, osobito proteina, porast bazalnog metabolizma ali i promjene u metabolizmu glukoze i lipida. Najčešće se javlja kod metastatskog karcinoma i terminalne bolesti, a nutritivne intervencije nemaju učinak, pa se naglasak stavlja na prevenciju tumorske kaheksije i održavanje dobrog nutritivnog statusa pacijenata tijekom cijelog procesa liječenja (Dobrića Dintinjana i sur., 2008).

Ziětarska i sur., (2017) u svom istraživanju navodi kako većina oboljelih od CRC-a ne gubi značajno na tjelesnoj masi, a određeni broj i povećava tjelesnu masu, ali dolazi do promjena u nutritivnom statusu što onda za posljedicu ima utjecaj na kvalitetu života i očekivano trajanje života tj. razvoj komplikacija. Prethodna istraživanja pokazala su lošiji ishod kirurškog liječenja kod bolesnika s gastrointestinalnim karcinomom koji su imali loš nutritivni status kao i odgođenu ili neadekvatnu nutritivnu potporu nakon operacije (Ziětarska i sur., 2017). Zbog toga je procjena nutritivnog statusa oboljelih od CRC-a važna u svim fazama liječenja. Rano otkrivanje onih koji imaju visok rizik od komplikacija ključno je za razvoj dobrih prehrambenih i kliničkih standarda, koji će poboljšati kvalitetu skrbi za oboljele od CRC-a (Karin i sur., 2020), ali i njihovu kvalitetu života. Procjena nutritivnog statusa provodi se jednom od validiranih metoda (NRS 2002, eng. *Nutritional Risk Screening*; MNA, eng. *Mini Nutritional Assessment*; MUST, eng. *Malnutrition Universal Screening Tool*) a ukoliko je prepoznat rizik, provodi se sveobuhvatna opsežna procjena nutritivnog statusa. Metode za procjenu dijele se na antropometrijske (tjelesna masa, tjelesna visina, indeks tjelesne mase, obim struka, bokova i lijeve nadlaktice, debljina kožnih nabora), biokemijskih i hematološki parametri krvi, klinički pregled (vizualni i povijest bolesti) te dijetetičke metode. Dijetetičke metode mjere vrstu i količinu konzumirane hrane, odnosno unos hranjivih i drugih komponenti hrane gdje se informacija o konzumiranju konvertira u količinu komponente hrane. U upotrebi su različite vrste dijetetičkih metoda, a najčešće korištene su 24-h prisjećanje, dnevnik prehrane, upitnik o učestalosti hrane i pića (FFQ, eng. *Food Frequency Questionnaire*).

2.9. Utjecaj prehrane na razvoj i tijek bolesti

Ono što razlikuje CRC od drugih karcinoma, jeste njegova uvjerljiva povezanost sa prehranom. A prethodna istraživanja su pokazala kako prehrambene i životne navike nadilaze genetsku

predispoziciju i osobnu anamnezu upalnih bolesti crijeva (Banjari and Fako, 2013). Prehrana sa proinflamatornim karakteristikama, tj. konzumacija procesiranog mesa, jednostavnih uljikohidrata, prehrana bogata trans mastima i kolesterolom, željezom, a siromašna vlaknima iz mahunarki, povrća, voća i cjelovitih žitarica, pokazala je povećani rizik za razvoj CRC-a (Mohammad i sur., 2022; Nguyen i sur., 2021; Norat i sur., 2017). Prehrana bogata crvenim i procesiranim mesom, procesiranim namirnicama, prženim namirnicama, nizak unos zelenog lisnatog povrća, utječe na povećanje crijevnih bakterija koje metaboliziraju sumpor te stvaraju prokarcinogeni sumporovodik (H_2S). Zbog svoje visoke permeabilnosti, sumporovodik lako prodire kroz membrane kolonocita i epitelnih stanica. Pokazalo se da je kronična izloženost H_2S povezana s faktorima koji potiču karcinogenezu, kao što su oštećenje DNA, hiperproliferacija epitela, upala te promjena populacije i funkcije imunoloških stanica, što utječe na incidenciju CRC-a (Kim i sur., 2023; Nguyen i sur., 2021). Navedeni način prehrane postao je tipičan za zapadne razvijene zemlje, pa se vrlo često karakterizira kao zapadnjački. S druge strane, mediteranski način prehrane, kvantificiran kroz Mediterranean Diet Score, povezan je s 12-postotnim smanjenjem rizika od kolorektalnog karcinoma po bodu povećanja rezultata, s posebno izraženim protektivnim učinkom kod distalnog karcinoma kolona (Banjari i Fako, 2013).

2.9.1. Crveno i procesirano meso

Prema jačini, najuvjerljiviji dokazi o povezanosti prehrane i povećanju rizika za CRC korelira sa konzumacijom procesiranog i crvenog mesa. Pod crvenim mesom podrazumijeva se meso mišića goveda, svinje, ovce i koze kao domaćih životinja, a pod procesiranim mesom, procesirano postupcima dimljenja, salamurenja, soljenja ili uz dodatak konzervansa (Norat i sur., 2017). Prema procjenama, dnevna konzumacija 100 grama crvenog mesa povezana je s približno 17-postotnim povećanjem rizika od kolorektalnog karcinoma, dok konzumacija 50 grama prerađenog mesa dnevno rezultira približno 18-postotnim povećanjem rizika (Sawicki i sur., 2021). Rezultati provedene meta analize su pokazali da se rizik od kolorektalnog karcinoma linearno povećava s povećanjem unosa mesa do otprilike 140 grama dnevno. Nakon te točke, krivulja se izravna, što znači da daljnje povećanje unosa mesa ne dovodi do značajnog daljnjeg povećanja rizika. Druga meta-analiza koja je kombinirala 27 studija s različitim ishodima dobila je relativni rizik od 1,11 (1,03-1,19) za najveći u odnosu na najmanji unos (Norat i sur., 2017).

Studije Zhao i sur. (2017) i Abid i sur. (2014) ukazuju na to da konzumacija crvenog mesa povećava rizik od kolorektalnog karcinoma za 12%, dok konzumacija prerađenog mesa povećava rizik za 15%. Nadalje, prerađeno meso značajno povećava rizik od karcinoma kolona (21%) i distalnog karcinoma kolona (34%), dok, meta analiza Zhao i sur. (2017) ne nalazi značajnu povezanost između konzumacije mesa i karcinoma rektuma (Banjari i Fako, 2013).

Više različitih faktora može biti odgovorno za ovakav utjecaj crvenog mesa. Heterociklički amini (HAC, eng. *Heterocyclic Aromatic Compound*), policiklički aromatski ugljikovodici (PAH, eng. *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*) i N-nitrozo spojevi (NOC, eng. *N-nitroso compounds*) su štetne tvari koje nastaju tijekom kuhanja mesa na visokim temperaturama ili otvorenom plamenu (npr., prženje u tavi, roštiljanje i pečenje). HAC se formiraju tijekom specifične reakcije slobodnih aminokiselina, ugljikohidrata i kreatinina ili kreatina (tvari prisutne u mišićnom tkivu). PAH se, s druge strane, formiraju kada mast i sok iz mesa dođu u kontakt s otvorenim plamenom. Dim koji sadrži PAH-ove prijanja na površinu mesa. HAC i PAH smatraju se genotoksičnim tvarima koje imaju potencijal uzrokovati točkaste mutacije (delecije, insercije i supstitucije) i posljedično inicirati proces karcinogeneze. NOC koji uključuju nitrozamine i nitrozamide, potentni su kancerogeni spojevi koji mogu reagirati s DNA (Sawicki i sur., 2021). Navedene tvari sintetiziraju se iz amina ili amida i dušikovih oksida (nitrita ili nitrata koji se koriste kao konzervansi u mesnoj industriji (Banjari i Fako, 2013) tijekom termičke obrade prerađenog mesa na visokim temperaturama (Sawicki i sur., 2021). U kontekstu karcinogeneze kolona, djelomični učinak se pripisuje i unosu željeza, posebice hemskog željeza koji ima visoku bioraspoloživost (Banjari i Fako, 2013). Potrebno je naglasiti da konzumacija crvenog i prerađenog mesa s visokim udjelom masti doprinosi pretilosti, inzulinskoj rezistenciji i povećanju sekrecije žučnih kiselina, koje djeluju kao agresivni surfaktanti za sluznicu i povećavaju rizik od razvoja kolorektalnog karcinoma (Sawicki i sur., 2021).

2.9.2. Riba

Velike epidemiološke studije pokazale su da u populacijama koje konzumiraju velike količine polinezasićenih masnih kiselina iz ribe, poput Finske i Švedske, incidencija i mortalitet od CRC-a znatno su smanjeni (Pericleous i sur., 2013). Masne vrste riba odličan su izvor omega-3 masnih kiselina i vitamina D kojima se i pripisuje pozitivno djelovanje ribe na incidenciju CRC-a. Meta

analiza koju su proveli (Wu i sur., 2012) sugerira da konzumacija ribe ima preventivne učinke na CRC. Konzumacija ribe povezuje se s 12 % nižim rizikom, a učinak je jači za rektalni karcinom (vjerojatnost, OR=0,79; za karcinom kolona OR=0,96) (Banjari, 2018). Prema multicentričnoj prospektivnoj EPIC studiji rizik od CRC-a bio je inverzno povezan s konzumacijom ribe (>80 g/day u odnosu na <10 g/day, HR = 0.69, 95 % CI = 0.54 to 0.88; $P_{\text{trend}} < 0.001$) (Norat i sur., 2005). Trend inverzne asocijacije bio je statistički značajan za lijevi CRC ($P_{\text{trend}} = 0,02$) i rektum ($P_{\text{trend}} < 0,001$), ali ne i za desni CRC (Norat i sur., 2005). U konačnici meta analiza iz 2022. godine od 25 prospektivnih epidemioloških studija koje obuhvaćaju ukupno 25777 slučajeva CRC pokazala je da povećanje dnevne konzumacije ribe za 50 g, bilo povezano sa statistički značajnim smanjenjem rizika od CRC-a za 4 % (Caini i sur., 2022). Zaključak sustavnog pregleda Svjetskog fonda za istraživanje raka, dokaz da omega-3 masne kiseline, školjke i ostali morski plodovi smanjuju rizik od CRC-a, okarakterizirani su kao ograničeni, preporučeni, s obzirom da postoji određeni stupanj naznake da postoji povezanost, ali dokazi nisu dovoljno snažni ili opsežni da bi se donio čvrst zaključak (Norat i sur., 2017). Kao mehanizam korisnog učinka konzumacije ribe u prevenciji patogeneze CRC navodi se povoljan omjer omega-3 i omega-6 masnih kiselina. Rezultati studija na životinjama i in vitro studija ukazuju na to da n-3 masne kiseline, posebno dugolančane polinezasićene masne kiseline eikozapentaenska i dokozaheksaenska kiselina, koje su prisutne u masnoj ribi hladnih voda i ribljim uljima, inhibiraju karcinogenezu (Norat i sur., 2005). Na modelu miševa, omega-3 masne kiseline štite od CRC-a inhibicijom ciklooksigenaze-2, koja suprimira biosintezu eikosanoida iz arahidonske kiseline. Međutim u kliničkim studijama, omjer ukupnog omega-6 i omega-3 unosa nije bio povezan s CRC-om (Wu i sur., 2012).

2.9.3. Mliječni proizvodi

Prema Svjetskom fondu za istraživanje raka/Američkom institutu za istraživanje raka (WCRF/AICR) visoka konzumacija mliječnih proizvoda (posebno mlijeka) vjerojatno je obrnuto povezana s rizikom od razvoja kolorektalnog karcinoma. Ovaj protektivni učinak mliječnih proizvoda uglavnom se pripisuje sadržaju kalcija (Kim i sur., 2023). Meta analiza koja je analizirala 13 studija o unosu kalcija iz prehrambenih izvora na CRC, pokazala je da dodatnih 200 mg kalcija dnevno iz prehrambenih izvora kao što su mliječni proizvodi, mlijeko i sir imaju statistički značajan učinak (RR 0,93, 95 % CI: 0,89–0,97) dok je heterogenost među analiziranim

studijama bila mala ili nikakva (Kim i sur., 2023). U EPIC studiji, ukupni unos mliječnih proizvoda pokazao je obrnutu povezanost sa rizikom od razvoja CRC-a (≥ 490 g/day vs. < 134 g/day, HR 0.77, 95 % CI: 0.70–0.86; P-trend =0.001). Svaki unos mliječnih proizvoda veći od 400 g/dan bio je povezan s 14% nižim rizikom (Murphy i sur., 2013). Ova studija ispitala je povezanost vrste mliječnih proizvoda i CRC-a. Sve vrste mlijeka, s obzirom na udio masnoće (punomasno, polumasno, obrano) bilo je slično povezano s rizikom od CRC-a za sve dijelove debelog crijeva (distalni, proksimalni, rektum). U kalibriranim modelima, rizik od CRC-a bio je 7 % niži za svaki 200 g/dan viši unos mlijeka. Obrnuta povezanost između konzumacije sira i CRC-a pruža dodatne dokaze da sadržaj masti u mliječnim proizvodima ne umanjuje potencijalnu antikancerogenu ulogu mliječnih proizvoda. Potrošnja sira od 56 g/dan nasuprot 5 g/dan, te jogurta više od 100 g/dan djeluje protektivno na kolon, ali ne i rektum. Jogurt ima isti učinak, a pored kalcija, smatra se da mliječne bakterije također imaju dodatnu ulogu protiv razvoja CRC-a (Murphy i sur., 2013).

Druga meta analiza 19 kohortnih istraživanja (Aune i sur., 2012), potvrđuje protektivnu ulogu mlijeka na razvoj karcinoma kolona ali ne i rektuma u oba spola. Smanjen rizik bio je najizraženiji kod najvišeg ukupnog dnevnog unosa mlijeka i ukupnih mliječnih proizvoda ali ne i sira i ostalih proizvoda (Aune i sur., 2012). S obzirom na to da se protektivni učinak mliječnih proizvoda pripisuje kalciju, pretpostavlja se da je ključni mehanizam djelovanja vezanje sekundarnih žučnih kiselina i masnih kiselina kalcijem. Ovo vezanje rezultira smanjenjem sposobnosti tih kiselina da modificiraju crijevnu mukožu, čime se ograničava njihov karcinogeni potencijal. Kalciji inhibira proliferaciju i inducira apoptozu tumorskih stanica (Sawicki i sur., 2021). Međutim, neki mliječni proizvodi, poput određenih sireva i vrhnja, uz kalcij imaju i visok sadržaj masti koji potencijalno može povećati rizik od CRC-a povećanjem razine žučnih kiselina u kolonu (Aune i sur., 2012).

Pored kalcija, vitamin D se također smatra komponentom mlijeka s potencijalnim protektivnim učinkom protiv razvoja kolorektalnog karcinoma (CRC). S obzirom na to da vitamin D primarno regulira homeostazu kalcija pojačavajući njegovu intestinalnu apsorpciju, pretpostavlja se da antikancerogeni učinak vitamina D može biti posredovan povećanjem serumske koncentracije kalcija. Međutim, ne treba zanemariti da vitamin D posjeduje i niz drugih fizioloških funkcija koje mogu doprinijeti kontroli karcinoma (Sawicki i sur., 2021).

2.9.4. Željezo i vitamin B12

Željezo i vitamin B12 dijele iste prehrambene izvore a to su meso, riba i morski plodovi, jaja, mlijeko i sirevi.

Tablica 7 Sadržaj i bioraspoloživost željeza i vitamina B12 iz animalnih izvora (Preuzeto iz (Banjari and Hjærtaker, 2018))

Prehrambeni izvor	Sadržaj na 100 g		Dostupnost za apsorpciju		Dodatni nutrijenti koji negativno utječu na apsorpciju Fe	
	Fe (mg)	B12 (µg)	Fe	B12		
Crveno meso	Govedina, mršava, sirova,	1,77	1,47	50 % hema	40-89 %	Nema
	Janjetina (but), mršava, sirova	1,82	2,70			
	Svinjetina, mršava, sirova	0,00	0,66	25 % hema		
Bijelo meso	Piletina, bijelo meso, prsa	1,11	0,27	5-10 % ukupnog	61-66 %	Nema
	Piletina, tamno meso	1,03	0,36			
Riba	Tuna, plavoperajna	1,02	9,43	18-93 %	47 %	Nema
	Losos, uzgojeni	0,00	0,75			
	Pastrmka, uzgojena	0,31	4,30			
Mlijeko i mliječni proizvodi	Mlijeko 3,25 % m.m.	0,03	0,45	0 %	65 %	Nema inhibicije kod sadržaja Ca < 50 mg
	Jogurt, grčki tip	0,00	0,75			
	Sir, mozzarella	0,44	2,28		20-60 %	
	Sir, Gouda	0,24	1,54			
Jaje, cijelo sirovo	0,88	0,45		9 %	27 % redukcija	

Željezo (Fe) je jedan od esencijalnih elemenata u tragovima u ljudskom tijelu, koji sudjeluje u brojnim biokemijskim i fiziološkim procesima. Povezano je s proliferacijom stanica, enzimskim reakcijama, energetskim metabolizmom, staničnim disanjem, metabolizmom folata, DNA sintezom i mehanizmima popravka. Željezo u hrani prisutno je kao hem ili ne-hem željezo, a oba se oblika apsorbiraju u enterocitima u proksimalnom dvanaesniku (Banjari i Hjærtaker, 2018). Iako su hem i nehemske željezo ključni mikronutrijenti, njihova koncentracija u crijevnom lumenu

znatno nadmašuje koncentraciju u drugim tkivima, pri čemu se oko 80 % unesenog željeza eliminira putem fecesa. Kao što je već spomenuto, rizik od CRC-a snažno je povezan s prehranom bogatom crvenim mesom (govedina, svinjetina, janjetina) koje sadrži željezo-porfirinski pigment hem. Iako je željezo obilno prisutno u raznim namirnicama, njegova bioraspoloživost je najveća iz mesa i namirnica životinjskog podrijetla (15 – 35 %) (**Tablica 7**), a samo 20 % ukupnog željeza iz prehrane čini hem-željezo (Banjari i Hjårtaker, 2018). S druge strane, konzumacija bijelog mesa, poput peradi i ribe koja sadrži znatno manje hem željeza nije povezana s povećanim rizikom od CRC-a (Huang i sur., 2023).

Analiza podataka projekta atlasa genoma raka eng. *The Cancer Genome Atlas Program* (TCGA) utvrdila je da je homeostaza željeza narušena kod pacijenata sa CRC-om. Oboljeli s poremećenim metabolizmom željeza imaju značajno lošiji ishod od onih s normalnim metabolizmom željeza. Međutim, točan odnos između željeza i CRC-a još uvijek nije u potpunosti jasan (Huang i sur., 2023). Smatra se da željezo djeluje kancerogeno zbog svog katalitičkog učinka na stvaranje hidroksilnih radikala, supresije imunoloških stanica organizma te poticanjem rasta tumorskih stanica (Lee i sur., 2004). Iako se smatra da povećani unos željeza iz prehrane može potaknuti nastanak CRC, istraživanje slučajeva i kontrola kod žena nije pronašla značajnu povezanost između razine željeza u tijelu i kolorektalnih adenoma. Naime, razina željeza u prehrani ne odgovara nužno razini željeza u organizmu. Nadalje, razina željeza u crijevima (lumen) je snažnije povezana s nastankom tumora debelog crijeva i rektuma nego razina željeza u krvi ili drugim tkivima (Huang i sur., 2023). Nakon konzumacije, oko 15 % prehrambenog željeza se apsorbira u duodenumu, dok preostali dio prolazi u debelo crijevo. Muškarci apsorbiraju oko 6 % a žene oko 13 % željeza iz prehrane. Neapsorbirano željezo prolazi kroz probavni trakt i nakuplja se u kolonu i rektumu prije nego što se eliminira stolicom (Huang i sur., 2023). Luminalna izloženost željezu pod utjecajem je vremena prolaska kroz debelo crijevo, sastava fekalne mase i pH vrijednosti u debelom crijevu (Banjari i Hjårtaker, 2018). Hem se samo umjereno apsorbira u tankom crijevu, a velika većina hema (oko 90 %) dospijeva u debelo crijevo, što je demonstrirano u studiji na miševima. Upravo prevelika količina hem željeza u debelom crijevu se smatra jednom od teorija karcinogeneze. Hem iz prehrane se uglavnom apsorbira u proksimalnom crijevu, s apsorpcijskim kapacitetom koji se smanjuje distalno (Huang i sur., 2023). Hem katalizira stvaranje N-nitrozo spojeva što može inicirati kolorektalnu karcinogenezu. On inducira proizvodnju H₂O₂ u crijevnim epitelnim stanicama koji sudjeluje u oštećenju DNA, proliferaciji stanica, apoptozi i

proizvodnji inflamatornih citokina IL-8. Ovo može indicirati da je dugotrajna konzumacija hema, uključena u proces karcinogeneze kroz indukciju kronične upale. Željezo koje se nije apsorbiralo u duodenumu, mogu iskoristiti bakterije u debelom crijevu, što sugerira moguću ulogu željeza u debelom crijevu u poticanju rasta patogenih bakterija, ali ne i probiotičkih bakterija. Oralno uneseno željezo u obliku hema mijenja sastav mikrobiote, smanjujući soj koji proizvodi butirat a koji ima protuupalna i antikancerogena svojstva. Međutim, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se utvrdio ovaj mehanizam djelovanja (Huang i sur., 2023). Istraživanja su pokazala da se relativni rizik od CRC-a (RR 1,08) i karcinoma kolona (RR 1,12) povećao sa svakim povećanjem unosa hem željeza za 1 mg/ dan (Banjari i Hjærtaker, 2018). Sustavni pregled WCRF (Norat i sur., 2017) upućuje na moguću vezu ili učinak, ali ne dokazuju uzročnost željeza iz prehrane i povećanog rizika od CRC-a.

Vitamin B₁₂ (kobalamin) je jedan od najsloženijih vitamina, s ključnim ulogama u nizu vitalnih fizioloških procesa, uključujući metabolizam jednog ugljika, epigenetsku regulaciju ekspresije gena i s tim povezani onkološki rizik, neurološki razvoj, fetalno programiranje posredovano majčinom prehranom te metaboličke putove, uključujući hiperhomocisteinemiju, adipozitet i inzulinsku rezistenciju. Zajedno sa drugim vitaminima B skupine (folatima, vitamin B₆, i B₂), vitamin B₁₂ igra važnu ulogu kao koenzim u mreži povezanih biokemijskih puteva koji doniraju i regeneriraju C1 jedinicu, utječući na folat ovisne reakcije i na mitohondrijske energetske i lipidne metaboličke puteve (Banjari i Kožić, 2018). Za razliku od željeza, pretpostavlja se da vitamin B₁₂ ima citoprotektivni učinak, štiteći eneterocite u crijevu od neoplazmi. Meso i proizvodi životinjskog podrijetla jedine su namirnice koje prirodno osiguravaju vitamin B₁₂, a njegov udio u ovim namirnicama i bioraspoloživost prikazuje **Tablica 7**. Kalcij je jedini poznati inhibitor koji ima sposobnost vezanja oba oblika željeza, hema i ne-hema u netopljive komplekse, i može spriječiti njegovu apsorpciju. Mlijeko i mliječni proizvodi, kao najbolji prehrambeni izvori kalcija, sadrže i vitamin B₁₂ s najvećom bioraspoloživošću između 40 % i 89 % (Banjari i Kožić, 2018) (**Tablica 7**). Banjari i Hjærtaker (2018) pretpostavili su da specifične kombinacije namirnica životinjskog podrijetla mogu promijeniti rizik od kolorektalnog karcinoma, pa čak i modulirati progresiju CRC-a, istovremeno mijenjajući razine željeza i vitamina B₁₂. Ova hipoteza preliminarno je testirana na procjeni kvalitete prehrane kod odraslih iz dvije hrvatske regije s različitim prehrambenim karakteristikama i rizikom od CRC-a. U prvoj regiji, prehrana je bogata crvenim i prerađenim mesom, što se smatra faktorom rizika za CRC. U drugoj regiji, prevladava

mediteranska prehrana. Međutim stopa incidencije CRC-a je bila viša u drugoj regiji. Usporedbom regija, pokazalo se da odrasli u prvoj regiji imaju značajno veći unos vitamina B12 a najveći doprinos dolazi iz mesa, ali je i unos mlijeka i mliječnih proizvoda bio veći u prvoj regiji. To sugerira da bi visok unos vitamina B12 mogao imati zaštitnu ulogu u razvoju CRC-a, čak i kada je unos mesa iz prehrane visok (Banjari i Hjærtaker, 2018). Istraživanje na segmentima crijeva, pokazalo je da je vitamin B12 nedostupan za apsorpciju u debelom crijevu, što je segment koji ima najveću incidenciju karcinoma. Postavljena je specifična hipoteza koja se odnosi na potencijalni terapijski učinak vitamina B12, koja sugerira da bi visoke doze vitamina B12 mogle pomoći onkološkim pacijentima, da prevladaju negativne učinke onkološke bolesti (Banjari i Hjærtaker, 2018). U hrani, vitamin B12 vezan je za protein, i njegova apsorpcija zahtjeva normalnu gastričku aktivnost, tj. proizvodnju želučanog proteolitičkog enzima pepsina i želučane kiseline. Proteini koji imaju sposobnost vezanja vitamina B12 su haptokorin, intrinzički ili unutarnji faktor te transkobalamin. Svaki poremećaj u gastrointestinalnom sustavu (uzrokovan lijekovima, akutnom ili kroničnom upalom) može narušiti status vitamina B12. Međutim, jetra posjeduje značajne rezerve vitamina B12 koje mogu zadovoljiti tjelesne potrebe tijekom 3 do 5 godina bez potrebe za nadoknadom (Banjari i Hjærtaker, 2018). Danas se brojni prehrambeni proizvodi obogaćuju vitaminom B12, osobito žitarice. Unatoč tome, fortifikacija ostaje neregulirana u većini nacionalnih zakonodavstava. Nadalje, značajna prevalencija nedostatka vitamina B12 zabilježena je i u populacijama zemalja koje provode mjere fortifikacije. Pri procjeni ukupnog unosa vitamina B12 neophodno je uzeti u obzir i konzumaciju prehrambenih dodataka. Ranjive kategorije s povećanim rizikom od deficita vitamina B₁₂ obuhvaćaju stariju populaciju, pedijatrijsku populaciju te vegane i vegeterijance (Banjari i Kožić, 2018).

2.9.5. Prehrana bogata vlaknima

Trenutno dostupni rezultati epidemioloških studija ne podržavaju jednoznačno protektivne učinke vlakana protiv kolorektalnog karcinoma, te je prema WCRF (2017), ova povezanost kategorizirana kao vjerojatna. Ova teorija predložena je prije više od 30 godina, kada je 1960-ih, primjećena niska stopa CRC-a kod ruralnog stanovništva Ugande, koji su konzumirali prehranu bogatu vlaknima (Schatzkin i sur., 2007). Četrnaest kohortnih studija nije pronašlo povezanost konzumacije vlakana i rizika CRC-a. Međutim drugih devet studija pokazalo je inverznu povezanost sa određenim

vrstama vlakana. Razlog ovakvih proturječnih rezultata može ležati i u činjenici da je unos vlakana vrlo često povezan i sa drugim pozitivnim prehrambenim obrascima koji smanjuju rizik od CRC-a (Kim i sur., 2023). Protektivni učinak vlakana u prevenciji kolorektalnog karcinoma posreduje se kroz nekoliko ključnih mehanizama. Brži prolazak fekalnog sadržaja kroz kolon, reducira izloženost epitela kolona potencijalnim karcinogenima, a povećanje volumena vode u fecesu rezultira razrjeđivanjem kancerogena i prokarcinogena. Vlakna snižavaju pH sigmoidnog kolona, vežu i eliminiraju sterole i metabolite žučnih kiselina, koji mogu biti povezani s karcinogenezom, te potiču raznolikost crijevne mikrobiote, koja fermentacijom vlakana stvara kratkolančane masne kiseline s potencijalnim antitumorskim djelovanjem (Gandomani i sur., 2017; Sawicki i sur., 2021). Butirat kao SCFA, je glavni proizvod cijevne fermentacije i glavni izvor energije za kolonocite, a u različitim in-vitro studijama, pokazalo se da potiče apoptozu i inhibira proliferaciju stanica raka (Kim i sur., 2023). Vlakna usporavaju proces apsorpcije jednostavnih ugljikohidrata, što može djelovati kod inzulinske rezistencije, za koju je već prethodno spomenuto da može imati potencijalni učinak na razvoj CRC-a (Kim i sur., 2023).

Zbog navedenog, preporučuje se konzumacija minimalno 20 do 30 g vlakana na dan (Sawicki i sur., 2021). Podaci Svjetskog fonda za istraživanje raka/Američkog instituta za istraživanje raka (WCRF, *World Cancer Research Fund/ AICR, American Institute for Cancer Research*) WCRF/AICR-a ukazuju na 10 % smanjen rizik od kolorektalnog karcinoma za svaki dodatni unos od 10 g/dan ukupnih dijetalnih vlakana (Kim i sur., 2023), odnosno 11 % za karcinom kolona, a interesanto je kako je učinak jači kod muškaraca nego kod žena (Banjari, 2018). Vlakna se nalaze u cjelovitim žitaricama i u povrću i voću, koji pored njih sadrže i velik broj bioaktivnih komponenti, nutritivno vrijednih tvari kao što su vitamini kao što su vitamin C i E, minerali od kojih je značajan selen, folati, biljni steroli i inhibitori proteaza. Ovi sastojci imaju potencijalna antioksidativna i protuupalna svojstva, koji mogu inhibirati DNA i stanično oštećenje (Kim i sur., 2023; Sawicki i sur., 2021).

2.9.6. Dodaci prehrani i CRC

Određene studije su pokazale da suplementacija izoliranim, koncentriranim nutrijentima nije učinkovita u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti i karcinoma, niti u smanjenju ukupnog mortaliteta (Banjari, 2018). Međutim, nekoliko kliničkih studija je pokazalo potencijal dodataka

prehrani, kao učinkovite intervencije u smanjenju upale i poboljšanju nutritivnog statusa, kao i bolji klinički ishod kod pacijenata s CRC-om (Ye i sur., 2023).

Dok se za prevenciju CRC-a najčešće preporučuju dodaci prehrani kao što su omega-3 masne kiseline, vitamin D, folna kiselina, vitamin B6 (Banjari, 2018) i kalciji, za smanjenje upale i poboljšanje nutritivnog statusa i kliničkih ishoda kod pacijenata s CRC-om najučinkovitiji i najšire proučavani prehrambeni dodaci su omega-3 masne kiseline, arginin, vitamin D, glutamin i probiotici (Ye i sur., 2023). Zbog zajedničkih prehrambenih izvora, poput mlijeka obogaćenog vitaminom D, teško je razdvojiti neovisne učinke kalcija i vitamina D. Iako određeni dokazi upućuju na biološku interakciju ova dva nutrijenta u kontekstu kolorektalnog karcinoma (CRC), pri čemu korist vitamina D može biti djelomično pripisana unosu kalcija, druge studije pokazuju da je unos vitamina D povezan s nižim rizikom od CRC-a čak i nakon statističkog prilagođavanja za unos kalcija (Giovannucci, 2013). Većina opservacijskih studija povezala je povećani unos kalcija i vitamina D sa smanjenim rizikom od CRC-a i recidiva polipa (Wactawski-Wende, 2006). Rezultati RCT istraživanja (Grau i sur., 2003) pokazali su da suplementacija kalcijem smanjuje incidenciju recidiva kolorektalnih polipa kod pacijenata sa višom razinom serumskog 25-OH vitamin D. U dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji u SAD-u, WHI (eng. *Women's Health Initiative*), dnevna suplementacija s 1000 mg elementarnog kalcija u obliku kalcijevog karbonata u kombinaciji s 400 IU vitamina D3, s prosječnim razdobljem intervencije od 7 godina kod žena u postmenopauzi, nije imala značajan učinak na incidenciju kolorektalnog karcinoma u odnosu na placebo (168 vs 154 slučajeva; relativni rizik, RR = 1,08; CI: 0,86-1,34; P = 0,51) (Wactawski-Wende, 2006). Međutim pregledni rad (Giovannucci, 2013) navodi kako ova studija ima niz ograničenja, kao što su niska doza suplementacije vitamina D, te kratko vrijeme trajanje studije, koje bi trebalo biti minimalno 10 godina. Meta-analiza, koja je uspoređivala učinak vitamina D na rizik od CRC-a kroz analizu skupina koje su koristile dodatke prehrani naspram onih koje nisu, kao i skupina s najvišim odnosno najnižim dozama unosa dodataka prehrani, nije utvrdila statistički značajnu povezanost između suplementacije vitaminom D i rizika od CRC-a (Heine-Bröring i sur., 2015). Rezultati četiri velike studije EPIC, NHS (eng. *Nurses' Health Study*) i HPFS, (eng. *Health Professionals Follow-Up Study*) i WHI indiciraju inverznu korelaciju između razine 25(OH)D u serumu i rizika od kolorektalnog karcinoma. Konkretno, niže serumske koncentracije 25(OH)D povezane su s povećanim rizikom, dok su više koncentracije povezane sa smanjenim rizikom. Iako postoji određena nekonzistentnost među studijama u pogledu relativne

jačine povezanosti za rak debelog crijeva u odnosu na rak rektuma, općenito je povezanost zabilježena za oba anatomski lokaliteta (Giovannucci, 2013).

Visoke razine 25(OH) vitamina D u krvi bile su povezane sa 72 % nižim rizikom od smrtnosti od kolorektalnog karcinoma, prema rezultatima jedne studije (Giovannucci, 2013). Zaštitna uloga vitamina D protiv raka pripisuje se njegovom utjecaju na proliferaciju stanica, diferencijaciju, apoptozu, mehanizme popravka DNA te upalu i imunološku funkciju (Heine-Bröring i sur., 2015). Za povećanje od 100 mg/dan kalcija iz dodataka prehrani, uočeno je statistički značajna inverzna povezanost između upotrebe suplemenata kalcija i rizika od kolorektalnog karcinoma uz visoku heterogenost (Heine-Bröring i sur., 2015).

Prema klasifikaciji WCRF, kalcij je kao mlijeko i vlakna svrstano u kategoriju namirnica koje vjerojatno imaju protektivni učinak protiv CRC-a (Norat i sur., 2017). Ovaj dokaz proizlazi upravo iz studija koje su koristile suplemente kalcija u dozi od 1200 mg/dan. Za povećanje od 100 mg/dan suplementarnog kalcija, uočeno je statistički značajna inverzna povezanost između upotrebe suplemenata kalcija i rizika od kolorektalnog karcinoma uz visoku heterogenost (Heine-Bröring i sur., 2015). Meta analiza 10 kohortnih studija koje su procjenjivale ukupni unos kalcija, kroz prehranu i dodatke prehrani, pokazala je smanjenje incidencije CRC-a od 10 do 15 posto dok prethodna meta analiza nije pronašla takav učinak (Wactawski-Wende, 2006). U studiji koju su proveli Haidari i sur. (2019) oboljeli od CRC-a koji su konzumirali vitamin D i omega-3 su pokazali nisku razinu upale i bolji nutritivni status (Haidari i sur., 2020). Omega-3 polinezasićene masne kiseline koje uključuju eikozapentanoičnu kiselinu (EPA, C20) i dokozaheksaensku (DHA, C22) u ukupnoj dozi od 330 mg imaju zaštitni učinak kod gubitka tjelesne mase uzrokovane malignom bolesti (Haidari i sur., 2020), što su pokazala i prethodna istraživanja (Silva i sur., 2012) pri upotrebi 600 mg omega-3 masnih kiselina. U studiji Silva i sur. (2012) primijećeno je klinički relevantno smanjenje C reaktivnog proteina (CRP) pri upotrebi omega-3 masnih kiselina. Meta analiza ukazuje na utjecaj omega-3 masnih kiselina na smanjenje duljine hospitalizacije pacijenata sa CRC-om, gdje je glutamin imao i veći utjecaj. Prema spomenutoj meta analizi kombinacija omega-3 masnih kiselina i arginina imala je utjecaj na smanjenje upalnog parametra interleukin-6 (Ye i sur., 2023).

Meta analiza (Ye i sur., 2023) utvrdila je da suplementacija probioticima modulira crijevnu mikrobiotu kod pacijenata s CRC-om, smanjuje bakterijsku translokaciju i oslobađanje upalnih

citokina i poboljšava kliničke ishode kod pacijenata. Primjećeno je da probiotici imaju učinak smanjenja incidencije upale pluća (Ye i sur., 2023).

Folna kiselina (vitamin B9) je vitamin topljiv u vodi, a koji se nalaze u voću, tamnom zelenom lisnatom povrću, grahu. Budući da se ne može sintetizirati u organizmu, vrlo je važan njegov peroralni unos. Bioraspoloživost folne kiseline veća je od folata jer je nekonjugirana i stoga stabilnija. Predloženi su različiti mehanizmi za njezinu ulogu u prevenciji karcinogeneze putem molekularnih mehanizama kao što su sinteza, popravak i metilacija DNA. Opservacijske studije ističu da nedostatak folata iz prehrane korelira s povećanom pojavom kolorektalne novotvorine, i može štiti od rizika od raka ili nastanka adenoma samo kod pacijenata s niskom početno razinom folata. Podaci iz velike studije Nurses' Health Study pokazala je da je visok unos folata iz prehrane obrnuto povezan s rizikom od CRC-a, a naknadom obradom rezultata iste studije, utvrđeno je da je rizik od CRC-a značajno niži kod žena koje su koristile multivitamine koji su sadržavali 400 µg folata, što je potvrđeno i u kohorti Cancer Prevention Study II. Velika meta analiza prospektivnih studija podržala je hipotezu da folat ima zaštitni učinak protiv CRC-a. Istraživanje od Giovanucci i sur. (2002) su pokazali kako folat iz prehrane smanjuje rizik od kolorektalnog karcinoma ili adenoma, ali ne i kada dolazi iz suplemenata. Ova istraživanje sugerira da folat iz dodataka prehrani može biti povezan s većim rizikom od recidiva adenoma, pa čak i štetna za oboljele sa osobnom anamnezom CRC-a. Ovu tvrdnju potvrdilo je i RCT istraživanje, da suplementi folata povećavaju rizik od recidiva adenoma (Pericleous i sur., 2013). Zaključak meta analize 28 kohortnih studija je da visok unos folata može biti zaštićen protiv raka debelog crijeva, posebno kod osoba s umjerenom ili visokom konzumacijom alkohola, ali to još uvijek zahtijeva daljnju potvrdu (Fu i sur. 2023).

Postoji određena indicija za potencijalnu korist suplemenata selena u prevenciji gastrointestinalnog karcinoma, no noviji pregled nije potvrdio te nalaze na temelju RCT istraživanja već je zabilježio nedosljedne rezultate. Međutim, epidemiološke studije istih autora pokazale su smanjenu smrtnost i incidenciju raka kod osoba s većom izloženošću selenu, osobito kod muškaraca (Banjari i Fako, 2013). Iako se u određenim studijama spominje inverzna povezanost uzimanja suplemenata vitamina A i E (i sur., 2015), prema Cochraneovom pregledu suplementacija antioksidansima nije smanjila smrtnost kod pacijenata s gastrointestinalnim karcinomom, štoviše, kombinacija β-karotena s vitaminima A i E povećala je smrtnost (Banjari and Fako, 2013). U meta-analizi koja je obuhvatila 7 studija, a koja je ispitala povezanost između

upotrebe multivitaminskih suplemenata i rizika od kolorektalnog karcinoma, uočena je statistički značajna inverzna povezanost (RR = 0,92; 95% CI: 0,87, 0,97). To znači da je uzimanje multivitaminskih suplemenata povezano s manjim rizikom od kolorektalnog karcinoma (Heine-Bröring i sur., 2015).

Kada se govori suplemenataciji, važno je spomenuti i suplementaciju željezom. Studije pokazuju da 60 % pacijenata s CRC-om je anemično, a oko 80 % anemičnih pacijenata s CRC-om ima neki oblik nedostatka željeza, ili funkcionalni nedostatak željeza, da je željezo dostupno ali ga tijelo ne može dovoljno iskoristiti ili apsolutni nedostatak željeza kada je ukupna količina zaliha željeza smanjena (Huang i sur., 2023; Tawfik i sur., 2024). Anemija kod pacijenata s CRC-om povezana je s lošijom prognozom i postoperativnim komplikacijama, pa je terapija željezom neophodna za korekciju anemije perioperativno. U istraživanju, suplementacija željezom nije bila statistički značajno povezana s pojavnošću proksimalnog raka debelog crijeva i pojavnošću distalnog raka debelog crijeva (Heine-Bröring i sur., 2015). S obzirom da je fero oblik željeza najčešći oblik u suplementima, smatra se da fermentacija u debelom crijevu koja stvara kiselo okruženje, povećava njegovu apsorpciju.

2.10. Dijetoterapijski pristup

Princip dijetoterapije kod oboljelih od CRC-a jeste dovoljan unos energije i hranjivih tvari, naročito proteina koji će pomoći u održavanju tjelesne mase, mišićne mase, smanjenju infekcija, smanjenju nuspojava specifičnog onkološkog liječenja kao i poboljšanje kvalitete života.

Energetske potrebe onkoloških pacijenata trebale bi se odrediti individualno putem indirektna kalorimetrije, koja se smatra zlatnim standardom ili ukoliko nije dostupna putem različitih formula koje uzimaju u obzir tjelesnu masu, visinu, godine, bazalni metabolizam, fizičku aktivnost, i termogenezu induciranu hranom (Lewandowska i sur., 2022). Primjer takvih formula su Harris-Benedict ili Mifflin-St Jeor. Prema preporukama ESPENA ukoliko primjena ovakvih modela za izračun nije primjenjiva, preporučuje se jednostavan pristup, odnosno procjenu energetske potrebe prema tjelesnoj masi, u rasponu od 25 do 30 kcal/kg na dan za većinu bolesnika, uz mogućnost povećanja na 30 – 35 kcal/kg/dan u slučajevima pothranjenosti ili povećanog metaboličkog stresa (Arends i sur., 2017). Prema istraživanjima, oko dvije trećine onkoloških bolesnika unosi manje od 25 kcal/kg tjelesne mase dnevno, što nije dostatno ni za pokrivanje

osnovnih energetske potrebe organizma, a osobito nije dovoljno za anaboličke procese nužne za oporavak (Lewandowska i sur., 2022).

Određivanje individualnih potreba za ugljikohidratima, mastima i proteinima nije jednostavno. S obzirom da starija životna dob, neaktivnost i sistemska upala uzrokuju anaboličku rezistenciju, odnosno smanjenu osjetljivost sinteze proteina na anaboličke podražaje, unos proteina je iznimno važan. Preporuke ESPEN-a su da onkološki pacijenti trebaju više od 1g proteina po kilogramu tjelesne mase dnevno, a preporučuje se da taj unos dostigne i 1,2 do 2 g/kg tjelesne mase dnevno, posebice ako je prisutna sistemska upala. Sinteza mišićnih proteina najvjerojatnije nije u potpunosti zaustavljena kod onkoloških bolesnika, budući da studije upućuju da ovaj proces nije narušen i ostaje osjetljiv na prehranbeni unos aminokiselina, iako zahtjeva nešto veće količine nego u mlađih, zdravih osoba (Arends i sur., 2017; Lewandowska i sur., 2022).

Prosječan neproteinski energetski unos trebao bi iznositi 130 kcal na 1 g dušika. Kod osoba s normalnom bubrežnom funkcijom unos proteina u dozama do, pa i iznad 2 g/kg/dan smatra se sigurnim. Međutim, u bolesnika s akutnim ili kroničnim bubrežnim zatajenjem unos proteina ne bi trebao prelaziti 1,0 odnosno 1,2 g/kg/dan (Arends i sur., 2017; Lewandowska i sur., 2022).

Unosom bjelančevina mora se osigurati unos esencijalnih aminokiselina koje organizam ne može sintetizirati ili ih ne sintetizira u dovoljnoj mjeri (Vranešić Bender i sur., 2024). Optimalan omjer proteina, ugljikohidrata i masti u prehrani je 20 % energijskog unosa iz proteina (80 -100 g), 50 % unosa iz ugljikohidrata i 30 % unosa iz masti (Vranešić Bender i sur., 2024).

Kod onkoloških bolesnika unos vitamina i minerala trebao bi odgovarati preporučenim dnevnim vrijednostima (eng. *Recommended Daily Allowance*, RDA). Primjena visokih doza mikronutrijenata ne preporučuje se, osim u slučaju dokazanih specifičnih deficita (Muscaritoli i sur., 2019). Individualizirano savjetovanje i upotreba dodataka prehrani s visokim udjelom proteina su standardna preporuka Europskog društva za kliničku prehranu i metabolizam (eng. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) za pacijente s gastrointestinalnim karcinomima i karcinomom glave i vrata koji se podvrgavaju radioterapiji sa ili bez kemoterapije. Istraživanja pokazuju da se već nekoliko sati nakon kirurškog zahvata može započeti sa primjenom oralnim unosom tekućine te se može uvesti rana enteralna prehrana koja stimulira motilitet probavne cijevi, prevenira atrofiju crijevne sluznice, čuva integritet sluzničke membrane te poboljšava crijevnu prokrvljenost. Osim enteralne prehrane, novija istraživanja pokazuju i povoljne učinke uvođenja hrane ubrzo nakon kirurškog zahvata (Vranešić Bender i sur., 2024).

Postoperativne prehrambene prilagodbe ovise i o lokalizaciji kolorektalnog karcinoma te o tome je li izvedena kolostoma ili je očuvana funkcija anusa. Osobe koje imaju kolostomu sklonije su opstipaciji nego proljevu, stoga je iznimno važan unos tekućine, gdje voda, svježe cijeđeni sokovi, blagi biljni čajevi i povrtne juhe trebaju biti prvi izbor. Adekvatna hidracija važna je komponenta prehrane, a posebno je važna za osobe sa kolostomom, kako bi se spriječila dehidracija (Vranešić Bender i sur., 2024).

Bolesnicima s nedovoljnim unosom hrane, koji ipak mogu jesti, potrebno je osigurati adekvatnu nutritivnu edukaciju, uz primjenu oralnih nutritivnih dodataka (eng. *Oral Nutritional Supplements* - ONS) (Muscaritoli i sur., 2019), u obliku enteralnih pripravaka, koji predstavljaju hranu za posebne medicinske namjene. Istraživanje Tan i sur. (2021) pokazalo je da primjena oralnih nutritivnih dodataka, u bolesnika s nutritivnim rizikom nakon operacije CRC-a, može, u usporedbi s isključivim prehrambenim savjetovanjem, smanjiti gubitak skeletne muskulature i prevalenciju sarkopenije te poboljšati podnošljivost kemoterapije.

Ako oralna prehrana i dalje ostaje nedostatna ili nije izvediva, preporučuje se enteralna prehrana (EN). U slučajevima kada EN nije izvediva ili ne dovodi do poboljšanja nutritivnog statusa, potrebno je uvesti parenteralnu prehranu (PN), bilo kao dopunsku, ili – ako na drugi način nije moguće osigurati adekvatan nutritivni unos – kao potpunu parenteralnu prehranu (Muscaritoli i sur., 2019).

Preporuke ESPEN-a upućuju da se kod bolesnika s uznapredovalim kolorektalnim karcinomom koji su podvrgnuti kemoterapiji, a kod kojih postoji rizik od gubitka tjelesne mase ili pothranjenosti, može razmotriti suplementacija dugolančanim omega-3 masnim kiselinama ili ribljim uljem radi stabilizacije ili poticanja apetita te povećanja nemasne tjelesne mase (Arends i sur., 2017). U svrhu prevencije ili suzbijanja neželjenog gubitka na tjelesnoj masi do kojeg dolazi zbog kompleksnih metaboličkih zbivanja uzrokovanih malignom bolešću, može se primijeniti potporna terapija upotrebom megestrol acetata u kombinaciji sa primjenom 2 - 2,2 g omega-3 masnih kiselina dnevno, točnije eikozapentaenske kiseline (EPA) (Vranešić Bender i sur., 2024). Potporna terapija EPA masnom kiselinom provodi se primjenom oralne nutritivne potpore.

DRAFT

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Zadatak

Glavni cilj bio je ispitati ulogu i učinkovitost nutritivne potpore i edukacije na kliničku sliku oboljelih od CRC-a.

Specifični ciljevi uključuju:

- Utvrditi nutritivni status oboljelih od CRC-a i istražiti koliki je rizik za razvoj nekog od oblika malnutricije.
- Utvrditi prehrambene obrasce i kvalitetu prehrane oboljelih od CRC-a.
- Utvrditi unos namirnica koje su izvor specifičnih mikronutrijenata (Fe i B12) iz prehrane kod oboljelih od CRC-a.
- Utvrditi učestalost defekacije, konzistenciju i uporabu laksativa
- Utvrditi tjelesnu aktivnost i promjenu u tjelesnoj aktivnosti koja se provodi kao dio svakodnevnog života tijekom liječenja oboljelih od CRC-a.
- Utvrditi kvalitetu života i promjenu u kvaliteti života tijekom liječenja.

Hipoteze istraživanja:

H0: Ne postoji značajna razlika u kvaliteti prehrane i kliničkoj slici između oboljelih od CRC-a prije i nakon nutritivne intervencije (NI).

Ha1: Individualno nutricionističko savjetovanje ima utjecaj na poboljšanje kvalitete života oboljelih od CRC-a.

Ha2: Kvaliteta prehrane kod oboljelih od CRC-a ima utjecaj na njihovu kliničku sliku.

3.2. Dizajn istraživanja

Istraživanje je prospektivna intervencijska studija, provedeno u dva dijela od srpnja 2021. godine do travnja 2025. godine. Prvi dio istraživanja proveo se u Sveučilišnoj kliničkoj bolnici Mostar (SKBM), na Klinici za onkologiju i Savjetovalištu za prehranu. Drugi dio istraživanja proveo se na Prehrambeno-tehnološkom fakultetu u Osijeku. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo SKB Mostar Br:1013/21 dana 20. rujna 2021.godine u Mostaru.

Oboljeli su regrutirani na Klinici za onkologiju SKB, prilikom prvog pregleda specijaliste onkologa. Regrutacija se provela po principu prava pristupa jednakoj zdravstvenoj skrbi, odnosno svi oboljeli od CRC-a koji se liječe na Klinici za onkologiju SKBM a udovoljavaju kriterijima za

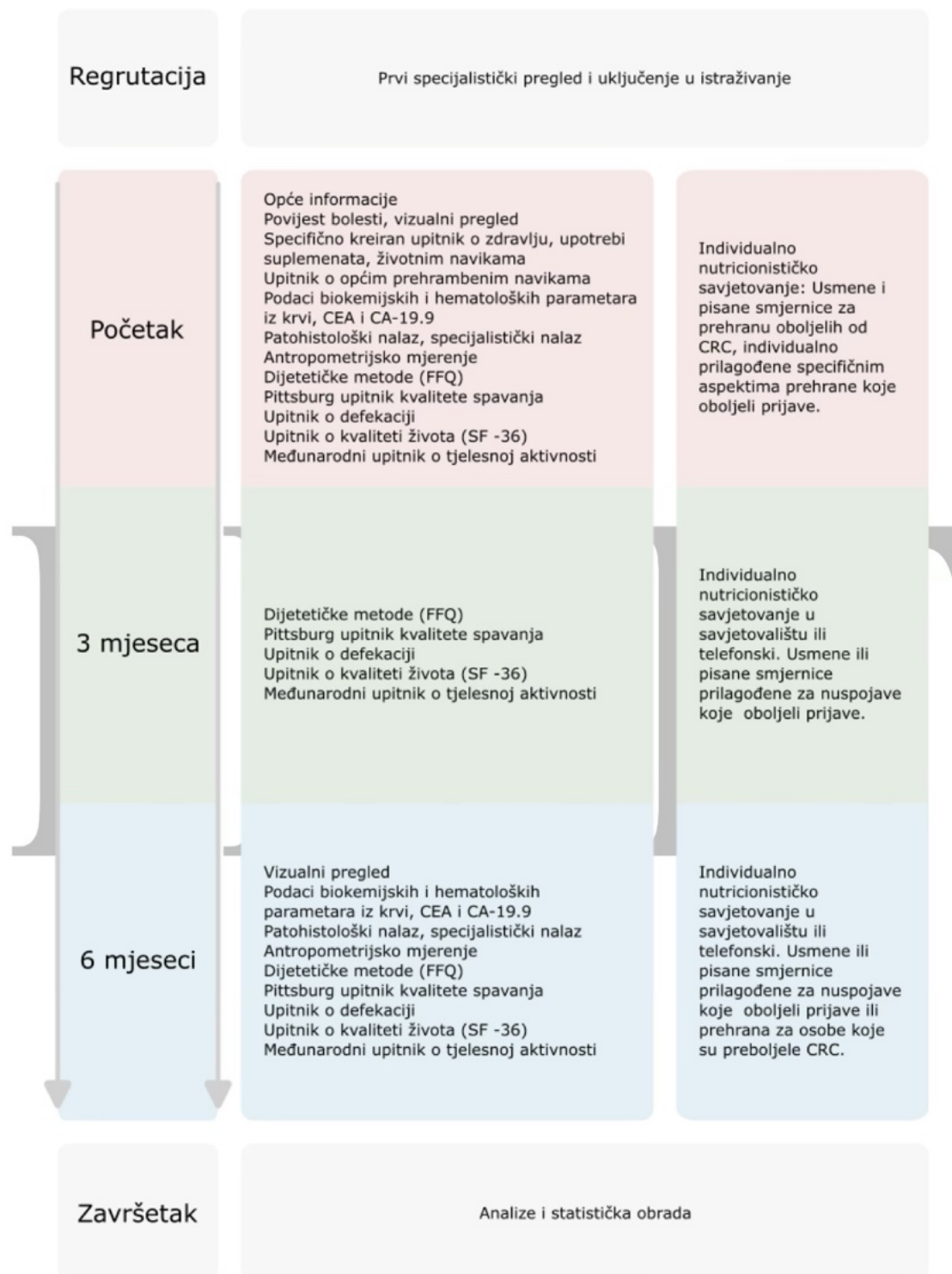
uključenje u istraživanje, su upitani za sudjelovanje u istraživanju. Svi oboljeli od CRC-a koji su pristali sudjelovati u istraživanju upućeni su u Savjetovalište za prehranu SKBM (dalje u tekstu Savjetovalište).

Na **Slici 7** prikazan je shematski tijek istraživanja. Prvi sastanak za sve ispitanike obavljen je u Savjetovalištu, gdje su prikupljeni opći podaci o ispitaniku, izvršen uvid u medicinsku dokumentaciju te provedeno antropometrijsko mjerenje, procjena nutritivnog statusa, dijetetičke metode i upitnik kvalitete spavanja, upitnik o defekaciji, kvaliteti života i tjelesnoj aktivnosti.

Svi ispitanici praćeni su minimalno šest mjeseci u sklopu redovitih onkoloških kontrola, u skladu sa smjericama za praćenje onkoloških bolesnika (Vrdoljak i sur., 2018). Tijekom razdoblja praćenja održana su ukupno tri susreta. Drugi susret proveden je najmanje tri mjeseca nakon početnog, a mogao se obaviti u Savjetovalištu ili telefonski, ovisno o mjestu prebivališta ispitanika. Treći susret održan je ponovno u Savjetovalištu, pri čemu su prikupljeni podaci kao i na prvom susretu.

Intervencija je uključivala individualnu nutritivnu edukaciju i savjetovanje ispitanika tijekom svakog susreta, a ispitanici su dobili i pisane materijale o prehrani za oboljele od CRC.

DRAFT



Slika 7 Shematski tijek istraživanja

3.3. Ispitanici

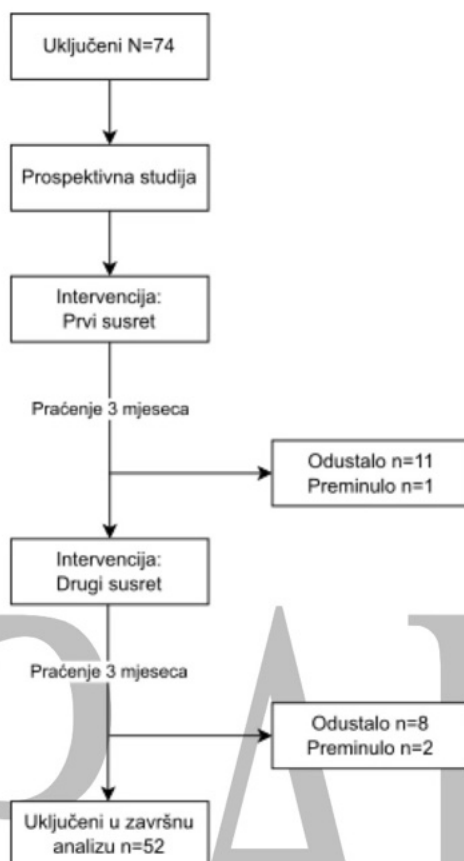
Ispitanici oboljeli od CRC-a s dijagnozom C18 - C21 međunarodne klasifikacije bolesti (MKB) koji se liječena Klinici za onkologiju, SKBM, a koji su pristali sudjelovati u istraživanju. Sudjelovanje je bilo dobrovoljno a ispitanici su mogli odustati u bilo koje vrijeme bez navođenja razloga.

Kriteriji za uključivanje u istraživanje je bila prehrana koja uključuje konzumaciju i animalnih i biljnih skupina hrane (omnivorska), i da razumiju jedan od tri službena jezika i pisma u BiH.

Isključni kriteriji uključivali su: nasljedni karcinom kolona ili rektuma; dijagnoza Lynchovog sindroma, akromegalije, transplattirani ispitanici, terapija imunosupresivima, prehrana koja isključuje konzumaciju mesa (npr. veganska, vegetarijanska ili laktoovovegetarijanska); teži psihički poremećaji koji onemogućavaju samostalno donošenje odluke o sudjelovanju i/ili suradnju s istraživačem; nerazumijevanje službenog jezika i pisma u BIH.

Svi ispitanici potpisali su suglasnost o sudjelovanju u istraživanju, te su dobili pisanu Obavijest za ispitanike o postupcima istraživanja i podacima koji se koriste u istraživanju.

U istraživanje su bila uključena 74 oboljela od CRC-a. U istraživanje su bili uključeni ispitanici oba spola, u dobi od 35 do 76 godina starosti. Istraživanje je završeno s 52 pacijenta što je 70,3 % početnog uzorka (**Slika 8**). Tri ispitanika su preminula tijekom trajanja istraživanja, a ostalih 19 (25,7 %) je odustalo, među kojima je 11 odustalo nakon I. ispitivanja, a 8 nakon drugog. Iz ovih podataka se uočava da je stopa osipanja nakon I. kruga 14,9 % (rano odustajanje), a nakon drugog kruga 10,8 % (kasno odustajanje). Mortalitet tijekom studija iznosi 4 %.



Slika 8 CONSORT dijagram za ispitanike uključene u istraživanje

3.4. Metode

Metode i upitnici koji su korišteni u ovom istraživanju, s detaljnim opisom svake metode i njegove primjene navedeni su niže u tekstu.

3.4.1. Upitnik o općim podacima

Prikupljanje općih informacija o ispitaniku uključivalo je informacije za dob, spol, mjesto stanovanja, bračni status, broj djece, broj ljudi u domaćinstvu, status obrazovanja i visinu prihoda.

Ovi podaci su prikupljeni upitnikom osmišljenim za potrebe ovog istraživanja (**Prilog 1**).

Drugi dio upitnika specifično je razvijen za potrebe istraživanja na oboljelima od CRC-a koji sadržava pitanja o upotrebi lijekova (protiv bolova, za smirenje, za spavanje i za kronične bolesti),

pitanje o upotrebi dodataka prehrani, kao i prirodnih dodataka prehrani, kao što su u tradicionalnih biljnih preparata, čajeva, kapi, tinktura. Upitnik je sadržavao pitanje o mogućnosti žvakanja hrane (zubalo/zubna proteza/nedostatak zuba) te pitanje o promjeni tjelesne mase u zadnja 3 mjeseca od dana ispitivanja.

3.4.2. Antropometrijske metode

Antropometrijske metode uključivale su:

- Mjerenje tjelesne mase na vagi Seca 769 (Hamburg, Germany). Tjelesna masa mjerena je u kilogramima (kg) do najbližih 0,1 kg, u laganoj odjeći.
- Tjelesna visina mjerena je na integriranom visinomjeru vage Seca 769 (Hamburg, Njemačka) u metrima (m) do najbližih 0,5 cm, bez obuće i stojeći u Frankfortskoj horizontali.
- Na osnovu dobivene tjelesne mase i visine izračunat je BMI. Raspodjela BMI prema kategorijama preuzeta je iz WHO (2000), prema kojoj je:
 - < 18,5 kg/m² – pothranjenost
 - 18,5 – 24,9 kg/m² normalna tjelesna masa
 - 25,0 – 29,9 kg/m² povišena tjelesna masa
 - 30 kg/m² pretilost
- Analizu sastava tijela vagom bioelektrične impedancije Tanita BC-545N (Amsterdam, Nizozemska). Analiza je uključivala mjerenje postotka tjelesne masti, mišićne mase (kg), udio tjelesne vode (%), stupanj viscelarnog masnog tkiva.
- Mjerenje obima struka (OS), bokova (OB) i obima nadlaktice nedominantne ruke (eng. *Mid upper arm circumference*, MUAC) u cm, plastificiranom neelastičnom mjernom vrpcom. Obujam struka određuje se iznad pupka u stojećem stavu ispitanika, a mjerna traka se postavlja vodoravno. Obujam bokova određuje se na isti način ali traka se postavlja oko najšireg dijela, obično u razini trohantera.
Obujam nadlaktice određuje se na relaksiranoj, uz tijelo pruženoj ruci, mjernom vrpcom koja se postavlja vodoravno, 1 cm iznad sredine nadlaktice.
- Na osnovu dobivenih vrijednosti OS i OB, izračunat je omjer obima struka i obima bokova (WHR).

3.4.3. Prehrambene navike i dijetetičke metode

Upitnik o općim prehrambenim navikama uključivao je broj obroka u danu, preferencije prema pojedinoj hrani, alergije i intolerancije na hranu i pitanja o životnim navikama, pušenju i konzumaciji alkohola. Specifično je kreiran za potrebe istraživanja za oboljele od CRC-a.

Upitnik o učestalosti konzumiranja hrane i pića - semikvantitativni sFFQ (eng. *Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire*) korišten je kao dijetetička metoda u svrhu procjene vrste i količine konzumirane hrane odnosno unosa hranjivih i drugih komponenti hrane. Upitnik je obuhvaćao 52 namirnica koje predstavljaju glavne prehrambene izvore željeza i vitamina B₁₂ u uobičajenoj prehrani ispitivane populacije. Ispitanici su za svaku namirnicu procjenjivali učestalost konzumacije tijekom prethodnih mjesec dana, koristeći unaprijed definiranu ljestvicu učestalosti (2 i više puta dnevno, 1 put dnevno, 3-5 puta tjedno, 2-3 puta tjedno, 1 put tjedno, 2-3 puta mjesečno, 1 put mjesečno, rjeđe). Standardne veličine porcija (definirana kao srednja porcija) bile su navedene za svaku namirnicu kako bi se omogućila kvantifikacija unosa (mala – ½ srednje, a velika 1,5-2 puta veća od srednje porcije). Učestalosti konzumacije pretvorene su u prosječni dnevni unos. Za izračun nutritivnih vrijednosti korišten je softver MeDietetic gdje se za osnovnu bazu pri izračunu energetskog i nutritivnog unosa koriste nacionalne Tablice o sastavu namirnica i pića (Kaić-Rak i Antonić, 1990) koje su dopunjene podacima iz drugih relevantnih izvora i sa deklaracija komercijalno dostupnih proizvoda na tržištu Republike Hrvatske za više od 800 namirnica. Količine unesenog vitamina B₁₂ (µg/dan) izračunate su korištenjem dostupnih nutritivnih baza podataka (USDA FoodData Central, Frida Food Data). Ukupni dnevni unos pojedinog nutrijenta dobiven je zbrajanjem doprinosa svih uključenih namirnica.

Upitnik je prethodno prilagođen ciljevima istraživanja i karakteristikama ispitivane populacije te je korišten kao metoda procjene uobičajenog unosa mikronutrijenata tijekom promatranog razdoblja (**Prilog 2**).

3.4.4. Klinički pregled i uvid u medicinsku dokumentaciju

Klinički pregled obuhvatio je vizualni pregled pacijenta kao što je opći izgled i tjelesna građa, znakovi umora i slabosti te uvid u povijest bolesti kroz Bolnički informatički sustav (BIS) a koji je uključivao nalaze liječnika specijaliste onkologije i radioterapije o odabiru načinu liječenja ili prethodno provedenim metodama liječenja tj. da li je prethodno proveden osnovni terapijski

pristup kirurškim putem. Prikupljeni su podaci o kliničkom stadiju tumora prema TNM klasifikaciji na osnovu patohistološkog nalaza (PHD), ukoliko je ispitanik podvrgnut kirurškom odstranjenju tumora. TNM klasifikacija tumora nije bila dostupna kod oboljelih s neresektabilnim tumorima ili medicinski nepodobnim za kirurški zahvat, nego je CRC utvrđen na osnovu patohistološkog nalaza biopsije debelog crijeva tijekom endoskopske pretrage, a metastatske promjene utvrđene su drugim dijagnostičkim metodama poput MSCT abdomena, male zdjelice te MR jetre za detekciju jetrenih rasadnica, a prema kliničkoj indikaciji i MSCT toraksa za metastatske promjene na plućima.

Iz BIS-a su prikupljeni podaci o tumorskim markerima, koji predstavljaju standardne biokemijske pokazatelje u praćenju malignih bolesti gastrointestinalnog sustava. Tumorski markeri uključivali su:

- Karcinoembrionalni antigen (CEA), koji je u 60-70% slučajeva osjetljiv i specifičan za CRC, a pokazao se najboljim u praćenju poslijeoperacijskog tijeka CRC-a i efikasnosti kemoterapije. Referentni raspon CEA u serumu iznosi od 0 do 4,70 ng/mL (Vucelić i sur., 2002).
- Karbohidratni antigen 19.9 (Ca 19.9), serumski tumorski marker gastrointestinalnih maligniteta, korišten kao pomoćni pokazatelj u procjeni tumorske aktivnosti i praćenju bolesnika (Locker i sur., 2006). Referentni raspon Ca 19.9 u serumu iznosi od 0 do 30,9 IU/ml.

Tumorski markeri analizirani su u nadležnom laboratoriju općinske bolnice s obzirom na mjesto prebivališta ili u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku SKB.

Podaci o hematološkim i biokemijskim parametrima krvi određivani su iz seruma, a rađeni su u nadležnim domovima zdravlja s obzirom na područje prebivališta u okviru redovitih kontrola tijekom specifičnog onkološkog liječenja.

Hematološki i biokemijski parametri sa jediničnim mjerama i referentnim intervalima prikazani su u **Tablici 8** i **Tablici 9**.

Tablica 8 Hematološki parametri

	<i>Jed. mjera</i>	<i>Ref. interval</i>
<i>Leukociti (Lkc)</i>	$\times 10^9/L$	3,4 – 9,7
<i>Eritrociti (Erc)</i>	$\times 10^{12}/L$	3,86 – 5,08
<i>Hemoglobin (Hb)</i>	g/L	119 - 157
<i>Hematokrit (HCT)</i>	L/L	0,356 – 0,470
<i>Prosječan volumen eritrocita (MCV)</i>	$\times 10^{15}/L$	83 – 97
<i>Prosječna količina hemoglobina u eritrocitu (MCH)</i>	$\times 10^{12}/L$	27,4 – 33,9
<i>Prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitu (MCHC)</i>	g/L	320 - 345
<i>Širinu distribucije volumena eritrocita (RDW)</i>	%	9 – 15
<i>Trombociti (Trc)</i>	$\times 10^9/L$	158 - 424
<i>Veličina trombocita (MPV)</i>	fL	6,8 – 10,4
<i>Neutrofilni granulociti (NEU)</i>	$\times 10^9/L$	2,06 – 6,49
<i>Udio neutrofilnih granulocita</i>	rel %	44-72
<i>Limfociti (LYM)</i>	$\times 10^9/L$	1,19 – 3,38
<i>Udio limfocita</i>	rel %	20 – 46
<i>Monociti (MID)</i>	$\times 10^9/L$	0,12 – 0,84
<i>Udio monocita</i>	rel %	2 – 12
<i>Eozinofilni granulociti (EOS)</i>	$\times 10^9/L$	0 – 0,43
<i>Udio eozinofilnih granulocita</i>	rel %	0 – 7
<i>Bazofilni granulociti (BASO)</i>	$\times 10^9/L$	0 – 0,06

Jed.mjera: jedinična mjera; Ref.interval: referentni interval

Tablica 9 Biokemijski parametri

	<i>Jed. mjera</i>	<i>Ref. interval</i>
<i>Glukoza (GUK)</i>	mmol/L	4,4 – 6,4
<i>Urea (BUN)</i>	mmol/L	2,8 – 8,3
<i>Kreatinin</i>	μmol/L	49 – 90
<i>Urati (URCA)</i>	μmol/L	134 - 337
<i>Bilirubin uk.</i>	μmol/L	3 – 20
<i>Aspartat aminotransferaza (AST)</i>	U/L	8 - 30
<i>Alanin aminotransferaza (ALT)</i>	U/L	12 – 48
<i>Alkalnu fosfataza (ALP)</i>	U/L	68 – 178
<i>Laktat dehidrogenazu (LDH)</i>	U/L	0 - 241
<i>Gama glutamil transferatu (GGT)</i>	U/L	9 – 35
<i>Natrij</i>	mmol/L	137 – 146
<i>Kalij</i>	mmol/L	3,9 – 5,1
<i>Kolesterol (Kol)</i>	mmol/L	< 5
<i>Trigliceridi (TG)</i>	mmol/L	< 1,7
<i>Željezo (Fe)</i>	μmol/L	8 – 30
<i>Ca ukupni</i>	mmol/L	2,14 – 2,53
<i>C-reaktivni protein (CRP)</i>	mg/L	0 - 5

Za referentne intervale uzeti su vrijednosti iz Službe medicinsko-biokemijskog laboratorija Doma zdravlja u Mostaru.

Iz vrijednosti neutrofila, limfocita i trombocita izračunati su omjeri neutrofil/limfociti (NLR, eng. *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio*) i omjer trombociti/limfociti (TLR, eng. *Thrombocyte-to-Lymphocyte Ratio*).

NLR i TLR su jednostavni i lako dostupni markeri upalnog statusa (Ramesh i sur., 2023) kod različitih malignih bolesti kao i postoperativnog stanja (Heshmat-Ghahdarjani i sur., 2023). S obzirom da se upala sve više prepoznaje kao ključni čimbenik u karcinogenezi i neoplastičnim procesima, NLR i TLR predstavljaju značajan klinički i prognostički faktor kod svih malignih bolesti, uključujući i CRC (Ramesh i sur., 2023; Heshmat-Ghahdarjani i sur., 2023). Tumorsko mikrookruženje sadrži različite upalne stanice koje doprinose rastu i širenju neoplazme (Ramesh i sur., 2023). Više vrijednosti TLR i NLR su povezane s lošijim ishodom kod oboljelih od CRC-a, kao što je kraće ukupno preživljenje i preživljenje bez progresije bolesti (Dolan i sur., 2017; Li i sur., 2025).

3.4.1. Upitnik o defekaciji

Baziran je na onom koji se koristi u EPIC studiji (Park i sur., 2009). Upitnik sadrži pet pitanja (**Prilog 3**): 1. Učestalost pražnjenja stolice, 2. Konzistencija, 3. Količina stolice prilikom defekacije, 4. Osjećaj nelagode prilikom pražnjenja crijeva, 5. Upotreba laksativa.

3.4.2. Međunarodni upitnik o tjelesnoj aktivnosti – IPAQ

Međunarodni upitnik o tjelesnoj aktivnosti (IPAQ; engl. *The International Physical Activity Questionnaires*), predstavlja standardizirani, validirani instrument za procjenu razine tjelesne aktivnosti u odrasloj populaciji. U istraživanju je korištena duga verzija IPAQ-a, koja omogućuje detaljniju procjenu tjelesne aktivnosti jer obuhvaća više domena svakodnevnog života uključujući rad, rekreaciju, aktivnosti unutar doma, vrta, transporta te koliko vremena provede u sjedenju. Upitnik sačinjava set pitanja iz pet područja aktivnosti: tjelesna aktivnost na poslu, tjelesna aktivnost u prijevozu, kućanski poslovi, održavanje kuće i briga za obitelj, rekreacija sport i tjelesna aktivnost u slobodno vrijeme, te vrijeme provedeno u sjedećem položaju. Za svaku kategoriju izračunava se rezultat u metaboličkom ekvivalentu (MET) u minutama tjedno, pri čemu se trajanje aktivnosti (u minutama) množi s odgovarajućim metaboličkim ekvivalentom (MET) za pojedinu vrstu aktivnosti. MET predstavlja količinu energije koju tijelo troši u mirovanju, a MET-minute označavaju mjeru ukupnog energetskeg utroška tjelesne aktivnosti, koja uzima u obzir intenzitet aktivnosti i vrijeme trajanja.

MET-minute izračunavaju se: MET vrijednost aktivnosti × trajanje aktivnosti (u minutama)

Vrijeme provedeno u sjedećem položaju izračunava se kao zaseban pokazatelj te se ne uključuje u ukupni rezultat tjelesne aktivnosti, već služi kao indikator sedentarnog ponašanja.

Na temelju ukupnog broja MET-minuta tjedno, razina tjelesne aktivnosti klasificira se u tri kategorije:

- niska razina tjelesne aktivnosti: < 600 MET-min/tjedno
- umjerena razina tjelesne aktivnosti: 601–3000 MET-min/tjedno
- visoka razina tjelesne aktivnosti: > 3000 MET-min/tjedno (Hagströmer i sur. 2005).

3.4.3. Pittsburg upitnik kvalitete spavanja (PSQI)

Široko je upotrebljavan standardizirani upitnik za samoprocjenu mjerenja kvalitete i poremećaja spavanja tijekom razdoblja od mjesec dana. Upitnik se sastoji se od 19 pitanja koje ispitanik sam ocjenjuje i pet pitanja koje ocjenjuje partner ili bliska osoba koja spava u istoj prostoriji ili krevetu (ako je primjenjivo). Rezultati se odnose na subjektivnu kvalitetu sna (percepcija pojedinca o kvaliteti sna); latencija spavanja (vrijeme potrebno da se zaspi), trajanje sna (ukupna duljina spavanja); uobičajena aktivnost spavanja (postotak vremena u krevetu provedenog u snu); poremećaji spavanja (učestalost specifičnih problema sa spavanjem, npr. buđenje usred noći); upotreba lijekova za spavanje i učestalost ukoliko se primjenjuju; dnevna disfunkcija (poteškoće koje se javljaju tijekom dana zbog problema sa spavanjem npr. ostajanje budnim). Zbrojem komponenti dobiva se ukupni PSQI rezultat u rasponu od 0 do 21, pri čemu viši rezultat ukazuje na lošiju kvalitetu spavanja. Rezultat od 0 do 5 ukazuje na dobru kvalitetu spavanja, dok rezultat veći od 5 ukazuje na lošiju kvalitetu spavanja (Buysse i sur., 1989).

3.4.4. Upitnik o kvaliteti života (SF-36)

Razvila ga je korporacija RAND i osmišljen je za procjenu fizičkog i mentalnog zdravlja pojedinca u različitim dimenzijama. Upitnik SF-36 (eng. *36-Item Short Form Survey*) koristi se i u kliničkim istraživanjima i u zdravstvenim ustanovama za mjerenje i praćenje zdravstvenih ishoda i kvalitete života. Sastoji se od 36 pitanja koja pokrivaju osam različitih domena zdravlja, a koja su grupirana u dvije glavne kategorije: fizičko zdravlje i mentalno zdravlje. Svaka domena se boduje zasebno na skali od 0 do 100, s višim bodovima koji označavaju bolje zdravstveno stanje.

3.5. Intervencija – nutritivna edukacija i savjetovanje

Nutritivna intervencija (NI), na prvom susretu, obuhvaćala je usmene i pisane smjernice za prehranu osoba oboljelih od CRC-a s naglaskom na sprječavanje malnutricije i stabilizaciju tjelesne mase a dodatno prilagođene individualnim potrebama i eventualnim komorbiditetima (npr. šećerna bolest). U drugom i trećem susretu edukacija je bila usmjerena na prilagodbu prehrane u odnosu na prijavljene nuspojave liječenja, s naglaskom na očuvanje kvalitete života.

Usmene i pisane smjernice obuhvaćale su preporuke za uravnoteženu i raznoliku prehranu koja ne opterećuje organizam, u skladu sa smjernicama za prevenciju CRC-a (Arends i sur., 2017; Lewandowska i sur., 2022; Muscaritoli i sur., 2019; Song i sur. 2015), uz posebnu pozornost na zdravstvenu ispravnost namirnica i higijenu radi sprječavanja mikrobiološke, biološke i kemijske kontaminacije.

Smjernice su uključivale (WCRF/AICR, 2018; Arends i sur., 2017; Lewandowska i sur., 2022; Muscaritoli i sur., 2019; Song i sur. 2015) preporuke za ograničavanje unosa procesirane hrane, posebice životinjskog podrijetla kao što su salame, hrenovke, paštete, kobasice, kulen i naresci. Prednost je dana hrani visoke nutritivne gustoće, kao što su kvalitetni izvori bjelančevina i namirnice biljnog podrijetla koje obiluju vlaknima, poput povrća, voća koje sadrži antioksidanse, vitamine i minerale. Posebna pozornost dana je konzumaciji proteina kako bi se očuvala mišićna masa. Kvalitetni izvori bjelančevina su riba, bijelo meso peradi, jaja, mliječni proizvodi te biljni izvori proteina (npr. mahunarke, grahorice). Za izvore ugljikohidrata preporučeni su složeni ugljikohidrati nižeg glikemijskog indeksa kao što su škrobno povrće i cjelovite žitarice, a za izvore masnoća, hladno prešana biljna ulja, poglavito maslinovo i laneno kao i sjemenke i orašasti plodovi.

Nutritivna intervencija nastojala je zadržati tradicionalne prehrambene navike područja, gdje se vrlo često za glavne obroke konzumiraju variva od kuhanog, tzv „lešo“ mesa i povrća. Najčešće konzumirana variva na području Hercegovine su variva od raštike, kupusa, kiselog kupusa, poriluka, graha, mahuna, graška, ječma te različiti gulaši sa škrobnim povrćem od krumpira i mrkve.

Dijetoterapija ispitanika oboljelih od CRC-a bila je individualno prilagođena njihovom nutritivnom statusu, energetskim i nutritivnim potrebama te modalitetu liječenja. Prehrambene prilagodbe prilagođene su specifičnostima onkološke terapije, odnosno nuspojavama koje su se javile kao posljedica iste.

S obzirom da je određeni broj oboljelih uključen u istraživanje nakon kirurškog zahvata, prije početka onkološke terapije, posebna pažnja posvećena je na povećane energetske i nutritivne potrebe postoperativno, konzumaciju lako probavljive hrane dok su začini, sjemenke, orašasti plodovi i namirnice s visokim udjelom prehrambenih vlakana savjetovane uvoditi se postepeno, u manjim količinama i u obliku koji je prilagođen oboljelom (npr. mljevene sjemenke). Preporučena je konzumacija manjih i češćih obroka, pravilno raspoređenih tijekom dana, s obzirom da veći

obroci mogu uzrokovati gastrointestinalne tegobe poput mučnine, nadutosti i bolova u abdomenu. Istaknuta je važnost pravilnog i sporog žvakanja hrane kako bi ona bila lakše probavljiva kao i konzumacija hrane umjerene temperature, što je u skladu s preporukama (Vranešić Bender i sur., 2024).

U bolesnika kod kojih se provodilo specifično liječenje radioterapije trbuha i zdjeličnog područja, tijekom individualnog nutritivnog savjetovanja i edukacije naglašena je važnost pridržavanja prehranbenih preporuka radi smanjenja učestalosti i intenziteta nuspojava poznatih kao reakcije na zračenje. Savjetovana je lako probavljiva prehrana uz prestanak konzumacije teško probavljive i začinjene hrane, masne hrane, sirovog mlijeka, sirovog povrća i voća, gaziranih napitaka i sokova, slane, ukiseljene i dimljene hrane, prženih proizvoda, alkohola i kave. Individualno, ovisno o podnošenju liječenja, preporučivano je ograničenje unosa prehranbenih vlakana i laktoze kako bi se smanjile nuspojave poput nadutosti, bolova u truhu i proljeva. Istodobno je savjetovano povećanje unosa proteina (nemasni mladi sir, manje količine jaja, tofu, svježi sir), dok se konzumacija povrća i voća preporučivala u obliku koji oboljeli od CRC-a podnosi, kuhano i pasirano u skladu sa preporukama (Lewandowska i sur., 2022). Česta nuspojava kemoterapije je mučnina koja može i ne mora uključivati povraćanje. Može se javiti odmah ili par dana nakon terapije a značajno utječe na količinu i vrstu hrane koju oboljeli od CRC-a konzumiraju. Nutritivna intervencija uključivala je i preporuke vezane za prilagodbu prehrane kod osjećaja mučnine, kao što je konzumacija lako probavljivih namirnica. Pisani materijali sadržavali su primjer jelovnika sa tri glavna obroka i dva međuobroka, sa prosječnim energetske unosom od 2004,2 kcal, te prosječnim unosom makronutrijenata: ugljikohidrati 260,8 g (52,04 %), proteina 93,18 g (18,58 %) i unosom masti 76,24 g (34,26 %). Svi jelovnici sadržavali su preporučeni dnevni unos vlakana od minimalno 25 g.

S obzirom na to da se u istraživanju procjenjivao unos namirnica bogatih vitaminom B₁₂ i željezom, svi ispitanici koji su uzimali dodatke prehrani koji su mogli sadržavati navedene ili druge mikronutrijente savjetovani su da prekinu njihovu upotrebu. Time se nastojalo smanjiti mogući utjecaj suplementacije na prehranbeni unos i osigurati što točnija procjena unosa mikronutrijenata isključivo putem prehrane.

3.6. Obrada podataka

Statistička obrada rezultata napravljena je pomoću statističkog programa IBM SPSS-a za Windows, verzija 25 [IBM Corp., Armonk, NY, SAD].

Normalnost distribucije podataka procijenjena je Shapiro–Wilkovim testom. Na osnovu dobivene normalnosti distribucije, za daljnju analizu korištene su neparametrijske statističke metode.

Deskriptivna statistika korištena je za određivanje temeljnih karakteristika uzorka.

Kategorijalne varijable iskazane su kao frekvencije (n) i postoci (%), dok su numeričke varijable izražene kao medijan (C) i kvartili (Q1 – prvi, Q3 – treći). Za procjenu značajnosti razlika u rezultatima i zastupljenosti pojedinih varijabli prije i nakon nutricionističke intervencije primijenjeni su Wilcoxonov test predznaka rangova (Wilcoxon Signed Ranks Test), McNemarov test i Stuart–Maxwellov test.

Povezanost varijabli procijenjena je Spearmanovim koeficijentom rang korelacije (ρ). Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. P-vrijednosti koje se nisu mogle prikazati do tri decimalna mjesta prikazane su kao $p < 0,001$.

Grafikoni su napravljeni u Microsoft Excel.

DRAFT

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Opće karakteristike

Ukupno su u istraživanje uključena 74 ispitanika. Tijekom praćenja došlo je do očekivanog smanjenja uzorka uslijed odustajanja 20 ispitanika te smrtnog ishoda kod dvoje sudionika, što je vidljivo iz CONSORT dijagrama (**Slika 8**). U konačnu analizu uključena su 52 ispitanika koji su dovršili predviđeni protokol istraživanja, čime je osigurana metodološka dosljednost i pouzdanost dobivenih rezultata.

Od ukupnog broja ispitanika ($n = 74$), 36 oboljelih od CRC-a bilo je ženskog spola i 38 muškog, pa je zabilježena podjednaka zastupljenost oba spola, a odustajanje ispitanika tijekom praćenja bilo je ravnomjerno raspoređeno između spolova. Od ispitanika koji su preminuli tijekom istraživanja, jedna ispitanica preminula je nakon prvog susreta, dok su dva ispitanika muškog spola preminula nakon drugog susreta (**Slika 8**). Najmlađi ispitanik imao je 35, a najstariji 76 godina. Prosječna dob ispitanika bila je 60,5 godina ($SD = 9,1$), većina 42 (56,7 %) je starija od 60 godina, dok je 32 (43,2 %) mlađe od 59 godina. Samo devet (12,1 %) ispitanika bilo je mlađe od 50 godina (**Prilog 4**). Prosječna dob usporediva je sa sličnim istraživanjem Tuominen i sur. (2023) i Negrichi i Taleb (2020). Prema podacima (Senore i sur., 2020) od oko 1,85 milijuna novih slučajeva CRC-a u svijetu u 2018., približno 59 % novo dijagnosticiranih slučajeva javlja se u dobnoj skupini 50–74 godine, dok je samo oko 10 % slučajeva u osoba mlađih od 50 godina.

Većina ispitanika je u braku, živi u vlastitom stanu ili kući, ima završenu srednju školu i u mirovini je (**Tablica 10**).

Tablica 10 Opće karakteristike ispitanika (N = 74)

		Broj	%
<i>Spol</i>	Ženski	36	48,6
	Muški	38	51,4
<i>Bračni status</i>	u braku	63	85,1
	samac	11	14,9
<i>Stanovanje</i>	vlastiti stan/kuća	72	97,3
	sa skrbnicima	2	2,7
<i>Stručna sprema</i>	n/a	2	2,7
	NK	8	10,8
	SSS	44	59,5
	VŠS	6	8,1
	VSS	13	17,6
	dr.sc.	1	1,4
<i>Status zaposlenja</i>	nezaposlen	11	14,9
	zaposlen	23	31,1
	u mirovini	40	54,1

n/a – bez odgovora; NK: osnovna škola; SSS: srednja stručna sprema; VŠS: Viša stručna sprema; VSS: Visoka stručna sprema, završen fakultet ili magisteriji; dr.sc: doktor znanosti

Broj djece koju ispitanici imaju varira od 0 do 5, devet ih nema djecu, 10 ima po jedno dijete, 31 dvoje djece, a ostalih 24 troje ili više djece.

Većina ispitanika nije bila konzument alkohola, njih 51 (68,9 %) od 74, dok je među konzumentima većina to činila mjesečno, što je povoljan nalaz s obzirom na činjenicu da je konzumacija alkohola prepoznata kao modificirajući čimbenik rizika za razvoj CRC-a (Norat i sur., 2017).

Nepušača je bilo 60 (81,1 %) od 74 ispitanika, a među kojima je relativno podjednako onih koji nikad nisu konzumirali cigarete i onih koji su to činili u prošlosti, ali su u trenutku ispitivanja prestali. I u jednoj i u drugoj skupini pušača (trenutni i bivši) 25,6 % je upotrebljavala do jedne kutije cigareta dnevno. Pušači imaju dva do tri puta veći rizik od razvoja CRC-a u usporedbi s nepušačima, a rizik raste s intenzitetom i dužinom pušenja (Giovannucci, 2001; Botteri i sur., 2020). Prema istraživanju Gram i sur. (2020) u usporedbi sa muškarcima, žene koje su pušile cigarete imale su veći rizik od karcinoma rektuma, koji je rastao s duljinom i brojem cigareta. Muškarci pušači su imali veći rizik od LCRC-a dok su žene koje su pušile imale veći rizik od RCRC-a (Gram i sur. 2020).

Tablica 11 Opće karakteristike ispitanika koji su završili istraživanje (n = 52)

		<i>Broj pacijenata</i>	<i>%</i>
<i>Spol</i>	Ženski	27	51,9
	Muški	25	48,1
<i>Dob</i>	< 59	24	46,1
	> 60	28	53,8
<i>Bračni status</i>	u braku	44	84,6
	samac	8	15,4
<i>Stanovanje</i>	vlastiti stan/kuća	50	96,2
	sa skrbnicima	2	3,8
<i>Stručna sprema</i>	n/a	1	1,9
	NK	4	7,7
	SSS	31	59,6
	VŠS	6	11,5
	VSS	9	17,3
	dr.sc.	1	1,9
<i>Status zaposlenja</i>	nezaposlen	7	13,5
	zaposlen	18	34,6
	u mirovini	27	51,9
<i>Broj djece</i>	Nema djece	8	15,4
	1	7	13,5
	2	18	34,6
	3	11	21,2
	4	7	13,5
	5	1	1,9
<i>Konzumacija alkohola</i>	Ne	35	67,3
	Mjesečno	13	25,0
	2-3x tjedno	2	3,8
	Svaki dan	2	3,8
<i>Konzumacija cigareta</i>	Nepušač	43	82,7
	Pušač	9	17,3

n/a – bez odgovora; NK: osnovna škola; SSS: srednja stručna sprema; VŠS: Viša stručna sprema; VSS: Visoka stručna sprema, završen fakultet ili magisteriji; dr.sc: doktor znanosti

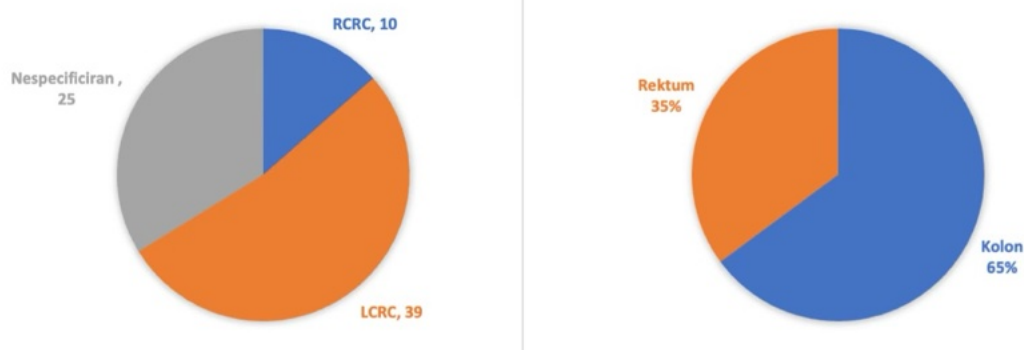
Odgovori na pitanje „Kojim novčanim iznosom raspolazete mjesečno?“ kretali su se u rasponu od 170 do 2000 KM. Prosječan mjesečni iznos kojim su ispitanici raspolagali iznosio je 708,76 KM (SD = 389,73), što je značajno ispod prosječnih primanja u Federaciji Bosne i Hercegovine (FBiH) prema podacima Federalnog zavoda za statistiku za period provođenja istraživanja. Prosječna neto plaća u razdoblju od srpnja 2021. do travnja 2025. godine iznosila je 1.318,75 KM. Navedeni iznos

kojim raspolažu ispitanici nije bio dostatan za podmirenje osnovnih životnih potreba, uključujući osiguravanje nutritivno adekvatne prehrane i dodataka prehrani, ako se uzme u obzir da je prema podacima Saveza samostalnih sindikata FBiH, prosječna potrošačka košarica u periodu istraživanja iznosila od 2265,67 BAM (za 2021 godinu) do 3168,90 BAM (za 2025 godinu), što naglašava ekonomsku ranjivost ove populacije u kontekstu zdravstvene i prehrabene sigurnosti. Kako je već objašnjeno (**Slika 8**), konačne analize provedene na uzorku od 52 ispitanika koji su završili sve faze istraživanja. Opće karakteristike ispitanika koji su završili istraživanje prikazane su u **Tablici 11**.

Najmlađi pacijent imao je 36, a najstariji 76 godina. Prosječna dob pacijenata bila je 59,9 godina (SD = 9,0), a većina ispitanika, njih 28 (53,8 %) bila je starija od 60 godina. Ispitanici koji su završili istraživanje se prema svojim općim i sociodemografskim karakteristikama ni na koji način statistički nisu razlikovali od ukupno regrutiranih ispitanika.

4.2. Kliničke karakteristike

Pri uključivanju u istraživanje, 10 ispitanika (13,5 %) imalo je RCRC (C18.0–C18.4), 39 (52,7 %) LCRC (C18.5–C18.7), dok je kod 25 ispitanika (33,8 %) zabilježen nespecificirani CRC (C18.9) (**Slika 9**). Ukupno je 48 ispitanika (64,9 %) imalo karcinom kolona, a 26 (35,1 %) karcinom rektuma (N=74).



Slika 9 Raspodjela ispitanika prema sjelju i lokalizaciji karcinoma (N=74)

Više od polovice ispitanika ima dijagnosticirane i druge bolesti, konkretno njih 32 (61,5 %). Kod većine pacijenata radi se o hipertenziji (n = 19), dijabetes tip 2. (n = 5), kronični gastritis (n = 3), bolesti štitnjače (n = 3), giht (n = 1) dok se među ostalim pridruženim bolestima spominju benigna hiperplazija prostate (BHP), angina pektoris, hiperlipidemija, hernia. Više od polovice ispitanika, njih 51 (69,9 %) prijavilo je upotrebu lijekova među kojima njih 11 je koristilo lijekove protiv bolova, devet lijekove za smirenje, dok nitko nije koristio lijekove za spavanje. Dodatno, 42 ispitanika su navela da koriste i neke druge lijekove ističući aspirin, andol, iruzid, te inhibitore protonske pumpe.

Tablica 12 Raspodjela ispitanika prema stadiju bolesti (n = 52) koji su završili istraživanje

<i>Stadij bolesti</i>	<i>Broj oboljelih</i>	<i>%</i>
<i>In situ</i>	0	
<i>I</i>	2	3,8
<i>II</i>	9	17,3
<i>IIA</i>	8	15,4
<i>IIB</i>	1	1,9
<i>III</i>	28	53,8
<i>IIIA</i>	4	7,7
<i>IIIB</i>	15	28,8
<i>IIIC</i>	9	17,3
<i>IV</i>	13	25,0
<i>IVA</i>	10	19,2
<i>IVB</i>	2	3,8
<i>IVC</i>	1	1,9

Analiza prema stadiju bolesti sukladno TNM klasifikaciji (**Tablica 12**) pokazuje da su najzastupljeniji oboljeli sa stadijem III, njih 28 što čini čak 53,8 % uzorka. Prema TNM klasifikaciji, stadij IV označava prisutnost udaljenih presadnica, odnosno metastaza, pa je metastatska bolest zabilježena kod 13 bolesnika (25 %). Ovakva raspodjela prema stadiju bolesti sukladna je istraživanju Zietarske i sur. (2017), u kojem je 53,3 % uzorka imalo stadiji III CRC-a. Ovakva raspodjela prema stadiju bolesti u provedenom istraživanju ukazuje na činjenicu da je kod većine ispitanika došlo do kasne dijagnoze CRC-a što značajno utječe na ishode liječenja i govori o važnosti nacionalnih programa ranog otkrivanja (Guo i sur., 2024).

S obzirom na terapijski pristup, u provedenom istraživanju, operativni zahvat proveden je kod 41 (78,8 %) ispitanika (**Tablica 13**), potvrđujući da je kirurško liječenje temeljni terapijski pristup

CRC-u, bilo klasični ili laparoskopski (Boffetta i Hainaut, 2018; Lewandowska i sur., 2022). Kirurški zahvat može biti radikalni ili palijativan u uznapredovaloj bolesti, pri čemu radikalni pristup uključuje i obaveznu limfadenektomiju (Mršić-Krmpotić i sur., 2004).

Većina oboljelih, njih 38 (73 %), liječena je kemoterapijom, dok je devet (17,3 %) primalo kemo-radioterapiju. Kod pet ispitanika (9,6 %), u kojih je već bio proveden kirurški zahvat odstranjenja karcinoma, određeno je samo redovito kliničko praćenje sukladno smjernicama za liječenje CRC-a (Vrdoljak i sur., 2018) što je u skladu s preporukama za bolesnike s resektabilnim rakom kolona stadija I.

Tablica 13 Raspodjela vrste liječenja s obzirom na stadij bolesti

	<i>Stadij bolesti</i>				<i>Ukupno</i>	
	I	II	III	IV	n = 52	%
<i>Provedeno kirurško liječenje</i>	2	8	25	6	41	78,8
<i>Praćenje</i>	2	3			5	9,6
<i>FOLFIRI</i>				1	1	1,9
<i>FOLFOX</i>		1	5		6	11,5
<i>Kapcitabin</i>		3			3	5,7
<i>KT i Monoklonska antitijela</i>				1	1	1,9
<i>KTRT</i>			4		4	7,7
<i>RT</i>		1			1	1,9
<i>XELOX</i>			16	4	20	38,4
<i>Nije provedeno kirurško liječenje</i>		1	3	7	11	21,1
<i>CAPEOX</i>			1		1	1,9
<i>FOLFIRI</i>				1	1	1,9
<i>FOLFOX</i>				2	2	3,8
<i>KT i Monoklonska antitijela</i>				2	2	3,8
<i>KTRT</i>		1	1	1	3	5,8
<i>XELOX</i>			1	1	2	3,8
<i>Ukupno</i>	2	9	28	13	52	

*KT – kemoterapija, Monoklonska antitijela - kemoimunoterapija; KTRT - kemoradioterapija

U oboljelih sa stadijem II, kod 8/9 ispitanika provedeno je primarno kirurško liječenje, da bi se kod tri ispitanika uslijedilo redovito kliničko praćenje, kod tri je provedena terapija samo kapcitabinom a kod preostalog jednog ispitanika FOLFOX protokol. Od ukupno oboljelih sa stadijem III (n = 28), kod 25 ispitanika provedeno je kirurško liječenje, da bi potom njih 16 primilo

terapijski XELOX protokol, a pet ispitanika FOLFOX protokol. Detaljna raspodjela po stadiju CRC-a i primijenjenom terapijskom protokolu prikazana je u **Tablici 13**.

Predoperativna procjena proširenosti tumora provodi se kao dio standardne dijagnostike kako bi se utvrdilo treba li pacijenta uputiti na resekciju primarnog tumora ili, u prisutnosti neresektabilnih udaljenih metastaza, na sistemsku terapiju (Argiles i sur., 2020). Stadiji III CRC-a karakterizira lokalno uznapredovala bolest s proširenjem tumora na regionalne limfne čvorove, ali bez dokaza o udaljenim metastazama (Vrdoljak i sur., 2018), koje se utvrđuju daljnjim dijagnostičkim metodama poput MR zdjelice i jetre, MSCT abdomena, zdjelice i toraksa, PET-CT i scintigrafija skeleta (Vrdoljak i sur., 2018).

Ukoliko se kemoterapija primjenjuje nakon radikalnog kirurškog zahvata, naziva se adjuvantnom i provodi se s ciljem eradikacije mikrometastatskih žarišta, poboljšanja prognoze, produljenja preživljenja i smanjenja rizika ponovne pojave bolesti (Mršić-Krmpotić i sur., 2004), te se preporučuje upravo u bolesnika stadija II i III (Mršić-Krmpotić i sur., 2004; Vrdoljak i sur., 2018) što pokazuju i prikupljeni podatci. Primjenjuje se šestomjesečni 5-fluoruracila s leukovorinom (5-FU/LV) ili šestomjesečna primjena kapecitabina ili primjena protokola FOLFOX i CAPEOX, koji predstavljaju kombinaciju 5-fluorouracil (5-FU) i leukovorin (LV) s oksaliplatinom, odnosno kapecitabin s oksaliplatinom ili irinotekanom (Vrdoljak et al., 2018; Boffetta i Hainaut, 2018). Neoadjuvantna terapija koristi se za smanjenje tumora prije glavnog, najčešće kirurškog liječenja, dok se kod bolesnika s neresektabilnim tumorima ili onih koji nisu kandidati za operaciju preporučuje kemoterapija ili kemoradioterapija radi potencijalne konverzije lezije u resektabilno stanje (Boffetta i Hainaut, 2018).

U provedenom istraživanju, u stadiju IV koji predstavlja uznapredovali oblik CRC-a, sa udaljenim rasadnicama, kirurško liječenje provedeno je kod šest ispitanika, nakon kojih je kod četiri provedena terapija po XELOX protokolu, dok je kod ostalih dvoje po FOLFIRI ili uz primjenu kemoimunoterapije. Liječenje uznapredovalog CRC-a, stadija IV, sukladno smjernicama, dijeli se s obzirom da li bolesnik ima operabilne rasadnice, gdje je kirurška resekcija standard skrbi, a prije nje može se primijeniti neoadjuvantna kemoterapija. Nakon potpune resekcije presadnica može se ordinirati postoperativna adjuvantna kemoterapija. U takvih bolesnika, ovisno o KRAS/NRAS statusu mogu se primijeniti i protokoli koji uključuju i kemoimunoterapiju, kao što su cetuksimab, panitumumab, bevacizumab u kombinaciji sa FOLFIRI ili FOLFOX ili CAPEOX (Vrdoljak et al.,

2018), što je sukladno rezultatima (**Tablica 13**). KRAS/NRAS mutacijski status nije bio obuhvaćen ciljevima ovog istraživanja te stoga nije uključen u analizu.

Pozitivna obiteljska anamneza na maligne bolesti zabilježena je u 25 oboljelih. Najčešće je bila prisutna u oca ($n = 15$), zatim u majke ($n = 6$), braće i sestara ($n = 8$) te drugih članova obitelji (baka, djed, stric) ($n = 5$). Kod osam ispitanika utvrđena je pozitivna anamneza kod više članova obitelji (dvoje ili troje), dok je u ostalih zabilježena prisutnost bolesti kod jednog člana uže obitelji. Kod osam oboljelih utvrđena je pozitivna obiteljska anamneza za CRC, te kod još četvero ispitanika drugi probavni tumori (jednjak, jetra, želudac) i to kod užeg člana obitelji (roditelji, sestra, brat).

Kod četiri (7,7 %) ispitanika koji su imali pozitivnu obiteljsku anamnezu na probavne tumore, utvrđen je stadij III i IV CRC-a, dok je kod troje (5,8 %) ispitanika utvrđen stadij II a kod jednog ispitanika stadij I (**Prilog 5**).

U SKB-u gdje je provedeno istraživanje ne provodi se genetsko testiranje na nasljedne oblike CRC-a, zbog čega detaljnije praćenje nije bilo moguće, što dodatno naglašava važnost uključivanja ovih bolesnika u buduća istraživanja radi potpunijeg razumijevanja bolesti. Pozitivna obiteljska anamneza prepoznata je kao značajan čimbenik rizika za razvoj CRC-a, pri čemu osobe s jednim oboljelim članom u prvom koljenu imaju 1,5 – 2,3 puta veći rizik obolijevanja u usporedbi s općom populacijom (Jung i sur., 2022). Istraživanje Seppälä i sur. (2023) navodi da 20 do 30 % svih oblika CRC-a ima nasljednu komponentu. Nadalje, nasljedni sindromi poput Lynchova sindroma i obiteljske adenomatozne polipoze odgovorni su za oko 5–10 % svih slučajeva CRC-a, a njihovo pravodobno prepoznavanje omogućuje raniji probir i bolje ishode liječenja (Amersi i sur., 2005; Sawicki i sur., 2021).

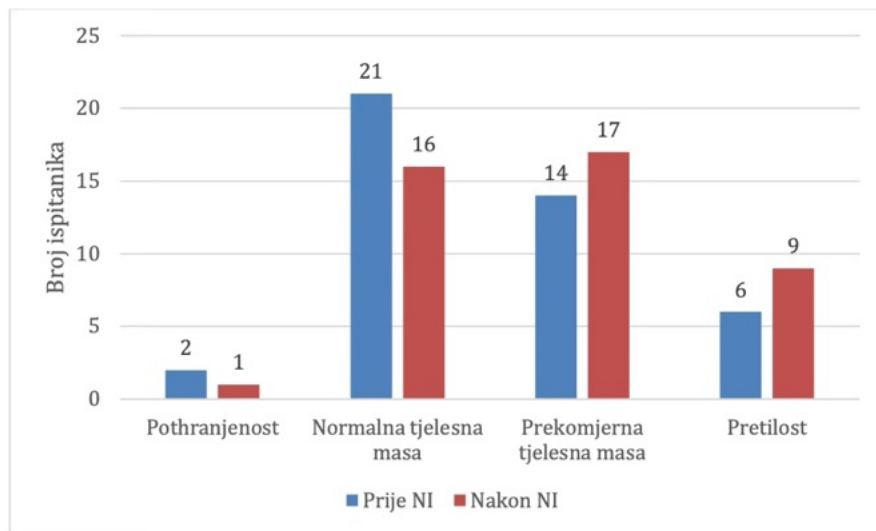
4.3. Nutritivni status

Na prvom susretu, medijan tjelesne mase ispitanika bio je 24,7 kg/m² (IQR: 21,6–27,4 kg/m²). Većina ispitanika, njih 21 (48,8 %) pripadala je kategoriji normalne tjelesne mase prema BMI klasifikaciji. Pothranjenost je zabilježena kod dva ispitanika (2,7 %), prekomjerna tjelesna masa kod 14 ispitanika (32,6 %), dok je šest ispitanika (14,0 %) bilo u kategoriji pretilosti. Ovi rezultati pokazuju da je gotovo polovina ispitanika imala BMI unutar normalnih granica prema (WHO, 2000) dok je značajan udio ispitanika pokazivao rizik povezan s prekomjernom tjelesnom masom ili pretilošću. Pretilost je jedan od najvažnijih čimbenika rizika za razvoj CRC-a (Norat i sur.,

2017). U kohortnoj studiji (Saeed i sur., 2022) povećanje BMI-a za 5 kg/m² je bilo povezano sa povećanim rizikom za razvoj RCRC-a i LCRC-a kao i karcinoma rektuma kod muškaraca svih dobnih skupina, pri čemu je najveći rizik utvrđen za RCRC. Kod žena, uočen je povećan rizik oba tipa CRC-a kod povišenog BMI-a u ranoj odrasloj dobi, pri čemu žene pokazuju i povećan rizik od smrtnosti pri višim vrijednostima BMI-a. Jedna meta analiza (Ungvari i sur., 2025) pokazala je 57 % veći rizik od CRC-a kod muškaraca sa povišenim BMI i 25 % veći rizik kod žena. Međutim, gledajući prognostičku ulogu BMI-a na tijek bolesti, istraživanja (Miccini i sur., 2025; Qiao i sur., 2025; Juszczuk i sur., 2020) pokazuju da je BMI veći od 25 kg/m² povezan s manjim rizikom od smrtnosti kod oboljelih od CRC-a, osobito iznad 65 godine života i kod stadija III, ali ne i za stadije I i II. U istraživanju Li i sur. (2022) viši BMI je bio povezan sa povoljnijim ishodima CRC-a kao što su bolje ukupno preživljenje, preživljenje bez bolesti i specifično preživljenje za rak, dok su pothranjeni i morbidno pretili oboljeli imali lošije ukupno preživljenje kao i preživljenje bez bolesti, pa je ova teorija dobila naziv paradoks pretilosti (eng. *Obesity Paradox*).

Više od tri četvrtine ispitanika, konkretno njih 32 (61,5 %) od 52 navelo je nenamjeren gubitak tjelesne mase u razdoblju od tri mjeseca prije uključivanja u studiju, što upućuje na povećan rizik od pothranjenosti unatoč činjenici da je gotovo polovina ispitanika prema BMI klasifikaciji, na prvom susretu bila unutar raspona normalne tjelesne mase. Njih 10 (19,2 %) navelo je da su dobili na tjelesnoj masi dok ih je isto toliko (19,2 %) navelo da nisu imali promjenu tjelesne mase. Točan podatak o gubitku kilograma dalo je devet pacijenta od kojih je četiri navelo da je izgubilo pet kg ili manje, a ostalih pet više od pet kg.

Iako nakon provedene NI, na trećem susretu nakon šest mjeseci, nije utvrđena statistički značajna promjena u raspodjeli ispitanika prema BMI kategorijama ($p=0,593$; Stuart-Maxwellov test), zabilježen je veći udio oboljelih u kategorijama prekomjerne tjelesne mase i pretilosti (**Slika 10**).

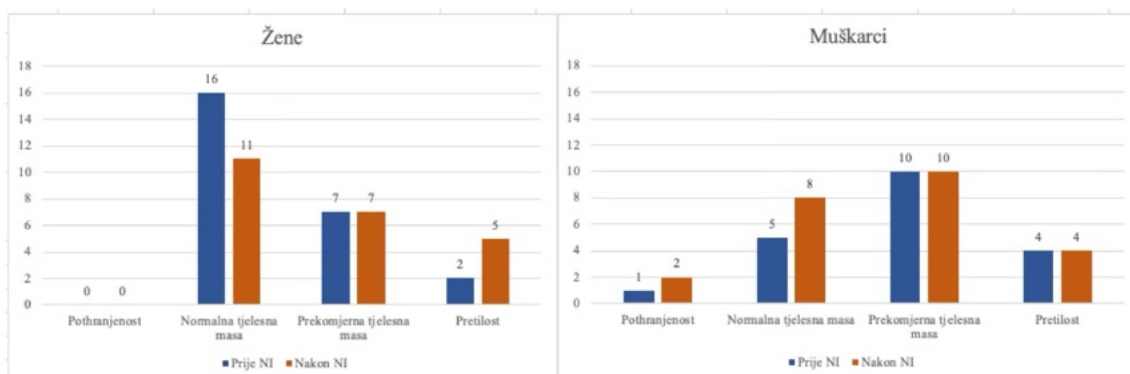


Slika 10 Raspodjela oboljelih od CRC-a prema BMI kategorijama prije i nakon NI

Uočeni pomak prema višim BMI kategorijama, uključujući prekomjernu tjelesnu masu i pretilost, može upućivati na stabilizaciju tjelesne mase ili oporavak nakon prethodnog nenamjernog gubitka. Porast tjelesne mase također se može pripisati povećanom unosu hrane radi nadoknade nutritivnih gubitaka te smanjenju razine tjelesne aktivnosti nakon kirurškog zahvata.

Raspodjela bolesnika s CRC-om prema spolu i BMI kategorijama prikazana je na **Slici 11**. Prije NI najveći udio žena, njih 16 (64 %) bio je u kategoriji normalne uhranjenosti, dok je najveći udio muškaraca njih 10 (41,7 %) bio u kategoriji prekomjerne tjelesne mase. Pothranjenost je pri prvom susretu zabilježena kod dva muškarca (8,2 %), dok među ženama nije bilo pothranjenih ispitanica. Nakon NI jedan je ispitanik iz kategorije pothranjenosti prešao u kategoriju normalne uhranjenosti. U toj je kategoriji potom evidentirano 11 žena (47,8 %) i 5 muškaraca (25 %), dok su tri žene prešle u kategoriju pretilosti. Unatoč navedenim promjenama, raspodjela BMI kategorija prema spolu nije se značajno razlikovala prije i nakon intervencije; najveći udio žena i dalje je bio normalno uhranjen, a muškarci su bili u kategoriji prekomjerne tjelesne mase.

4. REZULTATI I RASPRAVA



Slika 11 Raspodjela BMI kategorija prema spolu prije i nakon NI

S obzirom na to da BMI ne odražava raspodjelu tjelesnih komponenti, dodatno je analiziran sastav tijela ispitanika.

Tablica 14 Usporedba vrijednosti antropometrijskih parametara oboljelih od CRC-a prije i nakon NI (n = 52)

	<i>Prije NI</i>			<i>Nakon NI</i>			<i>p*</i>
	<i>C1</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>C2</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	
<i>TM (kg)</i>	73,5	63,0	83,0	77,15	67,95	88,1	0,001
<i>BMI (kg/m²)</i>	24,7	21,6	27,4	26,0	23,1	28,1	0,001
<i>Tj. mast (%)</i>	27,3	23,0	33,8	28,2	23,8	35,8	0,044
<i>Tj. voda (%)</i>	53,0	48,2	55,3	52,5	47,7	55,3	0,274
<i>Mišićna masa (kg)</i>	48,3	40,4	60,7	48,3	43,4	64,2	0,017
<i>Koštana masa</i>	2,6	2,3	3,1	2,6	2,3	3,3	0,010
<i>Visceralno masno</i>	8,5	6,0	12,0	9,0	6,5	12,5	0,005
<i>OS (cm)</i>	89,0	78,0	100,0	91,0	81,7	103,0	<0,001
<i>OB (cm)</i>	103,0	98,0	108,0	106,0	101,0	111,0	<0,001
<i>MUAC</i>	28,5	26,0	32,0	30,0	27,0	32,0	0,021
<i>WHR</i>	0,87	0,82	0,91	0,84	0,79	0,92	0,837

*NI: nutritivna intervencija; C1: medijan prije NI; C2: medijan nakon NI; Q1: prvi kvartil; Q3: treći kvartil; *Wilcoxon Signed Ranks Test; TM: Tjelesna masa; BMI: indeks tjelesne mase; Tj. mast: tjelesna mast; Tj. voda: tjelesna voda; OS: opseg struka; OB: opseg bokova; MUAC: opseg nadlaktice nedominantne ruke; WHR: omjer opsega struk/bokovi*

Rezultati usporedbe antropometrijskih parametara na prvom susretu i nakon NI prikazani u **Tablici 14** pokazuju statistički značajne razlike za 9/10 parametara: tjelesna masa ($p = 0,001$), indeks tjelesne mase ($p = 0,001$), tjelesna mast ($p = 0,044$), mišićna masa ($p = 0,017$), koštana masa ($p = 0,010$), viscelarno masno tkivo ($p = 0,005$), opseg struka ($p < 0,001$), opseg bokova ($p < 0,001$), MUAC ($p = 0,021$). Svi parametri su nakon NI porasli (**Tablica 14**).

Rezultati ovog istraživanja potvrđuju ranije prepoznat problem narušenog nutritivnog statusa oboljelih. Na početku istraživanja zabilježen je visok rizik od malnutricije, budući da je 32 (61,5 %) ispitanika imalo nenamjerni gubitak tjelesne mase. Iako je većina ispitanika bila unutar normalnih vrijednosti BMI-a, poznato je da BMI ne mora pouzdano odražavati nutritivni status, osobito u onkoloških bolesnika, kod kojih se malnutricija može razviti i uz očuvanu ili povišenu tjelesnu masu (Barazzoni i sur., 2020). Činjenica je da značajan gubitak tjelesne mase iznad 5 % od početne, unutar tri mjeseca, onkološke bolesnike stavlja u značajan rizik od malnutricije (Arends i sur., 2017). Učestalost pothranjenosti u oboljelih od CRC-a iznosi između 20 i 37 % pri čemu je pothranjenost povezana s lošijim ishodima liječenja te nepovoljno utječe na prognozu i dugoročnu kvalitetu života bolesnika (Ye i sur., 2023). U prethodnim istraživanjima uočeno je da su bolesnici s gastrointestinalnim novotvorinama koji su imali loš nutritivni status te odgođenu i nedostatnu nutritivnu potporu nakon operacije imali lošije ishode kirurškog liječenja (Zietarska i sur., 2018). Osim toga, upalni procesi koji su odlika onkogenih procesa, u kombinaciji s pothranjenošću mogu pridonijeti razvoju nepovoljnih kliničkih ishoda, uključujući infekcije kirurške rane, anastomotičko propuštanje i pneumoniju (Ye i sur., 2023).

S obzirom da se postotak tjelesne vode nije značajnije mijenjao prije i nakon NI (**Tablica 14**), porast tjelesne mase nakon NI rezultat je stvarnih promjena u tijelu a ne zadržavanja tekućine. Naime, oboljeli od CRC-a mogu imati stabilnu ili čak povećanu tjelesnu masu tijekom kemoterapije zbog nakupljanja intersticijske tekućine (npr. ascitesa ili edema donjih ekstremiteta), što može prikriti pogoršanje drugih komponenti tjelesnog sastava (Wu i sur., 2025). Statistički značajne promjene antropometrijskih parametara nakon provedene NI upućuju na povoljan učinak intervencije na stabilizaciju tjelesne mase i sastava tijela, što je vidljivo kroz blago povećanje udjela tjelesne masti i mišićne mase (**Tablica 14**). Ovo kod onkoloških bolesnika može imati povoljan prognostički ishod, s obzirom da je očuvanje mišićne mase povezano s boljim funkcionalnim statusom i manjim rizikom od kaheksije (Pin i sur., 2018).

Važno je uzeti u obzir fenomen dvostrukog tereta malnutricije, koji podrazumijeva istodobnu prisutnost pretilosti i nutritivnih deficita (Himmelgreen i Miller, 2018). Biokemijski i hematološki pokazatelji poput hemoglobina, MCV, MCH i željeza bili su unutar referentnih vrijednosti (**Tablica 18**), uključujući i interkvartilne raspone, a nakon NI zabilježen je statistički značajan porast mišićne i masne mase. Budući da se WHR nije statistički značajno promijenio, može se zaključiti da je nutritivna intervencija imala pozitivan učinak na sprječavanje daljnjeg gubitka tjelesne i mišićne mase, malnutricije i sarkopenije kod oboljelih od CRC-a. Donošenje čvrstih zaključaka o prisutnosti nutritivnih deficita (poput vitamina B₁₂, D i folata) zahtijeva detaljniju procjenu statusa mikronutrijenata, koja u ovom istraživanju nije provedena.

Dobiveni rezultati za BMI, mišićnu masu i udio masnog tkiva (**Tablica 14**) usporedivi su s nalazima Zietarske i sur. (2017), Han i sur. (2022) i Wu i sur. (2025), u kojima je također zabilježen porast svih analiziranih antropometrijskih parametara u oboljelih od CRC-a tijekom kemoterapije. Zietarska i sur. (2017) navode da se teška pothranjenost, uključujući tumorsku kaheksiju, relativno rijetko javlja u oboljelih od CRC-a. Slično tome, Bossi i sur. (2021) ističu da je prevalencija pothranjenosti općenito niža kod CRC-a i karcinoma dojke. Kenkhuis i sur. (2021) u svom istraživanju navode da je približno 44 % bolesnika od CRC-a tijekom kemoterapije bilo prekomjerno uhranjeno, a 31 % pretilo, te da su se ti udjeli značajno povećali unutar 24 mjeseca liječenja.

Procjena obima struka za procjenu rizika povezanih s pretilošću ili prekomjernom tjelesnom masom potkrijepljena je istraživanjima i preporukama WHO-a (2011). Prema WHO (2008), vrijednost opsega struka (OS) veća od 102 cm kod muškaraca i veća od 88 cm kod žena postavljaju se kao granična vrijednost, te vrijednosti veće od ovih ukazuju na povećani zdravstveni rizik. Prema tim kriterijima, kod žena je 14 (58,3 %) ispitanica imalo OS unutar preporučenih vrijednosti (≤ 88 cm), kako prije tako i nakon NI. Kod muškaraca je zabilježena promjena u raspodjeli vrijednosti OS, iako bez statističke značajnosti: prije NI 12 (60 %) ispitanika imalo je OS ≤ 102 cm, dok je nakon intervencije 10 (50 %) ispitanika imalo vrijednosti iznad preporučene granične vrijednosti (> 102 cm) (*op.a. rezultati nisu prikazani*).

Za omjer obima struka i bokova (WHR) kao granične vrijednosti uzimaju se $\leq 0,90$ za muškarce i $\leq 0,85$ za žene, pri čemu su vrijednosti koje prelaze navedene pragove povezane sa značajno povećanim rizikom od kardiometaboličkih bolesti. Opseg struka i WHR mogu biti prediktori mortaliteta i morbiditeta nakon operativnog zahvata te su, prema Kartheuseru i sur. (2013), čak

bolji pokazatelji od BMI ili tjelesne površine. Analiza WHR-a kod žena je ukazala na smanjenje udjela ispitanica s povišenim vrijednostima ($> 0,85$), sa šest (25,0 %) prije intervencije na četiri (16,7 %) nakon intervencije, no ta razlika nije bila statistički značajna ($p = 0,500$; McNemarov test). Kod muškaraca nisu utvrđene statistički značajne promjene u WHR omjeru prije i nakon NI ($p = 1,000$; McNemarov test), pri čemu je jednak broj ispitanika, njih 11 (57,9 %), imao povišen WHR ($> 0,90$) u oba mjerenja. Unatoč tome, nakon NI uočen je statistički značajan porast OS i kod žena ($p = 0,032$) i kod muškaraca ($p = 0,001$), kao i opsega bokova kod žena ($p = 0,006$) i muškaraca ($p = 0,027$), dok za WHR nije utvrđena statistički značajna promjena (**Tablica 15**).

Tablica 15 Razlika OS, OB i WHR između muškaraca ($n = 36$) i žena ($n = 38$) prije i nakon NI

	<i>Prije NI</i>			<i>Nakon NI</i>			
	C1	Q1	Q3	C2	Q1	Q3	p^A
OS							
Ž	80,5	77,0	89,0	84,8	77,8	91,5	0,032
M	99,0	87,5	104,0	101,5	92,0	111,0	0,001
OB							
Ž	103,0	94,5	105,0	105,5	98,8	111,0	0,006
M	105,0	100,3	109,0	106,0	102,0	110,0	0,027
WHR							
Ž	0,82	0,78	0,86	0,80	0,79	0,84	0,458
M	0,92	0,87	0,97	0,92	0,89	0,99	0,199

NI: nutritivna intervencija; C1: medijan prije NI; C2: medijan nakon NI; Q1: prvi kvartil; Q3: treći kvartil; A: Wilcoxon Signed Ranks Test; OS: opseg struka; OB: opseg bokova; WHR: omjer opsega struk/bokovi

Abdominalna pretilost koja je u direktnoj vezi sa OS, povezana je s inzulinskom rezistencijom, poremećenim lipidnim profilom i kroničnom sistemskom upalom, čimbenicima koji su povezani s povećanim rizikom od CRC-a (Yamamoto i sur., 2009; Crudele i sur., 2021; Donohoe i sur., 2011).

Opseg struka i povišen WHR, kao i povišen BMI, povezani su sa značajnim porastom incidencije CRC-a u muškaraca, dok je ta povezanost slabije izražena u žena, vjerojatno zbog zaštitnog učinka estrogena (Gonzalez-Gutierrez i sur., 2024) te većeg udjela visceralnog masnog tkiva u muškaraca (Chaplin i sur., 2022). Muškarci su skloniji nakupljanju visceralnog masnog tkiva u odnosu na žene, koje češće akumuliraju masnoću u donjem dijelu tijela (Crudele i sur., 2021).

Rezultati provedenog istraživanja u skladu su s navedenim literaturnim nalazima te dodatno podupiru opažanja prema kojima su muškarci u ovom istraživanju imali izraženije povećanje OS-a odnosno abdominalne pretilosti. Visceralna pretilost negativno utječe na ishode liječenja kod oboljelih od raka, uključujući dulje vrijeme trajanja operacije kao i veći gubitak krvi tijekom iste, dulje vrijeme hospitalizacije, te veće postoperativne komplikacije nakon kolorektalne kirurgije, kao što su dulje vrijeme oporavka crijevne peristaltike, opstrukcija crijeva, intraabdominalne apscese, infekcije rane i plućne komplikacije (Wang i sur., 2025). Međutim, u istom istraživanju, nije utvrđena razlika u ukupnom preživljenju niti preživljenju bez bolesti (Wang i sur., 2025).

Analiza antropometrijskih parametara prema stadiju bolesti pokazala je različite obrasce promjena. U bolesnika sa stadijem I zabilježen je porast BMI-ja, postotka tjelesne masti i udjela mišićne mase, no zbog vrlo malog broja ispitanika ti nalazi nisu statistički provjereni (**Tablica 16**). U skupini sa stadijem II uočen je porast navedenih parametara, ali bez statistički značajnih razlika. Suprotno tome, u bolesnika s stadijem III prosječna tjelesna masa na kraju istraživanja bila je statistički značajno veća nego na početku, kao i prosječni BMI te prosječna mišićna masa. Iako je udio tjelesne masti bio veći, ta promjena nije dosegla statističku značajnost. To indicira da je povećanje tjelesne mase bilo posljedica povećanje mišićne mase a ne masti. U bolesnika sa stadijem IV zabilježen je blag porast tjelesne mase i udjela tjelesne masti uz minimalne promjene BMI-ja i mišićne mase, pri čemu niti za jedan od promatranih parametara nisu utvrđene statistički značajne razlike (**Tablica 16**). Kod stadija IV uočava se najveći medijan vrijednosti BMI na prvom susretu, 26,25 kg/m². Stadij IV kod CRC-a označava uznapredovali stadiji bolesti, gdje se karcinom više proširio, a prognoza za oboljele ovisi primarno o proširenosti tumora.

Iako u bolesnika s metastatskim CRC-om, stadiji IV, nije zabilježena statistički značajna promjena BMI-a nakon NI, medijan BMI-a ostao je stabilan (sa 26,25 kg/m² na 26,3 kg/m²; a vrijednosti IQR se kreću do maksimalno 28,55 kg/m²) koji je prema ranijim istraživanjima povezan s povoljnijim ishodima.

Tablica 16 Usporedba odabranih antropometrijskih pokazatelja oboljelih od CRC-a s obzirom na gradus bolesti prije i nakon NI

Stadij bolesti	Prije NI		Nakon NI	p*
	C1 [Q1-Q3]		C2 [Q1-Q3]	
I (n = 2)	TM (kg)	69,5 [66,5 - 72,5]	72,6 [68,3 - 76,9]	-
	BMI (kg/m ²)	25,8 [24,7 - 26,9]	26,8 [25,4 - 28,2]	-
	Tj. mast (%)	32,2 [30,9 - 33,6]	34,85 [33,9 - 35,8]	-
	Mišićna masa (kg)	24,7 [7,5 - 41,9]	44,9 [41,6 - 48,2]	-
II (n = 9)	TM (kg)	72,1 [65,8 - 80,7]	77,9 [69,3 - 86,3]	0,123
	BMI (kg/m ²)	23,9 [22,1 - 26,9]	25,35 [23,9 - 28,4]	0,123
	Tj. mast (%)	27,3 [22,9 - 37,5]	31,85 [23,05 - 41,9]	0,123
	Mišićna masa (kg)	43,8 [39,0 - 55,0]	46,2 [41,1 - 61,4]	0,484
III (n = 28)	TM (kg)	73,65 [59,6 - 84,1]	77,6 [66,0 - 88,1]	0,004
	BMI (kg/m ²)	23,8 [20,5 - 27,8]	25,9 [22,2 - 28,0]	0,003
	Tj. mast (%)	26,5 [23,8 - 33,8]	27,85 [23,6 - 36,0]	0,265
	Mišićna masa (kg)	50,15 [39 - 60,7]	53,2 [43,1 - 62,3]	0,016
IV (n = 13)	TM (kg)	75,2 [68,5 - 83]	78,55 [67,8 - 89,7]	0,333
	BMI (kg/m ²)	26,2 [22,4 - 28,5]	26,3 [23,4 - 26,8]	0,678
	Tj. mast (%)	26,6 [23,4 - 31,5]	27,4 [23,8 - 28,9]	0,767
	Mišićna masa (kg)	50,5 [45,6 - 61,9]	50,9 [45,7 - 64,9]	0,722

NI: nutritivna intervencija; C1: medijan prije NI; C2: medijan nakon NI; Q1: prvi kvartil; Q3: treći kvartil; TM: tjelesna masa; Tj.mast: tjelesna mast; BMI: indeks tjelesne mase; A: Wilcoxon Signed Ranks Test

Naime, u istraživanju (Tran i sur., 2026) pretili oboljeli stadija IV, imali su značajno manji rizik od smrti nakon dijagnoze u usporedbi s oboljelima prekomjerne ili normalne tjelesne mase. Pretili oboljeli češće su duže primali kemoterapiju ali su mogli podnijeti veći gubitak BMI-a. Renfro i sur. (2016) opisali su L-oblik odnosa između BMI-a i preživljenja u metastatskom CRC-u, pri čemu se rizik progresije bolesti i smrtnog ishoda smanjuje s porastom BMI-a do približno 28 kg/m². Održavanje BMI-a unutar tog raspona u populaciji koja je bila obuhvaćena ovim istraživanjem može stoga imati pozitivan klinički značaj za sprječavanje malnutricije, unatoč izostanku statistički značajnih promjena.

U analizi Sinicropea i sur. (2013), koja je obuhvatila 25291 bolesnika iz baze ACCENT (eng. *Adjuvant Colon Cancer End Points*), tijekom medijana praćenja od 7,8 godina, pretili i pothranjeni bolesnici sa stadijem II ili III bolesti imali su značajno lošije preživljenje u usporedbi s bolesnicima

s prekomjernom tjelesnom masom i normalnom tjelesnom masom. Nepovoljan prognostički učinak BMI-a bio je izražen u muškaraca, ali ne i u žena, pri čemu su muškarci sa većim stupnjem pretilosti ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) imali značajno kraće preživljenje bez bolesti u usporedbi s bolesnicima normalne tjelesne mase, dok su pothranjeni bolesnici, osobito muškarci, imali značajno kraće vrijeme do relapsa i lošije preživljenje bez bolesti (Sinicropea i sur. 2013).

4.4. Hematološki i biokemijski parametri

Laboratorijski parametri uključivali su hematološke i biokemijske parametre iz seruma krvi, a rađeni su na prvom susretu prilikom uključivanja u istraživanje te na trećem susretu na kraju istraživanja, s razmakom od minimalno šest mjeseci. Hematološki parametri sa referentnim intervalima, te vrijednostima kod oboljelih od CRC-a prije i nakon NI navedeni su u **Tablici 17**.

Promatrajući medijan svih hematoloških vrijednosti ispitanika, niti jedna vrijednost kako prije tako i nakon NI ne odstupa od referentnih vrijednosti (**Tablica 17**). Međutim, statistička promjena tijekom trajanja praćenja uočava se kod parametara leukociti (Lkc) ($p=0,005$), eritrociti (Erc) ($p=0.026$), neutrofili (NEU) ($p=0,044$), eozinofili (EOS) ($p=0,042$) gdje je došlo do značajnog smanjenja vrijednosti. Kod parametara MCV ($p<0,001$), MCH ($p<0,001$), trombociti ($p<0,001$) zabilježeno je značajno povećanje vrijednosti. Iako su kod pojedinih parametara utvrđene statistički značajne promjene, činjenica da su vrijednosti ostale unutar referentnih granica upućuje na potrebu oprezne interpretacije njihove kliničke značajnosti.

Tablica 17 Hematološki parametri prije i nakon NI (n = 52)

	Prije NI		p*
	C1 [Q1 - Q3]	C2 [Q1 - Q3]	
<i>Lkc</i>	6,7 [5,1 - 8,3]	5,7 [4,8 - 6,9]	0,005
<i>Erc</i>	4,58 [4,22 - 4,84]	4,45 [4,12 - 4,69]	0,026
<i>Hb</i>	126,0 [116,0 - 141,0]	130,0 [120,0 - 144,0]	0,092
<i>HCT</i>	0,382 [0,362 - 0,414]	0,398 [0,371 - 0,433]	0,424
<i>MCV</i>	85,7 [81,7 - 90,1]	88,8 [85,5 - 93,4]	<0,001
<i>MCH</i>	28,7 [27,5 - 29,8]	30,4 [28,4 - 31,7]	<0,001
<i>MCHC</i>	331,0 [320,0 - 340,0]	334,5 [321,0 - 347,0]	0,210
<i>RDW</i>	14,3 [12,8 - 16,4]	13,6 [12,6 - 15,5]	0,581
<i>Trombociti</i>	288,0 [225,0 - 337,0]	230,0 [172,0 - 264,0]	<0,001
<i>MPV</i>	8,65 [7,69 - 9,30]	8,70 [7,90 - 9,80]	0,153
<i>NEU</i>	3,2 [2,2 - 4,7]	2,9 [2,2 - 3,56]	0,044
<i>Neutrofili %</i>	52,0 [40,9 - 58,3]	48,2 [43,3 - 56,9]	0,775
<i>Limfociti</i>	2,2 [1,6 - 2,6]	2,1 [1,3 - 2,7]	0,158
<i>Limfociti %</i>	34,0 [26,2 - 43,4]	34,4 [25,7 - 43,4]	0,837
<i>Monociti</i>	0,60 [0,40 - 0,78]	0,48 [0,35 - 0,74]	0,615
<i>Monociti %</i>	8,1 [6,1 - 11,0]	7,7 [4,7 - 11,9]	0,732
<i>EOS</i>	0,2 [0,10 - 0,28]	0,18 [0,10 - 0,32]	0,042
<i>EOS %</i>	2,9 [2,0 - 4,3]	4,05 [2,5 - 6,0]	0,477
<i>BASO</i>	0,04 [0,00 - 0,08]	0,04 [0,0 - 0,08]	0,789

NI: nutritivna intervencija; C1: medijan prije NI; C2: medijan nakon NI; Q1: prvi kvartil; Q3: treći kvartil; *Wilcoxon Signed Ranks Test; *Lkc*: leukociti; *Erc*: eritrociti; *Hb*: hemoglobin; *HCT*: hematokrit; *MCV*: prosječan volumen eritrocita; *MCH*: prosječna količina hemoglobina u eritocitu; *MCHC*: prosječna koncentracija hemoglobina u eritocitu; *RDW*: širina distribucije volumena eritrocita; *EOS*: eozinofili; *BASO*: bazofilni granulociti

Laboratorijski parametri dio su osnovne dijagnostičke obrade, a pružaju relevantne kliničke informacije o početnom zdravstvenom stanju bolesnika i prisutnosti komplikacija povezanih s rakom (Argiles i sur., 2020) tijekom liječenja i praćenja bolesnika.

Leukociti su bijele krvne stanice koje sudjeluju u imunološkoj zaštiti organizma od infekcija i upala (Virdee i sur., 2020), a prema morfologiji i građi jezgre dijele se na eozinofile, bazofile, neutrofile, limfocite i monocite (Wu i sur., 2019). Diferencijalna krvna slika i ukupan broj leukocita mogu se mijenjati tijekom upalnih procesa te biti povezani s određenim vrstama karcinoma (Wu i sur., 2019), ali i s primjenom kemoterapije koja može oštetiti sve aktivno

proliferirajuće stanice (Mohanty i sur., 2021). Posljedično, smanjenje Lkc i Erc često se pripisuje mijelosupresivnom učinku kemoterapije, odnosno privremenom smanjenju stvaranja krvnih stanica u koštanoj srži što se povezuje s oslabljenom leukopoezom i neučinkovitom eritropoezom (Mohanty i sur., 2021). Istraživanje (Shahid si sur., 2016) pokazalo je da su bolesnici koji su primali kombiniranu kemoradioterapiju imali niže vrijednosti Lkc i Erc u odnosu na bolesnike koji su primali samo radioterapiju. Istraživanje Wu i sur. (2019) pokazalo je da je adjuvantna kemoterapija značajno smanjila broj limfocita, NEU i Lkc kod oboljelih od CRC-a dok nije zabilježen značajan učinak na monocite, EOS i BASO. S obzirom na to da su u ovom istraživanju medijani promatranih parametara ostali unutar referentnih intervala, navedene promjene vjerojatno ne upućuju na klinički značajnu hematološku toksičnost, što dodatno podupire i medijan hemoglobina koji se zadržao u referentnim granicama (**Tablica 17**), a i njegove interkvartilne vrijednosti ne odstupaju značajno od referentnih intervala. Iako je medijan Lkc u provedenom istraživanju ostao unutar referentnih vrijednosti, zabilježeno je statistički značajno smanjenje. Istraživanje (Kim i sur., 2017) na oboljelima od CRC-a koji su se liječili kemoradioterapijom, pokazalo je da je skupina s nižim brojem Lkc ($\leq 3,730$) nakon provedene terapije imala značajno veći stupanj smanjenja stadija tumora u usporedbi sa skupinom s višim brojem leukocita. Stoga bi zabilježena promjena smanjenja Lkc mogla upućivati na povoljan terapijski učinak kod oboljelih od CRC-a.

Visoke razine NEU povezane su s lošijom prognozom kod oboljelih od CRC-a (Wu i sur., 2019). Stanice raka potiču proizvodnju NEU oslobađanjem faktora rasta za mijeloidne stanice, a povišene razine NEU potom potiču angiogenezu izlučivanjem vaskularnog endotelnog čimbenika rasta, interleukina (IL)-8 i metaloproteinaza matriksa, što doprinosi progresiji tumora (Wu i sur., 2019). S druge strane, razina NEU ispod referentnog intervala može ukazivati na neutropeniju (Boxer, 2012). Budući da su se vrijednosti NEU u provedenom istraživanju zadržale unutar referentnog raspona, zabilježeno smanjenje moglo bi upućivati na potencijalno povoljne promjene u upalnom statusu oboljelih od CRC-a.

Eozinofili sudjeluju u alergijskim reakcijama i borbi protiv infekcija, ali i u protutumorskom imunološkom odgovoru (Wu i sur., 2019). Uloga EOS u prognozi karcinoma još uvijek nije u potpunosti razjašnjena (Wu i sur., 2019). U nekim vrstama raka, poput larinksa i CRC-a, viši broj EOS povezan je s boljom prognozom, jer EOS mogu uništavati tumorske stanice i izlučivati proteine i citokine koji potiču njihovu smrt. U drugim vrstama raka, EOS nisu povezani ili čak

negativno utječu na prognozu. U istraživanju Wu i sur. (2019) zabilježeno je da kirurško liječenje može povećati broj EOS, što sugerira aktivaciju imunološkog odgovora. S obzirom na to da je 41 od 52 ispitanika u provedenom istraživanju prošlo kirurško liječenje, pad broja eozinofila (EOS) pri drugom mjerenju, nakon NI, mogao bi biti posljedica početnog povećanja nakon operacije.

MCV opisuje prosječnu veličinu crvenih krvnih stanica, pri čemu bolesnici mogu pokazivati veće varijacije u veličini stanica. MCH označava količinu hemoglobina prisutnu u svakoj crvenoj krvnoj stanici (Virdee i sur., 2020). Kemoterapija i radioterapija, zbog smanjenja broja eritrocita, mogu dovesti do anemije. Povećan MCV, iznad referentnog intervala, uz normalan ili povišen MCH može upućivati na makrocitnu anemiju uzrokovanu nedostatkom vitamina B₁₂ ili folata (El Brihi i Pathak, 2024). Nasuprot tome, ako su MCV i MCH unutar referentnih vrijednosti, a broj eritrocita smanjen, vjerojatno je riječ o anemiji izazvanoj mijelosupresijom (Schwartz, 2007). Rezultati ovog istraživanja, konkretno medijan i interkvartilni rasponi za MCV i MCH (**Tablica 17**) bili su unutar referentnog intervala, dok su i parametri hemoglobina ostali u granicama referentnih vrijednosti, što ukazuje na učinak terapije na diferencijalnu krvnu sliku oboljelih od CRC-a. Ovome u prilog govori i vrijednost željeza u serumu, koja je i prije i nakon NI bila u referentnim vrijednostima i iako nije statistički značajna promjena, uočava se porast medijana i IQ vrijednosti sa 11,62 [9 - 19,1] $\mu\text{mol/L}$ na 15,8 [12,3 - 22] $\mu\text{mol/L}$.

Kod biokemijskih parametara prije i nakon NI ne uočava se odstupanje od referentnih intervala, a značajna statistička promjena zabilježena je samo kod ALP ($p < 0,001$) (**Tablica 18**).

Tablica 18 Biokemijski parametri prije i nakon NI (n = 52)

	Prije NI		p*
	C1 [Q1 - Q3]	C2 [Q1 - Q3]	
GUK	5,65 [5,1 - 6,2]	5,6 [4,9 - 6,4]	0,452
BUN	4,6 [3,8 - 5,8]	4,95 [3,7 - 6,1]	0,302
Kreatinin	71,12 [61,0 - 83,0]	71,31 [62,0 - 81,0]	0,314
URCA	282,0 [221,0 - 337,0]	294,0 [261,0 - 321,0]	0,687
Bilirubin uk.	9,34 [7,17 - 13,0]	11,0 [8,6 - 13,0]	0,270
AST	23,0 [19,0 - 27,0]	24,0 [20,0 - 30,0]	0,317
ALT	24,0 [17,0 - 32,0]	23,0 [18,0 - 33,0]	0,572
ALP	75,5 [65,0 - 95,0]	89,0 [67,0 - 122,0]	0,008
LDH	170,0 [155,0 - 215,0]	186,0 [160,0 - 236,0]	0,701
GGT	28,0 [18,0 - 37,0]	25,0 [21,0 - 36,0]	0,571
Natrij	139,0 [137,0 - 140,0]	140,0 [139,0 - 141,0]	0,302
Kalij	4,3 [4,1 - 4,6]	4,49 [4,2 - 4,7]	0,542
Kol	5,6 [4,9 - 6,1]	5,6 [4,6 - 7,2]	0,426
TG	1,25 [1,0 - 1,7]	1,3 [1,0 - 2,2]	0,666
Fe	11,62 [9,0 - 19,1]	15,8 [12,3 - 22,0]	0,506
Ca uk.	2,31 [2,2 - 2,4]	2,33 [2,1 - 2,4]	0,147

NI: nutritivna intervencija; C1: medijan prije NI; C2: medijan nakon NI; Q1: prvi kvartil; Q3: treći kvartil; *Wilcoxon Signed Ranks Test; GUK: glukoza u krvi; BUN: urea; URCA: urati; Bilirubin uk.: ukupni bilirubin; AST: aspartat aminotransferaza; ALT: alanin aminotransferaza; ALP: Alkalna fosfataza, LDH: laktat dehidrogenaza, GGT: gama glutamil transferaza; TG: trigliceridi; Fe: željezo; Ca uk.: ukupni kalcij.

Kemoterapija ima značajan učinak na jetrene stanice, jer jetra brzo apsorbira većinu kemoterapijskih lijekova. Kemoterapija može uzrokovati nepovratno oštećenje hepatocita poticanjem nakupljanja upalnih stanica u jetri, što dovodi do promjena u biokemijskim parametrima, uključujući ALT, AST, ALP i LDH (Mohanty i sur., 2021). Stoga se statistički značajna razlika u ALT može pripisati očekivanim hematološkim promjenama tijekom liječenja.

Brojne studije (Dolan i sur., 2017; Lee, 2024; Minhajat i sur., 2023; Malietzis i sur., 2015) pokazale su prognostički značaj hematoloških i biokemijskih parametara C-reaktivnog proteina (CRP), te omjera neutrofililimfociti (NLR) i omjera trombocitilimfociti (TLR). Rezultati usporedbe tumorskih markera CEA, Ca19-9, CRP, NLR, i TLR, prije i nakon NI provedeni na uzorku (n = 52) nije pokazala statistički značajne razlike (Tablica 19).

Tablica 19 Usporedba vrijednosti tumorskih markera i parametara upale prije i nakon NI (n=52)

	Prije NI		Nakon NI		p
	(Ref.int)	C1 [Q1-Q3]	C2 [Q1-Q3]		
CRP	0 – 5 mg/L	2,75 [1,10 - 10,80]	2,90 [1,20 – 6,30]		0,259
CEA	0 – 4,70 ng/ml	2,24 [1,23 – 4,21]	2,27 [1,50 – 4,37]		0,101
Ca19-9	0 – 30,9 IJ/ml	10,50 [5,40 – 26,60]	12,80 [6,20 – 24,30]		0,873
NLR^A		22,17 [16,21 - 42,14]	23,61 [16,77 – 41,56]		0,210
TLR^B		122,11 [83,33 – 195,88]	107,83 [83,33 - 185,53]		0,322

NI: Nutritivna intervencija; C1: medijan prije NI; C2: medijan nakon NI; Q1: prvi kvartil; Q3: treći kvartil; A: McNemar test; B: Stuart-Maxwell test; Ref.int: referentni interval; CRP: C reaktivni protein; CEA: karcinomebrionalni antigen; Ca19-9: karbohidratni antigen 19-9; NLR: omjer neutrofilija/limfociti; TLR: omjer trombocita/limfociti

Tablica 20 Analiza tumorskih markera i parametara upale prema referentnim vrijednostima prije i nakon NI (n = 52)

		Prije NI	Nakon NI	p*
		n (%)	n (%)	
CRP (Ref.int: 0 -5)	Unutar Ref.int	29 (64,4)	31 (68,9)	0,774
	Izvan Ref.int	16 (35,6)	14 (31,1)	
CEA (Ref.int: 0 – 4,70)	Unutar Ref.int	40 (76,9)	41 (78,8)	1,000
	Izvan Ref.int	12 (23,1)	11 (21,2)	
Ca19-9 (Ref.int: 0 - 30,9)	Unutar Ref.int	39 (75,0)	44 (84,6)	0,125
	Izvan Ref.int	13 (25,0)	8 (15,4)	
NLR^A	< 5	1 (2,7)	0 (0,0)	-
	≥ 5	36 (97,3)	40 (100)	
		n/a = 15 (28,8)		
TLR^B	< 150	27 (60,0)	30 (68,2)	0,905 ^B
	150 -300	14 (31,1)	12 (27,3)	
	≥ 300	4 (8,9)	2 (4,5)	
		n/a = 12 (23,1)		

NI: Nutritivna intervencija; C: medijan; Q1: prvi kvartil; Q3: treći kvartil; *: Stuart-Maxwell test; Ref.int: referentni interval; CRP: C reaktivni protein; CEA: karcinomebrionalni antigen; Ca19-9: karbohidratni antigen 19-9; NLR: omjer neutrofilija/limfociti; TLR: omjer trombocita/limfociti; n/a: nedostupni podaci

Medijan vrijednosti CRP kao i tumorskih markera CEA, Ca19-9, prije i nakon NI bili su unutar referentnog intervala. Analiza CEA i Ca19-9 i CRP parametara napravljena je i temeljem referentnih vrijednosti. Nakon NI blago se povećao udio ispitanika koji su imali vrijednosti CRP

unutar referentnog intervala (**Tablica 20**), a isto je primijećeno i za CEA, Ca19-9, te za TLR (<150) iako niti jedna promjena nije bila statistički značajna.

Navedeni parametri CEA, Ca19-9, CRP, NLR i TLR predstavljaju dobar prognostički pokazatelj upale u onkoloških bolesnika, a lako su dostupni u rutinskoj kliničkoj praksi (Ying i sur., 2014).

Tumorski marker CEA je onkofetalni tumorski marker, koji je u 60-70 % slučajeva osjetljiv i specifičan za CRC (Vucelić i sur., 2002). Pokazao se najboljim u praćenju poslije-operacijskog tijeka CRC-a i efikasnosti kemoterapije. Povišene vrijednosti mogu se naći i kod kroničnih bolesti poput ciroze jetre, kroničnog bronhitisa i ulceroznog kolitisa. Vrijednosti serumskog CEA iznad 10 ng/mL uglavnom upućuju na malignu bolest, a serumska koncentracija CEA raste tek ako je tumorska masa većeg promjera od 3 cm (Vucelić i sur., 2002). Stoga se preporučuje njegovo kontinuirano praćenje tijekom razdoblja nadzora kako bi se omogućilo ranije otkrivanje metastatske bolesti ali i praćenje odgovora na liječenje (Lakemeyer i sur., 2021). Povišene postoperativne serumske razine CEA (>5 ng/ml, pa čak i >2,35 ng/ml) povezane su s nepovoljnijim ishodima liječenja (Yang i sur., 2013). Smatra se najčešće korištenim serološkim biomarkerom za dijagnostiku i praćenje CRC-a, no njegova osjetljivost i specifičnost za prognostičke svrhe nisu dovoljni (Ming-Sheng i sur., 2022), te se stoga kombinira sa ostalim biokemijskim i hematološkim parametrima, najčešće NLR i TLR.

Ca19-9 je tumorski biljeg koji se primarno koristi u ranom otkrivanju karcinoma gušterače, no može biti povišen i kod drugih malignih bolesti, uključujući CRC, ali i u različitim benignim stanjima. Zbog toga njegova dijagnostička specifičnost nije visoka. U usporedbi s CEA, koji kod bolesnika s CRC-a pokazuje osjetljivost od približno 65 – 74 %, Ca19-9 ima znatno nižu osjetljivost (26 – 48 %), što ograničava njegovu samostalnu kliničku primjenu (Lakemeyer i sur., 2021). Rezultati istraživanja (Lakemeyer i sur., 2021) pokazali su da su bolesnici s vrlo visokim preoperativnim vrijednostima CEA ili Ca19-9 (≥ 200) imali značajno kraće petogodišnje ukupno preživljenje u odnosu na bolesnike s umjereno povišenim (5 - 200) ili normalnim referentnim vrijednostima (CEA < 5 ng/mL i Ca19-9). Najnepovoljniji ishod zabilježen je kod bolesnika s istodobno povišenim vrijednostima oba biljega, što je potvrđeno i multivarijatnom analizom. Sličan trend uočen je i kod preživljenja bez recidiva, gdje je najkraće preživljenje bilo u bolesnika s povišenim CEA i Ca19-9, dok su najbolju prognozu imali oni s urednim vrijednostima oba tumorska biljega (Lakemeyer i sur., 2021).

U **Tablici 20** može se vidjeti da je u odnosu na početak istraživanja, broj ispitanika koji su bili u referentnim vrijednostima, za oba tumorska markera, na kraju istraživanja porastao, kao i da je i medijan početne i konačne vrijednosti (**Tablica 19**) bio unutar referentnih intervala što ide u prilog povoljnijim prognostičkim obilježjima.

CRP poznat je kao glavni nespecifični marker sistemske upale. To je protein akutne faze koji se primarno proizvodi u jetri, i aktivira ga adaptivni imunski sustav kao odgovor na upalu ili oštećenje tkiva (Woo i sur., 2015). Prethodna istraživanja upućuju na to da su povišene razine CRP-a uključene u nastanak raka te da je sistemska upala povezana s lošijim ishodima liječenja, pri čemu su više vrijednosti CRP-a povezane i s lošijim preživljenjem bolesnika s CRC-om (Goyal i sur., 2014; Woo i sur., 2015).

Prema istraživanju Gasparyan i sur. (2019) TLR pokazuje bolju prognostičku vrijednost u predviđanju kliničkih ishoda u bolesnika sa sistemskom upalom u usporedbi s pojedinačnim brojem trombocita ili limfocita. Predoperativno visoke vrijednosti NLR-a, TLR-a i CEA te nizak BMI povezani su s lošijim ukupnim preživljenjem prema univarijantnoj analizi, pri čemu je NLR neovisni prediktor za stadij I–II, a CEA za stadij III–IV CRC-a (Ming-Sheng i sur., 2022). Povišeni NLR i TLR povezani su s kraćim ukupnim preživljenjem u stadiju I i II CRC-a, dok povišeni TLR i CEA upućuju na lošije ukupno preživljenje u stadiju III–IV. Rezultati meta-analize (Dolan i sur., 2017) potvrđuju ove nalaze, pokazujući da su sistemski upalni biomarkeri NLR i TLR značajno povezani s ukupnim i karcinom-specifičnim preživljenjem, pri čemu povišen NLR posebno korelira s lošijim ishodom. U jednom istraživanju (Mekić i sur., 2018) objavljeno je da NLR i TLR mogu ukazivati na bolesnike koji će slabije odgovoriti na liječenje neoadjuvantnom kemoradioterapijom u brojnim vrstama raka, te stoga NLR može imati prognostičku ulogu u ciljanom razvrstavanju bolesnika i planiranju daljnjeg liječenja.

Iako nema standardizirane granične vrijednosti za NLR i TLR, najčešće korištena granična vrijednost u istraživanjima bila je $NLR \geq 5$ što se može smatrati klinički relevantnom granicom za razlikovanje bolesnika s nepovoljnom prognozom, dok su za TLR najčešće ispitivani pragovi u istraživanjima $TLR < 150$; $TLR 150 - 300$ i $TLR \geq 300$ (Dolan i sur., 2017).

Iz **Tablice 20** vidljivo je da je većina ispitanika bila u graničnoj vrijednosti $TLR < 150$, odnosno $NLR \geq 5$. Iz **Tablice 19** vidljivo je da se medijan vrijednosti NLR kreće od 22,17 na početku istraživanja do 23,61 na kraju istraživanja, dok se za TLR uočava smanjenje vrijednosti (sa 122,11 na 107,83).

Kod analize CRP, NLR i TLR u odnosu na prisutnost metastaza, statistički značajna promjena zabilježena je samo za upalni parametar CRP ($p = 0,024$) kod oboljelih koji nisu imali metastaze. Kod ovih ispitanika došlo je do statistički značajnog smanjenja medijana vrijednosti CRP $C_1 = 1,90$ [IQ raspon: 1,05 – 8,65] vs $C_2 = 2,0$ [IQ raspon: 1,00 – 4,30] (**Prilog 6**).

Analizom parametara upale i tumorskih markera u odnosu na stadij bolesti, prije i nakon NI nije primijećena statistički značajna razlika niti za jedan parametar (**Prilog 7**).

Analiza povezanosti pokazala je da promjene BMI-a, opsega struka i WHR-a, kao i tjelesne masti, mišićne mase te visceralne masti, nisu bile statistički značajno povezane s promjenama CRP-a, NLR-a ni TLR-a ($p > 0,05$; **Prilog 8**).

Međutim, retrospektivno istraživanje (Branco i sur., 2023) pokazalo je povezanost nepovoljnog sastava tijela obilježenog manjom mišićnom i/ili većom masnom masom s povišenim vrijednostima TLR-a, što se dovodi u vezu s lošijom prognozom oboljelih od CRC-a. Ovakva nepodudarnost rezultata može se objasniti razlikama u dizajnu istraživanja, karakteristikama ispitanika ili veličini uzorka, ali i činjenicom da su upalni parametri pod utjecajem brojnih kliničkih čimbenika. Stoga su potrebna dodatna istraživanja kako bi se jasnije razjasnila uloga upalnih pokazatelja u odnosu na sastav tijela i prognostički ishod bolesti.

4.5. Prehrambeni obrasci

Karakteristike prehrane ispitanika ($n = 52$) uključujući oralni status i redovitost obroka prikazani su u **Tablici 21**. Većina ispitanika, njih 78,8 % nije bila sklona preskakanju obroka, navedeno je činilo njih 11, među kojima njih osam učestalo (3 do 4 puta tjedno jede redovno), a ostala tri ispitanika redovito pa je njihov broj obroka bio 1 do 2 dnevno. Istraživanja o povezanosti učestalosti obroka i rizika od CRC-a pokazuju nekonzistentne rezultate. Dvije kohortne studije, su utvrdile 28 -38 % smanjenje rizika pri konzumaciji četiri ili više obroka dnevno, dok druge studije ne nalaze značajnu povezanost s incidencijom CRC-a (Mohammad i sur., 2022).

U istraživanju samo pet (9,6 %) ispitanika navelo je da ima problema sa žvakanjem jer nema sve zube, dok njih 47 (90,4 %) nije imalo poteškoća sa žvakanjem zahvaljujući očuvanom zubalu ili korištenju zubne proteze. Ograničenje u žvakanju hrane može imati značajan utjecaj na unos hrane, nedovoljno usitnjavanje hrane te posljedično na probavu, iskoristivost nutrijenata i nutritivni status

oboljelih. To može biti posebno naglašeno kod unosa proteinskih namirnica koje zahtjevaju adekvatno žvakanje (Asaad i sur., 2025), kao što su meso, orašasti plodovi i sjemenke.

Tablica 21 Opće prehrabene navike ispitanika (n = 52)

		Broj ispitanika	%
<i>Broj obroka u danu</i>	do 3	16	30,8
	4	17	32,7
	5 i više	19	36,5
<i>Dešava li Vam se da preskačete obroke?</i>	ne, nikada	41	78,8
	da, često	8	15,4
	da, u pravilu	3	5,8
<i>Jeste li primijetili da Vam neka hrana smeta pa ju izbjegavate?</i>	ne	31	59,6
	da	21	40,4
<i>Da li neku hranu posebno volite i ne možete/ ne želite je se odreći?</i>	ne	30	58,8
	da	21	40,4
	n/a	1	0,8

n/a – bez odgovora

Dvadeset i jedan (40,4 %) ispitanik naveo je da određene namirnice izazivaju tegobe zbog čega ih izbjegava konzumirati (**Tablica 21**). Hrana koju su najčešće izbjegavali su mahunarke, posebno grah, paprika, kiseli kupus, luk, leća te mlijeko i mliječni proizvodi. Ovi nalazi u skladu su sa rezultatima prethodnog istraživanja (Grant i sur., 2011) na oboljelima od CRC-a sa ugrađenom stomom, koje je pokazalo da ispitanici izbjegavaju namirnice koje mogu uzrokovati povećane plinove i brži prolaz sadržaja kroz crijeva te tako ubrzati probavu.

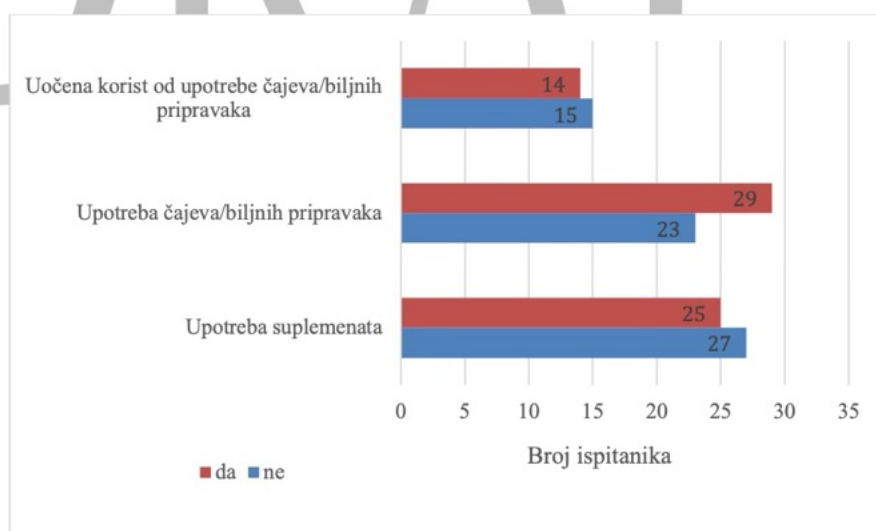
Broj ispitanika koji je naveo da neku hranu posebice voli i ne može je se odreći je bio 21 (41,2 %). To su najčešće bili slatkiši, pečena i pržena hrana te suhomesnati proizvodi.

Upravo naj snažniji dokazi o povezanosti prehrane s povećanim rizikom za CRC odnose se na učestaliju konzumaciju procesiranog crvenog mesa, jednostavnih ugljikohidrata te prehranu bogatu transmastima i kolesterolom, kojima obiluje pržena i pečena hrana, a koja se karakterizira proinformativnim djelovanjem (Mohammad i sur.; 2022, Nguyen i sur., 2021; Norat i sur. 2017). Takav obrazac prehrane povezuje se i s većim rizikom od recidiva bolesti (WCRF, 2025). S druge strane vlakna kojima obiluju namirnice poput graha, mahune, leće, luka i paprike, imaju protektivni učinak u prevenciji CRC-a (Celiberto i sur., 2023). Vlakna ubrzavaju prolazak fekalnog sadržaja kroz kolon smanjujući izloženost epitela potencijalnim karcinogenima, potiču eliminaciju

sterola i metabolita žučnih kiselina povezanih s karcinogenezom, a fermentacijom vlakana nastaju kratkolančane masne kiseline s potencijalnim antitumorskim djelovanjem (Gandomani i sur., 2017; Sawicki i sur., 2021). Navedene namirnice kao što su mahunarke, luk i paprike, pored vlakana sadrže spojeve sa sumporom, glukozinolate koji imaju protektivni učinak na karcinom (Nguyen i sur., 2021).

Kiseli kupus koji su ispitanici u provedenom istraživanju najčešće izbjegavali predstavlja fermentirano povrće koje obiluje vlaknima, prebioticima i probioticima a koji obogaćuju crijevnu mikrobiotu, te kao i druga fermentirana hrana sadrži bioaktivne komponente koje pokazuju antioksidativna i protuupalna svojstva (Sarıkaya i Cömert, 2025)

Nešto više od polovice ispitanika, njih 27 (51,9 %) na prvom susretu koristilo je dodatke prehrani (**Slika 12**) od kojih najčešće B kompleks, vitamin C, vitamin D, imunoglukan, Orthomolimmun, šumeći magnezij, omega 3, a jedan pacijent je naveo da koristi zeolit te ekstrakt gljiva. Čajeve od različitih trava konzumiralo je 29 (55,8 %) ispitanika, od kojih je 14 naveo da osjeća korist za svoje zdravlje. Među biljnim čajevima i kapima, najviše upotrebljavana je kamilica, kopriva, metvica, med s travama, propolis, đumbir, čaj od brusnice, šipak i matična mliječ.



Slika 12 Upotreba dodataka prehrani kod oboljelih od CRC-a (n = 52) na početku istraživanja

Korištenje dodataka prehrani iznimno je često među onkološkim bolesnicima. Procjenjuje se da čak do 90 % bolesnika s karcinomom koristi neki dodatak prehrani. Najčešće je riječ o „samoinicijativno odabranim“ dodacima ili onima odabranima na temelju neprovjerenih internetskih izvora, bez prethodnog savjetovanja sa stručnjakom. Sastojci takvih dodataka mogu stupati u interakcije s primijenjenom terapijom te utjecati na tijek liječenja onkoloških bolesnika (Frenkel i Sierpina, 2014). Posljednjih desetljeća većina onkoloških bolesnika uzima vitamine i minerale s ciljem poboljšanja standardne terapije i/ili smanjenja nepoželjnih nuspojava liječenja, kao i same osnovne bolesti. Stoga je u komplementarnoj onkologiji nužan pažljiv odabir mikronutrijenata, kao i njihova primjena u odgovarajuće vrijeme (Ye i sur., 2023). ESPEN smjernice jasno naglašavaju da se vitamini i minerali osiguravaju u količinama koje su približno jednake preporučenom dnevnom unosu, dok se primjena mikronutrijenata u visokim dozama ne preporučuje u odsutnosti jasno utvrđenih specifičnih deficita (Arends i sur., 2017). Za specifične antioksidativne dodatke prehrani (vitamini C i E, selen) ne postoje dostatni podaci koji bi omogućili procjenu njihove sigurnosti i učinkovitosti kao komplementarne terapije uz standardno onkološko liječenje (Gröber i sur., 2016), s obzirom da antioksidansi mogu interferirati s citotoksičnim učincima kemoterapije i time smanjiti učinkovitost onkološkog liječenja. Iako istraživanje Block i sur. (2007) navodi da ne postoji statistički značajno smanjenje učinkovitosti terapije pri upotrebi dodataka prehrani na bazi antioksidansa tijekom kemoterapije, dodatno indicira da upotreba istih može produžiti preživljenje bolesnika, smanjenjem nuspojava liječenja i poboljšanjem pridržavanja terapije. Međutim, druga istraživanja upućuju na to da antioksidansi mogu smanjiti učinkovitost kemoterapije, potencijalno ublažavajući citotoksične učinke na tumorske stanice (Poljsak i sur., 2018). Smanjena učinkovitost liječenja mogla bi dovesti do povećanja progresije i recidiva bolesti te smanjenja preživljenja (Wieland i sur., 2024).

Opažajne studije u kohortama bolesnika s CRC-om i karcinomom dojke, u kojima je 50–72 % bolesnika samoinicijativno uzimalo multivitaminske pripravke, nisu pokazale ni korisne ni štetne učinke ovih dodataka na toksičnost ili preživljenje (Harvie, 2014). U istraživanju He i sur. (2024) korištenje multivitaminskih dodataka prehrani u umjerenj dozi nakon dijagnoze nemetastatskog CRC-a bilo je povezano s nižom specifičnom smrtnošću i ukupnom smrtnošću, dok je primjena visokih doza bila povezana s višom specifičnom smrtnošću od CRC-a. Primjenom dodataka prehrani, oboljeli od karcinoma žele umanjiti nuspojave, poboljšati kvalitetu života te steći osjećaj automonije i većeg aktivnog sudjelovanja u vlastitom liječenju. Usprkos općenito niskom riziku

od nuspojava, niska razina pouzdanosti većine dostupnih dokaza o upotrebi dodataka prehrani, ograničava mogućnost donošenja čvrstih kliničkih preporuka te je iste potrebno koristiti uz krajnji oprez i strogo individualizirano (Benna-Doyle i sur., 2026).

Kod CRC-a, suplementacija željezom se preporučuje kod apsolutnog nedostatka željeza, a kod funkcionalnog se preporučuje samo za oboljele sa simptomima i niskim razinama feritina u krvi. Budući da oboljeli od CRC-a često imaju problem s apsorpcijom željeza u tankom crijevu, upotrijebiti se može intravenska terapija željezom (Huang i sur., 2023).

4.6. Analiza prehrambenog unosa

Analiza podataka za makronutrijente, dobivenih sFFQ upitnikom prije i nakon NI (n = 52), pokazala je značajne razlike kod energije (p = 0,010), ukupnih proteina (p = 0,012), ukupnih masti (p = 0,019), jednostruko nezasićenih masnih kiselina (p = 0,023), višestruko nezasićenih masnih kiselina (p = 0,001), linolne kiseline (p = 0,008), kolesterola (p = 0,018) i vlakana (p = 0,041) (**Tablica 22**). Kod svih navedenih parametara došlo je do statistički značajnog povećanja nakon NI.

Tablica 22 Analiza podataka makronutrijenata dobivenih sFFQ upitnikom prije i nakon NI (n = 52)

	Prije NI			Nakon NI			p ^A
	C1	Q1	Q3	C2	Q1	Q3	
Voda (g)	716,0	588,0	1058,0	831,0	572,0	1214,0	0,238
Energija (kJ)	5207,0	3075,0	7135,0	7172,0	4955,0	9276,0	0,009
Energija (kcal)	1256,6	743,3	1754,5	1761,6	1206,0	2255,7	0,010
Ukupni proteini (g)	86,1	64,4	117,7	109,2	79,5	136,0	0,012
Bilj. proteini (g)	15,1	8,0	41,9	26,7	18,0	50,5	0,097
Živ. proteini (g)	63,5	44,8	93,0	70,0	54,5	91,4	0,276
Ukupne masti (g)	58,0	36,1	81,9	77,3	55,1	106,2	0,019
Zas. masne kis. (g)	17,7	13,6	28,6	21,8	17,6	36,9	0,074
Jed. nez. mas. kis. (g)	24,0	15,1	40,4	32,1	23,3	44,3	0,023
Viš. nez. mas. kis. (g)	10,5	6,4	19,5	15,5	10,7	26,9	0,001
Lin. kiselina (g)	7,0	4,0	13,0	11,0	7,0	18,0	0,008
Kolesterol (mg)	328,0	208,0	423,0	382,0	225,0	609,0	0,018
Ukupni ugljiko. (g)	83,2	33,5	137,7	111,0	72,3	203,1	0,074
Mono + di (g)	33,0	24,9	70,7	50,3	30,7	92,6	0,092
Polisaharidi (g)	28,5	10,1	73,1	47,6	17,2	100,1	0,148
Vlakna (g)	16,1	7,7	38,3	33,2	18,5	47,3	0,041

NI: Nutritivna intervencija; C1: medijan prije NI; C2: medijan nakon NI; Q1: prvi kvartil; Q3: treći kvartil; A: Wilcoxon Signed Ranks Test; Bilj.proteini: Biljni proteini; Živ.proteini: životinjski proteini; Zas.masne kis.: zasićene masne kiseline; Jed.nez.mas.kis.: jednostruko nezasićene masne kiseline; Viš.nez.mas.kis.: višestruko nezasićene masne kiseline; Lin.kiselina: linolna kiselina; Ukupni ugljiko.: ukupni ugljikohidrati; mono + di: mono i di: monosaharidi i disaharidi

Usporedbom rezultata sFFQ za makronutrijente po spolu, nije utvrđena statistički značajna razlika ni za jedan parametar između muškaraca (n = 38) i žena (n = 36) nakon NI. Prije NI, muškarci i žene razlikovali su se u unosu kolesterola (p = 0,045). Međutim, uspoređujući unos makronutrijenata prije i nakon NI, posebno za žene i muškarce, zabilježeno je povećanje unosa proteina, jednostruko nezasićenih masnih kiselina, višestruko nezasićenih masnih kiselina, linolne kiseline i kolesterola kod žena. Kod muškaraca je statistički značajno povećanje zabilježeno jedino za unos višestruko nezasićenih masnih kiselina (p = 0,020), dok su ostale promjene bile prisutne, ali nisu dosegnule razinu statističke značajnosti (**Tablica 23**).

4. REZULTATI I RASPRAVA

Tablica 23 Usporedba unosa makronutrijenata iz sFFQ upitnika za ženski (n = 36) i muški spol (n = 38) prije i nakon NI (n = 52)

		<i>Prije NI</i>		<i>Nakon NI</i>		<i>p</i> ^A	<i>p</i> ^{B1}	<i>p</i> ^{B2}
		C1 [Q1-Q3]	C2 [Q1-Q3]	C1 [Q1-Q3]	C2 [Q1-Q3]			
<i>Voda (g)</i>	Ž	821,0 [632,0 - 1157,0]	1045,0 [725,0 - 1306,0]	0,179	0,404	0,214		
	M	674,0 [543,0 - 889,0]	644,0 [572,0 - 1093,0]	0,737				
<i>Energija (kJ)</i>	Ž	5698,0 [2985,0 - 6644,0]	7044,0 [4955,0 - 8277,0]	0,049	0,554	0,396		
	M	4795,0 [3625,0 - 8101,0]	7616,0 [5156,0 - 11041,0]	0,065				
<i>Energija (kcal)</i>	Ž	1383,2 [720,6 - 1599,2]	1701,4 [1206,0 - 2004,0]	0,056	0,541	0,396		
	M	1176,8 [868,9 - 1962,7]	1871,8 [1256,6 - 2698,5]	0,061				
<i>Ukupni proteini (g)</i>	Ž	80,2 [58,3 - 110,2]	103,7 [85,1 - 135,3]	0,022	0,357	0,585		
	M	99,5 [67,9 - 117,7]	119,8 [79,5 - 136,3]	0,192				
<i>Bilj. proteini (g)</i>	Ž	14,6 [8,4 - 42,9]	27,9 [19,1 - 42,2]	0,259	0,846	0,651		
	M	15,9 [4,9 - 36]	26,7 [13,9 - 53,5]	0,231				
<i>Živ. proteini (g)</i>	Ž	55,6 [42,1 - 76,9]	66,1 [54,1 - 87,1]	0,076	0,099	0,692		
	M	66,6 [50,8 - 108,1]	70,4 [56 - 94,5]	0,861				
<i>Ukupne masti (g)</i>	Ž	52,0 [31,5 - 72,4]	75,2 [48,8 - 99,7]	0,022	0,273	0,337		
	M	58,5 [37,1 - 116,1]	77,3 [56,8 - 116,5]	0,211				
<i>Zas. masne kis. (g)</i>	Ž	16,6 [12,2 - 23,9]	21,9 [12,9 - 34,6]	0,074	0,165	0,274		
	M	18 [14,8 - 40,6]	21,8 [19,9 - 38,3]	0,326				
<i>Jed. nez. mas. kis. (g)</i>	Ž	21,2 [12,3 - 29,9]	31,0 [20,8 - 41,8]	0,016	0,190	0,327		
	M	24,8 [16,5 - 51,5]	33,6 [23,5 - 54]	0,264				
<i>Viš. nez. mas. kis. (g)</i>	Ž	10,5 [7,3 - 19,5]	15,4 [12,8 - 25,5]	0,014	0,900	0,986		
	M	10,4 [6,4 - 18,8]	16,8 [10,4 - 27,1]	0,020				
<i>Lin. kiselina (g)</i>	Ž	7,0 [5,0 - 14,0]	11 [7,0 - 18,0]	0,042	0,778	0,955		
	M	8,0 [3,0 - 13,0]	11,0 [7,0 - 20,0]	0,078				
<i>Kolesterol (mg)</i>	Ž	272,0 [188,0 - 373,0]	350,0 [225,0 - 695,0]	0,043	0,045	0,749		
	M	392,0 [259,0 - 495,0]	393,0 [285,0 - 585,0]	0,211				
<i>Ukupni ugljiko. (g)</i>	Ž	92,9 [35,9 - 137,7]	123,8 [72,3 - 177,5]	0,265	0,455	0,763		
	M	77,9 [31,3 - 136,3]	107,8 [74,1 - 211,5]	0,128				
<i>Mono + di (g)</i>	Ž	39,5 [24,9 - 71,3]	44,4 [33,5 - 94,2]	0,290	0,318	0,418		
	M	30,8 [26,6 - 49,4]	54,7 [24,1 - 85,6]	0,201				
<i>Polisaharidi (g)</i>	Ž	29,9 [10,2 - 97,2]	55,1 [38,1 - 90,3]	0,346	0,720	0,572		
	M	27,1 [4,2 - 63,7]	41,5 [14,7 - 113,7]	0,276				
<i>Vlakna (g)</i>	Ž	17,5 [8,5 - 36,8]	33,7 [21,7 - 44,5]	0,179	0,554	0,836		
	M	15,9 [6,3 - 38,3]	33,2 [18 - 50,9]	0,104				

NI: nutritivna intervencija; C1: medijan prije NI; C2: medijan nakon NI; Q1: prvi kvartil; Q3: treći kvartil; M: muškarci; Ž: žene; p^A: p vrijednost između spolova prije i nakon NI; A: Wilcoxon Signed Ranks Test; p^{B1}: p vrijednost između spolova prije NI; p^{B2}: p vrijednost između spolova nakon NI; B: Mann Whitney Test; Bilj.proteini: Biljni proteini; Živ.proteini: životinjski proteini; Zas.masne kis.: zasićene masne kiseline; Jed.nez.mas.kis.: jednostruko nezasićene masne kiseline; Viš.nez.mas.kis.: višestruko nezasićene masne kiseline; Lin.kiselina: linolna kiselina; Ukupni ugljiko.: ukupni ugljikohidrati; mono + di: mono i di: monosaharidi i disaharidi

Nutritivna intervencija rezultirala je statistički značajnim povećanjem ukupnog energetskeg unosa (**Tablica 22**). Prije provedbe NI, medijan energetskeg unosa iznosio je 1256 kcal dnevno (IQ: 743 – 1754 kcal), dok je medijan tjelesne mase ispitanika iznosio 73,5 kg (**Tablica 14**). Navedeni energetskegi unos bio je niži od preporuka ESPEN smjernica za onkološke bolesnike (Arends i sur., 2017), koje iznose približno 25–30 kcal/kg tjelesne mase dnevno, odnosno 1837,5 kcal za dobiveni medijan tjelesne mase. Takvi rezultati upućuju na prisutan rizik od nedovoljnog energetskeg unosa i potencijalni rizik od pothranjenosti, no treba uzeti u obzir kako korišteni dijetetički alat (sFFQ) ne obuhvaća sve namirnice što je drugi vjerojatni razlog za uočenu razliku u energetskeg unosu. Nakon provedene NI, medijan energetskeg unosa povećao se za 505 kcal te je iznosio 1761,6 kcal dnevno (IQ: 1206,0 – 2255,7 kcal), dok je medijan tjelesne mase ispitanika iznosio 77,15 kg (**Tablica 14**). Iako ni nakon NI energetskegi unos nije u potpunosti dosežao preporučeni unos od 1928,7 kcal dnevno za navedeni medijan tjelesne mase, zabilježeno povećanje ukazuje na značajno poboljšanje energetskeg unosa i potencijalno smanjenje rizika od pothranjenosti.

Povećanje unosa proteina osobito je važno kod ispitanika oboljelih od CRC-a. Unos proteina iznosio je 86,1 g (IQ: 64,4 – 117,7 g) a nakon NI 109,2 g (IQ: 79,5 – 136,0 g).

Instrument je bio usmjeren pretežno na namirnice životinjskog podrijetla (crveno i procesirano meso, mliječne proizvode), pa većina unosa proteina dolazi kroz životinjske izvore proteina (63,5 g prije NI vs 70,0 g nakon NI), jer su upravo te skupine hrane glavni izvori promatranih nutrijenata, željeza i vitamina B12. Preporuke ESPEN-a su da unos proteina kod onkoloških bolesnika bude minimalno 1 g a idealno da dostigne unos od 1,2 do 2 g/kg tjelesne mase dnevno, posebice ako je prisutna sistemska upala (Arends i sur., 2017). U odnosu na prosječnu tjelesnu masu ispitanika utvrđenu prije nutritivne intervencije, preporučeni unos proteina iznosio bi 87–146 g dnevno. Nakon nutritivne intervencije, zbog povećanja prosječne tjelesne mase ispitanika, preporučeni raspon unosa proteina prema smjericama iznosio bi 92,4–152 g dnevno, pa je unos proteina kod ispitanika bio u preporučenim vrijednostima za ovu kategoriju bolesnika.

Namirnice koje predstavljaju glavne izvore željeza i vitamina B12, istovremeno sadrže i veće količine masti i kolesterola. Iako je nakon NI došlo do porasta unosa ukupnih masti, (58,0 g (IQ:

36,1 – 81,9 g) vs 77,3 g (IQ: 55,1 – 106,2 g)), povećanje jednostruko i višestruko nezasićenih masnih kiselina i linolne kiseline (**Tablica 22**) ukazuje na veću konzumaciju namirnica s ovim izvorima masnoće koje su bile dio sFFQ, kao što su riba, orašasti plodovi, sjemenke (EFSA, 2010). No zabrinjavajuće je da je unos kolesterola iznad preporučenih vrijednosti za kolesterol < 300 mg/dan (EFSA, 2010) i prije (C = 328,0 mg, IQ: 208,0 – 423,0) i nakon NI (C = 382,0 mg, IQ: 225,0 – 609,0) (**Tablica 22**). Povećan unos kolesterola često korelira s većim unosom zasićenih masti, što je tipično za zapadnjački način prehrane. Epidemiološke studije sugeriraju da visok unos kolesterola i zasićenih masti iz životinjskih masnoća korelira s povećanim rizikom za razvoj CRC-a (Järvinen i sur. 2001) i potencijalno nepovoljnijim ishodima bolesti (Xie i sur., 2025). S obzirom da kod unosa zasićenih masnoća nije zabilježena statistički značajna promjena (**Tablica 22**), povećanje kolesterola ne mora nužno ukazivati na nepovoljne prehrambene promjene, već može biti posljedica povećanog unosa nutritivno vrijednih namirnica životinjskog podrijetla koje su istodobno važni izvori željeza i vitamina B12.

Medijan unosa ugljikohidrata na početku istraživanja (C = 83,2 g; IQ: 33,5–137,7 g) kao i na njegovu završetku (C = 111,0 g; IQ: 72,3 – 203,1 g) nije dosezao preporučeni raspon 45–60 % ukupnog energetskeg unosa (Agostoni i sur., 2010). Međutim, navedene rezultate potrebno je interpretirati s oprezom zbog specifičnosti korištenog sFFQ upitnika koji je primarno bio usmjeren na namirnice bogate vitaminom B12 i željezom, dok su ostale skupine namirnica, osobito one bogate ugljikohidratima, bile slabije zastupljene. Slijedom toga, njihov doprinos ukupnom unosu ugljikohidrata je podcijenjen, što objašnjava relativno nizak udio ugljikohidrata u ukupnoj energetskeg raspodjeli. Stoga raspodjelu makronutrijenata treba tumačiti u kontekstu metodoloških ograničenja primijenjenog upitnika.

Ipak, budući da je sFFQ uključivao određeni broj namirnica biljnog podrijetla (zobene pahuljice, žitarice, orašaste plodove, sjemenke, mahunarke, zeleno lisnato povrće, sušeno voće i gljive), omogućena je procjena približnog unosa prehrambenih vlakana. S obzirom na to da instrument ne obuhvaća sve potencijalne izvore vlakana niti detaljno razlikuje cjelovite od rafiniranih proizvoda, dobiveni rezultati predstavljaju okvirnu procjenu. Utvrđena je statistički značajna razlika ($p = 0,041$) u unosu vlakana prije i nakon intervencije (**Tablica 22**). Medijan unosa prije intervencije iznosio je 16,1 g (IQ: 7,7 – 38,3 g) g, dok je nakon intervencije porastao na 33,2 g (IQ: 18,5 – 47,3 g). Prije intervencije unos nije dosezao preporučene vrijednosti, dok je nakon intervencije premašio preporučenih 25 g dnevno, što ima značajnu kliničku relevantnost s obzirom na poznatu

ulogu vlakana u regulaciji crijevne funkcije i modulaciju upalnih procesa povezanih s progresijom CRC-a (Celiberto i sur., 2023). Vlakna ubrzavaju prolaz fekalnog sadržaja kroz kolon, smanjuju izloženost crijevne sluznice potencijalnim karcinogenima, potiču raznolikost crijevne mikrobiote te fermentacijom u debelom crijevu dovode do stvaranja kratkolančanih masnih kiselina, osobito butirata. Butirat predstavlja glavni izvor energije za kolonocite, a istodobno potiče apoptozu i inhibira proliferaciju tumorskih stanica (Song i sur. 2015). U nedostatku dokaza o štetnim posljedicama povišenog unosa vlakana, opravdano je preporučiti prehranu bogatu vlaknima, osobito zbog njezina povoljnog učinka i na druge zdravstvene ishode (Song i sur. 2015).

Zabilježene promjene u karakteristikama prehrane, unatoč metodološkim ograničenjima korištenog dijetetičkog alata ukazuju na poboljšanje nutritivnog statusa i prevenciju malnutricije provedenom NI.

Unatoč izraženijim promjenama među ženama, usporedba između muškaraca i žena nije pokazala značajne razlike u većini analiziranih nutrijenata ni prije ni nakon NI. Iznimka je bio unos kolesterola prije intervencije, koji je bio značajno viši kod muškaraca, u odnosu na žene (392 mg za muškarce vs 272 mg za žene) ($p = 0,045$), dok nakon intervencije ta razlika više nije bila prisutna (393 mg vs 350 mg). Povećanje unosa nezasićenih masnih kiselina kod žena, može ukazivati na kvalitativno poboljšanje prehrane i veću zastupljenost prehrambeno poželjnih izvora masti poput orašastih plodova i ribe.

Razlike između muškaraca i žena u prehranbenom unosu i statistički značajnoj razlici prije i nakon NI mogu se objasniti kroz više uglova. Naime, žene su na početku istraživanja imale niži unos nutrijenata, što je zabilježeno kao statistički mjerljiv porast nakon intervencije. S druge strane, muškarci su promatrajući medijane vrijednosti i interkvartilne raspone (**Tablica 23**) pokazali stabilnije prehrambene obrasce. Žene vrlo često preciznije i detaljnije prijavljuju konzumaciju namirnica s obzirom da su tradicionalno u BiH zadužene za pripremu obroka, što može utjecati na konačne rezultate. U radu Wardle i sur. (2024) se navodi da žene općenito pokazuju veću zdravstvenu osviještenost, češće traže informacije o prehrani te su sklonije usvajanju preporuka vezanih uz promjene životnog stila.

Analiza podataka za minerale, dobivenih sFFQ upitnikom prije i nakon NI oboljelih ($n = 52$), pokazala je statistički značajne razlike kod unosa kalcija ($p = 0,012$), fosfora ($p = 0,012$), željeza ($p = 0,009$) i bakra ($p = 0,009$). Kod svih navedenih parametara došlo je do statistički značajnog povećanja nakon NI.

Tablica 24 Analiza podataka minerala dobivenih sFFQ upitnikom prije i nakon NI (n = 52)

	<i>RDA</i>	<i>Prije NI</i>			<i>Nakon NI</i>			<i>p</i> ^A
		<i>C1</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>C2</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	
<i>Na (mg)</i>	2000	1915,7	1202,5	2412,5	2164,5	1475,1	2752,9	0,198
<i>K (mg)</i>	3500	3168,0	2068,8	4592,9	4727,9	2934,0	6343,2	0,052
<i>Ca (mg)</i>	750	865,5	592,6	1016,3	989,2	732,8	1228,9	0,012
<i>Mg (mg)</i>	350	213,7	152,1	281,8	287,6	173,2	410,8	0,084
<i>P (mg)</i>	550	1451,7	845,9	1845,2	1749,9	1240,8	2169,1	0,012
<i>Fe (mg)</i>	11	14,0	7,4	19,6	18,0	12,4	27,1	0,009
<i>Zn (mg)</i>	6,2-10,2	4,6	2,4	7,1	6,7	3,8	9,6	0,051
<i>Cu (mg)</i>	5	0,9	0,4	2,0	1,9	0,9	3,8	0,009

RDA: preporučeni unos; *NI*: nutritivna intervencija; *C1*: medijan prije NI; *C2*: medijan nakon NI; *Q1*: prvi kvartil; *Q3*: treći kvartil; *A*: Wilcoxon Signed Ranks Test

Analiza unosa minerala prema spolu nije pokazala razlike u odgovoru na NI između žena i muškaraca oboljelih od CRC. No, promatrajući zasebno muškarce i žene, zabilježeno je statistički značajno povećanje unosa minerala kalcija ($p = 0,035$) i fosfora ($p = 0,005$) kod žena nakon NI (Tablica 25), dok je kod muškaraca zabilježeno statistički značajno povećanje unosa željeza ($p = 0,037$) i bakra ($0,037$) nakon NI.

Tablica 25 Usporedba unosa minerala iz sFFQ upitnika za ženski (n = 36) i muški spol (n = 38), prije i nakon NI (n = 52)

Mineral		Prije NI		Nakon NI		p ^A	p ^{B1}	p ^{B2}
		C1 [Q1-Q3]	C2 [Q1-Q3]	C1 [Q1-Q3]	C2 [Q1-Q3]			
Na (mg)	Ž	1522,4 [1137,3 - 2904,2]	2230,8 [1475,1 - 2905,4]	0,253	0,467	0,451		
	M	2073,2 [1286,1 - 2363,8]	2131,6 [1510,4 - 2580,2]	0,600				
K (mg)	Ž	2963,7 [2131,8 - 4592,9]	5173 [3205,9 - 6291,8]	0,199	0,869	0,522		
	M	3211,4 [1855,4 - 4254,5]	4110,6 [2621,5 - 6426,1]	0,158				
Ca (mg)	Ž	932,9 [594,0 - 1052,2]	1089,5 [784,9 - 1272,7]	0,040	0,367	0,097		
	M	751,6 [592,6 - 960,5]	915,5 [732,8 - 1191,1]	0,166				
Mg (mg)	Ž	202,2 [156,3 - 298,5]	310,6 [226,1 - 410,8]	0,137	0,869	0,486		
	M	227,2 [130,0 - 271,3]	263,6 [155,0 - 370,9]	0,339				
P (mg)	Ž	1429,8 [845,9 - 1740,4]	1725,4 [1279,9 - 2132,3]	0,028	0,635	0,940		
	M	1517,1 [938,3 - 1845,2]	1757,6 [1202,4 - 2256,5]	0,201				
Fe (mg)	Ž	11,2 [7,6 - 18,8]	17,5 [12,6 - 24,8]	0,097	0,749	0,665		
	M	14,1 [6,7 - 19,9]	19,5 [11,5 - 31,4]	0,037				
Zn (mg)	Ž	4,4 [2,4 - 6,8]	6,7 [5,0 - 8,3]	0,179	0,742	0,940		
	M	5,0 [2,4 - 7,1]	6,7 [3,7 - 10,5]	0,128				
Cu (mg)	Ž	0,6 [0,4 - 1,6]	1,8 [1,0 - 3,3]	0,097	0,337	0,985		
	M	1,1 [0,5 - 2,4]	1,9 [0,8 - 4,5]	0,037				

NI: nutritivna intervencija; C1: medijan prije NI; C2: medijan nakon NI; Q1: prvi kvartil; Q3: treći kvartil; M: muškarci; Ž: žene; p^A: p vrijednost između spolova prije i nakon NI; A: Wilcoxon Signed Ranks Test; p^{B1}: p vrijednost između spolova prije NI; p^{B2}: p vrijednost između spolova nakon NI; B: Mann Whitney Test;

Za minerale, statistički značajna razlika pokazala je povećanje za kalcij, željezo, fosfor i bakar nakon NI (**Tablica 25**), a upravo crveno i procesirano meso te mliječni proizvodi obiluju najviše ovim mineralima (Givens, 2018). Zabilježeno povećanje unosa navedenih minerala može se povezati s većim unosom namirnica životinjskog podrijetla, osobito crvenog i procesiranog mesa te mliječnih proizvoda, koji predstavljaju važne prehrambene izvore navedenih minerala. Upravo je crveno meso posebno bogato hem-željezom, cinkom, fosforom i bakrom, pogotovo kada je riječ o iznutricama, dok su mliječni proizvodi dobar izvora fosfora uz kalcij.

Važno je naglasiti kako je većina istraživanja o unosu minerala primarno usmjerena na procjenu rizika nastanka CRC-a, dok su istraživanja o utjecaju minerala na progresiju bolesti ili uspješnost liječenja ograničeni ili nedostatni.

Navedeni minerali, željezo, cink, fosfor, bakar održavaju normalne fiziološke funkcije i imaju važnu ulogu u replikaciji DNA, funkciji imunološkog sustava i proizvodnji energije (Li i sur., 2024).

Zabilježeno povećanje unosa željeza (**Tablica 24**) može imati kliničku važnost u populaciji bolesnika s CRC-om, s obzirom na visoku prevalenciju anemije uzrokovane kemoterapijom i radioterapijom, zbog smanjenja broja eritrocita, i upalnim mehanizmima same maligne bolesti (El Brihi i Pathak, 2024; Schwartz, 2007). Adekvatan unos željeza može doprinijeti očuvanju hemoglobina i funkcionalnog statusa tijekom liječenja. Iz biokemijskih parametara (**Tablica 18**) primjećuje se povećanje željeza u serumu, a medijani drugih parametara anemije (hemoglobin, MCV, MCH) ostaju unutar referentnog intervala, što implicira da je povećanje željeza hranom zaista imalo učinak na sprječavanje anemije kod promatranih ispitanika. Međutim, budući da sFFQ bio usmjeren pretežno na namirnice životinjskog podrijetla (crveno i procesirano meso, mliječne proizvode) dugoročne implikacije takvog obrasca prehrane treba razmotriti i u kontekstu prethodno spomenute povezanosti hem željeza i karcinogeneze CRC-a. Rizik od CRC-a snažno je povezan s prehranom bogatom crvenim mesom (govedina, svinjetina, janjetina) koje sadrži željezo-porfirinski pigment hem, kojeg velika većina dospijeva u debelo crijevo. Hem potiče stvaranje N-nitrozo spojeva i reaktivnih kisikovih vrsta te doprinosi oštećenju DNA i upalnim procesima u kolorektalnoj sluznici (Huang i sur., 2023). Prethodna istraživanja na oboljelima od CRC-a, ukazuju na pozitivnu povezanost između smrtnosti od svih uzroka i unosa crvenog i prerađenog mesa (Schwingshackl i sur., 2017). Rezultati meta-analize (Hoang i sur., 2020) ne ukazuju na njegovu značajnu povezanost sa smrtnošću, ali naglašavaju povećani rizik povezan s grilanom hranom, što sugerira da bi način termičke obrade mogao imati važniju ulogu u prognozi bolesti od samog unosa mesa. Imajući na umu tradicionalni način pripreme mesa u Hercegovini kuhanjem uz različito povrće, konačni zaključak zahtijevao bi dodatno istraživanje povezanosti specifičnog obrasca pripreme hrane sa ukupnim preživljenjem ili povećanom smrtnosti.

Velika Europska kohortna studija (Aglago i sur., 2023) te novija PLCO studija (eng. *The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial*) (Li i sur., 2024) nisu pronašle statistički značajnu povezanost između ukupnog unosa željeza i rizika od CRC-a, no Li i sur. (2024) u svom istraživanju napominju da bi razlike u rezultatima mogle biti posljedica različitog udjela prehrambenog i unosa željeza kroz dodatke prehrani. Li i sur. (2024) navode kako je povezanost izražena kod unosa željeza iznad 31,72 mg na dan.

Promatrajući vrijednosti u **Tablici 24** zabilježen je unos željeza veći od preporučenih vrijednosti od 6 mg (EFSA, 2010) na dan, i to 14,0 mg (IQ: 7,4 – 19,6) prije i 18,0 mg (IQ: 12,4 – 27,1) nakon NI, što je i dalje niže od količine koju navode Li i sur. (2024). Iako je željezo važno za brojne fiziološke procese, pretjerani unos željeza može biti problematičan kod onkogenih procesa. Na staničnoj razini veća dostupnost željeza, osobito hem oblika, a dodatno uz potencijalno snižen unos kalcija, može potaknuti stvaranje reaktivnih kisikovih spojeva, oksidativni stres i proliferaciju tumorskih stanica, što potencijalno može doprinijeti progresiji i rekurencije bolesti i nepovoljnijim ishodima (Chua i sur., 2010). Pokazano je da primjena željeza potiče rast tumorskih stanica, dok se njihov rast može usporiti ograničenjem unosa željeza prehranom ili primjenom kelatora željeza. Smatra se da genetske promjene, kontinuirana aktivacija signalnih puteva stanične proliferacije posredovana reaktivnim kisikovim spojevima i kronična upala sinergistički potiču displaziju i karcinogenezu. Unatoč tome, mehanistička povezanost između željeza, oksidativnog stresa, upale i kolorektalne karcinogeneze još uvijek nije u potpunosti razjašnjena (Chua i sur., 2010).

Povezanost unosa bakra i CRC-a nije u potpunosti jasna (Li i sur., 2024, Muñoz-Bravo i sur., 2025). Objedinjeni rezultat meta-analize (Muñoz-Bravo i sur., 2025) pokazao je da bolesnici s CRC-om imaju niži prehrambeni unos bakra u usporedbi s kontrolama, a za unos bakra hranom nije pronađena jasna povezanost s rizikom od CRC-a. Više istraživanja bavilo se omjerom bakar/cink, gdje je taj omjer bio značajno viši kod bolesnika s CRC-om u odnosu na kontrole (Muñoz-Bravo i sur., 2025). PLCO studija (Li i sur., 2024) pokazala je da je rizik od razvoja CRC-a najniži kod unosa većeg od 3,2 mg na dan. Adekvatan unos iznosi 5 mg na dan (EFSA, 2010) a promatrajući vrijednosti iz **Tablice 24** vrijednost medijana unosa prije NI je ispod adekvatnog unosa točnije 0,9 mg (IQ: 0,4 – 2,0) dok je nakon NI iznad 1,9 mg (IQ: 0,9 – 3,8). Bakar u prehrani uglavnom dolazi iz iznutrica (posebno jetre), kamenica, cjelovitih žitarica i orašastih plodova (Muñoz-Bravo i sur., 2025).

Povezanost prehrambenog unosa fosfora i CRC-a nije dovoljno istražena. Fosfor je ključna komponenta adenzin-trifosfata (ATP). Istraživanje Smolanka i sur. (2022) na malom uzorku (n = 11) oboljelih sa infiltrativnim CRC-om pokazala je da povećana potrošnja fosfora u energetskom metabolizmu za sintezu ATP-a može narušiti ravnotežu u eritrocitima i limfocitima kod bolesnika s infiltrativnim CRC-om, što potencijalno odražava sistemski metabolički stres prisutan u malignim bolestima (Smolanka i sur., 2022). Francuska prospektivna E3N-EPIC studija (Kesse i

sur. 2005) pokazuje da viši unos fosfora može biti povezan sa smanjenim rizikom od kolorektalnih adenoma, predkanceroznog stadija CRC-a. Međutim, u promatranoj populaciji E3N-EPIC studije kalcij i fosfor bili su snažno međusobno povezani, što otežava izdvajanje neovisnog učinka svakog od tih minerala. Uočeni zaštitni učinak fosfora mogao bi djelomično biti posljedica utjecaja kalcija, ali moguće je i obrnuto (Kesse i sur. 2005).

U ovom istraživanju (**Tablica 24**) medijan unosa fosfora prije NI iznosio je 1451,7 mg (IQ: 845,9 – 1845,2) a nakon NI 1749,9 (IQ: 1240,8 – 2169,1), što značajno nadilazi adekvatan unos koji iznosi 550 mg na dan (EFSA, 2010). S obzirom da ne postoje zaključci prethodnih kliničkih istraživanja o povezanosti unosa fosfora i rizika od CRC-a, dobivene rezultate potrebno je tumačiti s oprezom, uzimajući u obzir moguće međudjelovanje s drugim nutrijentima, osobito kalcijem, te potrebu za dodatnim istraživanjima koja bi razjasnila njegovu neovisnu ulogu u karcinogenezi.

Iz **Tablice 24** je vidljivo da je medijan unosa kalcija u ispitivanoj populaciji bio 865,5 mg prije NI i 989,2 mg nakon intervencije, što je unutar preporučenog unosa koji iznosi 750 mg (EFSA, 2010). Rezultati starije prospektivne kohortne studije (Garland i sur., 1985) s 19 godina praćenja pokazali su niži rizik od CRC-a kod osoba u najvišem u odnosu na najniži kvartil unosa kalcija. Iako kasnija studija, Women's Health Initiative, nije potvrdila smanjenje rizika od CRC-a pri suplementaciji kalcijem i vitaminom D, kao moguće objašnjenje navodi se postojanje tzv. praga učinka, pri čemu dodatni unos kalcija ne donosi korist u populaciji koja već ima adekvatan unos (Song i sur., 2015). U kohortnim istraživanjima pokazano je da unos kalcija 700–1000 mg dnevno ima vrlo ograničen dodatni učinak na smanjenje rizika od razvoja CRC-a, te je najveće smanjenje rizika opaženo pri unosu od 500–800 g/dan (Song i sur., 2015).

S obzirom na korišteni dijetetički alat, najveći izvor kalcija bili su mliječni proizvodi. Međutim, istraživanja pokazuju da pored kalcija, i drugi sastojci mliječnih proizvoda poput konjugirane linolne kiseline i maslačne kiseline (butirata) imaju antineoplastično djelovanje. Ujedno, bakterije mliječnih kiselina prisutne u fermentiranim mliječnim proizvodima, mogu povoljno utjecati na sastav i aktivnost crijevne mikrobiote, smanjiti apsorpciju štetnih spojeva nastalih termičkom obradom hrane, inaktivirati potencijalne crijevne karcinogene te ublažiti upalne procese u crijevu (Song i sur., 2015).

Analiza podataka za vitamine, dobivenih sFFQ upitnikom prije i nakon NI oboljelih (n = 52), pokazala je statistički značajne razlike kod vitamina A (p = 0,040) te vitamina B skupine: B1 (p =

0,033), B2 ($p = 0,039$), B3 ($p = 0,023$) i B12 ($p = 0,004$). Kod svih navedenih parametara došlo je do statistički značajnog povećanja nakon NI.

Tablica 26 Analiza podataka vitamina dobivenih sFFQ upitnikom prije i nakon NI ($n = 52$)

Vitamin	RDA	Prije NI			Nakon NI			p^A
		C1	Q1	Q3	C2	Q1	Q3	
Retinol (μg)		69,5	26,6	163,7	72,4	40,9	1769,3	0,502
Karoteni (μg)		2733,7	1026,3	10899,5	3884,5	1661,0	9542,5	0,208
A (μg)	540	797,3	377,4	2198,8	1306,4	588,0	3755,2	0,040
E (mg)	11	0	0	0	0	0	0	0,608
B1	1,1	0,7	0,4	1,1	1,1	0,6	1,5	0,033
B2 (mg)	1,3	1,2	0,9	1,5	1,5	1,0	2,0	0,039
B3 (mg)	13,2 -14,4	13,2	9,1	18,5	18,0	11,9	26,7	0,023
B6 (mg)	1,6	1,0	0,6	1,5	1,3	1,0	1,8	0,104
B12 (μg)	4	3,7	2,4	8,9	6,6	3,1	10,2	0,004
C (mg)	80	46,3	13,7	96,5	65,4	31,8	129,4	0,223

RDA: preporučeni dnevni unos; NI: nutritivna intervencija; C1: medijan prije NI; C2: medijan nakon NI; Q1: prvi kvartil; Q3: treći kvartil; A: Wilcoxon Signed Ranks Test

Unos vitamina ne razlikuje se s obzirom na spol. Slično kao i za minerale, statistički značajna razlika zabilježena je za povećanje unosa vitamina B3 i B12, nakon NI kod žena u odnosu na početak istraživanja (**Tablica 27**).

Nakon NI u ispitivanom uzorku zabilježen je statistički značajan porast unosa većine vitamina B skupine (B1, B2, B3 i B12) (**Tablica 26**), što ukazuje na učinkovitost provedene intervencije u poboljšanju njihova unosa. Prije NI, medijan unosa svih vitamina B skupine bio je niži od preporučenih vrijednosti, dok su nakon NI za gotovo sve vitamine B skupine zabilježene medijan vrijednosti unosa iznad preporučenih razina za oba spola, izuzev vitamina B6 (**Tablice 26 i 27**).

Tablica 27 Usporedba unosa vitamina iz sFFQ upitnika za ženski (n = 36) i muški spol (n = 38) prije i nakon NI (n = 52)

Vitamin		Prije NI		Nakon NI		
		C1 [Q1-Q3]	C2 [Q1-Q3]	p ^A	p ^{B1}	p ^{B2}
Retinol (μg)	Ž	74,8 [26,2 - 95,6]	75,3 [28,7 - 132,4]	0,493	0,352	0,624
	M	66,6 [26,6 - 751]	66,7 [46 - 1845,4]	0,716		
Karoteni (μg)	Ž	3677,1 [1893,4 - 10899,5]	4308,0 [2381 - 14470,3]	0,189	0,421	0,207
	M	2296,8 [1011,4 - 3838,3]	3653,8 [1330,6 - 6010,6]	0,638		
A (μg)	Ž	727,2 [475,2 - 1977]	1419,8 [642,8 - 2961,9]	0,067	0,503	0,836
	M	1285,4 [377,4 - 2346,2]	1251,1 [506,3 - 3979,6]	0,300		
E (mg)	Ž	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	0,733	0,618	0,153
	M	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	1,000		
B1 (mg)	Ž	0,7 [0,5 - 1,2]	1 [0,6 - 1,2]	0,191	0,961	0,497
	M	0,8 [0,4 - 1,1]	1,1 [0,6 - 1,7]	0,081		
B2 (mg)	Ž	1,2 [1 - 1,4]	1,6 [1,1 - 1,8]	0,119	0,528	0,947
	M	1,2 [0,8 - 1,6]	1,5 [0,9 - 2]	0,253		
B3 (mg)	Ž	11,8 [9,1 - 17,4]	17 [11,9 - 22,7]	0,043	0,352	0,792
	M	13,8 [9,8 - 24,6]	19,6 [12,2 - 26,7]	0,253		
B6 (mg)	Ž	0,9 [0,7 - 1,5]	1,3 [1,1 - 1,8]	0,123	0,594	0,865
	M	1,1 [0,6 - 1,5]	1,3 [0,8 - 2,1]	0,493		
B12 (μg)	Ž	3,5 [2,4 - 4,8]	6,3 [3,1 - 9,9]	0,013	0,118	0,585
	M	4,5 [2,8 - 12,1]	7,0 [3,2 - 14,1]	0,093		
C (mg)	Ž	63,3 [23,4 - 95,2]	78,1 [41,7 - 121,9]	0,346	0,541	0,376
	M	30,8 [13,2 - 96,5]	45,3 [27,4 - 134,4]	0,382		

NI: nutritivna intervencija; C1: medijan prije NI; C2: medijan nakon NI; Q1: prvi kvartil; Q3: treći kvartil; Ž: ženski spol; M: muški spol; p^A: p vrijednost između spolova prije i nakon NI; A: Wilcoxon Signed Ranks Test; p^{B1}: p vrijednost između spolova prije NI; p^{B2}: p vrijednost između spolova nakon NI; B: Mann Whitney Test;

Za vitamin B1 (tiamin) primjećuje se niži unos prije i nakon NI za oba spola od preporučenog unosa 1,1 mg (EFSA, 2016), dok su nakon NI žene i dalje imale manji medijan unosa od preporučenog za razliku od muškaraca (**Tablica 27**)

Medijan unosa vitamina B2 (riboflavin) prije NI bio je manji od preporučenog unosa 1,3 mg (EFSA, 2017) za oba spola, a nakon NI medijan vrijednosti unosa je bio iznad preporučenog i za muškarce i za žene.

Unos vitamina B3 (niacin) razlikuje se s obzirom na spol. Preporučeni unos za žene iznosi 14,4 mg/dan dok je za muškarce 13,2 mg/dan (EFSA 2014). Iz **Tablice 27** vidljivo je da su žene prije NI imali unos niži od preporučenog za razliku od unosa nakon intervencije, dok je kod muškaraca zabilježen medijan unosa iznad preporučenih vrijednosti i prije i nakon intervencije.

Za vitamin B6 (piridoksin) preporučeni unos za većinu populacije iznosi 1,6 mg (EFSA, 2023), pa je u provedenom istraživanju zabilježen manji unos od preporučenog prije NI za oba spola (**Tablica 26 i 27**) dok je nakon NI medijan unosa bio iznad preporučene vrijednosti.

Medijan unosa vitamina B12 kod žena je prije NI bio ispod preporučenih vrijednosti od 4 µg (EFSA, 2015) za razliku od medijana unosa nakon NI dok je kod muškaraca zabilježen medijan unosa iznad preporučenog i prije i nakon NI. Za razliku od drugih mikronutrijenata, meso je glavni izvor vitamina B12 (Mayasari i sur., 2023), pa ukazuje na povećan unos ove kategorije namirnica kod muškog spola i prije i nakon NI.

Svaki pojedini vitamin B skupine sudjeluje u specifičnim biokemijskim reakcijama. Riboflavin (B2), piridoksin (B6) i kobalamin (B12), kao i metionin, ključni su za metilaciju DNA, njezinu sintezu, stabilnost i popravak (Song i sur., 2015). Ovi mikronutrijenti su donori metilnih skupina i kofaktori u tim procesima. Metilacija DNA predstavlja epigenetski mehanizam ključan za regulaciju transkripcije gena, no njezini poremećaji zabilježeni su u brojnim zloćudnim bolestima, uključujući CRC. Prehrambeni unos nutrijenata i bioaktivnih sastojaka hrane stoga je važan okolišni čimbenik koji može utjecati na obrasce metilacije DNA (Mahmoud i Ali, 2019). Vitamini B skupine osim svojih osnovnih fizioloških funkcija, sudjeluju i u metaboličkim procesima važnima za razvoj tumora, poput glikolize (Warburgov učinak), funkcije mitohondrija i sinteze nukleotida. Njihov nedostatan unos povezan je s različitim zdravstvenim komplikacijama kao što su neurološki poremećaji, anemije i kožne bolesti (Frost i sur., 2025). Osim toga, mogu narušiti procese poput popravka DNA i imunološke regulacije, što dovodi do genomske nestabilnosti i povećane osjetljivosti na razvoj raka pa adekvatan unos vitamina B skupine može smanjiti rizik od razvoja i progresije raka. S druge strane, prekomjerna suplementacija, osobito vitaminima B9 (folna kiselina), B12 i B6, povezana je s ubrzanim rastom tumora u pojedinim vrstama raka, uključujući i kolorektalni, što naglašava važnost održavanja uravnoteženog unosa vitamina i pravodobnog prepoznavanja njihovih deficita u očuvanju zdravlja (Frost i sur., 2025).

Izvori vitamina B1 su cjelovite žitarice, te namirnice životinjskog podrijetla, meso, jaja, riba i mliječni proizvodi. B1 može pridonijeti rastu tumora poticanjem glikolize, pentoza-fosfatnog puta

i mitohondrijske aktivnosti, čime se povećava stvaranje ATP-a, NADPH-a i biosintetskih prekursora nužnih za brzu diobu tumorskih stanica. Suprotno tome, njegov manjak može izazvati metabolički stres i oksidativna oštećenja DNA, što u određenim uvjetima može ograničiti tumorski rast. Iako je dostatan unos tiamina prehranom ključan za normalno funkcioniranje organizma, pretjerana suplementacija može nepovoljno utjecati na tijek bolesti kod pojedinih bolesnika, stoga je u onkološkom liječenju potreban individualizirani i oprezan pristup (Frost i sur., 2025).

Vitamin B2 nalazimo prvenstveno u mlijeku i mliječnim proizvodima. Poput tiamina, i nedostatan i prekomjeran unos riboflavina može utjecati na rizik od razvoja raka, pri čemu učinak ovisi o vrsti tumora i zahvaćenom organu. Vitamin B2 posjeduje protuupalna svojstva koja mogu imati korisnu ulogu u onkološkoj terapiji. On regulira razinu reaktivnih kisikovih vrsta (ROS), potiče apoptozu i smanjuje upalu, čime može inhibirati rast tumora te pojačati djelovanje lijekova poput cisplatina i gemcitabina. Njegova fotosenzitivna svojstva dodatno povećavaju potencijal antitumorskog djelovanja (Frost i sur., 2025). Zbog toga novija istraživanja sugeriraju da bi vitamin B2 mogao imati dodatnu ulogu u cilju povećanja učinkovitosti antitumorskih lijekova, iako su potrebna dodatna istraživanja kako bi se razjasnili njegovi samostalni učinci u prevenciji i liječenju raka. Epidemiološki podaci, međutim, pokazuju heterogene rezultate (Frost i sur., 2025). U korejskoj populacijskoj studiji Gunathilake i sur. (2024) utvrdili su da je viši unos vitamina B2 povezan sa smanjenim rizikom od CRC-a, osobito kod muškaraca homozigotnih za glavne alele polimorfizama MTRR rs1801394 i MTR rs1805087. U velikoj kineskoj studiji na CRC-u predijagnostički prehrambeni unos vitamina B2 i B6 bio je značajno povezan s preživljenjem kod oboljelih od CRC-a (Li i sur., 2025).

S druge strane, Ma i sur. (2023) izvijestili su da su više serumske koncentracije vitamina B2 povezane i s povećanim rizikom od CRC-a. Ovi oprečni nalazi upućuju na složenu i kontekstualno ovisnu ulogu vitamina B2 u karcinogenezi.

Vitamin B3 uglavnom potječe od nikotinske kiseline, nikotinamida i triptofana. Ove molekule su potrebne za nekoliko metaboličkih putova, uključujući glikolizu, Krebsov ciklus, oksidativnu fosforilaciju. Istraživanje je pokazalo da niacin sprječava TRAIL-induciranu apoptozu stanica ljudskog raka debelog crijeva aktiviranjem autofagijskog toka. U kombinaciji s kemoterapijskim lijekovima, povećava ukupno preživljenje i učinkovitost liječenja (Frost i sur., 2025). U NHANES retrospektivnoj kohortnoj studiji koje su proveli Ying i sur. (2022) veći prehrambeni unos vitamina

B3 bio je povezan s poboljšanim stopama preživljenja i smanjenom smrtnosti kod pacijenata oboljelih od raka.

Vitamin B6 predstavlja koenzim u metabolizmu folata za koji je zabilježena povezanost s CRC-om (Theodoratou i sur., 2008). Vitamin B6 je kofaktor u nekoliko enzimskih reakcija uključenih u metabolizam aminokiselina, glikolizu, glukoneogenezu, glikogenezu te imunološki odgovor. Nedostatak vitamina B6 može uzrokovati niz zdravstvenih stanja uključujući sideroblastičnu anemiju, perifernu neuropatiju, seboreični dermatitis a navodi se njegova povezanost i sa sarkopenijom (Frost i sur., 2025). Također, može potaknuti i oštećenje DNK i tumorogenezu. S druge strane, vitamin B6 povezan je i s smanjenim rizikom od razvoja i proliferacije različitih tipova raka (Frost i sur., 2025). Meta-analiza (Mocellin i sur. 2017) 121 studije, koja je pratila prehrambeni unos vitamina B6 kod 1.959.417 osoba, uključujući 98.975 slučajeva raka, pokazala je da je visoki unos vitamina B6 povezan sa smanjenim rizikom od raka na više sijela, uključujući i CRC. Iako su rezultati za suplementaciju B6 nekonzistentni, visoke razine piridoksal 5'-fosfata u krvi dosljedno su pokazale smanjenje rizika od CRC-a za 30–50% (Larsson i sur., 2010, Frost i sur., 2025). Druga meta-analiza na 28 studija je pronašla varijabilnost u povezanosti između unosa vitamina B6 kroz prehranu i rizika od CRC-a u devet studija, ali je potvrdila obrnuti odnos između razina piridoksal 5'-fosfata u krvi, kao glavnog cirkulirajućeg oblika vitamina B6 i rizika od CRC-a u četiri studije (Lai i sur., 2023). Zaštitni učinci piridoksal 5'-fosfata povezuju se s njegovom ulogom u metabolizmu jedne ugljikove jedinice koji je važan za sintezu i metilaciju DNA te njegovom ulogom u smanjenju upale, proliferacije i oksidativnog stresa. Visoke preoperativne razine vitamina B6 povezuju se s povećanim preživljenjem kod stadija I–III CRC-a (Frost i sur., 2025).

U opazljivoj studiji Womens Health Initiative viši unos vitamina B6 (iz hrane i ukupni) te riboflavina bio je povezan sa smanjenim rizikom od CRC-a i regionalno proširene bolesti (Zschäbitz i sur., 2013). Kod osoba koje su konzumirale vrlo male količine alkohola (<13 g tjedno), viši unos vitamina B skupine bio je povezan s manjim rizikom CRC-a, vjerojatno kroz metabolizam homocisteina i metilacijske procese (Zschäbitz i sur., 2013).

Vitamin B12 ima ključnu ulogu u metabolizmu jednog ugljikovog atoma koji dodatno uključuje folat, homocistein, metionin i druge vitamine B skupine. Metabolizam jednougličnih jedinica usmjerava C1-fragmente prema folatnom ciklusu, koji je ključan za sintezu DNA i RNA, ili prema regeneraciji metionina, pri čemu metionin djeluje kao prekursor S-adenozilmetionina. B12 djeluje

kao koenzim u mreži međusobno povezanih biokemijskih puteva koji doniraju i regeneriraju C1 jedinice (Banjari i Kožić, 2018). Stoga, manjak kobalamina može dovesti do oštećenja DNA, pogrešne ugradnje uracila te hipometilacije, što povećava genomsku nestabilnost i potiče rizik razvoja mutacija koje uzrokuju karcinom. Slično tome, prekomjeren unos vitamina B12 mogao bi poticati tumorigenezu povećanjem stanične proliferacije i modulacijom metabolizma tumorskih stanica (Song i sur., 2015, Banjari i Kožić, 2018). Vitamin B12 predložen je kao potencijalni citoprotektivni čimbenik u neoplaziji crijeva (Banjari i Hjærtaker, 2018). U tim su istraživanjima analizirani pojedini segmenti crijeva te je utvrđeno da je vitamin B12 jedini nutrijent koji nije dostupan za apsorpciju u segmentima s najvećom incidencijom novotvorina. Ta je hipoteza proširena na međudjelovanje vitamina B12 i željeza, s obzirom da dijele iste izvore hranom (Banjari i Hjærtaker, 2018).

Meta-analiza (Sun i sur., 2016) koja je obuhvatila 17 studija pokazala je zaštitni učinak prehranbenog unosa vitamina B12 na rizik razvoja CRC-a. Porast ukupnog unosa B12 za 4,5 µg/dan (iz prehrane i dodataka prehrani) smanjuje rizik za 3,7 %, dok je isti porast pri isključivo prehranbenom unosu povezan sa smanjenjem rizika za 8,6 % a što se objašnjava sinergijskim djelovanjem nutrijenata iz hrane (folat, cink, selen), boljom apsorpcijom te povezanosti sa zdravijim životnim stilom (Sun i sur., 2016). Zaštitni učinak većeg prehranbenog unosa vitamina B12 i smanjenja rizika CRC-a pokazalo je i istraživanje Banjari i Kožić (2018) gdje je kao neovisni zaštitni čimbenik potvrđen unos vitamina B12 iz mlijeka i mliječnih proizvoda te ribe.

Iako još uvijek nemamo jednoznačne rezultate o ulozi prehranbenog unosa vitamina B12 u CRC-u, povišene koncentracije vitamina B12 u plazmi zabilježene su kod onkoloških bolesnika, uz utvrđenu pozitivnu korelaciju sa stadijem odnosno težinom bolesti (Banjari i Kožić, 2018), no njihovi uzroci mogu biti višestruki, a posljedice još uvijek nisu jasno razjašnjene (Amado-Garzon i sur., 2024).

Iako brojne studije upućuju na povezanost višeg unosa vitamina B12 sa smanjenim rizikom od CRC-a, rezultati nisu dosljedni. U okviru Iowa Women's Health Study nije utvrđena neovisna samostalna povezanost unosa metionina te vitamina B6 i B12 (procijenjenih putem FFQ upitnika) s ukupnim rizikom raka debelog crijeva. Međutim, zabilježeno je da se rizik raka rektuma povećavao s većim unosom vitamina B6. Istodobno, viši unos folata u kombinaciji s vitaminom B12 ili vitaminom B6 bio je povezan sa smanjenim rizikom raka proksimalnog (uzlaznog) dijela debelog crijeva (Harnack i sur., 2002).

Analiza podataka iz NHANES studije (Zhou i sur., 2024) pokazala je da je svaki dodatni unos od 1 µg/dan vitamina B12 iz prehrane neovisno povezan s povećanim rizikom od ukupne smrtnosti i smrtnosti specifične za rak, osobito kod onih s većim unosom proteina ili ugljikohidrata. Suprotno tome, kineska studija (Li i sur., 2025) nije utvrdila statistički značajnu povezanost prehranbenog unosa vitamina B12 i folata s ukupnim niti karcinom-specifičnim preživljenjem bolesnika s CRC-om. Kohortno istraživanje koje su proveli Arendt i suradnici (2016) pokazalo je značajnu povezanost između viših razina B12 i smrtnosti među onkološkim bolesnicima nakon 30 dana, 90 dana i jedne godine praćenja. Utvrđena je značajna povezanost između dvaju najviših kvartila vitamina B12 i ukupne smrtnosti u kohorti bolesnika sa šećernom bolešću.

U kohortnoj studiji (Arends i sur., 2019) na 757185 ispitanika utvrđen je veći jednogodišnji rizik od raka među 25.783 (3,4 %) osoba s povišenim razinama vitamina B12 u plazmi u usporedbi s onima s normalnim vrijednostima, indicirajući da povišene vrijednosti B12 mogu biti biljeg skrivenog karcinoma.

Sveukupno, dostupni dokazi ukazuju na složenu povezanost vitamina B12 i CRC-a. Dok umjeren i adekvatan prehranbeni unos vitamina B12 može imati zaštitnu ulogu, povišene koncentracije vitamina B12 u plazmi češće se promatraju kao potencijalni biomarker postojećeg maligniteta nego kao uzročni čimbenik njegova nastanka.

4.7. Promjene u defekaciji

Na početku istraživanja, 43 oboljela od kolorektalnog karcinoma (82,7 %) imala su očuvanu fiziološku defekaciju, dok je kod njih devet (17,3 %) nakon kirurškog liječenja bila formirana stoma. Tijekom razdoblja praćenja, stoma je dodatno formirana kod još tri ispitanika.

Prije NI izraženije su bile krajnosti u učestalosti pražnjenja crijeva. Naime devet (17,3 %) ispitanika navelo je učestalost više od četiri stolice dnevno, dok je šest (11,5 %) ispitanika imalo pražnjenje crijeva dva do četiri puta tjedno, dok je 30 (57,7 %) ispitanika navelo pražnjenje jednom dnevno.

Tablica 28 Promjene u defekaciji prije i nakon NI (n = 52)

		Prije NI	Nakon NI
		n (%)	n (%)
<i>Način defekacije</i>	regularno (anus)	43 (82,7)	40 (76,9)
	stoma	9 (17,3)	12 (23,1)
<i>Broj pražnjenja</i>	više od 6 puta dnevno	3 (5,8)	0
	4-5 puta dnevno	6 (11,5)	3 (5,8)
	2-3 puta dnevno	9 (17,3)	15 (28,8)
	jednom dnevno	30 (57,7)	28 (53,8)
	3-4 puta tjedno	2 (3,8)	5 (9,6)
	2-3 puta tjedno	2 (3,8)	1 (1,9)
	< od jednom tjedno	0	0
<i>Konzistencija</i>	tvrd	13 (25,0)	7 (13,5)
	mekana	34 (65,4)	43 (82,7)
	rijetka	5 (9,6)	2 (3,8)
<i>Količina stolice</i>	mala količina	14 (26,9)	5 (9,6)
	srednja količina	33 (63,5)	46 (88,5)
	velika količina	5 (9,6)	1 (1,9)
<i>Nelagoda prilikom defekacije</i>	ne	38 (73,1)	46 (88,5)
	da	14 (26,9)	6 (11,5)
<i>Upotreba laksativa</i>	ne	47 (90,4)	51 (98,1)
	da	5 (9,6)	1 (1,9)
<i>Učestalost upotrebe laksativa</i>	manje od jednom dnevno	1	1
	> od jednom dnevno		

NI – nutritivna intervencija

Rezultati dobiveni nakon provedene NI upućuju na promjene u obrascu pražnjenja crijeva: niti jedan ispitanik nije naveo pražnjenje više od šest puta dnevno, a tri (5,8 %) ispitanika navelo je učestalost od četiri do pet puta dnevno, dok je najveći udio ispitanika imao raspon od 1 do 3 stolice dnevno, što upućuje na ujednačeniju i bolju učestalost pražnjenja crijeva (**Tablica 28**). Deskriptivni podaci o konzistenciji stolice prije i nakon NI ukazuju na promjene u učestalosti pojedinih kategorija, pri čemu je zabilježeno smanjenje udjela tvrde (13 oboljelih prije i 7 nakon NI) i rijetke stolice (5 oboljelih prije i 2 nakon) uz istodobni porast udjela mekane stolice (s 34 oboljela na 43). Međutim, navedene razlike nisu dosegnule statističku značajnost ($p = 0,247$; Stuart–Maxwellov test). Ipak, podaci o količini stolice kod oboljelih prije i nakon NI pokazuju

statistički značajne promjene u raspodjeli, gdje se značajno smanjio broj oboljelih koji su prijavili malu i veliku količinu stolice, uz porast udjela srednje količine ($p = 0,028$; Stuart–Maxwellov test). Nelagodu prilikom defekacije na početku istraživanja prijavilo je 14 (26,9 %) oboljelih, a nakon intervencije njih 6 (11,5 %). Podaci ukazuju na smanjenje broja ispitanika s nelagodom prilikom defekacije, no razlika se nije pokazala statistički značajnom ($p=0,077$; McNemarov test).

Upitnik o defekaciji uključivao je i pitanje o upotrebi laksativa, pri čemu je nakon NI četvero od petero ispitanika prekinulo njihovu primjenu. Korišteni laksativi obuhvaćali su pripravke bez vlakana kod dvoje ispitanika, pripravak na bazi šećernog alkohola kod jednog ispitanika, bisakodil kod jednog ispitanika te jedan biljni pripravak. Nijedan od navedenih laksativa nije bio propisan od strane specijalista, već su ih ispitanici uzimali samoinicijativno.

Promjene u defekaciji prije i nakon NI promatrane su i s obzirom da li se radi o karcinomu kolona ili rektuma (**Tablica 29**) budući da anatomske, kirurške i funkcionalne razlike između ovih lokalizacija mogu značajno utjecati na postoperativne obrasce pražnjenja crijeva.

Iz **Tablice 29** uočava se da je veći broj oboljelih od karcinoma rektuma imao ugrađenu stому, te da je izraženija disfunkcija crijeva koja se očitovala učestalim brojem pražnjenja, pa je kod karcinoma rektuma primijećeno da su tri ispitanika prije NI imali više od šest stolica u danu, da bi se taj broj nakon NI smanjio na nula.

Tablica 29 Promjene u defekaciji prije i nakon NI s obzirom na lokalizaciju karcinoma (n = 52)

		Kolon		Rektum	
		Prije NI	Nakon NI	Prije NI	Nakon NI
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>Način defekacije</i>	regularno (anus)	27 (87,1)	27 (87,1)	16 (76,2)	13 (61,9)
	stoma	4 (12,9)	4 (12,9)	5 (23,8)	8 (38,1)
<i>Broj pražnjenja</i>	više od 6 puta dnevno	0	0	3 (14,3)	0
	4-5 puta dnevno	2 (6,5)	0	4 (19,0)	3 (14,3)
	2-3 puta dnevno	4 (12,9)	7 (22,6)	5 (23,8)	8 (38,1)
	jednom dnevno	23 (74,2)	20 (64,5)	7 (33,3)	8 (38,1)
	3-4 puta tjedno	1 (3,2)	4 (12,9)	1 (4,8)	1 (4,8)
	2-3 puta tjedno	1 (3,2)	0	1 (4,8)	1 (4,8)
	< od jednom tjedno	0	0	0	0
<i>Konzistencija</i>	tvrda	8 (25,8)	4 (12,9)	5 (23,8)	3 (14,3)
	mekana	21 (67,7)	27 (87,1)	13 (61,9)	16 (76,2)
	rijetka	2 (6,5)	0	3 (14,3)	2 (9,5)
<i>Količina stolice</i>	mala količina	3 (9,7)	2 (6,5)	11 (52,4)	3 (14,3)
	srednja količina	23 (74,2)	28 (90,3)	10 (47,6)	18 (85,7)
	velika količina	5 (16,1)	1 (3,2)	0	0
<i>Nelagoda prilikom defekacije</i>	Ne	25 (80,6)	27 (87,1)	13 (61,9)	19 (90,5)
	Da	6 (19,4)	4 (12,9)	8 (38,1)	2 (9,5)
<i>Upotreba laksativa</i>	Ne	28 (90,3)	31 (100)	19 (90,5)	20 (95,2)
	Da	3 (9,7)	0	2 (9,5)	1 (4,8)
<i>Učestalost upotrebe laksativa</i>	< od jednom dnevno	3 (100)	0	2 (100)	1 (100)
	> od jednom dnevno	0	0	0	0

NI – nutritivna intervencija

Kod karcinoma kolona primjećuje se smanjenje broja ispitanika s vrlo čestim pražnjenjem, dok raste udio ispitanika s dva do tri pražnjenja dnevno. U obje skupine povećava se udio ispitanika s mekanom stolicom nakon intervencije, dok se tvrda i rijetka stolica smanjuju, što upućuje na pozitivan učinak NI koja je bila prilagođena sukladno prijavljenim nuspojavama liječenja i tegobama pri defekaciji koje su ispitanici prijavili na prvom susretu. NI se bazirala na promjenu unosa vrste i konzistencije namirnica te prilagođavanje vrste i količine vlakana kako bi se smanjile nuspojave terapije a koje se odnose na disfunkciju crijeva i posljedično poboljšala kvaliteta života. Ovome u prilog govori i statistički značajno povećanje unosa vlakana sa 16,1 g prije NI na 33,2 g nakon NI (*op.a. Tablica 22*).

Disfunkcija crijeva, koja se očituje promjenama učestalosti stolice, inkontinencijom, abnormalnim senzacijama i teškoćama pri pražnjenju, posebno je učestala među pacijentima s rektalnim karcinomom (Lai i sur., 2013), što potvrđuju i rezultati provedenog istraživanja. Ovi problemi najizraženiji su u prvih godinu dana nakon dijagnoze, osobito tijekom prvih šest mjeseci (Lai i sur., 2013). Nutritivna intervencija najčešći je pristup ublažavanju poremećaja defekacije. Unos topljivih prehrambenih vlakana može poboljšati pražnjenje crijeva, dok tjelesna aktivnost može povećati kontraktilnu snagu mišića dna zdjelice, što učinkovito ublažava poremećaje defekacije poput fekalne inkontinencije i opstipacije (Nakagawa i sur., 2022). Visoka učestalost broja pražnjenja utječe na lošu kvalitetu života, a neovisno je povezana s lošijim ishodima kod bolesnika s CRC-om (Greenberg i sur., 2023). Zapravo Greenberg i sur. (2023) iznose kako su problemi s funkcijom crijeva jedan od glavnih razloga smanjene kvalitete života nakon liječenja CRC-a, ali da još uvijek nedostaje standardiziran način mjerenja funkcije crijeva pa je najčešće korištena mjera upravo praćenje učestalosti stolica kod oboljelih od raka rektuma. Rezultati istraživanja upućuju da osobe koje su preživjele CRC i koje se u većoj mjeri pridržavaju smjernica Američkog udruženja za rak, o prehrani i tjelesnoj aktivnosti imaju manju vjerojatnost za narušenu funkciju crijeva, procijenjenu prema učestalosti stolica (Greenberg i sur., 2023).

U provedenom istraživanju osim učestalosti, upitnik je obuhvatio i konzistenciju količinu stolice i nelagodu (**Tablica 28 i 29**) što također govori o funkciji crijeva. Povećanje broja ispitanika sa mekom konzistencijom i srednjom količinom stolicom, i smanjenje ispitanika sa osjećajem nelagode prilikom defekacije govori u prilog poboljšanju crijevne funkcije nakon NI.

Nalazi prospektivne studije Citronberg i sur. (2014) upućuju na to da se rizik od CRC-a povećava pri uporabi laksativa koji ne sadrže vlakna, dok se smanjuje pri uporabi laksativa na bazi vlakana. Zbog toga je iznimno važan redovan unos biljne hrane koja obiluje vlaknima kako bi se zadovoljio preporučeni unos od 25 g vlakana dnevno.

4.8. Tjelesna aktivnost

Tjelesna aktivnost oboljelih na početku i na kraju istraživanja praćena IPAQ upitnikom prema kategorijama/razinama aktivnosti, nije pokazala statistički značajne razlike, analiza rezultata iskazana ukupnim MET-minutama tjedno upućuje na statistički značajno povećanje ukupne tjelesne aktivnosti nakon NI (**Tablica 30**).

Tablica 30 Rezultati IPAQ upitnika u MET- minutama/tjedno prije i nakon NI (n = 52)

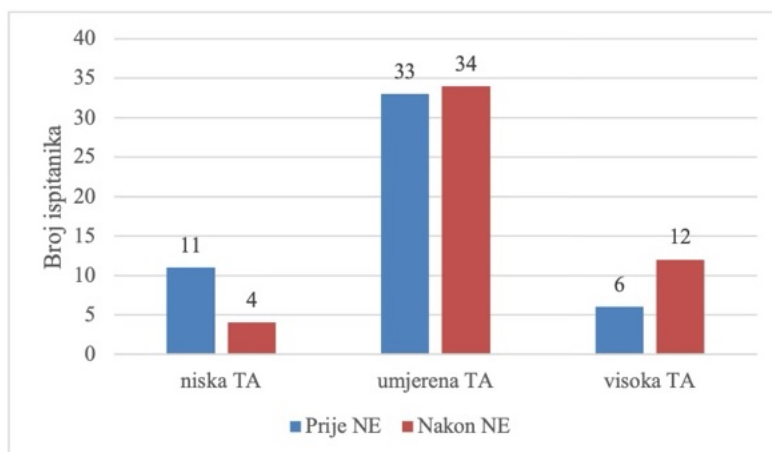
	<i>Prije NI</i>			<i>Nakon NI</i>			<i>p^A</i>
	<i>C₁</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>C₂</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	
<i>MET-total</i>	2467,1	852,0	4719,0	3593,0	1928,5	6948,0	0,019
<i>MET-posao</i>	0	0	0	0	0	0	0,208
<i>MET-prijevoz</i>	198,0	0	643,5	231,0	0	693,0	0,571
<i>MET-kućanski poslovi i vrt</i>	450,0	0	2880,0	1560,0	120,0	4200,0	0,069
<i>MET-slobodno vrijeme/ rekreacija</i>	594,0	47,8	1386,0	693,0	0	1386,0	0,179

C: medijan; Q1:prvi kvartil; Q3: terći kvartil; NI: nutritivna intervencija; A: Wilcoxon Signed Ranks Test

Na kraju istraživanja oboljeli od CRC-a su ostvarivali značajno više rezultate na IPAQ upitniku što ukazuje na porast aktivnosti. Po pojedinim domenama (posao, prijevoz, kućanski poslovi i vrt, slobodno vrijeme/rekreacija) nisu nađene statistički značajne razlike, no deskriptivni pokazatelji sugeriraju porast aktivnosti osobito u području kućanskih poslova/vrta i rekreacije. Medijan rezultata IPAQ upitnika za sve kategorije na početku istraživanja iznosio je 2467,1 u MET-minutama/ tjedno dok je na kraju istraživanja iznosio 3593,0 u MET-minutama/ tjedno.

Raspodjela oboljelih od CRC-a provedena je i prema kategorijama tjelesne aktivnosti. Niska razina tjelesne aktivnosti smatra se ispod 600 MET-min/tjedno, umjerena od 601 do 3000 MET-min/tjedno i visoka razina tjelesne aktivnosti više od 3000 MET-min/tjedno (Hagströmer i sur. 2005).

Po završetku istraživanja (nakon NI) povećao se udio visoko aktivnih ispitanika sa 6 (12,0 %) na 12 (24,0 %), a smanjio se udio ispitanika u kategoriji niske aktivnosti, sa 11 (22,0 %) na 4 (8,0%) (**Slika 13**). Iako se uočavaju razlike u aktivnosti oboljelih od CRC-a na početku i na kraju istraživanja nije nađena statistički značajna razlika ($p=0,152$; Stuart–Maxwellov test).



Slika 13 Tjelesna aktivnost oboljelih od CRC-a prije i nakon NI (N = 50; n/a=2)

Međunarodne smjernice za tjelesnu aktivnost preporučuju da preživjeli od karcinoma sudjeluju u najmanje 150 minuta tjelesne aktivnosti tjedno a poželjno je da uključe i barem dva puta tjedno trening snage (Sheng i sur. 2025). Preporuke izvješća WCRF i Međunarodnog instituta za rak iz 2018. godine naglašavaju važnost umjerene do intenzivne tjelesne aktivnosti i smanjenja sjedilačkog načina života kod osoba koje su preživjele rak (Norat i sur., 2017). Smjernice Američkog društva za kliničku onkologiju za 2022. godinu (Ligibel i sur., 2022) navode da vježbanje tijekom procesa liječenja čuva kardiorespiratornu funkciju, fizičko funkcioniranje i snagu te poboljšava kvalitetu života. Utvrđeno je da redovito provođenje aerobnih vježbi i vježbi snage u trajanju od oko 30 minuta, najmanje pet puta tjedno, odnosno ukupno 150 minuta tjedno, pridonosi ublažavanju čestih nuspojava onkološkog liječenja i poboljšanju općeg zdravstvenog stanja (Nakagawa i sur., 2024). Preporučena količina tjelesne aktivnosti od 150 minuta tjedno odgovara 600 MET-minuta, što omogućuje procjenu usklađenosti s aktualnim smjernicama. Na temelju **Slike 13**, 33 ispitanika (66 %) prije intervencije ostvarivalo je preporučenu razinu tjelesne aktivnosti, dok se nakon intervencije taj broj povećao na 34 ispitanika (68 %). Ovi rezultati značajno nadmašuju podatke iz literature, gdje samo oko 25 % bolesnika s kolorektalnim karcinomom zadovoljava preporuke smjernica, a učestalost niske razine tjelesne aktivnosti u ovoj populaciji varira između 45,80 % i 78,02 % (Sheng i sur., 2025).

Tablica 31 Rezultati IPAQ upitnika u MET- minutama/tjedno po spolu prije i nakon NI (n = 52)

<i>Spol</i>		<i>Prije NI</i> C1 [Q1-Q3]	<i>Nakon NI</i> C2 [Q1-Q3]	<i>p^A</i>
Ženski (n = 36)	MET-total	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	0,62
	MET-posao	2 [2 - 2]	2 [2 - 3]	0,039
	MET-prijevoz	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	0,109
	MET-kućanski poslovi i vrt	148,5 [0 - 462]	49,5 [0 - 594]	0,636
	MET-slobodno vrijeme/ rekreacija	420 [0 - 2160]	1800 [840 - 5040]	0,007
Muški (n = 38)	MET-total	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	0,053
	MET-posao	2 [2 - 2]	2 [2 - 2]	0,206
	MET-prijevoz	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	0,893
	MET-kućanski poslovi i vrt	198 [0 - 742,5]	346,5 [0 - 693]	0,723
	MET-slobodno vrijeme/ rekreacija	600 [0 - 3360]	390 [0 - 3640]	0,677

NI: nutritivna intervencija; C1: medijan prije NI; C2: medijan nakon NI; Q1: prvi kvartil; Q3: treći kvartil; A: Wilcoxon Signed Ranks Test

U **Tablici 31** uočava se statistički značajna razlika u tjelesnoj aktivnosti prije i nakon NI kod žena, za kategorije tjelesna aktivnost na poslu i slobodno vrijeme i rekreacija. Razlog tome može biti kao i kod prehrambenih obrazaca bolje pridržavanje datim smjericama i općenito veća zdravstvena osviještenost žena (Wardle i sur., 2024).

S obzirom na stadij bolesti, oboljeli s CRC-om u stadiju III (n = 28) pokazali su statistički značajno povećanje ukupne tjelesne aktivnosti izražene u MET-minutama/ tjedno nakon provedene NI (p = 0,032). Medijan ukupnih MET-minuta porastao je s 2213,1 (IQ: 852 – 3965,8) prije intervencije na 3593 (IQ: 1798,3 – 7941) nakon intervencije (**Tablica 32**).

Tablica 32 Rezultati IPAQ upitnika u MET- minutama/tjedno prije i nakon NI s obzirom na stadij (n = 52)

Gradus		Prije NI	Nakon NI	p ^A
		C1 [Q1-Q3]	C2 [Q1-Q3]	
II (n = 9)	MET-total	2310 [693 - 5760]	5337 [2425,5 - 7200]	0,173
	MET-posao	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	0,317
	MET-prijevoz	198 [0 - 1386]	99 [0 - 346,5]	0,499
	MET-kućanski poslovi i vrt	0 [0 - 3600]	3360 [1800 - 5040]	0,260
	MET-slobodno vrijeme/ rekreacija	247,5 [0 - 693]	198 [0 - 1506]	0,249
III (n = 28)	MET-total	2213,1 [852 - 3965,8]	3593 [1798,3 - 7941]	0,032
	MET-posao	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	0,068
	MET-prijevoz	82,5 [0 - 528]	288,8 [0 - 693]	1,000
	MET-kućanski poslovi i vrt	420 [20 - 2880]	1380 [80 - 3640]	0,074
	MET-slobodno vrijeme/ rekreacija	420 [16,5 - 1386]	693 [231 - 1188]	0,761
IV (n = 13)	MET-total	3519 [1533 - 5142]	2321 [1848 - 5163,8]	0,875
	MET-posao	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	1,000
	MET-prijevoz	346,5 [0 - 693]	264 [0 - 693]	0,859
	MET-kućanski poslovi i vrt	840 [0 - 2520]	930 [0 - 3160]	0,959
	MET-slobodno vrijeme/ rekreacija	693 [495 - 1386]	1113 [354,8 - 1732,5]	0,239

NI: nutritivna intervencija; C1: medijan prije NI; C2: medijan nakon NI; Q1: prvi kvartil; Q3: treći kvartil; A: Wilcoxon Signed Ranks Test

Brojna istraživanja pokazala su da redovita tjelesna aktivnost može značajno poboljšati tjelesno i mentalno zdravlje tijekom svih faza liječenja karcinoma. Sustavni pregled i meta-analiza 19 studija o učinku tjelesne aktivnosti kod osoba s CRC-om, koju su proveli Singh i sur. (2020), pokazali su da tjelesna aktivnost dovodi do poboljšanja kvalitete života, vitalnosti, aerobne kondicije, snage gornjeg dijela tijela, raspoloženja, sna i tjelesne mase. Tjelesna aktivnost može značajno ublažiti umor, bol i nesanicu, uz istovremeni pozitivan učinak na depresiju i anksioznost (Sheng i sur., 2025). Studija koja je provedena u Australiji pokazala je da su tjelesno aktivni bolesnici s CRC-

om imali značajno bolju prognozu, odnosno ukupna smrtnost u skupini aktivnih bolesnika bila je 23 % niža u usporedbi s neaktivnom skupinom (Baade i sur., 2011). Drugo veliko istraživanje Schmid i Leitzmann (2014) govori tomu u prilog, gdje je zabilježeno da su oboljeli od CRC-a koji su nakon dijagnoze prijavili povećanje tjelesne aktivnosti imali niži rizik od smrti u odnosu na one koji nisu povećali tjelesnu aktivnost. U istraživanju oboljelih od CRC-a stadija III, na adjuvantnoj kemoterapiji, povećanje tjelesne aktivnosti nakon postavljanja dijagnoze bilo je povezano sa značajnim smanjenjem rizika od povrata bolesti i smrtnosti (Kucukvardar i sur., 2021). Potencijalni mehanizmi koji stoje u podlozi ovih povezanosti uključuju učinke tjelesne aktivnosti na metaboličke čimbenike rasta, upalne procese i funkciju imunološkog sustava (Courneya i sur., 2025).

Povećanje ukupnih MET minuta/ tjedno u ovom istraživanju upućuje na pozitivan klinički ishod kod oboljelih sa stadijem III, s obzirom na povezanost tjelesne aktivnosti s boljim funkcionalnim statusom i ishodima liječenja.

Iako su u ovom istraživanju korišteni podaci dobiveni dugačkom verzijom IPAQ upitnika, a u studiji Kucukvardar i sur. (2021) kratka verzija istog instrumenta, rezultati omogućuju usporedbu razine tjelesne aktivnosti na razini kategorija. U oba istraživanja ispitanici su prije intervencije pokazivali umjerenu razinu tjelesne aktivnosti. Nadalje, rezultati ovog istraživanja ukazuju na značajno povećanje tjelesne aktivnosti nakon NI, s prelaskom ispitanika u kategoriju visoke tjelesne aktivnosti, pri čemu se navedeni nalazi trebaju tumačiti uzimajući u obzir metodološke razlike između dugačke i kratke verzije IPAQ upitnika. Dugačka verzija često rezultira višim ukupnim MET vrijednostima, jer detaljnije zahvaća aktivnosti koje se u kratkoj verziji mogu podcijeniti ili izostaviti.

S obzirom na to da se kod onkoloških bolesnika poseban naglasak stavlja na očuvanje mišićne mase i sprječavanje sarkopenije, potreba za tjelesnom aktivnošću je posebno naglašena. Naime, gubitak tjelesne mase bez odgovarajuće tjelesne aktivnosti, osobito vježbi snage, može potaknuti sarkopeniju ili gubitak nemasne tjelesne mase u već kompromitiranoj populaciji pacijenata (Demark-Wahnefried i sur., 2015). U skladu s tim, povećanje tjelesne aktivnosti u ispitivanom uzorku ovog istraživanja potvrđuju i antropometrijski parametri, pri čemu je zabilježeno statistički značajno povećanje mišićne mase (**Tablica 14**). Tjelesna aktivnost poboljšava sastav tijela povećanjem mišićne mase te ima protuupalne učinke. Naime, tijekom tjelovježbe dolazi do povećanja adiponektina i smanjenja inzulina i leptina, što može usporiti rast tumorskih stanica i

potaknuti njihovo odumiranje. Povećanje mišićne mase uslijed tjelesne aktivnosti potiče izlučivanje izvanstaničnih vezikula, poput interleukina-6 (IL-6) čime se povećava cirkulacija korisnih miokina, citokina i peptida koje oslobađaju mišićne stanice, što u konačnici ima protuupalnu ulogu (Markozannes i sur. 2024).

4.9. Kvaliteta spavanja

Usporedba rezultata ukupnog Pittsburgovog indeksa spavanja prije i nakon NI, pokazuje statistički značajnu razliku u ukupnom PSQI rezultatu ($p=0,009$) koji se smanjio, što sugerira da se poboljšala kvaliteta sna kod ispitanika te da su se smanjili problemi sa spavanjem (**Tablica 33**). Medijan PSQI iznosio je na prvom ispitivanju 4,5 dok je nakon NI iznosio 4,0. Gledajući IQ raspone, raspon Pittsburgovog indeksa kretao se do maksimalno 9,5.

Tablica 33 Distribucija rezultata PSQI prije i nakon NI ukupno i po kategorijama (n = 52)

	Prije NI			Nakon NI			p ^A
	C1	Q1	Q3	C2	Q1	Q3	
<i>PSQI</i>	4,5	3,0	9,5	4,0	2,0	6,5	0,009
<i>Subjektivna kvaliteta sna</i>	1,0	0	1,0	1,0	0	1,0	0,273
<i>Latencija uspjavanja</i>	1,0	0	2,0	0	0	1,0	0,084
<i>Trajanje sna</i>	1,0	0	2,0	1,0	0	1,5	0,004
<i>Učinkovitost sna</i>	0	0	2,0	0	0	1,0	0,029
<i>Poremećaji sna</i>	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,251
<i>Upotreba lijekova za spavanje</i>	0	0	0,5	0	0	0	0,726
<i>Dnevna disfunkcija povezana sa snom</i>	0	0	1,0	0	0	1,0	0,866

NI: nutritivna intervencija; C1: medijan prije NI; C2: medijan nakon NI Q1: prvi kvartil; Q3: treći kvartil; A: Wilcoxon Signed Ranks Test

Gledano po komponentama (**Tablica 33**), značajno poboljšanje uočava se u trajanju sna ($p=0,004$) te u uobičajenoj aktivnosti spavanja ($p=0,029$) što govori u prilog da je nakon NI veći udio oboljelih od CRC-a imao adekvatan odnos vremena provedenog u krevetu i stvarnog spavanja. U ostalim komponentama nisu pronađene statistički značajne razlike bez promjena u srednjim ocjenama osim latencije usnivanja gdje se uočava smanjenje rezultata koje sugerira poboljšanje u ovoj komponenti.

Tablica 34 Distribucija rezultata PSQI prije i nakon NI ukupno i po kategorijama s obzirom na stadij bolesti (n = 50)

Stadij		Prije NI	Nakon NI	p ^A
		C1 [Q1-Q3]	C2 [Q1-Q3]	
II (n = 9)	<i>PSQI</i>	5 [4 - 6]	3 [2 - 8]	0,075
	<i>Subjektivna kvaliteta sna</i>	0 [0 - 1]	0 [0 - 1]	0,317
	<i>Latencija uspavljivanja</i>	1 [0 - 1]	0 [0 - 1]	0,257
	<i>Trajanje sna</i>	1 [1 - 2]	1 [1 - 1]	0,257
	<i>Učinkovitost sna</i>	0 [0 - 2]	0 [0 - 1]	0,317
	<i>Poremećaji sna</i>	1 [1 - 1]	1 [1 - 1]	0,317
	<i>Upotreba lijekova za spavanje</i>	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	0,655
	<i>Dnevna disfunkcija povezana sa snom</i>	0 [0 - 1]	0 [0 - 0]	0,317
III (n = 28)	<i>PSQI</i>	4 [2,5 - 9]	4 [2 - 6]	0,018
	<i>Subjektivna kvaliteta sna</i>	1 [0 - 1]	1 [0 - 1]	0,190
	<i>Latencija uspavljivanja</i>	1 [0 - 2]	0 [0 - 2]	0,291
	<i>Trajanje sna</i>	1 [0 - 2]	0 [0 - 1]	0,009
	<i>Učinkovitost sna</i>	0 [0 - 1]	0 [0 - 0]	0,018
	<i>Poremećaji sna</i>	1 [1 - 1]	1 [1 - 1]	1,000
	<i>Upotreba lijekova za spavanje</i>	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	0,268
	<i>Dnevna disfunkcija povezana sa snom</i>	0 [0 - 1]	0 [0 - 1]	0,426
IV (n = 13)	<i>PSQI</i>	8 [4 - 12]	4 [3 - 8]	0,229
	<i>Subjektivna kvaliteta sna</i>	1 [0 - 2]	1 [0 - 1]	0,942
	<i>Latencija uspavljivanja</i>	1 [0 - 2]	0 [0 - 1]	0,248
	<i>Trajanje sna</i>	2 [1 - 2]	0 [0 - 2]	0,046
	<i>Učinkovitost sna</i>	1 [0 - 3]	1 [0 - 1]	0,257
	<i>Poremećaji sna</i>	1 [1 - 2]	1 [1 - 1]	0,257
	<i>Upotreba lijekova za spavanje</i>	0 [0 - 1]	0 [0 - 1]	0,461
	<i>Dnevna disfunkcija povezana sa snom</i>	1 [0 - 1]	0 [0 - 1]	0,558

NI: nutritivna intervencija; C1: medijan prije NI; C2: medijan nakon NI; Q1: prvi kvartil; Q3: treći kvartil; A: Wilcoxon Signed Ranks Test

Promatrajući rezultate PSQI testa prije i nakon NI uočava se statistički značajna razlika kod stadija III i to u ukupnom PSQI rezultatu, trajanju sna i učinkovitost sna (**Tablica 34**). Zbog malog broja ispitanika u stadiju I (n = 2), ova skupina nije uključena u statističku analizu. Kod bolesnika u stadiju III, koji su izloženi intenzivnijem onkološkom liječenju poremećaji sna mogu biti izraženiji zbog umora i gastrointestinalnih simptoma, te psihološkog opterećenja (Tang i sur., 2024). Poboljšanje nutritivnog statusa može ublažiti dio tih simptoma (npr. umor, slabost, gastrointestinalne tegobe), što posredno dovodi do duljeg i učinkovitijeg sna. S obzirom da je u ovoj skupini zabilježeno i povećanje tjelesne aktivnosti, izražene u MET-minutama, (**Tablica 30**),

sinergijski učinak boljeg nutritivnog statusa i veće razine aktivnosti mogao je dodatno pridonijeti regulaciji i kvaliteti sna (Wang i Pan, 2025).

Usporedbom rezultata PSQI testa prije i nakon NI s obzirom na spol, statistički značajna razlika uočava se kod ženskog spola u kategoriji učinkovitost sna ($p = 0,012$) a kod muškaraca u kategoriji dnevna disfunkcija povezana sa snom ($p = 0,014$) (**Prilog 9**), gdje se bilježi niža vrijednost nakon NI.

Istraživanje Grant i sur. (2011) također je pokazalo izraženije probleme sa spavanjem kod žena. Poremećaji i smetnje spavanja vrlo su česti kod onkoloških bolesnika te se javljaju u čak do 90 % bolesnika (Ton i sur., 2021). Nakon postavljanja dijagnoze ili tijekom liječenja, oboljeli od karcinoma imaju lošiju kvalitetu sna u usporedbi sa općom populacijom, a prema prethodnim istraživanjima oboljeli koji se liječe isključivo kemoterapijom, dvije trećine navodi narušenu kvalitetu sna. Problemi sa spavanjem u onkoloških bolesnika imaju posljedice na zdravstvene ishode i kvalitetu života. Poremećaj kvalitete sna povezan je s razvojem kroničnih bolesti, povišenim krvnim tlakom, moždanim udarom, upalom te negativnim učincima na metabolizam i endokrinu funkciju, rak i šećernu bolest kao i povezanost sa ukupnom smrtnošću. Poremećaji spavanja dodatno utječu na kvalitetu života te imaju posljedice na radnu produktivnost, razinu umora, poteškoće u održavanju društvenih aktivnosti i promjene u raspoloženju (Ton i sur., 2021). Rezultati istraživanja (Innominato i sur., 2015) na oboljelima s metastatskim CRC-om, pokazalo je da je čak 56 % ispitanika imalo probleme sa spavanjem na početku istraživanja. Poteškoće sa spavanjem bile su povezane sa većim rizikom od ranije smrti, progresije bolesti i slabijim odgovorom na terapiju, pa autori navode san kao neovisan prognostički čimbenik (Innominato i sur., 2015).

4.10. Kvaliteta života

Rezultati SF-36 na uzorku ($n = 52$), statistički značajnu razliku pokazali su u tri dimenzije (**Tablica 35**): fizičko funkcioniranje ($p = 0,001$), ograničenje zbog fizičkih poteškoća ($p = 0,002$) i socijalno funkcioniranje ($p = 0,005$). Oboljeli od CRC-a na kraju istraživanja pokazali su višu razinu fizičkog funkcioniranja ($C_1 = 75,0$ vs. $C_2 = 90,0$), višu razinu ograničenja zbog fizičkih poteškoća ($C_1 = 12,5$ vs. $C_2 = 100$) te višu razinu socijalnog funkcioniranja ($C_1 = 81,25$ vs. $C_2 = 100,0$). Iako se ne bilježi statistički značajna promjena, viši rezultati nakon NI bilježe se i za emocionalno blagostanje, socijalno funkcioniranje i opće zdravlje.

Tablica 35 Rezultati zdravstvene ankete SF-36 prije i nakon NI (n = 52)

	Prije NI			Nakon NI			p ^A
	C1	Q1	Q3	C2	Q1	Q3	
<i>Fizičko funkcioniranje</i>	75,00	70,00	85,00	90,00	77,50	95,00	0,001
<i>Ograničenja zbog fizičkih poteškoća</i>	12,50	0	100	100	0	100	0,002
<i>Ograničenja zbog emocionalnih poteškoća</i>	100	100	100	100	100	100	0,166
<i>Energija i umor</i>	65,00	52,50	75,00	65,00	55,00	80,00	0,480
<i>Emocionalno blagostanje</i>	72,00	62,00	80,00	74,00	64,00	86,00	0,233
<i>Socijalno funkcioniranje</i>	81,25	50,00	100	100	75,00	100	0,005
<i>Tjelesni bolovi</i>	100	67,50	100	100	56,25	100	0,723
<i>Opće zdravlje</i>	57,50	45,00	75,00	65,00	55,00	75,00	0,060

NI: nutritivna intervencija; C1: medijan prije NI; C2: medijan nakon NI; Q1: prvi kvartil; Q3: treći kvartil; A: Wilcoxon Signed Ranks Test

Niži rezultati na početku istraživanja u domeni fizičkog funkcioniranja i ograničenja zbog fizičkih poteškoća (**Tablica 35**) upućuju na poteškoće u radu ili drugim svakodnevnim aktivnostima uzrokovane tjelesnim zdravljem. S obzirom da je 78,8 % ispitanika operirano prije uključivanja u istraživanje treba imati na umu i postoperativni oporavak i slabije fizičko funkcioniranje te ograničenje zbog fizičkih poteškoća. Neizbježne morfološke promjene crijevne anatomije nastale kirurškim resekcijama, mogu dovesti do promjena u fizičkim i funkcionalnim aspektima kvalitete života povezane sa zdravljem (Theodoropoulos i sur., 2013). Istraživanje Bosma i sur. (2015) pokazalo je da bolesnici s teškim komplikacijama nakon kolorektalne operacije bilježe veći postoperativni pad zdravstvenog statusa u usporedbi s bolesnicima bez komplikacija ili s blažim komplikacijama. Najizraženiji pad zabilježen je šest tjedana nakon operacije, osobito u domenama ograničenja tjelesnih i socijalnih aktivnosti, općeg mentalnog zdravlja, vitalnosti te percepcije općeg zdravlja (Bosma i sur., 2015).

Tablica 36 Rezultati zdravstvene ankete SF-36 prije i nakon NI s obzirom na spol (n = 52)

Spol		Prije NI	Nakon NI	p ^A	
		C1 [Q1-Q3]	C2 [Q1-Q3]		
Ženski (n = 36)	<i>Fizičko funkcioniranje</i>	75 [60 - 80]	90 [80 - 95]	0,001	
	<i>Ograničenja zbog fizičkih poteškoća</i>	0 [0 - 75]	100 [0 - 100]	<0,001	
	<i>Ograničenja zbog emocionalnih poteškoća</i>	100 [66,7 - 100]	100 [100 - 100]	0,330	
	<i>Energija i vitalnost</i>	60 [45 - 75]	60 [55 - 80]	0,321	
	<i>Psihičko zdravlje</i>	72 [60 - 76]	68 [64 - 84]	0,518	
	<i>Socijalno funkcioniranje</i>	62,5 [37,5 - 100]	87,5 [62,5 - 100]	0,028	
	<i>Tjelesni bolovi</i>	100 [45 - 100]	100 [47,5 - 100]	0,881	
	<i>Opće zdravlje</i>	60 [45 - 80]	65 [55 - 75]	0,314	
	Muški (n = 38)	<i>Fizičko funkcioniranje</i>	80 [75 - 85]	95 [70 - 95]	0,157
		<i>Ograničenja zbog fizičkih poteškoća</i>	50 [0 - 100]	100 [25 - 100]	0,001
<i>Ograničenja zbog emocionalnih poteškoća</i>		100 [100 - 100]	100 [100 - 100]	0,330	
<i>Energija i vitalnost</i>		65 [55 - 80]	65 [60 - 80]	0,977	
<i>Psihičko zdravlje</i>		72 [68 - 88]	76 [72 - 88]	0,295	
<i>Socijalno funkcioniranje</i>		87,5 [62,5 - 100]	100 [87,5 - 100]	0,080	
<i>Tjelesni bolovi</i>		100 [77,5 - 100]	100 [70 - 100]	0,517	
<i>Opće zdravlje</i>		55 [45 - 70]	65 [55 - 75]	0,091	

NI: nutritivna intervencija; C1: medijan prije NI; C2: medijan nakon NI; Q1: prvi kvartil; Q3: treći kvartil; A: Wilcoxon Signed Ranks Test

S obzirom na spol (**Tablica 36**), utvrđene su statistički značajne razlike u fizičkom funkcioniranju i socijalnom funkcioniranju kod žena nakon NI. Muškarci nakon NI pokazuju statistički niže ograničenje zbog fizičkih poteškoća (**Tablica 36**). Ovakav nalaz može se objasniti spolnim razlikama u percepciji i prijavljivanju kvalitete života kao i razlikama u sastavu tijela, što je diskutirano ranije (op.a. *Poglavlje: Nutritivni status*). Istraživanje (Grant i sur., 2011) ukazuje da žene s CRC-om češće prijavljuju niže vrijednosti kvalitete života te izraženiji umor i psihološki stres, što može rezultirati većom osjetljivošću na intervencije usmjerene na poboljšanje nutritivnog statusa i funkcionalnog kapaciteta. S druge strane, kod muškaraca se učinak intervencije očituje primarno kroz smanjenje funkcionalnih ograničenja, uz relativno stabilne psihološke domene (Grant i sur., 2011).

Tablica 37 Rezultati zdravstvene ankete SF-36 prije i nakon NI s obzirom na stadij bolesti (n = 50)

Stadij		Prije NI C1 [Q1-Q3]	Nakon NI C2 [Q1-Q3]	p ^A
II (n = 9)	<i>Fizičko funkcioniranje</i>	75 [70 - 85]	95 [80 - 95]	0,016
	<i>Ograničenja zbog fizičkih poteškoća</i>	25 [0 - 75]	50 [0 - 100]	0,290
	<i>Ograničenja zbog emocionalnih poteškoća</i>	100 [100 - 100]	100 [100 - 100]	1,000
	<i>Energija i vitalnost</i>	55 [50 - 70]	60 [55 - 80]	0,223
	<i>Psihičko zdravlje</i>	68 [64 - 72]	72 [64 - 84]	0,832
	<i>Socijalno funkcioniranje</i>	87,5 [50 - 100]	100 [75 - 100]	0,068
	<i>Tjelesni bolovi</i>	100 [55 - 100]	100 [45 - 100]	0,833
	<i>Opće zdravlje</i>	70 [45 - 80]	75 [55 - 85]	0,172
III (n = 28)	<i>Fizičko funkcioniranje</i>	77,5 [70 - 82,5]	90 [77,5 - 95]	0,035
	<i>Ograničenja zbog fizičkih poteškoća</i>	12,5 [0 - 100]	100 [75 - 100]	0,002
	<i>Ograničenja zbog emocionalnih poteškoća</i>	100 [83,3 - 100]	100 [100 - 100]	0,083
	<i>Energija i vitalnost</i>	67,5 [55 - 77,5]	67,5 [57,5 - 80]	0,340
	<i>Psihičko zdravlje</i>	72 [62 - 82]	76 [70 - 88]	0,051
	<i>Socijalno funkcioniranje</i>	81,25 [50 - 100]	87,5 [81,25 - 100]	0,017
	<i>Tjelesni bolovi</i>	100 [77,5 - 100]	100 [66,25 - 100]	0,736
	<i>Opće zdravlje</i>	60 [50 - 80]	70 [60 - 80]	0,075
IV (n = 13)	<i>Fizičko funkcioniranje</i>	75 [65 - 85]	85 [75 - 95]	0,223
	<i>Ograničenja zbog fizičkih poteškoća</i>	50 [0 - 100]	25 [0 - 75]	0,765
	<i>Ograničenja zbog emocionalnih poteškoća</i>	100 [100 - 100]	100 [100 - 100]	0,655
	<i>Energija i vitalnost</i>	65 [55 - 75]	65 [40 - 65]	0,381
	<i>Psihičko zdravlje</i>	72 [60 - 76]	64 [64 - 76]	0,476
	<i>Socijalno funkcioniranje</i>	75 [62,5 - 100]	100 [62,5 - 100]	0,552
	<i>Tjelesni bolovi</i>	80 [67,5 - 100]	77,5 [47,5 - 100]	0,875
	<i>Opće zdravlje</i>	45 [40 - 55]	55 [45 - 60]	0,720

NI: nutritivna intervencija; C1: medijan prije NI; C2: medijan nakon NI; Q1: prvi kvartil; Q3: treći kvartil; A: Wilcoxon Signed Ranks Test

S obzirom na stadij bolesti (**Tablica 37**) SF-36 pokazuje statistički značajno poboljšanje nakon NI u ukupnom fizičkom funkcioniranju kod oboljelih sa stadijem II. Ostale domene nisu pokazale statistički značajne promjene, iako se vidi trend poboljšanja u svim domenama. Intervencija je imala najveći pozitivan učinak kod bolesnika sa stadijem III. Statistički značajna poboljšanja primjećuju se u fizičkom funkcioniranju, ograničenju zbog fizičkih poteškoća i socijalnom funkcioniranju. Vidljiv je i trend poboljšanja psihičkog zdravlja i općeg zdravlja iako nije zabilježena statistički značajna promjena. Kod uznapredovalog stadija IV bolesti intervencija nije dovela do statistički značajnog poboljšanja kvalitete života, što može biti upravo zbog progresivne prirode bolesti. Ono što je zanimljivo jeste da su oboljeli od stadija II imali niži rezultat za domenu energija i vitalnost i psihičko zdravlje u odnosu na oboljele od stadija III (**Tablica 37**). Ovo se može objasniti izraženijim psihološkim stresom u ranijoj fazi bolesti, osobito neposredno nakon dijagnoze i tijekom adjuvantne terapije. Naime, uzimajući u obzir da je većina ispitanika sa stadijem III (njih 25) imalo pozitivnu obiteljsku anamnezu na onkološku bolest (*op.a. Poglavlje: Kliničke karakteristike*), može se pretpostaviti da takvi bolesnici imaju veći strah od ishoda, te samim time mogu drugačije vrednovati i percipirati svoje stanje. Ipak, mali broj ispitanika (n = 50), posebice stadija II (n = 9) i IV (n = 13), zahtjeva oprez u interpretaciji rezultata.

Rezultati (**Tablica 37**) za stadiji III i IV usporedivi su sa istraživanjem Wong i sur. (2014), gdje su također oboljeli od stadija III imali veći skor za domene fizičko funkcioniranje, opće zdravlje, socijalno funkcioniranje i energija i vitalnost.

Sve veća važnost koja se pridaje kvaliteti života značajno utječe na način liječenja onkoloških bolesnika. Sve se više prepoznaje da je umor, nespecifičan i višedimenzionalan sindrom s psihološkim, socijalnim i fiziološkim komponentama, najčešća nuspojava koju oboljeli od CRC-a doživljavaju tijekom liječenja (Domati i sur., 2014). Biokemijski učinci adjuvantne terapije za CRC, kojoj je bila podvrgnuta i većina ispitanika u ovom istraživanju (*op.a. Poglavlje 4.2. Kliničke karakteristike*), također mogu dovesti do promjena u fizičkim i funkcionalnim aspektima kvalitete života povezane sa zdravljem (Theodoropoulos i sur., 2013).

Mnogi bolesnici s CRC-om imaju maju loš nutritivni status, što nepovoljno utječe na njihovu kvalitetu života (Wang i sur., 2022). Uspoređujući rezultate prije i nakon NI, može se primijetiti poboljšanje nutritivnog statusa ispitanika, što je vidljivo kroz povećanje svih antropometrijskih parametara (**Tablica 14**). Ovi nalazi upućuju na postojanje uzročno-posljedične povezanosti između optimizacije nutritivnog statusa i funkcionalnog oporavka bolesnika. Poboljšanjem

nutritivnog statusa povećava se fizičko funkcioniranje te kvaliteta života oboljelih od CRC-a, a što je u skladu s istraživanjem Wanga i sur. (2022) gdje je u randomiziranom kontroliranom ispitivanju utvrđeno da personalizirana NI poboljšava nutritivni status i značajno povećava kvalitetu života, uključujući i fizičko funkcioniranje, emocionalno blagostanje i socijalno funkcioniranje, kod preživjelih bolesnika s CRC-om.

Ispitanici u ovom istraživanju su tijekom trajanja praćenja povećali intenzitet tjelesne aktivnosti promatran kroz ukupni zbroj MET-minuta/tjedno (**Tablica 30**), pa iako nije statistički značajna promjena u pojedinim domenama (posao, prijevoz, kućanski poslovi i vrt), deskriptivni pokazatelji ukazuju na porast aktivnosti kod oboljelih od CRC-a u provedenom istraživanju što ide u prilog poboljšanju kvalitete života (**Tablica 35**).

Značajno poboljšanje nakon NI intervencije uočava se u trajanju sna te u uobičajenoj aktivnosti spavanja kod oboljelih od CRC-a (**Tablica 33**) što dokazano i prethodnim istraživanjem (Ton i sur., 2021) značajno poboljšava kvalitetu života, smanjuje razinu umora i poboljšava socijalno funkcioniranje.

Na osnovu navedenih rezultata može se zaključiti da je NI djelovala kroz više mehanizama, poboljšanje nutritivnog statusa, povećanje tjelesne aktivnosti i regulaciju obrasca spavanja, što je doprinijelo unaprjeđenju fizičke, psihološke i socijalne komponente kvalitete života što je u skladu s istraživanjem koje su proveli Ravasco i sur. (2005).

DRAFT

5. ZAKLJUČCI

S obzirom na postavljene ciljeve i hipoteze istraživanja, iz rezultata provedenog istraživanja može se zaključiti sljedeće:

Nulta hipoteza (H₀), prema kojoj ne postoji značajna razlika u kvaliteti prehrane i kliničkoj slici između oboljelih od CRC-a prije i nakon NI, djelomično je potvrđena. Rezultati provedenog istraživanja upućuju da je nakon NI došlo do promjena u prehranbenim navikama oboljelih, a primijećene su i pozitivne promjene u kliničkoj slici oboljelih koje se očituju kroz povećanje broja ispitanika s vrijednostima CRP, tumorskih markera CEA, Ca 19-9 unutar referentnih granica, kao i smanjenje TLR-a što je u skladu s povoljnijim prognostičkim obilježjima, međutim niti jedna promjena nije bila statistički značajna.

- Promjena u kvaliteti prehrane očituje se u pogledu povećanja unosa proteina, prvenstveno iz životinjskih izvora (crveno meso, perad, riba, mliječni proizvodi), kao i unosa pojedinih mikronutrijenata (minerala kalcija, fosfora, željeza, cinka i bakra). Primijećeno je povećanje unosa vitamina A i B skupine i to B1, B2, B3, B6 i B12. Za vitamin B2, B3 i B12 se primjećuje niži medijan unosa prije NI od preporučenog unosa dok se nakon NI bilježi medijan vrijednosti unosa iznad preporučene vrijednosti za ukupni unos kod oba spola. Medijan unosa vitamina B12 kod žena je prije NI bio ispod preporučenih vrijednosti od 4 µg za razliku od medijana unosa nakon NI, dok je kod muškaraca zabilježen medijan unosa iznad preporučenog i prije i nakon NI.
- Zabilježen je statistički značajan porast antropometrijskih parametara, uključujući tjelesnu masu, BMI, mišićnu masu, kao i opseg struka, bokova i nadlaktice nedominantne ruke. Ova promjena posebice je vidljiva u oboljelih sa stadijem III, što upućuje na povoljan učinak intervencije na stabilizaciju tjelesne mase i sastava tijela, što kod onkoloških bolesnika ima pozitivan ishod na sprječavanje pojave malnutricije i kaheksije.

Ha1 hipoteza, prema kojoj je individualno nutricionističko savjetovanje ima utjecaj na poboljšanje kvalitete života oboljelih od CRC-a, je potvrđena.

- Rezultati nakon NI upućuju na pozitivne promjene u kvaliteti života kod oboljelih od CRC-a svih stadija, a posebice stadija III. Pozitivne promjene u kvaliteti života odnose se na obrazac pražnjenja crijeva kod oboljelih od CRC, značajno povećanje ukupne tjelesne aktivnosti nakon, poboljšanje kvalitete sna i općenito bolje rezultate kvalitete života, mjerene zdravstvenom anketom.

- Rezultati nakon NI pokazuju ujednačeniju i bolju učestalost pražnjenja crijeva. Zabilježeno je smanjenje udjela tvrde i rijetke stolice, kao i smanjenje broja ispitanika koji su osjećali nelagodu prilikom defekacije.
- Oboljeli sa stadijem III imali su statistički značajno povećanje tjelesne aktivnosti mjereno u MET-minutama tjedno što u ovom istraživanju upućuje na pozitivan klinički ishod, s obzirom na povezanost tjelesne aktivnosti s boljim funkcionalnim statusom i ishodima liječenja.

Poboljšanje kvalitete sna, uočava se u trajanju sna te u uobičajenoj aktivnosti spavanja što sugerira da je nakon intervencije veći udio oboljelih od CRC-a imao adekvatan odnos vremena provedenog u krevetu i stvarnog spavanja.

Rezultati zdravstvene ankete o kvaliteti života ukazuju na statistički značajno poboljšanje ukupnog fizičkog funkcioniranja te smanjenje ograničenja uzrokovanih fizičkim poteškoćama. Kod oboljelih sa stadijem III CRC-a zabilježeno je poboljšanje u svim domenama kvalitete života, pri čemu su statistički značajna poboljšanja potvrđena u području fizičkog funkcioniranja, ograničenja zbog fizičkih poteškoća i socijalnog funkcioniranja.

Ha2 hipoteza prema kojoj kvaliteta prehrane kod oboljelih od kolorektalnog karcinoma CRC-a ima utjecaj na njihovu kliničku sliku je djelomično potvrđena.

- Rezultati istraživanja ukazuju na to da je NI bila povezana s određenim promjenama u kliničkim i laboratorijskim parametrima ispitanika. Kod parametara MCV, MCH, trombociti zabilježeno je statistički značajno povećanje vrijednosti. Rezultati upućuju i na povećanje medijana željeza u serumu, iako ne statistički značajno. Povećanje ovih parametara uz hemoglobin koji je ostao u referentnom intervalu implicira da je NI imala učinak na sprječavanje anemije kod promatranih ispitanika.

Dobiveni rezultati stoga podupiru potrebu za sustavnom implementacijom strukturirane nutritivne potpore kao dijela multidisciplinarnog načina liječenja, s ciljem optimizacije kliničkih i funkcionalnih ishoda te dugoročne kvalitete života bolesnika s CRC-om.

DRAFT

6. LITERATURA

- Abid, Z., Cross, A.J., Sinha, R. (2014). Meat, dairy, and cancer. *The American journal of clinical nutrition*, 100(suppl_1): 386S-393S.
- Aglago, E.K., Cross, A.J., Riboli, E., Fedirko, V., Hughes, D.J., Fournier, A., Jakszyn, P., Freisling, H., Gunter, M.J., Dahm, C.C., Overvad, K. (2023). Dietary intake of total, heme and non-heme iron and the risk of colorectal cancer in a European prospective cohort study. *British journal of cancer*, 128(8): 1529-1540.
- Agostoni, C.V., Bresson, J.L., Fairweather Tait, S., Flynn, A., Golly, I., Korhonen, H., Lagiou, P., Løvik, M., Marchelli, R., Martin, A., Moseley, B. (2010). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. *EFSA journal*, 8(3): 1462 [77 pp.].
- Aleksandrova, K., Pischon, T., Jenab, M., Bueno-de-Mesquita, H.B., Fedirko, V., Norat, T., Romaguera, D., Knüppel, S., Boutron-Ruault, M.C., Dossus, L., Dartois, L. (2014). Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. *BMC medicine*, 12(1): 168.
- Amado-Garzon, S.B., Molina-Pimienta, L., Vejarano-Pombo, A., Vélez-Bonilla, M., Moreno-Chaparro, J., Buitrago-Lopez, A. (2024). Elevated vitamin B12, risk of cancer, and mortality: a systematic review. *Cancer investigation*, 42(6): 515-26.
- Amersi, F., Agustin, M., Ko, C.Y. (2005). Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and health services. *Clinics in colon and rectal surgery*, 18(03): 133-140.
- Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., Fearon, K., Hütterer, E., Isenring, E., Kaasa, S., Krznaric, Z. (2017). ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical nutrition*, 36(1): 11-48.
- Arendt, J.F., Sørensen, H.T., Horsfall, L.J., Petersen, I. (2019). Elevated vitamin B12 levels and cancer risk in UK primary care: a THIN database cohort study. *cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 28(4): 814-821.
- Arendt, J.F.H., Farkas, D.K., Pedersen, L., Nexø, E., Sørensen, H.T. (2016). Elevated plasma vitamin B12 levels and cancer prognosis: a population-based cohort study. *Cancer epidemiology*, 40: 158–165.
- Argiles, G., Taberero, J., Labianca, R., Hochhauser, D., Salazar, R., Iveson, T., Laurent-Puig, P., Quirke, P., Yoshino, T., Taieb, J., Martinelli, E. (2020). Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 31(10): 1291-305.
- Arnold, M., Sierra, M.S., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. (2017). Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*, 66(4): 683-691.

- Asaad, W.A., Abdu, S.A., Li, W., Li, Y., Lin, Y., Yang, C., Li, X. (2025). Associations between oral health parameters and nutritional status in geriatric populations: An umbrella review with meta-analysis. *Japanese dental science review*, 61: 264-279.
- Aune, D., Lau, R., Chan, D.S.M., Vieira, R., Greenwood, D.C., Kampman, E., Norat, T. (2012). Dairy products and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Annals of oncology*, Oxford university press, 23(1): 37-45.
- Baade, P.D., Meng, X., Youl, P.H., Aitken, J.F, Dunn, J., Chambers, S.K. (2011). The impact of body mass index and physical activity on mortality among patients with colorectal cancer in Queensland, Australia. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 20(7):1410-20.
- Balhareth, A., Aldossary, M.Y., McNamara, D. (2019). Impact of physical activity and diet on colorectal cancer survivors' quality of life: a systematic review. *World journal of surgical oncology*, 17(1): 153.
- Banjari I. (2018). Kolorektalni karcinom i prehrana–što kažu dokazi?. *Hrana u zdravlju i bolesti: znanstveno-stručni časopis za nutricionizam i dijetetiku*. 10. Štamparovi dani: 58-63.
- Banjari, I., Fako, J. (2013). The importance of an up-to-date evidence based diet planning for colorectal cancer patients. *Archive of oncology*, 21(3-4): 160-162.
- Banjari, I., Hjärtaker, A. (2018). Dietary sources of iron and vitamin B12: Is this the missing link in colorectal carcinogenesis?. *Medical hypotheses*, 116: 105–110.
- Banjari, I., Kožić, S. (2018). Dietary intake of vitamin B 12 in relation to diet and lifestyle characteristics in a population at high risk for colorectal cancer, *Central European Journal of Public Health, Czech National Institute of public health*, 26(4): 253–259,
- Baran, B., Ozupek, N.M., Tetik, N.Y., Acar, E., Bekcioglu, O. and Baskin, Y. (2018). Difference between left-sided and right-sided colorectal cancer: a focused review of literature. *Gastroenterology research*, 11(4): 264.
- Barazzoni, R., Gortan Cappellari, G. (2020). Double burden of malnutrition in persons with obesity. *Reviews in endocrine and metabolic disorders*, 21(3): 307–313.
- Benna-Doyle, S., Grant, S., Maunder, A., Liu, J., Ibrahim, M., Cave, A., Pandey, C., Tang, M., Koh, E. S., Delaney, G., Bhuyan, D. J., Choi, V., Kwon, K., Gonzalez, M., Graham, S., Malalasekera, A., Ee, C. (2026). The Efficacy and Safety of Nutritional Supplements for Cancer Supportive Care: An Umbrella Review and Hierarchical Evidence Synthesis. *Integrative cancer therapies*, 25: 15347354251405267.
- Bilanović, Ž. (2014). Utjecaj prehrambenih navika na razvoj karcinoma debelog crijeva. Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Katedra za zdravstvenu ekologiju, medicinu rada i sporta.

- Block, K. I., Koch, A. C., Mead, M. N., Tothy, P. K., Newman, R. A., Gyllenhaal, C. (2007). Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic efficacy: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Cancer treatment reviews*, 33(5): 407–418.
- Boffetta, P., Hainaut, P. (2018). *Encyclopedia of cancer*. Academic Press, 425-427.
- Bosma, E., Pullens, M.J., de Vries, J., Roukema, J.A. (2016). Health status, anxiety, and depressive symptoms following complicated and uncomplicated colorectal surgeries. *International journal of colorectal disease*, 31(2): 273-282.
- Bossi, P., Delrio, P., Mascheroni, A., Zanetti, M. (2021). The spectrum of malnutrition/cachexia/ sarcopenia in oncology according to different cancer types and settings: a narrative review. *Nutrients*, 13(6): 1980.
- Botteri, E., Borroni, E., Sloan, E.K., Bagnardi, V., Bosetti, C., Peveri, G., Santucci, C., Specchia, C., Van den Brandt, P., Gallus, S., Lugo, A. (2020). Smoking and colorectal cancer risk, overall and by molecular subtypes: a meta-analysis. *Official journal of the American college of gastroenterology ACG*, 115(12): 1940-1949.
- Boxer, L.A. (2012), How to approach neutropenia. Hematology 2010, *The American society of hematology education program book*, (1): 174-182.
- Branco, M.G., Mateus, C., Capelas, M.L., Pimenta, N., Santos, T., Mäkitie, A., Ganhão-Arranhado, S., Trabulo, C., Ravasco, P. (2023). Bioelectrical impedance analysis (BIA) for the assessment of body composition in oncology: a scoping review. *Nutrients*, 15(22): 4792.
- Brulé, S.Y., Jonker, D.J., Karapetis, C.S., O’Callaghan, C.J., Moore, M.J., Wong, R., Tebbutt, N.C., Underhill, C., Yip, D., Zalberg, J.R., Tu, D. (2015). Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO. 17. *European journal of cancer*, 51(11): 1405-1414.
- Buysse, D.J., Reynolds III, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., Kupfer, D.J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*, 28(2): 193-213.
- Caini, S., Chioccioli, S., Pastore, E., Fontana, M., Tortora, K., Caderni, G., Masala, G. (2022). Fish Consumption and Colorectal Cancer Risk: Meta-Analysis of Prospective Epidemiological Studies and Review of Evidence from Animal Studies. *Cancers*, MDPI, 14(3): 640.
- Celiberto, F., Aloisio, A., Girardi, B., Pricci, M., Iannone, A., Russo, F., Riezzo, G., D’Attoma, B., Ierardi, E., Losurdo, G., Di Leo, A. (2023). Fibres and Colorectal Cancer: Clinical and Molecular Evidence. *International journal of molecular sciences*, 24(17): 13501.
- Choi, M.H., Oh, S.N., Lee, I.K., Oh, S.T., Won, D.D. (2018). Sarcopenia is negatively associated with long-term outcomes in locally advanced rectal cancer. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 9(1): 53-59.

- Choi, Y., Lee, Y.H., Park, S.K., Cho, H., Ahn, K.J. (2016). Association between obesity and local control of advanced rectal cancer after combined surgery and radiotherapy. *Radiation oncology journal*, 34(2): 113.
- Chung, J.Y., Lee, D.H., Park, J.H., Lee, M.K., Kang, D.W., Min, J., Kim, D.I., Jeong, D.H., Kim, N.K., Meyerhardt, J.A., Jones, L.W. (2013). Patterns of physical activity participation across the cancer trajectory in colorectal cancer survivors. *Supportive care in cancer*, 21(6): 1605-1612.
- Chua, A.C., Klopčič, B., Lawrance, I.C., Olynyk, J.K. and Trinder, D. (2010). Iron: an emerging factor in colorectal carcinogenesis. *World journal of gastroenterology*, 16(6): 663-672.
- Citronberg, J., Kantor, E.D., Potter, J.D., White, E. (2014). A prospective study of the effect of bowel movement frequency, constipation, and laxative use on colorectal cancer risk. *Official journal of the American college of gastroenterology*, 109(10): 1640-1649.
- Courneya, K.S., Vardy, J.L., O'Callaghan, C.J., Gill, S., Friedenreich, C.M., Wong, R.K., Dhillon, H.M., Coyle, V., Chua, N.S., Jonker, D.J., Beale, P.J. (2025). Structured exercise after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *New England journal of medicine*, 393(1): 13-25.
- Crudele, L., Piccinin, E., Moschetta, A. (2021). Visceral adiposity and cancer: role in pathogenesis and prognosis. *Nutrients*, 13(6): 2101.
- Demark-Wahnefried, W., Rogers, L.Q., Alfano, C.M., Thomson, C.A., Courneya, K.S., Meyerhardt, J.A., Stout, N.L., Kvale, E., Ganzer, H., Ligibel, J.A. (2015). Practical clinical interventions for diet, physical activity, and weight control in cancer survivors. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(3): 167-189.
- Dobrila Dintinjana, R., Guina, T., Krznarić, Ž., Radić, M., Dintinjana, M. (2008). Effects of nutritional support in patients with colorectal cancer during chemotherapy. *Collegium antropologicum*, 32(3): 737-740.
- Dolan, R.D., Lim, J., McSorley, S.T., Horgan, P.G., McMillan, D.C. (2017). The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with operable cancer: systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 7(1): 16717.
- Domati, F., Luppi, G., Reggiani-Bonetti, L., Zironi, S., Depenni, R., Fontana, A., Gelsomino, F., De Leon, M.P. (2015). The perception of health-related quality of life in colon cancer patients during chemotherapy: differences between men and women. *Internal and emergency medicine*, 10(4): 423-429.
- Donohoe, C.L., Doyle, S.L., Reynolds, J.V. (2011). Visceral adiposity, insulin resistance and cancer risk. *Diabetology & metabolic syndrome*, 3(1): 12.

Dubansky, B., Lewis, S., Telgenhoff, D. (2023). Classification and Histological Characteristics of Colorectal Cancer. *American society for clinical laboratory science*, 36(2): 50-54.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). (2010). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA Journal*, 8(3): 1461.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). (2014). Scientific opinion on dietary reference values for niacin. *EFSA journal*, 12(7): 3759.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Turck D, Bresson JL, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Heinonen M, Hirsch-Ernst KI, Mangelsdorf I, McArdle HJ, Naska A. (2016). Dietary reference values for thiamin. *EFSA journal*, 14(12): e04653.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Turck, D., Bresson, J.L., Burlingame, B., Dean, T., Fairweather-Tait, S., Heinonen, M., Hirsch-Ernst, K.I., Mangelsdorf, I., McArdle, H.J., Naska, A., Neuhäuser-Berthold, M. (2017). Dietary Reference Values for riboflavin. *EFSA journal*, 15(8): 4919-4965.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). (2010). Scientific Opinion on principles for deriving and applying Dietary Reference Values. *EFSA journal*, 8(3): 1458.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). (2015). Scientific opinion on Dietary Reference Values for cobalamin (vitamin B12). *EFSA journal*, 3(7): 4150.

EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA). Turck, D., Bohn, T., Castenmiller, J., de Henauw, S., Hirsch-Ernst, K.I., Knutsen, H.K., Maciuk, A., Mangelsdorf, I., McArdle, H.J., Pelaez, C. (2023). Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin B6. *EFSA journal*, 21(5): e08006.

El Brihi, J., Pathak, S. (2025). Normal and Abnormal Complete Blood Count With Differential. [Updated 2024 Jun 8]. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls publishing*, Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK604207/> [Pristupljeno 10.3.2026.]

El-Shami, K., Oeffinger, K.C., Erb, N.L., Willis, A., Bretsch, J.K., Pratt-Chapman, M.L., Cannady, R.S., Wong, S.L., Rose, J., Barbour, A.L., Stein, K.D., Sharpe, K.B., Brooks, D.D., Cowens-Alvarado, R.L. (2015). American cancer society colorectal cancer survivorship care guidelines. *CA: A cancer journal for clinicians*, 65(6): 428-455.

Fazio, V.W., Church, J.M., Delaney, C.P., Kiran, R.P. (2016). Current therapy in colon and rectal surgery. E-book. Sjedinjene Američke Države; *Elsevier health sciences*.

Frenkel, M., Sierpina, V. (2014). The use of dietary supplements in oncology. *Current oncology reports*, 16(11): 411.

Frost, Z., Bakhit, S., Amaefuna, C.N., Powers, R.V., Ramana, K.V. (2025). Recent advances on the role of B vitamins in cancer prevention and progression. *International journal of molecular sciences*, 26(5): 1967.

Fu, H., He, J., Li, C., Deng, Z., Chang, H. (2023). Folate intake and risk of colorectal cancer: a systematic review and up-to-date meta-analysis of prospective studies. *European journal of cancer prevention*, 32(2): 103-112.

Gandomani, H.S., Yousefi, S.M., Aghajani, M., Mohammadian-Hafshejani, A., Tarazoj, A.A., Pouyesh, V. and Salehiniya, H. (2017). Colorectal cancer in the world: incidence, mortality and risk factors. *Biomedical research and therapy, biomedical research and therapy*, 4(10): 1656-1675.

Garland, C., Shekelle, R. B., Barrett-Connor, E., Criqui, M. H., Rossof, A. H., & Paul, O. (1985). Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *Lancet (London, England)*, 1(8424), 307–309.

Gasparyan, A.Y., Ayvazyan, L., Mukanova, U., Yessirkepov, M., Kitas, G.D. (2019). The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Annals of laboratory medicine*, 39(4): 345.

Giovannucci, E. (2001). An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer epidemiology biomarkers & prevention*, 10(7): 725-731.

Giovannucci, E. (2013). Epidemiology of vitamin D and colorectal cancer. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry-anti-cancer agents*, 13(1): 11-19.

Givens, D.I. (2018). Dairy foods, red meat and processed meat in the diet: implications for health at key life stages. *Animal*, 12(8): 1709-1721.

Globocan Global cancer observatory, 2022. Dostupno na:
<https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/70-bosnia-herzegovina-fact-sheet.pdf> [Pristupljeno: 10.1.2025.]

Globocan Global cancer observatory, 2024.
<https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/8-colon-fact-sheet.pdf>
[Pristupljeno: 10.01.2025.]

Globocan Global cancer observatory, 2024.
<https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/9-rectum-fact-sheet.pdf>
[Pristupljeno: 10.01.2025.]

Goyal, A., Terry, M. B., Jin, Z., Siegel, A. B. (2014). C-reactive protein and colorectal cancer mortality in US adults. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 23(8): 1609-1618.

- Gram, I.T., Park, S.Y., Wilkens, L.R., Haiman, C.A., Le Marchand, L. (2020). Smoking-related risks of colorectal cancer by anatomical subsite and sex. *American journal of epidemiology*, 189(6): 543-553.
- Granados-Romero, J.J., Valderrama-Treviño, A.I., Contreras-Flores, E.H., Barrera-Mera, B., Herrera Enríquez, M., Uriarte-Ruíz, K., Ceballos-Villalba, J.C., Estrada-Mata, A.G., Alvarado Rodríguez, C., Arauz-Peña, G. (2017). Colorectal cancer: a review. *International journal of research in medical sciences*, 5(11): 4667-4676.
- Grant, M., McMullen, C.K., Altschuler, A., Mohler, M.J., Hornbrook, M.C., Herrinton, L.J., Wendel, C.S., Baldwin, C.M., Krouse, R.S. (2011). September. Gender differences in quality of life among long-term colorectal cancer survivors with ostomies. *Oncology nursing forum*, 38(5): 587-596.
- Grau, M. V., Baron, J.A., Sandler, R.S., Hail, R.W., Beach, M.L., Church, T.R., Heber, D. (2003). Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: Results of a randomized trial. *Journal of the national cancer institute, oxford university press*, (95)23: 1765–1771.
- Greenberg, A.L., Tolstykh, I.V., Van Loon, K., Laffan, A., Stanfield, D., Steiding, P., Kenfield, S.A., Chan, J.M., Atreya, C.E., Piawah, S., Kidder, W., (2023). Association between adherence to the American Cancer Society Nutrition and Physical Activity Guidelines and stool frequency among colon cancer survivors: a cohort study. *Journal of cancer survivorship*, 17(3): 836-847.
- Gröber, U., Holzhauer, P., Kisters, K., Holick, M.F., Adamietz, I.A. (2016). Micronutrients in oncological intervention. *Nutrients*, 8(3): 163.
- Gunathilake, M., Kim, M., Lee, J., Oh, J.H., Chang, H.J., Sohn, D.K., Shin, A., Kim, J. (2024). Interactions between vitamin B2, the MTRR rs1801394 and MTR rs1805087 genetic polymorphisms, and colorectal cancer risk in a Korean population. *Epidemiology and health*, 46: 2024037.
- Guo, L., Wang, L., Cai, L., Zhang, Y., Feng, X., Zhu, C., Gao, W., Cardoso, R., Yang, H., Dai, M. and Brenner, H. (2024). Global distribution of colorectal cancer staging at diagnosis: an evidence synthesis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 23 (12): 2088-210.
- Guyton A.C., Hall J.E. (2017). Fiziologija probave. Zagreb; *Medicinska naklada*.
- Hagströmer, M., Oja, P., Sjöström, M. (2006). The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public health nutrition*, 9(6): 755-762.
- Haidari, F., Abiri, B., Iravani, M., Ahmadi-Angali, K., Vafa, M. (2020). Randomized study of the effect of vitamin D and omega-3 fatty acids cosupplementation as adjuvant chemotherapy

on inflammation and nutritional status in colorectal cancer patients. *Journal of dietary supplements*, 17(4): 384-400.

Han, S.R., Bae, J.H., Lee, C.S., Al-Sawat, A., Park, S.J., Lee, H.J., Yoon, M.R., Jin, H.Y., Lee, Y.S., Lee, D.S., Lee, I.K. (2022). Serial measurements of body composition using bioelectrical impedance and clinical usefulness of phase angle in colorectal cancer. *Nutrition in clinical practice*, 37(1): 153-66.

Harnack, L., Jacobs, D.R., Nicodemus, K., Lazovich, D., Anderson, K., Folsom, A.R. (2002). Relationship of folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and methionine intake to incidence of colorectal cancers. *Nutrition and cancer*, 43(2):152-8.

Harrison, T.R. (2019). Principi interne medicine – priručnik. 19. američko / 4. hrvatsko izdanje. Poglavlje 71. Dostupno na: <https://hemed.hr/Default.aspx?sid=15591#toc-polipi-kolona> [Pristupljeno: 20.10.2025.]

Harvie, M. (2014). Nutritional supplements and cancer: potential benefits and proven harms. American Society of Clinical Oncology educational book. *American society of clinical oncology. Annual meeting*, 2014: 478-486.

He, M.M., Wang, K., Lo, C.H., Zhang, Y., Polychronidis, G., Knudsen, M.D., Zhong, R., Ma, Y., Wu, K., Chan, A.T., Giovannucci, E.L. (2024). Post-diagnostic multivitamin supplement use and colorectal cancer survival: a prospective cohort study. *Cancer*, 130(12): 2169-2179.

Heine-Bröring, R.C., Winkels, R.M., Renkema, J.M., Kragt, L., van Orten-Luiten, A.C.B., Tigchelaar, E.F., Chan, D.S., Norat, T., Kampman, E. (2015). Dietary supplement use and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analyses of prospective cohort studies. *International journal of cancer*, 136(10): 2388-2401.

Heshmat-Ghahdarijani, K., Sarmadi, V., Heidari, A., Falahati Marvasti, A., Neshat, S., Raeisi, S. (2023). The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a new prognostic factor in cancers: a narrative review. *Frontiers in oncology*, 13: 1228076.

Himmelgreen, D.A., Miller, E. (2018). Nutritional status. *The International Encyclopedia of Biological Anthropology*. 1–4.

Hoang, T., Kim, H., Kim, J. (2020). Dietary intake in association with all-cause mortality and colorectal cancer mortality among colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Cancers*, 12(11): 3391.

Hossain, M.S., Karuniawati, H., Jairoun, A.A., Urbi, Z., Ooi, D.J., John, A., Lim, Y.C., Kibria, K.K., Mohiuddin, A.K.M., Ming, L.C., Goh, K.W. (2022). Colorectal cancer: a review of carcinogenesis, global epidemiology, current challenges, risk factors, preventive and treatment strategies. *Cancers*, 14(7): 1732.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZZZ), Odsjek za koordinaciju programa probira raka debelog crijeva. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/odsjek-za-program-ranog-otkrivanja-raka-kolona/> [Pristupljeno: 28.08.2025.]

Hrvatski zavod za javno zdravstvo, registar za rak. (2022). Broj slučajeva po MKB-10 dijagnozi, dobnim skupinama i spolu, Hrvatska, Objavljeno 2025. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/tag/registar-za-rak/> [Pristupljeno: 28.08.2025.]

Huang, L., Li, W., Lu, Y., Ju, Q., Ouyang, M. (2023). Iron metabolism in colorectal cancer. *Frontiers in oncology*, 13: 1098501.

Innominato, P.F., Spiegel, D., Ulusakarya, A., Giacchetti, S., Bjarnason, G.A., Lévi, F., Palesh, O. (2015). Subjective sleep and overall survival in chemotherapy-naïve patients with metastatic colorectal cancer. *Sleep medicine*, 16(3): 391-8.

IPAQ Research Committee, (2005). Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)-short and long forms. Dostupno na: <http://www.ipaq.ki.se/scoring.pdf>. [Pristupljeno: 10.12.2025.]

Järvinen, R., Knekt, P., Hakulinen, T., Rissanen, H., Heliövaara, M. (2001). Dietary fat, cholesterol and colorectal cancer in a prospective study. *British journal of cancer*, 85(3): 357-361.

Jayasinghe, M., Prathiraja, O., Caldera, D., Jena, R., Coffie-Pierre, J. A., Silva, M. S., Siddiqui, O. S. (2023). Colon cancer screening methods: 2023 Update. *Cureus*, 15(4).

Jung, Y.S., Song, H., Tran, M.T., Park, B., Moon, C.M. (2022). Association between a family history of colorectal cancer and the risk of colorectal cancer: a nationwide population-based study. *Journal of personalized medicine*, 12(10): 1566.

Juszczuk, K., Kang, S., Putnis, S., Winn, R., Chen, J., Aghmesheh, M., Fylyk, G., Brungs, D., (2020). High body mass index is associated with an increased overall survival in rectal cancer. *Journal of gastrointestinal oncology*, 11(4): 626-632.

Kaić-Rak, A., Antičić, K., Vest, K.E. (1990). Tablice o sastavu namirnica i pića. Zagreb, Hrvatska. *Zavod za zaštitu zdravlja SR Hrvatske*.

Kartheuser, A.H., Leonard, D.F., Penninckx, F., Paterson, H.M., Brandt, D., Remue, C., Bugli, C., Dozois, E., Mortensen, N., Ris, F., Tiret, E. (2013). Waist circumference and waist/hip ratio are better predictive risk factors for mortality and morbidity after colorectal surgery than body mass index and body surface area. *Annals of surgery*, 258(5): 722-730.

Kenkhuis, M.F., Van Roekel, E.H., Koole, J.L., Breedveld-Peters, J.J., Breukink, S.O., Janssen-Heijnen, M.L., Keulen, E.T., van Duijnhoven, F.J., Mols, F., Weijenberg, M.P., Bours, M.J. (2021). Increases in adipose tissue and muscle function are longitudinally associated with better quality of life in colorectal cancer survivors. *Scientific reports*, 11(1): 12440.

Kesse, E., Boutron-Ruault, M.C., Norat, T., Riboli, E., Clavel-Chapelon, F., E3N Group, (2005). Dietary calcium, phosphorus, vitamin D, dairy products and the risk of colorectal adenoma and cancer among French women of the E3N-EPIC prospective study. *International journal of cancer*, 117(1): 137-144.

Kim, S.H., Park, D.H., Lim, Y.J. (2023). Impact of diet on colorectal cancer progression and prevention: from nutrients to neoplasms. *The Korean journal of gastroenterology*, 82(2): 73-83.

Kim, T.G., Park, W., Choi, D.H., Park, H.C., Kim, S.H., Cho, Y.B., Yun, S.H., Kim, H.C., Lee, W.Y., Lee, J., Park, J.O. (2017). Effect of leukocyte alteration on treatment outcomes following preoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Radiation oncology journal*, 35(3): 217.

Kucukvardar, D., Karadibak, D., Ozsoy, I., Atag Akyurek, E., Yavuzsen, T. (2021). Factors influencing physical activity in patients with colorectal cancer. *Irish journal of medical science*, (1971-). 190(2): 539-46.

Lai, J., Guo, M., Wang, D., Liu, K., Hu, D., Li, J. (2023). Association between Vitamin B6 and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Nutrition and cancer*, 75(5): 1281-1294.

Lai, X., Wong, F. K. Y., Ching, S. S. Y. (2013). Review of bowel dysfunction of rectal cancer patients during the first five years after sphincter-preserving surgery: a population in need of nursing attention, *European journal of oncology nursing*. 17(5): 681-692.

Lakemeyer, L., Sander, S., Wittau, M., Henne-Bruns, D., Kornmann, M., Lemke, J. (2021). Diagnostic and prognostic value of CEA and CA19-9 in colorectal cancer. *Diseases*, 9(1): 21.

Larsson, S.C., Orsini, N., Wolk, A. (2010). Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Jama*, 303(11): 1077-1083.

Lee, D. W., Cho, S., Shin, A., Han, S. W., Kim, T. Y. (2020). Body mass index and body weight change during adjuvant chemotherapy in colon cancer patients: results from the AVANT trial. *Scientific Reports*, 10(1): 19467.

Lee, D.H., Jacobs, Jr, D.R., Folsom, A.R. (2004). A hypothesis: interaction between supplemental iron intake and fermentation affecting the risk of colon cancer. The Iowa Women's Health Study. *Nutrition and cancer*, 48(1): 1-5.

Lee, D.S. (2024). Clinical implications of the serum platelet-to-lymphocyte ratio in the modern radiation oncology era: research update and literature review. *Radiation Oncology*, 19(1): 107.

Lee, J., Jeon, J.Y., Meyerhardt, J.A. (2015). Diet and lifestyle in survivors of colorectal cancer. *Hematology/oncology clinics*, 29(1): 1-27.

Lewandowska, A., Religioni, U., Czerw, A., Deptała, A., Karakiewicz, B., Partyka, O., Pajewska, M., Sygit, K., Cipora, E., Kmiec, K., Augustynowicz, A. (2022). Nutritional treatment of patients with colorectal cancer. *International journal of environmental research and public health*, 19(11): 6881.

Li, S., Ren, Q., Song, Z., Liu, B., Wang, D., Shang, Y., Wang, H. (2024). Associations of minerals intake with colorectal cancer risk in the prostate, lung, colorectal, ovarian cancer screening trial. *Frontiers in Nutrition*, 11: 1445369.

Li, X., Fang, Y., Zhou, R., Xu, H., Ou, Q., Tu, K., Wang, Y., Chen, Y., Zhou, R., Zhang, C. (2025). High prediagnostic dietary intake of vitamin B2 and vitamin B6 is associated with favorable prognosis of colorectal cancer among Chinese colorectal cancer patients. *Nutrition research*, 134: 24-38.

Li, Y., Li, C., Wu, G., Yang, W., Wang, X., Duan, L., Niu, L., Chen, J., Zhang, Y., Zhou, W., Liu, J. (2022). The obesity paradox in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition reviews*, 80(7): 1755-1768.

Li, Y., Zhou, J., Luo, H., Li, S., Shi, Y., Chen, D., Hu, X. (2025). Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in patients with colorectal cancer undergoing chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in immunology*, 16: 1642181.

Ligibel, J.A., Bohlke, K., May, A.M., Clinton, S.K., Demark-Wahnefried, W., Gilchrist, S.C., Irwin, M.L., Late, M., Mansfield, S., Marshall, T.F., Meyerhardt, J.A. (2022). Exercise, diet, and weight management during cancer treatment: ASCO guideline. *Journal of clinical oncology*, 40(22): 2491-2507.

Lung, M.S., Trainer, A.H., Campbell, I., Lipton, L. (2015). Familial colorectal cancer. *Internal medicine journal*, 45(5): 482-491.

Luo, S., Cai, S., Zhao, R., Xu, L., Zhang, X., Gong, X., Zhang, Z., Liu, Q. (2024). Comparison of left-and right-sided colorectal cancer to explore prognostic signatures related to pyroptosis. *Heliyon*, 10(7): e28091.

Ma, Y., Huangfu, Y., Deng, L., Wang, P., Shen, L., Zhou, Y. (2023). High serum riboflavin is associated with the risk of sporadic colorectal cancer. *Cancer epidemiology*, 83: 102342.

Mahmoud, A.M., Ali, M.M. (2019). Methyl donor micronutrients that modify DNA methylation and cancer outcome. *Nutrients*, 11(3): 608.

Malietzis, G., Currie, A.C., Athanasiou, T., Johns, N., Anyamene, N., Glynne-Jones, R., Kennedy, R.H., Fearon, K.C., Jenkins, J.T. (2016). Influence of body composition profile on outcomes following colorectal cancer surgery. *Journal of British surgery*, 103(5): 572-580.

Mangas-Sanjuan, C., Jover, R. (2022). Familial colorectal cancer. *Best practice & research clinical gastroenterology*, 58: 101798.

Markozannes, G., Becerra-Tomás, N., Cariolou, M., Balducci, K., Vieira, R., Kiss, S., Aune, D., Greenwood, D.C., Gunter, M.J., Copson, E., Renehan, A.G. (2024). Post-diagnosis physical activity and sedentary behaviour and colorectal cancer prognosis: a Global Cancer Update Programme (CUP Global) systematic literature review and meta-analysis. *International journal of cancer*, 155(3): 426-444.

Mármol, I., Sánchez-de-Diego, C., Pradilla Dieste, A., Cerrada, E., Rodriguez Yoldi, M.J. (2017). Colorectal carcinoma: a general overview and future perspectives in colorectal cancer. *International journal of molecular sciences*, 18(1): 197.

Marušić, A., Grković, I. (2024). Anatomija čovjeka. Zagreb; *Medicinska naklada*.

Meyerhardt, J.A., Kroenke, C.H., Prado, C.M., Kwan, M.L., Castillo, A., Weltzien, E., Cespedes Feliciano, E.M., Xiao, J., Caan, B.J. (2017). Association of weight change after colorectal cancer diagnosis and outcomes in the Kaiser Permanente Northern California population. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 26(1): 30-37.

Miccini, M., Crocetti, D., Tranfaglia, C., Gazzanelli, S., Costa, A., Lauricella, S., Brucchi, F., Cassini, D., Scuto, D. (2025). Stage-related impact of body mass index on long-term outcomes in patients with colorectal cancer: 5-year and 10-year survival after curative surgery. *Il giornale di chirurgia-journal of the italian surgical association*, 45(5): 72.

Minhajati, R., Harjianti, T., Rasyid, H., Bukhari, A., Chaidir Islam, I., Zainal, A.T.F., Khaliq Gunawan, A.M.A., Ramadhan, A.C., Hatta, H., Syamsu Alam, N.I., Winarta, S. (2023). Colorectal cancer patients' outcome in correlation with dietary and nutritional status: a systematic review. *Annals of medicine*, 55(2): 2281662.

Mocellin, S., Briarava, M., Pilati, P. (2017). Vitamin B6 and cancer risk: a field synopsis and meta-analysis. *Journal of the national cancer institute*. 109(3): djw230.

Moghaddam, A.A., Woodward, M., Huxley, R. (2007). Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer epidemiology biomarkers & prevention*, 16(12): 2533-2547.

Mohammad, N.M.A.B., Shahril, M.R., Shahr, S., Fenech, M., Sharif, R. (2022). Association between diet-related behaviour and risk of colorectal cancer: A scoping review. *Journal of cancer prevention*, 27(4): 208.

Mohanty, S., Yadav, M.K., Pradhan, T., Gauda, R.M., Panda, K.S., (2021). Evaluation of Biochemical and Hematological Profile Changes in Cancer Patients Pre-and Postchemotherapy Treatment: A Tertiary Care Teaching Hospital Study. *Journal of Datta Meghe Institute of Medical Sciences University*, 16(4): 648-652.

Mršić-Krmpotić, Z., Roth, A. (2004). Internistička onkologija. Zagreb; *Medicinska naklada*.

Muñoz-Bravo, C., Marín-Burdallo, I., González-Herrera, L., González-Palacios Torres, C., Lozano-Lorca, M., Jiménez-Moleón, J. J., Olmedo-Requena, R. (2025). Copper in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Carcinogenesis*, 46(1): bgaf001.

Murphy, N., Norat, T., Ferrari, P., Jenab, M., Bueno-de-Mesquita, B., Skeie, G., Olsen, A., Tjønneland, A., Dahm, C.C., Overvad, K., Boutron-Ruault, M.C. (2013). Consumption of dairy products and colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLoS one*, 8(9): e72715.

Muscaritoli, M., Arends, J., Aapro, M. (2019). From guidelines to clinical practice: a roadmap for oncologists for nutrition therapy for cancer patients. *Therapeutic advances in medical oncology*, 11: 1758835919880084.

Nakagawa, H., Sasai, H., Kato, Y., Matsumoto, S., Tanaka, K. (2024). Exercise, Dietary Habits, and Defecatory Dysfunction in Patients Living with Colorectal Cancer: A Preliminary Quantitative Study. *Healthcare, MDPI*. (12)11, 1136.

Nakagawa, H., Sasai, H., Tanaka, K. (2022). Defecation dysfunction and exercise habits among survivors of rectal cancer: A pilot qualitative study. *Healthcare, MDPI*, (10)10: 2029.

Negrichi, S., Taleb, S. (2020). Evaluation of nutritional status of colorectal cancer patients from Algerian East using anthropometric measurements and laboratory assessment. *Iranian journal of public health*, 49(7): 1242.

Nguyen, L.H., Cao, Y., Hur, J., Mehta, R.S., Sikavi, D.R., Wang, Y., Ma, W., Wu, K., Song, M., Giovannucci, E.L., Rimm, E.B. (2021). The sulfur microbial diet is associated with increased risk of early-onset colorectal cancer precursors. *Gastroenterology*, 161(5): 1423-1432.

Nigam, Y., Knight, J., Williams, N. (2019). Gastrointestinal tract 5: the anatomy and functions of the large intestine. *Nursing times*, 115(10): 50-53.

Norat, T., Bingham, S., Ferrari, P., Slimani, N., Jenab, M., Mazuir, M., Overvad, K., Olsen, A., Tjønneland, A., Clavel, F., Boutron-Ruault, M.C. (2005). Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *Journal of the national cancer institute*, 97(12): 906-916.

Norat, T., Vieira, A.R., Abar, L., Aune, D., Polemiti, E., Chan, D., Vineliene, S. (2017). World Cancer Research Fund International Systematic Literature Review. The associations between food, nutrition and physical activity and the risk of colorectal cancer. *Imperial college London*. Dostupno na: <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2024/10/colorectal-cancer-slr.pdf> [Pristupljeno: 12.2.2025.]

Park, J.Y., Mitrou, P.N., Luben, R., Khaw, K.T., Bingham, S.A. (2009). Is bowel habit linked to colorectal cancer?—Results from the EPIC-Norfolk study. *European journal of cancer*, 45(1): 139-145.

Pericleous, M., Mandair, D., Caplin, M.E. (2013). Diet and supplements and their impact on colorectal cancer. *Journal of gastrointestinal oncology*, 4(4): 409.

Pin, F., Couch, M. E., Bonetto, A. (2018). Preservation of muscle mass as a strategy to reduce the toxic effects of cancer chemotherapy on body composition. *Current opinion in supportive and palliative care*, 12(4): 420–426.

Poljsak, B., Milisav, I. (2018). The Role of Antioxidants in Cancer, Friends or Foes?. *Current pharmaceutical design*, 24(44): 5234–5244.

Popovici, D., Stanisav, C., Saftescu, S., Negru, S., Dragomir, R., Ciurescu, D., Diaconescu, R. (2023). Exploring the influence of age, gender and body mass index on colorectal cancer location. *Medicina*, 59(8): 1399.

Program rak debelog crijeva. Dostupno na: <https://program-rakdc.com.hr/> [Pristupljeno: 28.8.2025.]

Pugh, S.A., Shinkins, B., Fuller, A., Mellor, J., Mant, D., Primrose, J.N. (2016). Site and stage of colorectal cancer influence the likelihood and distribution of disease recurrence and postrecurrence survival: data from the FACS randomized controlled trial. *Annals of surgery*, 263(6): 1143-1147.

Qiao, Y., Kang, B., Jiang, Y., Zhang, Z., Hu, B., Song, J., Ma, H., Liu, S., Du, Y., Wang, Q., Guo, Y. (2025). Higher BMI reduces mortality in elderly and Stage III colorectal cancer patients: insights from a multicenter cohort study. *Frontiers in nutrition*, 12: 1655707.

Ramesh, S. K., Swain, S. K., Munikrishnan, V., Jameel, J. K. A. (2023). Can the Inflammatory Cell Ratio NLR and PLR be Used as a Reliable Marker in Colon Cancer? A Prospective Study. *Euroasian journal of hepato-gastroenterology*, 13(2): 61–65.

Ravasco, P., Monteiro-Grillo, I., Camilo, M. (2012). Individualized nutrition intervention is of major benefit to colorectal cancer patients: long-term follow-up of a randomized controlled trial of nutritional therapy. *The American journal of clinical nutrition*, 96(6): 1346-1353.

Ravasco, P., Monteiro-Grillo, I., Vidal, P.M., Camilo, M.E. (2005). Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *Journal of clinical oncology*, 23(7): 1431-1438.

Renfro, L.A., Loupakis, F., Adams, R.A., Seymour, M.T., Heinemann, V., Schmoll, H.J., Douillard, J.Y., Hurwitz, H., Fuchs, C.S., Diaz-Rubio, E., Porschen, R. (2016). Body mass index is prognostic in metastatic colorectal cancer: pooled analysis of patients from first-line clinical trials in the ARCAD database. *Journal of Clinical Oncology*, 34(2): 144-150.

Robsaahm, T.E., Aagnes, B., Hjartåker, A., Langseth, H., Bray, F.I., Larsen, I.K. (2013). Body mass index, physical activity, and colorectal cancer by anatomical subsites: a systematic

review and meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Cancer Prevention*, 22(6): 492-505.

Rubino, F., Cummings, D.E., Eckel, R.H., Cohen, R.V., Wilding, J.P., Brown, W.A., Stanford, F.C., Batterham, R.L., Farooqi, I.S., Farpour-Lambert, N.J., Le Roux, C.W. (2025). Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *The Lancet diabetes & endocrinology*, 13(3): 221-262.

Saeed, U., Myklebust, T.Å., Røsbjerg, T.E., Kielland, M.F., Møller, B., Skålhegg, B.S., Mala, T., Yaqub, S. (2023). Risk and survival in colorectal cancer with increasing body mass index: A nationwide population-based cohort study. *Colorectal disease*, 25(3): 375-385.

Šamića, M. i suradnici (2000). *Onkologija*. Zagreb; *Medicinska naklada*.

Sarıkaya, D., Cömert, T.K. (2025). The impact of fermented foods and microbiota modulation on colorectal cancer. *Gulhane Medical Journal*, 67(3): 137-144

Savez samostalnih sindikata Bosne i Hercegovine. Dostupno na: <https://www.sssbih.com/> [Pristupljeno 7.4.2026.]

Sawicki, T., Ruszkowska, M., Danielewicz, A., Niedźwiedzka, E., Arłukowicz, T., Przybyłowicz, K.E. (2021). A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis. *Cancers*, 13(9): 2025.

Schatzkin, A., Mouw, T., Park, Y., Subar, A.F., Kipnis, V., Hollenbeck, A., Leitzmann, M.F., Thompson, F.E. (2007). Dietary fiber and whole-grain consumption in relation to colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *The American journal of clinical nutrition*, 85(5): 1353-1360.

Schmid, D.L., Leitzmann, M.F. (2014). Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Annals of oncology*, 25(7): 1293-1311.

Schwartz, R.N. (2007). Anemia in patients with cancer: incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. *American journal of health-system pharmacy*, 64(3_Supplement_2): S5-13.

Schwingshackl, L., Schwedhelm, C., Hoffmann, G., Lampousi, A.M., Knüppel, S., Iqbal, K., Bechthold, A., Schlesinger, S., Boeing, H. (2017). Food groups and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *The American journal of clinical nutrition*, 105(6): 1462-1473.

Senore, C., Segnan, N., Gunter, M. (2020). Colorectal cancer: Decreasing disparities and promoting prevention are policy priorities. *World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention*, Lyon, International Agency for Research on Cancer.

Seppälä, T.T., Burkhart, R.A., Katona, B.W. 2023. Hereditary colorectal, gastric, and pancreatic cancer: comprehensive review. *BJS open*, 7(3): zrad023.

Shahid, S. (2016). Review of hematological indices of cancer patients receiving combined chemotherapy & radiotherapy or receiving radiotherapy alone. *Critical reviews in oncology/hematology*, 105: 145-55.

Sheng, Y., Shen, F., Xiong, M., Huang, Q., Li, Q., Hu, L. (2025). Physical activity levels and influencing factors among colorectal cancer patients: A cross-sectional study. *BMC psychology*, 13(1): 1-1.

Singh, B., Hayes, S.C., Spence, R.R., Steele, M.L., Millet, G.Y., Gergele, L. (2020). Exercise and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of exercise safety, feasibility and effectiveness. *International journal of behavioral nutrition and physical activity*, 17(1): 122.

Sinicrope, F.A., Foster, N.R., Yothers, G., Benson, A., Seitz, J.F., Labianca, R., Goldberg, R.M., DeGramont, A., O'Connell, M.J., Sargent, D.J., Adjuvant Colon Cancer Endpoints (ACCENT) Group. (2013). Body mass index at diagnosis and survival among colon cancer patients enrolled in clinical trials of adjuvant chemotherapy. *Cancer*, 119(8): 1528-1536.

Smolanka, I.I., Bagmut, I.Y., Sheremet, M.I., Movchan, O.V., Oleksandrovich, L.A., Smolanka Jr, I.I., Leonidovich, K.I., Lazaruk, O.V., Maksymyuk, V.V., Tarabanchuk, V.V. (2022). Phosphorus metabolism disorders in erythrocytes and lymphocytes among patients with inflammatory breast cancer, infiltrative stomach and colorectal cancer. *Journal of medicine and life*, 15(6): 747.

Song, M., Garrett, W.S., Chan, A.T. (2015). Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology*, 148(6): 1244-1260.

Tan, S., Meng, Q., Jiang, Y., Zhuang, Q., Xi, Q., Xu, J., Zhao, J., Sui, X., Wu, G. (2021). Impact of oral nutritional supplements in post-discharge patients at nutritional risk following colorectal cancer surgery: a randomised clinical trial. *Clinical nutrition*, 40(1): 47-53.

Tang, W.W., Han, M.L., Xu, S.H., Deng, Y.X., Shen, Q. (2024). Analysis of sleep quality, disease uncertainty, and psychological tolerance in patients undergoing chemotherapy for digestive tract malignancies. *World journal of clinical cases*, 12(20): 4247.

Tawfik, Y.M., Billingsley, H., Bhatt, A.S., Aboelsaad, I., Al-Khezi, O.S., Lutsey, P.L., Buckley, L.F. (2024). Absolute and functional iron deficiency in the US, 2017-2020. *JAMA network open*. 7(9): e2433126-.

Theodoratou, E., Farrington, S.M., Tenesa, A., McNeill, G., Cetnarskyj, R., Barnetson, R.A., Porteous, M.E., Dunlop, M.G., Campbell, H. (2008). Dietary vitamin B6 intake and the risk of colorectal cancer. *Cancer epidemiology biomarkers & prevention*, 17(1): 171-182.

Theodoropoulos, G.E., Papanikolaou, I.G., Karantanos, T., Zografos, G. (2013). Post-colectomy assessment of gastrointestinal function: a prospective study on colorectal cancer patients. *Techniques in coloproctology*, 17(5): 525-536.

Ton, M., Watson, N.F., Sillah, A., Malen, R.C., Labadie, J.D., Reedy, A.M., Cohen, S.A., Burnett-Hartman, A.N., Newcomb, P.A., Phipps, A.I. (2021). Colorectal cancer anatomical site and sleep quality. *Cancers*, 13(11): 2578.

Tran, C.G., Dornbush, C., Jensen, B.S., Mott, S.L., Fannon, E.E., Stark, A.C., Mali, M.E., Berg, D.J., Talbert, E.E., Chan, C.H. (2026). Obesity, survival, and chemotherapy outcomes in stage IV colorectal cancer: a retrospective study. *BMC cancer*, 26: 331

Tuominen, L., Ritmala, M., Vahlberg, T., Mäkelä, S., Nikander, P., Leino-Kilpi, H. (2023). The effect of nurse-led empowering education on nutrition impact side effects in patients with colorectal cancer undergoing chemotherapy: A randomised trial. *Patient education and counseling*, 115: 107895.

Ungvari, Z., Fekete, M., Varga, P., Lehoczki, A., Fekete, J. T., Ungvari, A., & Gyórfy, B. (2025). Overweight and obesity significantly increase colorectal cancer risk: a meta-analysis of 66 studies revealing a 25-57% elevation in risk. *GeroScience*, 47(3): 3343–3364.

Uzunović, S., Osmanović, A., Masal, G., Jeleč, N. (2023). Programi preventivne zdravstvene zaštite na državnom nivou u Sloveniji, Hrvatskoj, Crnoj Gori, Srbiji, Sjevernoj Makedoniji, Albaniji i Bosni i Hercegovini. *Parlamentarna skupština Bosne i Hercegovine*, 03/10-50-18-43-8/23

Van Blarigan, E.L., Meyerhardt, J.A. (2015). Role of physical activity and diet after colorectal cancer diagnosis. *Journal of Clinical Oncology*, 33(16): 1825-1834.

Virdee, P.S., Marian, I.R., Mansouri, A., Elhussein, L., Kirtley, S., Holt, T., Birks, J. (2020). The full blood count blood test for colorectal cancer detection: a systematic review, meta-analysis, and critical appraisal. *Cancers*, 12(9): 2348.

Vlada Hercegovačko neretvanskog kantona (Vlada HNŽ/K). Dostupno na: <https://www.vlada-hnz-k.ba/hr/hnz-uvela-besplatne-kucne-testove-za-rano-otkrivanje-raka-debeloga-crijeva> [Pristupljeno 28.8.2025.]

Vranešić Bender, D. i suradnici. (2024). Dijetotarija. Zagreb; *Medicinska naklada*.

Vrdoljak, E., Pleština, S., Omrčen, T., Juretić, A., Lovasić, I.B., Krznarić, Ž., Flam, J., Šobat, H., Šeparović, R., Bolanča, A., Vojnović, Ž. (2018). Clinical guidelines for diagnosis, treatment and monitoring patients with colorectal cancer. *Liječnički vjesnik*, 140(9-10): 241-247.

Vucelić, B. i suradnici. (2002), Gastroenterologija i hepatologija. Zagreb; *Medicinska naklada*.

Wactawski-Wende, J., Kotchen, J.M., Anderson, G.L., Assaf, A.R., Brunner, R.L., O'sullivan, M.J., Margolis, K.L., Ockene, J.K., Phillips, L., Pottern, L., Prentice, R.L. (2006). Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *New england journal of medicine*, 354(7): 684-696.

Wang, G., Pan, S., (2025). The impact of sleep interventions combined with enhanced nutritional support on sleep quality, nutritional status, pain management, psychological well-being, and quality of life in postoperative colon cancer patients. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 151(2): 50.

Wang, Y., Liu, X., Feng, X., Jiang, X., Huang, L. (2025). Impact of visceral obesity on postoperative outcomes in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in oncology*, 15: 1538073.

Wardle, J., Haase, A.M., Steptoe, A., Nillapun, M., Jonwutiwes, K., Bellisier, F. (2004). Gender differences in food choice: the contribution of health beliefs and dieting. *Annals of behavioral medicine*. 27(2):107-116.

World Health Organization (WHO) (2000). Consultation on Obesity (1999: Geneva, Switzerland), Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. *World Health Organization*. Dostupno na: <https://iris.who.int/handle/10665/42330> [Pristupljeno 28.8.2025.]

Wieland, L.S., Shade, S., Moffet, I., Ansari, A., Emadi, A., Knott, C.L., Gorman, E.F., D'Adamo, C.R. (2024). Effects of Antioxidant Dietary Supplement Use upon Response to Cancer Treatment: A Scoping Review of Available Evidence. *Nutrition and cancer*, 76(10): 902-13.

Wong, C.K., Law, W.L., Wan, Y.F., Poon, J.T., Lam, C.L. (2014). Health-related quality of life and risk of colorectal cancer recurrence and All-cause death among advanced stages of colorectal cancer 1-year after diagnosis. *BMC cancer*, 14(1): 337.

Woo, H.D., Kim, K., Kim, J. (2015). Association between preoperative C-reactive protein level and colorectal cancer survival: a meta-analysis. *Cancer causes & control*, 26(11): 1661-1670.

World Cancer Research Fund International (WCRF). (2025). Dietary and lifestyle patterns for cancer prevention: evidence and recommendations from CUP Global. Dostupno na: www.wcrf.org/DLP [Pristupljeno 12.1.2025.]

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. (2018). Continuous Update Project Expert Report 2018. Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer.

World Health Organization (WHO). (2008). Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11: 2011.

World Health Organization (WHO). (2011). Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. Dostupno na: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44583/?sequence=1> [Pristupljeno 10.2.2025.]

World Health Organization (WHO). (2024). Obesity and overweight. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Pristupljeno 10.2.2025.]

Wu, J., Ge, X.X., Zhu, W., Zhi, Q., Xu, M.D., Duan, W., Chen, K., Gong, F.R., Tao, M., Shou, L.M., Wu, M.Y. (2019). Values of applying white blood cell counts in the prognostic evaluation of resectable colorectal cancer. *Molecular medicine reports*, 19(3): 2330-2340.

Wu, S., Feng, B., Li, K., Zhu, X., Liang, S., Liu, X., Han, S., Wang, B., Wu, K., Miao, D., Liang, J. (2012). Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of medicine*, 125(6): 551-559.

Wu, Y., Yu, X., Huang, S., Luo, X., Lv, D., Du, H., Zhang, J., Ke, X., Liu, D. (2025). Patient-Reported Outcomes and Body Composition Changes in Patients With Colorectal Cancer During Chemotherapy: A Longitudinal Study. *Journal of nursing management*. 2025(1): 1268096.

Xie, X., Wang, W., Zhang, H., Zhao, S., Zhang, N., Gao, Y., Liu, Q., Chen, X. (2025). Cholesterol-induced colorectal cancer progression and its mitigation through gut microbiota remodeling and simvastatin treatment. *BMC cancer*, 25(1): 977.

Yamamoto, S., Nakagawa, T., Matsushita, Y., Kusano, S., Hayashi, T., Irokawa, M., Aoki, T., Korogi, Y., Mizoue, T. (2010). Visceral fat area and markers of insulin resistance in relation to colorectal neoplasia. *Diabetes care*. 33(1): 184–189.

Yang, K.L., Yang, S.H., Liang, W.Y., Kuo, Y.J., Lin, J.K., Lin, T.C., Chen, W.S., Jiang, J.K., Wang, H.S., Chang, S.C., Chu, L.S. (2013). Carcinoembryonic antigen (CEA) level, CEA ratio, and treatment outcome of rectal cancer patients receiving pre-operative chemoradiation and surgery. *Radiation oncology*, 8(1): 43.

Ye, J., Hu, Y., Chen, X., Chang, C., Li, K. (2023). Comparative effects of different nutritional supplements on inflammation, nutritional status, and clinical outcomes in colorectal cancer patients: a systematic review and network meta-analysis. *Nutrients*, 15(12): 2772.

Ying, H., Gao, L., Liao, N., Xu, X., Yu, W., Hong, W. (2022). Association between niacin and mortality among patients with cancer in the NHANES retrospective cohort. *BMC cancer*. 22(1): 1173.

Ying, H.Q., Deng, Q.W., He, B.S., Pan, Y.Q., Wang, F., Sun, H.L., Chen, J., Liu, X., Wang, S.K. (2014). The prognostic value of preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients. *Medical oncology*, 31(12): 305.

Yoshii, K., Hosomi, K., Sawane, K., Kunisawa, J. (2019). Metabolism of dietary and microbial vitamin B family in the regulation of host immunity. *Frontiers in nutrition*, 6: 434971.

Zavod za javno zdravstvo Županije Zapadnohercegovačke (ZJZ-ZZH). Dostupno na: <https://www.zjz-zzh.ba/hr/projekti/on-time.html> [Pristupljeno 28.8.2025.]

Zavod za statistiku Federacije Bosne i Hercegovine. Dostupno na: <https://bhas.gov.ba/Calendar/Category/13> [Pristupljeno 5.3.2026.]

Zhao, Z., Feng, Q., Yin, Z., Shuang, J., Bai, B., Yu, P., Guo, M., Zhao, Q. (2017). Red and processed meat consumption and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 8(47): 83306.

Zhou, C.J., Lin, Y., Liu, J.Y., Wang, Z.L., Chen, X.Y., Zheng, C.G. (2023). Malnutrition and visceral obesity predicted adverse short-term and longterm outcomes in patients undergoing proctectomy for rectal cancer. *BMC cancer*, 23(1): 1-10.

Zhou, Y., Wang, Q., Yin, T., Zhao, D., Zhou, G., Sun, X., Tan, C., Zhou, L., Yao, S., (2024). Association between vitamin B12 intake and mortality in patients with colorectal cancer: the US National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2018. *Nutrition and cancer*, 76(7): 619-627.

Ziętarska, M., Krawczyk-Lipiec, J., Kraj, L., Zaucha, R., Małgorzewicz, S. (2017). Nutritional status assessment in colorectal cancer patients qualified to systemic treatment. *Contemporary oncology/Współczesna onkologia*, 21(2): 157-161.

Zschäbitz, S., Cheng, T.Y.D., Neuhaus, M.L., Zheng, Y., Ray, R.M., Miller, J.W., Song, X., Maneval, D.R., Beresford, S.A., Lane, D., Shikany, J.M., (2013). B vitamin intakes and incidence of colorectal cancer: results from the Women's Health Initiative Observational Study cohort. *The American journal of clinical nutrition*, 97(2): 332-343.

DRAFT

7. PRILOZI

Prilog 1 – Opći upitnik

OPĆI UPITNIK

Šifra ispitanika: _____

Datum ispunjavanja:

Koje ste godine rođeni? _____

Spol: a) Muškarac

b) Žena

Mjesto u kojem živite: _____

Živite (zaokružite): u braku / rastavljen/ samac

Koliko djece imate? _____ Koliko ljudi uz Vas živi u domaćinstvu? _____, od toga djece _____

Vi živite u: a) vlastitom stanu/kući

b) u domu (starački dom)

c) sa skrbnicima (uključuje i Vašu djecu)

Vaša stručna sprema: **NK / SSS / VŠS / VSS / mr.sc. / dr.sc.**Trenutno ste (zaokružite): **NEZAPOSLEN / ZAPOSLEN / U MIROVINI**

Kojim novčanim iznosom raspolazete mjesečno (napišite iznos po osobi domaćinstva) _____

Imate li dijagnozu neke bolesti?

a) Kronični gastritis (koliko godina): _____

b) Debljina

c) Giht

d) Dijabetes tip 2 (koliko godina): _____

e) Hipertenzija

f) Bolest štitnjače

g) Drugo (napišite koja bolest): _____

Je li u zadnja 3 mjeseca došlo do promjene u Vašoj težini?

a) Ne, jednako sam težak

b) Da, smršavio sam

c) Da, udebljao sam se

Imate li problema sa žvakanjem? a) Nemam jer imam potpuno zdrave zube (protezu)

b) Imam problema sa žvakanjem jer nemam sve zube

Koristite li lijekove?

a) Ne, nikakve

b) Lijekovi protiv bolova (koje i u kojoj dozi): _____

c) Lijekove za smirenje (koje i u kojoj dozi): _____

d) Lijekove za spavanje (koje i u kojoj dozi): _____

e) Drugo (koje i u kojoj dozi): _____

Koristite li neke suplemente? Koje i koliko? _____

Jeste li ikada probali neke u narodu korištene lijekove, npr. biljne čajeve i sl.? Ako jeste, da li ste primijetili nekakav efekat na Vaše zdravlje? _____

Prilog 2 – Semikvantitativni FFQ

Procjena unosa se radi na mjesec dana.

Ispunjavate **samo** polja kod namirnica koje ste prošli mjesec jeli. Ako neku namirnicu niste jeli prošli mjesec, precrtajte ju. Isto napravite i kod više proizvoda u jednoj rubrici, npr. *Ostali mesni proizvodi (salame, paštete, hrenovke)*.

Količinu koju ste pojeli upisujete pod **Vaša porcija** i odnosi se na količinu hrane koju jedete u jednom obroku. Srednje porcije Vam služe kao orijentir i to:

- 1) ako je Vaša porcija ista kao i srednja porcija onda stavite S,
- 2) ako je Vaša porcija upola manja stavite M,
- 3) ako je Vaša porcija 1,5 do 2 puta veća stavite V.

Najbolje bi bilo upisati **točnu količinu hrane** (npr. 350 ml mlijeka, 5 jaja i sl.) koju pojedete u jednom obroku.

Datum ispunjavanja upitnika: _____

NAMIRNICA	KAKO ČESTO							KOLIČINA		
	2+ X /DAN	1 X /DAN	3-5 X TJ	2-3 X TJ	1 X TJ	2-3 X MJ	1 X MJ	RJEDE	srednja porcija	Vaša porcija
Govedina									1 odrezak (dlan)	
Goveđe iznutrice (koje)									100 g	
Ostale iznutrice									100 g	
Janjetina									1 odrezak (dlan)	
Divljač									150 g	
Svinjetina									1 odrezak (dlan)	
Šunka (kuhana, dimljena)									2 kriške (nožem)	
Suhomesnati proizvodi									100 g	
Ostali mesni proizvodi (salame, paštete, hrenovke)									100 g	
Piletina									1 odrezak ili 1 batlak	
Pileće jetrice									100 g	
Puretina									1 odrezak ili ½ batka	
Oslić									1 cijela	
Skuša									1 cijela	
Pastrva									1 cijela	
Rječna riba (šaran, som, smud)									2 odreska ili 1 porcijaš	
Sardine									1 velika konzerva	
Haringe									1 velika konzerva	
Losos									150 g	
Tuna									1 velika konzerva	
Bakalar									150 g	
Škampi									5 kom	
Školjke									5 kom	
Hobotnica									150 g	
Jaja									2 kom	
Mlijeko									1 šalica ili 250ml	
Zamjene za mlijeko (sojino, zobeno, rižino, bademovo)									1 šalica ili 250 ml	
Sir tvrdi									1 kriška (nožem) ili	

										4 mašinom	
Sir svježi										1 velika jušna žlica	
Jogurti (sve vrste)										1kom ili 200ml	
Žitarice za doručak (navedite proizvođača)										½ zdjelice ili 4 jušne žlice	
Zobene pahuljice (obične)										40 g (4 jušne žlice)	
Orašasti plodovi (lješnjak, orah, bademi)										20 g (ili 2 šake)	
Bučine sjemenke										10 g (ili 1 šaka)	
Kikiriki (u ljusci, prženi)										20 g (ili 2 šake)	
Grožđice										1 šaka	
Smokve										3 srednje veličine	
Gljive										100 g	
Špinat										100 g	
Zelena salata										100 g	
Kupus, kelj, prokulice										100 g	
Brokula										100 g	
Grah, leća, slanutak										100 g	
Mahune, grašak										100 g	

UNAFI

Prilog 3 – Upitnik o defekaciji

UPITNIK O DEFEKACIJI

(pripremljen prema upitniku korištenom u EPIC studiji)

1. Koliko često, u prosjeku imati pražnjenje stolice?
 - a) više od 6 puta dnevno
 - b) 4-5 puta dnevno
 - c) 2-3 puta na dan
 - d) Jednom dnevno
 - e) 3-4 puta tjedno
 - f) 2-3 puta tjedno
 - g) manje od jednom tjedno

2. Kako biste opisali konzistenciju Vaše stolice?
 - a) tvrda
 - b) mekana
 - c) rijetka

3. Kada obavite defekaciju, otprilike koliku količinu stolicu producirate u jednom navratu?
 - a) Malu količinu
 - b) srednju količinu
 - c) veliku količinu

4. Osjećate li neku nelagodu prilikom pražnjenja crijeva/defekacije?
 - a) Ne
 - b) da

5. Uzimate li laksative (pomoć za lakšu defekaciju)?
 - a) Ne
 - b) Da

Ukoliko uzimate laksative koliko često:

- a) manje od jednom dnevno
- b) više od jednom dnevno

Kako se zove laksativ koji trošite (napišite ime preparata/proizvoda): _____

Prilog 4 – Raspodjela po dobi (n = 74)

Dob		
Godine	n = 74	%
< 59	32	43,2
> 60	42	56,8
Total	74	100,0

Dob		
Godine	n = 52	%
< 59	24	46,2
> 60	28	53,8
Total	52	100,0

Prilog 5 – Pozitivna obiteljska anamneza s obzirom na stadiji bolesti

	Pozitivna obiteljska anamneza			
	Ne		Da	
Stadij	n	%	n	%
1	1	3,7	1	4,0
2	6	22,2	3	12,0
3	17	63,0	11	44,0
4	3	11,1	10	40,0
ukupno	27	100	25	100

Prilog 6 - Parametri upale i tumorski markeri s obzirom na prisutnost metastaza kod oboljelih od CRC-a (n = 52)

Metastaze	Prije NI			Nakon NI			p ^A	
	C	Q1	Q3	C	Q1	Q3		
Ne	CRP	1,90	1,05	8,65	2,00	1,00	4,30	0,024
	NLR	20,04	15,70	26,94	22,68	16,91	40,90	0,117
	TLR	112,31	69,09	187,14	107,10	80,42	185,53	0,531
Da	CRP	4,85	1,92	24,10	5,90	1,40	10,00	0,929
	NLR	29,15	18,13	43,00	24,44	15,10	38,23	0,889
	TLR	145,60	127,64	268,68	129,17	83,33	214,24	0,314

C: medijan; Q1: prvi kvartil; Q3: treći kvartil; NI: Nutritivna intervencija; A: Wilcoxon Signed Ranks Test

Prilog 7 Parametri upale i tumorski markeri s obzirom na stadij bolesti oboljelih od CRC-a (n = 52)

Gradus	Prije NI		Nakon NI		p ^A
	C	[Q1-Q3]	C	[Q1-Q3]	
II (n = 9)	CRP	6 [2 - 33,5]	2 [1,6 - 3,2]		0,075
	CEA	2,17 [1,8 - 3,4]	2,13 [1,89 - 2,6]		0,173
	Ca19-9	8,51 [7,2 - 11,4]	10,01 [5,8 - 13,7]		0,635
	NLR	19,5 [15,4 - 22,7]	21,6 [15,4 - 31,7]		0,327
	TLR	117,9 [84,5 - 218,8]	114,5 [83,6 - 185,5]		0,515
III (n = 28)	CRP	1,7 [1 - 9,3]	2,85 [1 - 4,4]		0,179
	CEA	1,64 [1,1 - 2,5]	1,845 [1,4 - 3,1]		0,096
	Ca19-9	14,8 [7,1 - 30,4]	15,35 [7,9 - 25,9]		0,927
	NLR	19,5 [15,8 - 42,2]	23,6 [17,1 - 42,2]		0,218
	TLR	109 [67,9 - 187,1]	105,9 [80,4 - 160]		0,794
IV (n = 13)	CRP	4,85 [1,9 - 24,1]	5,9 [1,4 - 10]		0,929
	CEA	12,82 [3,1 - 22,9]	7,01 [2,4 - 16,04]		0,279
	Ca19-9	10,3 [3,4 - 75,6]	7,2 [2,1 - 95,4]		0,917
	NLR	29,2 [18,1 - 43]	24,4 [15,1 - 38,2]		0,889
	TLR	145,6 [127,6 - 268,7]	129,2 [83,3 - 214,2]		0,314

C: medijan; Q1: prvi kvartil; Q3: treći kvartil; NI: nutritivna intervencija; A: Wilcoxon Signed Ranks Test

Prilog 8 Korelacija promjene BMI, OS, WHR, masti i mase s promjenama upalnih parametara (n = 52)

		Δ CRP	Δ NLR	Δ TLR
Δ BMI	Spearman's rho	-0,084	0,099	-0,019
	p	0,622	0,602	0,915
	N	37	30	33
Δ OS	Spearman's rho	-0,136	0,154	0,101
	p	0,416	0,417	0,574
	N	38	30	33
Δ WHR	Spearman's rho	-0,131	0,016	0,072
	p	0,438	0,933	0,694
	N	37	29	32
Δ tjelesna mast	Spearman's rho	-0,041	-0,082	-0,012
	p	0,812	0,666	0,948
	N	37	30	33
Δ Mišićna masa	Spearman's rho	-0,128	0,291	0,155
	p	0,451	0,118	0,388
	N	37	30	33
Δ Visceralno	Spearman's rho	-0,008	-0,117	-0,084
	p	0,963	0,537	0,642
	N	37	30	33

BMI: indeks tjelesne mase; OS: opseg struka; WHR: omjer struk/bokovi; CRP: C reaktivni protein; NLR: omjer neutrofili/limfociti; TLR: omjer trombociti/limfociti;

Prilog 9 Distribucija rezultata PSQI prije i nakon NI po kategorijama s obzirom na spol (n = 52)

<i>Spol</i>		<i>Prije NI C [Q1-Q3]</i>	<i>Nakon NI C [Q1-Q3]</i>	<i>p^A</i>
Ženski (n = 36)	<i>PSQI</i>	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	0,180
	<i>Subjektivna kvaliteta sna</i>	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	1,000
	<i>Latencija uspavlivanja</i>	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	1,000
	<i>Trajanje sna</i>	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	0,990
	<i>Učinkovitost sna</i>	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	0,012
	<i>Poremećaji sna</i>	1 [0 - 1]	1 [0 - 1]	0,854
	<i>Upotreba lijekova za spavanje</i>	1 [0 - 2]	0 [0 - 1]	0,209
	<i>Dnevna disfunkcija povezana sa snom</i>	1 [0 - 2]	0 [0 - 1]	0,109
Muški (n = 38)	<i>PSQI</i>	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	0,317
	<i>Subjektivna kvaliteta sna</i>	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	1,000
	<i>Latencija uspavlivanja</i>	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	1,000
	<i>Trajanje sna</i>	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	0,581
	<i>Učinkovitost sna</i>	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	0,066
	<i>Poremećaji sna</i>	1 [0 - 2]	0 [0 - 1]	0,112
	<i>Upotreba lijekova za spavanje</i>	0 [0 - 2]	0 [0 - 1]	0,302
	<i>Dnevna disfunkcija povezana sa snom</i>	2 [1 - 2]	1 [0 - 2]	0,014

C: medijan; Q1: prvi kvartil; Q3: treći kvartil; NI: nutritivna intervencija; A: Wilcoxon Signed Ranks Test

Prilog 10 Pisane smjernice za oboljele od CRC-a koje su bile dio nutritivne edukacije

Sveučilišna klinička Bolnica Mostar

Služba za prehranu bolesnika

Prehrana oboljelih od kolorektalnog karcinoma

Ove smjernice su namijenjene bolesnicima oboljelim od kolorektalnog karcinoma, koji očekuju ili su već u procesu liječenja. Također, namijenjene su Vašim bližnjima koji vode brigu o Vašoj prehrani.

Sam proces liječenja, operacija, kemoterapija i radioterapija mogu uzrokovati određene nuspojave kao što su proljev, opstipacija, gubitak apetita, mučnina, promjene okusa, upala sluznice usne šupljine i suha usta koja mogu utjecati na unos hrane.

Dovoljan unos energije i hranjivih tvari može pomoći u održavanju tjelesne mase, mišićne mase i smanjenju infekcija, boljem podnošenju liječenja, blažim nuspojavama, smanjenom riziku od komplikacija i bržem oporavku.

OPĆENITE SMJERNICE

Kod onkoloških bolesnika posebnu pozornost treba dati zdravstvenoj ispravnosti namirnica i samoj higijeni, kako bi se izbjegla bilo kakva mikrobiološka, biološka ili kemijska kontaminacija namirnica.

- Prije i poslije pripreme hrane, dobro operite ruke, i općenito održavati osobnu higijenu. Noževe te ostali pribor i podlogu dobro očistite nakon pripreme i sjeckanja namirnica.
- Smrznutu hranu otapajte u hladnjaku ili mikrovalnoj pećnici, a nikako na sobnoj temperaturi. Temperatura hladnjaka bi trebala biti podešena na 4 - 6° C.
- Jaja moraju biti dobro skuhana i pečena, kao i meso i riba, uz minimalni dodatak masnoće. Poželjno bez soli. Nemojte konzumirati sirovo meso i ribu (npr. sushi, carpaccio)
- Pazite da je meso svijetlo crvene do roze boje, jer ona karakterizira svježinu mesa. Izbjegavajte meso ukoliko uočite da je sluzavo, narušenih organoleptičkih svojstava (mirisa), ukoliko je mast na mesu žute a ne bijele boje, a samo meso smeđe i neobično crvene boje. Budite sigurni da su mlijeko i mliječni proizvodi pasterizirani.
- Nemojte kupovati namirnice kojima je istekao rok trajanja.
- Kada jedete van kuće (restorani i lanci brze hrane), pazite na svježinu i kvalitetu namirnica. Obratite pozornost na namirnice kao što su mljeveno meso, riba, piletina, sladoled u ljetnim mjesecima u fast food lancima, festivalima, restoranima sa samoposluživanjem.

Prehrana onkoloških bolesnika trebala bi biti takva da ne opterećuje organizam, s naglaskom na uravnoteženost i raznolikost namirnica. Preporučuje se ograničiti unos procesirane hrane, posebice životinjskog podrijetla (salame, hrenovke paštete, kobasice, kulen, naresci).

Prednost treba dati namirnicama biljnog podrijetla naročito voću i povrću bogatom antioksidansima i vitaminima i mineralima, kvalitetnim izvorima bjelančevina (primarno riba), složenim ugljikohidratima (cjelovite žitarice) i kvalitetnim masnoćama, odnosno hrani visoke nutritivne vrijednosti. To su primjerice

jogurt s probiotikom, kefir, med, maslinovo ulje, orašasti plodovi, sjemenke, jaja, svježi mladi sir i sl. Kvalitetan izbor namirnica pomoći će Vam da sačuvate snagu i obnovite tkiva oštećena onkološkim liječenjem.

- Obratite pozornost na način spremanja namirnica. Poželjno je da namirnice spremate kuhanjem u vodi ili pari, pirjanjem, na grill tavi, a da izbjegavate prženo, pohano i hranu s roštilja.
- Obratite pozornost na dovoljan unos tečnosti. Savjetuje se konzumacija 6 do 8 čaša tekućine u toku dana, što je 1,5 do 2 litre. Ukoliko ste imali operaciju, i nosite stomu, vaše potrebe za tekućinom se i povećavaju. Najbolji pokazatelj hidratacije je boja Vašeg urina. Ukoliko je urin bistar do svijetlo žute boje (limunada) dovoljno ste hidrirani, a ukoliko je tamno žut do smeđe boje, povećajte unos tečnosti.
Najbolje je konzumirati čistu vodu i blage čajeve, a ovisnosti od stanja mogu se konzumirati i cijeđeni voćni i povrtni sokovi. Cvekla, mrkva, jabuka, cijeđeni šipak, višnja i drugi 100% voćni sokovi.
- Nemojte konzumirati slatke i gazirane napitke (Coca-cola, Sprite, Fanta i sl.).
- Ograničiti unos soli! (maksimalno 5 g/dan) – 1 čajna žlica. To predstavlja količinu soli koju bi trebali unijeti kroz cijeli dan. Potrudite se da hranu ne dosoljavate kada je već servirana. Također u gotovim mješavinama začina kao što je Vegeta nalazi se značajna količina soli, pa prilikom kuhanja izbjegavajte ovakve dodatke, naročito uz kombinaciju dodatne kuhinjske soli.
- Izbjegavajte namirnice koje obiluju trans masnim kiselinama kao što su: **grickalice, čips, krekeri, slani keksi, konzervirani mesni proizvodi, gotovi umaci, majoneza.**
- Ukoliko ste pušač ili redovito konzumirate alkohol, možda je vrijeme da razmislite o promjeni svojih navika!
- Muškarcima se preporučuje ograničiti alkohol na dva alkoholna pića tjedno (1 piće = 20 g alkohola), a ženama na jedno piće tjedno (10 g alkohola). 10 g alkohola => 220ml piva ili 100ml vina.

Onkološki pacijenti vrlo često imaju smanjen unos hrane i trebaju dodatne kalorije i hranjive tvari, osobito proteine. Ako povećane energetske i nutritivne potrebe nije moguće zadovoljiti isključivo hranom, potrebno je uvođenje oralne nadomjesne terapije, poput **enteralnih pripravaka** visoke nutritivne gustoće. Oni se sastoje od pomno odabranog omjera ugljikohidrata, proteina, masti i mikronutrijenata. Supportan, Fresubin Protein ili Energy, Ensure, Prosure su samo neki od primjera oralnih nadomjesnih pripravaka a savjet o njihovoj upotrebi u okviru uobičajene prehrane dobit ćete u Savjetovalištu za prehranu ovisno o vašoj trenutnoj prehrani i nutritivnom statusu.

Cilj je održati tjelesnu i mišićnu masu pacijenta, te snagu i energiju kako bi se olakšalo podnošenje liječenja.

Za sve onkološke pacijente, prehrana treba biti maksimalno individualizirana. To znači da jedna vrsta namirnica može odgovarati jednima ali ne i drugima. Ne možete predvidjeti hoćete li imati problema sa prehranom uopće ili koliko će oni biti ozbiljni. To ovisi od vrste bolesti, vrste i trajanja terapije, kao i doze lijekova koje dobijete.

Svaka osoba je jedinka za sebe, sa svojim stanjem, dijagnozom, osjećajima, prehrambenim navikama, nutritivnim statusom te socio-ekonomskim stanjem.

NAČELA PREHRANE

Kod već započete terapije pacijenata s kolorektalnim karcinomom primjenjuju se slična načela kao kod prehrane za smanjenje rizika od razvoja ovog tipa karcinoma.

Rezultati istraživanja pokazali su trend smanjenja rizika od kolorektalnog karcinoma sa povećanjem unosa vlakana. Vlakna su biljni materijal koji se ne može probaviti u ljudskom organizmu, ali se mogu razgraditi pomoću bakterija koje se nalaze u crijevima. Ona nam omogućavaju peristaltiku crijeva (redovit odlazak na wc), te služe kao hrana bakterijama, koje u zavisnosti od naše prehrane uvećavaju ili umanjuju svoj broj u našim crijevima.

U ovisnosti o vrsti ugljikohidrata i njihovoj sposobnosti ekstrakcije u određenom pH i temperaturi, vlakna se primarno dijele na topiva i netopiva.

Netopiva vlakna imaju ulogu poticanja peristaltike crijeva i povećavanja volumena stolice. **Netopiva vlakna mogu se pronaći u brašnu od cjelovitog zrna, lješnjacima, povrću (cvjetača, zeleni grašak, krumpir).**

Topiva vlakna su topiva u vodi i kad se nalaze u vodenoj otopini formiraju masu sličnu gelu. Mogu pomoći u snižavanju kolesterola i u regulaciji glukoze u krvi. To su: beta glukan, gume, pektin, ljepila. **Topiva vlakna se nalaze u zobi, grahoricama, jabukama (kora), citrusnom voću (kora limuna, naranče, mandarine), mrkvi i ječmu.**

Vlakna se kako vidimo nalaze u žitaricama, mahunarkama, povrću i voću. Stoga ove skupine namirnica trebaju biti baza vaše prehrane. Ovisno o vašem stanju tijekom terapije, moguće je povećavati ili smanjivati njihov udio u dnevnoj prehrani.

Žitarice i proizvode od žitarica Cjelovite žitarice treba konzumirati redovito, umjereno i svaki dan! Ključ je odabrati cjelovite žitarice koje nisu prerađene na način da im je uklonjen vanjski omotač (ljuska) i klica, čime se gubi veliki dio hranjivih tvari. To je proces koji se provodi prilikom dobivanja bijelog brašna. U klici i vanjskom omotaču su sadržani vitamini, minerali i vlakna. Cjelovite žitarice također pružaju duži osjećaj sitosti te imaju niži glikemijski indeks, pa povoljno djeluju na glukozu u krvi. Primjer je kruh od integralnih vrsta brašna u odnosu na kruh od prerađenog bijelog brašna. Stoga treba birati integralne vrste brašna različitih žitarica: pšenica, ječam, raž, heljda, zob, kvinoja, proso, amarant, kukuruz, integralna riža. Također birajte proizvode žitarica u integralnom obliku. Integralna tjestenina, integralna riža, zobene pahuljice i mekinje, cjelovita zob ili proso za jutarnju kašu, kukuruzna krupica ili speltin griz.

1 porcija integralnih žitarica: 1 kriška kruha, ½ šalice kuhanih cjelovitih žitarica, riže ili tjestenine.

Grah, grašak, mahune, leća (sočivica), slanutak, soja predstavljaju skupinu mahunarki ili grahorica. Možete ih konzumirati cjelovite na varivo, u kombinaciji sa žitaricama, u obliku krem juha, ili namaza kao što je humus od slanutka.

Unosom povrća i voća osiguravaju se vitamini, minerali i fitonutrijenti kao što su flavonoidi, izotiocijanati, karotenoidi, fenoli, izoflavoni, glukozinolati koji, iako prisutni u malim količinama, djeluju blagotvorno na probavni sustav i zdravlje općenito.

Konzumirajte različite vrste povrća i po mogućnosti dodajte ga prilikom svakog obroka. Konzumirajte što različitije povrće različitih boja: crveno (rajčica, rotkvica, cvekla, paprika), zeleno (krastavac, zeleno

lisnato povrće, paprika, tikvica), narančasto (bundeve - tikva, batat - slatki krumpir). Brojna istraživanja navode kemoprotektivnu ulogu zelenog lisnatog povrća zbog sadržaja spoja glukozinolata. U zeleno lisnato povrće ubrajamo brokulu, karfiol, prokulice, kelj, kupus, raštika, zelenu salatu, spanak (špinat), rikula.

Ovdje ubrajamo i češnjak i luk koje treba uvrstiti u svakodnevni jelovnik. Njihovu konzumaciju treba prilagoditi stanju i tegobama. Možete ga konzumirati u prahu ili termički obrađenog ako ga ne podnosite svježeg.

1 porcija povrća: 1 šalica svježeg lisnatog, ½ šalice svježeg ili kuhanog.

Za skupinu voća vrijedi isto pravilo kao i za povrće. Što šarenije to bolje. Uvrstite u svoju prehranu voće različitih boja. Bobičasto i šumsko voće poput borovnica, malina, kupina, aronije, ribizla, sadrže važne vitamine i minerale koji imaju zaštitnu ulogu kod malignih oboljenja.

Izbor voća (jabuke, kruške, banane, marelice (kajsije), breskve, nektarine, grožđe, šljive, smokve, lubenica, dinja, ananas, kivi, citrusi) prilagodite sezonskim namirnicama. Sušeno voće poput groždica, aronije, borovnica, smokava, marelica konzumirajte umjereno, kao desert ili međuobrok. A suhe šljive mogu biti dobra opcija ukoliko vas muči opstipacija.

U skupinu povrća i voća ubrajamo i voćne i povrtno sokove i frappe napitke (smoothie). 200 ml soka od povrća i voća može zamijeniti 2 porcije voća (npr. 2 naranče).

U toku dana pojedite barem 2 serviranja voća. Pod 1 serviranjem podrazumijevamo:

- 1 veći komad voća (npr. jabuka ili kruška ili breskva) ili 2 manja (2 šljive ili 2 kajsije) – 150g
- 2/3 100% soka od voća (naranča i jabuka)
- ¼ šalice sušenog voća

U prijelaznim periodima godišnjih doba, kada nemamo veliki izbor sezonskih namirnica birajte smrznuto ili pasterizirano u staklenke. Smrznuto i pasterizirano voće i povrće su jednako dobar izbor kao i svježe. Smrznuto povrće i voće često može biti i brza opcija za jelo, pa ukoliko ste sami spremite ove namirnice u zamrzivač kako bi se dobro hranili i kada niste u mogućnosti da kuhate i spremate obroke.

Ukoliko se javi problem sa nadimanjem, učestalim stolicama ili proljevom, treba prilagoditi količinu vlakana u prehrani. (Poglavlje: Posebne potrebe)

Orašasti plodovi i sjemenke su dobri izvori magnezija, kalija i proteina. Oni su također bogati vlaknima i fitokemikalijama. Lješnjak, badem, orah, brazilski orah, indijski orah, sjemenke suncokreta, lana, sezama, buče, chia sjemenke, sjemenke čurekote i sl.

Primjeri porcije su 1/3 šalice oraha, 2 žlice sjemenki, 1 jušna žlica lanenih sjemenki.

Mliječni proizvodi su nam vrlo važan izvor proteina, kalcija, ali i vitamina D. također fermentirani mliječni proizvodi sadrže probiotičke kulture koje djeluju povoljno na crijevnu mikrobiotu (dobre bakterije u crijevima).

Istraživanja sugeriraju da kalciji ima pozitivan učinak na smanjenje rizika od kolorektalnog karcinoma, a njegovom suplementacijom povoljno se utječe i na rekurentnost (vraćanje) bolesti u periodu od 36 do 60 mjeseci od inicijalne dijagnoze.

Konzumirajte mladi i svježi sir sa smanjenim postotkom masti, urdu (belavu) te fermentirane mliječne proizvode poput kefira, probiotičkog jogurta, ajrana, te sirutke, vrhnja, sirnog namaza bez dodataka. Izbjegavajte punomasne sireve s velikim postotkom mliječne masti i suhe sireve (iz mješine), budući da se prave od nepasteriziranog mlijeka. Konzumirajte u količini 2-3 porcije u toku dana, ovisno o vašem stanju.

1 porcija mliječnih proizvoda: 1 šalica mlijeka ili jogurta, 3 jušne žlice mladog sira (30-60 g).

Poredak prema udjelu mliječnih masti bi bio:

Probiotik (do 3% m.m.) > tekući/ čvrsti jogurt (oko 3-4% m.m.) > grčki jogurt (oko 10% m.m.) > vrhnje 12% m.m. > vrhnje 20% m.m. > mileram 22% m.m. > mileram 30% m.m. > kajmak 60-80% m.m.

Prema brojnim istraživanjima visoka konzumacija **crvenog mesa**, naročito procesiranog mesa, kao što su **konzervirane mesne prerađevine** predstavljaju najveći čimbenik rizika za razvoj kolorektalnog karcinoma, ali i loše ishode kod oboljelih, kada govorimo o prehrani. Zbog toga je preporuka izbjegavati mesne prerađevine kao što su salame, paštete, kobasice, mesni naresci, čajne, kuleni i sl.

Meso i riba su bogat izvor proteina, vitamina B skupine, željeza i cinka. Zbog gore navedenog, konzumaciju crvenog mesa trebalo bi ograničiti na 100 g na dan, a u prehranu uključite što više ribe (morske plave (srdela, skuša, tuna, losos) i bijele (oslić-mol, orada, lubin)) i riječne. Birajte manje masne vrste mesa kao što je bijelo meso peradi, piletina i puretina, te od crvenog teletina i junetina. Od odabranih vrsta mesa, možete pripremiti juhe, kuhati na lešo i kombinirati sa različitim vrstama povrća i žitarica u varivima.

Drugi važan čimbenik rizika iz hrane su masnoće životinjskog podrijetla.

Masti su nam potrebne jer pomažu tijelu apsorbirati esencijalne vitamine i podupiru imunološki sustav. No, previše masnoća može povećati rizik od kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa i pretilosti. Neka naglasak bude na mono-nezasićenim mastima a izbjegavajte zasićene masnoće (čips, krekeri, pekarski proizvodi i pržena jela) te masnoću životinjskog podrijetla kao što su goveđi loj i svinjska mast.

Od masnoća preferirajte hladno prešana biljna ulja kao što su maslinovo, suncokretovo, laneno, bučino, repičino i sl.

Masnoće upotrebljavajte u umjerenim količinama prilikom pripreme jela, kuhanja, pirjanja i pečenja.

1 porcija masti jeste 1 čajna žlica masnoće (uključujući kajmak, maslac, mileram).

Začine prilikom pripreme hrane, prilagodite svom stanju. Izbjegavajte oštre i nadražujuće začine. Ocat možete zamjeniti sa limunovim sokom, a mješavinu začina koja sadrži sol možete zamijeniti sa više monokomponentnih začina. Primjer su ruzmarin, bosiljak, origano, kadulja, vlasac, peršin, mljevena paprika, kurkuma, korijander, cimet, papar. Iako se koriste u malim količinama, imaju antioksidativni učinak te dodatkom u jelo doprinose obogaćivanju jela mirisom, okusom i nutrijentima. Korištenje začina je posebno korisno osobama koje zbog liječenja djelomično izgube njih ili koji imaju smanjeni apetit.

*Ukoliko ste na kemoterapiji nemojte konzumirati čaj od gospine trave (kantariona – Hypericum perforatum), majčine dušice i proizvoda od grejpa.

POSEBNE POTREBE PACIJENATA S KOLOREKTALNIM KARCINOMOM

• Opstipacija

Do opstipacije dolazi kada pražnjenje crijeva postane rjeđe, stolica postane tvrda i teška za izbacivanje. Također možete osjetiti bolove, nadutost ili mučninu ili imati grčeve, vjetrove i pritisak na donji dio crijeva (rektum).

Možda Vam mogu pomoći navedeni savjeti:

- Uzimajte dovoljnu količinu tečnosti. Čiste vodu sobne temperature i mlaku, vodu s manjim udjelom magnezija i biljne čajeve (kamilica, menta, metvica, lan).
- Isprobajte kompot ili 100%-tni sok od suhih šljiv (1/2 šalice).
- Isprobajte čaj od lanenih sjemenki. Jušnu žlicu lanenih sjemenki prelite sa kipućom vodom. Ostavite 15ak min do 30 min, procijedite i pijte u manjim gutljajima.
- Isprobajte psilium ljuskice sa lanenim sjemenkama i jogurtom.
- Povećajte udio vlakana u prehrani (cjelovite žitarice, povrće, mahunarke i voće) (Poglavlje Načela prehrane, str. 3)
- Ukoliko ste u mogućnosti budite aktivni. Šetnja i lagana fizička aktivnost mogu pomoći u motilitetu crijeva.

• Dijareja

Dijareja ili proljev nastaje kada dolazi do učestalog pražnjenja crijeva, a stolica je mekana, rastresita ili vodenasta. Budući da ovakvo stanje može da dovede do dehidracije vrlo je važno da uzimate **dovoljne količine tečnosti**.

- Isprobajte sok od šipka, dinarike i mješavine stolisnika i mente.
- Uzimajte više manjih obroka u toku dana (5-6 obroka).
- Možete probati rehidracijsku otopinu spremljenu od 1 L vode sa 2 žlice šećera (ili meda) + 1 žlica soli + ¼ žlice sode bikarbone + ½ čaše soka od naranče ili gotove rehidracijske pripravke.
- Preferirajte namirnice koje obiluju natrijem (sol, domaće i gotove juhe) i kalijem (banana, kuhani krumpir).
- Jedite hranu sobne temperature da nije previše ohlađena niti vruća.
- Od namirnica preferirajte tostirani kruh i dvopek, kuhani i pečeni krumpir, kuhanu rižu na vodi ili malo biljnog mlijeka (rižinu sluz), kuhani proso, kuhani kus-kus, tjesteninu, lešo meso, kuhano jaje, mrkvu, kuhanu bundevu (tikvu), bananu, kompot ili pasiranu jabuku, kakao, manje količine jogurta i mladog sira.
- Psilium ljuskice mogu usporiti pražnjenje crijeva, pa probajte jednu čajnu žlicu staviti u rižu, posuti po jelu ili pak popiti s čašom vode.
- Uzmite probiotike (npr. sojeve: *Lactobacillus acidophilus*; *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) *Bouardi*).

- Izbjegavajte hranu s visokim sadržajem vlakana (Poglavlje Načela prehrane, str. 3), pića sa većom količinom šećera, gazirane napitke, masnu i prženu hranu.
- Izbjegavajte namirnice poput mentol bombona i žvakaćih guma, jer mogu sadržavati maltitol i sorbitol a koji mogu pogoršati stanje.

Primjer obroka:

1. DAN

DORUČAK

- Prepečeni integralni kruh (2 kriške – 140 g)
- Sirni namaz (2 jušne žlice)
- 2 lista zelene salate
- Rajčica (1 manji plod)
- Žlica sjemenki suncokreta

Priprema: Sirni namaz namazati na krišku, posuti sa sjemenkama, i staviti sjeckanu rajčicu i zelenu salatu.

MEĐUOBROK

- Manja banana

RUČAK

- Juha od telećih kostiju
- Lešo teletina iz juhe (120 g)
- Pire od povrća (mrkva, tikva, celer, krumpir)

Priprema: Povrće skuhati u juhi, izmiksati u blenderu te preliti maslinovim uljem, začiniti po želji.

- Desert: 1 red čokolade sa 70% kakao udjela

MEĐUOBROK

- Kompot od jabuke i dinje.
- Rižin kreker (2 kom)
- 1 jušna žlica namaza od lješnjaka

Priprema: Na rižin kreker namazati namaz od lješnjaka.

VEČERA

Tost sa pirjanim gljivama

- Gljive – šampinjoni 100g
- Češnjak – 1 česma
- Crveni luk (15 g)
- Maslinovo ulje (1 jušna žlica)
- Integralni kruh (2 kriške 140 g)

Priprema: Na suhoj tavi pirjati gljive. Dodati sjeckani crveni i bijeli luk. Preliti sa maslinovim uljem. Po potrebi doliti vode. Na tostirani kruh složiti gljive.

- Jogurt s probiotikom (250 ml)

UKUPNO:

Energetska vrijednost: 1957.2 kcal

Ugljikohidrati: 252.6 g, (51.6 %)

Bjelančevine: 88.1 g, (18.0 %)

Masti: 74.5 g, (34.3 %)

2. DAN**DORUČAK****Zobena kaša**

- Zobene pahuljice bez dodataka (40 g)
- Bademi (5 kom) – mljeveni ili sjeckani
- Grčki jogurt (150 g)
- Borovnica svježa (ili smrznuta) 1 šalica

Priprema: Zobene pahuljice skuhati s vodom i pričekati 15ak minuta da upiju višak vode. Kada je mlako, dodati sjeckane bademe, med, borovnice i grčki tip jogurta.

MEĐUOBROK

- Kompot od jabuke i kruške sa sušenim brusnicama
- Kuhano jaje, cijelo
- Kruh integralni (1 kriška)

RUČAK**Integralna tjestenina sa sosom od rajčice i povrćem**

- Integralna tjestenina (80 g)
- Sos od rajčice (200 ml)
- Rajčica 1 veliki plod
- Tikvica 1 manja
- Patlidžan 1 srednji plod
- Češnjak, 2 češnja
- Crveni luk, 1 manji
- Začini: boiljak, origano, kurkuma, crvena paprika, papar

Priprema: Na maslinovom ulju pirjati luk i češnjak. Na to isjeckati veću rajčicu te dodati pasiranu rajčicu iz staklenke, konzerve ili tetrapack pakiranja. Dodati začine te prstohvat šećera kako bi se umanjila kiselost rajčice tijekom kuhanja. Dodati isjeckanu tikvicu, i patlidžan. Pred kraj dodati gotovo kuhanu tjesteninu. Servirati uz svježi mladi sir.

MEĐUOBROK

- Brazilski orah (4 kom)
- Puding, domaće spremljen na pola količine mlijeka, pola vode.

VEČERA**Palenta sa jogurtom i Mozzarella sirom**

- Palenta (40 g)
- Maslinovo ulje (1 čajna žlica)
- Jogurt 150 g
- Mozzarella 20 g
- Lanene sjemenke (1 čajna žlica)

Priprema: Skuhati palentu na vodi. Dodati žlicu maslinovog ulja. Servirati uz jogurt i Mozzarellu. Na vrh posuti sa mljevenim lanenim sjemenkama.

UKUPNO:

Energetska vrijednost: 2036 kcal

Ugljikohidrati: 295.5 g, (58.1 %)
Bjelančevine: 74.5 g, (14.6 %)
Masti: 69.8 g, (30.9 %)

3. DAN

DORUČAK:

- Kozja skuta (urda-belava), 80 g
- Laneno ulje (1 jušna žlica)
- Integralni kruh, 1 kriška
- Rajčica, 1 manja

Priprema: U blenderu (ili štapnim mikserom) pomiješati sir i laneno ulje. Namazati na kruh.

MEĐUOBROK

- Sok od cvekle, mrkve, jabuke i ½ limuna.
- Rižin kreker, 1 kom
- Kikiriki maslac, 1 čajna žlica

RUČAK

Pire od graška, s pirjanom puretinom na maslinovom ulju

- Grašak, svježi ili smrznuti, 150 g
- Puretina ili piletina, 150 g
- Maslinovo ulje, 4 čajne žlice (za grašak i piletinu)
- Začini (kadulja, ruzmarin, papar, kurkuma)

Priprema: Grašak skuhati u malo posoljenoj vodi, djelomično procijediti te izblendati u pire.

Piletinu marinirati u začinsko bilje te pirjati na maslinovom ulju uz dodavanje vode. Može se ispeći i poklopljeno na papiru za pečenje.

MEĐUOBROK

Smoothie od kupina i sirutke

- Kupine, 1 šalica
- Sirutka 100ml
- Banana, 1 manja
- 1 sirova datula

Priprema: U blenderu izmiksati sve navedene sastojke do glatke teksture.

VEČERA

Juha od bundeve (tikve) s mrkvom.

- Bundeve, komad 200 g
- Mrkva, 1 srednji komad
- Maslinovo ulje, 1 jušna žlica
- Češnjak, 2 češnja
- Crveni luk, 1 manji
- Začini, mljevena paprika, kurkuma, papar, bosiljak,
- Vrhnje 12% m.m., 1 čajna žlica
- Svježi sir, 20 g
- Sjemenke bundeve, 1 jušna žlica.

Priprema: Na maslinovom ulju zagrijati luk i čenjak. Dodati začine (crvena paprika, kurkuma). Zatim mrkvu nasjeckanu na kolutiće i tikvu isjeckanu na kockice. Začiniti te pustiti da se kuha 15ak minuta.

Kada tikva omeča, pustiti da se prohladi 1-2 min, te izblendati. Vratiti u lonac i dodati sjemenke bundeve, te žlicu kiselog vrhnja i komadiće svježeg sira.

UKUPNO:

Energetska vrijednost: 2019.8 kcal

Ugljikohidrati: 274.9 g, (54.4 %)

Bjelančevine: 112.7 g, (22.3 %)

Masti: 73.4 g, (32.7 %)

4. DAN**DORUČAK**

- Hummus od slanutka, 2 jušne žlice
- Suncokretove sjemenke, 1 jušna žlica
- Kruh, integralni, prosjek, 2 kriške
- Rajčica, manji plod
- Masline, 4 komada

Hummus:

- Slanutak (kuhani ili u već gotovi u staklenci) (1 staklenka)
- Maslinovo ulje (5 jušnih žlica)
- Sezam (5 jušnih žlica – prethodno samljeti)
- Tahini pasta (nije obavezno)
- Sok od limuna (svježeg limuna)
- 1 režanj češnjaka
- Sol (1/2 kavene žlice)

Priprema: Sve sastojke staviti u blender i miksati dok ne dobijete homogenu glatku smjesu. U smjesu možete dodati i crvenu papriku u prahu ili pečenu papriku, ili pečenu cveklu. Namazati na kruh, posuti sjemenkama i servirati uz rajčicu i masline.

MEĐUOBROK

Voćni jogurt, samostalno spremljen

- Jogurt, grčki, ovčje mlijeko, 150 g
- Med, 1 čajna žlica
- Breskva, 150 g

Priprema: U jogurt sjediniti sastojke.

RUČAK

- Oslić (mol), 200 g
- Krumpir, mladi, 2 srednja komada 300 g
- Blitva, izrezana, 2 šalice
- Maslinovo ulje, 4 čajne žlice

Priprema: Na papir za pečenje staviti ribu prethodno mariniranu začinima po želji, preliti sa maslinovim uljem. Peći u pećnici na 170°C 30ak minuta. Krumpir i blitvu skuhati na lešo, preliti sa žlicom maslinovog ulja.

MEĐUOBROK

Sladoled od banane i rogača

- Banana, prezrela, srednja veličina 100 g
- Bademi, 20 komada

- Rogač (u prahu), 1 čajna žličica,
- Kakao u prahu, 1 čajna žličica

Priprema: Bananu narezati na kolutiče i staviti u zamrzivač 2-3h prije. Izvaditi i izmiksati u blenderu sa ostalim sastojcima. Možete prethodno samljeti bademe u mlinu, a potom ih dodati u smjesu.

VEČERA

Riža na mlijeku – sutlijaš

- Riža, bijela 40 g
- Mlijeko, 1,7 % m. m., 150 g – ukoliko se ne podnosi kravlje, zamijeniti biljnim (npr.kokosovo)
- Cimet, 1 kavena žlica
- Med, 1 čajna žličica
- Lješnjak, 10 komada, sitno sjeckanih

Priprema: Rižu skuhati na vodi i 150ml mlijeka. Na kraju dodati med, cimet i kakao te mljevene lješnjake.

Sutlijaš se može poslužiti i u slanoj varijanti.

UKUPNO:

Energetska vrijednost: 2001.2 kcal

Ugljikohidrati: 234.8 g, (46.9 %)

Bjelančevine: 92.1 g, (18.4 %)

Masti: 81.9 g, (36.8 %)

5. DAN

DORUČAK

Kruh sa maslacem i džemom

- Kruh, integralni 2 kriške
- Maslac, 1 čajna žlica
- Džem, bez šećera, 2 čajne žlice

MEĐUOBROK

Kuhani griz na vodi i mlijeku, sa smokvama i orašastim plodovima

- Smokve, suhe, 3 komada
- Bademi, 10 komada
- Brazilski orah, 3 komada
- Griz, 2 jušne žlice, 20 g
- Mlijeko, 1,7 % m. m., pasterizirano, 50ml

Priprema: Na jednakoj količini vode i mlijeka skuhati griz (Bebi-griz). Dodati suhe sjeckane smokve i mljevene bademe i brazilske orahe.

RUČAK

Pečena pastrmka na grill tavi sa povrćem iz pećnice

- Pastrmka, 200 g
- Slatki krumpir – batat, 150 g
- Mrkva, mlada, 150 g
- Bundeve - Tikva, 1 kriška, 100 g
- Kruh, crni, prosjek, 1 kriška, 70 g
- Ulje, maslinovo, 3 čajne žličice

Priprema: Pastrmku marinirati i peći na grill tavi.

Povrće peći na papiru za pečenje.

MEĐUOBROK

Pečena kruška u pećnici sa medom i orasima, sladoledom od vanilije

- Kruška, prepolovljena na pola, očišćena
- Med, 1 čajna žlica
- 4 oraha, sitno sjeckana
- 1 manja kuglica sladoleda od vanilije

Priprema: Krušku očistiti, te staviti na papir za pečenje. U dijelove koje ste očistili staviti orahe i med. Peći na 150°C 20ak minuta. Poslužiti uz sladoled od vanilije.

VEČERA

Omlet s povrćem

- Jaje, cijelo, 2 komada
- Paprika, zelena, izrezana na trakice, 1 manja
- Luk, 1/2 glavice 15 g
- Tikvica, 1 manja 50 g
- Ulje, maslinovo, 1 čajna žličica za pečenje
- Kruh, integralni, prosjek, 1 kriška, 70 g

Priprema: Jednu manju tikvicu izrendati, posoliti i ostaviti par minuta sa strane. Nakon što odstoji ocijediti višak vode. Umutiti jaje. U tavu s neprijanjajućim dnom staviti maslac, te zapeći 1 mali luk (može i bez njega), papriku iskrižanu na tanke trakice, te dodati rendanu tikvicu, a potom umučeno jaje. Začiniti po želji.

UKUPNO:

Energetska vrijednost: 2006.8 kcal

Ugljikohidrati: 246.6 g, (49.2 %)

Bjelančevine: 98.5 g, (19.6 %)

Masti: 81.6 g, (36.6 %)

Pripremila:

Nevena Ćorić mag.preh.teh.univ.spec.nutr.