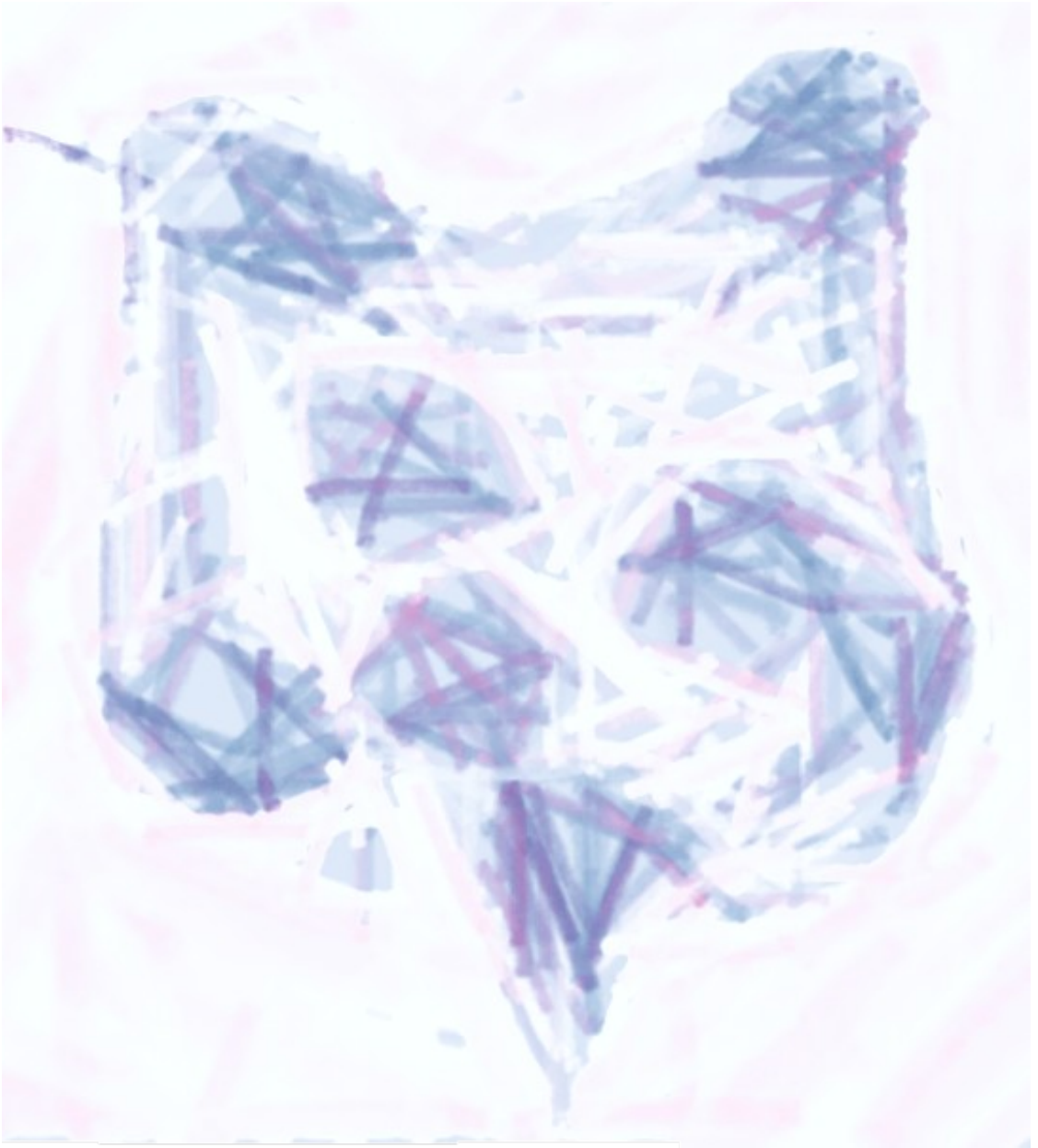
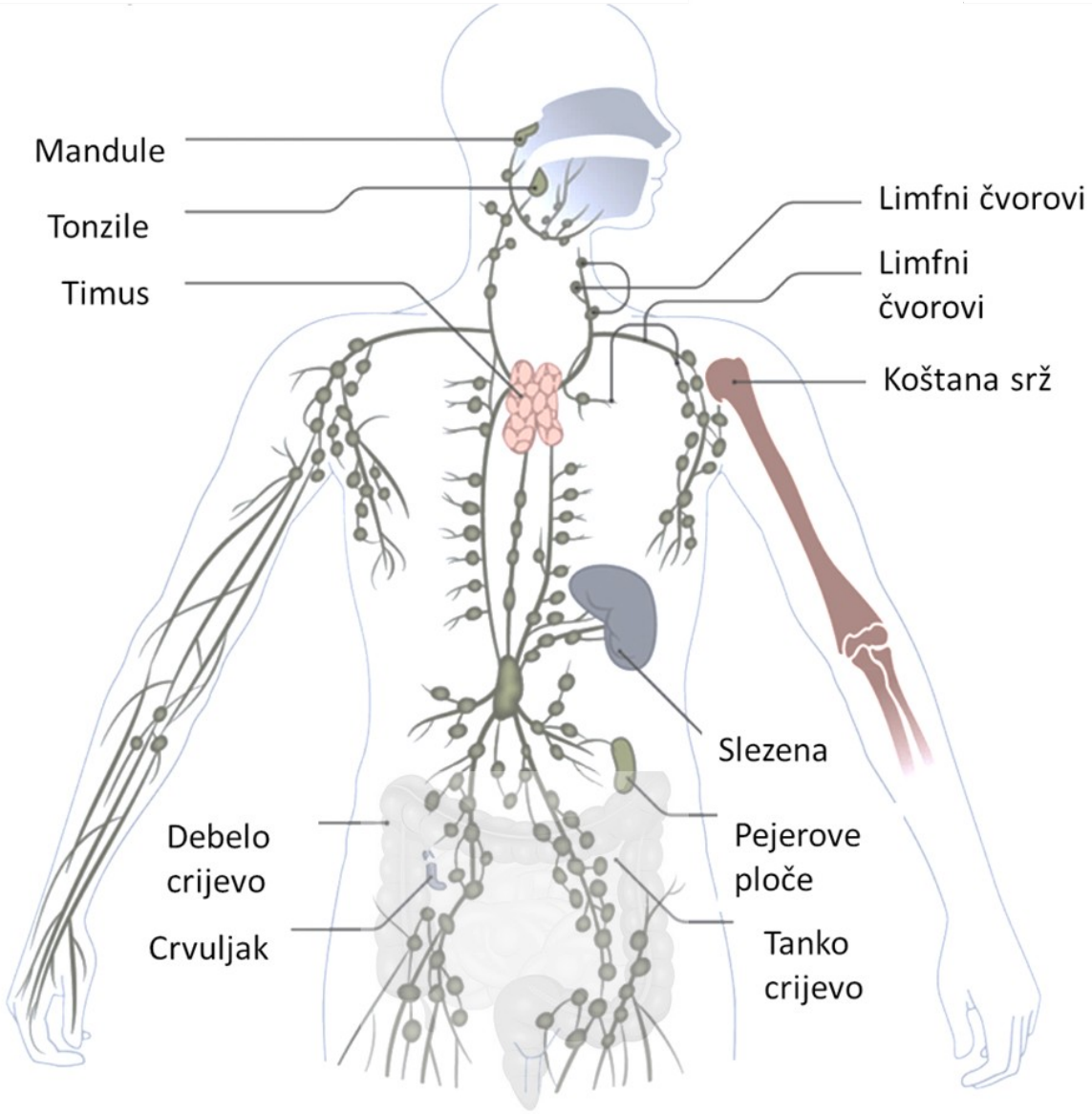
MIKRONUTRICIJA U AUTOIMUNIM BOLESTIMA

Prof.dr.sc. Dubravka Vitali Čepo

Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Zavod za prehranu i dijetoterapiju





NUTRITIVNI STATUS I IMUNOKOMPETENCIJA

- **Uravnotežena i individualno prilagođena prehrana temelj su dijetoterapije autoimunih bolesti**

Korekcija nutritivnog deficita

- Esencijalni nutrijenti

Prevencija i liječenje disbioze-podrška crijevno-imunološke osi

- Prehrana
- Probiotici i simbiotici

Ciljana primjena imunomodulatora

- Imunomodulatori koji potiču imunoregulaciju tj imaju protuupalno djelovanje: vitamin D3, dugolančane omega 3 EPA/DHA, kurkumin (?)
- **Izbjegavati nespecifične stimulatore imunosti osobto kombinirane preparate koji ae marketinški promoviraju kao „imuno-boost”, „adaptogeni” i sl.**

PRIORITET INTERVENCIJE

bolest	mikronutritivni deficiti
IBD	Fe, vitamin D, Zn,Se,Cu vitamin B12, vitamin B9, Ca, Vitamin B6, vitamin B1
Reumatoidni artiritis	Fe, vitamin D
Sistemski lupus	Vitamin D
Multipla skleroza	Vitamin D, vitamin B9, vitamin B12
Hashimotov tireoditis	Se, vitamin D



INDIVIDULANA NUTRITVNA PROCJENA I CILJANA NUTRITIVNA INTERVENCIJA KAO INTEGRALNI DIO LIJEČENJA AI

Mikronutritivni deficiti u AI su češći i ozbiljniji nego u zdravoj populaciji

- Smanjen unos, smanjena apsorpcija, povećana ekskrecija ili promijenjene potrebe za mikronutrijentom
- Uzrokovani su bolešću ili farmakoterapijom

Mikronutritivni deifciti imaju klinički značajne učinke na tijek bolesti i odgovor na farmakoterapiju

- Prevencija i liječenje mikronutritivnih deficita neizostavan su dio skrbi za pacijenta i nužni za optimizaciju liječenja
- Učinkovitost i odabir nutritivne intervencije ovise o vrsti bolesti, stadiju/stupnju bolesti i individualnim karakteristikama pacijenta

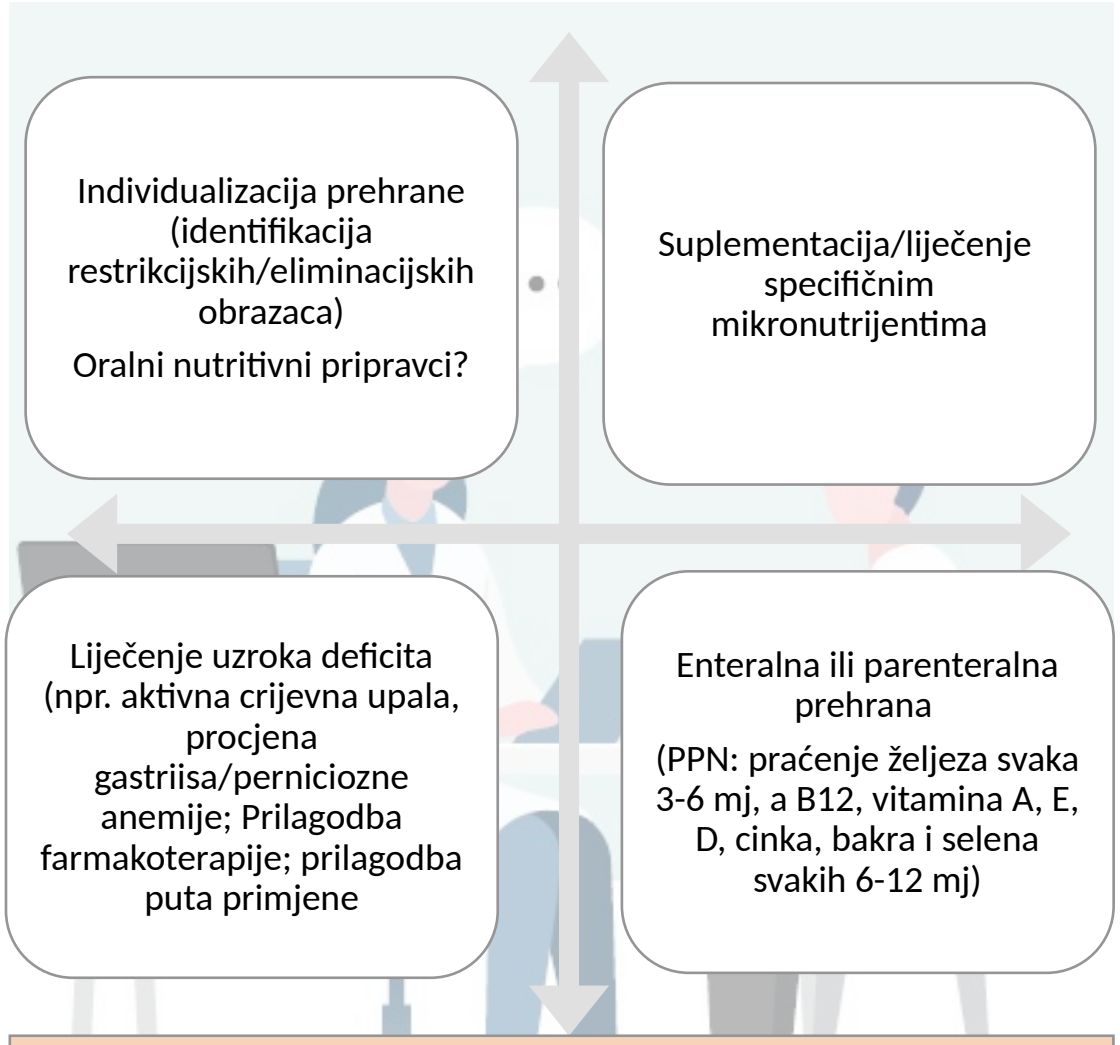
NUTRTIVNA PROCJENA

OSNOVNA KLINIČKA PROCJENA

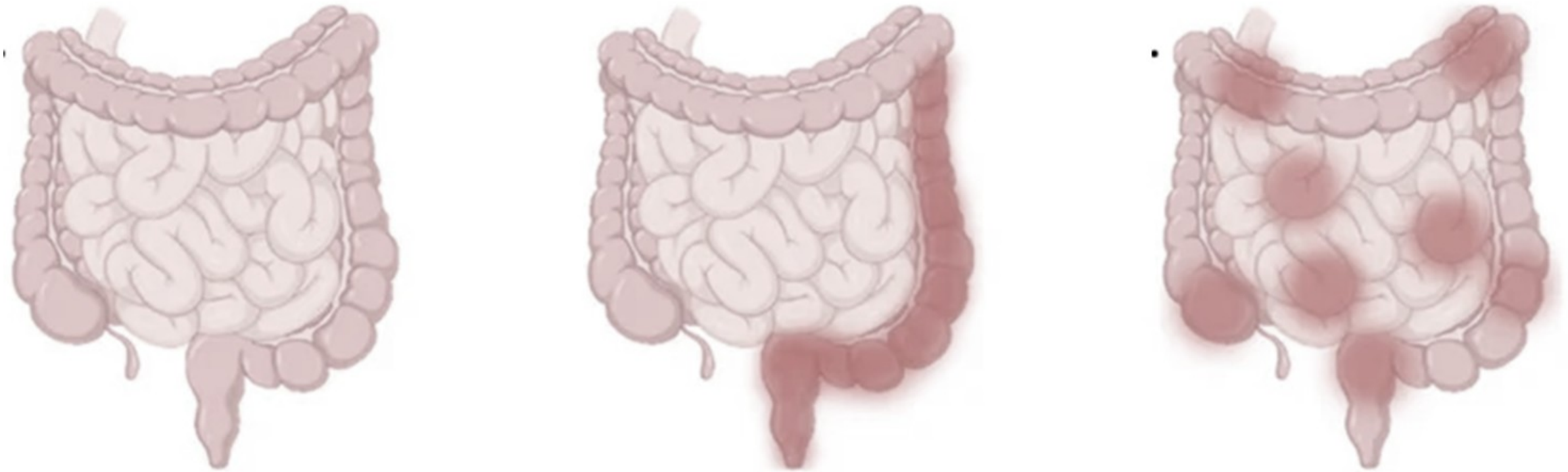
- nenamjerni gubitak tjelsene mase, smanjen unos hrane, restriktivna dijeta, dijareja, povraćanje, steatoreja, operativni zahvati, trudnoća i dojenje, farmakoterapija izloženost suncu

LABORATORIJSKI PANEL

- Krvna slika i anemija (KKS, hemoglobin, MCV, MCH, retikulociti)
- Željezo (Feritin, transferin ili TIBC, saturacija transferina, CRP)
- Vitamin B12 (+metilmalonska kiselina/holotranskobalamin)
- Vitamin B9 (serumski ili eritrocitni), po potrebi homocistein
- Vitamin D
- Zn, Mg, Cu Se (rizični pacijenti)
- Albumin, ukupni proteini, jetreni testovi, bubrežna funkcija (malapsorpcija)

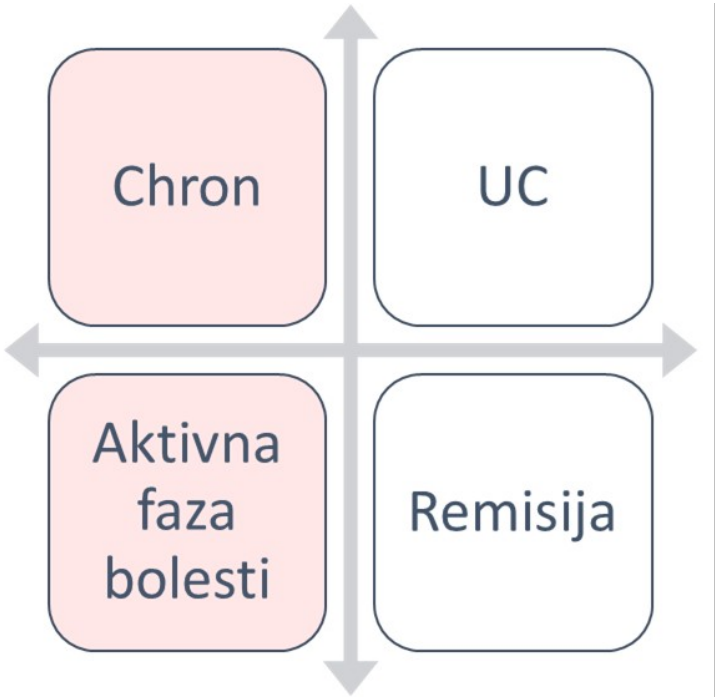


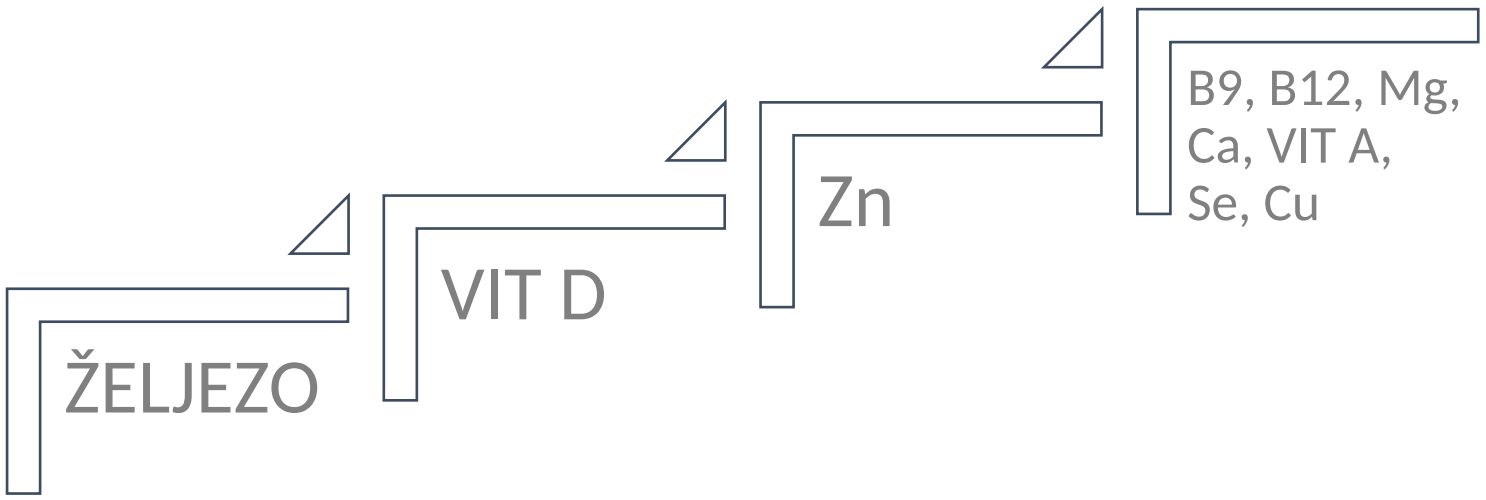
INTERVENCIJA



MIKRONUTRICIJA U UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA

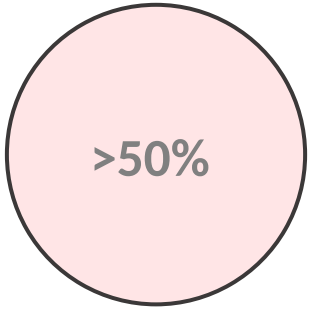
- VRSTA/STUPANJ/FAZA BOLESTI
- RESTRIKTIVNA PREHRANA
- MALAPSORPCIJA
- UPALA (HEPCIDIN)
- POJAČANI GUBICI (KRVARENJE)
- KRONIČNA FARMAKOTERAPIJA





Farmakoterapija/ intervencija	Potencijalni mikronutritivni problem
Kortikosteroidi	**Vitamin D**, Ca metabolizam kosti; (P, Mg, Zn – kod dugotrajne terapije)
Sulfasalazin	**Folat**
Metotreksat	Folat
Tiopurini	Folat, B12, Fe
JAK inhibitori	Mijelosupresija (značajnost?)
Resekcija terminalnog ileuma ili aktivna Crohnova bolest ileuma	Vitamin B12

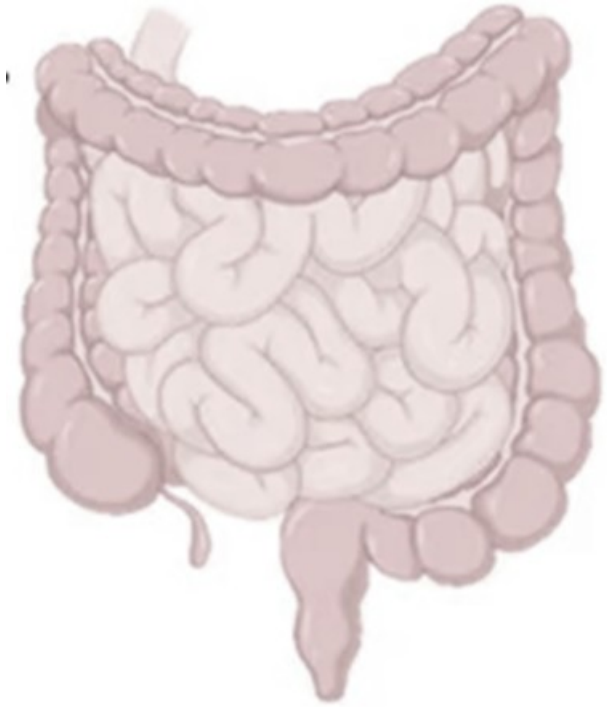
	CD	UC	
Anemia [168–177]	Higher risk of hospitalization Higher risk of surgery Higher risk of surgery related complication	Higher risk of hospitalization Higher risk of clinical Relapse Higher risk of surgery	N.A.
Iron [178–180]	Low QoL Worst disease control	Low QoL	Improve QoL [181,182]
Vitamin B12 and Folic acid	N.A.	N.A.	N.A.
Vitamin D [183–185]	Higher risk of active disease Higher risk of clinical relapse Higher risk of surgery	Higher risk of active disease Higher risk of clinical relapse Higher risk of surgery	Lower risk of clinical relapse [186]
Vitamin A	N.A.		Lower risk of clinical relapse [187]
Vitamin B1	N.A.		Reduction of IBD chronic fatigue [188]
Vitamin B2	N.A.		Reduction of clinical activity [189]
Vitamin E, K, C	N.A.		N.A.
Zinc	N.A.		Higher clinical response [190]
Selenium	N.A.		Improve clinical symptoms [191]
Copper and Manganese	N.A.		N.A.



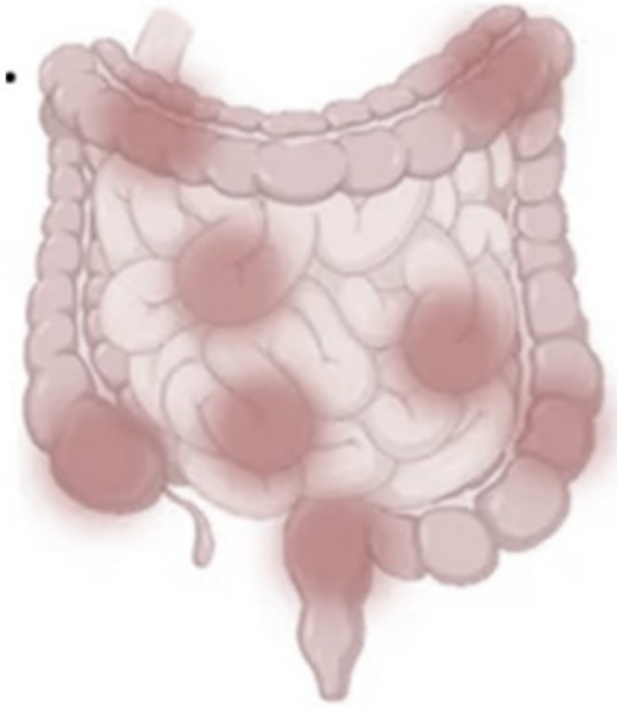
Review

Nutrition, Nutritional Status, Micronutrients Deficiency, and Disease Course of Inflammatory Bowel Disease

Marco Valvano [1,2,*], Annalisa Capannolo [3], Nicola Cesaro [1], Gianpiero Stefanelli [2], Stefano Fabiani [1], Sara Frassino [1], Sabrina Monaco [1], Marco Magistroni [1], Angelo Viscido [1] and Giovanni Latella [1]







MIKROMALNUTRICIJA U UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA – NEDOSTATAK Fe

30-50% PACIJENATA IMA ANEMIJU

- **<u>Sideropenična anemija, anemija kronične bolesti</u>**, megaloblastična anemija-deficit B12, B9; metotreksat, sulfasalazin, tiopurini
- Povećan rizik – žene, Chronova bolest, djeca (70-95 % pedijatrijske populacije je anemično; hospitalizirani pacijenti)

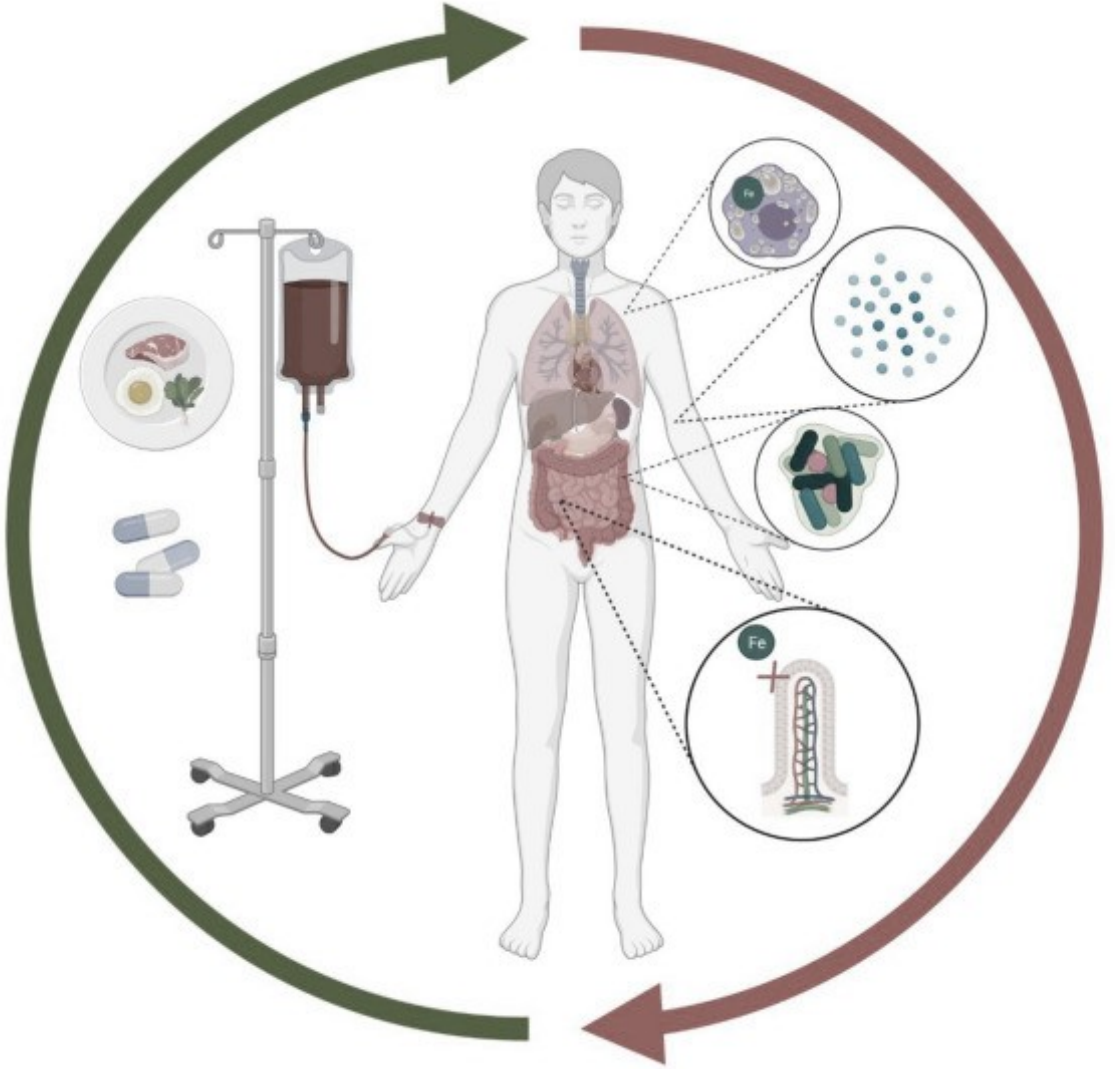
SIMPTOMI ANEMIJE

- Blijedoća, umor, dispneja, tahikardija, anoreksija, malapsorpcija, glavobolja, ispadanje kose, vrtoglavica, tinitus

ZNAČAJNA PROMJENA KLINIČKE SLIKE

- Smanjen QOL
- Češće hospitalizacije
- Duže hospitalizacije
- Povećan rizik od operativnog zahvata
- Povećn rizik od postoperativnih komplikcija

ZNAČAJNO POVEĆANJE TROŠKOVA LIJEČENJA (8-10%)



	Sideropenična anemija (SPA)	Anemija kronične bolesti (AKB)	SPA+AKB
Transferin	↑	↓ N	↓
Feritin	↓	↑ N	↑ N
Serumsko željezo	↓	↓	↓
Zasićenost transferina	↓	↓	↓

- AKTIVNA FAZA BOLESTI:kombinacija anemije kronične bolesti i nedostatka željeza
- LIJEČENJE AKTIVNE UPALE!
- Eritropoetin stimulirajući lijekovi (u kombinaciji sa solima željeza
- **Provjeriti status folne kiseline i vitamina B12. Nedostatak folata: folna kiselina 1-5 mg/dne per os; razdvojiti doziranje od metotreksata za 1 dan!**

PRAĆENJE: feritin, Hb, TSAT, CRP

PER OS

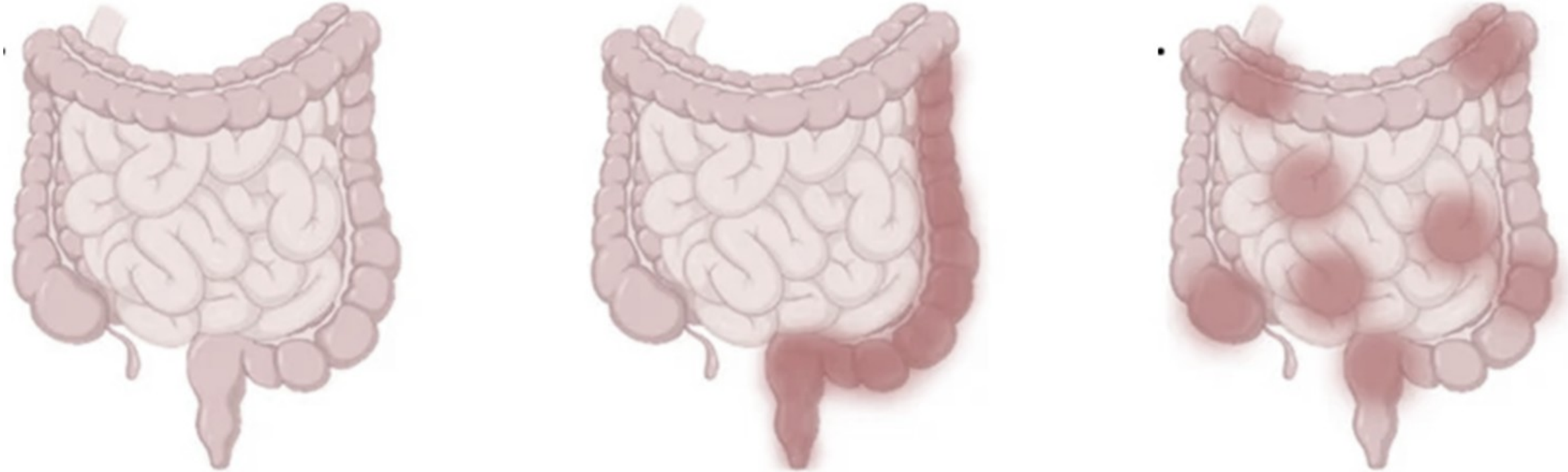
- PRIMJENJIVO: Remisija; blaga anemija **(Hb>100 g/L)**
- Fero Fe 50-200 mg 1xdne (sulfat, glukonat, fumarat);ECCO: max 100 mg 1xdne
- Fe na prazan želudac +250 mg vitamina C
- Odgovor na terapiju: porast Hb najmanje 20g/L u mjesec dana
- 6 mjeseci terapije (najmanje 12 tjedana)

NOVI PREPARATI

- Fe(III) maltoat 30 mg 2x dne (Ferracru)
- Značajno slabiji GIT simptomi
- Učinkovit (zadovoljavajuć porast HB unutar 12 tjedana terapije) – pacijenti u remisiji, s blagom anemijom koji nisu drobro regirali na fero soli
- Nema usporedbe s drugim per os formulacijama

PARENTERALNO

- Aktivna bolest (jer prisustvo Fe u probavnom traktu pojačava upalu)
- Teška anmeija **(Hb<100g/L)**
- Feri-karboksimaltoza (50mg/mL), Feri-derizomaltoza (100 mg/ml); FeIII oksid saharat; Fe III sorbitol glukonska kiselina
- Brže i učinkovtije (klinička značajnost?) Rekacije preosjetljivosti



MIKRONUTRICIJA U UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA – NEDOSTATAK B12

DEFICIT B12 ZNAČAJNO UČESTALIJI U CD

- Pacijenti s UC imaju status usporediv s općom populacijom
- CD: 3-22% pacijenata; resekcija ileuma (>30 cm) klinički značajan čimbenik rizika za pojavu deficita B12
- Starija životna dob, lijekovi (metformin), veganstvo (nakon dužeg perioda), atrofični gastritis (perniciozna anemija)

KLINIČKI DEFICIT

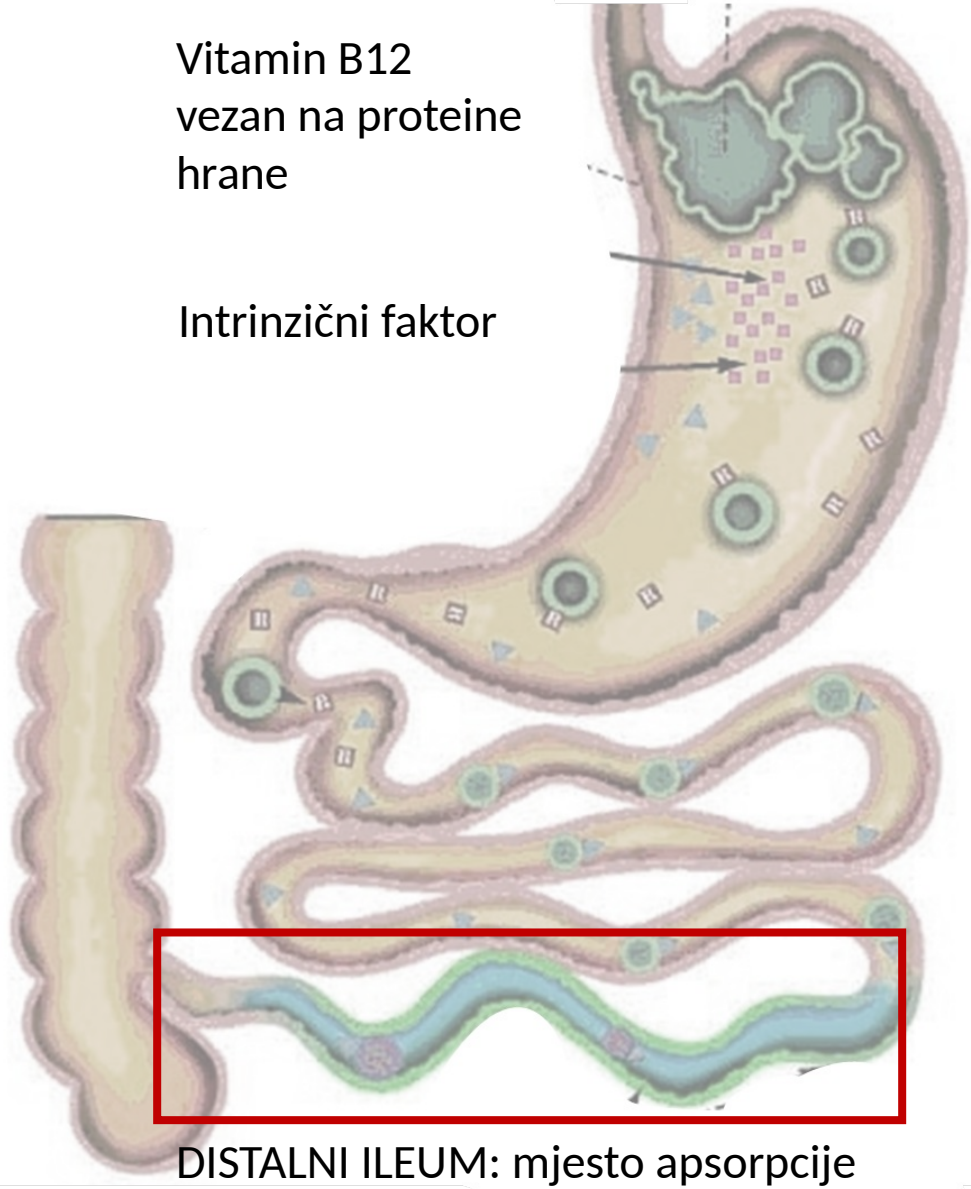
- Neurološki simptomi + megaloblastična anemija
- Umor, gubitak koncentracije i pamćenja, ulceracije u ustima, gubitak ravnoteže, gubitak osjeta u prstima

BIOKEMIJSKI DEFICIT

- Klinički asimptomatski pojedinci
- Dobar biomarker: snižene serumske vrijednosti kobalamina+povišene vrijednosti metil-malonične kiseline (MMA) (i/ili + hiperhomocisteinemija) - pouzdaniji pokazatelj sniženih koncentracija B12 u tkivima

Vitamin B12
vezan na proteine
hrane

Intrinzični faktor



DISTALNI ILEUM: mjesto apsorpcije vitamina B12

SMJERNICE ZA NADOMJESNU TERAPIJU B12

- Nema službenih smjernica

PARENTERALNA PRIMJENA

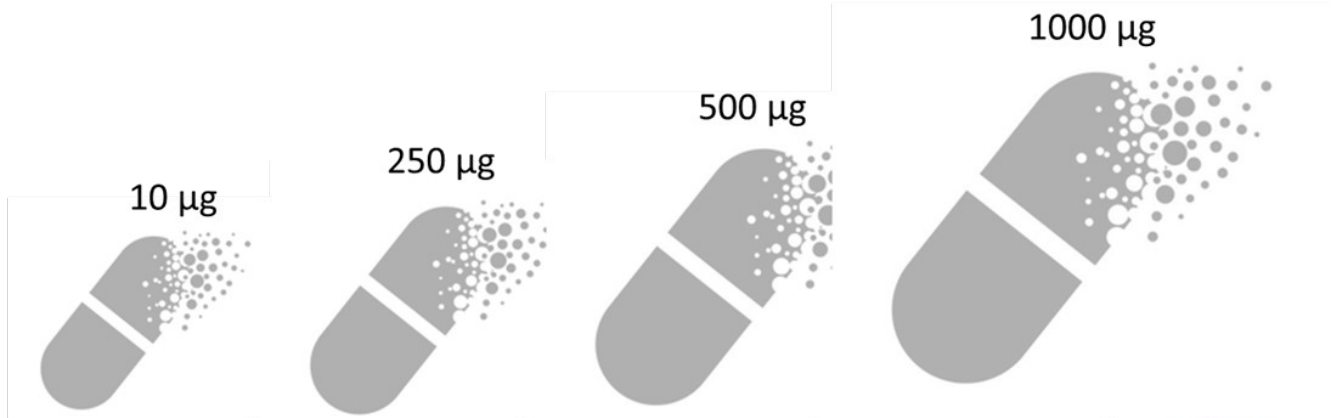
- Aktivna faza bolesti; resekcija ileuma (>20 cm), **teški klinički deficit**
- Liječenje: i.m. hidroksikobalamin ili cijanokobalamin, 1mg, svaki drugi dan, 7-14 dana
- Održavanje: i.m. 1mg, jednom mjesečno

PRIMJENA PER OS

- Liječenje: 1-2 mg/dne 4-8 tjedana
- Provjeriti serumski B12+MMA; ako nema odgovora prebaciti se na Im
- Održavanje statusa: 2 mg tjedno
- **Nema registriranih lijekova odgovarajućeg sastava**

OSTALI NAČINI PRIMJENE

- Sublingvalne i intranazalne formulacije
- Nisu testirane u pacijenata sa IBD-em



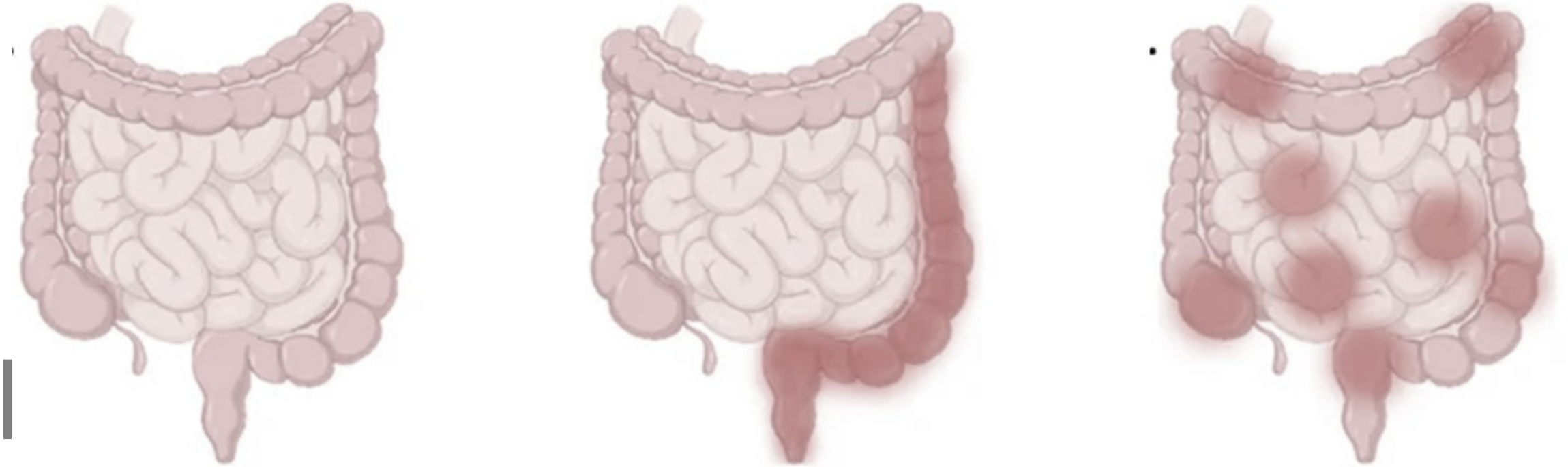
1,5 µg	1,5 µg	1,5 µg	1,5 µg
0,0 µg	2,5 µg	5 µg	10 µg
1,5 µg	**4 µg**	**6,5 µg**	**11,5 µg**

3 µg

AKTIVNA APSORPCIJA	endocitoza posredovana receptorom – maksimalna apsorpcija je 1.5 µg
PASIVNA APSORPCIJA	Pasivno se apsorbira 1% ukupno primijnjene doze

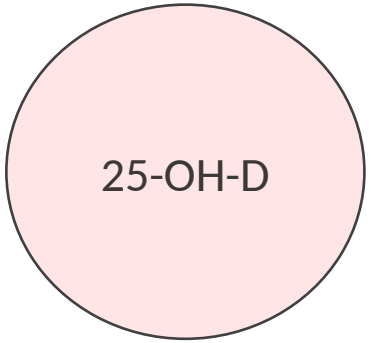
Visoko dozirani preparati (1 mg B12 dnevno)

Kombinacija B12+B6+ +B9 (osobito kod hiperhomocisteinemije)



UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA – NEDOSTATAK VITAMINA D

STATUS VITAMINA D	
<30 mmol/L	Teški nedostatak (deficit)
<50 mmol/L	Nedostatak (deficit)
<75mmol/L	Manjak /insuficijencija
>75 mmol/L	Adekvatan status
100-125 mmol/L	Potencijalno povoljni učinci kod malignih bolesti
>250 mmol/L	Suvišak
>325 mmol/L	Intoksikacija



Bolji status vitamina D smanjuje rizik od Chronove bolesti

Pacijenti s boljim statusom vitamina D imaju blaži oblik bolesti

Pacijenti u remisiji imaju bolji status u odnosu na pacijente s aktivnom bolešću

Pacijenti s razinama 25-OHD >75 mmol/L uzimanju manje/niže doze lijekova, imaju duže remisije, manji rizik od operacije i hospitalizacije

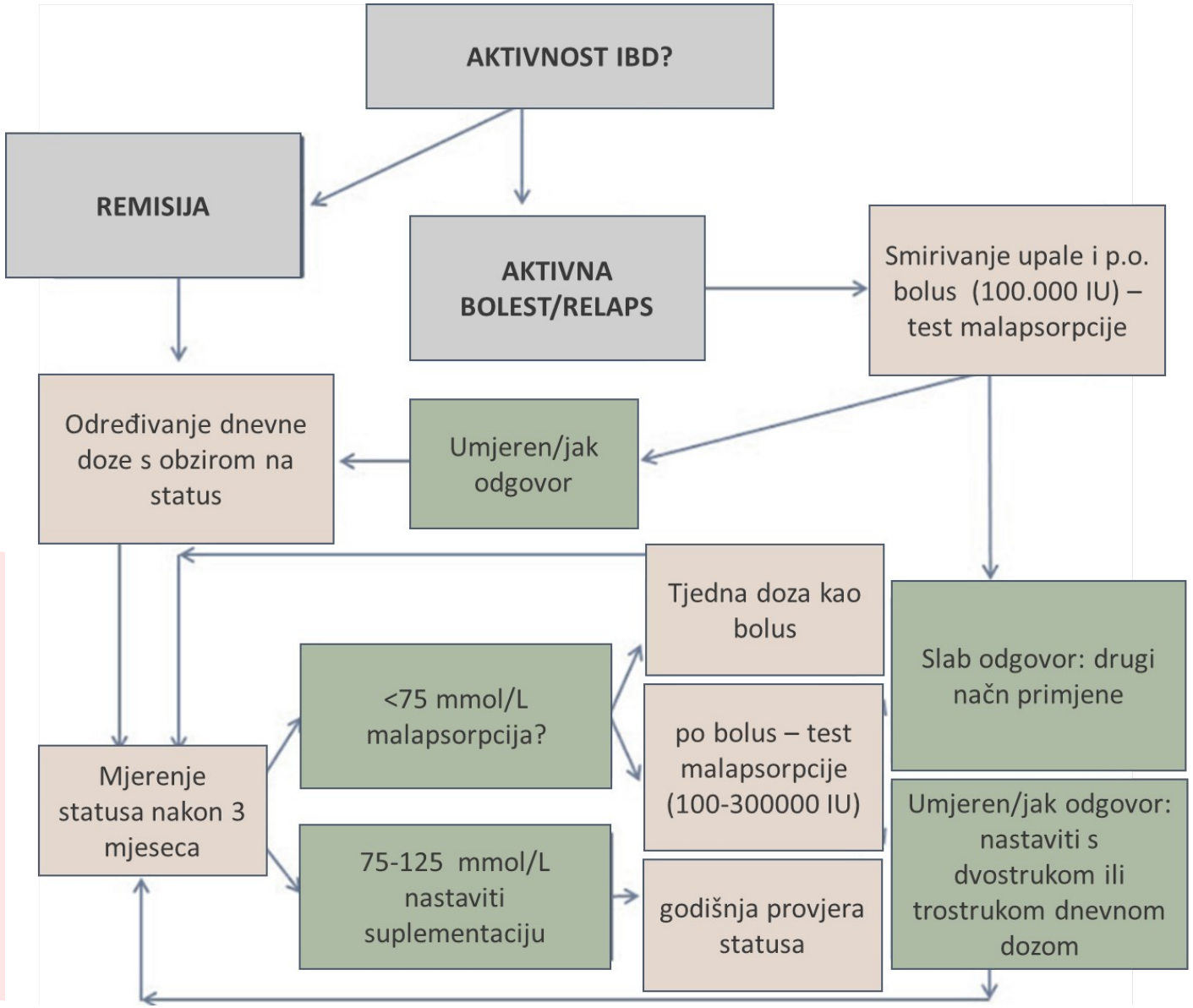
Vitamin D je imunomodulatorni agens ključan za održavanje barijerne funkcije probavnog trakta: diferencijacija T-limfocita; funkcionalnost čvrstih spojeva, aktivnost antigen prezentirajućih stanica i interakcije sa crijevnom mikrobiotom

- Ciljani status 75-125 mmol/L
- Liječenje po, kolekalciferolom. Im ukoliko po liječenje ne funkcionira (adherencija, resekcija tankog crijeva, sindrom kratkog crijeva)
- Nema jedinstvene sheme doziranja: 2000-5000 IU dne; 50000 IU/tjedno, 6-8 tjedana...) ovisno o kliničkoj slici pacijenta
- Primjena oralnih/bukalnih sprejeva?

IZRAČUN DNEVNE DOZE U µg:
doza (IU)= (ciljani-trenutni status) (nmol/L) x m(kg)*40

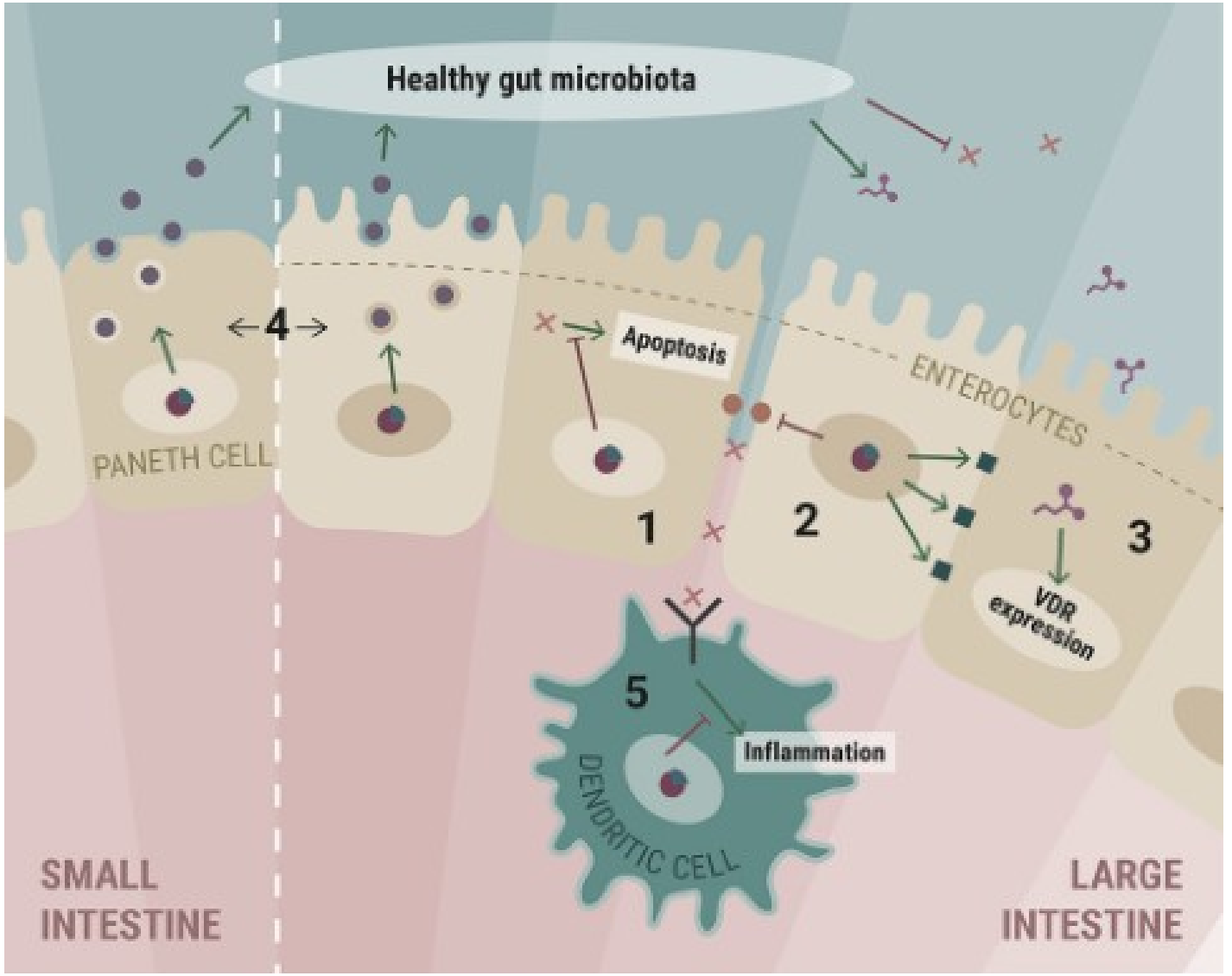
Npr. osoba 75 kg, trenutni status je 50nmol/L; ciljani je 90 nmol/L. Planira se per os suplementacija 8 tjedana pa kontrola

IU= (90-50)*75*40=120 000 IU
DD=120000/56=2100 IU/dne



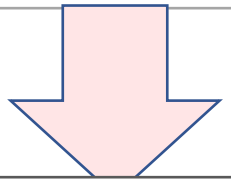
INTERVENTNE STUDIJE U CD: KLINIČKI ZNAČAJNI UČINCI NA SLIKU BOLESTI

- 1200 IU/dne-12 mjeseci (bez obziran na status) – nema klinički značajnih učinaka
- CILJ 100 mmol/L 25OHD – doziranje prilagođeno pacijentu (nije fiksna dnenva doza) - klinički značajno poboljšanje stupnja bolesti
- Jedna doza 300 000IU im: nakon 3 mjeseca značajan porast incidenicje remisije bolesti
- CILJ 100-126 mmol/L25-OHD - doze 5-10000 IU/dne; 12 tjedana. Značajno smanjena aktivnost bolesti
- 40 000IU/tjedno; 8 tjedana kod pacijenata s deficitom vit D (<50 mmol/L). Smanjenje upalnih parametara i aktivnosti bolesti



bolest	**mikronutritivni deficiti**
Reumatoidni artiritis	Fe, vitamin D
Sistemski lupus	Vitamin D
Multipla skleroza	Vitamin D, vitamin B9, vitamin B12
Hashimotov tireoditis	Se, vitamin D

- Individualna nutritivna procjena
- Određivanje statusa
- Adekvatni terapijski režimi
- Redovita kontrola statusa (1-2x godišnje)



- Usporena progresija / poticanje remisije
- Bolji odgovor na farmakoterapiju
- Ublažavanje komorbiditeta

HVALA NA PAŽNJI

Pitanja?

