
HRVATSKO DRUŠTVO
ZA SUPLEMENTACIJU
U MEDICINI
Hotel Sheraton,
Zagreb
22.-25.10.2026.
JESENSKA AKADEMIJA
SUPLEMENTACIJE
U MEDICINI
MANJE POZNATI SUPLEMENTI S DOKUMENTIRANIM NEUROPROTEKTIVNIM MEHANIZMIMA
MARINA MILOŠEVIĆ, DR. MED. · KB SVETI DUH, ZAGREB

Poznati teren?

protuupalno **Omega-3**	imunomodulacija **Vitamin D**	polineuropatije **Vitamin B12**	homocistein **Folat**
migrena **Magnezij**	antioksidativni učinak **Koenzim Q10**	migrena **Riboflavin**	nesanica **Melatonin**
protuupalno **Kurkumin**	kognicija **Ginkgo biloba**	Antioksidativni učinak **N-acetilcistein**	neurodegeneracija **Citikolin**
dijabetička neuropatija **Alfa-lipoična kiselina**	mišićna snaga, kognicija **Kreatin**	neuropatija **Acetil-L-karnitin**	progresivna MS **Biotin**

Od kapsule do kliničkog učinka

1 **Stabilnost i apsorpcija**

2 **Metabolizam**

3 **Krvno-moždana barijera**

4 **Djelovanje na cilj**

5 **Klinički učinak**

6 **Ponovljivost**

Zamke

Pripravak

Populacija

Biomarker umjesto bolesnika

.

Veličina i trajanje

Financiranje

LIJEK

- **Pretklinički: mehanizam, toksikologija**
- **Faza I: sigurnost, farmakokinetika**
- **Faza II: doza, djelovanje na cilj**
- **Faza III: veliki RCT, ishod**
- **Procjena EMA / HALMED**
- **Lijek na tržištu**

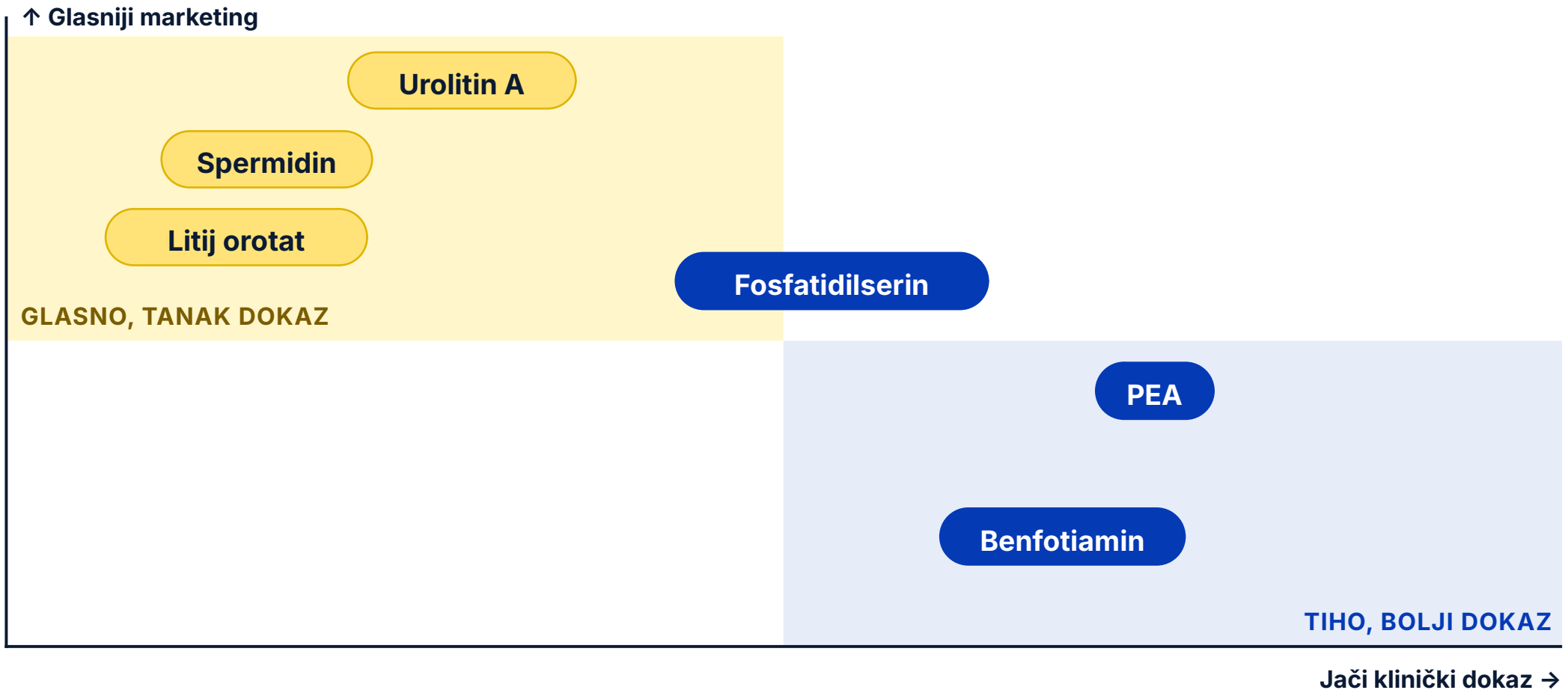
SUPLEMENT

- **Sigurnost hrane i deklaracija**
- Farmakokinetika
- Doza i cilj
- Klinički učinak
- Procjena učinka
- **Suplement na tržištu**

Kvaliteta?

Pravni okvir EU – lijekovi: Direktiva 2001/83/EZ · dodaci prehrani: Direktiva 2002/46/EZ · zdravstvene tvrdnje: Uredba (EZ) 1924/2006

Marketing nasuprot dokaza



Urolitin A

Obnavlja mitohondrije, pomlađuje stanice, smanjuje „brain fog".

Mehanizam: nastaje iz elagitanina (šipak, orasi) djelovanjem crijevne mikrobiote, potiče „čišćenje" oštećenih mitohondrija/mitofagiju.



ŠTO SU RADILI

Liu 2022: 66 osoba 65–90 godina, 1000 mg/dan, 4 mjeseca

Singh 2022: 88 osoba srednje dobi, 500 ili 1000 mg/dan, 4 mjeseca

Mozak, kognicija: nema studija na ljudima koje prate kognitivni ishod ili utjecaj na funkcioniranje mozga

ŠTO SU DOBILI

Hod 6 minuta (primarni ishod): bez razlike među skupinama.

Snaga nogu i šaka bolja nakon 2 mjeseca, a nakon 4 mjeseca razlika nestaje ; aerobni kapacitet ne.

Mišić djelomično da, mozak neispitan, ne znamo prolazi li KMB.

ZAŠTO NIJE USPJELO

1. **Pogrešan organ.** Dokaz u ljudi postoji za mišić; za mozak nemamo dokaz da potiče mitofagiju
2. **Prodaje se ishod nakon 2 mjeseca**.
3. **Ne zna se stiže li u mozak.** U plazmi kruži uglavnom kao glukuronid; prolazak KMB-a u ljudi nije pokazan.
4. **Financiranje.** Obje studije povezane su s proizvođačem.
5. **Hrana daje logiku, ne dokaz.** Iz šipka ga ne stvaraju svi, pa kapsula ima smisla, ali smisao nije učinak.

Liu i sur., JAMA Netw Open 2022 · Singh i sur., Cell Rep Med 2022 · Fang i sur., Nat Neurosci 2019



Spermidin

Post u kapsuli: pokreće autofagiju, usporava starenje mozga, čuva pamćenje.

Mehanizam: poliamin iz mahunarki, gljiva, pšeničnih klica,...; inhibicijom acetiltransferaze EP300 potiče autofagiju, post podiže razinu.

ŠTO SU RADILI

Pilot: mala skupina sa subjektivnim kognitivnim padom, 3 mjeseca

SmartAge 2022: 100 osoba 60–90 godina, 0,9 mg/dan, 12 mjeseci

Senekowitsch 2023: 15 mg/dan, 5 dana

ŠTO SU DOBILI

Pilot: naznake boljeg pamćenja.

SmartAge: bez učinka na pamćenje i biomarkere.

15 mg/dan: spermidin u plazmi ne raste.

ZAŠTO NIJE USPJELO

1. Doza. Hranom unosimo oko 11-15 mg dnevno; SmartAge je dodao 0,9 mg.

2. Stanica ga stvara i kontrolira sama. Sintezu i unos strogo regulira; ni 15 mg/dan ne podiže razinu u plazmi.

3. Pristranost iz hrane. Korist u opservacijskim studijama odražava prehranu: klice, mahunarke, gljive, sir.

4. Miš nije čovjek. U miševa doživotno u vodi za piće, u relativno višim dozama.

5. Više nije bezopasno. Poliamini potiču proliferaciju; povišeni su u tumorima, visoke doze dugoročno nisu ispitane.

Schwarz i sur., JAMA Netw Open 2022 · Senekowitsch i sur., Nutrients 2023 · Hofer i sur., Nat Cell Biol 2024 · PubMed 42000692

Litij orotat u mikrodozi

Nutrijent koji nedostaje mozgu: sprječava i usporava Alzheimerovu bolest.

Mehanizam: inhibira GSK-3β (koji fosforilira tau); endogeni litij u korteksu pada u MCI i AB, a amiloidni plakovi vežu litij.

ŠTO SU RADILI

Aron 2025, Nature: obdukcijski mozgovi i mišji modeli

Meta-analiza 2024: opservacijske studije litijeve terapije

Nunes 2013: mali RCT u AB, oko 300 µg/dan, 15 mjeseci

ŠTO SU DOBILI

U miševa je prehrana siromašna litijem ubrzala nakupljanje amiloida i tau-a, a mikroglija je slabije čistila amiloid

Ljudi na terapijskom litiju: manji rizik demencije.

Litij orotat: nijedna studija u ljudi.

Hipoteza, ne terapija.

ZAŠTO JOŠ NIJE NI ISPITANO

1. Druga doza, druga populacija. Opservacijski podaci dolaze od terapijskih doza u psihijatrijskih bolesnika.

2. Manjak možda nije u unosu. Ako plakovi vežu litij, to je preraspodjela koju kapsula ne mora popraviti.

3. Paradoks orotata. U vodi svaka sol daje isti Li^+; farmakokinetike u ljudi nema.

4. Zabranjen u EU. Ne smije se prodavati kao dodatak prehrani.

Aron i sur., Nature 2025 · Eur Neurol 2024;87:93–104 · Nunes i sur., Curr Alzheimer Res 2013

Palmitoiletanolamid (PEA)

Prirodno sredstvo protiv boli i upale, bez nuspojava.

Mehanizam: endogeni lipid koji tkivo stvara na zahtjev; agonist PPAR-α, smiruje mastocite i mikrogliju.

ŠTO SU RADILI

Meta-analiza, Lang-Illievich 2023: 11 RCT-ova, 774 bolesnika, 400–1200 mg/dan, 2–12 tjedana

Andresen 2016: 73 bolesnika s ozljedom kralježnične moždine, 2×600 mg, 12 tjedana

ŠTO SU DOBILI

Kronična bol: manja bol nego uz placebo, bez ozbiljnih nuspojava.

Ozljeda kralježnične moždine: bez razlike.

Najbolji podaci, ali ne u neurološkoj populaciji.

ZAŠTO JOŠ NIJE DOVOLJNO

1. Stroža studija, slabiji učinak. U neurološkoj populaciji najstroži RCT nije donio pozitivne rezultate.

2. Male i kratke studije. Heterogene, velikim dijelom povezane s proizvođačem.

3. Subjektivan ishod. Bol je osobito osjetljiva na placebo i na tip studije.

4. Tkivo ga stvara lokalno. Kapsula daje sistemsku razinu slabo topljive molekule.

5. Formulacije. umPEA, m-PEA i obični PEA nisu isti proizvod.

Lang-Illievich i sur., Nutrients 2023 · Andresen i sur., Pain 2016;157:2097–103

Benfotiamin

Vraća energiju mozgu koji gubi metabolizam glukoze, usporava Alzheimerovu bolest.

Mehanizam: prolijek tiamina, u krvi 50–100 puta viša razina; aktivira transketolazu, manje AGE produkata.

ŠTO SU RADILI

Gibson 2020, faza IIa: 70 bolesnika s MCI ili blagom demencijom u AB, 600 mg/dan, 12 mjeseci

BenfoTeam, faza 2B: 406 bolesnika, 600 ili 1200 mg/dan, 72 tjedna, u tijeku

ŠTO SU DOBILI

Primarni ishod (ADAS-Cog): nije značajan.

Sekundarni (CDR): manje pogoršanje.

Signal na sekundarnom ishodu.

ZAŠTO JOŠ NIJE DOVOLJNO

1. Sekundarni ishod. 70 bolesnika i više ishoda: hipoteza, ne dokaz.

2. Manjak možda nije u kofaktoru. U AB je smanjena aktivnost enzima koji pretvaraju glukozu u energiju, ne nužno razina tiamina.

3. Ne stiže u mozak. U miševa podiže tiamin u krvi i jetri, ne u mozgu.

4. Hrana ovdje nije argument. Sintetski prolijek u farmakološkoj dozi, što je pošteniji okvir.

5. Ispituje se kako treba. velika akademska studija faze 2B (406 bolesnika), financirana od NIH-a, s pripravkom proizvedenim po standardu lijeka. Rezultati se očekuju krajem 2027

Gibson i sur., J Alzheimers Dis 2020 · Feldman i sur., PLoS One 2024 · Volvert i sur., BMC Pharmacol 2008

Fosfatidilserin

Izgrađuje staničnu membranu neurona, poboljšava pamćenje, usporava kognitivno propadanje.

Mehanizam: fosfolipid na unutrašnjoj strani membrane koji gradi staničnu membranu, prijenos signala, funkcioniranje sinapse

ŠTO SU RADILI

Meta-analiza, Kang 2022: 9 studija, 961 ispitanik, 100–300 mg/dan, 6 tjedana do 6 mjeseci

Cenacchi 1993: 494 bolesnika, goveđi PS 300 mg/dan, 6 mjeseci

RCT, sojin PS: 120 starijih s tegobama pamćenja, 300 ili 600 mg/dan, 12 tjedana

ŠTO SU DOBILI

Meta-analiza: mali učinak na pamćenje.

Goveđi PS: bolja kognicija i manje apatije. Sojin PS: bez učinka.

Skroman učinak, ovisan o pripravku.

ZAŠTO JOŠ NIJE DOVOLJNO

1. Dokaz za pripravak kojeg nema. Goveđi PS povučen je nakon pojave BSE-a; sojin PS bez učinka.

2. Ne stiže netaknut. U crijevu postaje lizo-PS; neuron PS sintetizira sam iz serina.

3. Možda je djelovala DHA. Goveđi PS nosio je DHA; sojin je nema.

4. Stare i male studije. Učinak u meta-analizi je mali; rezultati se gotovo preklapaju.

Kang i sur., Korean J Food Sci Technol 2022 · Cenacchi i sur., Aging (Milano) 1993

Što je najrealnije za budućnost

KANDIDAT ZA LIJEK

Benfotiamin

Akademska studija faze 2B financirana iz NIH-a, pripravak prema standardu lijeka. Rezultati krajem 2027.

IZBOR DANAS

PEA

Siguran, s meta-analizama za kroničnu bol. Kao dodatak terapiji, uz realna očekivanja.

NAJVEĆI POTENCIJAL

Litij

Ako se hipoteza potvrdi, golem utjecaj. Ali studije u ljudi tek trebaju početi.

Interakcije na jednom mjestu

Tvar	Interakcija	Pouzdanost
Litij orotat	NSAIL, ACE inhibitori, sartani, tiazidi: viša razina litija	Dobro poznato za litij
Fosfatidilserin	Inhibitori acetilkolinesteraze: aditivno	Teorijski
Sulforafan	Supstrati CYP1A2, 3A4, 2D6	In vitro
PEA	Nisu dokumentirane	Iz RCT-ova
Ostali	Nisu opisane	Nedostatak podataka

„Nisu opisane" ne znači „nema ih". Studije su male, kratke i često isključuju bolesnike na kroničnoj terapiji.

Za ponijeti

1. Mehanizam je hipoteza, a ne klinički dokaz.
2. Pripravak, doza i populacija iz studije moraju odgovarati onome što pacijent uzima.
3. Pitati, provjeriti, dokumentirati i znati reći: „Još ne znamo.”