

# Prehrana i suplementacija kod multiple skleroze

---

Šuto, Marija

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:159:446987>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-20**



Repository / Repozitorij:

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



**Sveučilište u Zagrebu  
Prehrambeno-biotehnološki fakultet  
Preddiplomski studij Nutricionizam**

**Marija Šuto**  
0058213782

**PREHRANA I SUPLEMENTACIJA KOD MULTIPLE  
SKLEROZE**

**ZAVRŠNI RAD**

**Predmet: Kemija i biokemija hrane**

**Mentor: prof. dr. sc. Irena Landeka Jurčević**

**Zagreb, 2022.**

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu  
Prehrambeno-biotehnološki fakultet  
Preddiplomski sveučilišni studij Nutricionizam

Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda  
Laboratorij za kemiju i biokemiju hrane

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti  
Znanstveno polje: Nutricionizam

## Prehrana i suplementacija kod multiple skleroze

Marija Šuto, 0058213782

**Sažetak:** Multipla skleroza je kronična, autoimuna bolest središnjeg živčanog sustava, nepoznate etiologije i sve veće prevalencije. Uz medikamentozno liječenje često se koriste komplementarne i alternativne metode među koje spada i prehrana. U ovom završnom radu cilj je bio prikupiti informacije o utjecaju pojedinih prehrambenih komponenata na tijek i stanje multiple skleroze. Ispitan je utjecaj raznih suplemenata od kojih je najčešće korišten vitamin D. Unatoč nedosljednostima u rezultatima, brojne studije pružaju neizravne dokaze da je uravnotežena prehrana povezana s poboljšanjem nekih kliničkih parametara i kvalitete života oboljelih.

**Ključne riječi:** multipla skleroza, prehrana, suplementacija, vitamin D, komplementarni pristup

**Rad sadrži:** 25 stranica, 2 slika, 1 tablica, 41 literaturni navod

**Jezik izvornika:** hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

**Mentor:** prof. dr. sc. Irena Landeka Jurčević

**Datum obrane:** 7. rujna 2022.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Undergraduate thesis

University of Zagreb  
Faculty of Food Technology and Biotechnology  
University undergraduate study Nutrition

Department of Food Quality Control  
Laboratory for Food Chemistry and Biochemistry

Scientific area: Biotechnical Sciences  
Scientific field: Nutrition

### Multiple sclerosis nutrition and supplementation

Marija Šuto, 0058213782

**Abstract:** Multiple sclerosis is a chronic, autoimmune disease of the central nervous system, of unknown etiology and ever-increasing prevalence. In addition to medical treatments, complementary and alternative methods are often used, including nutrition. The goal of this undergraduate thesis was to gather information about the influence of specific dietary components on the course and condition of multiple sclerosis. The influence of various supplements was examined, of which the most used was vitamin D. Despite the inconsistencies in the results, numerous studies provide indirect evidence that a balanced diet is associated with the improvement of some clinical parameters and the quality of life.

**Keywords:** multiple sclerosis, nutrition, supplementation, vitamin D, complementary approach

**Thesis contains:** 25 pages, 2 figures, 1 table, 41 references

**Original in:** Croatian

Thesis is deposited in printed and electronic form in the Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

**Mentor:** PhD Irena Landeka Jurčević, Full professor

**Thesis defended:** September 7<sup>th</sup>, 2022.

# Sadržaj

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>2. TEORIJSKI DIO .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1. Multipla skleroza .....</b>	<b>2</b>
2.1.1. Etiologija.....	3
2.1.2. Epidemiologija.....	5
2.1.3. Klinički oblici .....	5
2.1.4. Simptomi.....	6
2.1.5. Dijagnoza .....	7
2.1.6. Liječenje.....	8
<b>2.2. Prehrana .....</b>	<b>9</b>
2.2.1. Nutritivni status i procjena.....	10
2.2.2. Posebni prehrambeni režimi .....	10
2.2.3. Utjecaji specifičnih prehrambenih komponenata.....	11
2.2.3.1. Masti .....	11
2.2.3.2. Mlijeko.....	13
2.2.3.3. Voće i povrće.....	14
2.2.3.4. Unos soli .....	15
<b>2.3. Suplementacija .....</b>	<b>15</b>
2.3.1. Vitamin D.....	16
2.3.2. Vitamin A .....	17
2.3.3. Koenzim Q10 .....	18
2.3.4. Vitamin B12 .....	19
2.3.5. Probiotici.....	19
<b>3. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>21</b>
<b>4. POPIS LITERATURE.....</b>	<b>22</b>

## **1. UVOD**

Poznata kao bolest s tisuću lica, multipla skleroza (MS) je kronična, autoimuna bolest središnjeg živčanog sustava. Dijagnoza se postavlja najčešće između 15. i 45. godine života, a pojavnost kod žena tri je puta češća nego kod muškaraca.

Obzirom na nepostojanje lijeka, raznolikost simptoma i progresiju bolesti, oboljeli se koriste konvencionalnim, komplementarnim i alternativnim metodama liječenja u svrhu ublažavanja simptoma.

Cilj ovog završnog rada bio je proučiti učinke prehrane i korištenja suplemenata na razvoj, stanje i progresiju multiple skleroze.

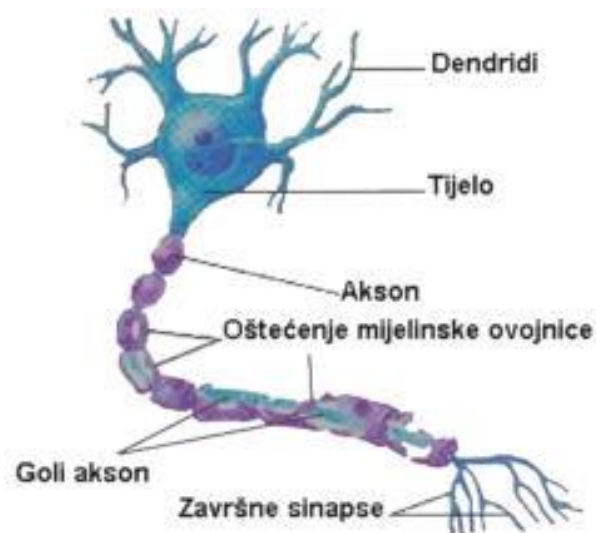
## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. MULTIPLA SKLEROZA

Multipla skleroza (lat. *Sclerosis multiplex*), skraćeno MS, je upalno i kompleksno degenerativno oboljenje središnjeg živčanog sustava početno okarakterizirano povremenim, a kasnije često progresivnim neurološkim poteškoćama i oštećenjima. Manifestira se lezijama ili plakovima koji zahvaćaju mozak, kralježničku moždinu i vidni živac (Houtchens i Khoury, 2013).

Lezije utječu na pravilan prijenos živčanih impulsa i dovode do disfunkcije neurona odnosno autonomnih i senzomotoričih defekata, ataksija, poremećaja vida, umora, emocionalnih i kognitivnih poteškoća (Ghasemi i sur., 2017).

Karakteristične patološke značajke sklerotičnog plaka su demijelinizacija i oštećenje aksona. Neuron ili živčana stanica morfološki se sastoji od tijela (soma), dendrita, aksona i presinaptičkog aksonskog završetka (Slika 1). Mijelinizirani aksoni sadrže mijelinsku ovojnicu koju u središnjem živčanom sustavu izgrađuju oligodendrociti, a funkcija ovojnice je brže provođenje živčanih impulsa odnosno povećanje signalizacijske učinkovitosti aksona. Demijelinizacija predstavlja propadanje mijelinske ovojnice što posljedično dovodi do sporijeg vođenja akcijskih potencijala kroz akson, a time i do poremećaja raznih funkcija (Judaš i Kostović, 1997).



**Slika 1.** Prikaz neurona s oštećenom mijelinskom ovojnicom (Vedriš, 2013)

Tradicionalno se smatra bolešću koja se odvija u dva stadija, s ranim upalnim procesima odgovornima za relapsno-remitentnu bolest i kasnijom neurodegeneracijom koja uzrokuje progresiju bez relapsa, tj. sekundarnu i primarno progresivnu multiplu sklerozu (Dobson i Giovannoni, 2018).

Rana i točna dijagnoza multiple skleroze je bitna jer sada postoje učinkoviti tretmani za relapsno-remitentni oblik multiple skleroze. Studije tvrde da je pravilna prehrana u kombinaciji sa zdravim stilom života povezana s manje invaliditeta i opterećenja simptomima. Zabrinjavajuća je činjenica da su učestalost i prevalencija MS-a sve veće kako u razvijenim zemljama, tako i u zemljama u razvoju.

### **2.1.1. Etiologija**

Uzrok multiple skleroze to jest njena etiologija, još je uvijek nejasna i nepoznata unatoč brojnim istraživanjima. Može se smatrati bolešću koja uključuje više faktora odnosno genetsku predispoziciju u kombinaciji s okolišnim utjecajima (Ghasemi i sur., 2017).

#### **Genetski čimbenici**

Studije pokazuju da rizik nastanka MS-a kod članova obitelji oboljele osobe ovisi o količini genetskih informacija koje dijele. Kod monozigotnih blizanaca, čija je genetska sličnost stopostotna, stopa rizika iznosi 25 %. Kod pojedinaca koji dijele 50 % genetskih informacija, kao npr. dvojajčani blizanci ili srodnici u prvom koljenu, rizik iznosi 2-5 % (Ghasemi i sur., 2017).

Nekoliko je gena kandidata vezanih uz genetsku predispoziciju razvoja MS-a uključujući humani leukocitni antigen (HLA), T-stanični receptor, mijelinski bazični protein (MBP), imunoglobulin, mitohondrijalne gene i tumorski faktor nekroze (TNF). HLA-DRB1 široko je prihvaćen kao lokus podložan multiploj sklerozi u studijama vezanim za genome u obiteljskim, ali i u sporadičnim slučajevima (Houtchens i Khoury, 2013).

Iako nije nasljedna bolest, pojedine osobe pokazuju poligenetsku predispoziciju vezanu za HLA lokus koji se nalazi na 6p 21 kromosomu i uključuje polimorfizam DR2 gena (Lazibat i sur., 2018).



## Okolišni čimbenici

Pušenje, nedostatak vitamina D, infekcija Epstein-Barr virusom (EBV), izloženost sunčevoj svjetlosti (UVB) i pretilost neki su od faktora koji imaju značajnu ulogu u patogenezi multiple skleroze iako uzročno-posljedična veza još nije u potpunosti razjašnjena (Lazibat i sur., 2018).

Trenutačni dokazi ukazuju na to da pušenje, uslijed nastanka ugljikova monoksida (CO) i dušikovog oksida (NO), igra ulogu u nastanku MS-a. Izloženost dušikovom oksidu uzrokuje lipidnu peroksidaciju i oštećenje mitohondrija što može dovesti do apoptoze oligodendrocita i degeneracije aksona, a ugljikov monoksid blokira oksigenaciju tkiva, oštećuje aksone i dovodi do degradacije mijelinskog bazičnog proteina (MBP) što rezultira demijelinizacijom (Ghasemi i sur., 2017).

Kako ozbiljnost primarne infekcije Epstein-Barr virusom snažno korelira s razvojem MS-a godinama kasnije, vjerojatno je da MS ovisi o početnom imunološkom odgovoru na infekciju EBV-om. Neuspjeh u kontroli primarne infekcije može rezultirati kolonizacijom rezidentnih memorijskih B stanica i folikula T stanica na dostupnim mjestima središnjeg živčanog sustava, kao što su tercijarne limfoidne strukture koje su sklone induciranju imunološke patologije (Soldan i Lieberman, 2022).

U usporedbi s pojedincima koji nikada nisu bili zaraženi, oni koji su u djetinjstvu imali EBV imaju 15 puta veći rizik od nastanka MS-a, dok je rizik kod onih koji su EBV imali tijekom adolescencije ili kasnije u životu oko 30 puta veći (Leray i sur., 2015).

Nedostatak vitamina, osobito vitamina D, smatra se faktorima rizika za MS. Vitamin D obuhvaća skupinu steroida topljivih u mastima koji uključuju vitamin D3 (kolekalciferol) i vitamin D2 (ergokalciferol). Kolekalciferol se može proizvesti u koži djelovanjem ultraljubičastog B zračenja na 7-dehidrokolesterol koji je preteča kolekalciferola (Ghasemi i sur., 2017).

Studije snažno sugeriraju da nedostatan izlaganje suncu i/ili vitaminu D tijekom početnog dijela života predstavlja veliki rizik za MS, a kvantificirano smanjenje tog rizika od oko 60 % proizlazi iz postizanja normalnih serumskih vrijednosti vitamina D (Pierrot-Deseilligny i Sourberbielle, 2017).

Nekoliko studija provedenih diljem svijeta tijekom posljednjeg desetljeća pokazalo je da pretilost tijekom djetinjstva i adolescencije predstavlja značajan čimbenik rizika. Pretilost odlikuje kroničan upalni odgovor niskog stupnja koji se može javiti već u ranoj životnoj dobi.

Također je povezana s višim razinama C-reaktivnog proteina (CRP), interleukina-6 i leptina odražavajući proupalno stanje koje može utjecati na patogenezu MS-a. Utvrđeno je da su serumske razine nekoliko adipokina, uključujući leptin, adiponektin i rezistin, povezane s autoimunim bolestima, uključujući MS (Gianfrancesco i Barcellos, 2016).

### **2.1.2. Epidemiologija**

Stope učestalosti, prevalencije i mortaliteta multiple skleroze variraju u ovisnosti o geografskoj širini. U tropskom i suptropskom pojasu MS je rijetka pojava, dok unutar umjerenog pojasa stope rastu s povećanjem geografske širine u obje polutke. Učestalost raste odmicanjem od ekvatora, osobito u sjevernoj hemisferi. Prevalencija, međutim, varira među populacijama koje žive na istoj geografskoj širini kojoj najjači korelat čini intenzitet i trajanje sunčeve svjetlosti koja je za mnoge ljude glavni izvor vitamina D (Houtchens i Khoury, 2013).

Najveća prevalencija zahvaća područje Sjeverne Amerike, zapad Europe i Australaziju gdje se pojavljuje više od sto slučajeva na sto tisuća stanovnika, a najniža prevalencija iznosi manje od dva slučaja na sto tisuća stanovnika u istočnoj Aziji i supsaharskoj Africi. Na temelju istraživanja u francuskoj kohorti nije bilo razlike u mortalitetu među bolesnicima s MS-om i kontrolne skupine unutar prvih 20 godina bolesti, iako se očekivani životni vijek smanjio za 6 do 7 godina kod pacijenata s MS-om (Leray i sur., 2015).

Odrasle osobe koje migriraju iz zemalja niskog rizika, naprimjer zapadne Indije u Europu, imaju nizak rizik od razvoja MS-a; međutim, djeca migranata rođena u Europi su pod visokim rizikom (Dobson i Giovannoni, 2018).

U Sjedinjenim Američkim Državama, nedavna studija procjenjuje da je pogođeno oko 400 000 pojedinaca, a diljem svijeta ta se brojka penje na 2,1 milijuna ljudi. Žene su zahvaćene gotovo 3 puta češće nego muškarci te se bolest javlja kod mlađih odraslih osoba između 15. i 45. godine života. Također, što se genetskog naslijeđa tiče, multipla skleroza vrlo je rijetka u zemljama Dalekog istoka, a nije zabilježena kod čistokrvnih domorodaca kao što su australski Aboridžini, novozelandski Maori, Eskimi, Inuiti i američki Indijanci (Houtchens i Khoury, 2013).

### **2.1.3. Klinički oblici**

Multipla skleroza, uzevši u obzir tijek bolesti, dijeli se na četiri glavna tipa.

1. Relapsno-remitirajuća MS (RRMS) – najčešće manifestirajući oblik multiple skleroze koji zahvaća oko 85 % oboljelih, a obilježavaju ga relapsi ili egzacerbacije simptoma nakon kojih slijedi remisija odnosno razdoblje u kojem se simptomi poboljšavaju ili nestaju.
2. Sekundarno progresivna MS (SPMS) – može se razviti kod bolesnika s relapsno-remitirajućim oblikom bolesti te predstavlja oblik u kojem se tijekom bolesti kontinuirano pogoršava, bez razdoblja remisije ili platoa odnosno stagniranja simptoma.
3. Primarno progresivna MS (PPMS) – zahvaća oko 10 % oboljelih, a simptomi se postupno pogoršavaju od početka. Nema relapsa, niti remisija, ali mogu se javiti povremeni platoi. Ovaj oblik bolesti otporniji je na lijekove koji se uobičajeno koriste u liječenju.
4. Progresivno-relapsna MS (PRMS) – rijedak oblik bolesti koji zahvaća manje od 5 % oboljelih. Progresija je prisutna od samog početka s povremenim pogoršavanjem simptoma. Nema razdoblja remisije (Goldenberg, 2012).

#### **2.1.4. Simptomi**

Multipla skleroza još je poznata i kao bolest s tisuću lica obzirom na činjenicu da su kliničke manifestacije i simptomi različiti od osobe do osobe. Više od 30 % oboljelih ima umjereni do jaki spasticitet, najčešće u nogama. Početne kliničke manifestacije MS-a često su senzorski poremećaji odnosno parestezije (trnci i utrnulost), disestezije (bockanje i pečenje), ataksije, vrtoglavica i poteškoće s kontroliranjem urinarnog sfinktera. U više od 90 % bolesnika javljaju se problemi s mokraćnim mjehurom što rezultira epizodama inkontinencije kod jedne trećine oboljelih. MS se uobičajeno manifestira jednostranom utrnulošću tijela, najčešće noge, koja se zatim širi i uključuje i drugu nogu, abdomen i dolazi do prsnog koša. Senzorske poteškoće najčešće su prolazne, ali ponekad mogu prerasti i u kroničnu neuropatsku bol. Također se pojavljuje trigeminalna neuralgija. Čest simptom je i optički neuritis praćen djelomičnim ili potpunim gubitkom vida kao i dvoslike. Umor je zabilježen kod 90 % pacijenata i predstavlja čest problem zaposlenim osobama koje imaju MS. Javljaju se i seksualni problemi (Goldenberg, 2012).

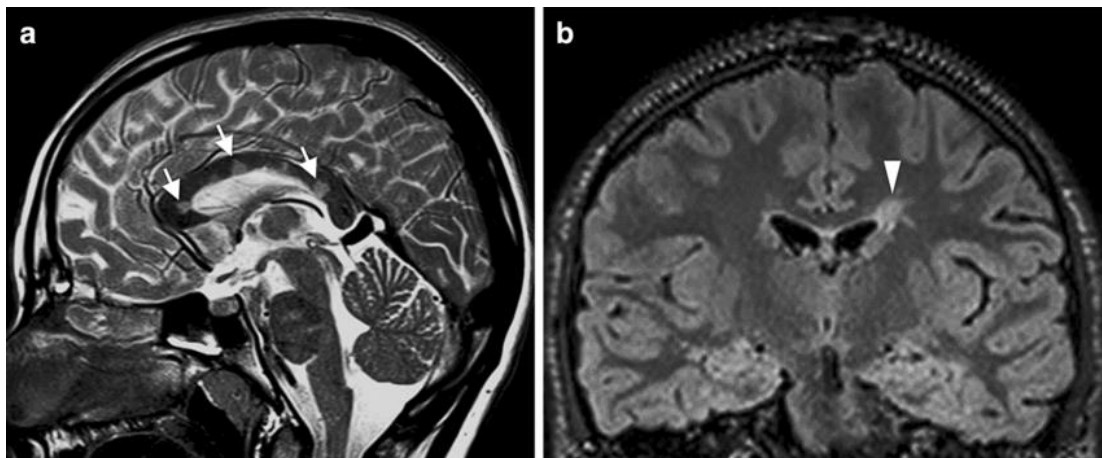
Jedna trećina do polovica pacijenata s multiplom sklerozom može razviti tremor tijekom bolesti, uglavnom posturalni i intencijski tip tremora (Markhoul i sur., 2017).

### 2.1.5. Dijagnoza

U parakliničke dijagnostičke postupke koji se koriste pri dijagnosticiranju multiple skleroze spadaju magnetna rezonancija (MR) mozga i vratne kralježnice, ispitivanje vidnih evociranih potencijala (VEP) i ispitivanje likvora lumbalnom punkcijom obazirujući se na prisutnost oligoklonskih vrpca imunoglobulina (IgG) (Brinar i sur., 2007).

Dijagnostički kriteriji za MS napredovali su tijekom vremena. Novi dijagnostički kriteriji za MS, poznatiji kao McDonaldovi kriteriji, uspostavljeni su 2001. i revidirani nekoliko puta, posljednji put 2017. godine. Prva epizoda neurološke disfunkcije naziva se klinički izolirani sindrom. Za potvrdu dijagnoze MS-a prema kriterijima iz 2017. godine bolesnik mora imati dokaz o oštećenju živčanog sustava koje se širi u vremenu i prostoru. Diseminacija u prostoru odnosi se na neurološka oštećenja koja se pojavljuju u više regija žičanog sustava, dok diseminacija u vremenu označava neurološka oštećenja koja se javljaju u različitim vremenskim razdobljima. Što se tiče relapsne MS, egzacerbacije bolesti i popratna oštećenja različitih područja mozga mogu pomoći u dijagnosticiranju MS-a. Primarno progresivna multipla skleroza može se formalno dijagnosticirati kod ljudi koji imaju pogoršanje simptoma i općeg stanja najmanje godinu dana i koji pokazuju najmanje dvije stavke od sljedećih:

- barem jednu leziju sličnu MS-u na mozgu
- najmanje dvije lezije na leđnoj moždini
- pozitivan test na oligoklonalne trake u cerebrospinalnoj tekućini (Wexler i Silva, 2022).



**Slika 2.** MRI snimka lezija: (a) sagitalni i (b) paraventrikularni prikaz (Barazza i sur., 2021)

Magnetna rezonancija je ključna prilikom dijagnostike jer se njome na siguran i brz način, pomoću elektromagnetnih valova niske energije, mogu otkriti lezije i oštećenja koja navode na multiplu sklerozu (Slika 2).

Ispitivanjem evociranih vidnih potencijala provjerava se brzina kojom se osjetni podražaji provode od oka prema mozgu, a za dijagnozu je tipična produžena latencija odnosno usporeno i odgođeno provođenje živčanih impulsa (Brinar i sur., 2007).

### **2.1.6. Liječenje**

Iako je bolest doživotna i neizlječiva, glavni ciljevi u liječenju oboljelih od multiple skleroze obuhvaćaju pokušaj usporavanja napredovanja bolesti, poboljšanje brzine oporavka nakon relapsa ili napada (akutnim liječenjem) i smanjenje broja napada i lezija. Konvencionalno liječenje trudi se zadovoljiti te ciljeve fizikalnom terapijom i primjenom imunomodulatornih lijekova (Tablica 1). Liječenje se započinje lijekovima prve linije terapije koji imaju najbolji omjer rizika i koristi, a ukoliko prva linija terapije nije djelotvorna prelazi se na drugu (Bašić Kes i sur., 2012).

Simptomatsko liječenje usmjereno je na održavanje funkcija organizma i poboljšanje kvalitete života. Kod akutnih recidiva MS-a uobičajena je praksa pulsna terapija odnosno primjena velikih doza kortikosteroida tijekom 3 do 5 dana. Simptomatske terapije odnose se na farmaceutske terapije koje ciljaju simptome koji nastaju kao posljedica oštećenja središnjeg živčanog sustava. Općenito, takve terapije nisu specifične za MS. Uključuju antikolinergike za disfunkciju mjehura i lijekove za neuropatsku bol (obično triciklički antidepressivi ili gabapentin i derivati). Važan aspekt povezan sa simptomatskom terapijom je spavanje. Prevalencija poteškoća sa spavanjem raste kako MS napreduje, a anksioznost, depresija i umor češći su kod onih koji loše spavaju (Dobson i Giovannoni, 2018).

Uz primjenu terapije lijekovima, bolesnici bi trebali provoditi neurološku rehabilitaciju. Kako je MS bolest s tisuću lica, potreban je multidisciplinarni i individualizirani pristup bolesniku. Ne smije se zanemariti fizikalna terapija te vježbe povećanja opsega pokreta i izdržljivosti. Osim navedenog konvencionalnog liječenja bolesnici često posežu za akupunktinom, apiterapijom u kojoj se liječenje provodi uporabom pčelinjeg otrova, hiperbaričnom oksigenacijom, marihuanom (kanabisom) i jogom koje spadaju u komplementarne i alternativne metode (Bašić Kes i sur., 2013).

Nutritivne intervencijske studije pokazuju da se prehrana može smatrati

komplementarnim tretmanom za kontrolu napredovanja bolesti.

**Tablica 1.** Primjeri imunomodulacijske terapije (Zadro Matovina i sur., 2018)

Aktivna tvar	Generički naziv	Tip MS	Linija terapije	Doza	Način primjene	Frekvencija primjene
<b>INTERFERONI</b>						
<b>IFN BETA-1A</b>	Avonex	RRMS	1.	30 mcg	Im	jednom/tjedan
	Rebif	RRMS	1.	22 mcg	Sc	tri put/tjedan
				44 mcg	Sc	tri put/tjedan
<b>IFN BETA-1B</b>	Betaferon	RRMS	1.	250 mcg	Sc	svaki drugi dan
<b>GLATIRAMER-ACETAT</b>	Copaxone	RRMS	1.	20 mg	Sc	svakodnevno
				40 mg	Sc	tri put/tjedan
<b>DIMETIL FUMARAT</b>	Tecifidera	RRMS	1.	2x240 mg	per os	svakodnevno
<b>FINGOLIMOD</b>	Gilenya	RRMS	1. (SAD) 2. (EU)	0,5 mg	per os	svakodnevno
<b>MITOKSANTRON</b>	Novantrone	SPMS	2./3.	12 mg/m <sup>2</sup>	Iv	svaka 3 mjeseca
<b>ALEMTUZUMAB</b>	Lemtrada	RRMS	2./3.	1. ciklus	Iv	dva ciklusa u 12 mjeseci
				60 mg		
				2.ciklus 36 mg		
<b>OCRELIZUMAB</b>	Ocrevus	PPMS	1.	600 mg	Iv	svakih 6 mjeseci
		RRMS	2.			
<b>NATALIZUMAB</b>	Tysabri	RRMS	2.	300 mg	Iv	jednom mjesečno

Im - intramuskularno, Iv - intravenski, per os - oralno, sc - supkotalna injekcija

## 2.2. PREHRANA

Istraživanja provedena u posljednjim desetljećima upućuju na to da stanje uhranjenosti i način prehrane mogu utjecati na tijek multiple skleroze. Stara izreka kaže „ono si što jedeš“ tako da općenito možemo reći da hrana i nutrijenti koje konzumiramo imaju znatan utjecaj na

rast, razvoj, ponašanje, zdravstveno stanje i životni vijek čovjeka djelovanjem na stanice našeg tijela i komenzalnu crijevnu mikrobiotu (Riccio i Rossano, 2015).

Nedavna studija pokazala je kako je nutritivna intervencija s protuupalnom hranom i dodacima prehrani smanjila biološku sintezu proupalnih spojeva i pospjela učinkovitost imunomodulatornih lijekova, što je poboljšalo dobrobit bolesnika s multiplom sklerozom. Kako ne postoji posebna dijeta za MS, liječnici preporučuju oboljelima, kao i općoj populaciji, usvajanje principa pravilne prehrane jer studije ukazuju na zaštitnu funkciju zdravih prehrambenih obrazaca. Prehrambene navike koje umanjuju simptome MS-a mogu se smatrati komplementarnom terapijom (Bagur i sur., 2017).

### **2.2.1. Nutritivni status i procjena**

Gubitak tjelesne mase, pothranjenost pa čak i kaheksija mogu se javiti kod oboljelih od MS-a. Neprikladna prehrana, umor, slab apetit, invalidnost i disfagija neki su od potencijalnih uzroka pothranjenosti i gubljenja tjelesne mase. Disfagija odnosno otežano gutanje može biti jedna od najvažnijih komplikacija MS-a koja bi mogla utjecati na stanje uhranjenosti (Burgos i sur., 2018).

Kod svih pacijenata s kroničnim bolestima važna je evaluacija nutritivnog statusa. Antropometrija je neinvazivna i brza metoda za procjenu kratkoročnog i dugoročnog stanja uhranjenosti. Također se računa i indeks tjelesne mase (ITM) koji se koristi za procjenu stupnja uhranjenosti. Vrijednost između 18,5 i 24,9 kg/m<sup>2</sup> spada u poželjnu tjelesnu masu, dok vrijednost manja od 18,5 kg/m<sup>2</sup> označava stanje pothranjenosti. Gubitak tjelesne mase vrlo je osjetljiv pokazatelj bolesnikovog prehrambenog statusa i stoga tjelesnu masu treba često pratiti vaganjem (Habek i sur., 2010).

Osim antropometrije, pri procjeni nutritivnog statusa koriste se biokemijske metode, anamneza pacijenta te klinički pregled.

### **2.2.2. Posebni prehrambeni režimi**

**Swankova dijeta** je prehrana s niskim udjelom masti koju je razvio dr. R. L. Swank. Temelji se na opažanju da je incidencija MS-a korelirana s unosom masti. Istraživanje prehrane s niskim udjelom masnoće kod pacijenata s MS-om, pokazalo je da su pacijenti koji su konzumirali više masti imali veće stope invaliditeta u usporedbi s onima koji su ograničili unos

masti. Konzumacija zasićenih masnih kiselina ograničena je na 15 g dnevno, dok unos zasićenih masti treba biti 20 do 50 g dnevno.

**McDougallovu dijetu** karakterizira vrlo nizak unos masnoća gdje 10 % ukupnog dnevnog kalorijskog unosa dolazi iz masti te se dijeta pretežno sastoji od škrobne biljne hrane, voća i povrća. Maslinovo ulje i životinjski proizvodi, uključujući jaja i mliječne proizvode, nisu poželjni. Studije su pokazale povezanost s nižim umorom u skupini pacijenata s multiplom sklerozom koji su slijedili McDougallovu dijetu. Suprotno tome, nije bilo značajnog učinka na stopu recidiva, rezultate snimki magnetskom rezonancijom ni invaliditet (Stoiloudis i sur., 2022).

**Mediterska prehrana** naglašava važnost unosa voća, povrća, cjelovitih žitarica i nezasićenih masti, potiče unos mliječnih proizvoda, ribe i umjerenu konzumaciju vina te ograničava konzumaciju mesa. Fenoli u maslinovom ulju odgovorni su za njegovo protuupalno djelovanje, čime štite živčani sustav od oksidativnog stresa. Čini se da mediteranska prehrana smanjuje upalne markere, regulira predisponirajuće čimbenike vaskularne patologije i regulira crijevnu mikrobiotu, stoga se sugerira da bi mediteranska prehrana mogla biti povezana s nižim rizikom nastanka MS-a (Stoiloudis i sur., 2022).

**Paleo prehranu** karakterizira konzumacija zelenog lisnatog povrća, biljnih proteina, soje i orašastih plodova isključujući konzumaciju mliječnih proizvoda i prerađene hrane. Studije pokazuju da se umor kod oboljelih od MS-a koji su slijedili paleo dijetu smanjio, iako je povećan rizik od nutritivnih nedostataka.

Dosadašnji rezultati ne pokazuju značajan učinak **bezglutenske dijetu** kod MS-a uslijed nedostatka kontroliranih randomiziranih ispitivanja (Stoiloudis i sur., 2022).

### **2.2.3. Utjecaji specifičnih prehrambenih komponenata**

#### **2.2.3.1. Masti**

##### ***Zasićene masne kiseline***

Zasićene masne kiseline okarakterizirane su prisutnošću maksimalnog broja vodikovih atoma vezanih za svaki atoma ugljika u lancu masne kiseline te su povezane s upalnim procesima u organizmu i porastom kardiovaskularnih bolesti u razvijenim zemljama. Neki od tih upalnih procesa potencijalno su bitni kod multiple skleroze. Zasićene masti povećavaju



razinu LDL kolesterola koji je povezan s lošijim ishodima MS-a.

Već 1950-ih, Swank i sur. primijetili su da osobe koje konzumiraju manju količinu životinjskih masti u odnosu na tipičnu "zapadnjačku prehranu" imaju niže stope MS-a. Usporedno s tim, kasnije se pokazalo da pretilost, kao rezultat visokog unosa masti, negativno utječe na bolest osobito tijekom adolescencije. Međutim, novije studije pokazale su da na bolest utječu vrste masnih kiselina, tako se ne treba izbjegavati unos masti općenito (Haase i sur., 2018).

Istraživanje provedeno na životinjskom modelu MS-a, odnosno eksperimentalnom autoimunom encefalitisu (EAE) kod miševa pokazalo je kako su miševi koji su bili hranjeni „zapadnjačkom“ hranom koja je bogata zasićenim mastima imali pogoršanje kliničkog stanja povezano s povećanom infiltracijom T stanica i makrofaga te ekspresijom proupalnih citokina IL-1B, IL-6 i IFN $\gamma$  u leđnoj moždini (Timmermans i sur., 2013).

Istraživanja pokazuju i da je duljina lanca masne kiseline važna odrednica krajnjih učinaka. Dugolančane masne kiseline, poput onih koji se obično nalaze u prerađenoj hrani unutar “zapadnjačke” prehrane, promiču diferencijaciju naivnih T stanica u proupalne TH1 i TH17 stanice. Miševi hranjeni hranom bogatom dugolančanim masnim kiselinama imali su teži oblik eksperimentalnog autoimunog encefalitisa u usporedbi s onima hranjenim standardnom dijetom. Nasuprot tome, masne kiseline kratkog lanca dokazano pogoduju diferencijaciji regulatornih T stanica što rezultira stvaranjem protuupalnih citokina (Katz Sand, 2018).

### ***Polinezasićene i mononezasićene masne kiseline***

Polinezasićene masne kiseline (engl. *Polyunsaturated Fatty Acid* PUFA) sadrže višestruke dvostruke veze unutar lanca masne kiseline i nalaze se u hrani poput ribe, oraha i lanenih sjemenki. Visok interes vezan je za omega-3 masne kiseline, alfa-linolensku kiselinu (ALA) uglavnom biljnog podrijetla te eikozapentaensku (EPA) i dokozaheksaensku kiselinu (DHA).

Masne kiseline i njihov metabolizam uvelike su povezani s autoimunošću, budući da sastavi cirkulatornih masnih kiselina dobivenih iz prehrane i masnih kiselina u tkivima mogu modulirati polarizaciju, diferencijaciju i funkciju imunoloških stanica, što ukazuje na njihovu široku regulatornu ulogu "metabokina" (Yu i sur., 2022).

Katz Sand (2016) u preglednom je radu prikazala rezultate studija vezanih za

polinezasićene masne kiseline. Švedska studija otkrila je smanjenu učestalost MS-a među onima koji su prijavili visok unos masne ribe, a jedno australsko istraživanje pokazalo je značajno smanjen rizik prve kliničke demijelinizacije među onima koji su imali visok unos omega-3 masnih kiselina osobito kada su bile iz ribe, a ne biljnog podrijetla.

Rezultati meta-analiza sugeriraju kako polinezasićene masne kiseline mogu smanjiti učestalost recidiva, ali nisu učinkovite protiv progresije bolesti. U studijama na ljudima, dijeta s niskim udjelom masti i dodatkom polinezasićenih masnih kiselina bila je povezana s nižim razinama invaliditeta procijenjenim EDSS-om (proširena ljestvica statusa onesposobljenosti) kao i poboljšanom kvalitetom života. Druga studija pružila je dokaze o poboljšanju povezanom s polinezasićenim masnim kiselinama s obzirom na specifične markere povezane s upalom i neurodegeneracijom kod oboljelih od multiple skleroze kao što je matrična metalopeptidaza-9 (MMP-9). EPA i DHA također igraju ulogu u smanjenju razine MMP-9 u bolesnika s multiplom sklerozom (Stoiloudis i sur., 2022).

DHA je prisutna u mozgu u visokim koncentracijama, međutim kod MS-a se njene koncentracije smanjuju. EPA i DHA nalaze se u ribljem ulju i pokazuju izvanredno protuupalno djelovanje i imunomodulatorne aktivnosti te utječu na ekspresiju gena. Mononezasićene masti (engl. *Monounsaturated Fatty Acid* MUFA) sadrže jednu dvostruku vezu u kiselinskom lancu, a nalaze se u maslinovom ulju, avokadu i orašastim plodovima. Dosada je provedeno malo istraživanja izravno povezanih s mononezasićenim masnim kiselinama i njihovim unosom i utjecajem na nastanak ili tijek multiple skleroze. Međutim, od potencijalnog su interesa za MS s obzirom na utvrđene prednosti mediteranske prehrane, čiji su sastavni dio, u kognitivnom starenju.

#### **2.2.3.2. Mlijeko**

Studije su pokazale povećan rizik razvoja multiple skleroze među ženama čiji je unos punomasnog mlijeka tijekom adolescencije bio visok. Žene koje su konzumirale punomasno mlijeko tri odnosno više puta dnevno imale su 47 % veći rizik razvoja MS-a u usporedbi s onima koje su konzumirale manje od jedne porcije dnevno. Oboljeli od MS-a pokazali su abnormalno pojačan odgovor T stanica na mliječne antigene, koji se razlikuju po određenim epitopima od bolesnika s dijabetesom tipa 1 (Munger i sur., 2010).

Epidemiološke studije utvrdile su odnos između visoke učestalosti MS-a i povećanog unosa mlijeka te pokazale da su spomenuti rezultati posljedica unosa zasićenih masnih kiselina

iz mliječnih proizvoda s visokim udjelom masti koje su prepoznate kao predisponirajući faktor za MS. Jedno je istraživanje izvijestilo o snažnoj povezanosti između unosa kravljeg mlijeka i prevalencije MS-a, ali povezanost nije pronađena pri konzumaciji sira. Ova je studija pokazala da vjerojatno postoje neki čimbenici u neprerađenom mlijeku koji bi mogli utjecati na progresiju MS-a (Harirchian i sur., 2016).

Konkretno, protein butirofilin može inducirati EAE mehanizme molekularnom mimikrijom s mijelinskim oligodendrocitnim glikoproteinom (Stoiloudis i sur., 2022).

HOLISM studija (Health Outcomes in a Sample of people with MS) pokazala je kako su osobe s multiplom sklerozom koje nisu konzumirale mliječne proizvode imale manju vjerojatnost nedavne aktivnosti bolesti te višu zdravstvenu kvalitetu života. Međutim, druga studija je primijetila značajno smanjen omjer izgleda za teški invaliditet među onima u gornjem kvintilu unosa mliječnih proizvoda (Katz Sand, 2018).

### ***2.2.3.3. Voće i povrće***

U okviru HOLISM projekta (Health Outcomes in a Sample of people with MS), Hadgkiss i sur. (2014) proveli su studiju u kojoj je 2047 pacijenata s potvrđenim MS-om ispunilo upitnik o prehrani i pružilo informacije o svom MS statusu. Studija je pokazala kako je veći unos voća i povrća povezan sa smanjenim razinama aktivnosti bolesti te razinama onesposobljenosti prema navodima pacijenata.

Poveznica može ležati u sposobnosti crijevne mikrobiote da fermentira hranu bogatu vlaknima (određene žitarice, povrće, voće) na kratkolančane masne kiseline koje podupiru imunomodulaciju promicanjem integriteta crijevnih epitelnih stanica, induciranjem diferencijacije regulacijskih stanica T i smanjenjem proizvodnje proupalnih citokina i kemokina (Katz Sand, 2018).

Unos povrća smanjuje sintezu proupalnih molekula i obnavlja ili održava zdravu simbiotičku crijevnu mikrobiotu. U kratkom online ispitivanju prehrambenih navika u Australiji, 'zdrava' konzumacija voća i povrća bila je povezana sa smanjenom samoprocjenom stopa recidiva MS-a u 12 mjeseci prije ankete i onesposobljenosti za vrijeme ispitivanja. Pedijatrijska studija MS-a koja je zabilježila povećani rizik od recidiva povezanih s povećanim unosom zasićenih masti zabilježila je smanjenje stope recidiva s povećanjem unosa povrća. Isključujući krumpir i mahunarke, povećanjem unosa povrća za jednu šalicu smanjuje se rizik od recidiva za 50 % (Azary i sur., 2018).

Polifenoli koji se nalaze u povrću i voću imaju blagotvorno djelovanje, odnosno utječu na modulacije imunološkog odgovora i antioksidativne enzime. Polifenoli također povećavaju stopu preživljavanja neurona. Studije su se posebno usredotočile na polifenole kao što su resveratrol i ginko biloba. U studijama na životinjama čini se da ovi spojevi promiču zaštitu od oksidativnog stresa i štite od demijelinizacije i ozljeda aksona (Stoioludis i sur., 2022).

Flavonoidi su fitopigmenti koje nalazimo u voću i predstavljaju skupinu polifenola. Istraživanja mnogih različitih flavonoidnih spojeva pokazala su dokazanu učinkovitost kod životinjskog modela MS-a, odnosno EAE, uključujući slabljenje EAE, neuroprotekciju pa čak i poticanje remijelinizacije. Međutim, važno je napomenuti da su studije na MS modelima uvelike odnose se na spojeve flavonoida, a ne na hranu. Pozitivni učinci hrane kao što su jagode, špinat i borovnice dokazani su u drugim neurodegenerativnim bolestima (Katz Sand, 2018).

#### **2.2.3.4. Unos soli**

Nedavne studije pokazale su važnost interleukin-17 (IL-17) inducirane populacije CD4+ Th17 stanica u autoimunim bolestima. Visoka koncentracija soli rezultira rastom patogenog fenotipa Th17 stanica, stoga se smatra da je promjena prehrambenih navika koja uključuje veliku količinu soli mogla pridonijeti nedavnom porastu incidencije MS-a kroz indukciju patogenih Th17 stanica (Zostawa i sur., 2017).

Fitzgerald i sur. (2017) proveli su istraživanje temeljeno na višestrukim procjenama izlučivanja natrija dvadesetčetverosatnim urinom tijekom 5 godina uz standardizirano kliničko praćenje i MRI snimke oboljelih. Rezultati sugeriraju da unos soli ne utječe na tijek ili aktivnost MS-a. Pregledni rad (Zostawa i sur., 2017) pokazao je potencijalnu proupalnu ulogu prekomjernog unosa natrijevog klorida u patogenezi autoimunih i neurodegenerativnih bolesti, in vitro i in vivo, iako rezultati tih studija nisu jednoglasni.

Ipak, trenutna saznanja sugeriraju da bi prehrana s niskim unosom soli (< 5 g/dan) mogla biti korisna u prevenciji i liječenju autoimunih bolesti, uključujući MS.

### **2.3. SUPLEMENTACIJA**

Posljednjih godina javlja se sve veći interes o utjecaju suplementacije na multiplu sklerozu. Unatoč postojanju desetak odobrenih imunomodulatornih terapija, oboljeli često

posežu i za raznim dodacima prehrani. Ankete pokazuju da većina pacijenata iskazuje interes za njihovim korištenjem, a više od polovice to već i čini. U Republici Hrvatskoj, Pravilnikom o dodacima prehrani (Pravilnik, 2022; Pravilnik 2013) definirani su svi uvjeti koje dodaci prehrani trebaju ispuniti u vezi sastava, označavanja i izlaska na tržište te se proizvodima ne smiju pripisivati ljekovita svojstva ili preventivna i terapijska djelovanja. Važno je naglasiti da bi se prije uvođenja suplementacije trebalo posavjetovati s liječnikom ili nutricionistom.

### 2.3.1. Vitamin D

Vitamin D je vitamin koji djeluje poput hormona i topiv je u mastima. Za razliku od ostalih esencijalnih vitamina koji se u organizmu ne mogu sintetizirati već se moraju unositi hranom, vitamin D se sintetizira djelovanjem ultraljubičastog B zračenja (UVB). Aktivni oblik vitamina D, 1,25-dihidroksivitamin D, također poznat kao kalcitriol ima kemijske sličnosti s hormonima kao što su testosteron, estrogen i kortizol. Glavni izvori vitamina D su sunčeva svjetlost, prehrana i suplementacija. Hrana bogata vitaminom D uključuje masnu ribu (npr. losos, skuša), ulje jetre bakalara, žumanjak i shiitake gljive. Biljni oblik vitamina D naziva se vitamin D<sub>2</sub> ili ergokalciferol. Kolekalciferol i ergokalciferol dostupni su kao vitaminski dodaci, ali i iz obogaćene hrane kao na primjer mlijeka, žitarica, sokova od naranče i sireva. Preporučeni prehrambeni unos (RDA) za vitamin D i gornje granice variraju ovisno o dobi i okolnostima koje uključuju trudnoću, pretilost ili komorbiditete. Dnevna doza od 600-800 IU trebala bi zadovoljiti zahtjeve za optimalnim zdravljem kostiju, no potreban je veći unos (1000-2000 IU) za postizanje i održavanje vrijednosti 25(OH)D većom od 30 ng/mL (75 nmol/L) što je prema istraživanjima dostatno za djecu i odrasle (Sintzel i sur., 2018).

U longitudinalnoj studiji provedenoj u Nizozemskoj, mjerena je razina vitamina D u oboljelih od MS-a te je rizik od recidiva bio značajno smanjen u onih sa srednjom 50-100 nmol/L (20-40 ng/mL) i visokom > 100 nmol/L (> 40 ng/mL) vrijednošću vitamina D u serumu u usporedbi s onima koji su imali niske razine. Za svako udvostručenje koncentracije vitamina D u serumu u odnosu na početnu vrijednost rizik recidiva MS-a smanjio se za 27 % (Runia i sur., 2012).

Niže razine vitamina D u serumu su obično zabilježene odmah na početku bolesti, međutim spontano normalne razine u serumu (iznad 30 ng/mL) također se mogu primijetiti kod nekih pacijenata s multiplom sklerozom obzirom da je bolest multifaktorijalna.

Dok ne dođemo do novih znanstvenih informacija, Wagner i sur. (2017) tvrde da se

vitamin D3 može uzimati suplementacijom umjerenim oralnim dozama (između 2000 i 4000 IU/dan) kod svih vrsta pacijenata s multiplom sklerozom, uključujući i trudnice. Takva suplementacija ispravlja nedostatak vitamina D koji postoji kod velike većine oboljelih od MS-a, a kod bolesnika s izraženim nedostatkom vitamina D suplementacija bi se trebala smatrati obaveznom s općeg medicinskog gledišta s ciljem sprječavanja osteoporoze i ublažavanja infekcija (Pierrot-Deseilligny i Sourberbielle, 2017).

Bez prisutnosti vitamina D, apsorbira se samo 10-15 % kalcija iz hrane i oko 60 % fosfora, dok dovoljna količina vitamina D povećava apsorpciju kalcija za 30-40 % i fosfora za 80 %. Intoksikacija vitaminom D karakterizirana je hiperkalcemijom, hiperkalciurijom i hiperfosfatemijom i dugoročno može dovesti do kalcifikacije mekih tkiva i krvnih žila te nefrolitijaze (Sintzel i sur., 2018).

Primjena visokih doza vitamina D još se istražuje jer je utjecaj na kliničke aspekte nedosljedan. Jedno ispitivanje visokih doza vitamina D u oboljelih od multiple skleroze procijenilo je sigurnost protokola u kojem se povećavala doza od 4000 do 40 000 IU/dan (srednja vrijednost od 14 000 IU/dan). Istodobno, pacijenti su primali 1200 mg kalcija na dan, dok je kontrolnoj skupini bilo dozvoljeno do 4000 IU/dan vitamina D i dodatni kalcij po želji. Svi rezultati mjerenja povezani s kalcijem unutar i između skupina bili su normalni. Unatoč srednjoj vršnoj razini 25(OH)D od 165 ng/mL (413 nmol/L), nije došlo do značajnih nuspojava. Pacijenti iz liječene skupine imali manje slučajeva relapsa i postojano smanjenje proliferacije T-stanica u usporedbi s kontrolnom skupinom (Burton i sur., 2010).

Ograničenja istraživanja uključivala su upotrebu suplemenata ili drugih sredstava u kontrolnoj skupini, mali uzorak, a time i ograničen značaj.

Međutim, u literaturi postoje zabilježeni slučajevi kod kojih je uslijed suplementacije vrlo visokim dozama vitamina D došlo do toksičnih učinaka, hiperkalcemije i parcijalno reverzibilnog oštećenja bubrega (Sintzel i sur., 2018).

### **2.3.2. Vitamin A**

Retinol, poznat i kao  $\beta$ -karoten, je antioksidans. Aktivni metabolit retinola, retinoična kiselina, uključena je u neuroplastičnost i imunološku regulaciju. Nedostatak vitamina A, često zbog malapsorpcije, uzrokuje promjene na koži i očima. Kod EAE, zamorci liječeni visokim dozama vitamina A pokazali su manju motoričku nesposobnost, međutim, mnogi su imali toksičnu reakciju na vitamin A. Toksično djelovanje vitamina A može se pojaviti akutno ili uz

dugotrajnu suplementaciju, a uključuje promjene vida, povraćanje, glavobolju, psihijatrijske simptome, zatajenje jetre i cerebralni edem. Podnošljiva gornja granica je oko 10000 IU (Evans i sur., 2018).

Nekoliko kliničkih studija pokazalo je da aktivni derivati vitamina A mogu potisnuti stvaranje patogenih T-stanica u bolesnika s MS-om. 101 pacijent s RRMS-om sudjelovao je u placebo kontroliranoj randomiziranoj kliničkoj studiji. Liječena skupina primala je 25 000 IU dnevno retinil palmitata tijekom 6 mjeseci, a zatim 10 000 IU tijekom sljedećih 6 mjeseci. Rezultati EDSS (proširena ljestvica statusa onesposobljenosti) i MS funkcionalnog kompozita (MSFC) zabilježeni su i na početku i na kraju studije. Pokazalo se da je MSFC značajno poboljšan u liječenoj skupini, dok nije bilo značajnih razlika između EDSS promjena u liječenoj i placebo skupini. U obje skupine zabilježene su pojačane i aktivne moždane lezije. Stoga je ova klinička studija pokazala da vitamin A može poboljšati ukupni MSFC rezultat kod pacijenata s RRMS-om, ali ne može utjecati na EDSS, stopu recidiva i aktivne lezije mozga (Tryfonos i sur., 2019).

Rezultati istraživanja koje su proveli Bitarafan i sur. (2016) pokazali su značajno poboljšanje u liječenoj skupini vezano za umor i depresiju. Dodatak vitamina A pomogao je u liječenju tijekom terapije interferonom i poboljšao psihijatrijske ishode.

### **2.3.3. Koenzim Q10**

Koenzim Q10 (CoQ10) kao snažan antioksidans ima protuupalno djelovanje i smanjuje broj proupalnih citokina kao što je TNF-alfa. Štoviše, neuroprotektivno svojstvo koenzima Q10 uočeno je u zaštiti moždanih stanica i neurona protiv centralnih neurotoksičnih oštećenja. Niske razine koenzima Q10 u plazmi pronađene su kod sindroma kroničnog umora i depresije. Sanoobar i sur. (2015) sugeriraju kako suplementacija koenzimom Q10 u iznosu od 500 mg dnevno može smanjiti umor i depresiju kod oboljelih od multiple skleroze.

Moccia i sur. (2019) procijenili su učinak koenzima Q10 na laboratorijske markere oksidativnog stresa i upale te kliničku težinu MS-a te su se markeri u perifernoj krvi uzimali na početku studije te nakon tri i šest mjeseci. Suplementacija s CoQ10 u bolesnika s RRMS-om liječenih s 44 µg IFN-β1a nakon tri mjeseca bila je povezana s poboljšanom aktivnošću uklanjanja radikala, smanjenim oksidativnim oštećenjima i protuupalnim promjenama u perifernoj krvi, uz kliničko poboljšanje simptoma depresije, invaliditeta, boli i umora.

### 2.3.4. Vitamin B12

Vitamin B12, poznat kao i kobalamin, nastaje mikrobnom sintezom u crijevima, ali potreban je i unos hranom te dobri izvori uključuju ribu, jaja i mlijeko. B12 je uključen u stanični metabolizam ugljikohidrata, proteina i lipida, te djeluje kao kofaktor u stvaranju mijelina.

Europsko društvo za kliničku prehranu i metabolizam (ESPEN) dalo je smjernice koje ne preporučuju suplementaciju vitaminom B12 kao način prevencije MS-a. Utvrđeno je da nedostatak vitamina B12 uzrokuje neurodegeneraciju senzornih i motornih neurona odnosno stanje koje je moguće popraviti kada se nedostatak ispravi (Burgos i sur., 2018).

Rezultati studija provedenih s vitaminom B12 su nedosljedni; neke studije pokazuju niže koncentracije vitamina B12 u serumu kod oboljelih od MS-a, dok druge pokazuju da nema razlika između bolesnika s MS-om i kontrolnih skupina. Preporuka za dnevni unos vitamina B12 iznosi 2,4 mikrograma. Suplementacija je nužna jedino pri zabilježenom nedostatku. Ograničen broj studija na ljudima koje su koristile suplementaciju vitaminom B12 kod pacijenata s multiplom sklerozom, postavlja pitanje o tome što bi se dogodilo kada bi se B12 koristio rutinski za liječenje i prevenciju MS-a. U životinjskim modelima EAE, dodatak vitamina B12 s interferonom-beta smanjuje demijelinizaciju i astrocitozu te rezultira motornom funkcijom koja je blizu normalnoj (Nemazannikova i sur., 2018).

### 2.3.5. Probiotici

Probiotici su živi nepatogeni mikroorganizmi. Upotreba probiotika kod multiple skleroze temelji se na prikupljenim dokazima o interakcijama između crijevne mikrobiote, imunološkog sustava i srednjeg živčanog sustava. Studije na životinjama dobro su razjasnile da suplementacija probioticima može ostaviti značajan pozitivan učinak na imunološke upalne markere, smanjiti težinu i progresiju te odgoditi početak bolesti. Laktobacili su pogodovali kod EAE induciranjem regulatornih T stanica. Mješavina 5 probiotika suprimirala je EAE u kombinaciji sa smanjenom polarizacijom TH1 i TH17 i indukcijom regulatornih T stanica. Kod oboljelih od MS-a sastav mikrobiote je promijenjen u usporedbi sa zdravim pojedincima. Kouchaki i sur. (2017) pokazali su je da je upotreba probiotičkih kapsula koje su sadržavale *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* i *Lactobacillus fermentum* (svaka 2x10<sup>9</sup> CFU/g) kod ispitanika s multiplom sklerozom imala povoljne učinke



na EDSS, mentalno zdravlje, upalne čimbenike, markere inzulinske rezistencije i razinu HDL-a. Druga studija pratila je upalne biomarkere tijekom suplementacije probiotičkom kapsulom koja sadrži *B. infantis*, *B. lactis*, *L. reuteri*, *L. casei*, *L. plantarum* i *L. fermentum* ( $2 \times 10^9$  CFU/dan). Dokazano je ključno povećanje razine IL-10 u serumu. Suprotno tome, probiotički dodatak značajno je smanjio razine IL-6 i visoko osjetljivog CRP-a. Za razliku od studija na životinjama, broj studija na ljudima je ograničen; međutim, prema dokazima ovih dviju studija, moglo bi se zaključiti da suplementacija probioticima može imati korisne učinke na imunološku funkciju, a posebno na upalne parametre.

### 3. ZAKLJUČCI

1. Multipla skleroza je bolest o kojoj se još ne zna dovoljno, ali obzirom da je utvrđeno da na njen nastanak utječu okolišni čimbenici, rizik od razvoja bolesti može se smanjiti izbjegavanjem pušenja, reguliranjem tjelesne mase, dovoljnom izloženošću sunčevoj svjetlosti i zdravim načinom života.
2. Ne postoji obrazac prehrane specifično namijenjen multiploj sklerozi. Uravnotežena prehrana koja uključuje velike količine voća, povrća i niske masnoće ne može zamijeniti imunomodulatornu terapiju u kontroli aktivnosti multiple skleroze, ali može pomoći u učinkovitijem upravljanju bolešću u cjelini te je potreban individualiziran pristup svakom bolesniku.
3. Kao i svakom pojedincu, tako je i osobama s multiplom sklerozom preporučeno unositi sve bitne nutrijente primarno prehranom. Obzirom na preporuke, suplementaciju je potrebno uzimati kod utvrđenih deficita, uz konzultacije s liječnikom ili nutricionistom.
4. Potrebno je više kliničkih i randomiziranih istraživanja kako bismo u potpunosti razumjeli ulogu prehrane i suplementacije u razvoju i tijeku bolesti.

#### 4. POPIS LITERATURE

- Azary S, Schreiner T, Graves J, Waldman A, Belman A, Weinstock Guttman B (2018) Contribution of dietary intake to relapse rate in early paediatric multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **89**, 28-33. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2017-315936>
- Bagur MJ, Murcia MA, Jiménez-Monreal AM, Tur JA, Bibiloni MM, Alonso GL, Martínez-Tomé M (2017) Influence of Diet in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Advances in nutrition* (Bethesda, Md.), **8(3)**, 463–472. <https://doi.org/10.3945/an.116.014191>
- Barraza G, Deiva K, Husson B, Adamsbaum C (2021) Imaging in Pediatric Multiple Sclerosis: An Iconographic Review. *Clinical Neuroradiology* **31**. <https://doi.org/10.1007/s00062-020-00929-8>
- Bitarafan S, Saboor-Yaraghi A, Sahraian MA, Soltani D, Nafissi S, Togha M i sur. (2016) Effect of Vitamin A Supplementation on fatigue and depression in Multiple Sclerosis patients: A Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Iranian Journal Allergy Asthma and Immunology* **15**, 13–19.
- Brinar V, Zadro I, Barun B (2007) Multipla skleroza i ostale demijelinizacijske bolesti. Priručnik za bolesnike. MEDICINSKA NAKLADA, Zagreb
- Burgos R, Bretón I, Cereda E, Desport JC, Dziewas R, Genton L i sur. (2018) ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland), **37(1)**, 354–396. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.09.003>
- Burton JM, Kimball S, Vieth R, Bar-Or A, Dosch HM, Cheung R i sur. (2010) A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology* **74(23)**, 1852-1859. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e1cec2>
- Evans E, Piccio L, Cross AH (2018) Use of Vitamins and Dietary Supplements by Patients With Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA Neurology* **75(8)**, 1013–1021. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0611>
- Fitzgerald KC, Munger KL, Hartung HP, Freedman MS, Montalbán X, Edan G i sur. (2017) Sodium intake and multiple sclerosis activity and progression in BENEFIT. *Annals of Neurology* **82**, 20-29. <https://doi.org/10.1002/ana.24965>

- Fitzgerald KC, Tyry T, Salter A, Cofield SS, Cutter G, Fox R i sur. (2017) Diet quality is associated with disability and symptom severity in multiple sclerosis. *Neurology* **90** (1), 1-11. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004768>
- Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E (2017) Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell Jorunal*, **19**(1), 1-10. <https://doi.org/10.22074/cellj.2016.4867>
- Gianfrancesco MA, Barcellos LF (2016) Obesity and Multiple Sclerosis Susceptibility: A Review. *Journal of Neurology and Neuromedicine* **1**(7), 1-5. <https://doi.org/10.29245/2572.942x/2016/7.1064>
- Goldenberg MM (2012) Multiple sclerosis review. *Pharmacy and Therapeutics* **37**(3), 175-184.
- Haase S, Haghikia A, Gold R, Linker RA (2018) Dietary fatty acids and susceptibility to multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* **24**(1), 12–16. <https://doi.org/10.1177/1352458517737372>
- Harirchian M, Bitarafan S, Honarvar N (2016) Dairy Products Consumption in Multiple Sclerosis Patients: Useful or Harmful. *Int J Neurorehabilitation* **3**, e126. <http://dx.doi.org/10.4172/2376-0281.1000e126>
- Hauser SL, Cree BAC (2020) Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *The American Journal of Medicine* **133** (12), 1380-1390. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.049>
- Houtchens MK, Khoury SJ (2013) Multiple Sclerosis. *Women and Health*, 785-801. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-384978-6.00052-2>
- Judaš M, Kostović I (1997) Temelji neuroznanosti <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:136919>
- Jurašić MJ, Zavoreo I, Zadro Matovina, L i Bašić Kes V (2018) Komplementarna i alternativna medicina u liječenju multiple skleroze. *Acta medica Croatica* **72** (3), 419-424.
- Katz Sand I (2018) The Role of Diet in Multiple Sclerosis: Mechanistic Connections and Current Evidence. *Current nutrition reports* **7**(3), 150–160. <https://doi.org/10.1007/s13668-018-0236-z>
- Kouchaki E, Tamtaji OR, Salami E, Bahmani F, Daneshvar Kakhaki R, Akbari E i sur. (2017) Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with

multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Clinical Nutrition* **36** (5), 1245-1249 <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.08.015>

- Lazibat I, Rubinić Majdak M, Županić S (2018) Multiple Sclerosis: New Aspects of Immunopathogenesis. *Acta Clinica Croatica* **57**(2), 352–361. <https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.02.17>
- Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G (2016) Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue Neurologique* **172** (1), 3-13. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.10.006>
- Makhoul K, Ahdab R, Riachi N, Chalah MA, Ayache SS (2020) Tremor in Multiple Sclerosis-An Overview and Future Perspectives. *Brain Sciences* **10**, 722. <https://doi.org/10.3390/brainsci10100722>
- Moccia M, Capacchione A, Lanzillo R, Carbone F, Micillo T, Perna F i sur. (2019) Coenzyme Q10 supplementation reduces peripheral oxidative stress and inflammation in interferon-β1a-treated multiple sclerosis. *Therapeutic advances in neurological disorders* **12**. <https://doi.org/10.1177/1756286418819074>
- Munger KL, Chitnis T, Frazier AL, Giovannucci E, Spiegelman D, Ascherio A (2011) Dietary intake of vitamin D during adolescence and risk of multiple sclerosis. *Journal of Neurology* **258**, 479–485. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5783-1>
- Nemazannikova N, Mikkelsen K, Stojanovska L, Blatch GL, Apostolopoulos V (2018) Is there a Link between Vitamin B and Multiple Sclerosis?. *Medicinal Chemistry* **14**(2), 170–180. <https://doi.org/10.2174/1573406413666170906123857>
- Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC (2017) Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* **14**, 35-45. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.03.014>
- Pravilnik (2013) Pravilnik o dodacima prehrani. Narodne novine 126, Zagreb. [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_10\\_126\\_2740.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_10_126_2740.html) Pristupljeno 20 kolovoza 2022.
- Pravilnik (2022) Pravilnik o izmjenama i dopunama pravilnika o dodacima prehrani. Narodne novine 78, Zagreb. [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2022\\_07\\_78\\_1139.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2022_07_78_1139.html) Pristupljeno 20. kolovoza 2022.
- Riccio P, Rossano R (2015) Nutrition facts in multiple sclerosis. *American Society for Neurochemistry* **7**(1), 1759091414568185. <https://doi.org/10.1177/1759091414568185>

- Runia TF, Hop WC, de Rijke YB, Buljevac D, Hintzen RQ (2012) Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology* **79(3)**, 261–266. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31825fdec7>
- Sanoobar M, Dehghan P, Khalili M, Azimi A, Seifar F (2016) Coenzyme Q10 as a treatment for fatigue and depression in multiple sclerosis patients: A double blind randomized clinical trial, *Nutritional Neuroscience*, **19(3)**, 138-143. <https://doi.org/10.1179/1476830515Y.0000000002>
- Sintzel MB, Rametta M, Reder AT (2018) Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurology and Therapy* **7**, 59–85. <https://doi.org/10.1007/s40120-017-0086-4>
- Soldan SS, Lieberman PM (2022) Epstein–Barr virus and multiple sclerosis. *Nature Review Microbiology* **5**, 1-14. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00770-5>
- Stoiloudis P, Kesidou E, Bakirtzis C, Sintila SA, Konstantinidou N, Boziki M i sur. (2022) The Role of Diet and Interventions on Multiple Sclerosis: A Review. *Nutrients*, **14(6)**, 1150. <https://doi.org/10.3390/nu14061150>
- Tryfonos C, Mantzorou M, Fotiou D, Vrizas M, Vadikolias K, Pavlidou E i sur. (2019) Dietary Supplements on Controlling Multiple Sclerosis Symptoms and Relapses: Current Clinical Evidence and Future Perspectives. *Medicines* **6(3)**, 95. <https://doi.org/10.3390/medicines6030095>
- Vedriš E (2013) Multipla skleroza <http://www.dmsgz.hr/ms.htm>. Pristupljeno 22. kolovoza 2022.
- Wexler M, Silva P (2022) Guidelines for MS Diagnosis: McDonald Criteria <https://multiplesclerosisnewstoday.com/ms-diagnosis-mcdonald-criteria/> Pristupljeno 12. kolovoza 2022.
- Yu H, Bai S, Hao Y, Guan Y (2022) Fatty acids role in multiple sclerosis as “metabokines”. *Journal of Neuroinflammation* **19**, 157. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02502-1>
- Zadro Matovina L, Jurašić MJ, Zavoreo I, Grbić N, Bašić Kes V (2018) Liječenje multiple skleroze. *Acta Medica Croatica* **72**, 385-397.

## **Izjava o izvornosti**

Ja MARIJA ŠUTO izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio/la drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

---

Vlastoručni potpis