

Utjecaj dodatka prehrani kod oboljelih od Crohnove bolesti

Tavra, Tamara

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:490954>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-06**



Repository / Repozitorij:

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



**Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam**

Tamara Tavra
0058212785

**Utjecaj dodataka prehrani kod oboljelih
od Crohnove bolesti**

ZAVRŠNI RAD

Predmet: Kemija i biokemija hrane
Mentor: prof. dr. sc. Irena Landeka Jurčević

Zagreb, 2023.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam

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

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam

Utjecaj dodataka prehrani kod oboljelih od Crohnove bolesti

Tamara Tavra, 0058212785

Sažetak:

Crohnova bolest je idiopatska kronična upalna bolest crijeva karakterizirana transmuralnom upalom sluznice gastrointestinalnog trakta. Iako može zahvatiti bilo koji dio gastrointestinalnog trakta od usta do anusa, najčešće zahvaća terminalni ileum i kolon. Prevalencija i incidencija su u porastu diljem svijeta. Tipični simptomi bolesti su proljev, gubitak težine, bol u abdomenu, gubitak teka, malnutricija. Malnutricija je ujedno i najveći izazov ove bolesti s obzirom da pogađa 23 % izvanbolničkih i gotovo 85 % hospitaliziranih pacijenata. Glavni cilj liječenja ove doživotne bolesti je indukcija i održavanje remisije. Dijetoterapija i nutritivna potpora važne su, ne samo za prevenciju i liječenje malnutricije, već i kao potporna terapija bolesti, s naglaskom na individualni pristup. Velik broj pacijenata suočen je i s nedostatkom vitamina topivih u mastima i vodi te neadekvatnim mineralnim statusom. Cilj ovog završnog rada je dati pregled dodataka prehrani čiji se deficiti pojavljuju kod oboljelih od Crohnove bolesti te ispitati mogući utjecaj na prevenciju i liječenje bolesti.

Ključne riječi: Crohnova bolest, dijetoterapija, dodatci prehrani, malnutricija, individualni pristup

Rad sadrži: 31 stranicu, 2 slike, 4 tablice, 35 literaturnih navoda

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: 14. rujna 2023.

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

The influence of dietary supplements in patients with Crohn's disease

Tamara Tavra, 0058212785

Abstract:

Crohn's disease is an idiopathic, chronic inflammatory bowel disease characterized by transmural inflammation of the mucosa of the gastrointestinal tract. Although it can affect any part of the gastrointestinal tract from the mouth to the anus, most commonly it affects terminal ileum and colon. Prevalence and incidence are increasing worldwide. Typical disease symptoms are diarrhea, weight loss, abdominal pain, loss of appetite and malnutrition. Malnutrition is also the biggest challenge of this disease, considering that it affects 23 % of outpatients and almost 85 % of hospitalized patients. The main goal of treatment for this lifelong disease is the induction and maintenance of remission. Diet therapy and nutritional support are important, not only for the prevention and treatment of malnutrition, but also as supportive therapy of the disease, with an emphasis on an individual approach. A large number of patients are also faced with a lack of fat- and water-soluble vitamins and inadequate mineral status. The aim of this undergraduate thesis is to provide an overview of dietary supplements whose deficits appear in patients with Crohn's disease and to examine the possible impact on the prevention and treatment of the disease.

Keywords: Crohn's disease, diet therapy, dietary supplements, malnutrition, individual approach

Thesis contains: 31 pages, 2 figures, 4 tables, 35 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: Irena Landeka Jurčević, PhD, Full Professor

Thesis defended: September 14, 2023

Sadržaj

1.UVOD	5
2.TEORIJSKI DIO.....	6
2.1. CROHNOVA BOLEST	6
2.1.1. EPIDEMIOLOGIJA	6
2.1.2. ETIOLOGIJA	8
2.1.2.1. GENETIKA	8
2.1.2.2. OKOLIŠNI ČIMBENICI	9
2.1.3. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA BOLESTI.....	10
2.1.4.LIJEČENJE	15
2.2. PREHRANA.....	16
2.3. DODACI PREHRANI.....	20
2.3.1. VITAMIN D.....	20
2.3.2. VITAMIN B12 I FOLAT	21
2.3.3. VITAMIN A	22
2.3.4. VITAMIN C	22
2.3.5. SELEN.....	23
2.3.6. CINK.....	24
2.3.7. ŽELJEZO	24
2.7.8. OMEGA-3-MASNE KISELINE	26
2.7.9. PROBIOTICI	27
3.ZAKLJUČCI.....	28
4.POPIS LITERATURE	29

1. UVOD

„Upalne bolesti crijeva (engl. inflammatory bowel diseases – IBD) jesu idiopatske, inflamatorne, kronične bolesti gastrointestinalnog sustava nepredvidiva tijeka“ (Vucelić i Čuković-Čavka, 2006). Dva su glavna oblika bolesti: Crohnova bolest (CB) i ulcerozni kolitis (UK), te neklasificirana upalna bolest crijeva. Karakterizirane su upalom gastrointestinalnog trakta i kroničnom aktivacijom imunološkog sustava uz moguću pojavu ekstraintestinalnih manifestacija koje se najčešće očituju na zglobovima, očima i koži.

Crohnova bolest može zahvatiti bilo koji dio probavnog trakta, od usta do anusa. Put do dijagnoze, kao i liječenje bolesti zahtijevaju dobro poznavanje tijeka i komplikacija bolesti i terapije (Vucelić, 2013). Obzirom na raznolikost kliničke slike, između pojave prvih simptoma i same dijagnoze može proći duže vrijeme. Bolest je doživotna i neizlječiva, a cilj liječenja je smanjiti upalu i postići stanje kliničke remisije kako bi se izbjegle komplikacije i kirurški zahvati. Unatoč tome, većina oboljelih zahtijeva najmanje jednu kiruršku resekciju tokom života.

Osim farmakološke terapije, značajnu ulogu u procesu liječenja bolesnika s upalnim bolestima crijeva ima dijetoterapija i klinička prehrana. Jako čest problem koji se javlja kod 65-75 % oboljelih od Crohnove bolesti je malnutricija. Malnutricija može nastati uslijed izbjegavanja hrane koja pogoršava simptome, postoperativnih komplikacija, gubitka teka, malapsorpcije, maldigestije itd. Potvrđena malnutricija zahtijeva adekvatno liječenje jer osim što utječe na kvalitetu života, može pogoršati tijek bolesti i povećati stupanj komplikacija, ali i mortaliteta (Krznarić i sur., 2018). Neadekvatan status minerala i manjak vitamina toplivih u vodi i mastima pacijenti često imaju već od samog postavljanja dijagnoze, a nerijetko se njihovo stanje pogoršava u akutnoj fazi bolesti.

Cilj ovog rada je bio staviti naglasak na važnost prehrane kod oboljelih od Crohnove bolesti i istražiti učinke korištenja dodatka prehrani na moguću prevenciju i liječenje same bolesti.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. CROHNOVA BOLEST

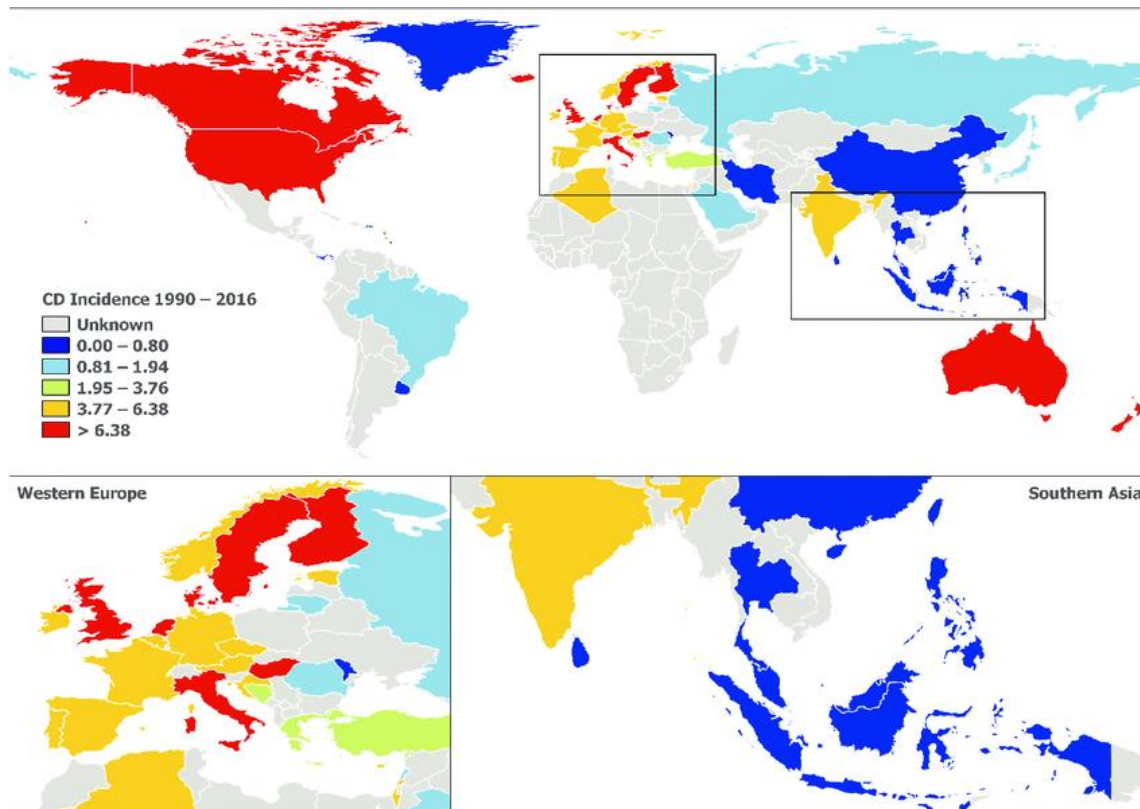
Crohnova bolest je stanje kronične upale koje, iako se može pojaviti u bilo kojem dijelu probavne cijevi, najčešće zahvaća distalni dio tankog i proksimalni dio debelog crijeva. Upala kod Crohnove bolesti je transmuralna odnosno zahvaća cijelu širinu stijenke crijeva, od mukoze do seroze i ne pojavljuje se kontinuirano već se izmjenjuje normalna sluznica crijeva i područje upale. Ako bolest zahvaća ukupno manje od 30 cm crijeva naziva se lokalizirana, dok ekstenzivna Crohnova bolest zahvaća više od 100 cm crijeva (Vucelić, 2013). Karakteristični simptomi Crohnove bolesti su proljev, mučnina, gubitak tjelesne težine i bol u abdomenu. Uzrok bolesti je nepoznat, ali smatra se da je kombinacija genetske sklonosti i okolišnih čimbenika.

2.1.1. Epidemiologija

Crohnova bolest dobila je ime po doktoru Burrill B. Crohnu koji ju je zajedno sa svojim kolegama otkrio 1932. godine, a nakon 1950-ih bolest se ubrzano počela širiti svijetom. Incidencija i prevalencija Crohnove bolesti u korelaciji su s urbanim načinom života i sjevernim geografskim širinama, zbog čega se tradicionalno naziva bolešću zapadnog svijeta.

Incidencija i prevalencija upalnih bolesti crijeva podložna je značajnim varijacijama, kako između tako i unutar geografskih regija, pri čemu je pojavnost češća u industrijaliziranim zemljama (Burisch i sur.,2013). Procjenjuje se da će više od 7 milijuna ljudi u Europi i Sjedinjenim Američkim Državama oboljeti od upalnih bolesti crijeva do 2030. godine, a prevalencija će biti viša od 0,3 % u zemljama Europe, Oceanije i Sjeverne Amerike (Mak i sur., 2023).

Ipak, danas svjedočimo situaciji u kojoj novo industrijalizirane zemlje Bliskog Istoka, Azije i Južne Amerike, koje su se smatrale područjima niske pojavnosti, bilježe ubrzani porast stope incidencije Crohnove bolesti u posljednja dva desetljeća uslijed industrijalizacije i prihvaćanja zapadnjačke kulture i načina života. Za razliku, incidencija pak trenutno stagnira u zemljama zapada, ali smatra se da će prevalencija doseći 0,5 % stanovništva u sljedećem desetljeću (slika 1).



Slika 1. Prikaz globalne incidencije Crohnove bolesti na 100 000 stanovnika
(Kaplan i sur., 2018)

Unutar Europe, najveća stopa incidencije i prevalencije nalazi se u Skandinaviji i Ujedinjenom Kraljevstvu, dok istočna Europa ima niže stope. Istraživanje iz 2021. godine GIVES-21 pokazuje da incidencija Crohnove bolesti u Europi doseže raspon od 0,4-22,8 na 100 000 ljudi godišnje pri čemu je najveća incidencija zabilježena u Nizozemskoj, a najnižu stopu ima Moldavija. Opisane razlike poznate su kao sjeverno-južni gradijent. Međutim, u novije vrijeme razlike između sjevera i juga se smanjuju, vjerojatno zbog stagnacije incidencije na sjeveru i porasta incidencije na jugu. Osim sjeverno-južnog gradijenta, u Europi možemo pričati i o zapadno-istočnom gradijentu. EPI-COM studija provedena 2013. godine koja je uključivala 21 europsku zemlju pokazuje dvostruko veću stopu incidencije u zapadnim zemljama u odnosu na istočne zemlje Europe. Srednja vrijednost godišnje stope incidencije za zapadne zemlje iznosila je 6,5, a za istočne zemlje 3,1. Bitno je imati na umu da uočene razlike među regijama mogu biti posljedica razlika u okolišnim čimbenicima, genetskoj osjetljivosti ili mogu biti posljedica razlika u metodologiji provedenih istraživanja. S obzirom da je incidencija Crohnove bolesti ili stabilna ili u porastu u gotovo svim regijama svijeta, očekuje

se daljnji porast prevalencije Crohnove bolesti zbog rane dobi početka bolesti i niske stope smrtnosti pacijenata, a pojava ove bolesti u regijama s tradicionalno niskom prevalencijom dodatno će pridonijeti ovom porastu (Burisch i sur., 2013).

Rezultati šest provedenih epidemioloških studija u Hrvatskoj pokazuju da Primorsko-goranska županija bilježi najvišu stopu incidencije od 7/100.000 stanovnika (Krznarić i sur., 2018). Iako žene inače imaju 20-30 % veći rizik od razvijanja Crohnove bolesti, provedeno istraživanje pokazuje suprotne rezultate češćeg obolijevanja muškaraca. Slične rezultate češćeg obolijevanja muškaraca u odnosu 1,7:1 prema ženama pokazuje i sedmogodišnje istraživanje provedeno u Splitsko-dalmatinskoj županiji s prosječnom godišnjom incidencijom 3,7 na 100000 stanovnika (Rošić Despalatović, 2013).

Iako se Crohnova bolest može pojaviti u bilo kojoj dobnoj skupini, najčešće zahvaća populaciju između 20. i 30. godine, a neka istraživanja pokazuju i povećanu stopu pojavnosti kod starije populacije između 60. i 80. godine života. U zemljama visoke incidencije Crohnova bolest je više zastupljena među ženama nego muškarcima u odnosu 1,3:1 iako je zamijećen porast i kod muškaraca, pa tako i rezultati brojnih istraživanja pokazuju da bolest jednako pogađa i žene i muškarce. Shah i sur. (2018) u istraživanju provedenom u 16 država Zapada pokazuju da je rizik obolijevanja manji za žene u razdoblju do puberteta u odnosu na muškarce, a nakon 25. godine rizik je veći za žene.

2.1.2. Etiologija

Etiologija Crohnove bolesti ostaje nepoznata, ali se vjeruje da bolest nastaje uslijed međudjelovanja različitih genetskih i okolišnih čimbenika koji povećavaju rizik i dovode do nenormalnog imunološkog odgovora crijeva karakterističnog za ovu bolest (Feuerstein i Cheifetz, 2017).

2.1.2.1. Genetika

Poveznica između promjena u genima i pojave upalnih bolesti crijeva primijećena je kod epidemioloških studija koje uključuju etničke studije, studije familijarne agregacije i studije na blizancima (Vucelić i Čuković-Čavka, 2006).

Genetska predispozicija može se identificirati kod 12 % oboljelih od Crohnove bolesti, s povećanim rizikom pojave kod nekih populacija poput Aškenzi židova te Afroamerikanaca i

Azijata (Caio i sur., 2021).

Aškenzi židovi imaju 2-4 puta veći rizik od pojavnosti bolesti, a uzroci tome još trebaju biti dodatno razjašnjeni. Studije su pokazale da između 5% i 20 % ljudi koji boluju od upalnih bolesti crijeva u obitelji imaju blisku osobu poput roditelja, djeteta ili brata i sestre koji imaju neku od bolesti. Rizik obolijevanja je, naravno, veći ako oba roditelja imaju Crohnovu bolest. U studijama s blizancima stope podudarnosti za Crohnovu bolest u monozigotnih blizanaca su u rasponu 20 % do 50 % u usporedbi sa 10 % kod blizanaca dizigota (Feuerstein i Cheifetz, 2017).

Prvu regiju humanog genoma koja je povezana s nastankom Crohnove bolesti otkrili su Hugot i sur. 1996.godine te je nazvana IBD1, a smještena je na kromosomu 16. U istom tom lokusu par godina kasnije uočene su promjene gena NOD2/CARD15 što je izazvalo poseban interes znanstvenika s područja genetike za daljnja istraživanja. Kako navode Vucelić i Čuković-Čavka (2006) opisani gen sudjeluje u prepoznavanju bakterijskog muramildipeptida (MDP) i može stimulirati sekreciju antimikrobnih peptida, koji štite domaćina od bakterijske invazije. Pogrešno prepoznavanje normalne mikroflore crijeva u oboljelih s mutacijama na NOD2 genu dovodi do neadekvatnog odgovora imunosnog sustava i posljedično upalnih promjena u gastrointestinalnom traktu (Vucelić i Čuković-Čavka, 2006). Od ostalih identificiranih gena, možemo izdvojiti važnije poput DLG5, OCTN1 i 2, NOD1, HLA i TLR4.

2.1.2.2. Okolišni čimbenici

Osim genetskih čimbenika, okolišni čimbenici također mogu utjecati na pojavu i razvoj Crohnove bolesti. Urbanizacija društva se smatra jednim od okolišnih čimbenika s obzirom na rezultate meta analize koji pokazuju da život u urbanim sredinama povećava rizik od obolijevanja. Povećana incidencija u takvim sredinama objašnjava se sa nekoliko teorija, počevši od pretjerane higijene i manje izloženosti djece crijevnim patogenima zbog čega su kasnije u životu izloženiji crijevnim infekcijama. Također, neke studije pokazuju povezanost između većeg zagađenja zraka i rizika razvijanja Crohnove bolesti. Pušenje cigareta je najčešće istraživano i jedini jasno dokazan rizični čimbenik okoliša koji povećava rizik obolijevanja za 50 %. Rizik je prisutan i kod trenutnih i bivših pušača, a studija iz Japana je pokazala povećan rizik razvitka bolesti i među pasivnim pušačima. Pušenje je povezano sa ranijim početkom bolesti, potrebom za imunosupresivima te učestalijim operativnim zahvatima i komplikacijama. Kod oboljelih od Crohnove bolesti često je prisutna disbioza koja rezultira

smanjenom raznolikošću crijevnog mikrobioma. Mehanizam kojim disbioza može potaknuti razvoj Crohnove bolesti nije u potpunosti razjašnjen, ali smatra se da bi porast invazivnih bakterijskih vrsta i smanjenje zaštitnih moglo narušiti lokalnu imunološku homeostazu i povećati propusnost sluznice. Iako ne postoje studije koje dokazuju izravnu povezanost, smatra se da gastrointestinalne infekcije, neprekidna upotreba nesteroidnih antiupalnih lijekova i izloženost antibioticima, posebno u djetinjstvu, utječu na razvoj upalne bolesti crijeva. Rizik je više izražen za žene koje primaju hormonsku nadomjesnu terapiju ili koriste oralne kontraceptive. Više studija ističe da dojenje smanjuje rizik od Crohnove bolesti, a jedno istraživanje je pokazalo da pacijenti koji su dojeni u djetinjstvu imaju manji rizik od operacija uzrokovanih Crohnovom bolešću. Promjene u prehrani su česte u modernom društvu i uzrokuju promjene u sastavu crijevne mikroflore koje mogu dovesti do nenormalnog cijevnog imunološkog odgovora, a posljedično do Crohnove bolesti. Zapravo čini se da postoji povezanost između, ne samo prehrane prije dijagnosticiranja same bolesti, već i prehrane u adolescenciji neovisno o tome kakva je prehrana u odrasloj dobi (Ananthkrishnan i sur., 2017).

Smatra se da su zapadnjački način života i prehrana s visokim udjelom brze prerađene hrane, niskim udjelom vlakana i prekomjernim unosom omega-6 masnih kiselina, povezani s rastom incidencije upalnih bolesti crijeva (Krznarić i sur., 2018).

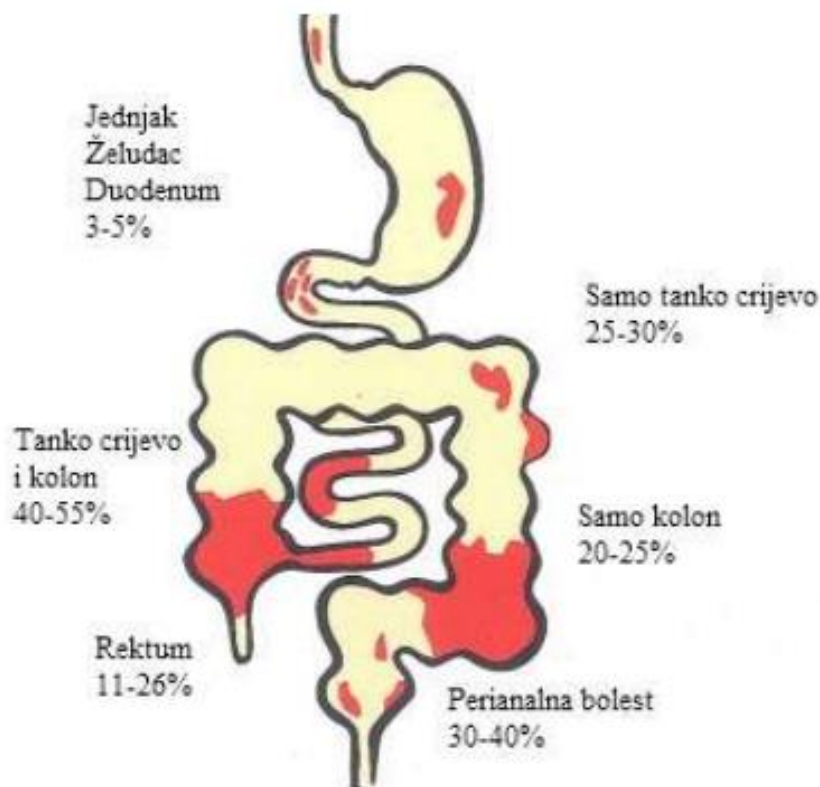
Osim makronutrijenata, vjeruje se i da mikronutrijenti mogu imati utjecaj na pojavu rizika od bolesti. Na primjer, nedostatak cinka je povezan sa smanjenim integritetom barijere i povećanom propusnošću.

2.1.3. Klinička slika i dijagnoza bolesti

Lokalizacija bolesti, intenzitet upale i prisutnost različitih intestinalnih i ekstraintestinalnih komplikacija uzroci su varijacija u kliničkoj slici Crohnove bolesti (Marušić i sur., 2017).

Bolest najčešće zahvaća distalni dio tankog crijeva i proksimalni dio kolona. Kod 40-55 % pacijenata zahvaćeno je područje terminalnog ileuma i debelog crijeva, dok bolest zahvaća samo tanko crijevo kod 25-30 % oboljelih (slika 2) (Rošić Despalatović, 2013).

Bolest rijetko zahvaća gornji gastrointestinalni trakt, ako donji dio probavnog sustava također nije zahvaćen (Marušić i sur., 2017).



Slika 2. Lokalizacija Crohnove bolesti (Rošić Despalatović, 2013)

Ono što je specifično za Crohnovu bolest je transmuralnost upale koja zahvaća čitavu širinu stijenke crijeva upalnim promjenama i posljedično može uzrokovati različite intestinalne komplikacije (Vucelić i Čuković-Čavka, 2006).

Prema fenotipu, bolest može biti inflamirajuća, strikturirajuća i penetrirajuća. Inflamirajući fenotip karakterizira upala gastrointestinalnog trakta bez suženja ili nastanka fistula. Ovakva upala naposljetku može dovesti do fibrostenotičnog suženja kojeg je potrebno kirurški odstraniti. Vucelić i Čuković-Čavka (2006) također navode da je suženje crijeva i nastanak fistula odgovoran za karakterističnu abdominalnu bol bolesnika s Crohnovom bolešću, ali i pojavu intraabdominalnih upalnih kolekcija.

Postoji više vrsta fistula, od kojih su najčešće perianalne, a mogu nastati i između vijuga crijeva, prodirati u susjedne organe ili se širiti između crijeva i kože. 30-50 % pacijenata suočava se s intestinalnim komplikacijama kao što su fistule i strukture na samom početku bolesti, a polovica pacijenata za koje se smatra da su imali nekomplikirani oblik bolesti tijekom praćenja razviju strukturirajući ili penetrirajući oblik (Marušić i sur., 2017).

Što se tiče ekstraintestinalnih komplikacija, prisutne su u 43 % oboljelih i mogu obuhvatiti više tjelesnih sustava (tablica 1).

Tablica 1. Češće ekstraintestinalne manifestacije upalnih bolesti crijeva (Vucelić, 2013)

Oralne manifestacije
<ul style="list-style-type: none">• Oralne ulceracije• Aftozni stomatitis• Erythema nodosum• Sweet sindrom• Pyoderma gangrenosum
Očne manifestacije
<ul style="list-style-type: none">• Uveitis,iritis• Episkleritis• Konjuktivitis• Retinalna vaskularna bolest
Hepatobilijarne manifestacije
<ul style="list-style-type: none">• Žučni kamenci• Steatoza jetre• Autoimuni hepatitis• Primarni sklerozirajući kolangitis• Kolangiokarcinom
Muskuloskeletne manifestacije
<ul style="list-style-type: none">• Ankilozantni spondilitis• Sakroileitis• Osteoporoza
Hematološke manifestacije
<ul style="list-style-type: none">• Anemija kronične bolesti• Sideropenična anemija• Megaloblastična anemija• Hiperkoagulabilno stanje• Leukocitoza i trombocitoza• Leukopenija i trombocitopenija
Genitourinarne manifestacije
<ul style="list-style-type: none">• Hidronefroza• Oksalatni i urični kamenci• Renalna amiloidoza• Glomerulonefritis,membranozna nefropatija

Crohnovu bolest karakterizira izmjena razdoblja remisije i upale, a sama bolest javlja se nasumično i nepredvidivo. 10-20 % pacijenata nakon inicijalne pojave bolesti ulazi u dulji period remisije, dok otprilike 50 % oboljelih zahtijeva kiruršku resekciju unutar prvih 10 godina od postavljanja dijagnoze (Roda i sur.,2020, Marušić i sur., 2017). Simptomi bolesti ovise o mjestu i težini bolesti, a neki pacijenti ih mogu imati godinama prije uspostavljanja dijagnoze. Najčešći simptomi koji su prisutni su kronični proljev, abdominalna bol, umor, gubitak težine, vrućica, te moguća pojava obilnijeg rektalnog krvarenja (Marušić i sur., 2017). Proljev je najčešći simptom koji se javlja kod gotovo 90 % oboljelih. Gubitak tjelesne mase može biti posljedica smanjenog unosa hrane zbog straha od abdominalnih bolova ili posljedica malnutricije, osobito kod pacijenata kojima je bolest zahvatila tanko crijevo ili nakon resekcije tankog crijeva. Za mjerenje i praćenje stupnja upalne aktivnosti bolesti i težine bolesti postoji više različitih kliničkih indeksa. Neki od njih su CDAI – Crohn’s Disease Activity Index, pedijatrijski CDAI, Harvey-Bradshawov indeks, nizozemski indeks, oksfordski indeks, kejptaunski indeks (Vucelić i Čuković-Čavka.,2006). Kod nas je najčešće korišten CDAI (tablica 2).

Tablica 2. Indeks aktivnosti Crohnove bolesti (CDAI)

Parametar	Koeficijent
1 Broj tekućih mekanih stolica tijekom 7 dana	x2
2 Bol u trbuhu tijekom 7 dana 0=odsutna 1=blaga 2=umjerena 3=teška	x5
3 Opće stanje tijekom 7 dana 0=dobro 1=umjereno 2=loše 3=vrlo loše 4=izrazito loše	x7
4 Izvancrijevni simptomi Artritis/atralagije Iritis/uveitis Eritema nodosum,stomatitis Piodermia gangrenosum Analne fisure,fistule i apscesi Ostale fistule Febrilnost tijekom prethodnog tjedna veća od 37,2	x20
5 Opijati kao terapija proljeva	x30

0=ne 1=da		
6 Palpabilne abdominalne mase		x10
0=ne 2=vjerovatno 5=sigurno		
7 Hematokrit		x6
Muškarci 47-Hct, žene 42-Hct		
8 Tjelesna težina		x1
(1-tj težina)/standardna težina*100		
ZBROJ		Remisija <150 Umjerena aktivnost 150- Teška bolest>450
450		

Montrealska revizija Bečke klasifikacije se smatra internacionalnim standardom fenotipske klasifikacije, a uključuje 3 osnova kriterija: dob bolesnika, lokalizaciju bolesti i fenotip (tablica 3).

Tablica 3. Montrealska revizija Bečke klasifikacije Crohnove bolesti (Feuerstein i Cheifetz., 2017)

Dob prilikom dijagnoze	A1: ispod 16 godina
	A2: između 17 i 40 godina
	A3: iznad 40 godina
Lokalizacija	L1: ileum
	L2: kolon
	L3: ileokolon
	L4: gornji GI trakt
Predominantni fenotip	B1: nestrikurirajući, nepenetrirajući
	B2: strikturirajući
	B3: penetrirajući
	p perianalna bolest

Ipak, danas se u postupku dijagnosticiranja bolesti ,uz anamnezu, uglavnom primjenjuju jednostavni laboratorijski parametri za procjenu upalne aktivnosti koji uključuju sedimentaciju eritrocita, C-reaktivni protein, broj trombocita te fibrinogen (Vucelić i Čuković-Čavka., 2006).

Možemo zaključiti da postavljanje dijagnoze može biti izazovno obzirom da ne postoji jedan specifičan test ili pretraga, već je potrebna potpuna procjena na temelju kliničke slike, fizičkog pregleda, laboratorijskih testova i endoskopskih i radioloških pretraga.

2.1.4.Liječenje

Crohnova bolest liječi se medikamentozno i kirurški. Liječenje je potrebno prilagoditi svakom pacijentu ovisno o lokaciji bolesti, simptomima i stupnju upale. Ciljevi liječenja upalne bolesti crijeva:

- popraviti i održati dobro opće stanje (kvaliteta života),
- liječiti akutnu bolest (ukloniti simptome i umanjiti nuspojave, umanjiti upalu sluznice),
- održati remisiju bez terapije kortikosteroidima,
- prevenirati hospitalne i kirurške komplikacije,
- održati dobar nutritivni status (Marušić i sur., 2017).

Vucelić (2013) navodi da ovakav pristup bolesti pomaže spriječiti progresivnu destrukciju tkiva i razvoj komplikacija, a posljedično poboljšava kvalitetu života oboljelih, te smanjuje stopu hospitalizacija i kirurških zahvata.

Lijekovi koji se koriste u liječenju upalnih bolesti crijeva su kortikosteroidi, aminosalicilati, azatioprin i metotreksat kao imunomodulatori te antibiotici, a sve veća važnost se pridaje biološkoj terapiji (Vucelić i Čuković-Čavka., 2006).

Dva su glavna principa u medikamentoznom liječenju, a to su „step-up“ i top-down“. „Step-up“ liječenje započinje manje potentnim lijekovima, a ukoliko se ta terapija pokaže neučinkovita koriste se agresivniji lijekovi. „Top-down“ terapija koristi biološku terapiju ili terapiju imunomodulatorima, koje predstavljaju potentniji vid terapije, u ranoj fazi bolesti prije nego što bolesnici postanu ovisni o kortikosteroidima (Marušić i sur., 2017).

Vucelić (2013) zaključuje da je bitno uključiti djelotvornu terapiju što ranije, prije pojave lokalnih i sistemskih komplikacija.

Kirurško liječenje se primjenjuje u slučaju nedjelovanja lijekova ili teških komplikacija

bolesti poput striktura, opstrukcija ili apscesa. Smatra se da otprilike 70 % bolesnika tijekom života zahtijeva bar jednu kiruršku resekciju (Vucelić i Čuković-Čavka., 2006).

2.2. PREHRANA

Prehrana predstavlja bitan aspekt u upalnim bolestima crijeva. Osim što ima potencijalnu ulogu u etiologiji Crohnove bolesti kao okolišni čimbenik, zauzima i središnju ulogu prilikom liječenja, bilo kao primarna ili potporna terapija. Brojne studije su pokušale pronaći povezanost između prehrane i razvoja Crohnove bolesti, ali najveći problem predstavlja prikupljanje podataka o prehrani prije bolesti. Iz tog razloga, ali i različitosti kliničke slike jako je teško uspostaviti općeniti obrazac prehrane za sve oboljele. Nužan je individualni pristup svakom pacijentu ovisan o obliku i fazi bolesti. Vranešić Bender i Krznarić (2022) navode da je osobno iskustvo pacijenta i provođenje blage dijeta uz adekvatan unos energije, proteina i mikronutrijenata temelj prehrane, a to se posebno odnosi na aktivnu fazu bolesti.

Prevenција malnutricije jedan je od najvećih izazova ove bolesti, posebno zato što često prati akutnu fazu. 85 % hospitaliziranih pacijenata s upalnim bolestima crijeva susreće se s malnutricijom, dok je kod izvanbolničkih pacijenata prisutna u 23 % oboljelih (Krznarić i sur., 2018). Do razvoja nutritivnih deficita i pothranjenosti najčešće dovodi gubitak teka, malapsorpcija i maldigestija, interakcije s lijekovima, izbjegavanje hrane koja može uzrokovati bolne simptome i drugi. Prioritet dijetoterapije je precizno odrediti prehrambeni status te energetske i proteinske potrebe pacijenta u svrhu održavanja dobrog prehrambenog statusa pacijenta i zaustavljanja gubitka tjelesne i mišićne mase (Marušić i sur., 2017).

Prehrana pacijenata za vrijeme remisije bolesti bi trebala obuhvaćati što više različitih namirnica i biti što sličnija uobičajenoj prehrani zdrave populacije. Svakako, prehranu je potrebno prilagoditi potrebama pacijenta s obzirom na njegovo stanje i izbaciti namirnice koje uzrokuju nepoželjne simptome i u remisiji bolesti.

U akutnoj fazi bolesti trebalo bi ograničiti unos namirnica bogatih vlaknima poput mahunarki i svježeg i neoguljenog voća i povrća s visokim sadržajem vlakana kako bi ublažili bolove u trbuhu i plinove. Mnogi pacijenti u akutnoj fazi bolesti ne podnose laktozu pa se savjetuje njeno izbacivanje iz prehrane dok se stanje ne primiri. Smatra se da upaljena sluznica crijeva ne luči dovoljno enzima laktaze zbog čega konzumacija ovih namirnica uzrokuje proljev, nadutost i grčeve. U tom slučaju dobro se podnose fermentirani mliječni proizvodi, a

mlijeko se može zamijeniti biljnim mlijekom poput sojinog ili zobnog. Jako začinjenu i pikantnu hranu treba izbjegavati, isto kao i prženu i masnu hranu. Iz prehrane bi trebalo isključiti i gazirana pića, alkohol, kavu kao i ostale napitke koji sadrže kofein. Prehrana bi trebala biti bazirana na lako probavljivoj hrani, a preporuka je rasporediti unos hrane kroz više manjih obroka tijekom dana. Tablica 4. prikazuje preporučenu hranu i onu čiji unos treba ograničiti tijekom akutne faze bolesti.

Tablica 4. Prikaz preporučene hrane i one čiji unos treba ograničiti tijekom aktivne faze bolesti (Vranešić Bender i Krznarić, 2022).

Skupina namirnica	Preporučuje se	Ograničiti unos
Žitarice i kruh	<ul style="list-style-type: none"> • Bezglutenski dvopek i odstajali kruh i peciva • Kuhana riža i prerađevine od rižinog brašna • Kvinoja • Žitne kaše i pirei od škrobnog povrća (palenta, zobena, prosena, heljdina kaša, pire od krumpira, bundeve ili batata) 	<ul style="list-style-type: none"> • Svježi kruh i peciva, dizana tijesta • Kruh s mekinjama i sjemenkama • Glutenske žitarice (pšenica, ječam, raž) i njihove prerađevine
Voće	<ul style="list-style-type: none"> • Voćni kompoti, pasirano voće (voćne kašice) • Oguljeno svježe voće ako se podnosi 	<ul style="list-style-type: none"> • Voće s korom (ako izaziva simptome) • Suho voće (ako izaziva simptome) • Citrusi • Voće sa sitnim košticama
Povrće i mahunarke	<ul style="list-style-type: none"> • Kuhano mlado zeleno lisnato povrće, tikvice, bundeva • Kratko termički obrađene salate i mikropovrća-potočarka, matovilac, rukola • Protisnuto kuhano povrće bez sjemenki • Škrobno-gomoljasto i korjenasto povrće • Miksane kuhane mahunarke poput slanutka, graška ili crvene leće ako ne izazivaju smetnje 	<ul style="list-style-type: none"> • Paprika, kupus, luk, kelj, cvjetača, rabarbara, gljive • Mahunarke (grah, mahune)
Mlijeko i mliječni	<ul style="list-style-type: none"> • Fermentirani mliječni proizvodi s probioticima i 	<ul style="list-style-type: none"> • Svježe i trajno mlijeko (ako izaziva simptome)

proizvodi te mliječne zamjene za mlijeko	<ul style="list-style-type: none"> • prebioticima • Jogurt, acidofil, kefir, kiselo mlijeko • Obogaćeni biljni napitci bez šećera, tofu • Mlijeko i mladi sirevi bez laktoze 	<ul style="list-style-type: none"> • Masni sirevi
Meso, riba, jaja	<ul style="list-style-type: none"> • Kuhano krto mlado meso (piletina, puretina, teletina, janjetina, kunić) i riba (oslić, skuša, šarpina, orada) • Plava riba u manjim količinama 	<ul style="list-style-type: none"> • Suhomesnati proizvodi, pečenje, paštete, konzervirani mesni proizvodi, crveno meso • Školjke i rakovi
Juhe	<ul style="list-style-type: none"> • Juhe od mesa i ribe s uklonjenim suviškom masnoće, juhe od pasiranog povrća 	<ul style="list-style-type: none"> • Gotove industrijske juhe, juhe i variva s jakim začinima i zaprškom
Orašasti plodovi	<ul style="list-style-type: none"> • Mljeveni badem i lješnjak u ograničenim količinama 	<ul style="list-style-type: none"> • Cijeli orašasti plodovi i sjemenke
Začini	<ul style="list-style-type: none"> • Morska sol u ograničenim količinama • Bosiljak • Đumbir • Kurkuma 	<ul style="list-style-type: none"> • Crvena paprika • Ocat • Paprika, senf, curry, origano, čili, češnjak
Slastice	<ul style="list-style-type: none"> • Med • Mermelada • Javorov i agavin sirup, ječmeni slad • Kolači i kreme s rižom i grizom • Suhi keksi • Krekeri od riže • Čokolada s visokim udjelom kaka 	<ul style="list-style-type: none"> • Keksi, industrijski slatkiši, kolači, lisnata tijesta • Sladilo sorbitol i druga umjetna sladila • Konzumni šećer • Čokolada
Pića	<ul style="list-style-type: none"> • Izvorska voda • Nezaslađeni biljni čajevi • Nezaslađeni voćni i povrtni sokovi 	<ul style="list-style-type: none"> • Alkohol • Kava • Gazirani i slatki sokovi
Masnoće	<ul style="list-style-type: none"> • Maslinovo i bućino ulje • Laneno, repičino, suncokretovo ulje • Maslac (u ograničenim količinama) • Kokosovo ulje 	<ul style="list-style-type: none"> • Majoneza • Vrhnje • Svinjska mast

Smirivanjem akutne faze i postizanjem remisije primjenjuje se eliminacijska dijeta. Dijeta se provodi tako da se prvo isključe sve namirnice na dva tjedna za koje se smatra da bi mogle pogoršati simptome bolesti. Zatim se, polako, svako nekoliko dana uvodi jedna po jedna izbačena namirnica uz vođenje dnevnika prehrane i bilježenja svih simptoma kako bi prepoznali nepoželjne namirnice za svakog pacijenta. Pritom se najčešće eliminira mlijeko, masnoće životinjskog podrijetla, namirnice koje sadrže gluten, alkohol i kofein, potencijalni alergeni, hrana koja sadrži konzervanse i emulgatore, kupusnjače i mahunarke. Osim toga, oboljelima može stvarati problem hrana bogata oksalatima pa se preporuča ograničiti unos kaka, čokolade, papra, špinata, crnog čaja i cikle jer ista hrana može povećati rizik stvaranja bubrežnih kamenaca.

Enteralna prehrana podrazumijeva unos hrane i/ili nutritivnih pripravaka, najčešće peroralno ili sondom u želudac, dvanaesnik ili jejunum. Može imati ulogu osnovne terapije ili kao potporna terapija svakodnevnoj prehrani i terapiji lijekovima. Isključivo enteralna prehrana se uvodi odmah nakon uspostavljanja dijagnoze kod oboljele djece kako bi se spriječio neželjeni učinak pothranjenosti na rast i razvoj djeteta. Kod liječenja odraslih terapija kortikosteroidima se smatra učinkovitija, stoga enteralna prehrana uglavnom ima ulogu dodatne terapije uz lijekove. Isključiva enteralna prehrana se primjenjuje samo u slučaju kontraindiciranosti terapije lijekovima.

Kako navode Marušić i suradnici (2017) smjernice Europskog društva za kliničku prehranu i metabolizam preporučuju korištenje oralnih nutritivnih suplemenata kod pacijenata kojima je potrebno unijeti do 600 kcal dnevno uz standardnu prehranu. U protivnom, preporučuje se enteralna prehrana putem sonde. Glavni cilj je prevencija malnutricije te deficita mikronutrijenata i makronutrijenata.

Parenteralna prehrana se primjenjuje u slučaju kada se enteralna prehrana ne može provesti na primjeren način, npr. pothranjeni pacijenti koji ne podnose enteralnu prehranu, crijevna zatajenja, komplikacije bolesti kao oralnije smještene fistule itd. Parenteralna prehrana prilagođava se potrebama svakog pacijenta, a ovisno o duljini trajanja primjenjuje se centralni ili periferni pristup. Ne preporuča se izvođenje parenteralne prehrane kao primarne terapije, a istraživanja pokazuju da ne pomaže u bržem postizanju i održavanju remisije.

2.3. DODATCI PREHRANI

2.3.1. Vitamin D

Vitamin D pripada skupini vitamina topivih u mastima, a osim što ga unosimo hranom, glavni izvor vitamina D je endogena sinteza u koži izloženoj sunčevoj svjetlosti pri čemu nastaje kolekalciferol (D₃). Namirnice bogate vitaminom D su žumanjak, masna riba, ulje jetre bakalara, obogaćeno mlijeko i mliječni proizvodi. Metabolizmom u jetri i bubrezima nastaje 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) koji je glavni cirkulirajući oblik vitamina D i koristi se za određivanje njegovog statusa u kliničkoj praksi. Optimalna razina u krvi iznosi između 30-100 ng/mL, manje od 20 ng/mL se smatra deficitom, dok se razine veće od 150 ng/mL povezuju s toksičnošću (Ghishan i Kiela, 2017).

Mouli i Ananthakrishnan (2014) u meta analizi navode da deficit vitamina D kod oboljelih od upalnih bolesti crijeva iznosi između 16 % do čak 95 %. Studija uključuje i novo dijagnosticirane slučajeve zbog čega se postavlja pitanje je li deficit vitamina D posljedica bolesti ili doprinosi njenoj patogenezi. Više je mogućih objašnjenja, a neka uključuju smanjenu izloženost sunčevoj svjetlosti, smanjenu crijevnu apsorpciju vitamina D uslijed oštećenja sluznice ili crijevne resekcije te smanjeni oralni unos. Na kraju ljetnih mjeseci deficit vitamina D zabilježen je u 18-50 % oboljelih, dok je krajem zime deficit zabilježen kod 50-68 % te dodatnih 35 % pacijenata koji su imali blaži nedostatak (Hlavaty i sur., 2015). Gradijent sjever jug paralelan je izloženosti UV zračenju, a posljedično i statusu vitamina D. U kohortnoj studiji Nurses' Health Study žene koje su živjele u višim geografskim širinama imaju viši stupanj rizika od obolijevanja. Često je smanjen i oralni unos, a u tipičnoj zapadnjačkoj prehrani iznosi otprilike 40-100 IU/dan. Vitamin D ima važnu ulogu u funkcioniranju imunološkog sustava crijeva i održavanju zdravlja gastrointestinalnog trakta povoljno djelujući na integritet crijevnog epitela. Pokazano je da niske koncentracije vitamina D u krvi dovode do povećane propusnosti crijeva i posljedično moguće metaboličke endotoksemije koja se povezuje s upalom (Vranešić Bender i Krznarić., 2022). Novija klinička istraživanja povezuju niski status vitamina D s povećanom kliničkom aktivnošću bolesti i nižom kvalitetom života. U istraživanju koje je proveo Ananthakrishnan i sur. (2013) niska razina 25(OH)D u plazmi povezana je s povećanim rizikom od kirurških zahvata povezanih s Crohnovom bolešću, kao i s povećanim brojem hospitalizacija. Važno je da sve veći broj literature podupire važnu ulogu vitamina D u patogenezi kao i potencijalnoj terapiji upalnih bolesti crijeva.

Preporučena koncentracija vitamina D u krvi iznosi 75-125 nmol/L (Krznarić i sur.,2018). Vitamin D2 (ergokalciferol) i D3 (kolekalciferol) su dostupni u obliku dodataka prehrani, ali po procjeni biološka vrijednost ergokalciferola nije veća od 30 % kolekalciferola. Preporučene dnevne doze dodataka prehrani za ovu populaciju kreću se u rasponu između 1.800 – 10.000 IJ, te bi primjena doza većih od 4.000 IJ trebala biti pod liječničkim nadzorom. (Vranešić Bender i Krznarić, 2022).

2.3.2. Vitamin B12 i folat

Postoji određena doza rizika od nedostatka vitamina B12 (kobalamin) i folata (B9) za osobe oboljele od Crohnove bolesti. Provedeno istraživanje pokazuje da je 28,8% oboljelih imalo nedostatak folata, a 22,2 % nedostatak vitamina B12. Obzirom da se B12 apsorbira jedino u terminalnom ileumu preko određenih receptora, najveći rizik od deficita ovog vitamina imaju pacijenti s prethodnom resekcijom ileuma ili ileokolona. Battat i sur. (2014) navode da su resekcije ileuma veće od 30 cm povezane s nedostatkom vitamina B12, dok resekcije manje od 20 cm ne uzrokuju deficit jer se zadržava 2/3 distalnog ileuma što je dovoljno za apsorpciju. S druge strane, veći broj studija ne pokazuje poveznicu između niske razine kobalamina i aktivnosti bolesti. Na temelju trenutno dostupne literature, Crohnova bolest bez resekcije ileuma, bez obzira na mjesto bolesti u ileumu, ne povećava rizik od nedostatka kobalamina. Za razliku od kobalamina, nedostatak folata je nešto izraženiji kod pacijenata s Crohnovom bolešću. Do deficita najčešće dolazi zbog neadekvatnog unosa hranom, malapsorpcije i interakcije lijekova sulfasalazina ili metotreksata koji mogu ometati apsorpciju.

Neodostaci folata i B12 mogu dovesti do megaloblastične anemije. Velika longitudinalna studija provedena u Mađarskoj procjenjuje da 4 % pacijenata s upalnim bolestima crijeva ima anemiju povezanu s folatom. Redovito praćenje razine folata i vitamina B12 u bolesnika s IBD-om i pravovremena suplementacija ako se utvrdi da je nedostatna, može spriječiti megaloblastičnu anemiju (Wu i sur., 2023). Također, važnu ulogu imaju u sintezi nukleinskih kiselina. Deficit ovih vitamina može dovesti i do neuroloških i psihijatrijskih poremećaja. Deficitom folata se smatra razina manja od 3 ng/mL, a vitamina B12 ispod 200 ng/mL. ECCO preporučuje provjeru serumskih razina kobalamina i folata jednom godišnje ili u prisustvu makrocitoze.

2.3.3. Vitamin A

Vitamin A (retinol) je još jedan vitamin topiv u mastima, a zajedno sa svojim derivatom retinoičnom kiselinom ima širok spektar djelovanja u organizmu. Osim što čuva zdravlje očiju, sadrži antioksidativna svojstva, odnosno ima zaštitnu ulogu protiv slobodnih radikala i oksidativnog stresa. Ima jako važnu ulogu u regulaciji imuniteta sluznice utječući na integritet stanice, proizvodnju citokina, aktivaciju urođenih imunoloških stanica itd. Retinoična kiselina utječe i na zacjeljivanje rana. Metabolizam vitamina A ovisan je o cinku koji je potreban za sintezu proteina koji veže retinol i enzimske reakcije koje ga aktiviraju.

Studije koje su istraživale povezanost između nedostatka ovog vitamina i upalnih bolesti crijeva su uglavnom koristile razinu retinola u serumu kao mjeru za procjenu statusa u organizmu. Razina retinola u serumu će biti konstantna sve dok zalihe u jetri ne budu gotovo iscrpljene, stoga je slab pokazatelj ukupnog statusa ovog vitamina u organizmu. U istraživanju koje su proveli Soares-Mota i sur. (2015), uz razinu u serumu, korišten je i neizravni pokazatelj zaliha u jetri. Rezultati istraživanja pokazuju da 37 % oboljelih od Crohnove bolesti ima deficit vitamina A.

Preporučeni dnevni unos za muškarce iznosi 900 µg dnevno, a za žene 700 µg/dan. Nekoliko je studija pokazalo da ovaj DRI nije ispunjen kod 36% – 90% bolesnika s IBD-om (Hwang i sur., 2012). Ne postoji dovoljan broj istraživanja koja su proučavala suplementaciju vitaminom A kod oboljelih od Crohnove bolesti, stoga treba biti oprezan s višim dozama kako ne bi došlo do trovanja. Namirnice koje su dobar izvor vitamina A su iznutrice, mlijeko i mliječni proizvodi, riba, batat, mrkva, špinat itd.

2.3.4. Vitamin C

Vitamin C, poznat kao askorbinska kiselina, važan je antioksidans i služi kao kofaktor više enzimskih reakcija, uključujući proizvodnju kolagena. Njegov nedostatak može uzrokovati loše zacjeljivanje rana, krvarenje desni, lokalna krvarenja zbog krhkosti kapilara itd. Teški nedostatak vitamina C poznat je kao skorbut, a dijagnosticira se ako je razina vitamina C manja od 0,2 mg/dL. Obzirom da se simptomi skorbuta preklapaju sa simptomima upalnih bolesti crijeva, uspostaviti dijagnozu može biti izazovno.

Prevalencija nedostatka vitamina C među oboljelima od Crohnove bolesti nije dovoljno istražena. U jednom istraživanju koje su proveli Gordon i sur. (2022) 21,6 % pacijenata s

upalnim bolestima crijeva je imalo nedostatak vitamina C, od čega 24,4 % su bili oboljeli od Crohnove bolesti. Također, kod pacijenata s povišenim markerima upale (CRP i fekalni kalprotektin) stopa nedostataka vitamina C je bila u rasponu 39-50 %. Isto tako, pacijenti s penetrirajućim fenotipom su bilježili veće nedostatke. Unatoč tome što su jejunum i ileum primarna mjesta apsorpcije vitamina C, Crohнову bolest se ne povezuje s povećanim rizikom od nedostatka vitamina C. Smatra se da je glavni uzrok nedostatka vitamina C neadekvatan unos voća i povrća. Tome prethode dugotrajne restriktivne dijetе i izbjegavanje hrane koja pogoršava simptome bolesti. Dodatak vitamina C u dozi od 100 do 200 mg/dan preporučuje se pacijentima koji imaju manjak vitamina C i/ili s akutnim potrebama zacjeljivanja rana, uključujući fistule ili nedavne operacije (Hwang i sur., 2012). Potrebna su daljnja istraživanja kako bi otkrili utjecaj nedostatka vitamina C na oboljele od Crohnove bolesti.

2.3.5. Selen

Selen je esencijalni mineral u tragovima, a ima važnu ulogu u funkcioniranju imunološkog sustava i regulaciji oksidativnog procesa. Nužna je komponenta enzima s antioksidativnom funkcijom poput glutation peroksidaze. Apsorpcija selena nije u potpunosti razjašnjena, ali smatra se da se apsorbira u ileumu i jejunumu. Najznačajniji izvor selena u hrani je brazilski orah, zatim životinjski proteini, obogaćene žitarice, tofu. Kliničke studije pokazuju da oboljeli od Crohnove bolesti imaju manjak selena u usporedbi s kontrolnom skupinom. Jedno od istraživanja na ovu temu otkrilo je da su smanjene razine selena u pacijenata s Crohnovom bolešću povezane s povećanim markerima oksidativnog stresa, što je dodatno potvrdilo ulogu selena u ublažavanju oksidativnog stresa. Smatra se da je deficit selena posljedica bolesti, a ne uzrok, ponajviše uzrokovan malapsorpcijom. Duljina resektiranog tankog crijeva obrnuto je u korelaciji s koncentracijom selena u plazmi i eritrocitima i aktivnošću glutation peroksidaze u bolesnika s Crohnovom bolešću koji su bili podvrgnuti resekciji tankog crijeva (Speckmann i Steinbrenner., 2014). Studije provedene na miševima su pokazale da status selena može imati utjecaj na mikrobiotu crijeva, što je izazvalo zainteresiranost za moguće slične mehanizme djelovanja u ljudskom organizmu.

Preporučeni unos selena za odrasle iznosi 55 mikrograma na dan. Potrebna su daljnja istraživanja u populaciji oboljelih od Crohnove bolesti kako bi otkrili učinke selena na tijek bolesti.

2.3.6. Cink

Cink je esencijalni mineral koji igra ključnu ulogu u mnogim aspektima staničnog metabolizma, kao što je podržavanje katalitičke aktivnosti otprilike 100 enzima, modulacija imunološke funkcije, sinteza proteina, zacjeljivanje rana, sinteza DNK, dioba stanica i poboljšanje funkcije crijevne barijere (Ghishan i Kiela., 2017). Apsorbira se u tankom crijevu pa je nedostatak cinka relativno čest kod pacijenata s kroničnim proljevom i malapsorpcijom. Slično tome, nedostatak cinka čest je u pacijenata s upalnom bolesti crijeva tijekom bolesti i u remisiji, s prevalencijom u rasponu od 15 % do 40 % (Siva i sur., 2017). Njegov status teško je procijeniti zbog ograničenog skladištenja u krvi i varijacija tijekom dana, pa se rezultati studija djelomično uzimaju s rezervom. Nedostatak cinka povezuju se s lošim kliničkim ishodima koji uključuju porast hospitalizacija, operacija i komplikacija povezanih s bolešću, pokazuju Siva i sur. u nedavno objavljenoj studiji. Značajno je da ista studija bilježi poboljšanje navedenih ishoda normalizacijom razine cinka kod oboljelih od Crohnove bolesti. Terapija cinkom, također, može biti učinkovita kod kroničnog proljeva koji se često javlja kod oboljelih. Rezultati nekih studija pokazuju da niske razine cinka doprinose upali sluznice.

Trenutne RDA preporuke za unos cinka iznose 8 mg/dan za žene i 11 mg/dan za muškarce, dok za oboljele od Crohnove bolesti preporuke rastu na 40 mg/dan tijekom 10 dana (Ghishan i Kiela, 2017). Visoke i dugotrajne doze cinka treba uzimati s oprezom i u dogovoru s liječnikom obzirom da mogu ometati apsorpciju željeza i bakra. Što se tiče hrane bogate cinkom, tu spadaju crveno meso, kamenice, perad, leća, jogurt itd. Cink iz namirnica biljnog podrijetla se nešto manje apsorbira.

2.3.7. Željezo

Deficit željeza javlja se kod 60-80% oboljelih od upalnih bolesti crijeva, pri čemu se anemija manifestira kod trećine oboljelih (Stein i Dignass, 2013). Anemija je česta ekstraintestinalna komplikacija upalnih bolesti crijeva, posebice Crohnove bolesti. Eriksson i sur. (2018) navode da je prevalencija anemije kod hospitaliziranih pacijenata visoka i iznosi ~70 %, kod novo dijagnosticiranih ~65 %, dok je pojavnost niža kod izvan bolničkih pacijenata s otprilike 20 %. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, anemija je prisutna ako je razina hemoglobina niža od 13 g/dL za muškarce i 12 g/dL za žene.

Dva su najčešća tipa anemije prisutna: anemija uzrokovana nedostatkom željeza i anemija kronične bolesti. Kod 90 % oboljelih prisutna je sideropenična anemija uzrokovana nedostatkom željeza. Istraživanje provedeno u istočnoj Hrvatskoj utvrdilo je prisutnost anemije kod 24 % ispitanika, od čega je 63 % iznosila sideropenična anemija, a 37 % anemija kronične bolesti (Stojanac i sur., 2021). Deficit željeza može biti uzrokovan neadekvatnim unosom prehranom, smanjenom apsorpcijom zbog kronične upale, gubitkom krvi zbog ulceracija na sluznici crijeva, dok rjeđe nastaje zbog nedostatka vitamina B12 i folata ili toksičnih učinaka lijekova. Rizik od razvoja anemije povezan je s aktivnošću bolesti, jer su i gubitak krvi i anemija kronične upale potaknuti crijevnom upalom. Anemija kronične bolesti nastaje zbog poremećaja u eritropoezi. Pored toga, upalna aktivnost uzrokuje povećanje koncentracije hepcidina koji je glavni posrednik u homeostazi željeza. Posljedično, hepcidin blokira transport željeza iz enterocita u krvotok i uzrokuje zadržavanje željeza u crijevnim stanicama. Povećane razine hepcidina utječu i na smanjenu apsorpciju željeza iz dvanaesnika. Kombinirani mehanizmi mogu dovesti do stanja koje se naziva funkcionalni nedostatak željeza, odnosno stanje s normalnim ili povišenim zalihama željeza koje nisu dostupne eritrocitima.

Utjecaj anemije na kvalitetu života oboljelih od Crohnove bolesti je značajan, a povezuje se sa smanjenom kvalitetom života, povećanom stopom hospitalizacije te čak smrtnošću. Kronični umor, glavobolja i vrtoglavica neki su od čimbenika koji negativno utječu na svakodnevni život. Nedavno je anemija povezana i sa sindromom nemirnih nogu, koji se češće pojavljuje kod bolesnika s Crohnovom bolešću u usporedbi s općom populacijom.

Europska organizacija za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis (ECCO) je pokrenula konsenzus čiji je cilj bio odrediti smjernice za dijagnostiku, liječenje i prevenciju deficita željeza i spomenutih vrsta anemije. Dijagnostički kriterij za deficit željeza je uvjetovan stanjem upale. U bolesnika bez kliničkih, endoskopskih ili biokemijskih dokaza aktivne bolesti, serumski feritin $<30 \mu\text{g/L}$ prikladan je kriterij (Dignass i sur., 2015).

Ako je prisutna upala, minimalna granica se povećava na $100 \mu\text{g/L}$. Osim serumskog feritina, CRP i potpuna krvna slika su potrebni za dijagnosticiranje anemije ili deficita željeza u ranoj fazi. Oralno željezo se najčešće koristi kao primarni oblik suplementacije, ali pacijenti ga često teško podnose obzirom da može uzrokovati mučninu, nadutost i proljev, a posljedično i pogoršati upalu. Najčešće korišteni oblici su željezni fumarat, željezni sulfat i željezni glukonat, koji sadrže 33 %, 20 %, odnosno 12 % elementarnog željeza, a često se kombiniraju s vitaminom C radi poboljšanja apsorpcije (Ghishan i Kiela., 2017). ECCO smjernice preporučuju da bi se intravensko željezo trebalo smatrati prvom linijom liječenja u slučaju

bolesnika s klinički aktivnom upalom, prethodnom netolerancijom na oralno željezo, hemoglobinom ispod 10 g/dl te u slučaju potrebe za lijekovima koji stimuliraju eritropoezu (Dignass i sur., 2015). Uz to, status željeza bi trebalo pratiti svaka 3 mjeseca u prvih godinu dana, a kasnije svakih 6 do 12 mjeseci.

2.7.8. Omega-3-masne kiseline

Omega-3-masne kiseline važan su dio ljudske prehrane. Smatra se da bi mehanizmi blagotvornog učinka omega-3 masnih kiselina mogli biti rezultat protuupalnih, antitrombotičkih, antiaritmičkih i vazodilatacijskih svojstava (Lev-Tzion i sur., 2014). Međutim, zapadnjački način života i prehrane posljedično ima i veći unos omega-6 masnih kiselina zbog čega dolazi do neravnoteže u omjeru omega-6/omega-3 masnih kiselina. Poznato je da omega-6 masne kiseline, posebno arahidonska i linolna kiselina imaju proupalno djelovanje, dok omega-3 masne kiseline u koje spadaju alfa-linolenska kiselina, eikozapentaenska i dokozaheksaenska kiselina imaju snažno protuupalno djelovanje (Krznarić i sur., 2018). Omega-3 masne kiseline se ugrađuju u stijenku upalnih stanica te se time smanjuje koncentracija arahidonske kiseline.

Protuupalno djelovanje omega-3-masnih kiselina razlog je provođenja istraživanja koji bi utvrdili benefite suplementacije prilikom liječenja upalnih bolesti crijeva. Ipak, rezultati provedenih istraživanja su jako kontroverzni. Dok neka istraživanja pokazuju korisne učinke poput smanjenja upale, većina njih zaključuje da trenutno ne postoji dovoljno dokaza za suplementacijom.

Prema brošuri koju su izdali Vranešić Bender i Krznarić (2022) trogodišnja studija objavljena u časopisu „Journal of Gastroenterology“ ističe kako oboljeli od Crohnove bolesti koji konzumiraju prehranu bogatu omega-3 masnim kiselinama imaju znatno manji stupanj relapsa bolesti od bolesnika koji ne konzumiraju adekvatne količine omega-3 masnih kiselina. S druge strane Cochranov pregled pokazuje da omega-3-masne kiseline nemaju utjecaja na održavanje remisije Crohnove bolesti.

Bez obzira na suplementaciju, treba obratiti pozornost na unošenje omega-3-masnih kiselina prehranom. Dobar izvor EPA i DHA je masna riba poput lososa, inćuna, sardina ili skuše, dok su lanene i chia sjemenke, laneno ulje, orasi i soja dobar izvor alfa-linolenske kiseline.

2.7.9. Probiotici

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, probiotici su živi mikroorganizmi, koji kada se primjenjuju u adekvatnim količinama, mogu imati potencijalno korisno djelovanje na zdravlje čovjeka. Istraživanja su pokazala da se crijevna mikroflora oboljelih od Crohnove bolesti razlikuje od one prisutne u zdravih pojedinaca, te kako navode Vranešić Bender i Krznarić (2022) zbog manjeg broja i manje raznolikosti mikroorganizama podsjeća na stanje disbioze. Više od 99 % crijevne mikrobiote čine vrste bakterija koje pripadaju rodovima *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* i *Actinobacteria*. Sadržaj bakterija iz rodova *Firmicutes* i *Bacteroidetes* je smanjen kod oboljelih od upalnih bolesti crijeva, dok su *Actinobacteria* i *Proteobacteria* u porastu. Nije poznato jesu li takve promjene uzrok ili posljedica bolesti.

U studijama koje su istraživale djelotvornost probiotika kod upalnih bolesti crijeva najčešće su korišteni sojevi mikroorganizama *Escherichia coli* Nissle 1917, VSL#3, *Lactobacillus rhamnosius* GC, *Bifidobacterium* i *Saccharomyces boulardii* (Marušić i sur., 2017).

Rezultati kliničkih ispitivanja su različiti. Dok neke studije pokazuju korisne učinke u indukciji ili održavanju remisije, ostale su neuspješne u pokazivanju bilo kakve koristi. Meta analiza koju su proveli Rahimi i sur. (2008) nije uspjela dokazati pozitivne učinke u održavanju remisije i sprječavanju relapsa bolesti. Zanimljivo je da dvije studije obuhvaćene u ovoj meta analizi, koje su pokazale benefite korištenja probiotika, su koristile *Saccharomyces* i *E.coli*, dok ostalih šest studija, korištenjem isključivo bakterije *Lactobacillus*, ne pokazuju korist. Stoga, ova meta analiza predlaže korištenje probiotičkih pripravaka koji sadrže mješavinu više sojeva bakterija. Ostale meta analize su pokazale slične rezultate. VSL#3 je probiotički pripravak 8 sojeva bakterija koji, iako je pokazao blagotvoran učinak na postizanje i održavanje remisije kod ulceroznog kolitisa, takav učinak nije dokazan kod pacijenata s Crohnovom bolešću.

Provedena istraživanja imala su značajna ograničenja s obzirom da su uglavnom provedena na malom broju ispitanika te su korišteni različiti probiotički pripravci s različitim sojevima i u različitim dozama. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi utvrdili, ne samo koji sojevi mikroorganizma imaju terapijski potencijal, već i u kojim kombinacijama i dozama.

3. ZAKLJUČCI

- 1) Crohnova bolest je kronična upalna bolest crijeva nepoznate etiologije, a karakterizira ju transmuralnost upale koja može zahvatiti bilo koji dio probavnog trakta od usta do anusa, uz česte ekstraintestinalne komplikacije.
- 2) Stope incidencije i prevalencije najviše su u zemljama Sjeverne Amerike, Europe i Oceanije, ali uslijed urbanizacije i prihvatanja zapadnjačkog načina života zadnja dva desetljeća bilježi se nagli porast u zemljama Azije, Južne Amerike i Bliskog Istoka.
- 3) Liječenje je potrebno prilagoditi svakom pacijentu ovisno o lokaciji bolesti, simptomima i stupnju upale, a osnovni cilj su indukcija i održavanje remisije bolesti.
- 4) Prevencija malnutricije je jedan od najvećih izazova Crohnove bolesti.
- 5) Prehrana ima važnu ulogu kod oboljelih od Crohnove bolesti, bilo kao primarna ili potporna terapija. Ne postoje općenite smjernice za sve oboljele, već je naglasak na individualnom pristupu.
- 6) Dodatke prehrani je potrebno uzimati kod utvrđenih nedostataka, uz konzultacije s liječnikom ili nutricionistom.
- 7) Potencijalne učinke dodataka prehrani u sprječavanju i liječenju Crohnove bolesti još treba dokazati kliničkim studijama.

4. POPIS LITERATURE

Ananthakrishnan AN, Bernstein CN, Iliopoulos D, Macpherson A, Neurath MF, Ali RAR i sur. (2017) Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **15**, 39-49. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.136>

Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, Cai T, Cheng SC, Savova G i sur. (2013) Normalization of plasma 25-hydroxy vitamin D is associated with reduced risk of surgery in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* **19**, 1921-1927. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e3182902ad9>

Batta R, Kopylov U, Szilagyi A, Saxena A, Rosenblatt DS, Warner M i sur. (2014) Vitamin B₁₂ Deficiency in Inflammatory Bowel Disease: Prevalence, Risk Factors, Evaluation, and Management. *IBD* **20**, 1120-1128. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000024>

Burisch J, Jess T, Martinato Matteo, Lakatos L.P (2013) The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohn's Colitis* **7**, 322-337. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.01.010>

Caio G, Lungaro L, Caputo F, Zoli E, Giancola F, Chiarioni G i sur. (2021) Nutritional Treatment in Crohn's Disease. *Nutrients* **13**, 1628. <https://doi.org/10.3390/nu13051628>

Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] (2015) European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* **9**, 211-222. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju009>

Eriksson C, Henriksson I, Brus O, Zhulina Y, Nyhlin N, Tysk C i sur. (2018) Incidence, prevalence and clinical outcome of anaemia in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* **48**, 638-645. <https://doi.org/10.1111/apt.14920>

Feuerstein JD, Cheifetz AS (2017) Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc* **92**, 1088-1103. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.04.010>

Ghishan FK, Kiela PR (2017) Vitamins and Minerals in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am* **46**, 797-808. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.08.011>

Ghouri YA, Richards DM, Rahimi EF, Krill JT, Jelinek KA, DuPont AW. (2014) Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics, and synbiotics in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol* **7**, 473-87. <https://doi.org/10.2147/CEG.S27530>

Gold SL, Manning L, Kohler D, Ungaro R, Sands B, Raman M. (2023) Micronutrients and Their Role in Inflammatory Bowel Disease: Function, Assessment, Supplementation, and Impact on Clinical Outcomes Including Muscle Health. *Inflamm Bowel Dis* **29**, 487-501. <https://doi.org/10.1093/ibd/izac223>

Gordon BL, Galati JS, Yang S, Longman RS, Lukin D, Scherl EJ, Battat R. (2022) Prevalence and factors associated with vitamin C deficiency in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* **28**, 4834-4845. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i33.4834>

Hlavaty T, Krajcovicova A, Payer J. (2015) Vitamin D therapy in inflammatory bowel diseases: who, in what form, and how much? *J Crohns Colitis* **9**, 198-209. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju004>

Hwang C, Ross V, Mahadevan U. (2012) Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: from A to zinc. *Inflamm Bowel Dis* **18**, 1961-81. <https://doi.org/10.1002/ibd.22906>

Kaplan GG, Bernstein C, Coward S, Bitton A, Murthy SK, Nguyen G i sur. (2019) The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018. *JCAG* **2**, 6–16. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwy054>

Krznarić Ž, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D, Tonkić A, Čuković-Čavka S, Mijandrušić-Sinčić B i sur. (2018) Smjernice za kliničku prehranu kod upalnih bolesti crijeva. *Lijec Vjes* **140**, 106-119. <https://doi.org/10.26800/LV-140-3-4-10>

Lev-Tzion R, Griffiths AM, Leder O, Turner D. (2014) Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* **2**. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006320.pub4>

Mak JWY, Sun Y, Limsrivilai J, Abdullah M, Kaibullayeya J, Balderramo D i sur. (2023) Development of the global inflammatory bowel disease visualization of epidemiology studies in the 21st century (GIVES-21). *BMC Med Res Methodol* **23**, 129. <https://doi.org/10.1186/s12874-023-01944-2>

Marušić M i sur. (2017) UPALNE BOLESTI CRIJEVA: od etiologije do terapije. Monografija za liječnike. Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Osijeku, KB "Sveti Duh", Zagreb

Mouli VP, Ananthakrishnan AN (2014) Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* **39**, 125-36. <https://doi.org/10.1111/apt.12553>

Rahimi, R., Nikfar, S., Rahimi, F, Elahi B, Derakhshan S i sur. (2008) A Meta-Analysis on the Efficacy of Probiotics for Maintenance of Remission and Prevention of Clinical and Endoscopic Relapse in Crohn's Disease. *Dig Dis Sci* **53**, 2524–2531. <https://doi.org/10.1007/s10620-007-0171-0>

Roda G, Chien NS., Kotze PG., Argollo M, Panaccione R, Spinelli A (2020) Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers* **6**, 22. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0156-2>

Rošić Despalatović B (2013) Demografske karakteristike bolesnika s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću u odrasloj populaciji Splitsko-dalmatinske županije od 2006.-2012. godine (magistarski rad), Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Split

Shah SC, Khalili H, Gower-Rousseau C, Olen O, Benchimol EI, Lyng E i sur. (2018) Sex-Based Differences in Incidence of Inflammatory Bowel Diseases-Pooled Analysis of Population-Based Studies From Western Countries. *Gastroenterol* **155**, 1079-1089. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.06.043>

Sinčić BM, Vucelić B, Persić M, Brncić N, Erzen DJ, Radaković B i sur.(2006) Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000-2004: A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol* **41**, 437-44. <https://doi.org/10.1080/00365520500320094>

Siva S, Rubin DT, Gulotta G, Wroblewski K, Pekow J.(2017) Zinc Deficiency is Associated with Poor Clinical Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* **23**, 152-157. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000989>

Soares-Mota M, Silva TA, Gomes LM, Pinto MA, Mendonça LM, Farias ML i sur. (2015) High prevalence of vitamin A deficiency in Crohn's disease patients according to serum retinol levels and the relative dose-response test. *World J Gastroenterol* **21**, 1614-20. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i5.1614>

Speckmann B, Steinbrenner H. (2014) Selenium and selenoproteins in inflammatory bowel diseases and experimental colitis. *Inflamm Bowel Dis* **20**, 1110-1119. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000020>

Stein J, Dignass AU. (2013) Management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease - a practical approach. *Ann Gastroenterol* **26**, 104-113. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3959949/>

Stojanac B, Domaćinović T, Miškulin I, Pavlović N, Miškulin M (2021). ANEMIJA I UPALNE BOLESTI CRIJEVA. *Zdravstveni glasnik* **7**, 28-37. <https://doi.org/10.47960/2303-8616.2021.13.28>

Vranešić Bender D i Krznarić Ž (2022) Prehrana oboljelih od upalnih bolesti crijeva. Hrvatsko udruženje za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis, Zagreb.

Vucelić B (2013) Upalne bolesti crijeva. *Reumatizam* **60**, 13-23. <https://hr-cak.srce.hr/file/182165>

Vucelić B, Čuković-Čavka S (2006) Upalne bolesti crijeva. *MEDICUS* **15**, 53-62. <https://hr-cak.srce.hr/file/29382>

Wu Y, Liu C, Dong W. (2023) Adjunctive therapeutic effects of micronutrient supplementation in inflammatory bowel disease. *Front Immunol* **14**, 1143123. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1143123>

Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J (2021) The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis* **15**, 1573-1587. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab029>

Izjava o izvornosti

Ja Tamara Tavra 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.

Tamara Tavra

Vlastoručni potpis