

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

МАСТЕР РАД

Исхрана и суплементација код инфламаторних болести црева

Ментор: проф. др Марија Секулић

Студент: Марија Бишевац

Крагујевац, 2025. година

Садржај

Захвалница	4
САЖЕТАК	5
SUMMARY	6
1. УВОД.....	7
1.1. Инфламаторне болести црева.....	7
1.1.1. Епидемиолошки аспект запаљенских болести црева	8
1.1.2. Етиологија запаљенских болести црева	9
1.1.3. Патогенеза запаљенских болести црева	11
1.1.4. Дијагноза запаљенских болести црева	12
1.1.5. Фармаколошка терапија инфламаторних болести црева	14
1.1.6. Нефармаколошка терапија код инфламаторне болести црева	16
1.2. Витамини.....	19
1.2.1. Витамин А	19
1.2.1. Витамин D	21
1.2.3. Витамини В групе.....	23
1.3. Минерали.....	27
1.3.1. Магнезијум	27
1.3.2. Гвожђе.....	28
1.4. Пребиотици	29
1.5. Пробиотици.....	31
2. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА	34
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	35
4. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА	36
4.1. Ентерална исхрана.....	37
4.2. Специфична угљенохидратна дијета (SCD)	38
4.3. Медитеранска исхрана	39
4.4. Антиинфламаторна дијета.....	40

4.5. Дијета са ниским садржајем ферментишућих олигосахарида, дисахарида, моносахарида и полиола.....	41
4.6. Суплементација витаминима	42
4.7. Суплементација минералима.....	45
4.8. Примена пребиотика и пробиотика	47
5. ЗАКЉУЧАК.....	49
ЛИТЕРАТУРА.....	50

Захвалница

Првенствено, желим да се захвалим својој менторки, проф. др Марији Секулић, на указаној помоћи и идејама везаним за писање овог рада, које је несебично делила са мном. Захваљујем се својој породици и блиским пријатељима који су ми пружали несебичну подршку током похађања овог студијског програма.

САЖЕТАК

Увод: IBD, које обухватају CD и UC, представљају хронична обољења са сложенем етиопатогенозом и значајним утицајем на квалитет живота пацијената. Последњих година исхрана и нутритивна суплементација препознате су као важни адјувантни приступи који могу допринети модулацији инфламаторних процеса и оптимизацији терапијских исхода.

Циљ: Циљ истраживања је заснован на систематизацији и анализи најновијих сазнања из релевантних студија о ефектима исхране и суплементације на ток инфламаторних болести црева и могуће терапијске и њихове превентивне улоге код оболелих пацијената.

Материјал и метод: Извршена је систематска претрага релевантне литературе у електронским базама података *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase*, *Medline* и *Scopus*. У анализу су укључени радови који су испуњавали следеће критеријуме: јасно описани модалитети исхране или суплементације у превенцији и лечењу запаљенских болести црева; приказани исходи или ефекти примене одговарајућих нутритивних интервенција; радови објављени у последњих 15 година (јануар 2010 - август 2025); радови написани на енглеском језику; доступност целог текста.

Резултати: Резултати показују да нутритивне стратегије, као што су ентерална исхрана, специјализовани режими (SCD, AID, low-FODMAP, MD) и суплементација витамина и минерала, имају значајан потенцијал у побољшању клиничких исхода код IBD пацијената. EEN је показала највећу ефикасност у индукцији ремисије, док PEN у комбинацији са биолошком терапијом може додатно унапредити резултате лечења. Витамини А, D, B12 и фолна киселина, као и магнезијум и гвожђе, имају кључну улогу у корекцији дефицита и превенцији компликација. Терапије усмерене на модулацију микробиоте (пробиотици, пребиотици) показале су позитивне ефекте, нарочито код UC, али је потребно више стандардизованих клиничких испитивања ради дефинисања њихове дугорочне ефикасности.

Закључак: Резултати овог прегледног рада указују да интеграција нутритивних, суплементарних и микробиолошких интервенција уз стандардну терапију може представљати важан приступ у лечењу IBD, са потенцијалом да унапреди како клиничке исходе тако и квалитет живота пацијената.

Кључне речи: *Inflammatory Bowel Disease, Crohn's disease, Ulcerative colitis, Nutritional therapy, Dietary supplements, Probiotics, Prebiotics, Dietary patterns*

SUMMARY

Introduction: Inflammatory bowel disease (IBD), which encompasses Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), represents chronic disorders with complex etiopathogenesis and a considerable impact on patients' quality of life. In recent years, diet and nutritional supplementation have been recognized as important adjunctive approaches that may contribute to the modulation of inflammatory processes and optimization of therapeutic outcomes.

Aim: The aim of this study was to systematize and analyze the most recent findings from relevant studies on the effects of diet and supplementation on the course of IBD, as well as their potential therapeutic and preventive roles in affected patients.

Material and Methods: A systematic search of the relevant literature was conducted in electronic databases PubMed, Cochrane Library, Embase, Medline, and Scopus. The analysis included studies that met the following criteria: clearly described dietary or supplementation modalities in the prevention and treatment of IBD; reported outcomes or effects of the applied nutritional interventions; studies published within the last 15 years (January 2010 - August 2025); articles written in English; full-text availability.

Results: Findings indicate that nutritional strategies, such as enteral nutrition, specialized dietary regimens (SCD, AID, low-FODMAP, MD), and supplementation with vitamins and minerals, hold significant potential for improving clinical outcomes in IBD patients. Exclusive enteral nutrition (EEN) demonstrated the highest efficacy in inducing remission, while partial enteral nutrition (PEN) combined with biologic therapy may further enhance treatment outcomes. Vitamins A, D, B12, and folic acid, as well as magnesium and iron, play a crucial role in correcting deficiencies and preventing complications. Microbiota-targeted therapies (probiotics, prebiotics) showed beneficial effects, particularly in UC, although more standardized clinical trials are required to determine their long-term efficacy.

Conclusion: The results of this review suggest that integrating nutritional, supplementary, and microbiota-based interventions with standard therapy may represent a valuable approach in the management of IBD, with the potential to improve both clinical outcomes and patients' quality of life.

Keywords: *Inflammatory Bowel Disease, Crohn's disease, Ulcerative colitis, Nutritional therapy, Dietary supplements, Probiotics, Prebiotics, Dietary patterns*

1. УВОД

1.1. Инфламаторне болести црева

Запаљенске болести црева (енгл. *Inflammatory bowel disease-IBD*) обухватају два основна клиничка ентитета, Кронову болест (енгл. *Crohn's disease-CD*) и улцерозни колитис (енгл. *Ulcerative colitis-UC*). Заједничка карактеристика ових обољења је присуство дуготрајног, хроничног запаљенског процеса у цревима (1). CD може захватити било који сегмент дигестивног тракта, мада најчешће погађа танко и дебело црево, док је UC ограничен искључиво на дебело црево. Запаљење се најчешће развија као имунолошки одговор слузокоже на присуство патогена. Код здравих особа, након елиминације патогена, запаљенски процес се повлачи, док код оболелих од IBD-а имунски систем остаје трајно активан, што резултира континуираном инфламацијом цревне слузокоже. Оба облика IBD-а представљају хроничне запаљенске поремећаје који се дијагностикују на основу клиничких симптома, ендоскопских и радиолошких налаза, као и хистопатолошке анализе (2).

Клиничка слика варира у зависности од локализације и проширености болести, али најчешће укључује абдоминални бол, дијареја (понекад са примесама слузи и крви), повишену телесну температуру, општу слабост, смањен апетит и губитак телесне масе. Болест има ремитентно-егзацербациони ток, са наизменичним периодима мировања и погоршања, што значајно утиче на квалитет живота пацијената (3).

У Србији не постоје прецизни епидемиолошки подаци о учесталости ових болести, али се претпоставља да је преваленца слична преваленци у остатку Европе, где IBD погађа приближно 3% популације, односно око 2,5-3 милиона људи (4). Светске епидемиолошке анализе указују на сталан раст и инциденце и преваленце, што ова обољења чини значајним глобалним здравственим изазовом (5). Највећа учесталост IBD-а забележена је код особа старости од 15 до 30 година, док се мањи пик јавља између 55. и 65. године живота. Код беле популације, CD је чешћи код жена, док је UC подједнако заступљен код оба пола. Међутим, полна дистрибуција CD-а зависи и од старости, те у педијатријској популацији нешто чешће оболевају дечаци, док је у одраслој доби болест учесталија код жена (6). Иако су CD и UC препознати као засебни клинички ентитети са јасно дефинисаним анатомским, радиолошким и хистолошким карактеристикама, око 10% пацијената испољава неспецифичне знаке болести који онемогућавају јасну класификацију у једну од ове две категорије (7). Поменути облик се означава као неодређени колитис (енгл. *Ideterminat colitis*) (8).

CD представља хронично, хетерогено и грануломатозно запаљенско обољење које може захватити било који сегмент гастроинтестиналног тракта, од усне дупље до аналног отвора, а уз промене на цревима, могу се јавити и бројне екстраинтестиналне манифестације. Најчешће локализације упалних промена обухватају терминални илеум, проксимални део колона, сигмоидни сегмент и ректум. Разноликост клиничке презентације, као и варијабилност ендоскопских налаза, условљавају да дијагностички поступци и терапијски приступ буду индивидуално прилагођени сваком пацијенту. Назив болести потиче од америчког гастроентеролога *Burrill-a B. Crohn*-а, који је 1932. године, заједно са сарадницима, објавио рад у коме је детаљно описан овај клинички ентитет. Пре тог периода, ово обољење се у литератури описивало под различитим називима, укључујући интестиналну туберкулозу, илеитис, регионални ентеритис и илеоколитис (9). Са друге стране, УС представља хронично, идиопатско инфламаторно обољење дебелог црева које се одликује смењивањем периода егзацербација и ремисија (10). Почетне патолошке промене најчешће су локализоване у пределу ректума, али напредовањем болести запаљенски процес може захватити и проксималне делове колона (11). У значајном броју случајева инфламација се простире дуж целокупног дебелог црева, што се означава као панколитис, док се ређе јавља у виду сегментног захвата, као код проктитиса или проктосигмоидитиса (11, 12). Поред цревних манифестација, УС може бити удружен и са ванцревним компликацијама као што су анкилозирајући спондилитис, примарни склерозирајући холангитис, нодозна пиодерма, еритема нодозум, као и реуматоидни артритис (13,14).

1.1.1. Епидемиолошки аспект запаљенских болести црева

Учесталост CD у већини држава креће се између 2 и 6 случајева на 100 000 становника. У областима са високом преваленцом запаљенских болести црева, као што су западноевропске земље и Северна Америка, забележен је значајан пораст инциденце током периода од 1960. до 1980. године. Данас се преваленца у тим регионима процењује на 100-150 оболелих на 100 000 становника, уз наставак тренда раста. Подаци указују да се CD јавља два до три пута чешће код белаца и припадника Ашкенази Јевреја у односу на друге етничке групе, док је најређа код црначке популације (15-17).

Према епидемиолошким проценама, у Сједињеним Америчким Државама око милион људи живи са дијагнозом CD, а сваке године се пријави приближно 30 000 нових случајева (18). Болест показује бимодалну старосну дистрибуцију и најчешће погађа млађе особе узраста од 15 до 30 година, док је мањи пик инциденце забележен у доби између 50. и 70. године (6,8). У приближно 10% случајева обољење настаје пре навршене петнаесте године живота.

Што се тиче полне заступљености, CD се јавља приближно једнако код оба пола, али већина студија указује на нешто већу учесталост код жена (однос жена и мушкараца варира од 1:1 до 1,8:1). У Србији не постоје прецизни подаци о броју оболелих, али се процењује да је преваленца слична оној у већини европских држава, износи приближно 1-2 оболела на 1 000 становника и има тенденцију раста (9). Епидемиолошка истраживања такође указују да је CD чешћи у популацијама са вишим социоекономским статусом (15,16). Расна и етничка дистрибуција показује да се обољење значајно учесталије јавља код особа кавкаског порекла и Ашкенази Јевреја у поређењу са другим етничким заједницама (15,19).

Према подацима из Сједињених Америчких Држава, годишња инциденца UC износи приближно од 2 до 14 случајева на 100.000 становника (20). UC се најчешће клинички испољава у животном добу између тридесете и четрдесете године, али се у последњим деценијама бележи константан пораст броја случајева код педијатријске популације. Учесталост болести је приближно једнака код мушкараца и жена. Инциденца UC у индустријским земљама релативно је стабилна од педесетих година прошлог века, али се и даље примећује десетострука разлика у стопи оболевања између региона са високом и ниском преваленцом. Јужна Европа представља изузетак, а савремена епидемиолошка истраживања у последњим деценијама показују да у овом региону више не постоји значајна разлика у односу на север Европе, што се делом приписује бољем и ранијем откривању блажих форми болести (21).

1.1.2. Етиологија запаљенских болести црева

Присуство више оболелих у оквиру исте породице указује на значајну генетску компоненту у настанку IBD. Ипак, већина пацијената припада групи са спорадичним обликом обољења, што упућује на могуће деловање фактора из животне средине или на постојање абнормалног имунолошког одговора. Сматра се да развоју инфламаторног процеса највероватније доприноси комбинација више различитих чинилаца (22). Савремене етиолошке концепције усмеравају пажњу на интеракцију између генетске предиспозиције, изложености микроорганизмима, абнормалности у имунорегулацији и специфичних фактора из спољашње средине који могу деловати као иницијатори болести. Учесталост IBD већа је у популацијама са вишим социоекономским статусом, а бројна истраживања показују и јасну повезаност са степеном хигијенских услова живота (23-25). Сматра се да процес „западнизације“ животног стила, који подразумева измене у прехранбеним навикама, конзумирање дувана, смањену изложеност сунчевој светлости, као и већу изложеност загађењима и индустријским хемикалијама, може представљати фактор који повећава ризик за настанак болести. Супротно томе, неповољни хигијенски услови могу имати заштитно дејство (15,26). Једна од претпоставки

је да висок ниво хигијене доводи до измене цревне микробиоте и смањења контакта цревног епитела са одређеним бактеријама које могу имати заштитну улогу. Подаци о морталитету показују да је смртност од CD-а већа међу особама које обављају седентеран посао у затвореним радним просторима, док је мања код пољопривредника и грађевинских радника (17,27-29). *Sonnenberg* је изнео хипотезу да физичка активност и боравак на свежем ваздуху имају протективно дејство, док рад у контролисаним, „вештачким“ условима може бити фактор ризика за развој болести (27).

Резултати бројних епидемиолошких истраживања потврђују да генетска компонента има значајну улогу у патогенези IBD. Ово обољење се убраја у генетски комплексне поремећаје и не може се објаснити моделом наслеђивања који подразумева деловање само једног гена. И CD и UC сматрају се хетерогеним, вишегенским обољењима која могу делити одређене промене на генетским локусима, али не у потпуности. Фенотипска манифестација болести највероватније произилази из комбинације више чинилаца, укључујући интеракцију различитих алела на великом броју локуса, као и међудејство генетских предиспозиција са факторима спољашње средине (28). Присуство мутираног гена само по себи није довољно за развој IBD и не може предвидети код које особе ће се болест испољити, што наглашава значај постојања кофактора у процесу настанка (22). Наследни утицај потврђује повећана учесталост CD-а код сродника првог и другог степена, као и знатно већи ризик оболевања међу браћом и сестрама. Процењује се да генетска предиспозиција учествује са приближно 40% у ризику за настанак UC, док код CD тај удео износи око 60%. Подаци из референтних студија показују да породична појава болести обухвата 20-30% случајева, док се у истраживањима спроведеним на нивоу опште популације овај проценат креће између 5 и 10% (30). Већа преваленца CD-а у јеврејској популацији указује на то да генетски фактори могу имати јачи утицај у појединим етничким групама (31,32). У породицама са високом инциденцом обољења међу сродницима првог реда, чак 75% испитаника наводи позитивну породичну анамнезу на UC или CD, док преосталих 25% не пријављује присуство болести код других чланова породице (30).

У физиолошким условима, однос између бактерија које насељавају цревни лумен и организма домаћина заснива се на симбиотичкој равнотежи (22). Сматра се да константна изложеност слузнице црева микробиоти лумена има улогу у нисходној регулацији експресије гена укључених у инфламаторни одговор, и то путем инхибиције NF- κ B сигналног пута. На овај начин се спречава прекомерна активација имунолошког система и ограничава инфламацијска реакција на бројне микроорганизме и прехранбене антигене којима је гастроинтестинална мукоза непрекидно изложена (7,33-35). Код особа са IBD ова толеранција је нарушена, па контакт са уобичајеном луминалном микрофлором изазива тренутну активацију запаљенског одговора у

епителним ћелијама слузнице. Последица овог поремећаја је перзистентан, деструктиван имунски одговор који доводи до хроничног оштећења ткива (36). Експериментална истраживања на мишевима одгајаним у стерилним условима без присуства бактерија (*germ-free* модели) показују да се колитис у таквом окружењу не развија (37). Међутим, када се животиње накнадно изложе микробној флори, долази до брзе и изражене инфламације цревне слузокоже (38).

1.1.3. Патогенеза запаљенских болести црева

Патогенеза IBD обухвата више међусобно повезаних механизма, али без обзира на иницијални окидач, централну улогу у настанку и одржавању запаљенског процеса имају неутрофили. Ове ћелије имуног система представљају прву линију одбране и реагују на различите врсте оштећења ткива. Током почетне фазе имунског одговора, неутрофили напуштају крвоток проласком кроз поре васкуларног ендотела и мигрирају ка месту запаљења, где ослобађају антимикробне пептиде и реактивне врсте кисеоника. Ове супстанце, иако кључне у уништавању патогена, могу истовремено довести до оштећења ткива домаћина. Поред тога, неутрофили луче хемокине и проинфламаторне цитокине, као што су фактор некрозе тумора- α (енгл. *Tumor Necrosis Factor*, TNF- α), интерлеукин-1 β (IL-1 β), IL-6 и IL-8, чиме додатно активирају и привлаче друге имуне ћелије, укључујући и макрофаге. У CD, типично оштећење ткива и формирање гранулома често представљају крајњи резултат миграције и дегранулације неутрофила (39). Кључну улогу у специфичном усмеравању имунског одговора има активација недиференцираних Th лимфоцита, процес који посредују антиген-презентујуће ћелије, попут макрофага и дендритских ћелија. Поменуте ћелије путем секреције одређених цитокина утичу на сазревање Th лимфоцита чиме одређују њихову диференцијацију у Th1 или Th2 подтип. Прекомерни одговор који доминира преко Th1 лимфоцита повезан је са развојем CD, док је UC чешће последица хиперпродукције Th2 лимфоцита (7,40,41). Усмерење ове хиперпродукције највероватније зависи од генетске предиспозиције или од локалних фактора у жаришту упале (22). Повећана секреција IL-12 из макрофага усмерава имунски одговор ка Th1 доминацији, што доводи до појачане продукције IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-2 и IL-6, уз стварање самоодрживог циклуса активације (7,22,42-44). Поред тога, постоји хипотеза да запаљење слузнице може проићи из дисфункције регулаторних Т лимфоцита, као што су Th3 и Т регулаторни 1 (Tr1) подтипови, као и других супресорних ћелија које производе цитокине са инхибиторним дејством, који обухватају трансформишући фактор раста-бета (енгл. *Transforming Growth Factor-Beta*, TGF- β) и IL-10. Дефекти у овим ћелијским механизмима доводе до губитка имунолошке толеранције на уобичајене антигене слузничке микрофлоре, што резултира прекомерном пролиферацијом и продукцијом инфламаторних медијатора. Експериментални модели додатно подржавају ову тезу

јер је показано да мишеви са дефицитом IL-10 спонтано развијају колитис, док присуство TGF- β или IL-10 има заштитно дејство и ублажава запаљење (22). На крају, треба нагласити да и сами Th лимфоцити делују као важни медијатори упале јер производећи читав спектар цитокина који одржавају и појачавају инфламаторни процес (43).

Као што је претходно напоменуто, код CD доминантну улогу има ћелијски имунски одговор који је посредован Th1 лимфоцитима, уз појачану продукцију цитокина као што су IL-2, IL-8, IL-12, IFN- γ и TNF- α . Супротно томе, UC карактерише превасходно Th2 тип имунског одговора, у коме доминирају цитокини IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и IL-13, што резултира претежно хуморалном имунском реакцијом, те ова имунолошка специфичност делимично објашњава зашто је UC често удружен са другим аутоимунским болестима, попут *Hashimoto* тиреоидитиса и системског еритемског лупуса, као и са повећаним нивоима аутоантитела pANCA (енгл. *Perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies*). Такође, код CD карактеристично је присуство грануломатозних инфилтрата у слuzници и изразито појачана реактивност Т лимфоцита. Ипак, јасна разграничења између Th1 и Th2 типа имунског одговора нису апсолутна и у клиничкој пракси честа су преклапања. Пример је рефрактерни *pouchitis* код пацијената са UC, чија хистолошка слика може подсећати на CD, а обухвата и присуство фистула. Због тога је приликом одређивања доминантног имунског одговора неопходно, поред анализе генетске подлоге и ћелијског профила, узети у обзир и факторе из луминалног садржаја, који могу значајно утицати на ток и карактер имунолошке реакције. Промене ових фактора могу настати, на пример, код ентероентералних фистула у CD, након проктоколектомије код UC, као и током примене пробиотика. Осим тога, терапија лековима може модификовати тип имунског одговора, па је познато да се након дуготрајне примене одређених лекова имунолошки профил код истог пацијента може променити (45).

1.1.4. Дијагноза запаљенских болести црева

Дијагностички процес код IBD ослања се на већ дефинисане смернице, које укључују међународне препоруке и заснивају се на примени најбољих доступних пракси, уз подршку бројних релевантних доказа из литературе. Ипак, код око 30% пацијената чије је обољење локализовано на дебело црево дијагноза остаје нејасна (46). Сумња на IBD обично се јавља приликом откривања карактеристичних симптома у комбинацији са типичним ендоскопским или радиолошким налазима. Постављање дијагнозе отежава чињеница да клиничка слика није увек специфична и да се симптоми могу преклапати са манифестацијама других гастроинтестиналних обољења (нпр. синдром иритабилног црева), што може довести до значајног одлагања у постављању дијагнозе. Према подацима из литературе, период дијагностичког кашњења може

варирати од само два месеца до чак осам година (47). UC, у просеку, се дијагностикује брже од CD, што се објашњава чињеницом да је UC ограничен на колоректални сегмент и да пацијенти чешће испољавају ректално крварење, што представља симптом који најчешће подстиче брже упућивање на додатну дијагностику. Супротно описаном, CD се често манифестује неспецифичним и варијабилним симптомима, што може довести до знатно дужег дијагностичког застоја (48-50). Поред тога, код приближно 5-15% оболелих се сврставају у категорију неодређеног колитиса (47).

Када је реч о UC, ендоскопија представља кључну методу у дијагностици и процени проширености инфламаторних болести црева. Најчешће коришћене методе су проктосигмоидоскопија и колоноскопија. Први знаци болести обухватају хиперемију и едем, који уз инфламаторну инфилтрацију доводе до губитка субмукозне васкуларне шаре. Са прогресијом упале, слузница постаје гранулирана, осетљива и склона контактном крварењу, а касније се развијају улцерације, псеудополипи и стриктуре. Запаљенски процес увек захвата и подручја између улкуса, уз карактеристичну јасну границу између оболеле и здраве слузнице. У ремисији је слузница бледа и равна, док псеудополипи представљају резултат зарастања упалних промена са задебљањем делова мукозе. Стриктуре могу бити реверзибилне, када су последица задебљања мишићног слоја, или малигне, када настају услед карцинома развијеног на подлози улцерозног колитиса. Тежина ендоскопских промена оцењује се модификованим Baron скором (45, 51). Потврда упалних промена врши се биопсијом и патохистолошким анализом, при чему се степен хистолошких оштећења класификује у три нивоа:

1. одсуство значајне упале - присутне само хроничне архитектонске промене и лимфоцитна жаришта, без криптних апсцеса и деструкције епитела;
2. благо до умерено запаљење-едем, повећана васкуларност, инфилтрација акутним и хроничним инфламаторним ћелијама уз очуван епител;
3. тешко запаљење - изражена инфилтрација, присуство криптних апсцеса, улцерација површинског епитела и пурулентни ексудат (52).

Са аспекта CD, ендоскопске методе, као што су колоноскопија и езофагогастродуоденоскопија, представљају основни дијагностички приступ за потврду болести и процену њене распрострањености. Током прегледа обавезно се врши биопсија из запаљенски измењених сегмената црева ради хистопатолошке анализе. Најранији микроскопски налаз је криптно запаљење, које може напредовати до формирања криптних апсцеса услед акумулације полиморфонуклеарних леукоцита (45). Лезије су обично фокалне, а даљи развој болести прати хиперплазија лимфоидних фоликула са перифокалним еритемом и појава афтоидних улцерација.

Како упала напредује, ове промене се продубљују у лонгитудиналне улцерације, а удружени едем ткива и дубоке фисуре дају слузници карактеристичан „калдрмаст“ изглед (45,53). У упаљеном ткиву нагомилавају се макрофаги и друге инфламаторне ћелије, што доводи до формирања неказеозних гранулома састављених од епителоидних и мултинуклеарних циновских ћелија (45). Поменути грануломи могу бити присутни у свим слојевима цревног зида, од слузнице до серозе. Према подацима из литературе, грануломи се јављају код приближно 50-60% оболелих (52).

1.1.5. Фармаколошка терапија инфламаторних болести црева

Терапијски приступ IBD започет је увођењем сулфасалазина (SSZ), лека чија је структура резултат хемијског повезивања две компоненте различитог деловања. Једну представља сулфапиридин, активни метаболит који је најчешће повезан са појавом нежељених ефеката, док другу чини 5-аминосалицилна киселина (5-ASA), носилац антиинфламаторног дејства (54,55). Деловање 5-ASA и SSZ заснива се на више различитих механизма. Један од њих је инхибиција метаболичких путева арахидонске киселине, чиме се умањује њена конверзија у медијаторе инфламације као што су простагландини и леукотриени. Поред тога, ове супстанце делују као „чистачи“ реактивних кисеоничких врста, чиме се смањује оксидациони стрес, и модификује активност леукоцита, при чему утичу и на синтезу различитих цитокина (56). Према неким хипотезама, популаран је и додатни, до сада мање истражен механизам који постулира да 5-ASA потенцијално подстиче развој регулаторних Т лимфоцита (Tregs) у дебелом цреву преко активације пута арил-хидрокарбонског рецептора, што затим иницира деловање TGF- β (57). Иако пацијенти углавном добро подnose већину облика 5-ASA, могу се јавити бројни нежељени ефекти, од благих као што су мучнина, абдоминални бол и главобоља, до озбиљних попут супресије коштане сржи, оштећења јетре и бубрега, због чега је неопходно пажљиво праћење функције органа пре и током терапије (58).

Након увођења првих лекова за третман IBD, као друга значајна терапијска група развијени су кортикостероиди, који су се показали ефикасним у контроли симптома и смањењу инфламаторног одговора (55). Дејство кортикостероида се одвија преко глукокортикоидног рецептора (GR) који се у цитоплазми налази везан за мултипротеински комплекс, а након везивања за хормон и промене конфигурације, GR се ослобађа и премешта у једро ћелије. Тамо се активирани GR везује за ДНК, чиме регулише експресију бројних гена, међу којима су и гени који кодирају проинфламаторне медијаторе и транскрипционе факторе као што су AP-1 и NF- κ B (59). Кортикостероиди се у лечењу IBD примењују у различитим облицима, при чему се локално-делујући препарати, као што су пене и клистири хидрокортизона или будесонида, користе се за третман инфламације ограничене на ректум и сигмоидни колон, док орални облици будесонида и

беклометазон дипропионата делују на инфламацију у колону или илеоцекалној регији код блажих до умерених облика болести. Системски кортикостероиди, попут преднизолона, хидрокортизона и метилпреднизолона, примењују се код умерених до тешких форми УС и СД, као и код акутних, тешких егзацербација када је потребна брза и снажна антиинфламаторна реакција (60). Иако ови лекови показују високу ефикасност у изазивању ремисије, њихова способност да ту ремисију одрже је ограничена, а примена је праћена бројним познатим нежељеним ефектима, међу којима је и повећан ризик од смртог исхода (61).

Код пацијената који не остварују адекватан терапијски одговор на лекове засноване на 5-ASA или код којих је развијена зависност од кортикостероида, односно отпорност на њихово дејство, у клиничкој пракси се препоручује примена конвенционалних имуномодулаторних агенаса. Из ове групе лекова најчешће се користе азатиоприн, 6-меркаптопурин и метотрексат (62). Иако ови агенси не показују значајан ефекат у индукцији ремисије, њихова ефикасност у одржавању постигнутог клиничког побољшања је добро позната у литератури. Препоручују се као терапија избора у случајевима када аминосалицилати и кортикостероиди не обезбеђују дугорочну контролу болести (63). Механизам деловања азатиоприна и 6-меркаптопурина се постиже посредством више имуносупресивних и цитотоксичних механизма, у које учествују њихови активни метаболити. Према наводима одређених студија, комплексност њиховог механизма дејства се огледа у:

- a. уградњи 6-тиогуанина у молекуле ДНК или РНК, што доводи до инхибиције репликације, репарације ДНК и синтезе протеина;
- b. деловању метаболита 6-тиоинозин 5'-монофосфата који блокира синтезу пурина *de novo*, чиме се компромитује процес репликације; и (3)
- c. индукцији апоптозе Т-лимфоцита посредством митохондријалног пута, активiranог 6-тиогуанозин 5'-трифосфатом (64).

Са друге стране, метотрексат утиче на синтезу нуклеинских киселина, чиме постиже токсичност у ћелијама које одликује брзи раст, што је била полазна основа за његову примену у онкологији. Међутим, чак и у дозама које су и до сто пута мање, метотрексат делује инхибиторно на деобу пролиферативних лимфоцита и неутрофила који су карактеристични за запаљенски одговор. Поред наведеног, овај имуномодулаторни лек показује и широк спектар додатних механизма, попут повећања интрацелуларне концентрације аденозина, утицаја на формирање реактивних кисеоничних врста, инхибиторног утицаја на сигнализацију NF-κB и повећања осетљивости ћелија на апоптоичне промене. Такође, метотрексат утиче на функцију ћелија које су кључне у имунопатогенези IBD (65).

Када је реч о биолошкој терапији, прекретницу у лечењу IBD је представљало увођење лекова усмерени ка блокади TNF, цитокина проинфламаторне природе. Увођење анти-TNF агенаса, 1998. године, довело је до значајног побољшања стопе постизања ремисије и процента одговора на терапију. Такође, допринело је и промени већ устаљених терапијских протокола. Агенси попут инфликсимаба и адалимумаба показали су високу ефикасност код умерено тешких и тешких облика CD (66). Заправо, први биолошки лек који је примењен у третману IBD је био инфликсимаб, који представља химерни имуноглобулин G1, подвргнут генетској модификацији. Свој терапијски ефекат инфликсимаб постиже активацијом система комплемента и таргетирањем ћелија које експримирају TNF- α на својој мембрани, што доприноси ефикасности у супримирању запаљенског одговора (66,67). Адалимумаб представља хумано рекомбинантно моноклонско антитело које одликује висока специфичност према TNF- α . Сprovedена клиничка испитивања су указала на његову ефикасност код CD, али и на способност да одржи ремисију и код CD и код UC (56). Са друге стране, цертолизумаб пегол представља хумани Fab' фрагмент моноклонског антитела који се налази у коњугованој форми са полиетилен гликолом. Поменута коњугација омогућава мању имуногеност и продужава полуживот лека у плазми. Клиничке студије су показале да цертолизумаб пегол може постићи клинички одговор од 40% у шестој недељи, при чему 62% пацијената задржава терапијски ефекат до 26. недеље, са ремисијом код 48% (68,69). Још један анти-TNF агенс је голimumаб, хумано моноклонско антитело, које одликује добар афинитет и мала имуногеност. Клиничке студије на пацијентима оболелим од UC су показале да је након примене голimumаба клинички одговор постигнут код 51% пацијената у шестој недељи, док је 47% пацијената одржало одговор до 54. недеље (70). Ремисија је постигнута код приближно једне петине испитаника (71).

1.1.6. Нефармаколошка терапија код инфламаторне болести црева

Модификација исхране код запаљенске болести црева представља важан приступ лечењу и контроли болести, обзиром да је познато да одређене промене у дијететском режиму могу позитивно утицати на трајање периода ремисије и смањење активности болести. Проблем лежи у чињеници да, до данас, нутритивне интервенције нису систематски анализиране, као да висок проценат (чак две трећине) пацијената самостално уводи ограничења у исхрани, без придржавања званичних клиничких смерница из области нефармаколошке терапије IBD, уз често ослањање на незваничне интернет сајтове и групе за подршку (72). Иако начин исхране представља фактор ризика за настанак IBD, различити нутритивни модалитети, од режима заснованих на ексклузивним формулама, до режима заснованих на примени целовите, минимално прерађене хране, могу утицати на ток запаљенских процеса, а последично и на ток болести. До данас,

истраживања нефармаколошке терапије код IBD предоминантно су усмерена на CD, а мање на утицај на прогресију болести код UC. Свакако, претпоставља се да адекватни дијететски режим, за разлику од фармаколошке терапије, може истовремено утицати на више различитих патофизиолошких механизма код IBD и унапредити ефекат лекова (73).

Када је реч о значају исхране код IBD, ефекат појединачне намирнице је тешко изоловати. Свакако, познато је да одређене групе намирница доприносе имунопатогенези IBD, примерно јер утичу на микрофлору црева и интегритет интестиналне баријере што води ка активацији ћелија имунског система, што је потврђено на примеру западњачког начина исхране. Поменути начин исхране одликује низак унос влакана и повећан унос рафинисаних шећера и засићених масних киселина, што погодује развоју IBD. Такође, исти ефекат на развој CD показан је на режимима исхране са повишеним уносом протеина и омега-6 масних киселина, док повишен унос влакана из воћа и поврћа, као и омега-3 масних киселина смањује ризик за развој IBD. Резултати студија које су испитивале утицај рафинисаних шећера и вештачких заслађивача су указале на позитивну корелацију са развојем IBD, док су литературни подаци о уносу угљених хидрата генерално, контрадикторни (74-76).

Код пацијената оболелих од IBD, чест је недостатак есенцијалних хранљивих материја, витамина и минерала, а механизам који проузрокује поменути дефицит, није у потпуности разјашњен. Поред повећаног губитка нутријената и њихове неадекватне апсорпције, потенцијални разлог дефицита су и повећане метаболичке потребе које одликују запаљенске процесе код IBD, нарочито код активне CD (77). Новији литературни подаци указују на важну улогу витамина D у развоју и прогресији IBD, претпостављајући његову инволвираност у модулацији имунског одговора, што је потврђено мета-анализом која је показала да суплементација витамином D, код пацијената оболелих од CD, смањује стопу рецидива болести код пацијената у ремисији (78). Недостатак витамина D је повезан са дисфункцијом урођеног имунског одговора, пре свега са аспекта негативног утицај на способност фагоцитних ћелија у процесу уништавања патогених микроорганизама (79). Како је функција Treg ћелија есенцијална у сузбијању запаљенских процеса код IBD, у поређењу са Th17 ћелијама које подстичу запаљенске процесе, са овог аспекта је кључна улога витамина A. Последње поменути витамин индукује Treg ћелије и смањује диференцијацију проинфламаторних Th17, чиме оправдава улогу важног нутритивног фактора код пацијената оболелих од IBD, а нарочито код пацијената са UC код којих је потврђена снижена концентрација ретиноида, која је била негативно повезана са активношћу болести (80). Одређени литературни налази су сугерисали на протективно дејство витамина A на митохондрије колона, посредством повећања експресије одређених транскрипционих фактора, што је важно са аспекта чињенице да се заустављањем митохондријалног дисања и сродних процеса долази до

некротичних промена који су асоцирани са развојем колитиса (81). Тиамин (витамин B1) је витамин који се ресорбује у јејунуму и илеуму, а његов недостатак може довести до симптома као што су исцрпљеност, губитак апетита и атрофија мишића, што негативно утиче на ток IBD. Додатно, примена високих доза може имати изражено антиинфламаторно деловање, што је важно са аспекта његове примене код IBD (82). Рибофлавин (витамин B2) представља неопходан нутритивни фактор за адекватно функционисање имунског система, а експерименталне студије показују да суплементација овим витамином може имати позитиван утицај на запаљенски процес и пропратне болне стимулусе, што оправдава његову примену у терапијском контексту IBD (83). Са друге стране, пиридоксин (витамин B6), ког одликује нижа концентрацију у серуму пацијената оболелих од IBD, регулише запаљенске процесе код IBD, док се његов дефицит повезује са повећаним ризиком за развој колоректалног карцинома (84). Недостатак цијанокобаламина (витамина B12) је чест код UC, као резултат поремећаја апсорпције услед инфламације дебелог црева анемије, или хируршког уклањања илеума. Досадашње студије су потврдиле да цијанокобаламин смањује интензитет запаљеног процеса, али и да има позитиван утицај на контролну акутних и хроничних болних стања (85).

Услед смањеног уноса, поремећене апсорпције, крварења из хронично инфламиране цревне слузокоже и повишеног нивоа хепцидина који отежава транспорт гвожђа у крвоток, код пацијената са IBD, анемија је чест пропратни ентитет. Лекови попут сулфалазина, метотрексата, тиопурина, као и велике хируршке ресекције могу додатно погоршати анемију, али и довести до дефицита и других витамина (витамина B12, фолне киселине и витамина D), што додатно отежава клиничку слику код пацијената са IBD (86). Услед описаног, суплементација гвожђем је неопходна терапијска интервенција код ових пацијената, а према смерницама Европске организације за Кронову болест и улцерозни колитис (енгл. *European Crohn's and Colitis Organisation-ECCO*), адекватан терапијски одговор подразумева пораст хемоглобина за више од 2 g/dL и повећање засићења трансферина изнад 30% у року од четири недеље. Одређени аутори наглашавају предност интравенске примене гвожђа, у поређењу са оралном применом, сходно бржем порасту концентрације гвожђа и заобилажењу гастроинтестиналног тракта, чиме се додатно не погоршава већ постојећи запаљенских процес (87). Значајне клиничке последице код пацијената са IBD има и дефицит магнезијума, како услед смањеног уноса, тако и повећаног губитка услед хроничне дијареје. Иако још увек није позната његова улога у патогенези IBD, његов дефицит проузрокује значајне клиничке последице. Дефицит магнезијума се повезује са поремећајима у ћелијској сигнализацији, процесима репарације ДНК и одржавању генома, што је неретко потцењени аспект у клиничкој пракси због указаног значаја адекватног нивоа магнезијума, захтева корекцију статуса магнезијума код пацијената са IBD (88,89).

Цревна микробиота има важну улогу у модулацији бројних процеса у организму домаћина, а бројна истраживања потврдила су њен позитиван утицај на смањење интензитета инфламаторних процеса, што указује на њен значај као потенцијалне терапијске мете код запаљенских болести (90). На основу досадашњих литературних сазнања развијени су различити терапијски приступи усмерени на модификацију цревне микробиоте код IBD, међу којима се најчешће примењују пребиотици, пробиотици, синбиотици и слично. Пребиотици су главни извор енергије за цревну микробиоту и могу повољно утицати на измену њеног састава. Истраживања на животињским моделима колитиса показала су предоминантно позитивне ефекте, док је број клиничких студија на људима ограничен. Клиничким студијама је обухваћено само неколико врста пребиотика, попут влакана која садрже фруктане, након чега је забележено смањење активности болести и побољшање инфламаторних маркера, уз јасно наглашавање потребе за прецизнијим дефинисањем појединачних пребиотика и смерница за њихову оптималну примену код IBD (91). Издваја се примена фруктолигосахарида и клијалог јечменог зрна, који су се показали као безбедни и потенцијално ефикасни додаци исхрани, пре свега за индукцију и одржавање ремисије код UC. Међутим, укупан ниво поузданости добијених доказа је и даље веома низак (91,92). Пробиотици, са друге стране, испољавају антимикробно деловање, имају имуномодулаторно деловање и могу активирати одређене ћелије имунског система, док друге процесе, попут пролиферације Т-лимфоцита супримирају. Примена пробиотика је скопчана са јачањем баријерне функције цревне слузокоже. Осим наведене примене, одређени експерименти су сугерисали на ефикасност примене пробиотичког ДНК молекула, која је била скопчана са позитивним ефектима код запаљенских болести (93).

1.2. Витамини

1.2.1. Витамин А

Витамин А је представник групе есенцијалних липосолубилних једињења, животињског и биљног порекла, која су структурно окарактерисана присуством незасићеног изопренског ланца, а све његове форме имају сличну молекулску структуру и обављају исте физиолошке функције у организму (94). Овај микронутријент је неопходан за оптимално функционисање различитих система, одржавање вида, регулацију диференцијације ћелија, очување интегритета епителних ткива, као и правилан рад имунолошког и репродуктивног система. Поседује важну улогу у синтези родопсина, фотосензитивног пигмента мрежњаче, који омогућава вид у условима слабог осветљења (95,96).

Витамин А утиче на развој и диференцијацију лимфоцита и интегритет слузокоже. Његов недостатак повећава подложност инфекцијама, нарочито код деце (97).

Основни молекул одговоран за процес вида је хромофор 11-*cis*-ретинал или његове блиске варијанте, који је ковалентно везан за специфичан опсин протеин посредством Шифове базе, када формира визуелни пигмент. Поменути пигменти припадају G-протеин повезаним рецепторима са седам трансмембранских домена, који су смештени у мембранама спољашњих сегмената фоторецептора (98).

Адекватна исхрана је неопходна за оптималан имунски одговор, обзиром да снабдева имунске ћелије кључним нутријентима за њихово функционисање. Међу њима, витамин А има посебан значај због своје способности да регулише имунолошке процесе (99). Ретиноична киселина модификује диференцијацију Т-лимфоцита, супримира развој Th1 и Th17 подтипова, а подстиче Th2 и регулаторне Treg ћелије кроз повећање експресије FOXP3 гена уз посредовање TGF- β сигнализације. Такође, утиче и на експресију интегрина $\alpha 4 \beta 7$ и рецептора CCR9 на Т и В лимфоцитима, омогућава њихову миграцију у цревне лимфне органе и стимулише продукцију IgA антитела у оквиру мукозног имунитета (100). Поред тога, витамин А стимулише раст и активацију Т и В ћелија кроз деловање цитокина као што су IL-2 и IL-10, док његов недостатак умањује Th2-зависне одговоре антитела (IgG, IgA), нарочито на протеинске антигене које препознају Т-ћелије (101).

Биолошке улоге витамина А обухватају и одржавање стабилности ћелијских мембрана и очување структуре и функције епителних ћелија (14). Поред добро познатих нуклеарних механизма деловања, *all-trans* ретиноична киселина има и екстрануклеарне функције, доводи до активације протеинских киназа, интеракције са ензимима попут cAMP-киназе и рибонуклеотид редуктазе, регулације хомеостазе костију и остварује утицај на метаболизам витамина D, Е и К. На тај начин, она може утицати на апсорпцију калцијума и на формирање и чврстину коштаног ткива, али и модификовати токсичност витамина D (94).

Клиничка слика хиповитаминозе витамина А зависи од животног доба и тежине дефицита, при чему су најосетљивије групе новорођенчад и деца предшколског узраста, обзиром да на рођењу имају ограничене резерве овог витамина, а током раста им се потребе значајно повећавају. Иако дефицит витамина А захвата сва ткива, изражено се манифестује на кожу и орган вида. На кожи се јављају генерализована сувоћа (ксероза) и фоликуларна хиперкератоза, услед чега кожа постаје храпава, сува и склона љуштењу. Офталмолошке промене обухватају изражену сувоћу ока (ксерофталмију), ксерозу коњунктиве и рожњаче, појаву Битоових мрља и ноћно слепило, које представља један од првих симптома (102,103). Поред тога, хиповитаминоза витамина А

нарушава функцију имунског система, што се манифестује смањеном активношћу неутрофила, инхибицијом функције и броја NK ћелија, поремећеном фагоцитозом макрофага, као и утицајем на раст и диференцијацију В лимфоцита, чиме се повећава склоност ка инфекцијама (104).

1.2.1. Витамин D

Витамин D се јавља у облику ергокалциферола (D2) и холекалциферола (D3). Ергокалциферол се уноси у организам конзумацијом намирница биљног порекла и гљива, док се холекалциферол уноси конзумацијом намирница животињског порекла или синтезом у кожи, из 7-дехидрохолестерола, под утицајем ултраљубичастог зрачења типа В. Међутим, ефикасна ендогена продукција витамина D се врши само у случају када угао сунчевих зрака прелази 45°. Стога, не зачуђује чињеница да становници северне хемисфере у зимском периоду најчешће немају довољну синтезу путем коже (105,106).

Иако је у неактивном облику биолошки инертан, витамин D се у организму претвара у калцитриол који регулише равнотежу калцијума и фосфата. Последишно, он обезбеђује развој и одржава интегритет коштаног система (107). Калцитриол је инволвиран и у процесе као што је модулација пролиферације и диференцијације ћелија, индукција апоптозе, али и имуносупресивно и антипролиферативно деловање. Присуство рецептора за витамин D (VDR) многим ткивима, чак и у оним која нису у директној корелацији са метаболизмом минерала, али и постојање специфичних VDRE секвенци у бројним генима, указује да витамин D може имати важну улогу у превенцији и лечењу малигних, запаљенских и кардиоваскуларних болести, као и одређених инфекција (107,108).

Витамин D испољава значајан утицај на имунски систем. Његов имуномодулаторни ефекат огледа се у индукцији диференцијације моноцита у макрофаге, убрзању фагоцитозе и повећању продукције лизозомских ензима. Са друге стране, витамин D смањује продукцију IL-2, а повећава лучење IL-10, што доводи до модулације инфламаторног одговора и преваге антиинфламаторних процеса. Поред наведеног, показује и антитуморско дејство, стимулишући ћелијску диференцијацију и апоптозу неопластичних ћелија. Ипак, са аспекта запаљенских болести његов имуномодулаторни ефекат представља један од најзначајнијих механизма (Табела 1) (109).

Табела 1. Биолошки ефекти витамина D

Утицај	Механизам
Хомеостаза калцијума и фосфора	Повећана интестинална апсорпција калцијума и синтеза интестиналног калцијумског транспортера
	Повећана интестинална апсорпција фосфора
	Повећана ренална реапсорпција калцијума и фосфора
	Индукција диференцијације зрихих остеобласта из прекурсора
	Стимулација ресорпције костију
Имуномодулаторни ефекти	Индукција диференцијације моноцита у макрофаге
	Повећана стопа фагоцитозе
	Повећана продукција лизозомских ензима
	Смањена продукција IL-2
	Повећана продукција IL-10
Антитуморски ефекат	Индукција ћелијске диференцијације
	Повећана апоптоза туморских ћелија
Кардиоваскуларни ефекат	Смањење активности плазма ренина и нивоа ангиотензина II

Најпоузданији биомаркер статуса витамина D је концентрација 25(OH)D у серуму. Вредности испод 75 nmol/L (30 ng/mL) указују на недостатак, док се нивои испод 25-30 nmol/L (10-12 ng/mL) сматрају тешким дефицитом (110). Услед недостатка овог витамина, долази до смањења апсорпције калцијума и фосфора у цревима, смањења нивоа калцијума у крви, стимулисања лучења паратироидног хормона и развоја секундарног хиперпаратироидизма. Последишно, повишени нивои паратиреоидног хормона стимулишу активност остеокласта, што доводи до разградње коштаног ткива, истањивања и повећане порозности кортикалне кости. Стога, у одраслом добу, као резултат дефицита витамина D, настају остеомалација и остеопороза, а код деце, предоминантно, рахитис (111). Како витамин D регулише експресију гена који кодирају

синтезу цитокина, при чему смањују продукцију проинфламаторних и подстичу продукцију и активност антиинфламаторних цитокина, његов дефицит доводи до појачане инфламаторне реакције и нарушене диференцијације имунских ћелија (112).

1.2.3. Витамини В групе

Витамини В групе представљају органска једињења растворљива у води, која делују као кофактори широког спектра ензимских реакција. Бар један витамин из ове групе, учествује у свакој реакцији која има као циљ производњу ћелијске енергије, било да је то митохондријски циклус или аеробно ћелијско дисање (113). Процеси попут синтезе неуротрансмитера, адекватно функционисање имунског система, метаболизам монохидратних једињења, ћелијска сигнализација и синтеза нуклеинских киселина, захтевају присуство витамина В групе, како би се несметано одвијали (114).

Када је реч о тиамину (В1), у облику тиамин-пирофосфата представља кофактор више ензима који учествују у метаболизму угљених хидрата и разгранатих аминокиселина. Такође, важан је и за формирање мијелинске овојнице која омогућава адекватан пренос нервних импулса, затим за синтезу прекурсора нуклеотида и градивних јединица ДНК и РНК. Поред наведеног, тиамин учествује у биосинтези ацетилхолина. Важан је и са аспекта антиоксидационе заштите ћелија (115). Са аспекта рибофлавина (витамин В2), флавопротеини који као кофакторе садрже флавин-аденин-динуклеотид и флавин-мононуклеотид учествују у синтези коензима А, коензима Q10, хем, пиридоксал-5-фосфата и тироидних хормона. Њихова улога се огледа у хормонској регулацији, као и у метаболичкој конверзији витамина, док генетске абнормалности флавоензима могу довести до развоја системских обољења са тешким клиничким исходима (116). Ниацин (витамин В3), као прекурсор коензима никотинамид-аденин-динуклеотида и никотинамид-аденин-динуклеотид фосфата, представља витамин који је неопходан у процесима ћелијске комуникације, метаболизма енергије и регулације ензимске активности. Показује три основне функције у хуманом организму и то:

- ✚ Функција кофактора у редокс реакцијама;
- ✚ Улога супстрата за ензиме који користе искључиво оксидовани облик NAD^+ у реакцијама преноса ADP-рибозе;
- ✚ Функција лиганда пуринских рецептора, при чему NAD^+ делује као сигнални молекул (117).

Са друге стране, пантотенска киселина (витамин В5) учествује у синтези коензима А (CoA) који је есенцијалан кофактор у реакцијама метаболизма макронутријената и за продукцију

различитих ацилованих деривата, као што су ацетил-СоА, сукцинил-СоА и др. Последње поменути молекули регулишу метаболичке реакције, експресију гена, продукцију ацетилхолина, масних и жучних киселина и холестерола (118). Пиридоксин (витамин В6) је неопходан за метаболизам сфингозин-фосфата и катаболизам триптофана. Такође, регулише и дејство транскрипционог фактора NF-κB, док новија истраживања сугеришу да пиридоксин остварује антиинфламаторни ефекат посредством утицаја на активност инфламазома (сензорни протеин NLRP3). Поред наведених улога у хуманом организму, пиридоксал-5'-фосфат остварује и одређене кардиоваскуларне ефекте, регулишући коагулацију крви, агрегацију тромбоцита и крвни притисак преко ренин-ангиотензин-алдостерон система (119,120).

Фолна киселина и витамин В12 имају кључну улогу у стварању и сазревању црвених и белих крвних ћелија. Последње поменути витамини делују као кофактори у бројним метаболичким процесима који се називају „једноугљенични” метаболизам, а функција обухвата следеће процесе:

- ✚ синтезу, стабилност и репарацију ДНК,
- ✚ претварање хомоцистеина у метионин,
- ✚ конверзију 5-метил тетрахидрофолне киселине (5-MTHF) у тетрахидрофолну киселину (THF),
- ✚ стварање S-аденозил метионина (SAM),
- ✚ као и учешће у процесима метилације, деметилације и реметилације.

Модификација ДНК молекула посредством метилације важна је за правилан развој и затварање неуроналне цеви у мозгу и кичменој мождини, али и других структура у организму у одговарајућем тренутку (121,122). Недостатак фолне киселине је узрок геномске хипометилације и утиче на регулацију експресије гена. Метилација цитозина у ДНК секвенци поседује значај у контроли транскрипције гена, нарочито са аспекта супресије одређених гена. Стога, смањени нивои метилације у промоторским регионима, који настају услед дефицита фолне киселине, могу активирати протоонкогене и тиме подстаћи туморогенезу, док повећана метилација може довести до инаktivације промоторских региона супресорских гена, чија је физиолошка функција спречавање развоја тумора (123). Симптоми дефицита витамина В групе, приказани су у Табели 2.

Табела 2. Симптоми дефицита витамина В групе (124)

Витамин	Симптоми дефицита	Неуролошки симптоми
---------	-------------------	---------------------

дефицита

Тиамин (B1)	Благи дефицит тиамина карактерише се појавом умора, губитка апетита (анорексије) и смањене способности организма да адекватно реагује на стрес. Уколико дође до тежег недостатка овог витамина, могу се развити озбиљна клиничка стања као што су бери-бери, ендокардитис, аритмије и чак изненадна смрт.	Благи недостатак тиамина може се испољити кроз раздражљивост, поремећај сна, периферну неуропатију и конфузију. У тежим случајевима, дефицит овог витамина доводи до развоја Вернике-Корсаковог синдрома.
Рибофлавин (B2)	Дефицит рибофлавина манифестује се упалом слузокоже усне дупље (стоматитис), запаљењем и пуцањем усана (хеилитис), упалом језика (глоситис), променама на кожи у виду дерматитиса, иритацијом очију, појавом катаракте и развојем анемије	Неуролошке манифестације недостатка рибофлавина обухватају осећај умора, појаву мигрене и промене личности
Ниацин (B3)	Дефицит ниацина доводи до појаве пелагре, која се одликује дерматитисом, фотодерматитисом, осећајем печења и трзања у екстремитетима, као и дијарејом	Неуролошки симптоми укључују депресију, анксиозност, губитак памћења и психотичне симптоме
Пантотенска киселина (B5)	Недостатак пантотенске киселине може изазвати дијареју, утрнулост, осећај печења и појаву дерматитиса.	Неуролошке манифестације укључују енцефалопатију, демијелинацију, несаницу и промене у понашању,
Пиридоксин, пиридоксал, пиридоксамин (B6)	Недостатак B6 може довести до развоја анемије.	Неуролошки симптоми укључују когнитивно

		оштећење, раздражљивост, депресију, периферну неуропатију и појаву конвулзија
Биотин (B7)	Дефицит биотина манифестује се појавом дерматитиса и осећаја пецкања у екстремитетима	Неуролошки симптоми обухватају депресију, летаргију и нападе
Фолна киселина (B9)	Недостатак фолне киселине доводи до појаве мегалобластне анемије, периферне неуропатије и лезија кичмене мождине	Неуролошки симптоми дефицита фолне киселине укључују промене понашања, афективне поремећаје, психозу и деменцију
Кобаламин (B12)	Као код дефицита фолне киселине	Као код дефицита фолне киселине

1.3. Минерали

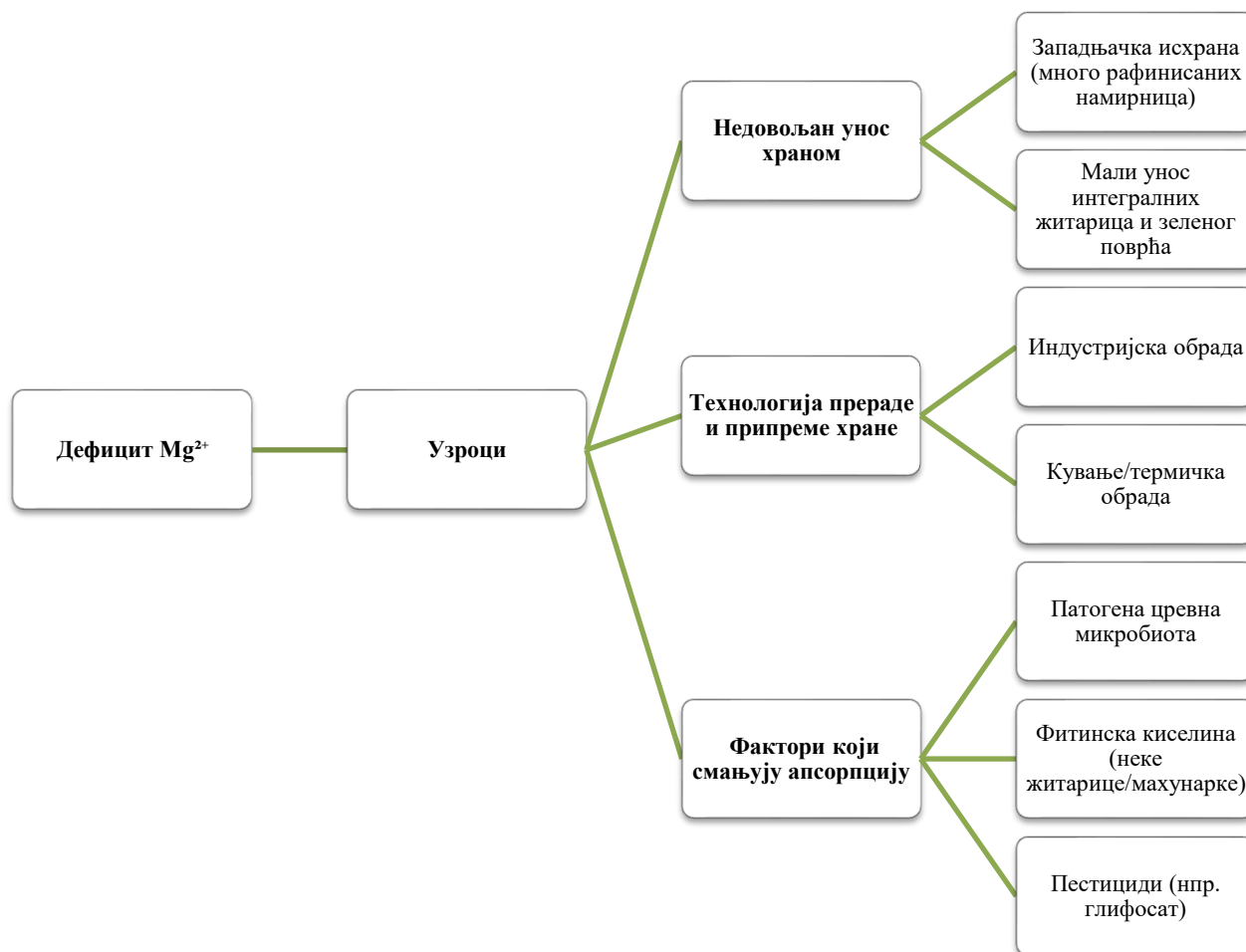
1.3.1. Магнезијум

Магнезијум (Mg^{2+}) представља један од есенцијалних минерала у људском организму, са изузетно широким спектром биолошких улога. Као кофактор више од 300 ензима, магнезијум омогућава правилно одвијање бројних метаболичких и физиолошких процеса (125). Нарочито је значајан у регулацији мишићне контракције, преносу нервних импулса између нерава и мишића, контроли нивоа глукозе у крви, функцији срчаног мишића и одржавању стабилног артеријског притиска. Осим наведених функција, магнезијум је неопходан у процесу производње ћелијске енергије, јер учествује у реакцијама синтезе аденозин трифосфата (АТП), затим у активном транспорту јона преко ћелијских мембрана, што утиче на електролитички баланс и правилно функционисање ћелија. Поред наведеног, магнезијум је укључен у синтезу нуклеинских киселина, те је неопходан за раст, деобу и репарацију ћелија. Магнезијум је неопходан и у развоју и минерализацији костију (126, 127). Адекватан унос магнезијума повезује се са смањеним ризиком од развоја запаљенских процеса у организму, а такође може имати позитиван утицај на здравље црева. Његово присуство подстиче раст корисних бактерија у цревној микрофлори, чиме доприноси одржавању дигестивне равнотеже и општем побољшању гастроинтестиналне функције (128).

Садржај магнезијума у организму регулише се преко три основна механизма:

-  апсорпцијом у цревима,
-  реабсорпцијом или излучивањем путем бубрега и
-  разменом магнезијума из телесних резерви (кости).

У физиолошким условима, концентрација Mg^{2+} одржава се у уском опсегу, што се постиже захваљујући уравнотеженој интеракцији између цревне апсорпције и бубрежне елиминације (129). Клиничке манифестације дефицита магнезијума обухватају различите органске системе. Најчешће се јављају мишићни симптоми, као што су грчеви, слабост и умор, док у оквиру кардиоваскуларног система, дефицит магнезијума може довести до развоја аритмија и повишеног крвног притиска. Такође, недовољан унос и смањена биорасположивост Mg^{2+} могу бити повезани са повећаним ризиком од настанка дијабетеса типа 2 и остеопорозе. Уопштено говорећи, хронични недостатак магнезијума може се сматрати значајним општим фактором ризика за развој хроничних болести (128). Узроци дефицита Mg^{2+} су приказани на Слици 1.



Слика 1. Схематски приказ потенцијалних узрока дефицита Mg^{2+}

1.3.2. Гвожђе

Гвожђе је један од најважнијих есенцијалних микроелемената и неопходан је за ћелијску функцију, производњу енергије и метаболизам (130-132). Највећи део укупног гвожђа у организму налази се у хемоглобину, где остварује улогу у транспорту кисеоника кроз организм, док мањи удео гвожђа учествују у складиштењу кисеоника у миоглобину, као и у енергетском метаболизму путем цитохрома и других ензима (131). Као саставни део различитих протеина, гвожђе је инкорпорирано у протеине који садрже хем (хемоглобин, миоглобин, цитохроми, мијелопероксидаза, синтазе азот-оксида), у комплексе гвожђе-сумпор (респираторни комплекси, ДНК примаза, митохондријална аконитаза), али и у друге функционалне групе. Последице, гвожђе учествује у митохондријалној респирацији, репликацији и репарацији нуклеинских киселина, метаболизму, имунолошкој одбрани и сигнализацији (133).

У физиолошким условима гвожђе постоји у различитим оксидационим стањима. Фери (III) гвожђе је стабилно али слабо растворљиво, па се везује за транспортне протеине као што је трансферин, који обезбеђује његову биорасположивост и транспорт у редокс-инактивном облику. Супротно томе, феро (II) гвожђе је растворљиво у води и врло реактивно, па у вишку подстиче настанак реактивних врста кисеоника путем *Fenton*-ове реакције, што доводи до оштећења ћелија, њихове смрти и отказа органа, пре свега јетре, срца, панкреаса, штитасте жлезде и централног нервног система (134). Иако је гвожђе неопходно за виталне биолошке процесе, и дефицит и вишак могу имати озбиљне последице. Недостатак гвожђа доводи до поремећаја у транспорту кисеоника, оштећења синтезе ДНК, нарушавања производње енергије и развоја анемије, док хронични недостатак повећава ризик за кардиоваскуларне и метаболичке болести (130,132). Са друге стране, вишак гвожђа може бити последица генетских мутација, неправилног уноса храном, честих трансфузија, парентералне суплементације или поремећаја апсорпције, што доводи до токсичних ефеката и системских компликација (132).

Анемија хроничних болести је нормохромног и нормоцитног типа и одликује је повећана концентрација ускладиштеног феритина, уз смањену укупну количину гвожђа у организму. Запаљенска стања доводе до појачаног ослобађања цитокина, нарочито IL-6, који стимулише синтезу хепцидина у јетри. Хепцидин, затим, доводи до разградње феропортина, чиме се смањује апсорпција гвожђа у цревима и ограничава његово ослобађање из макрофага. Последично, гвожђе се задржава у ћелијама и депонује у облику феритина, што представља једну од кључних патофизиолошких карактеристика ове врсте анемије. Са друге стране, анемија услед недостатка гвожђа најчешће има хипохромни и микроцитни карактер. Она настаје као последица губитка крви (најчешће услед трауме или гастроинтестиналних лезија), недовољног уноса гвожђа храном или смањене цревне апсорпције (135,136).

1.4. Пребиотици

Појам пребиотика први пут је уведен 1995. године од стране *Gibson*-а и *Roberfroid*-а, који су их дефинисали као „*недигестивни прехранбени састојак који повољно утиче на домаћина селективним стимулисањем раста и/или активности једног или ограниченог броја бактерија у колону, чиме се побољшава здравље домаћина*“ (137). Накнадно су предложене ревидиране дефиниције које проширују и прилагођавају појам пребиотика савременим сазнањима. *Bird* и сарадници су истакли да пребиотици представљају „*недигестивне дијеталне угљене хидрате*“ који се ферментишу деловањем колонијалних бактерија, при чему настају краткотанчане масне киселине као крајњи производи (138). Са друге стране, *Bindels* и сарадници нагласили су да

селективност и специфичност не треба сматрати неопходним критеријумима за дефинисање пребиотика (139).

У оквиру истраживања пребиотика испитиван је велики број једињења како би се утврдиле њихове биолошке улоге. Најпознатији и најчешће коришћени су фрукто-олигосахариди (FOS), галакто-олигосахариди (GOS) и транс-галакто-олигосахариди (TOS). Њихова ферментација од стране цревне микробиоте доводи до стварања кратколанчаних масних киселина (енгл. *Short-Chain Fatty Acids* - SCFA), и то млечне, бутерне и пропионске киселине, које остварују бројне физиолошке ефекте. Показано је да пропионати могу утицати на Th2 ћелије у дисајним путевима, као и макрофаге и дендритске ћелије у коштаној сржи (140). Такође, SCFA доводе до снижења pH вредности у дебелом цреву, чиме се ствара неповољна средина за патогене микроорганизме, док пептидогликан, продукт ферментације, делује као стимулатор урођеног имунитета и појачава одбрану организма од инфекција. Врста ферментационих производа зависи како од структуре самих пребиотика, тако и од састава цревне микробиоте (141,142). Генерално говорећи, утицај пребиотика на здравље човека посредован је преко продуката њихове разградње, те, на пример, бутерат има кључну улогу у развоју и одржавању цревног епитела. Пошто SCFA могу дифундовати у крвоток преко ентероцита, ефекти пребиотика нису ограничени само на гастроинтестинални тракт, већ могу да се испоље и у удаљеним органима (142).

Улога одређеног типа пребиотика приказана је у Табели 3 (143).

Табела 3. Тип и улога пребиотика

Тип пребиотика	Улога
Фруктоолигосахариди	Побољшава апсорпцију минерала
	Снижава ниво триглицерида
	Јача имунски систем
	Инхибира патогене микроорганизме
	Спречава развој карцинома и регулише дијабетес
Галактоолигосахариди	Повећава бифидогено деловање
Ксилолигосахариди	Нема канцерогено дејство
	позитивно утиче на цревну флору
Сојину олигосахариди	Повећава ниво IgG
	Модулира телесну тежину и имунски систем
Изомалтоолигосахариди	Побољшава гастроинтестиналну флору
Фруктани	Модулира физиологију црева у циљу заштите од патогена
	Нормализује ниво глукозе
Гуар гума	Побољшава ниво холестерола и гликемију
Пектиноолигосахариди	Има антиинфламаторно дејство

1.5. Пробиотици

Пробиотици, било у облику додатака исхрани или као састојци намирница, представљају један од најзначајнијих елемената у оквиру концепта функционалне хране. Најчешће се користе сојеви из група *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* који учествују у детоксикацији ксенобиотика и загађивача из животне средине, као и у биотрансформацији микотоксина који се могу наћи у намирницама. Поред тога, пробиотици синтетишу поједине есенцијалне витамине, као што су витамин К, рибофлавин и фолна киселина, а у дебелом цреву разграђују несаварљива влакна путем ферментације и тако доприносе правилном функционисању дигестивног система и одржавању здраве цревне микробиоте (144,145). Да би се одређена намирница сматрала пробиотиком, неопходно је да садржи најмање 10^6 CFU/g (колонија-формирајућих јединица по граму) пробиотичких микроорганизма. За постизање бенефита на здравље, препоручује се дневни унос у распону од 10^7 до 10^9 CFU. Поред тога, познато је да врста, односно сој

пробиотичког микроорганизма који производ садржи, одређује и количину која је потребна за конзумирање како би се постигао оптималан терапијски и физиолошки ефекат (146). Међу најчешће коришћеним пробиотичким микроорганизмима убрајају се *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*, различите врсте *Bifidobacterium*, као и одређени сојеви *Lactobacillus casei* и *Lactobacillus acidophilus*-групе. Поред њих, у пракси се примењују и *Bacillus coagulans*, сој *Escherichia coli* Nissle 1917, одређене врсте ентерокока, нарочито *Enterococcus faecium* SF68, као и *Saccharomyces boulardii* (147).

Литературно доступни подаци све више препознају пробиотику као значајне фактори у очувању општег здравља човека, обзиром да бенефити њихове примене обухватају скоро цео организам, а не само поједине системе органа. Најпознатији ефекат односи се на гастроинтестинални тракт, јер пробиотици побољшавају варење и смањују ниво холестерола. Поред тога, њихова примена је потврђена у лечењу различитих облика дијареје, као што су дијареја изазвана антибиотикима, путничка дијареја или дијареја повезана са инфекцијом ротавирусом код деце. Значајна улога пробиотика огледа се и у превенцији инфламаторних болести црева, као и у ублажавању симптома синдрома иритабилног црева, чији је етиопатогенетски механизам и даље недовољно разјашњен. Пробиотици јачају имунски одговор, нарочито у условима алергијских реакција, и могу ограничити прекомерно размножавање патогених микроорганизама. Посебно је истакнута улога *Bifidobacterium* сојева који производе глутамин, једињење од суштинског значаја за очување интегритета цревне слузокоже и јачање њене баријерне функције (148,149).

Када је реч о утицају на имунски систем, бројна истраживања показала су да пробиотици имају значајан утицај на одбрамбене механизме цревне слузокоже домаћина, који се огледа у спречавању штетних ефеката патогених бактерија или производњом бактериоцидних супстанци или конкуренцијом са патогенима и њиховим токсинима за место везивања на епителу црева. У циљу очувања хомеостазе цревног епитела, пробиотици подстичу опстанак епителних ћелија, јачају баријерну функцију цревне слузокоже и стимулишу заштитне одговоре епителних ћелија. Истиче се њихова способност модулације имунског система, а утврђено је да пробиотици могу да појачају урођени имунитет и утичу на регулацију инфламације изазване патогенима, и то преко сигналних путева који су контролисани *toll-like* рецепторима (150).

Безбедност пробиотика изазива одређене недоумице које се односе на сојеве, квалитет производа и начин примене. Основ за процену безбедности је секвенцирање целог генома, што омогућава идентификацију соја, праћење током производње и проверу постојања гена који су повезани са токсичношћу, патогеношћу или резистенцијом на антибиотике. Истакнут је ризик да

се гени за антибиотску резистенцију могу пренети на патогене или друге микроорганизме, иако се још увек процењује колика је реална опасност по јавно здравље. Поред геномских анализа, спроводе се и фенотипска тестирања. Код формулације пробиотичких производа кључно је обезбедити чистоћу, количину живих микроорганизама и одсуство непожељних микроба или алергена јер могу представљати ризик, нарочито за осетљиве групе пацијената (151).

2. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

Циљ истраживања је заснован на систематизацији и анализи најновијих сазнања из релевантних студија о ефектима исхране и суплементације на ток инфламаторних болести црева и могуће терапијске и њихове превентивне улоге код оболелих пацијената.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Сврха овог прегледа литературе је да прикаже најновије налазе у вези са улогом исхране и суплементације код запаљенских болести црева. Извршена је систематска претрага релевантне литературе у електронским базама података *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase*, *Medline* и *Scopus*. За претрагу су коришћени следећи кључни појмови: “*Inflammatory Bowel Disease*”, “*Crohn’s disease*”, “*Ulcerative colitis*”, “*Nutritional therapy*”, “*Dietary supplements*”, “*Probiotics*”, “*Prebiotics*”, “*Dietary patterns*”. У анализу су укључени радови који су испуњавали следеће критеријуме: јасно описани модалитети исхране или суплементације у превенцији и лечењу запаљенских болести црева; приказани исходи или ефекти примене одговарајућих нутритивних интервенција; радови објављени у последњих 15 година (јануар 2010 - август 2025); радови написани на енглеском језику; доступност целог текста.

4. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

Исхрана се сматра важним фактором који може имати значајну улогу у настанку и тежини клиничке слике запаљенских болести црева. Одређени нутритивни обрасци могу погоршати инфламаторне процесе у гастроинтестиналном тракту, што се дешава путем више механизма и то нарушавањем регулације имунског система, повећањем пропустљивости цревне баријере, променом у структури и функцији мукозног слоја, као и подстицањем микробиолошке дисбиозе. Управо због тога, модификација исхране представља терапијски приступ у превенцији и лечењу инфламаторних болести црева (152).

Западњачки начин исхране (енгл. *Western diet*) обилује мастима и доводи се у везу са повећаним ризиком од гојазности. Гојазност представља фактор ризика који може погоршати ток запаљенских болести црева. Експериментална истраживања на животињским моделима показала су да исхрана са високим уделом масти доводи до јачег испољавања колитиса, праћеног инфламацијом мезентеријалног масног ткива и повишеним нивоом лептина. Поред тога, оваква исхрана може повећати пропустљивост цревне баријере и изазвати промене у саставу микробиоте које подстичу инфламацију. Са друге стране, унос омега-3 полинезасићених масних киселина могао би имати протективну улогу и допринети превенцији или ублажавању колитиса (153). Заправо, исхрана богата мастима и шећером доводи до дисбиозе цревне микробиоте, а такав нутритивни образац је код мишева условио повећану заступљеност врста *Bacteroides spp.* и *Ruminococcus torques*, фаворизујући околности које повећавају ризик за развој IBD (154). Поред наведеног, унос линолне киселине, која припада групи n-6 полинезасићених масних киселина, повезује се са повећаним ризиком за развој UC. Насупрот томе, висок унос n-3 полинезасићених масних киселина показује протективни ефекат и повезује се са смањеном учесталошћу UC (155).

Резултати једне мета-анализе указују да одређени обрасци исхране значајно утичу на ризик од настанка IBD. Висок унос влакана и минимално прерађене хране показује заштитни ефекат, док је прекомерна конзумација шећера, масти, црвеног и прерађеног меса повезана са повећаном учесталошћу како CD, тако и UC. Конзумација брзе храна, такође, носи значајан ризик, нарочито у европским и популацијама Аустралије. Са друге стране дијететска влакна могу имати протективну улогу, док за намирнице као што су јаја, риба, алкохол и полинезасићене масне киселине није утврђена доследна повезаност са ризиком од IBD (156).

4.1. Ентерална исхрана

Ентерална исхрана (EN) представља безбедну и минимално инвазивну терапију која се већ дуго примењује у лечењу IBD. Један од облика је ексклузивна ентерална исхрана (EEN), која подразумева потпуни унос течних формула без конзумирања чврсте хране у периоду од 6 до 8 недеља. Описани приступ се сматра пожељнијим у односу на тоталну парентералну исхрану (TPN) код особа које имају очувану функцију гастроинтестиналног тракта (157). Поред тога, постоји и делимична ентерална исхрана (PEN), у којој се 35-50% уобичајеног дневног уноса хране замењује ентералним формулама. Састав EN формула одређује се према извору азота, односно аминокиселинама или протеинским компонентама које садрже (158). На основу тога, ове формуле се деле на:

-  елементарне (засноване на аминокиселинама),
-  полueleментарне (са олигопептидима) и
-  полимерне (на бази целих протеина).

EN је показала способност да супримира бројне факторе инфламаторних процеса код CD. Клиничка испитивања са ексклузивном EN забележила су смањење мукозне инфламације, што је било праћено смањењем нивоа проинфламаторних цитокина (IL-1 β , IL-1 α , IL-6, IL-8 и TNF- α) и променама у експресији микроРНК. Поред тога, након терапије EN уочене су значајне измене у саставу цревне микробиоте код пацијената са CD (159).

Sharma и сарадници спровели су ретроспективну студију у Индији на 31 одраслом пацијенту са CD, који су лечени EEN у трајању од 2-6 недеља. Након 4 и 8 недеља забележено је значајно смањење CDAI (енгл. *Crohn's Disease Activity Index*) вредности, уз клинички одговор код 37,3% пацијената након 4 недеље и чак 80,4% након 8 недеља. EEN је показала ефикасност код свих фенотипова болести (B1, B2, B3), без значајних разлика између полимерних и полueleментарних формула. Аутори су закључили да је EEN делотворна стратегија у лечењу одраслих са CD, а почетна активност болести представља кључни предиктор одговора на терапију (160). Затим, *Nardone et al.*, спровели су ретроспективну опсервациону студију на 30 одраслих пацијената са CD који су изгубили одговор на биолошку терапију, са циљем да испитају ефикасност PEN у комбинацији са биолошким лековима. Након 24 недеље, клиничка ремисија без стероида остварена је код 64,3% пацијената у PEN групи, у односу на 25% у групи која је добијала само биолошку терапију. Трансмурални одговор такође је био значајно чешћи код PEN групе (64,9% према 25%), праћен повећањем нивоа албумина и мањом потребом за променом терапије, при чему су аутори закључили да PEN, као додатак биолошкој терапији, може побољшати исход лечења и нутритивни статус код пацијената са CD (161). У проспективној студији спроведеној код

деце са активном CD упоређивани су анти-TNF, EEN и PEN. Клинички одговор је постигнут код 88% пацијената лечених EEN и 84% пацијената у анти-TNF групи, док је у PEN групи забележен знатно нижи проценат одговора (64%). Поред тога, нормализација фекалног калпротектина била је значајно ређа код PEN групе (14%) у односу на EEN (45%) и анти-TNF групу (62%) (162). *Yun Feng* и сарадници су 2013. године упоредили ефекте EEN и EN исхране у комбинацији са оралном дијетом. Студија је показала значајне разлике између група, иако су биохемијски параметри били веома слични. Пацијенти који су уз ентералну исхрану конзумирали и оралну храну пријавили су већи субјективни осећај добробити у односу на оне пацијенте код којих то није био случај, што указује на значај квалитета живота као важног клиничког исхода (163).

4.2. Специфична угљенохидратна дијета (SCD)

Специфична угљенохидратна дијета (енгл. *Specific carbohydrate diet* - SCD) први пут је уведена 1920-их година као терапијски приступ код целијакије. Основни принцип дијете заснива се на конзумирању једноставних угљених хидрата који се налазе у воћу, меду, јогурту, поврћу и орашастим плодовима. Са друге стране, житарице и скробне намирнице попут пшенице, пиринча, кукуруза и кромпира нису дозвољене (164). Овај начин исхране постулира да недовољно сварљиви сложени угљени хидрати остају неапсорбовани у цревима, где подлежу ферментацији у колону. Као последица тог процеса настају киселине и инфламаторни метаболити који могу погоршати дијареју и поспешити бактеријски дисбаланс. У складу са тим, SCD дозвољава унос протеина из меса, живине, рибе и природних сирева без лактозе, док се индустријски прерађено месо и већина млечних производа искључују. Препоручују се свеже воће и поврће, као и одређене махунарке, попут претходно потопљеног пасуља и сочива. Фокус овог режима исхране ставља се на квалитет намирница и елиминацију индустријски прерађене хране, нарочито оне која садржи сахарозу. Ипак, потешкоће у придржавању ове дијете су бројне и укључују ограничену доступност готових намирница и потребу за чешћом кућном припремом оброка, па се често поставља питање дугорочне изводљивости и поузданости придржавања SCD (165,166).

Burgis и сарадници показали су да је примена SCD код педијатријских пацијената са CD повезана са побољшањем лабораторијских параметара (хематокрит, албумин, ESR) и порастом тежине и висине детета током периода строгог придржавања дијете. Међутим, увођење слободнијег режима исхране доводило је до благог губитка у тежини (167). Такође, *Obih* и сарадници анализирали су утицај SCD у педијатријској популацији са CD и UC. Резултати су показали значајно смањење активности болести у периоду од неколико месеци, чиме се закључује да испитивани нутритивни приступ може бити интегрисан у клиничку праксу, нарочито код пацијената са некомплицованим фенотиповима болести (168). *Suskind* и сарадници спровели су

ретроспективну анализу седморо деце са CD који су лечени SCD-ом, без имуносупресивне терапије. Као резултат, симптоми болести су били значајно ублажени или потпуно нестали у року од три месеца од увођења дијете. Лабораторијски параметри као што су албумин, С-реактивни протеин, хематокрит и фекални калпротектин били су нормализовани или значајно побољшани током праћења (169). Са друге стране, у другој студији, *Suskind* и сарадници спровели су *online* анкету међу 417 пацијената са IBD који примењују SCD. Већина испитаника пријавила је субјективно клиничко побољшање након увођења дијете, а проценат ремисије растао је током времена, од 33% после два месеца, до 42% након 6 и 12 месеци (170). Затим, *Lewis* и сарадници упоредили су SCD са медитеранском дијетом код одраслих пацијената са благим до умереним обликом CD. Резултати нису показали предност SCD у односу на медитеранску исхрану, ни у погледу симптоматске ремисије, ни у погледу нормализације фекалног калпротекина или CRP вредности. Узимајући у обзир једноставнију примену и ширу прихватљивост медитеранске дијете, као и њене доказане кардиоваскуларне и метаболичке бенефите, аутори наглашавају да се MD може сматрати пожељнијом опцијом за већину пацијената (171). Узевши у обзир све наведене студије, може се закључити да SCD има потенцијал да побољша клиничке и лабораторијске параметре код пацијената са IBD, нарочито у педијатријској популацији. Ипак, подаци о дугорочној ефикасности и одрживости дијете су ограничени, а значајни изазови остају у погледу придржавања, нутритивне адекватности и утицаја на квалитет живота пацијената. Поређење са другим нутритивним приступима, као што је медитеранска дијета, указује да једноставнији и мање рестриктивни режими исхране могу бити практичнији и подједнако ефикасни (167-171).

4.3. Медитеранска исхрана

Медитеранска дијета (енгл. *Mediterranean diet* - MD) представља нутритивни модел заснован на целим намирницама биљног порекла који наглашава важност природних, непрерађених намирница са антиинфламаторним дејством, богатих угљеним хидратима који су доступни микробиоти, протеинима високог квалитета и омега-3 масним киселинама. Све чешће се препоручује пацијентима са IBD. Основу поменутог нутритивног режима чини повећан унос маслиновог уља, поврћа, воћа, интегралних житарица, махунарки, орашастих плодова и семенки, уз умерену конзумацију рибе, морских плодова и млечних производа. Алкохол је дозвољен у мањим количинама, преодминантно у облику црног вина, док је унос црвеног меса и индустријски прерађених намирница сведен на минимум (172). Увођење медитеранске дијете код пацијената са IBD може допринети стварању здравије цревне микробиоте и смањењу инфламације у дигестивном тракту. Обзиром да обилује влакнима, антиоксидансима, омега-3 масним киселинама, полифенолима и биљним протеинима, наведени нутријенти служе као хранљива подлога за корисне бактерије у цревима. На описан начин повећава се стварање

кратколанчаних масних киселина, што доводи до боље равнотеже микробиоте и смањене инфламаторне активности. Полифеноли делују тако што подстичу раст добрих бактерија, док омега-3 масне киселине утичу на састав микробиоте и истовремено снижавају ниво проинфламаторних цитокина путем стварања специјализованих медијатора резолуције упале (173,174).

Chicco и сарадници показали су да усвајање медитеранског начина исхране током шест месеци доводи до редукције хепатичне стеатозе, као и спонтаног побољшања активности болести и инфламаторних маркера код пацијената са IBD, уз истовремено повећање квалитета живота (175). *Strauss* и сарадници додатно су истакли улогу интеракције између исхране, микробиоте и инфламације, уз идентификацију специфичних бактеријских таксона (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Dorea longicatena*, *Roseburia inulinivorans*) и метаболита који посредују утицај MD на снижавање фекалног калпротектина код пацијената са UC, што представља нову димензију погледа на механизме деловања ове дијете (176). Затим, *Godny* и сарадници, у свом прегледном раду, наглашавају да је MD повезана са мањим ризиком за настанак IBD, клиничким побољшањем код активне болести и одржавањем нижих нивоа инфламаторних маркера, што указује на потенцијал ове дијете и у превенцији и у дугорочном менаџменту обољења (177). *Migdanis* и сарадници показали су да је код пацијената са CD боља придржаност MD повезана са мањим степеном активности болести и бољим квалитетом живота, при чему је унос воћа, поврћа и млечних производа био значајно већи код испитаника у ремисији (178). Сумарно, сви наведени резултати указују да MD, захваљујући свом утицају на микробиоту, инфламаторне маркере и нутритивни статус, може представљати значајан адјувантни терапијски приступ у лечењу пацијената са IBD. Ипак, потребна су додатна истраживања која би прецизније њену ефикасност у дугорочном исходу лечења.

4.4. Антиинфламаторна дијета

Модификована верзија специфичне угљенихидратне дијете развијена је као дијетални режим са антиинфламаторним потенцијалом и данас је позната под називом антиинфламаторна дијета (енгл. *Anti-inflammatory Diet-AID*). Поменути приступ подразумева смањење уноса проинфламаторних угљених хидрата, међу које спадају рафинисани шећери, лактоза и већина житарица, док се у исхрану уводи повећана количина намирница са антиинфламаторним дејством, укључујући пребиотику и пробиотику (179). Наведени нутритивни режим обухвата пет компоненти, од чега се прва односи на модификацију угљених хидрата, при чему се избегавају лактоза и рафинисани или индустријски прерађени шећери, док се предност даје сложеним угљеним хидратима. Друга компонента подразумева уношење пребиотика и пробиотика, док се

трећа фокусира на корекцију уноса масних киселина, са циљем оптималног односа између засићених и незасићених липида. Четврта компонента процењује укупни образац исхране, открива нутритивне дефиците и идентификује могуће интолеранције на храну, а пета компонента подразумева прилагођавање текстуре намирница, од меке или пасиране хране током активног инфламаторног напада, до постепеног увођења целих намирница у складу са ублажавањем симптома (180).

Улога антиинфламаторних дијеталних режима у лечењу инфламаторних болести црева додатно је истражена кроз концепт IBD-AID дијете. У једној серији случајева, примена овог режима код пацијената са IBD показала је охрабрујуће резултате. Наиме, већина пацијената који су се придржавали дијете имала је значајно смањење симптома, што се огледало кроз учесталост столице, као и побољшање индекса активности болести. Важан налаз ове студије је да су сви испитаници успели да прекину употребу најмање једног од лекова за лечење IBD-а. Ипак, потребно је нагласити да је реч о ограниченом броју пацијената, па је за доношење поузданијих закључака неопходно спровођење рандомизованих клиничких испитивања (181). Додатне доказе о користи AID приступа пружа студија *Keshteli* и сарадника, у којој су пацијенти са UC у ремисији праћени током шест месеци. Испитаници који су се придржавали AID имали су значајно боље исходе у погледу субклиничког одговора, мереног нивоима фекалног калпротектина, у односу на контролну групу која је следила стандардне препоруке исхране. Поред клиничких исхода, утврђене су и метаболичке и микробиолошке промене, које су обухватиле повећање корисних бактеријских колонија као што су *Bifidobacteriaceae* и *Ruminococcaceae*, као и промене у профилу метаболита који указују на антиинфламаторни ефекат (182). Сумарно, досадашња истраживања указују да AID има потенцијал да представља важан допунски приступ у лечењу IBD. Ипак, њихова примена захтева даља испитивања на већим и методолошки јасније дефинисаним узорцима како би се прецизније утврдили механизми деловања и дугорочни ефекти.

4.5. Дијета са ниским садржајем ферментишућих олигосахарида, дисахарида, моносахарида и полиола

Дијететски режим са ниским садржајем ферментишућих олигосахарида, дисахарида, моносахарида и полиола (engl. *Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols*- FODMAP) компоненти заснива се на претпоставци да одређени угљени хидрати кратког ланца, који се тешко апсорбују у цревима и одликују високом ферментативном активношћу, доводе до накупљања течности и гасова у интестиналном лумену, што резултира надимањем, повећаном осетљивошћу висцералних нерава и последичним појачавањем гастроинтестиналних тегоба (183).

Резултати досадашњих студија о примени *low-FODMAP* дијете код пацијената са IBD указују на значајне разлике у односу на утицај на симптоме и ток саме болести. Према систематском прегледу *Ville* и сарадника, *low-FODMAP* режим није показао ефекат на активност болести нити на инфламаторне маркере, као што је фекални калпротектин, али је довео до ублажавања гастроинтестиналних симптома и побољшања квалитета живота, нарочито код пацијената са функционалним гастроинтестиналним тегобама (енгл. *Functional-like gastrointestinal symptoms* FGSs) (184). Сличне резултате наводи и мета-анализа *Peng* и сарадника, где је утврђено да *low-FODMAP* дијета значајно смањује FGSs и побољшава скор болести, али без значајнијег утицаја на конзистенцију столице, индекс активности болести или маркере мукозне инфламације (185). *Pedersen* и сарадници су у једном проспективном клиничком испитивању потврдили да пацијенти са IBD у ремисији или са благом до умереном активношћу, који истовремено испољавају симптоме сличне иритабилном синдрому црева, имају значајну корист од примене *low-FODMAP* дијете. Код ових пацијената забележено је значајно смањење тежине симптома и истовремено побољшање квалитета живота у односу на контролу (186). Са друге стране, *Simões* истиче да, иако је овај нутритивни приступ обећавајућ у погледу ублажавања симптома и побољшања исхода болести, треба бити опрезан због ризика од нутритивних дефицита и потенцијалног негативног утицаја на цревну микробиоту. Због тога је неопходан индивидуализован приступ и нутритивни надзор (187). Сумирајући све ове податке, може се закључити да *low-FODMAP* дијета има потенцијал да ублажи функционалне гастроинтестиналне тегобе и побољша квалитет живота пацијената са IBD, али да тренутно не постоји довољно доказа да утиче на инфламаторну активност саме болести. Из тог разлога, ова дијета не треба да се посматра као терапијска стратегија за IBD, већ као допунска мера у управљању симптомима.

4.6. Суплементација витаминима

Ретиноична киселина, која настаје метаболизмом ретинола, има кључну улогу у очувању равнотеже мукозног имунолошког система јер утиче на развој дендритских ћелија и на однос између Th17 и регулаторних Т лимфоцита. Такође, усмерава миграцију урођених лимфоидних ћелија ка цреву и омогућава промену класе имуноглобулина А у В ћелијама. У експерименталним моделима инфламаторних болести црева код глодара, недостатак витамина А доводи до појачане запаљенске реакције, док суплементација овим витамином има протективни ефекат (188). Са друге стране, витамин D, поред своје добро познате улоге у очувању здравља костију, има значајно место и у регулацији како урођеног, тако и стеченог имунитета. Његово дејство је уско повезано са патогенезом IBD, јер директно утиче на имунолошке механизме у цревима, стабилност мукозне баријере и равнотежу цревне микробиоте. Применом витамина D може се умањити продукција инфламаторних цитокина, што доводи до смањења запаљенских процеса у

цревима и клиничког побољшања, уз снижену активност болести и повољнију прогнозу. Посебно је значајно да витамин D може модификовати ефикасност биолошке терапије, али и представљати показатељ активности болести и ризика од рецидива код оболелих од IBD (189). Механизми деловања витамина B, са аспекта IBD, као и њихова повезаност са осећајем хроничног умора, још увек нису довољно разјашњени. Посебно је значајна улога тиамина, јер он подстиче развој и функционисање цревне микробиоте (190). Утврђено је да недостатак фолата има утицај на промене у обрасцима метилације ДНК. Истраживања показују да оболели од IBD-а често имају снижене концентрације овог витамина, што може довести до поремећаја у процесима метилације у епителним ћелијама црева. Неправилна метилација, као последица таквог недостатка, може условити атипично активирање или супресију гена који учествују у регулацији запаљенских реакција, функционисању имунског система и очувању интегритета цревне баријере, кључних фактора у развоју IBD-а (191,192).

Laheij и сарадници спровели су рандомизовано, двоструко слепо, плацебо-контролисано клиничко испитивање у циљу процене ефикасности мултивитаминско-минералног суплемента код пацијената са IBD који су били у ремисији и лечени имуносупресивима, биолошком терапијом или њиховом комбинацијом. Укупно 320 испитаника било је праћено током 24 недеље, а резултати су показали да додатак суплемента није довео до смањења ризика од инфекција у односу на плацебо групу, што указује да оваква суплементација нема превентивни ефекат у овој популацији (193). Са друге стране, *Pang* и сарадници испитивали су улогу витамина A у терапији UC на експерименталном моделу код мишева. Аутори су показали да примена ретинил-ацетата доводи до значајног ублажавања запаљења, рестаурације цревне баријере и смањења инфламације, при чему је забележена и изражена промена у саставу цревне микробиоте и повећање продукције кратколанчаних масних киселина. Додатни експерименти су потврдили да је позитиван ефекат витамина A посредован преко модулације микробиоте (194). Са клиничког аспекта, *Masnadi* и сарадници су спровели двоструко слепо, рандомизовано контролисано испитивање код 150 пацијената са умерено до тешким UC. Након два месеца примене витамина A у дневној дози од 25.000 IU, забележено је статистички значајно смањење активности болести, како на клиничком, тако и на ендоскопском нивоу. Поред смањења *Mayo* скорa, уочене су и веће стопе клиничког одговора и мукозног зарастања у групи која је добијала витамин A у односу на плацебо. Ипак, аутори наглашавају да је потребно спровести додатна истраживања са већим бројем пацијената и дужим праћењем како би се ови резултати потврдили (195). Иако постоје студије који указују да витамин A може имати повољан утицај на активност UC и модулацију цревне микробиоте, неопходна су даља истраживања да потврде поменуте ефекте.

Valvano и сарадници, у својој мета-анализи, показали су да суплементација витамином D може довести до смањења ризика од клиничког релапса код пацијената са IBD, при чему је ефекат најизраженији код оболелих од CD у ремисији, док су подаци за UC ограничени и захтевају даља истраживања (196). *Narula* и сарадници спровели су рандомизовано, плацебо-контролисано испитивање високих доза витамина D3, где је уочено значајно повећање серумских нивоа 25-хидроксивитамина D и повољан тренд ка мањем релапсу код пацијената на вишим дозама, иако је за потврду ових ефеката потребно више испитаника (197). Затим, доступни литературни подаци су показали да додавање витамина D уз стандардну терапију код пацијената са CD доводи до значајног смањења нивоа инфламаторних маркера, повољнијег односа Th17/Treg ћелија, бољег ендоскопског зарастања и побољшаног квалитета живота, што указује на његов имуномодулаторни потенцијал (198). Слично томе, *Raftery* и сарадници су истакли да суплементација витамином D код пацијената у ремисији омогућава одржавање интестиналне пропустљивости и виших концентрација антимикуробних пептида, уз снижење CRP-а и побољшање квалитета живота, чиме се додатно потврђује његова улога у контролисању запаљења (199). *Hlavaty* и сарадници, у свом прегледном раду, закључују да је дефицит витамина D чест код пацијената са IBD и да постоји повезаност између ниских нивоа овог витамина и повећане активности болести. Ипак, досадашњи клинички подаци о ефектима суплементације су ограничени, посебно код пацијената са UC, што наглашава потребу за стандардизацијом протокола суплементације (200). На крају, велика ретроспективна студија је показала да примена витамина D у клиничкој пракси може смањити број хоспитализација, ургентних посета и употребу кортикостероида, што говори у прилог његовој потенцијалној улози као безбедног адјувантног терапијског средства у менаџменту IBD (201). Витамин D показује потенцијал као адјувантна терапија у IBD, нарочито код CD, али су за потврду његове ефикасности и оптималних протокола суплементације потребна обимнија клиничка истраживања.

Ratajczak и сарадници истичу да недостатак фолне киселине, која је од значаја за метаболизам хомоцистеина и синтезу нуклеинских киселина и протеина, може довести до различитих клиничких компликација код пацијената са IBD које укључују повећан ризик за кардиоваскуларне болести и остеопорозу. Аутори наглашавају да је истраживања која повезују фолну киселину, IBD и минералну густину костију мало, те су неопходне додатне студије које би разјасниле потенцијалне користи суплементације у овој популацији (202). Такође, у литератури је показано да су нивои витамина B12 и фолне киселине значајно нижи код пацијената са CD у поређењу са здравим контролама. Поменуте дефицијенције су нарочито изражене код пацијената са терминалним/дисталним илеалним захватањем и умереном активношћу болести, што указује на потребу за редовним праћењем и благовременом суплементацијом ради спречавања компликација

као што је тромбоза (203). *Temtem* и сарадници су, у педијатријској популацији, показали да једнократна недељна суплементација фолне киселине код пацијената са IBD који примају метотрексат може бити довољна за одржавање стабилних нивоа фолата без појаве макроцитне анемије и нежељених ефеката, што отвара могућност поједностављеног режима суплементације у клиничкој пракси (204). Затим, на основу резултата једне мета-анализе закључено је да пацијенти са IBD имају значајно ниже нивое фолата у серуму у односу на контроле, док разлика у концентрацијама витамина B12 није била значајна. Подаци су указали да је дефицит фолата израженији код оболелих од UC него код пацијената са CD, што наглашава значај суплементације ради побољшања нутритивног статуса и превенције компликација (205). На крају, *Gomollón* и сарадници су показали да је орална терапија цианкобаламином ефикасна како у акутном лечењу, тако и у дугорочном одржавању нормалних нивоа витамина B12 код пацијената са CD, чак и након ресекције илеума. Вишегодишње праћење показало је да је орални пут примене има степен успешности у преко 80% случајева, уз напомену да је непоштовање режима лечења најчешћи разлог неуспеха терапије (206). Сумарно, може се закључити да су дефицити фолне киселине и витамина B12 чести код пацијената са IBD, нарочито CD, те редовно праћење њихових нивоа и адекватна суплементација могу спречити озбиљне компликације.

4.7. Суплементација минералима

Код пацијената са IBD дефицити микроелемената и витамина представљају значајан клинички проблем, који може утицати на ток и исход болести. Недостатак магнезијума, најчешће последица недовољног уноса и хроничне дијареје, повезан је са поремећајима у ћелијској сигнализацији, процесима репарације ДНК и одржавању геномске стабилности, што га чини важним, али често занемареним аспектом у пракси (88,89). Слично томе, анемија је честа код пацијената са IBD, а настаје услед смањеног уноса и поремећене апсорпције, као и крварења из хронично инфламиране цревне слузокоже и повишеног нивоа хепцидина који ремети метаболизам гвожђа. Поред тога, терапија лековима као што су сулфалазин, метотрексат и тиопурини, као и опсежне хируршке ресекције, могу додатно погоршати анемију и изазвати недостатак витамина B12, фолне киселине и витамина D (86). Обзиром на наведено, постоји потреба за клиничким студијама које ће испитати ефикасност суплементације овим микроелементима у циљу побољшања исхода и квалитета живота пацијената са IBD.

Gilca-Blanariu и сарадници показали су да пацијенти са IBD имају значајно ниже концентрације магнезијума у односу на здраве контроле, при чему је дефицит израженији код оболелих од CD него код оболелих од UC. Аутори истичу и везу ниских нивоа магнезијума са поремећеним сном и замором, што указује на потенцијалну улогу суплементације у побољшању

клиничког тока болести и квалитета живота (207). Слично томе, *Sadeghi* и сарадници, у популационој студији, утврдили су инверзну повезаност између уноса магнезијума и ризика од УС, што указује да исхрана богата овим минералом може имати протективни ефекат (208). Систематска анализа је потврдила да су серумски нивои магнезијума нижи код пацијената са CD у односу на здраве особе, као и да је хипомагнезијемија повезана са вишим нивоима CRP-а и лошијим клиничким током, при чему аутори наглашавају да суплементација магнезијумом може допринети ремисији и побољшању квалитета сна, али да су потребна даља клиничка истраживања ради дефинисања оптималних протокола (209). *Del Chierico* и сарадници експериментално су показали да додавање магнезијума, код модела колитиса код мишева, доводи до рестаурације цревне микробиоте, повећања заступљености *Bifidobacterium* и смањења *Enterobacteriaceae*, уз побољшање функције слузокоже и смањење инфламације, што указује да магнезијум може деловати и посредством утицаја на цревну флору (210). На крају, *Naser* и сарадници истакли су да је хипомагнезијемија чест налаз код пацијената са CD и да утиче на активацију имунолошких путева, који укључују NF-κB, што резултује појачаном продукцијом проинфламаторних цитокина. Аутори наглашавају значај будућих истраживања ради успостављања стандардних протокола суплементације магнезијумом као потенцијалне стратегије за одржавање ремисије (211). Закључак ових студија је да дефицит магнезијума код пацијената са IBD има значајне клиничке последице, а суплементација овим минералом показује потенцијал у побољшању ремисије, смањењу инфламације и корекцији симптома, али су неопходна додатна истраживања ради дефинисања оптималних протокола лечења.

Kumar и сарадници нагласили су да је анемија услед недостатка гвожђа најчешћа компликација код пацијената са IBD, при чему се орална суплементација често користи због приступачности и ниске цене, али са бројним ограничењима, док интравенске формулације показују већу ефикасност уз мањи број гастроинтестиналних нежељених ефеката (212). У великој студији, италијански аутори показали су да је примена гвожђа код пацијената са IBD и анемијом повезана са смањењем прогресије болести и здравствених трошкова, што додатно потврђује значај суплементације у клиничкој пракси (213). *Stratmann* и сарадници истакли су да је анемија најчешћа екстраинтестинална манифестација IBD која значајно умањује квалитет живота и повећава ризик од хоспитализација, због чега се интравенско давање гвожђа све више препознаје као терапија избора (214). Такође, показано је да терапија анти-TNF агенсима сама по себи побољшава параметре анемије, али да додавање гвожђа има додатну корист код тешке анемије, што указује на потребу индивидуализованог приступа (215). *Mahalhal* и сарадници, у експерименталном моделу, указали су да и повећање и смањење уноса гвожђа погоршавају ток колитиса изазваног DSS-ом (енгл. *Dextran Sodium Sulfate*), уз пратеће промене у цревној

микробиоти, док *Constante* и сарадници наглашавају да ефекат суплементације зависи од формулације гвожђа, при чему одређени облици могу имати протективно, а други штетно дејство, као и да комбинација са пробиотицима потенцира њихово повољно дејство (216,217). Закључно, ове студије показују да је корекција дефицита гвожђа код IBD пацијената од суштинског значаја, али да избор форме и начина суплементације има велики утицај на ефикасност, толеранцију и утицај на микробиоту, што захтева пажљиву селекцију терапије и даља истраживања.

4.8. Примена пребиотика и пробиотика

Пребиотици представљају перспективан приступ у дијететском третману гастроинтестиналних обољења. Сматра се да делују као нутритивна подршка корисним микроорганизмима у цревима, чиме могу допринети очувању здравља и смањењу ризика од настанка или погоршања болести. Иако бројна истраживања указују на њихов повољан ефекат, резултати нису довољно поуздани због методолошких ограничења. Најчешћи проблеми огледају се у малом броју испитаника или у одсуству адекватних контролних група, што отежава доношење поузданих закључака о њиховој стварној ефикасности. Такође, и даље није у потпуности разјашњено која је оптимална доза пребиотика. Поставља се питање да ли веће количине доводе до бољих клиничких исхода или, пак, изазивају развој толеранције код пацијената. Поред тога, велики број различитих формулација које су данас доступне захтева даљу анализу, како би се утврдило који типови пребиотика показују најбоље резултате и код којих категорија пацијената оболелих од UC (218). Са друге стране, када је реч о пробиотицима, предложено је више механизма који могу објаснити повољне ефекте пробиотика. Они, између осталог, подстичу синтезу антиинфламаторних цитокина као што су IL-10 и TGF- β , али и ослобађају антимикробне супстанце које ограничавају размножавање патогених бактерија. Поред тога, пробиотици могу појачати одбрамбене механизме домаћина кроз активацију имунског одговора. Сматра се и да доприносе јачању интегритета епителне баријере црева, као и да ограничавају прекомерну пролиферацију Т-лимфоцита (219).

Yassine и сарадници показали су да примена пробиотика, пребиотика и синбиотика може утицати на модулацију цревне микробиоте, побољшати имунолошке и клиничке параметре код пацијената са IBD и ојачати епителну баријеру, али да је због хетерогености студија и малих узорака потребно више добро дизајнираних клиничких испитивања (220). *Silva* и сарадници наглашавају да постоји ограничен, али обећавајући доказ за корисност одређених пробиотичких формулација, нарочито код пацијената са UC, док стандардизација протокола остаје кључна за будућа истраживања (221).

Указано је на позитивне ефекте *Saccharomyces boulardii* у превенцији релапса код пацијената са CD и у ремисији UC, при чему је забележено смањење стопе рецидива и побољшање интестиналне пропустљивости (222). *Pavel* и сарадници, у свом прегледном раду, закључују да пробиотици, пребиотици, фекална трансплантација и фитохемикалије могу позитивно утицати на клинички ток IBD, смањити продукцију проинфламаторних цитокина и побољшати стопу ремисије (219). *Rasmussen* и сарадници истичу значај пребиотика као извора енергије за цревну микробиоту, при чему су студије показале позитиван утицај на маркере запаљења и активност болести, али је потребно више података о специфичним врстама пребиотика и њиховој оптималној примени (223). Затим, *Guo* и сарадници наглашавају да манипулација микробиотом путем пробиотика и пребиотика представља обећавајућу, безбедну и ефикасну стратегију за лечење UC, нарочито имајући у виду ограничења стандардне терапије (224). У литератури је представљен иновативан концепт „*пробиотичког инжењеринга*“ кроз примену синтетичке биологије и CRISPR технологије, што отвара могућност персонализоване терапије и стварања модификованих пробиотика са циљаним деловањем у лечењу IBD (225). *Ganji-Arjenaki* и сарадници у својој мета-анализи показали су да пробиотици немају значајан ефекат код CD, али да су код UC, нарочито формулације као VSL#3 и комбинације више сојева (*Lactobacillus*, *Saccharomyces boulardii*), довеле до значајног побољшања клиничког тока и стопе ремисије (226). На крају, *Noguera-Fernández* и сарадници истичу да терапије усмерене на микробиоту, пробиотици, пребиотици, фекална трансплантација и специфични нутритивни режими, могу играти важну улогу у ублажавању симптома IBD и унапређењу квалитета живота пацијената (227). Досадашња истраживања показују да пробиотици, пребиотици, синбиотици и друге интервенције усмерене на цревну микробиоту могу имати значајне користи у смањењу инфламације, побољшању клиничког тока и квалитета живота код пацијената са IBD, нарочито код UC. Ипак, због хетерогености досадашњих студија неопходна су обимнија и стандардизована клиничка испитивања како би се дефинисала њихова стварна ефикасност и оптимални терапијски протоколи.

5. ЗАКЉУЧАК

Досадашња истраживања указују да нутритивне стратегије суплементација имају значајан потенцијал као адјувантни приступи у лечењу IBD. Ентерална исхрана, посебно ексклузивна, показала је високу ефикасност у индукцији клиничког одговора и ремисије, док делимична ентерална исхрана у комбинацији са биолошком терапијом може додатно побољшати исход лечења и нутритивни статус пацијената. Специјализовани нутритивни режими, попут SCD, AID или *low-FODMAP* дијете, могу ублажити гастроинтестиналне тегобе и утицати на поједине клиничке и лабораторијске параметре, али њихова дугорочна ефикасност и одрживост захтевају даље истраживање, при чему једноставнији режими, као што је медитеранска дијета, могу бити практичнија и подједнако ефикасна решења. Са друге стране, суплементација минерала и витамина има посебан значај у превенцији и корекцији дефицита који су чести код пацијената са IBD. Витамин А може повољно утицати на активност УС и модулацију микробиоте, витамин D показује потенцијал у смањењу релапса, нарочито код CD, док редовно праћење и суплементација витамина B12 и фолне киселине могу спречити озбиљне системске компликације. Слично томе, корекција недостатка магнезијума и гвожђа има важну улогу, не само у смањењу симптома и побољшању ремисије, већ и у очувању квалитета живота пацијената, при чему је неопходан пажљив избор форме и начина суплементације. Поред нутритивних интервенција, терапије усмерене на модулацију микробиоте, кроз примену пробиотика, пребиотика, показале су позитивне ефекте у смањењу инфламације, повећању стопе ремисије и побољшању квалитета живота, посебно код УС. Ипак, због хетерогености постојећих студија, малих узорака и различитих методолошких приступа, неопходна су додатна, добро дизајнирана клиничка испитивања која ће прецизније дефинисати место ових стратегија у дугорочном менаџменту IBD. Резултати овог прегледног рада указују да интеграција нутритивних, суплементарних и микробиолошких интервенција уз стандардну терапију може представљати важан приступ у лечењу IBD, са потенцијалом да унапреди како клиничке исходе тако и квалитет живота пацијената.

ЛИТЕРАТУРА

1. Papadakis KA, Targan SR. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Annu Rev Med.* 2000; 51: 289–298.
2. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology.* 2004; 126: 1518–1532.
3. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 1991; 325: 928-937
4. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, EpiCom E. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 322-337.
5. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54.
6. Brant SR, Nguyen GC. Is there a gender difference in the prevalence of Crohn's disease or ulcerative colitis? *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14 (2): 2-3.
7. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2002; 347: 417–429.
8. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 (1): 3-9.
9. Tarabar D. Uvod u inflamatorne bolesti creva. 2011: 9-13.
10. Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2003 Jul;3(7):521–33.
11. Kirsner JB. Historical origins of current IBD concepts. *World J Gastroenterol.* 2001;7(2):175.
12. Schembri J. Segmental colitis associated with diverticulosis: is it the coexistence of colonic diverticulosis and inflammatory bowel disease? *Ann Gastroenterol* [Internet]. 2017 [cited 2020 Feb 13]; Available from: <http://www.annalsgastro.gr/files/journals/1/earlyview/2017/ev-01-2017-07AG2943-0126.pdf>
13. Román ALS. Comorbidity in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2011;17(22):2723.
14. Attalla MG, Singh SB, Khalid R, Umair M, Djonga Emmanuel E. Relationship between Ulcerative Colitis and Rheumatoid Arthritis: A Review. *Cureus* [Internet]. 2019 Sep 18 [cited 2020 Feb 13]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/21456-relationship-between-ulcerative-colitis-and-rheumatoid-arthritis-a-review>
15. Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003; 31: 1–20.
16. Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1999; 28: 255–281.

17. Sandler RS, Loftus EV Jr. Epidemiology of inflammatory bowel disease. In: Sartor RB, Sandborn WJ, eds. *Kirsner's Inflammatory Bowel Diseases*, 6th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2004: 245–262.
18. Crohn's & Colitis Foundation of America. Living with Crohn's Disease [educational brochure]. Available at: <http://www.ccfa.org>. Accessed August 19, 2005.
19. Roth MP, Petersen GM, McElree C, et al. Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1989; 97: 900–904.
20. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504–1517.
21. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991; 100: 350–358.
22. Abreu MT. The pathogenesis of inflammatory bowel disease: translational implications for clinicians. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002; 4: 481–489.
23. Kammermeier J, Dziubak R, Pescarin M, et al. Phenotypic and Genotypic Characterisation of Inflammatory Bowel Disease Presenting Before the Age of 2 years. *J Crohns Colitis* 2017; 11(1): 60-69.
24. Krishnan A, Korzenik JR. Inflammatory bowel disease and environmental influences. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002; 31: 21–39.
25. Farrell RJ, LaMont JT. Microbial factors in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002; 31: 41–62.
26. Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Tremaine WJ, et al. Primary sclerosing cholangitis is associated with non smoking: a case-control study. *Gastroenterology*. 1996; 110: 1496–1502.
27. Sonnenberg A. Occupational distribution of inflammatory bowel disease among German employees. *Gut*. 1990; 31: 1037–1040.
28. Sonnenberg A. Occupational mortality of inflammatory bowel disease. *Digestion*. 1990; 46: 10–18.
29. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Diet and inflammatory bowel disease: a case-control study. *Epidemiology*. 1992; 3: 47–52.
30. Binder V. Genetic epidemiology of inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 1998; 16: 351–355.
31. Satsangi J, Morecroft J, Shah NB, et al. Genetics of inflammatory bowel disease: scientific and clinical implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003; 17: 3–18.
32. Yang H, McElree C, Roth MP, et al. Familial empirical risks for inflammatory bowel diseases: differences between Jews and non-Jews. *Gut*. 1993; 34: 517–524.
33. Schenk M, Bouchon A, Birrer S, et al. Macrophages expressing triggering receptor expressed on myeloid cells-1 are underrepresented in the human intestine. *J Immunol*. 2005; 174: 517–524.
34. Sonnenberg MS. Pathogenic strategies of enteric bacteria. *Nature*. 2000; 406: 768–774.

35. Neish AS, Gewirtz AT, Zeng H, et al. Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of I κ B- α ubiquitination. *Science*. 2000; 289: 1560–1563.
36. Colletti T. IBD—recognition, diagnosis, and therapeutics. *JAAPA*. 2004; 7: 16–24.
37. Sartor RB. Microbial factors in the pathogenesis of Crohn's disease, ulcerative colitis, and experimental intestinal inflammation. In: Kirshner JB, ed. *Inflammatory Bowel Disease*, 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1999: 153–178.
38. Rath HC, Schultz M, Freitag R, et al. Different subsets of enteric bacteria induce and perpetuate experimental colitis in rats and mice. *Infect Immun*. 2001; 69: 2277–2285.
39. Cassatella M. The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils. *Immunol Today*. 1995; 16: 21–26.
40. Neurath MF, Weigmann B, Finotto S, et al. The transcription factor T-bet regulates mucosal T cell activation in experimental colitis and Crohn's disease. *J Exp Med*. 2002; 195: 1129–1143.
41. Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest*. 2004; 113: 1490–1497.
42. Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3: 521–533.
43. Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15: 79–94.
44. Fuss IJ. Cytokine network in inflammatory bowel disease. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2003; 2: 101–112.
45. Vucelić B i saradnici. *Gastroenterologija i hepatologija*. I edicija. Zagreb 2002.
46. M'Koma AE. Inflammatory bowel disease: clinical diagnosis and surgical treatment—overview. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(5):567.
47. Hong SM, Baek DH. Diagnostic procedures for inflammatory bowel disease: laboratory, endoscopy, pathology, imaging, and beyond. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(13):1384.
48. Burgmann T, Clara I, Graff L, Walker J, Lix L, Rawsthorne P, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis—how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:614–20.
49. Basaranoglu M, Sayilir A, Demirbag AE, Mathew S, Ala A, Senturk H, et al. Seasonal clustering in inflammatory bowel disease: a single centre experience. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9:877–81.
50. Cross E, Saunders B, Farmer AD, Prior JA. Diagnostic delay in adult inflammatory bowel disease: a systematic review. *Indian J Gastroenterol*. 2023;42:40–52.
51. Baron JH, Connel AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *Br Med J* 1964; 1: 89–92.

52. Morson BC. Precancerous conditions of the large bowel. *Proc R Soc Med* 1971; 64: 959–962.
53. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1371-85.
54. Actis GC, Pellicano R, Fagoonee S, Ribaldone DG. History of inflammatory bowel diseases. *J Clin Med*. 2019;8:1970.
55. Imbrizi M, Magro F, Coy CSR. Pharmacological therapy in inflammatory bowel diseases: a narrative review of the past 90 years. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(9):1272.
56. Cai Z, Wang S, Li J. Treatment of inflammatory bowel disease: a comprehensive review. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:765474.
57. Oh-Oka K, Kojima Y, Uchida K, Yoda K, Ishimaru K, Nakajima S, et al. Induction of colonic regulatory T cells by mesalamine by activating the aryl hydrocarbon receptor. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017;4(1):135-51.
58. Nakashima J, Patel P, Preuss CV. Mesalamine (USAN) [updated 2024 Feb 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan—. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551714/>
59. Blackwell J, Selinger C, Raine T, Parkes G, Smith MA, Pollok R. Steroid use and misuse: a key performance indicator in the management of IBD. *Frontline Gastroenterol*. 2020;12(3):207-13.
60. Iiristo J, Karling P. Prescribed cumulative dosage of corticosteroids to patients with inflammatory bowel disease diagnosed between 2006 and 2020: a retrospective observational study. *Therap Adv Gastroenterol*. 2024;17:17562848241288851.
61. Dorrington AM, Selinger CP, Parkes GC, Smith M, Pollok RC, Raine T. The historical role and contemporary use of corticosteroids in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2020;14(9):1316-29.
62. Singh A, Mahajan R, Kedia S, et al. Use of thiopurines in inflammatory bowel disease: an update. *Intest Res*. 2022;20:11-30.
63. Jha M, Waheed A, Hooti JA, Nair S, Najam A, Mal M, et al. Advancements in immunomodulatory therapies for IBD and their interplay with the gut-brain axis: an updated review of current literature and beyond. *Health Sci Rep*. 2025;8(8):e71157.
64. Teml A., Schaeffeler E., Herrlinger K.R., Klotz U., Schwab M. Thiopurine Treatment in Inflammatory Bowel Disease. *Clin. Pharmacokinet*. 2007;46:187–208.
65. AlAmeel T, Al Sulais E, Raine T. Methotrexate in inflammatory bowel disease: a primer for gastroenterologists. *Saudi J Gastroenterol*. 2022;28(4):250-60.
66. Kumar M, Murugesan S, Ibrahim N, Elawad M, Al Khodor S. Predictive biomarkers for anti-TNF alpha therapy in IBD patients. *J Transl Med*. 2024;22(1):284.

67. Poggioli G, Laureti S, Campieri M, Pierangeli F, Gionchetti P, Ugolini F, et al. Infliximab in the treatment of Crohn's disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3:301-8.
68. Sandborn WJ, Honiball PJ, Bloomfield R, Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007;357:228-38.
69. Schreiber S, Thomsen OØ, McColm J. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007;357:239-50.
70. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanss J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146:85-95.
71. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanss J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146:96-109.e1.
72. Duff W, Haskey N, Potter G, Alcorn J, Hunter P, Fowler S. Non-pharmacological therapies for inflammatory bowel disease: Recommendations for self-care and physician guidance. *World J Gastroenterol.* 2018;24(28):3055-3070.
73. Barberio B, Bertin L, Facchin S, Bonazzi E, Cusano S, Romanelli G, et al. Dietary interventions and oral nutritional supplementation in inflammatory bowel disease: Current evidence and future directions. *Nutrients.* 2025;17(11):1879.
74. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:154-163.
75. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2017;36:321-347.
76. Roncoroni L, Gori R, Elli L, Tontini GE, Doneda L, Norsa L, et al. Nutrition in patients with inflammatory bowel diseases: A narrative review. *Nutrients.* 2022;14(4):751.
77. Ghishan FK, Kiela PR. Vitamins and minerals in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(4):797-808.
78. Valvano M, Magistrini M, Cesaro N, Carlino G, Monaco S, Fabiani S, et al. Effectiveness of vitamin D supplementation on disease course in inflammatory bowel disease patients: Systematic review with meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2024;30(2):281-291.
79. Hewison M. Vitamin D and immune function: An overview. *Proc Nutr Soc.* 2012;71(1):50-61.
80. Masnadi Shirazi K, Nikniaz Z, Masnadi Shirazi A, Rohani M. Vitamin A supplementation decreases disease activity index in patients with ulcerative colitis: A randomized controlled clinical trial. *Complement Ther Med.* 2018;41:215-219.
81. Reifen R, Levy E, Berkovich Z, Tirosh O. Vitamin A exerts its antiinflammatory activities in colitis through preservation of mitochondrial activity. *Nutrition.* 2015;31(11-12):1402-1407.

82. Moallem SA, Hosseinzadeh H, Farahi S. A study of acute and chronic anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of thiamine in mice. *Iran Biomed J.* 2008;12:173-178.
83. Granados-Soto V, Teran-Rosales F, Rocha-Gonzalez HI, Reyes-Garcia G, Medina-Santillan R, Rodriguez-Silverio J, et al. Riboflavin reduces hyperalgesia and inflammation but not tactile allodynia in the rat. *Eur J Pharmacol.* 2004;492:35-40.
84. Rasha HM. The impact of vitamin B6 supplementation on experimental colitis and colonic mucosal DNA content in female rats fed high sucrose diet. *Aust J Basic Appl Sci.* 2011;5:1051-1060.
85. Weisshof R, Chermesh I. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18:576-581.
86. Kumar A, Brookes MJ. Iron therapy in inflammatory bowel disease. *Nutrients.* 2020;12(11):3478.
87. Shah Y, Patel D, Khan N. Iron deficiency anemia in IBD: An overlooked comorbidity. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;15(7):771-781.
88. Costescu S, Bratosin F, Popa ZL, Hrubaru I, Citu C. Does magnesium provide a protective effect in Crohn's disease remission? A systematic review of the literature. *Nutrients.* 2024;16(11):1662.
89. Gilca-Blanariu GE, Trifan A, Ciocoiu M, Popa IV, Burlacu A, Balan GG, et al. Magnesium – a potential key player in inflammatory bowel diseases? *Nutrients.* 2022;14(9):1914.
90. Roy S, Dhaneshwar S. Role of prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of inflammatory bowel disease: Current perspectives. *World J Gastroenterol.* 2023;29(14):2078-2100. Erratum in: *World J Gastroenterol.* 2023;29(35):5178-5179.
91. Rasmussen HE, Hamaker BR. Prebiotics and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(4):783-795.
92. Limketkai BN, Godoy-Brewer G, Shah ND, Maas L, White J, Parian AM, et al. Prebiotics for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2025;31(5):1220-1230.
93. Damaskos D, Kolios G. Probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: Microflora 'on the scope'. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(4):453-467. Erratum in: *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66(2):339.
94. Carazo A, Macáková K, Matoušová K, Krčmová LK, Protti M, Mladěnka P. Vitamin A Update: Forms, Sources, Kinetics, Detection, Function, Deficiency, Therapeutic Use and Toxicity. *Nutrients.* 2021;13(5):1703.
95. World Health Organization. (2009). Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995–2005: WHO global database on vitamin A deficiency. Geneva: WHO.
96. Garza NJ, Gonzalez R, Snider J. Vision loss in a healthy child: A case of vitamin A deficiency. *Cureus.* 2022;14(11):e31683.
97. Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng SG. Role of vitamin A in the immune system. *J Clin Med.* 2018;7(9):258.

98. Dewett D, Lam-Kamath K, Poupault C, Khurana H, Rister J. Mechanisms of vitamin A metabolism and deficiency in the mammalian and fly visual system. *Dev Biol.* 2021;476:68-78.
99. Munteanu C, Schwartz B. The relationship between nutrition and the immune system. *Front Nutr.* 2022;9:1082500.
100. Amimo JO, Michael H, Chepngeno J, Raev SA, Saif LJ, Vlasova AN. Immune Impairment Associated with Vitamin A Deficiency: Insights from Clinical Studies and Animal Model Research. *Nutrients.* 2022;14(23):5038.
101. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(9):685-98.
102. Sajovic J, Meglič A, Glavač D, Markelj Š, Hawlina M, Fakin A. The Role of Vitamin A in Retinal Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1014.
103. Song A, Mousa HM, Soifer M, Perez VL. Recognizing vitamin A deficiency: special considerations in low-prevalence areas. *Curr Opin Pediatr.* 2022;34(2):241-247.
104. Maggini S, Pierre A, Calder P. Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients.* 2018;10:1531.
105. Hoseinzadeh E, Taha P, Wei C, Godini H, Ashraf GM, Taghavi M, et al. The impact of air pollutants, UV exposure and geographic location on vitamin D deficiency. *Food Chem Toxicol.* 2018;113:241-254.
106. Rebelos E, Tentolouris N, Jude E. The role of vitamin D in health and disease: A narrative review on the mechanisms linking vitamin D with disease and the effects of supplementation. *Drugs.* 2023;83(8):665-685.
107. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Overview of vitamin D. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56061/>
108. Pludowski P, Grant WB, Karras SN, Zittermann A, Pilz S. Vitamin D supplementation: A review of the evidence arguing for a daily dose of 2000 international units (50 µg) of vitamin D for adults in the general population. *Nutrients.* 2024;16(3):391.
109. Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. Vitamin D sources, metabolism, and deficiency: Available compounds and guidelines for its treatment. *Metabolites.* 2021;11(4):255.
110. Pludowski P, Kos-Kudła B, Walczak M, Fal A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Sieroszewski P, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency: A 2023 update in Poland. *Nutrients.* 2023;15(3):695.

111. Kaur J, Khare S, Sizar O, et al. Vitamin D deficiency [updated 2025 Feb 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532266/>
112. Fenercioglu AK. The anti-inflammatory roles of vitamin D for improving human health. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(12):13514-13525.
113. Depeint F, Bruce WR, Shangari N, Mehta R, O'Brien PJ. Mitochondrial function and toxicity: Role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *Chem Biol Interact*. 2006;163:94-112.
114. Hossain KS, Amarasena S, Mayengbam S. B vitamins and their roles in gut health. *Microorganisms*. 2022;10(6):1168.
115. Lonsdale D. A review of the biochemistry, metabolism and clinical benefits of thiamin(e) and its derivatives. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2006;3:49-59.
116. Suwannasom N, Kao I, Pruß A, Georgieva R, Bäumler H. Riboflavin: The health benefits of a forgotten natural vitamin. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):950.
117. Marques C, Hadjab F, Porcello A, Lourenço K, Scaletta C, Abdel-Sayed P, et al. Mechanistic insights into the multiple functions of niacinamide: Therapeutic implications and cosmeceutical applications in functional skincare products. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(4):425.
118. Czumaj A, Szrok-Jurga S, Hebanowska A, Turyn J, Swierczynski J, Sledzinski T, et al. The pathophysiological role of CoA. *Int J Mol Sci*. 2020;21:9057.
119. Zhang P, Tsuchiya K, Kinoshita T, Kushiyama H, Suidasari S, Hatakeyama M, et al. Vitamin B6 prevents IL-1 β protein production by inhibiting NLRP3 inflammasome activation. *J Biol Chem*. 2016;291:24517-24527.
120. Stach K, Stach W, Augoff K. Vitamin B6 in health and disease. *Nutrients*. 2021;13(9):3229.
121. Zheng Y, Cantley LC. Toward a better understanding of folate metabolism in health and disease. *J Exp Med*. 2019;216(2):253-266.
122. Elizabeth KE. Folate: Its Biological Interactions and Strategies to Achieve Sufficiency Without Causing Excess. *Am J Public Health*. 2021;111(3):347-349.
123. Ratajczak AE, Szymczak-Tomczak A, Rychter AM, Zawada A, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Does folic acid protect patients with inflammatory bowel disease from complications? *Nutrients*. 2021;13(11):4036.
124. Hanna M, Jaqua E, Nguyen V, Clay J. B vitamins: functions and uses in medicine. *Perm J*. 2022;26(2):89-97.
125. Liu T, Wang L, Pei S, Yang S, Wu J, Liu W, Wu Q. Biological functions and detection strategies of magnesium ions: from basic necessity to precise analysis. *Analyst*. 2025;150(14):2979-2999.
126. Grober U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients*. 2015;7(9):8199-8226.

127. Kröse JL, de Baaij JHF. Magnesium biology. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;39(12):1965-1975. Erratum in: *Nephrol Dial Transplant*. 2025;40(6):1261.
128. Fatima G, Dzupina A, B Alhmadi H, Magomedova A, Siddiqui Z, Mehdi A, Hadi N. Magnesium matters: a comprehensive review of its vital role in health and diseases. *Cureus*. 2024;16(10):e71392.
129. Rude RK, Gruber HE. Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations. *J Nutr Biochem*. 2004;15:710-716.
130. Del Vecchio L, Girelli D, Vinchi F, Cozzolino M, Elliott S, Mark PB, et al. Iron biology. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;39(9):1404-1415.
131. Winter WE, Bazydlo LA, Harris NS. The molecular biology of human iron metabolism. *Lab Med*. 2014;45(2):92-102.
132. Chifman J, Laubenbacher R, Torti SV. A systems biology approach to iron metabolism. *Adv Exp Med Biol*. 2014;844:201-225.
133. Dev S, Babitt JL. Overview of iron metabolism in health and disease. *Hemodial Int*. 2017;21 Suppl 1:S6-S20.
134. Roemhild K, von Maltzahn F, Weiskirchen R, Knüchel R, von Stillfried S, Lammers T. Iron metabolism: pathophysiology and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci*. 2021;42(8):640-656.
135. Zusman O, Itzhaki Ben Zadok O, Gafter-Gvili A. Management of iron deficiency in heart failure. *Acta Haematol*. 2019;142(1):51-56.
136. Wan D, Wu Q, Ni H, Liu G, Ruan Z, Yin Y. Treatments for iron deficiency (ID): prospective organic iron fortification. *Curr Pharm Des*. 2019;25(3):325-332.
137. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995;125:1401-1412.
138. Bird AR, Conlon MA, Christophersen CT, Topping DL. Resistant starch, large bowel fermentation and a broader perspective of prebiotics and probiotics. *Benef Microbes*. 2010;1:423-431.
139. Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:303-310.
140. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med*. 2014;20:159-166.
141. Clarke TB, Davis KM, Lysenko ES, Zhou AY, Yu Y, Weiser JN. Recognition of peptidoglycan from the microbiota by nod1 enhances systemic innate immunity. *Nat Med*. 2010;16:228-231.
142. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, et al. Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods*. 2019;8(3):92.
143. Kaur AP, Bhardwaj S, Dhanjal DS, Nepovimova E, Cruz-Martins N, Kuča K, et al. Plant prebiotics and their role in the amelioration of diseases. *Biomolecules*. 2021;11(3):440.

144. Warman DJ, Jia H, Kato H. The potential roles of probiotics, resistant starch, and resistant proteins in ameliorating inflammation during aging (inflammaging). *Nutrients*. 2022;14:747.
145. Latif A, Shehzad A, Niazi S, Zahid A, Ashraf W, Iqbal MW, et al. Probiotics: mechanism of action, health benefits and their application in food industries. *Front Microbiol*. 2023;14:1216674. Erratum in: *Front Microbiol*. 2024;15:1378225.
146. Byakika S, Mukisa IM, Byaruhanga YB, Muyanja C. A review of criteria and methods for evaluating the probiotic potential of microorganisms. *Food Rev Int*. 2019;35:427-466.
147. Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics – a review. *J Food Sci Technol*. 2015;52(12):7577-7587.
148. Bodke H, Jogdand S. Role of probiotics in human health. *Cureus*. 2022;14(11):e31313.
149. Latif A, Shehzad A, Niazi S, Zahid A, Ashraf W, Iqbal MW, et al. Probiotics: mechanism of action, health benefits and their application in food industries. *Front Microbiol*. 2023;14:1216674. Erratum in: *Front Microbiol*. 2024;15:1378225.
150. Vanderpool C, Yan F, Polk DB. Mechanisms of probiotic action: implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1585-1596.
151. Merenstein D, Pot B, Leyer G, Ouwehand AC, Preidis GA, Elkins CA, et al. Emerging issues in probiotic safety: 2023 perspectives. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2185034.
152. Sasson AN, Ananthakrishnan AN, Raman M. Diet in treatment of inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(3):425-435.e3.
153. Barbalho SM, Goulart RA, Quesada K, Bechara MD, de Carvalho AC. Inflammatory bowel disease: can omega-3 fatty acids really help? *Ann Gastroenterol*. 2016;29(1):37-43.
154. Martinez-Medina M, Denizot J, Dreux N, Robin F, Billard E, Bonnet R, et al. Western diet induces dysbiosis with increased *E coli* in CEABAC10 mice, alters host barrier function favouring AIEC colonisation. *Gut*. 2014;63:116-124.
155. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2014;63:776-784.
156. Christensen C, Knudsen A, Arnesen EK, Hatlebakk JG, Sletten IS, Fadnes LT. Diet, food, and nutritional exposures and inflammatory bowel disease or progression of disease: an umbrella review. *Adv Nutr*. 2024;15(5):100219.
157. Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2020;39(3):632-653.
158. Damas OM, Garces L, Abreu MT. Diet as adjunctive treatment for inflammatory bowel disease: review and update of the latest literature. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019;17(2):313-325.
159. Di Caro S, Fragkos KC, Keetarut K, Koo HF, Sebeos-Rogers G, Saravanapavan H, et al. Enteral nutrition in adult Crohn's disease: toward a paradigm shift. *Nutrients*. 2019;11(9):2222.

160. Sharma S, Gupta A, Kedia S, Agarwal S, Singh N, Goyal S, et al. Efficacy and tolerability of exclusive enteral nutrition in adult patients with complicated Crohn's disease. *Intest Res.* 2021;19(3):291-300
161. Nardone OM, Calabrese G, La Mantia A, Testa A, Rispo A, Alfonsi L, et al. Effectiveness of partial enteral nutrition as add-on to biologics in patients with refractory and difficult-to-treat Crohn's disease: a pilot study. *Crohns Colitis* 360. 2024;6(1):otae011.
162. Lee D, Baldassano RN, Otley AR, Albenberg L, Griffiths AM, Compher C, et al. Comparative effectiveness of nutritional and biological therapy in North American children with active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:1786-1793.
163. Feng Y, Li Y, Mei S, Zhang L, Gong J, Gu L, et al. Exclusive enteral nutrition ameliorates mesenteric adipose tissue alterations in patients with active Crohn's disease. *Clin Nutr.* 2013;33:850-858.
164. Braly K, Williamson N, Shaffer ML, Lee D, Wahbeh G, Klein J, et al. Nutritional adequacy of the specific carbohydrate diet in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(5):533-538.
165. Stewart M, Day AS, Otley A. Physician attitudes and practices of enteral nutrition as primary treatment of paediatric Crohn disease in North America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:38-42.
166. Hou JK, Lee D, Lewis J. Diet and inflammatory bowel disease: review of patient-targeted recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1592-1600.
167. Burgis JC, Nguyen K, Park KT, Cox K. Response to strict and liberalized specific carbohydrate diet in pediatric Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22(6):2111-2117.
168. Obih C, Wahbeh G, Lee D, Braly K, Giefer M, Shaffer ML, et al. Specific carbohydrate diet for pediatric inflammatory bowel disease in clinical practice within an academic IBD center. *Nutrition.* 2016;32(4):418-425.
169. Suskind DL, Wahbeh G, Gregory N, Vendettuoli H, Christie D. Nutritional therapy in pediatric Crohn disease: the specific carbohydrate diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(1):87-91.
170. Suskind DL, Wahbeh G, Cohen SA, Damman CJ, Klein J, Braly K, et al. Patients perceive clinical benefit with the specific carbohydrate diet for inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2016;61(11):3255-3260.
171. Lewis JD, Sandler RS, Brotherton C, Brensinger C, Li H, Kappelman MD, et al; DINE-CD Study Group. A randomized trial comparing the specific carbohydrate diet to a Mediterranean diet in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2021;161(3):837-852.e9. Erratum in: *Gastroenterology.* 2022;163(5):1473.
172. Ratajczak AE, Festa S, Aratari A, Papi C, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Should the Mediterranean diet be recommended for inflammatory bowel diseases patients? A narrative review. *Front Nutr.* 2023;9:1088693.

173. Deleu S, Becherucci G, Godny L, Mentella MC, Petito V, Scaldaferri F. The key nutrients in the Mediterranean diet and their effects in inflammatory bowel disease: a narrative review. *Nutrients*. 2024;16:4201.
174. Rodríguez-Daza MC, Pulido-Mateos EC, Lupien-Meilleur J, Guyonnet D, Desjardins Y, Roy D. Polyphenol-mediated gut microbiota modulation: toward prebiotics and further. *Front Nutr*. 2021;8:689456.
175. Chicco F, Magri S, Cingolani A, Paduano D, Pesenti M, Zara F, et al. Multidimensional impact of Mediterranean diet on IBD patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(1):1-9.
176. Strauss JC, Haskey N, Ramay HR, Ghosh TS, Taylor LM, Yousuf M, et al. Weighted gene co-expression network analysis identifies a functional guild and metabolite cluster mediating the relationship between mucosal inflammation and adherence to the Mediterranean diet in ulcerative colitis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7323.
177. Godny L, Dotan I. Is the Mediterranean diet in inflammatory bowel diseases ready for prime time? *J Can Assoc Gastroenterol*. 2023;7(1):97-103.
178. Migdanis A, Migdanis I, Gkogkou ND, Papadopoulou SK, Giaginis C, Manouras A, et al. The relationship of adherence to the Mediterranean diet with disease activity and quality of life in Crohn's disease patients. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(7):1106.
179. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukás M, Fixa B, Kascák M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. 2004;53:1617-1623.
180. de Castro MM, Pascoal LB, Steigleder KM, Siqueira BP, Corona LP, Ayrizono MLS, et al. Role of diet and nutrition in inflammatory bowel disease. *World J Exp Med*. 2021;11(1):1-16.
181. Olendzki BC, Silverstein TD, Persuitte GM, Ma Y, Baldwin KR, Cave D. An anti-inflammatory diet as treatment for inflammatory bowel disease: a case series report. *Nutr J*. 2014;13:5.
182. Keshteli AH, Valcheva R, Nickurak C, Park H, Mandal R, van Diepen K, et al. Anti-inflammatory diet prevents subclinical colonic inflammation and alters metabolomic profile of ulcerative colitis patients in clinical remission. *Nutrients*. 2022;14(16):3294.
183. Gibson PR. History of the low FODMAP diet. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(Suppl1):5-7.
184. Ville A, McRae R, Nomchong J, Reidlinger DP, Davidson AR, Staudacher HM, et al. Effects of a low FODMAP diet in inflammatory bowel disease and patient experiences: a mixed methods systematic literature review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet*. 2025;38(4):e70106.
185. Peng Z, Yi J, Liu X. A low-FODMAP diet provides benefits for functional gastrointestinal symptoms but not for improving stool consistency and mucosal inflammation in IBD: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2022;14(10):2072.

186. Pedersen N, Ankersen DV, Felding M, Wachmann H, Végh Z, Molzen L, et al. Low-FODMAP diet reduces irritable bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(18):3356-3366.
187. Simões CD, Maganinho M, Sousa AS. FODMAPs, inflammatory bowel disease and gut microbiota: updated overview on the current evidence. *Eur J Nutr*. 2022;61(3):1187-1198.
188. Ghishan FK, Kiela PR. Vitamins and minerals in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(4):797-808.
189. Wu Z, Liu D, Deng F. The role of vitamin D in immune system and inflammatory bowel disease. *J Inflamm Res*. 2022;15:3167-85.
190. Bager P, Hvas CL, Hansen MM, Ueland P, Dahlerup JF. B-vitamins, related vitamers, and metabolites in patients with quiescent inflammatory bowel disease and chronic fatigue treated with high dose oral thiamine. *Mol Med*. 2023;29(1):143.
191. Aleksandrova K, Romero-Mosquera B, Hernandez V. Diet, gut microbiome and epigenetics: emerging links with inflammatory bowel diseases and prospects for management and prevention. *Nutrients*. 2017;9(9):962.
192. Anderson OS, Sant KE, Dolinoy DC. Nutrition and epigenetics: an interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation. *J Nutr Biochem*. 2012;23(8):853-9.
193. Laheij RLH, van Knippenberg YMW, Heil ALJ, Mannaerts BJW, Bruin KF, Lutgens MWMD, et al. The efficacy of an over-the-counter multivitamin and mineral supplement to prevent infections in patients with inflammatory bowel disease in remission with immunomodulators and/or biological agents: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2024;30(9):1510-6.
194. Pang B, Jin H, Liao N, Li J, Jiang C, Shi J. Vitamin A supplementation ameliorates ulcerative colitis in gut microbiota-dependent manner. *Food Res Int*. 2021;148:110568.
195. Masnadi Shirazi K, Nikniaz Z, Masnadi Shirazi A, Rohani M. Vitamin A supplementation decreases disease activity index in patients with ulcerative colitis: a randomized controlled clinical trial. *Complement Ther Med*. 2018;41:215-9.
196. Valvano M, Magistrini M, Cesaro N, Carlino G, Monaco S, Fabiani S, et al. Effectiveness of vitamin D supplementation on disease course in inflammatory bowel disease patients: systematic review with meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2024;30(2):281-91.
197. Narula N, Cooray M, Anglin R, Muqtadir Z, Narula A, Marshall JK. Impact of high-dose vitamin D3 supplementation in patients with Crohn's disease in remission: a pilot randomized double-blind controlled study. *Dig Dis Sci*. 2017;62(2):448-55.
198. Lin X, Wu X, Zhang Y, Shao X, Wu H, Zhou L. Effect of vitamin D supplementation on clinical course and T helper 17/T-regulatory balance in peripheral blood of patients with Crohn's disease. *Turk J Gastroenterol*. 2023;34(5):463-71.

199. Raftery T, Martineau AR, Greiller CL, Ghosh S, McNamara D, Bennett K, et al. Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohn's disease: results from a randomised double-blind placebo-controlled study. *United European Gastroenterol J*. 2015;3(3):294-302.
200. Hlavaty T, Krajcovicova A, Payer J. Vitamin D therapy in inflammatory bowel diseases: who, in what form, and how much? *J Crohns Colitis*. 2015;9(2):198-209.
201. Sninsky JA, Sansgiry S, Taylor T, Perrin M, Kanwal F, Hou JK. The real-world impact of vitamin D supplementation on inflammatory bowel disease clinical outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025 Jul 22:S1542-3565(25)00624-X. Epub ahead of print.
202. Ratajczak AE, Szymczak-Tomczak A, Rychter AM, Zawada A, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Does folic acid protect patients with inflammatory bowel disease from complications? *Nutrients*. 2021;13(11):4036.
203. Akbulut S. An assessment of serum vitamin B12 and folate in patients with Crohn's disease. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(50):e31892.
204. Temtem TA, Vickers M, Whitworth J. Weekly folic acid is a convenient and well-tolerated alternative to daily dosing in pediatric patients with inflammatory bowel disease on methotrexate. *Nutrients*. 2023;15(7):1586.
205. Pan Y, Liu Y, Guo H, Jabir MS, Liu X, Cui W, et al. Associations between folate and vitamin B12 levels and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Nutrients*. 2017;9(4):382.
206. Gomollón F, Gargallo CJ, Muñoz JF, Vicente R, Lue A, Mir A, et al. Oral cyanocobalamin is effective in the treatment of vitamin B12 deficiency in Crohn's disease. *Nutrients*. 2017;9(3):308.
207. Gilca-Blanariu GE, Trifan A, Ciocoiu M, Popa IV, Burlacu A, Balan GG, et al. Magnesium – a potential key player in inflammatory bowel diseases? *Nutrients*. 2022;14(9):1914.
208. Sadeghi O, Khademi Z, Saneai P, Hassanzadeh-Keshteli A, Daghighzadeh H, Tavakkoli H, et al. Dietary magnesium intake is inversely associated with ulcerative colitis: a case-control study. *Crohns Colitis* 360. 2024;6(1):otae009.
209. Costescu S, Bratosin F, Popa ZL, Hrubaru I, Citu C. Does magnesium provide a protective effect in Crohn's disease remission? A systematic review of the literature. *Nutrients*. 2024;16(11):1662.
210. Del Chierico F, Trapani V, Petito V, Reddel S, Pietropaolo G, Graziani C, et al. Dietary magnesium alleviates experimental murine colitis through modulation of gut microbiota. *Nutrients*. 2021;13(12):4188.
211. Naser SA, Abdelsalam A, Thanigachalam S, Naser AS, Alcedo K. Domino effect of hypomagnesemia on the innate immunity of Crohn's disease patients. *World J Diabetes*. 2014;5(4):527-35.
212. Kumar A, Brookes MJ. Iron therapy in inflammatory bowel disease. *Nutrients*. 2020;12(11):3478.

213. Fiorino G, Colombel JF, Katsanos K, Mearin F, Stein J, Andretta M, et al. Iron therapy supplementation in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: findings from a real-world analysis in Italy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2024;36(5):563-70.
214. Stratmann K, Hentschel V, Zeuzem S, Blumenstein I, Klaus J. Eisensupplementation bei Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung: Empfehlungen zur praxisnahen Vorgehensweise [Iron supplementation in patients with chronic inflammatory bowel disease: recommendations for a practical approach]. *Z Gastroenterol*. 2024;62(9):1389-96.
215. Kim SY, An S, Park DK, Kwon KA, Kim KO, Chung JW, et al. Efficacy of iron supplementation in patients with inflammatory bowel disease treated with anti-tumor necrosis factor-alpha agents. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820961302.
216. Mahalhal A, Williams JM, Johnson S, Ellaby N, Duckworth CA, Burkitt MD, et al. Oral iron exacerbates colitis and influences the intestinal microbiome. *PLoS One*. 2018;13(10):e0202460.
217. Constante M, Fragoso G, Lupien-Meilleur J, Calvé A, Santos MM. Iron supplements modulate colon microbiota composition and potentiate the protective effects of probiotics in dextran sodium sulfate-induced colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(5):753-66
218. Guo J, Li L, Cai Y, Kang Y. The development of probiotics and prebiotics therapy to ulcerative colitis: a therapy that has gained considerable momentum. *Cell Commun Signal*. 2024;22(1):268. Erratum in: *Cell Commun Signal*. 2024;22(1):294.
219. Pavel FM, Vesa CM, Gheorghe G, Diaconu CC, Stoicescu M, Munteanu MA, et al. Highlighting the relevance of gut microbiota manipulation in inflammatory bowel disease. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(6):1090.
220. Yassine F, Najm A, Bilen M. The role of probiotics, prebiotics, and synbiotics in the treatment of inflammatory bowel diseases: an overview of recent clinical trials. *Front Syst Biol*. 2025;5:1561047.
221. e Silva NO, de Brito BB, da Silva FAF, Santos MLC, de Melo FF. Probiotics in inflammatory bowel disease: does it work? *World J Meta-Anal*. 2020;8(2):54-66.
222. Garcia Vilela E, De Lourdes De Abreu Ferrari M, Oswaldo Da Gama Torres H, Guerra Pinto A, Carolina Carneiro Aguirre A, et al. Influence of *Saccharomyces boulardii* on the intestinal permeability of patients with Crohn's disease in remission. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:842-8.
223. Rasmussen HE, Hamaker BR. Prebiotics and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(4):783-95.
224. Guo J, Li L, Cai Y, Kang Y. The development of probiotics and prebiotics therapy to ulcerative colitis: a therapy that has gained considerable momentum. *Cell Commun Signal*. 2024 May 14;22(1):268.
225. Mishra J, Stubbs M, Kuang L, Vara N, Kumar P, Kumar N. Inflammatory bowel disease therapeutics: a focus on probiotic engineering. *Mediators Inflamm*. 2022;2022:9621668.

226. Ganji-Arjenaki M, Rafieian-Kopaei M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis and systematic review. *J Cell Physiol.* 2018;233(3):2091-103.
227. Noguera-Fernández N, Candela-González J, Orenes-Piñero E. Probiotics, prebiotics, fecal microbiota transplantation, and dietary patterns in inflammatory bowel disease. *Mol Nutr Food Res.* 2024;68(18):e2400429.