

NUTRITIVNI ASPEKTI KOD NEUROLOŠKIH OBOLJENJA

Karolina Berenji¹, Hajnalka Požar²

¹Zavod za javno zdravlje Subotica, Subotica

²Visoka škola strukovnih studija za obrazovanje vaspitača i trenera, Subotica

NUTRITIONAL ASPECTS OF NEUROLOGICAL DISEASES

Karolina Berenji¹, Hajnalka Požar²

¹Institute of Public Health, Subotica, Serbia

²Preschool Teacher and Sport Trainer College, Subotica, Serbia

SAŽETAK

Neurodegenerativne bolesti svrstavaju se među najčešća oboljenja koja imaju posledice na funkcionisanje čitavog organizma. Budući da su neizlečive, naponi za unapređenje zdravlja primenom dijetoterapije primetni su u svim zemljama. U radu su prikazani nutritivni aspekti najčešćih neuroloških oboljenja (moždani udar, Alchajmerova bolest, migrena, autizam, epilepsija, autoimuna oštećenja nervnog sistema). U dijetoterapiji neuroloških oboljenja, osim adekvatne ishrane bogate voćem i povrćem, ističe se povećana upotreba B i D vitamina, omega 3 i omega 6 masnih kiselina radi smanjenja upale i normalizacije nervnog funkcionisanja. U ishrani treba izbegavati proste ugljene hidrate, prerađenu hranu, prehrambene aditive i alkohol. Ketogena dijeta, s malo ugljenih hidrata i povećanim unosom masti, dokazano pozitivno utiče na moždanu funkciju kod epilepsije, multiple skleroze, Alchajmerovog oboljenja i migrene.

Ključne reči: bolesti nervnog sistema; nauke o ishrani; dijeta

UVOD

Neurodegenerativne bolesti, pored onkoloških i kardiovaskularnih, ubrajaju se u jedne od najčešćih u opštoj populaciji. Usled oštećenja i promena u funkcionisanju nervnih ćelija dolazi do nastanka bolesti, koje utiču na funkcionisanje čitavog organizma. Centralni nervni sistem (CNS) i periferni nervni sistem (PNS) mogu biti zahvaćeni različitim patološkim procesima, uključujući genetske, infektivne, neurodegenerativne, autoimune ili neoplastične etiologije i mehaničke traumatske nesreće, koji mehanički oštećuju neurone koji nemaju regenerativne sposobnosti (1). Ova oštećenja su najčešće neizlečiva, ostavljaju trajne posledice na funkcionisanje organizma, često su uzrok gubitka radne sposobnosti, invaliditeta i opterećenja zdravstvene zaštite. Stoga se u lečenju neuroloških pacijenata veliki naglasak stavlja na usporavanje razvoja bolesti i poboljšanje kvaliteta života obolelih, u čemu adekvatna ishrana umnogome može biti od koristi. Cilj ovog rada je da prikaže značaj nutritivnih faktora i medicinske nutritivne terapije kod najčešćih neuroloških oboljenja za brži oporavak ili što duže očuvanje zdravlja.

ABSTRACT

Neurodegenerative diseases are one of the most common diseases that have consequences for the functioning of the whole organism. Because they are incurable, efforts to improve health through nutrition are noticeable in all countries. The following paper presents the nutritional aspects of the most common neurological diseases (stroke, Alzheimer's disease, migraine, autism, epilepsy, autoimmune nerves of the nervous system). In the dietary therapy of neurological diseases, in addition to adequate nutrition rich in fruits and vegetables, the increased use of B and D vitamins, the use of omega 3 and 6 fatty acids is emphasized in order to reduce inflammation and normalization of nerve function. In the diet, it is necessary to avoid simple carbohydrates, processed foods, food additives and alcohol. A ketogenic diet with low carbohydrates and increased fat intake has proven to have a positive effect on the brain's function of epilepsy, multiple sclerosis, and Alzheimer's disease and migraine.

Key words: nervous system diseases; nutritional sciences; diet

NAJČEŠĆA NEUROLOŠKA OBOLJENJA I NJIHOVA NUTRITIVNA POTPORA

Cerebrovaskularni insult

Cerebrovaskularni insult (CVI) treći je vodeći faktor obolevanja i umiranja u Srbiji, a godišnje se beleži oko 25.000 novih slučajeva moždanih udara. Oko 85% slučajeva CVI je ishemijske etiologije i povezano je sa tromboembolijskim događajem ili okluzijom krvnih sudova mozga, a nastaje usled ateroskleroze, povišenog krvnog pritiska ili šećerne bolesti, dok 15% čini hemoragijski CVI, koji najčešće nastaje usled rupture ili aneurizme krvnih sudova, a uzrokuju ga hipertenzija ili trauma glave (2). Među najčešće preventabilne faktore rizika CVI koji su povezani s načinom ishrane ubrajaju se: hipertenzija i hiperlipidemija, koja je prisutna kod trećine odraslog stanovništva Srbije, a zatim i dijabetes, tj. hiperglikemija, koja je dijagnostikovana kod 12% našeg stanovništva (procenjuje se da je isto toliko onih kod kojih nije otkriven). Takođe, značajni faktori rizika za CVI jesu prekomerna telesna težina, konzumiranje cigareta i stresni način života (3-5).

Zaštitni faktori vezani za ishranu

Svakodnevni unos voća, flavonoida, kvercetina iz kore jabuka, kakao, crnog luka, bobičastog voća, pre svega brusnica i jagoda, ima pozitivne efekte na faktore rizika kao što su hipertenzija i endotelna disfunkcija, a samim tim deluje u prevenciji moždanog udara (6). Preporučuje se ishrana siromašna natrijumom, bogata voćem i povrćem, mlečnim proizvodima sa niskim procentom masti i smanjenim sadržajem zasićenih masnih kiselina (2). Biljni polifenoli iz namirnica (voće, povrće, cela zrna žitarice, kafa, čaj, orašasti plodovi, crveno vino, maslinovo ulje) imaju snažnu antioksidativnu ulogu, utiču i na nivo glikemije i insulinsku rezistenciju i mogu imati preventivni potencijal (7). Preporučuje se unos ribe dva puta nedeljno (losos, tunjevina, sardine), a zatim i lešnika i zelenog lisnatog povrća zbog sadržaja omega 3 (ω -3) i omega 6 masnih kiselina. To deluje povoljno na zdravlje kardiovaskularnog sistema, ima ulogu i u kontrolisanju inflamacije i imunoloških funkcija i preporučuje se za prevenciju ateroskleroze. Povećan unos omega 3 masnih kiselina preko ribljeg ulja, pre svega EPA masnih kiselina (što je karakteristično za mediteranski način ishrane), povezan je sa smanjenjem rizika i incidencije ishemijskog moždanog udara, aterosklerotskih bolesti srca i perifernih arterija za 26% (8-10). Vitamin D može imati blagotvoran uticaj na smanjenje faktora rizika CVI. Kalcitriol suprimira sistem renin-angiotenzin, što utiče na smanjenje krvnog pritiska, stimuliše sekreciju insulina, reguliše hiperglikemiju i oštećenje krvnih sudova, a može imati pozitivno dejstvo i u prevenciji moždanog udara, kod autoimunih i anksioznih stanja (11,12).

Dijetoterapija

U dijetoterapiji nakon CVI obroke treba prilagoditi mogućnostima pacijenata i po potrebi obezbediti adekvatnu tečno-kašastu ishranu budući da se 50% pacijenata suočava s prisustvom disfagije, tj. problema sa žvakanjem i gutanjem hrane. Preporučuje se primena DASH dijetete (Dietary Approaches to Stop Hypertension), dijetete za lečenje hipertenzije, bogate voćem, povrćem i vlaknima, uz povećan unos kalijuma (> 4.700 mg/dan) i smanjen unos natrijuma (<2 300 mg/dan) i zasićenih masnih kiselina iz namirnica životinjskog porekla (meso, punomasni mlečni proizvodi i puter) i, naravno, minimalan unos alkohola. Takođe, treba povećati fizičku aktivnost kod pokretnih i smanjiti prekomernu telesnu masu kod gojaznih pacijenata (2,13,14).

Alchajmerova bolest

Alchajmerova bolest (AB) najčešći je oblik neurodegenerativnih oboljenja mozga. Kod nje dolazi do uništavanja neurona i sinapsi u moždanoj kori, što dovodi do značajnog gubitka moždane mase. AB čini 60–70%

svih demencija, a karakterišu je progresivni gubitak memorije, kognitivnih funkcija i intelektualni pad. Bolest zahvata delove mozga koji kontrolišu pamćenje, govor, rasuđivanje, mišljenje, dolazi do gubitka razumevanja, ali i motornih veština (15,16). Kao faktori rizika za razvoj bolesti navode se starost preko 65 godina i povrede glave, a od onih koji se potencijalno mogu korigovati ističu se hipertenzija, dijabetes, pušenje, hiperholesterolemija, fizička neaktivnost i prekomerno konzumiranje alkohola (17). Zapravo, insulinska rezistencija i tip 2 dijabetesa dvostruko povećavaju rizik od razvoja AB. Pothranjenost kod starijih osoba znatno povećava rizik od AB. U srednjem životnom dobu gojaznost povećava rizik od demencije, dok ga u starijem životnom dobu smanjuje (18).

Zaštitni faktori vezani za ishranu

Treba istaći da kod ovog oboljenja unošenje namirnica bogatih antioksidansima, poput orašastih plodova (orasi, lešnjaci, pistacije, bademi), bobičastog voća, zelenog čaja, polifenola iz voća (naročito jabuka), povrća i kafe, ω -3 masnih kiselina iz ribe i vitamina D mogu imati protektivno dejstvo kad je reč o demenciji (15,19).

Dijetoterapija

Kod obolelih od AB najpre se preporučuje mediteranski i DASH način ishrane, konzumiranje masne ribe i jaja, povrća, npr. brokolija, spanaća, pomorandži, kao i kafe, kakao, crnog vina i voća radi unosa dovoljne količine polifenola i antioksidanata β -karotena, vitamina C i E (20,21). Treba sprečiti gubitak telesne mase pacijenata zbog neredovnih obroka, odbijanja hrane, neprepoznavanja osećaja gladi, žeđi, sitosti. Oboleli često imaju probleme sa hranjenjem, jedu previše sporo ili previše brzo, zaboravljaju da progutaju hranu, zaboravljaju kako se koristi pribor za jelo, te je u težim slučajevima potreban nadzor prilikom svakog obroka. Zbog poteškoća u uzimanju hrane, bolje je supe služiti u čaši, ostalu hranu u dubljim tanjirima, čvrstu hranu iseckanu na komade. Preporučuje se 90 minuta fizičke aktivnosti nedeljno radi očuvanja mišićne mase (22).

Migrenska glavobolja

Migrenska glavobolja (MG) je neurološki poremećaj koji se manifestuje glavoboljom. Glavobolje se smatraju sedmim najčešćim specifičnim uzrokom onesposobljenosti u svetu. Javlja se kod 10–15% stanovništva, obično između 10. i 40. godine života. Karakterišu je epizodični, pulsirajući unilateralni ili bilateralni bol u području čela, oka i slepoočnice. Mogu je pratiti mučnina, povraćanje, osetljivost na svetlost (fotofobija), zvukove (fonofobija), vizuelne ili mirisne

aure (23,24). Od triger faktora ističu se nedostatak sna, umor, hormonski poremećaji (estrogen, melatonin). Ipak, najčešći okidač za glavobolju je glad (25). Početak MG može biti povezan sa unosom specifičnih namirnica (citrusno voće, fermentisani sirevi, pržena hrana, čaj, kafa, čokolada, kola napici, mleko, jezgrasto voće, crveno vino). Namirnice koje figurišu kao mogući trigeri simptoma imaju visok sadržaj tiramina i feniletilamina, kao i neke vrste aditiva (sulfiti, mononatrijum glutaminat, nitriti). Potrebno je vođenje dnevnika ishrane i glavobolje radi utvrđivanja moguće povezanosti (26).

Nutritivna prevencija MG

Uravnotežena ishrana, uključujući namirnice bogate vitaminom B (pre svega B2, B6 i B12), folnom kiselinom i vitaminom C, na primer integralne žitarice, žumanca, mleko, spanać i krto meso, smanjuju tendenciju migrene (27). Pojedini minerali kao što su magnezijum i cink mogu smanjiti učestalost MG (28). Namirnice bogate magnezijumom su zelena lisnata povrća, seme suncokreta, bundeva i žitarice celog zrna. Cink se nalazi u mesu, ribi, jajima i mlečnim proizvodima i ističe se njegova uloga u razvoju i održavanju zdravlja mozga i CNS (29). Osim adekvatne ishrane, neophodno je veći naglasak staviti na ritam odmora, dovoljno sna i metode relaksacije (30). Ketogena dijeta u profilaksi akutnog napada i lečenju hronične MG takođe može imati pozitivan efekat (31). Ulje noćurka, đumbir i crvena paprika (kapsaicin) ispituju se kao mogući efikasni preventivni faktori (32).

Amiotrofična lateralna skleroza

Amiotrofična lateralna skleroza (ALS) je progresivna neurodegenerativna bolest, koju karakterišu propadanje i gubitak motornih neurona u moždanoj kori, moždanom stablu i kičmenoj moždini. Najčešće počinje posle 40. godine života i češće se javlja kod muškaraca. Najpre, dolazi do slabljenja mišića u rukama i nogama i gubitka refleksa, zatim i do atrofije mišića za kontrolu pokreta, gutanje, govor i disanje (33). Uzrok nastanka bolesti i dalje je nepoznat, ali povišen nivo homocisteina u krvi predstavlja faktor rizika za nastanak i brže napredovanje ALS. Bolest je u kasnijem stadijumu povezana sa otežanim gutanjem, zagrcnjavanjem od tečnosti, zatim otežanim žvakanjem i gutanjem čvrste hrane i zamorom prilikom žvakanja (34).

Dijetoterapija ALS

Dijetoterapija ima za cilj da poboljša kvalitet života. Jedan od prvih saveta za ove bolesnike jeste da primenjuju kašastu hranu, mada će neki od njih imati problema i prilikom gutanja bistrih tečnosti – vode, bistrih supa i/ili bistrih sokova, (neophodan unos 1,5–2 litra tečnosti dnevno). Osim disfagije, veliki problem predstavlja i to

što pacijenti ne unose dovoljno energije zbog čega gube telesnu masu. Preporučuje se adekvatan unos proteina da ne bi došlo do gubitka mišićnog tkiva i dodavanje gustina u hranu ili tečnosti da bi bolesnik mogao lakše da ih proguta. Tečno mleko (1/4), obogaćeno mlekom u prahu (1/2–1 šolja), može se dodati toplim krem supama, sosovima, milkšejkovima i pudinzima. Takođe, mogu se dodati i margarin, šećer, med ili mleveno meso i pasirana hrana za bebe kako bi se povećala energetska vrednost obroka. Enteralno hranjenje preko sonde rezervisano je za kasnije faze bolesti (35). Što se tiče povećanog unosa ili suplementacije pojedinih vitamina (B, C, E, D) u dosadašnjim studijama nije utvrđen pozitivan efekat ovih nutrijenata, kao ni ω -3 masnih kiselina kod ALS (36).

Spektar autističnih poremećaja

Spektar autističnih poremećaja (ASD) obuhvata grupu neuropsihijatrijskih poremećaja u razvoju, najčešće se javlja do treće godine života i do pet puta je češći kod dečaka. Manifestuje se kroz širok spektar kognitivnih, emocionalnih i neurobiheviornalnih simptoma. Karakterišu ga deficit socijalne komunikacije, izbegavanje očnih kontakta, hipersenzitivnost, ograničena i ponavljajuća senzorno-motorna ponašanja i eholija (ponavljanje reči koje su čuli) (37,38). Kao mogući uzrok ASD, osim genetskih uzroka, navodi se i izloženost živi (timerosal iz vakcina, visokofruktozni kukuruzni sirup), nedovoljna količina folne kiseline, ω -3 masnih kiselina i vitamina D tokom embrionalnog razvoja, i konzumiranje cigareta tokom trudnoće. Gastrointestinalne smetnje su veoma često izražene kod obolelih, što dodatno pogoršava socijalne obrasce ponašanja (39).

Dijetoterapija

Deca sa ASD poremećajima vole stalne obrasce ponašanja, obroke u isto vreme, približno istog ukusa. Uprkos velikom interesovanju za nutritivne intervencije, ne postoji konsenzus o optimalnoj dijetoterapiji. Najčešće se preporučuje dijeta bez glutena i kazeina, ketogena dijeta, suplementacija probioticima, povećan unos polinezasićenih (pre svega ω -3) masnih kiselina, vitamina A, C, B6 i B12, magnezijuma i folne kiseline (40). Eliminacija glutena i kazeina iz ishrane može dovesti do poboljšanja kliničke slike i bolje socijalne komunikacije, međutim, kod ove ishrane postoji rizik od nutritivnih deficita (kalcijum, B vitamini, dijetna vlakna) (41). Eliminacijom kazeina iz mleka i mlečnih proizvoda do poboljšanja dolazi tokom mesec dana, dok isključenje glutena (pšenice, ječma, raži, žita i njihovih proizvoda) dovodi do poboljšanja tokom 1–3 meseca. Ipak, naučni dokazi o efikasnosti bezglutenske i bezkazeinske dijeete su raznoliki, a pojedini pacijenti ne reaguju na ovu vrstu dijetoterapije (42-44).

Epilepsija

Epilepsija (EP) je hronično neurološko oboljenje, koja nastaje zbog poremećene funkcije moždane kore. Prevalenca EP u većini zemalja u svetu iznosi oko 1% (45). Iznenadno i ekscesivno električno pražnjenje u moždanoj kori mogu prouzrokovati mnoge bolesti i oštećenja mozga, različita sistemska oboljenja i metabolički poremećaji (46). EP karakterišu konvulzivni napadi, tonično-klonično grčenje mišića, koje je u najvećem procentu fokalno, i koje može da preraste u generalne napade. Tipičan tonično-klonični napad počinje grčenjem mišića (tonična faza), često je praćen krikom i traje do 30 sekundi. Nakon toga nastupa klonična faza u vidu trzaja udova, a sledi period oporavka praćen zbunjenošću, umorom, glavoboljom, neadekvatnim ponašanjem i amnezijom (45). Dijagnoza se postavlja pomoću anamnestičkih podataka o pojavi epi-napada (dva ili više napada u razmaku većem od 24 sata), uz primenu elektroencefalografije i neuroimidžing metoda (46). U terapiji se koriste fenobarbiton, fenitoin, karbamazepin i valproati. Glavna neželjena dejstva ovih lekova su hepatotoksičnost, supresija koštane srži, trombocitopenija i poremećaji koagulacije (45). Antiepileptična terapija utiče i na mineralizaciju kostiju smanjenjem metabolizma vitamina D, rezistencijom na paratiroidne hormone, sprečavanjem lučenja kalcitonina i posledično slabijom apsorpcijom kalcijuma (47). U slučaju neefikasnosti antiepileptične terapije kod dece, preporučuje se ketogena dijeta (KD), koja se eksperimentalno koristi od 1921. godine. KD pokazuje ohrabrujuće rezultate kod epileptične dece – kod oko trećine dolazi do potpunog povlačenja, a kod trećine do delimičnog povlačenja napada (48).

Ketogena dijeta

Ketogena dijeta je niskougļjenohidratna ishrana, sa visokom unosom masti i adekvatnom unosom proteina (1 g/kg TM). U nedostatku ugļjenih hidrata (UH) organizam je primoran da koristi masti kao izvor energije koje prvo pretvara u ketone, koji će kod ove vrste dijete biti prisutni u povećanim količinama u krvi i urinu (49). Ključni mehanizam delovanja KD na mozak, neuronsku funkciju i oslobađanje neurotransmitera uključuje povećanu efikasnost mitohondrija, regulaciju AMP-aktivirane protein kinaze, Na⁺/K⁺ pumpe, leptina, glutaminske kiseline, lipogenezu, ketogenezu, lipolizu i glukoneogenezu. KD ima potencijalno antioksidativno i protivupalno dejstvo preko smanjenja oksidativnog stresa i dovodi do stabilizacije nivoa glukoze. Zatim, podstiče perifernu aksonsku i senzornu regeneraciju, ketonska tela i masne kiseline imaju potencijalni antiepileptični efekat (49,50).

Klasična KD podrazumeva odnos nutrijenta od 4 : 1 – četiri dela masti naspram jednog dela proteina i ugļjenih hidrata (80% masti, 10% proteina, 10% ugļjenih hidrata,

što za energetski unos od 1600 kcal/dan iznosi 140 g masti); ili 3 : 1 – tri dela masti naspram jednog dela proteina i ugļjenih hidrata (75% masti, 15% proteina, 10% ugļjenih hidrata, što za energetski unos od 1600 kcal/dan iznosi 130 g masti). Modifikovana ketogena dijeta podrazumeva 60% masti, 30% proteina, 10% ugļjenih hidrata u ishrani (za energetski unos od 1600 kcal/dan to je 100 g masti) (51-53). U ishrani su dozvoljene sve vrste mesa i ribe (pre svega masne), prirodni sir (feta, mocarela, trapist, krem sir), jaja, majonez, pavlaka, jezgrasto voće i semenke, ulja i masnoće (maslinovo ulje, kokosovo ulje, puter). Dozvoljeno je povrće sa malo UH (zeleno lisnato povrće, krastavac, paprika, paradajz, brokoli, celer, bela rotkva, presna šargarepa), male količine mahunarki. Od voća samo bobičasto voće (maline, kupine, jagode, ribizle), male količine krušaka i breskvi. Suplementacija L-karnitina može pomoći u efikasnijem korišćenju masnoća kao izvora energije. Kod dugoročne KD mogu se pojaviti mučnina, gađenje, povraćanje, dehidracija, konstipacija, kamenci urotakta, metabolička acidoza, hiperlipoproteinemija, malnutricija, osteomalacija i osteoporozna. KD se ne preporučuje osobama sa oštećenjem jetre i sa hiperholesterolemijom (54).

KD smanjuje broj napada u slučaju kada se organizam nalazi u stalnom stanju ketoze, daje bolje rezultate kod dece mlađe od 10 godina, ali i kod odraslih. Eksperimentalno se koristi i u lečenju Alchajmerove bolesti, Parkinsonove bolesti, autizma, a zatim i kod hronične migrene, depresije i oboljenja motornih neurona (55).

IMUNOLOŠKA OŠTEĆENJA NERVNOG SISTEMA

Multisistemska imunološka i reumatološka oboljenja često uzrokuju oštećenja CNS i PNS. Najčešće autoimune bolesti koje zahvataju CNS jesu multipla skleroza i optički neuromijelitis, mada neurološka simptomatologija može nastati u okviru sistemskih vaskulitisa, lupusa, antifosfolipidnog sindroma, dermatomiozitisa i u sistemskom obliku reumatoidnog artritisa. Promene u CNS kod bolesti vezivnog tkiva najčešće se manifestuju kao mikroinfarkti, trombozne okluzije, intrakranijalne hemoragije, atrofija moždane kore i žarišna, multifokalna demijelinizacija. Samim tim, simptomi su vrlo raznoliki, najčešće uključuju migrenu, epileptički napad, ekstrapiramidalne poremećaje (koreu, distoniju), znakove oštećenja moždanih (najčešće očnih) nerava, promenu ponašanja, poremećaje pamćenja, kognitivne poremećaje, depresiju (1,56).

Multipla skleroza

Multipla skleroza (MS) je hronična autoimuna bolest koja zahvata centralni nervni sistem i progresivno uništava

mijelinski omotač nervnih ćelija u beloј masi mozga i kičmenoj moždini. Postoji genetska predispozicija, ali faktori životne sredine (infekcija Epstein-Barovim virusom, geografska širina, tj. izloženost UV zračenju, hipovitaminoza D, pušenje i stres) imaju značajnu ulogu u razvoju bolesti (57). Od MS u svetu boluje oko 2,5 miliona ljudi, a u Evropi oko 500 hiljada. Dva puta češće se javlja kod žena, najčešće počinje između 20. i 40. godine i predstavlja najčešći netraumatski neurološki uzrok onesposobljenosti mladih odraslih osoba (58,59). Simptomi MS zavise od mesta lokalizacije demijelinizacije, u 80% se javljaju u napadima (egzacerbacijama) i mogu uključivati optički neuritis uz (najčešće) gubitak vida na jedno oko, nistagmus, duple slike, zamućen vid, vrtoglavice, zujanje u ušima ili gubitak sluha, trnjenje ekstremiteta, slabost koja vodi do paralize, spastičnost mišića, disfagiju, urinarnu retenciju ili inkontinenciju i urgenciju mokrenja i opstipacije (59,60).

Za postavljanje dijagnoze MS, nakon prvog napada, koja se najčešće dijagnostikuje kao klinički izolovan sindrom (CIS), neophodno je da prema Makdonaldovim kriterijumima utvrditi prostorno i vremenski odvojeno širenje oštećenja CNS pomoću magnetne rezonance (MR) (61). Tipičan nalaz MR mozga u MS zasniva se na detekciji multifokalnih hiperintenznih zona, čija su predilekciona mesta: periventrikularna bela masa, korpus kalozum, duboka bela masa, jukstakortikalni regioni, zatim infratentorijalni regioni mozga (moždano stablo i cerebellum), optički živac i kičmena moždina. Veličina lezija može varirati od najmanje 3 mm do više centimetra u prečniku. One su obično kružnog ili elipsastog oblika, relativno dobro ograničene i uglavnom imaju asimetrični raspored (62). Kod pacijenata sa CIS i tipičnom kliničkom ili MRI utvrđenom diseminacijom oštećenja u prostoru prisustvo specifičnih oligoklonalnih traka IgG antitela u likvoru omogućava dijagnozu MS (61). Prognoza bolesti zavisi od tipa MS. Kortikosteroidna i imunomodulatorna terapija zaustavlja napade, usporava tok bolesti, smanjuje oštećenje nervnog tkiva. Ipak, s obzirom na ograničenja u lečenju, progresivan tok bolesti vodi do akumulacije invalidnosti (59).

Nutritivni faktori rizika za pojavu MS

Povećana prevalencija MS dokazano je povezana sa hipovitaminozom D. Što je zemlja dalje od ekvatora, to je veća učestalost bolesti, što ukazuje na ulogu vitamina D u razvoju MS. Najveći broj obolelih ima nizak serumski nivo vitamina D, a ozbiljan deficit povezan je sa višim nivoima invaliditeta i nepovoljnijim tokom MS (63-66). Povećan unos kuhinjske soli povećava genetsku ekspresiju i može povećati rizik od nastanka bolesti. Povećan unos zasićenih masti povezan je sa češćom pojavom bolesti. Takođe, pušenje izaziva oksidativni stres i predstavlja faktor rizika (67,68).

Medicinska nutritivna terapija

Preporučuje se dovoljan unos vitamina D₃ i B₁₂. Povećan unos vitamina D₃, potentnog imunomodulatora, može smanjiti rizik od razvoja MS (čak za 30%), rizik od recidiva i novih lezija, istovremeno smanjujući oštećenje mozga. Vitamin B₁₂ ima fundamentalnu ulogu u funkciji centralnog nervnog sistema, ali dosadašnje studije nisu tačno utvrdile povezanost ovog vitamina s odlaganjem napredovanja bolesti (64,68). Polinezasićene ω-3 i ω-6 masne kiseline (riblje ulje, maslinovo ulje, laneno ulje, ulje repice) mogu povoljno uticati na autoimune bolesti i smanjiti učestalosti relapsa (69). Prema najnovijim preporukama, mediteranski način ishrane i ketogena dijeta mogu delotvorno da utiču na MS (70-72). Polifenoli i fitohemikalije iz voća, povrća i čaja i koenzim Q10 mogu imati pozitivan uticaj zahvaljujući antioksidativnom dejstvu. U slučaju konstipacije potreban je povećan unos tečnosti i dijetnih vlakana. Magnezijum može biti od pomoći za smanjenje spasticiteta. Sok i čaj od brusnice i uvin čaj mogu se koristiti za prevenciju urinarnih infekcija. Kod pojave disfagije hrana se sprema u obliku pirea, kaše (73).

Ostala autoimuna oboljenja nervnog sistema

Sistemski eritemski lupus (SLE) jeste hronična, autoimuna bolest koja može da zahvati različite organe predominantno kožu, zglobove, hematopoetski sistem i bubrege. CNS je zahvaćen kod 20–60% dece, ređe kod odraslih, i tada je udružen sa nizom neuroloških manifestacija (74). Neurološki poremećaji u SLE obuhvataju demijelinizacijska oštećenja, transverzni mijelitis / mijelopatiju, akutnu udemijelinizirajuću polineuropatiju, izrazito jaku, kontinuiranu glavobolju, epileptičke napade, hemiparezu i koreu, usled prisustva antifosfolipidnih antitela (At) i At na neurone, zbog krvarenja ili vaskulitisa. CVI u sklopu SLE može nastati zbog vaskulitisa, tromboze u sklopu antifosfolipidnog sindroma, ređe zbog krvarenja u teškoj koagulopatiji. Atrofija mozga rezultat je progresivnog neuronalnog i glijalnog oštećenja i nalazi se kod 18% bolesnika s novootkrivenim SLE, što je znak ranog zahvatanja CNS (1,75,76).

Vaskulitis ili zapaljenje zidova krvnih sudova može se razvijati kao primarno ili sekundarno oboljenje (usled infekcija, bolesti vezivnog tkiva ili malignih bolesti). Vaskulitis CNS može se manifestovati kao glavobolja, vrtoglavica, epileptički napad i kognitivni deficit ili pak moždani udar, uzrokovati ishemijsku ili okluzivnu u području snabdevanja zahvaćenih krvnih sudova. Neuropatija je najčešća neurološka manifestacija vaskulitisa PNS (1).

Šegrenov (Sjögren) sindrom (SSjo) jeste autoimuna bolest kod koje imuni sistem napada i uništava žlezde sa

spoljašnjim lučenjem (pre svega pljuvačne i suzne). Ispoljava se suvoćom usta i očiju (77), međutim, pacijenti često imaju i neurološku simptomatologiju. Kod 20–25% bolesnika može doći do pojave meningoencefalitisa, transverznog mijelitisa, epileptičkih napada i moždanog udara, optičkog neuritisa, neuropatije i miozitisa, uz poremećaj koncentracije i pažnje (1,78).

Autoimuni polimiozitis (PM) i dermatomiozitis (DM). Ove miopatije su često pridruženi autoimunim bolestima (u sistemskoj sklerozu, u sistemskom lupusu, u mešanim bolestima vezivnog tkiva i Šegrenovom sindromu), što je usko povezano sa specifičnim At. PM ili DM povezani su i sa malignitetom, najčešće javljaju između 45–60 godina, dva puta češće kod žena. Klinička slika miozitisa varira od bezbolne slabosti mišića do izraženih mijalgija, sa slabosti najčešće proksimalnih mišića, simetrično i bilateralno i konstitucijskim simptomima kao što su febrilitet, opšta slabost i gubitak na težini. Klinička slika sindroma miozitisa može preklapati sa simptomima drugih bolesti vezivnog tkiva. Dijagnostikuje se na osnovu porasta mišićnih enzima, elektromiografskog zapisa i specifičnog povećanju anti-Jo-1 At u okviru ANA (antinuklerana antitela) pozitiviteta. Teški oblici bolesti sa afekcijom muskulature ždrela ili respiratorne muskulature vitalno ugrožavaju bolesnika. Dijetoterapija PM i DM se poklapa sa principima ishrane kod ALS (79,80).

DIJETOTERAPIJA U TOKU TERAPIJE KORTIKOSTEROIDIMA

Većina autoimunih i inflamatornih oboljenja zahteva lečenje kortikosteroidnim lekovima. Kortikosteroidi (CS) jesu sintetički proizvedeni hormoni nadbubrežne žlezde, koji poboljšavaju stanje imunološkog odgovora. Koriste se za postizanje brzog kliničkog poboljšanja budući da imaju snažno antiinflamatorno, imunosupresivno dejstvo (81).

Kortikosteroidi se dele na glukokortikoide i mineralokortikoide. Glukokortikoidi deluju i na metabolizam glukoze, proteina i masti. Mineralokortikoidi učestvuju u regulaciji koncentracije elektrolita u organizmu (natrijum, kalijum), a glavni predstavnik je aldosteron, hormon koji pojačava resorpciju natrijuma u bubrežnim kanalčićima i izbacivanje kalijuma u urin. Osim značajnih terapijskih efekata, dugotrajna primena CS može dovesti i do većeg broja neželjenih efekata, uključujući stres ulkus, pseudodijabetes, imunosupresiju, gubitak kalcijuma i kalijuma iz organizma, pojačanu maljavost, edeme i hipertenziju, povećanje telesne težine, emocionalne turbulencije i nesаницe (82).

Tokom primene terapije CS treba smanjiti količinu soli u ishrani budući da ovi lekovi utiču i na balans vode i elektrolita. Veća količina soli povećava osećaj žeđi i utiče na zadržavanje tečnosti u organizmu, pa može izazvati i

pogoršanje edema i hipertenzije. Umesto soli, preporučuje se korišćenje začinskih biljaka, izbegavanje upotrebe gotovih začinskih mešavina, suhomesnatih proizvoda, peciva, fermentisanih proizvoda i brze hrane. Kortikosteroidi utiču na metabolizam hranjivih materija i pojačano stvaranje UH u organizmu, te uzrokuju povećanje nivoa šećera u krvi. Radi sprečavanja hiperglikemije treba izbegavati hranu bogatu UH i šećerom, npr. zaslađene napitke, keks, a umesto hleba preporučuju se zamene kao što su pirinač, krompir, pahuljice, kuvane žitarice i što više povrća (82,83).

Radi prevencije peptičkog ulkusa treba uzimati medikamentnu antiulkusnu terapiju, zatim, izbegavati obimne i masne obroke, jake začine, kiselu hranu, alkohol, kafu i cigarete. Preporučuje se češće uzimanje manjih dijetalnih obroka, bogatih proteinima. Većina pacijenata tokom terapije CS ima pojačan apetit, što utiče na povećanje telesne mase. Da bi se to sprečilo, preporučuje se konzumiranje namirnica od celog zrna žita, mršavih mesa, ribe, mlečnih proizvoda sa smanjenim sadržajem masti i što više voća i povrća. Hranu je poželjno pripremati kuvanjem na pari, dinstanjem ili pečenjem u rerni u specijalnoj foliji. Dok traje terapija treba izbegavati pohovanje, prženje, upotrebu belog brašna, punomasne sireve, namaze i grickalice (82,83).

CS snažno utiču na pojačano izlučivanje kalcijuma i kalijuma iz organizma te mogu indukovati ubranu osteoporozu. Potrebno je da ishrana bude bogata mlečnim proizvodima i zelenim lisnatim povrćem. Bogat izvor kalcijuma predstavljaju namirnice kao što su artičoka, brokoli, soja i proizvodi do soje, kajsije, narandže, bobičasto voće, orasi, bademi, susam i cimet. Preporučuje se i suplementacija kalijuma u vidu praška ili tableta. Od namirnica bogatih kalijumom ističu se breskve, banane, pomorandže, avokado, spanać, paradajz, bundeve, pasulj i krompir (83).

AUTOIMUNI PROTOKOL

Autoimuni protokol ili AIP dijeta označava način ishrane koji može pomoći u modulaciji imunog sistema. Zasniva se na namirnicama koje pomažu eliminaciju upale u telu. Osobe koje pate od autoimunih bolesti najčešće imaju i gastrointestinalne smetnje i probleme sa crevima. Zapravo, postoji teorija da upravo oštećena „propusna creva“ propuštaju u krvotok komponente koje provokiraju imunološke reakcije i razvoj autoimunih oboljenja. Ovaj način ishrane zasniva se na teoriji da adekvatna ishrana pomaže oporavku creva, smanjuje proizvodnju At, čime ublažava autoimuna upalna stanja. AIP dijeta se bazira na paleo ishrani, ali je još restriktivnija. Autor Paleo dijete (dr Loren Kordejn) smatra da naša ishrana treba da bude slična onoj koju su imali naši preci, desetinama hiljada godina ranije, pre pojave poljoprivrede i industrijalizacije.

AIP je usmerena na eliminaciju ili izbegavanje namirnica koja nadražuju creva i sadrže komponente koje deluju inflamatorno. Uglavnom uključuje meso i povrće, i izbegava se sve što se gaji industrijski. Predlaže se primena protokola minimum 6–8 nedelja, nakon čega se postepeno uvode pojedine grupe namirnica (84,85).

U AIP dijete u dozvoljene namirnice ubrajaju se organsko povrće (koji nije tretirano toksičnim sredstvima), zatim fermentisana hrana (bitno da ne sadrži mlečne proizvode). Zatim, meso, perad, riba, iznutrice i životinjske masnoće (izbegava se industrijsko meso zbog sadržaja antibiotika i hormona). Dozvoljeno je jesti voće niskog glikemijskog indeksa (do 10–25 gr fruktoze dnevno) npr: šumsko, bobičasto voće kao maline, borovnice, kupine, jagode, trešnje, zatim citrusno voće, te drugo sezonsko voće. Preporučuje se konzumiranje kokosa i proizvoda (kokosovo ulje, maslac, pavlaka, mleko, pahuljice, brašno), začinskog bilja, crvenog vina, i sirćeta (ukoliko ne sadrže šećer), biljni čajevi, maslinovo ulje su takođe dozvoljeni. U AIP dijete izbegavaju se žitarice i brašno žitarica (sve vrste, testenina, hleb, peciva, svi pekarski proizvodi od brašna žitarica) (85,86).

Izbegava se unos šećera svega što sadrži šećer, zatim mleka i mlečnih proizvoda, jaja, gljive, soja i njihovi proizvodi. Mahunarke i orašasti plodovi, semenke su takođe nepoželjni u ovoj ishrani. Od povrća, se ne preporučuje konzumiranje krompira, paradajza, patlidžana, paprike, crvene paprike u prahu, papričica, umaka od paradajza, i koncentrata paradajza. Iz ishrane se isključuje voće sa visokim glikemijskim indeksom (banane, konzervisano ili suvo voće, mango, ananas, lubenica). Izbegavaju se prerađevine koje sadrže skriveni gluten: gotovi umaci, pivski kvasac, mešavine začina, emulgatori, stabilizatori, gume za žvakanje, viršle i salame, suhomesnati proizvodi, konzerve, kečap, mononatrijum glutamat i alternativni zaslađivači. Takođe, izbegava se korišćenje margarina i industrijska ulja, alkohola, kafe, čokolade i začini kao što su korijander i kim (85,86).

AIP dijete fokusira na povećan unos masti i izbegavanje prostih ugljenih hidrata i namirnica industrijskog uzgoja s obzirom na to da sadrže prehrambene aditive i genetski modifikovane čestice, mogu okrenuti upalne procese u organizmu, te je veoma sličan ketogenoj dijete.

ZAKLJUČAK

Neurološka oboljenja predstavljaju značajan teret za sistem zdravstvene i socijalne zaštite budući da utiču na funkcionisanje celog organizma, na aktivnosti dnevnog života i rada obolelih. Adekvatnom i kvalitetnom ishranom možemo eliminisati faktore rizika, povoljno uticati na simptome ili odložiti napredak najčešćih neuroloških oboljenja.

– Za prevenciju CVI neophodno je smanjiti unos natrijuma, zasićenih masnih kiselina i povećati unos kalijuma. Primena DASH dijeta može prevenirati hipertenziju, unos masne ribe i orašastih plodova, zahvaljujući sadržaju ω -3 i ω -6 masnih kiselina, može i doprineti zdravlju kardiovaskularnog sistema i povoljno uticati na rizik od CVI. Unos flavonoida, može delovati zaštitno od CVI, zahvaljujući antioksidativnom svojstvu.

– U cilju prevencije nastanka i usporavanja napredovanja Alchajmerovog oboljenja, preporučuje se mediteranski način ishrane, uz povećan unos riba tj. ω -3 masnih kiselina, jaja i vitamina D i antioksidanata iz povrća.

– Učestalost migrenskih glavobolja može se smanjiti povećanim unosom folne kiseline, vitamina B₆, B₁₂ i D, magnezijuma i cinka. Gladovanje, citrusna voća, sirevi, čokolada, kafa, mleko, crno vino, jezgrasta voća i neke vrste aditiva, mogu provocirati migrenske napade, te ih je potrebno oprezno konzumirati ili izbegavati.

– Kod autističnih poremećaja eliminacija glutena i kazeina iz ishrane mogu dovesti do poboljšanja kliničke slike i do bolje socijalne komunikacije, ali se povećava rizik od deficita kalcijuma, B vitamina i dijetnih vlakana. U cilju prevencije ovih nutritivnih deficita, potreban je povećati unos vitamina B₁₂, folne kiseline, magnezijuma i ω -3 masnih kiselina.

– Kod epilepsije se preporučuje ketogena dijete, nisko ugljenohidratna dijete sa povećanim udelom masti, koja može rezultirati povlačenjem napada kod više od polovine obolelih. Ketogena dijete eksperimentalno se koristi kod širokog spektra neuroloških, neuromotornih i neuropsihijatrijskih poremećaja kod kojih je pokazao pozitivan uticaj.

– Na povećan rizik od razvoja multiple skleroze, najpre utiče deficit vitamina D, ali i povećan unos zasićenih masti, soli i konzumiranje nikotina. Povećan unos vitamina D, polifenola, fitohemikalija i ω -3 masne kiseline mogu povoljno uticati na smanjenje rizika, ali i na zdravlje obolelih. Povećan unos magnezijum može pomoći kod spasticiteta. Mediteranski način ishrane i ketogena dijete pokazali su se delotvornim kod ovog oboljenja.

– Ukoliko je oštećenje nervnog sistema nastala u okviru autoimunih oboljenja, primenjuje se lečenje kortikosteroidima. Ovi lekovi utiču na povećanje krvnog pritiska, nivoa šećera u krvi, dovode do porasta apetita i telesne mase, mogu uzrokovati peptički ulkus i utiču na pojačan gubitak kalcijuma i kalijuma iz organizma, te je adekvatna dijetoterapija u toku lečenja od izuzetnog značaja, s obzirom na to da može korigovati sve navedene neželjene efekte lečenja.

– Autoimuni protokol je umereniji oblik ketogene dijeta, koja potencira na smanjen unos ugljenih hidrata,

povećan unos mesa, na izbegavanje industrijski proizvedenih namirnica i aditiva, za koje se smatra da mogu indukovati imunološke reakcije u organizmu, i u zadnje vreme postaje sve popularnija među obolelima od autoimunih bolesti.

Na osnovu pregleda literature, preporuka za praksu je da se veći naglasak stavlja na upoznavanje obolelih sa nutritivnim mogućnostima kontrole bolesti i na popularizaciju kvalitetne ishrane. Predlaže se izrada brošura sa nutritivnim preporukama kod pojedinih oboljenja kao deo kliničke terapije i zdravstveno-vaspitnog rada.

SKRAĆENICE

CNS – centralni nervni sistem; PNS – periferni nervni sistem; CVI – cerebrovaskularni insult, ω -3 – omega 3 masna kiselina; DASH – dijeta za lečenje hipertenzije (od engl. Dietary Approaches to Stop Hypertension); AB – Alchajmerova bolest; MG – migrenske glavobolje; ALS – amiotrofična lateralna skleroza; ASD – spektar autističnih poremećaja (od engl. Autism spectrum disorders); EP – epilepsija; KD – ketogena dijeta; UH – ugljeni hidrat; MS – multipla skleroza; CIS – klinički izolovan sindrom, MR – magnetna rezonanca; SLE – sistemski eritemski lupus (od engl. systemic lupus erythematosus); At – antitela; SSjo – Šegrenov sindrom; PM – autoimuni poliomiozitis; DM – autoimuni dermatomiozitis; CS – kortikosteroidi; AIP – autoimuni protokol

LITERATURA

- Barišić N, Trbojević-Čepe M, Kelečić J, Ivanović V, Jelušić M, Sentić M. Neurološke manifestacije autoimunih bolesti. *Paediatr Croat* 2013; 57(Supl 1): 23–8.
- Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje ishemijskog moždanog udara. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije, 2011.
- Rezultati istraživanja zdravlja stanovništva Srbije, 2013. Beograd: Ministarstvo Zdravlja Republike Srbije i Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, 2014.
- Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Incidencija i mortalitet od dijabetesa u Srbiji. Registar za dijabetes u Srbiji. Izveštaj br. 12, Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, 2018.
- Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, Republika Srbija. Odabrani zdravstveni pokazatelji za 2017. godinu. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, 2018.
- Rees A, Dodd GF, Spencer JPE. The effects of flavonoids on cardiovascular health: a review of human intervention trials and implications for cerebrovascular function. *Nutrients* 2018; 10: pii: E1852. (doi: 10.3390/nu10121852).
- Guasch-Ferré M, Merino J, Sun Q, Fitó M, Salas-Salvadó J. Dietary polyphenols, mediterranean diet, prediabetes, and type 2 diabetes: a narrative review of the evidence. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 6723931 (doi: 10.1155/2017/6723931).
- Hughes S. Fish Oil, Particularly EPA. Linked to reduced ischemic stroke. New York; Medscape WebMD, 2019. (<https://www.medscape.com/viewarticle/907950>).
- Bhatt DL, Steg PG, Brinton EA, et al. Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial. *Clin Cardiol* 2017; 40: 138–48.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(24): 3168–209.
- Kienreich K, Grüber M, Tomaschitz A, Schmid J, Verheyen N, Rutters F, et al. Vitamin D, arterial hypertension & cerebrovascular disease. *Indian J Med Res* 2013; 137: 669–79.
- Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clin Hypertens* 2018; 24: 9.
- Kontogianni MD, Panagiotakos DB. Dietary patterns and stroke: a systematic review and re-meta-analysis. *Maturitas* 2014; 79: 41–7.
- Paula TP, Viana LV, Neto AT, Leitão CB, Gross JL, Azevedo MJ. Effects of the DASH Diet and Walking on Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes and Uncontrolled Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015; 17: 895–901.
- Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje Alchajmerove bolesti. Klinički vodič 18/13. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije, 2013.
- Jovanović Z. Mehanizmi neurodegeneracije kod Alchajmerove bolesti. *Medicinski pregled* 2012; 65: 301–7.

17. Stevanović D, Radosavljević O, Samardžijević O. Značaj rane dijagnoze i terapije Alchajmerove bolesti. *Zdravstvena zaštita* 2016; 45: 36–42.
18. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol* 2014; 13: 788–94.
19. Román GC, Jackson RE, Gadhia R, Román AN, Reis J. Mediterranean diet: the role of long-chain ω -3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease. *Rev Neurol (Paris)* 2019; 175: 724–41.
20. Saito S, Yamamoto Y, Ihara M. Development of a Multicomponent Intervention to Prevent Alzheimer's Disease. *Front Neurol* 2019; 10: 490. (doi: 10.3389/fneur.2019.00490).
21. Rutjes AW, Denton DA, Di Nisio M, et al. Vitamin and mineral supplementation for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in mid and late life. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12: CD011906.
22. Montine TJ, Koroshetz WJ, Babcock D, et al.; ADRD 2013 Conference Organizing Committee. Recommendations of the Alzheimer's disease-related dementias conference. *Neurology* 2014; 83: 851–60.
23. Chalmer MA, Hansen TF, Lebedeva ER, Dodick DW, Lipton RB, Olesen J. Cephalgia. Proposed new diagnostic criteria for chronic migraine. *Cephalgia* 2019; 333102419877171. (doi: 10.1177/0333102419877171).
24. Wijeratne T, Dodick D, Grisold W, Carroll W. World Brain Day 2019; migraine – the painful truth. *Eur J Neurol* 2019; 26: e92–e93.
25. Gazerani P, Fuglsang R, Pedersen JG, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel trial of vitamin D3 supplementation in adult patients with migraine. *Curr Med Res Opin* 2019; 35: 715–23.
26. Radmilo Lj, Simić S. Zastupljenost pojedinih okidača kod obolelih od glavobolje. *Timočki medicinski glasnik* 2016; 41: 27–32.
27. Slavin M, Ailani J. A Clinical Approach to Addressing diet with migraine patients. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17: 17. (doi: 10.1007/s11910-017-0721-6).
28. Assarzagdegan F, Asgarzadeh S, Hatamabadi HR, Shahrani A, Tabatabaey A, Asgarzadeh M. Serum concentration of magnesium as an independent risk factor in migraine attacks: a matched case-control study and review of the literature. *Int Clin Psychopharmacol* 2016; 31: 287–92.
29. Portbury SD, Adlard PA. Zinc signal in brain diseases. *Int J Mol Sci* 2017; 18(12). pii: E2506. (doi: 10.3390/ijms18122506).
30. Slavin M, Ailani J. A clinical approach to addressing diet with migraine patients. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17: 17. (doi: 10.1007/s11910-017-0721-6).
31. Barbanti P, Fofi L, Aurilia C, Egeo G, Caprio M. Ketogenic diet in migraine: rationale, findings and perspectives. *Neurol Sci* 2017; 38 (Suppl 1): 111–5.
32. Kim SJ, Yeo JH, Yoon SY, et al. Differential development of facial and hind paw allodynia in a nitroglycerin-induced mouse model of chronic migraine: role of capsaicin sensitive primary afferents. *Biol Pharm Bull* 2018; 41: 172–81.
33. Arandelović B, Simić S. Palijativno zbrinjavanje obolelih od amiotrofične lateralne skleroze. *Timočki medicinski glasnik* 2017; 42: 35–41.
34. Bučuk M, Dijan K, Tomić Z, Sonnenschein I. Amiotrofična lateralna skleroza. *Medicina Fluminensis* 2014; 50: 7–20.
35. Vodič za bolesnike sa amiotrofičnom lateralnom sklerozom i drugim bolestima motoneurona koji imaju problema u ishrani – Preporuke o načinima ishrane i prigodni recepti. Beograd: Jugoslovensko društvo za bolesti motoneurona i amiotrofičnu lateralnu sklerozu, 2009.
36. Karam CY, Paganoni S, Joyce N, Carter GT, Bedlack R. Palliative care issues in amyotrophic lateral sclerosis: an evidenced-based review. *Am J Hosp Palliat Care* 2016; 33: 84–92.
37. Stanković M, Lakić A, Ilić N. Autism and autistic spectrum disorders in the context of new DSM-V classification, and clinical and epidemiological data. *Srp Arh Celok Lek* 2012; 140: 236–43.
38. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet* 2018; 392(10146): 508–20.
39. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism* 2017; 8: 13. (doi: 10.1186/s13229-017-0121-4).
40. Karhu E, Zukerman R, Eshraghi RS, et al. Nutritional interventions for autism spectrum disorder. *Nutr Rev* 2019; pii: nuz092. (doi.org/10.1093/nutrit/nuz092).
41. Lee RWY, Corley MJ, Pang A, et al. A modified ketogenic gluten-free diet with MCT improves behavior in children with autism spectrum disorder. *Physiol Behav* 2018; 188: 205–211.
42. Piwowarczyk A, Horvath A, Łukasik J, Pisula E, Szajewska H. Gluten-and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: a systematic review. *Eur J Nutr* 2018; 57: 433–40.

43. Lange KW, Hauser J, Reissmann A. Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18: 572–5.
44. Sathe N, Andrews JC, McPheeters ML, Warren ZE. Nutritional and dietary interventions for autism spectrum disorder: a systematic review. *Pediatrics* 2017; 139(6). pii: e20170346. (doi: 10.1542/peds.2017-0346).
45. Palibrk I, Veličković J. Anestezija kod bolesnika sa neurološkim oboljenjima – koma (neurološka oboljenja i anestezija). *Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy* 2018; 40: 45–53.
46. Petruševski AB. Veliki umovi i epilepsija. *Timočki medicinski glasnik* 2017; 42: 245–51.
47. Beghi E, Giussani G, Sander JW. The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disord* 2015; 17(3): 243–53.
48. Sampaio LP. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuropsiquiatr* 2016; 74(10): 842–8.
49. Li RJ, Liu Y, Liu HQ, Li J. Ketogenic diets and protective mechanisms in epilepsy, metabolic disorders, cancer, neuronal loss, and muscle and nerve degeneration. *J Food Biochem* 2020; 14: e13140. (doi: 10.1111/jfbc.13140).
50. Boison D. New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. *Curr Opin Neurol* 2017; 30: 187–92.
51. Sampaio LP. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuropsiquiatr* 2016; 74: 842–8.
52. Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD001903.
53. Suzić B, Vasiljević N, Savić-Abramović L, Paunović K. Mogući značaj primene ketogene dijeta u lečenju rezistentne epilepsije. *Srp Arh Celok Lek* 2004; 132: 122–6.
54. Barañano KW, Hartman AL. The ketogenic diet: uses in epilepsy and other neurologic illnesses. *Curr Treat Options Neurol* 2008; 10: 410–9.
55. McDonald TJW, Cervenka MC. Ketogenic diets for adult neurological disorders. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 1018–31.
56. Kapadia M, Sakic B. Autoimmune and inflammatory mechanisms of CNS damage. *Prog Neurobiol* 2011; 95: 301–33.
57. Vujisić S, Vodopić S, Idrizović Z, Radulović L. The correlation between the level of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] and residency of multiple sclerosis patients in Montenegro: Higher levels only in men in the north of the country. *Vojnosanit Pregl* 2018; 75: 267–72.
58. Nacka-Aleksić M. Polne razlike u kliničkoj slici i terapiji multiple skleroze. *Arh Farm* 2016; 66: 135–46.
59. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje multiple skleroze. Klinički vodič 19/13. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013.
60. Đurić V, Đorđević G, Stamenović J. Demyelination of the central and peripheral nervous system: A case report. *Acta medica Medianae* 2017; 56: 39–43.
61. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–73.
62. Filippi M, Rocca MA, De Stefano N, et al. Magnetic resonance techniques in multiple sclerosis: the present and the future. *Arch Neurol* 2011; 68: 1514–20.
63. Di Somma C, Scarano E, Barrea L, et al. Vitamin D and neurological diseases: an endocrine view. *Int J Mol Sci* 2017; 18. pii: E2482. (doi: 10.3390/ijms18112482).
64. Bagur MJ, Murcia MA, Jiménez-Monreal AM, et al. Influence of Diet in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Adv Nutr* 2017; 8: 463–72.
65. McLaughlin L, Clarke L, Khalilidehkordi E, Butzkueven H, Taylor B, Broadley SA. Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol* 2018; 265: 2893–905.
66. Suknjaja V. Povezanost vremena nastanka multiple skleroze sa karakteristikama kliničke slike, toka bolesti, nalazima nuklearne magnetne rezonance i likvora. Doktorska disertacija. Novi Sad: Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, 2016.
67. Hashemi R, Morshedi M, Asghari Jafarabadi M, Altafi D, Saeed Hosseini-Asl S, Rafie-Arefhosseini S. Anti-inflammatory effects of dietary vitamin D3 in patients with multiple sclerosis. *Neurol Genet* 2018; 4: e278. (doi: 10.1212/NXG.0000000000000278).
68. Stankov S, Stepančev B. Značaj uloge vitamina D kod obolelih od multiple skleroze. *Med Čas (Krag)* 2018; 52: 15–21.
69. Li X, Bi X, Wang S, Zhang Z, Li F, Zhao AZ. Therapeutic potential of ω -3 polyunsaturated fatty acids in human autoimmune diseases. *Front Immunol* 2019; 10: 224. (doi.org/10.3389/fimmu.2019.02241).
70. Bianchi VE, Herrera PF, Laura R. Effect of nutrition on neurodegenerative diseases. A systematic review. *Nutr Neurosci*. 2019: 1–25 (doi: 10.1080/1028415X.2019.1681088).
71. Bagur MJ, Murcia MA, Jiménez-Monreal AM, et al. Influence of diet in multiple sclerosis: a systematic review. *Adv Nutr* 2017; 8: 463–72.
72. Katz Sand I. The role of diet in multiple sclerosis: mechanistic connections and current evidence. *Curr Nutr Rep* 2018; 7: 150–60.

73. Esposito S, Bonavita S, Sparaco M, Gallo A, Tedeschi G. The role of diet in multiple sclerosis: a review. *Nutr Neurosci* 2018; 21: 377–90.
74. Zdravković N, Zdravković N, Stojanović M. Sistemski lupus eritematosus: od etiopatogeneze do savremenih metoda lečenja. *Timočki medicinski glasnik* 2019; 44: 26–30.
75. Zucchi D, Elefante E, Calabresi E, Signorini V, Bortoluzzi A, Tani C. One year in review 2019: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37: 715–22.
76. Barišić N. Imunološki aspekti bolesti središnjeg i perifernog živčanog sustava. *Paediatr Croat* 2005; 49: 94–101.
77. Ilić S, Arsić L, Milosavljević I, Štrbac M, Tomašević G. Dijagnostika sindroma Mikulicz-Sjögren biopsijom malih pljuvačnih žlezda. *Vojnosanit pregl* 2002; 59(6): 615–20.
78. Cafaro G, Croia C, Argyropoulou OD, et al. One year in review 2019: Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37(Suppl 118): 3–15.
79. Anić B, Cerovec M. Polimiozitis/Dermatomiozitis – klinička slika i terapija. *Reumatizam* 2012; 59: 44–50.
80. Martinović-Kaliterna D, Perković D, Marasović-Krstulović D. Polimiozitis, dermatomiozitis: sindromi preklapanja s autoimunim i malignim bolestima. *Reumatizam* 2012; 59: 51–2.
81. Benc D, Ičin T, Pejaković S, et al. Glucocorticoid therapy and adrenal suppression. *Med Pregl* 2017; 70: 465–71.
82. Fields TR. Steroid side effects: how to reduce corticosteroid side effects. New York: Hospital for Special Surgery, 2018. (https://www.hss.edu/conditions_steroid-side-effects-how-to-reduce-corticosteroid-side-effects.asp).
83. Miggiano GA, Migneco MG. Diet and chronic corticosteroid therapy. *Clin Ter* 2004; 155: 213–20.
84. Konijeti GG, Kim N, Lewis JD, et al. Efficacy of the autoimmune protocol diet for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 2054–60.
85. Ballantyne S. The Paleo approach: reverse autoimmune disease and heal your body. Las Vegas: Victory Belt Publishing, 2014.
86. Trescott M, Alt A. The Autoimmune wellness handbook: a DIY guide to living well with chronic illness. New York: Rodale Books, 2016.