

# Mišljenja o korištenju suplemenata tijekom COVID-19 pandemije

---

**Matijević, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:483512>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-27**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Ana Matijević**

**MIŠLJENJA O KORIŠTENJU**  
**SUPLEMENATA TIJEKOM COVID-19**  
**PANDEMIJE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Ana Matijević**

**MIŠLJENJA O KORIŠTENJU**  
**SUPLEMENATA TIJEKOM COVID-19**  
**PANDEMIJE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

Diplomski rad ostvaren je na Medicinskom fakultetu, Osijek.

Mentor: doc. dr. sc. Suzana Mimica, dr. med.

Diplomski rad sadrži 34 stranice, 9 tablica i 2 slike.

## *Zahvale*

*Veliku zahvalu za pristupačnost, trud, stručne savjete i uloženo vrijeme pri pisanju ovog diplomskog rada želim iskazati svojoj mentorici doc. dr. sc. Suzani Mimici, dr. med.*

*Zahvaljujem se i prof. Kristini Kralik na pomoći u izradi diplomskog rada.*

*Također se želim zahvaliti Bojani Cigić, dr.med., spec. obiteljske medicine i Romani Bogojević, dr.med., spec. obiteljske medicine za pomoć pri provođenju ankete u svrhu pisanja diplomskog rada.*

*Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima na pruženoj potpori tijekom svih 6 godina studiranja.*

## SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| <b>1. UVOD</b> .....                        | 1  |
| 1.1. Suplementi (dodaci prehrani) .....     | 1  |
| 1.2. Vitamin A .....                        | 2  |
| 1.3. Vitamin B .....                        | 2  |
| 1.4. Vitamin C .....                        | 3  |
| 1.5. Vitamin D .....                        | 4  |
| 1.6. Vitamin E i selen .....                | 4  |
| 1.7. Vitamin K .....                        | 5  |
| 1.8. Omega-3-masne kiseline .....           | 5  |
| 1.9. Cink .....                             | 6  |
| 1.10. Magnezij .....                        | 6  |
| 1.11. Željezo.....                          | 6  |
| 1.12. Nuspojave suplemenata .....           | 7  |
| 1.13. Interakcije s drugim lijekovima ..... | 7  |
| <b>2. CILJEVI</b> .....                     | 9  |
| <b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....         | 10 |
| 3.1. Ustroj istraživanja.....               | 10 |
| 3.2. Ispitanici .....                       | 10 |
| 3.3. Metode .....                           | 10 |
| <b>4. REZULTATI</b> .....                   | 11 |
| <b>5. RASPRAVA</b> .....                    | 20 |
| <b>6. ZAKLJUČAK</b> .....                   | 25 |
| <b>7. SAŽETAK</b> .....                     | 26 |
| <b>8. SUMMARY</b> .....                     | 27 |
| <b>9. LITERATURA</b> .....                  | 28 |
| <b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....                  | 26 |

## 1. UVOD

### 1.1. Suplementi (dodaci prehrani)

Suplementima (dodacima prehrani) se smatraju pripravci proizvedeni iz koncentriranih izvora hranjivih tvari ili ostalih tvari hranjivog ili fiziološkog djelovanja, čija je svrha dodatno obogatiti uobičajenu prehranu s ciljem održavanja zdravlja (1). Promidžba i prezentacija dodataka prehrani ne smije proizvodu pripisati svojstva prevencije, terapije ili liječenja bolesti niti ne smije upućivati na takva svojstva (1). Također, na pakiranju ne smiju biti tvrdnje kako uravnotežena i raznolika prehrana ne može općenito pružiti dovoljnu količinu hranjivih tvari (1). Tijekom pandemije, a posebice zbog nedostatka djelotvornih lijekova, pojavile su se različite preporuke o uzimanju suplemenata, poput vitamina C i D, cinka, antioksidansa te drugih tvari za koje se tvrdi da pojačavaju imunološki odgovor (2). Danas smo svjedoci sve veće popularnosti i široke potrošnje takovih suplemenata. Hrvati troše oko 700 milijuna kuna godišnje na razne dodatke prehrani, a, prema podacima iz Euromonitora, ovogodišnje brojke pokazuju da prodaja ovih farmaceutskih proizvoda raste između pet i sedam posto godišnje. Pacijenti često nemaju prehranu obogaćenu svim potrebnim vitaminima i mineralima, a mnogi ni nemaju dovoljno znanja o tome koje je namirnice potrebno konzumirati te u kojim količinama, stoga se odlučuju uzimati suplemente kako bi nadomjestili nutrijente koje ne unose u organizam. Na tržištu postoje sintetski oblici svih vitamina i mineralnih tvari no, uz unos u preporučenoj količini, važno je pitanje njihove apsorpcije te posljedičnog utjecaja na organizam. Zbog njihovog djelovanja ih je potrebno koristiti racionalno i prema uputama liječnika i ljekarnika. Odgovornost za eksponencijalni porast potrošnje određenih suplemenata možemo pripisati velikom strahu od obolijevanja i težem obliku bolesti uzrokovanom virusom SARS-CoV-2, kao i mnogobrojnim zastrašujućim medijskim natpisima. Upravo zato je bitno podizanje razine svijesti pacijenata o mogućim interakcijama suplemenata s drugim lijekovima te njihovim nuspojavama. Važno je naglasiti da su dodaci prehrani regulirani Zakonom o hrani te da ne podliježu regulativi lijekova. Najveći problem primjene suplemenata je uzimanje doze višestruko veće od preporučene, smatrajući da će tako suplement imati jači učinak. Također je bitno naglasiti da suplementi mogu stupiti u interakciju s lijekovima na recept i s lijekovima bez recepta. Broj istraživanja vezan uz korištenje se povećava upravo zbog popularnosti ovih pripravaka stoga je vrlo važno educirati stanovništvo o njihovoj ograničenoj djelotvornosti. Uz to, potrebno ih je educirati o mogućim štetnim učincima pojedinih suplemenata i da je najbolje ponajprije savjetovati se sa svojim liječnikom. Kako bi se planirale edukacijske mjere prema

stanovništvu, važno je dobiti uvid u stajališta populacije o ovim suplementima, a, između ostalog, i podatke o informiranosti o nuspojavama i mogućim interakcijama s drugim lijekovima.

## 1.2. Vitamin A

Vitamin A je potreban za održavanje zdravlja respiratornih i crijevnih epitelnih barijera (3). U respiratornom traktu nedostatak vitamina A povećava oštećenje epitela i otežava oporavak, ponekad dovodeći i do skvamozne metaplazije u alveolama i dišnim putevima, nakon oštećenja kao što je infekcija virusom gripe (4). Sputum (sluz), to jest mješavina oligomernih mucina koje stvara mukocilijarni epitel, stvara čvrstu fizičku barijeru protiv patogena i sadrži mnoge makromolekule urođenog imunološkog sustava (5). Regulaciju proizvodnje mucina inducira trans-retinoična kiselina preko svojeg alfa receptora (6). Umjerena suplementacija vitaminom A, ali ne visokim dozama, poboljšava izlučivanje mucina regulirajući ekspresiju gena citokina i epitelnih faktora rasta (7). Nadalje, nedostatak vitamina A smanjuje otpornost domaćina na infekciju. Istraživanja u posljednjih 30 godina su pokazala da stanice imunološkog sustava pretvaraju vitamin A (retinol) u aktivni metabolit retinoičnu kiselinu (8). Djelovanje vitamina A ključno je za oporavak plućnog tkiva nakon ozljede; zato status vitamina A u organizmu može biti osobito važan tijekom oporavka od infekcije COVID-19 (9). Neki pacijenti s teškim slučajem infekcije COVID-19 duže su vremena hospitalizirani i imaju uključenu terapiju deksametazonom, što bi moglo dodatno povećati lokalni nedostatak vitamina A (smanjujući broj receptora koji veže retinoid) (10). S druge strane, SARS-CoV2 može dovesti i do sistematskog nedostatka vitamina A zbog gubitka kroz mokraću, smanjenog unosa i apsorpcije te povećane iskorištenosti (10).

## 1.3. Vitamin B

Vitamin B1 (tiamin) može poboljšati funkciju imunološkog sustava te se u mnogim istraživanjima dokazalo da smanjuje rizik od dijabetesa tipa 2, kardiovaskularnih bolesti, bolesti bubrega, mentalnih i neurodegenerativnih poremećaja (11). Nedostatak tiamina utječe na kardiovaskularni sustav, pojačava upalu i dovodi do pojačanog imunološkog odgovora (11). Vitamin B2 (niacin) izgrađuje NAD i NADP koji su vrlo bitni tijekom kronične sistemske upale (12). NAD<sup>+</sup> se oslobađa tijekom ranih faza upale i ima imunomodulatorna svojstva, a neka od njih su smanjenje razine IL-1 $\beta$ , IL-6 i TNF- $\alpha$  (12). Nedavni dokazi pokazuju da bi ciljanje IL-6 moglo pomoći kontrolirati akutnu upalu kod pacijenata s virusom COVID-19 (13). Također, niacin smanjuje infiltraciju neutrofila i pokazuje protuupalni učinak kod bolesnika s



respiratornom ozljedom pluća (13). Vitamin B6 (piridoksin) je kofaktor u mnogobrojnim fiziološkim procesima, čiji nedostatak dovodi do imunološke disregulacije. Tijekom upale, povećano trošenje PLP (piridoksal 5'-fosfata, aktivni oblik piridoksina) dovodi do njegovog iscrpljivanja, što znači da bi pacijenti s težim oblikom bolesti uzrokovane virusom COVID-19 mogli imati nedostatak piridoksina (14). Niske razine PLP-a zabilježene su kod bolesnika s dijabetesom tipa 2, kardiovaskularnim bolestima i kod starijih osoba – skupinama koje imaju veći rizik od lošijeg ishoda bolesti uzrokovane virusom COVID-19 (14). Istraživači sa Sveučilišta Victoria su nedavno objavili rad u kojemu su izvijestili da vitamin B6 (kao i B2 i B9) omogućava regulaciju IL-10, snažnog protuupalnog i imunosupresivnog citokina koji može deaktivirati makrofage i inhibirati antigen – predočavajuće stanice (15), stoga bi suplementacija vitaminom B6 mogla pridonijeti boljoj kontroli citokinske oluje kod bolesti uzrokovane virusom COVID-19. Vitamin B9 (folna kiselina) neophodan je za sintezu DNK i proteina (16). Furin je enzim povezan s bakterijskim i virusnim infekcijama te je obećavajuća meta za liječenje infekcija. Nedavno je uočeno da je folna kiselina u stanju inhibirati furin, sprječavajući vezanje spike – proteina SARS-CoV-2, ulazak virusa u stanice i njegovu aktivnost (16). Na ovaj način folna kiselina mogla biti korisna u ranim fazama liječenja bolesti uzrokovane virusom SARS-CoV-2 (16). Vitamin B12 (kobalamin) je neophodan za sintezu eritrocita, zdravlje živčanog sustava, sintezu mijelina, rast stanica i brzu sintezu DNK (17). Vitamin B12 djeluje kao modulator crijevne mikroflore, a niske razine B12 povisuju razine metilmalonske kiseline i homocisteina. Hiperhomocisteinemija uzrokuje endotelnu disfunkciju, aktivaciju trombocita, megaloblastičnu anemiju i smanjeni imunološki odgovor (17). SARS-CoV-2 mogao bi ometati metabolizam vitamina B12 i tako narušiti proliferaciju crijevnih mikroba (18). Nedavno istraživanje pokazalo je da dodaci kobalamina imaju potencijal smanjenja oštećenja organa i simptoma vezanih uz COVID-19. Klinička studija provedena u Singapuru pokazala je da su pacijenti s virusom COVID-19, koji su dobivali dodatke vitamina B12 (500 µg), vitamin D (1000 IU) i magnezij, imali manje ozbiljne simptome bolesti COVID-19 te je smanjena potreba za kisikom i liječenjem u jedinici intenzivnog liječenja (19).

#### **1.4. Vitamin C**

Vitamin C (askorbinska kiselina) vrlo je bitan za normalno funkcioniranje imunološkog sustava te je njegova upotreba u svrhu prevencije i liječenja infekcija često istraživana tema u znanstvenim krugovima (20). Trenutno postoji vrlo malo dokaza koji podržavaju dobit visokih doza vitamina C kod zdravih osoba (21) te je nekoliko autora naglasilo da je ova praksa neučinkovita u prevenciji prehlade i virusnih infekcija kod većine ispitanika (21). Unatoč tomu,

mišljenje kako dodatni unos vitamina C može ojačati imunološki sustav i dalje je rašireno te se svake godine prodaja suplemenata s vitaminom C povećava. Prijašnja istraživanja otkrivaju da su citokinske oluje, koje se mogu potisnuti uporabom vitamina C, glavni mehanizam u pogoršanju stanja pacijenata s virusom COVID-19 (22). Vitamin C, koji se tradicionalno smatra dodatkom prehrani, ima antimikrobna i imunomodulatorna svojstva. U istraživanju provedenom u Kini krajem 2020., intravenska uporaba vrlo visokih doza vitamina C pokazala se sigurnom i korisnom u liječenju kritično bolesnih, prvenstveno kao dodatak liječenju septičkog šoka i multiorganskog zatajenja, gdje se pokazalo da poboljšava ishode i smanjuje smrtnost (23). „Visokoj dozi“ vitamina C kao takvoj nedostaje univerzalna definicija. U prethodnim meta-analizama, visokim dozama su smatrane doze jednake ili veće od 10 g/dan. U ovom istraživanju korištena je doza od 24 g vitamina C dnevno (23).

### **1.5. Vitamin D**

Sve do 21. stoljeća, vitamin D prvenstveno je bio prepoznat po svojoj ulozi u reguliranju prometa kalcija i zdravlja kostiju te prevenciji rahitisa (24). Međutim, u posljednjih 20 godina, istraživanja su pokazala da vitamin D također utječe na imunološke stanice i smanjuje upalu (24). Vitamin D je snažan epigenetski regulator, koji utječe na više od 2500 gena te utječe na razvitak nekih od najozbiljnijih zdravstvenih izazova današnjice, uključujući karcinom, šećernu bolest, akutne infekcije respiratornog trakta i autoimune bolesti kao što je multipla skleroza (25,26,27,28). Mnoga istraživanja su istodobno usvojila (29) i odbacila (30) povezanost između nedostatka vitamina D i povećane učestalosti virusnih respiratornih infekcija. Razlike u metodologiji, demografiji, razinama vitamina D i doza suplemenata razlog su neusklađenosti krajnjih rezultata istraživanja. Međutim, nedavni sustavni pregled i meta-analiza engleskih znanstvenika, doveli su do zaključka da vitamin D ima mogući potencijal u prevenciji respiratornih infekcija, osobito kod pacijenata s izraženom deficijencijom vitamina D (31). Dok se brojni čimbenici isprepliću oko određivanja ishoda bolesti kod pacijenata s COVID-19, povezanost razine vitamina D s učestalosti bolesti i smrtnosti pokazala se vrlo jaka (32). Dodatak vitamina D može se razmotriti u rizičnim skupinama s obzirom na to da je relativno jeftin i siguran te da je široko dostupan kao dodatak prehrani (33).

### **1.6. Vitamin E i selen**

Vitamin E i element u tragovima selen glavne su komponente antioksidativne obrane organizma. Epidemiološka istraživanja pokazuju da nedostatak bilo koje od ovih hranjivih tvari mijenja imunološki odgovor i dovodi do smanjene otpornosti prema infekcijama (34). Uočeno

je da postoji povezanost između razine selen i stope liječenja od COVID-19 u različitim kineskim provincijama (35). Vitamin E i selen djeluju tako što povećavaju broj T- stanica, pojačavaju odgovor limfocita, povećavaju lučenje IL-2, pojačavaju aktivnost NK (*natural killer*) stanica i smanjuju rizik od infekcije (36). Također se pokazalo da dodatak selen i vitamina E povećava otpornost na respiratorne infekcije (37). Unatoč tomu, postoje ograničene informacije o učincima dodatka vitamina E ili selen kod ljudi s infekcijom COVID-19, a pacijenti se potiču na adekvatan unos ovih nutrijenata putem svakodnevne prehrane (34).

### **1.7. Vitamin K**

Vitamin K ključni je čimbenik za sintezu faktora zgrušavanja krvi u jetri te je poznato da je uključen u širok raspon bioloških procesa i povezan s mnogim patološkim stanjima. Njegova najpoznatija funkcija je kao kofaktor za enzim  $\gamma$ -glutamil karboksilaza koji je odgovoran za posttranslacijsku modifikaciju proteina ovisnih o vitaminu K (38). Jetrena skupina proteina ovisnih o vitaminu bitna je za regulaciju zgrušavanja krvi te se sastoji od faktora zgrušavanja II, VII, IX i X, i antikoagulacijskih proteina C, S i Z. Izvanjetreni proteini ovisni o vitaminu K su primjerice osteokalcin, prolin i periostin koji su poznati po svojoj zaštitnoj ulozi u kostima i kardiovaskularnom sustavu (39). Nedostatak vitamina K povezan je s nekoliko patoloških stanja kao što su kardiovaskularne bolesti, kronična bolest bubrega (40), osteoartritis (41) reumatoidni artritis (RA), osteoporoza, rak. Osim toga, otkrivene su nove uloge vitamina K, poput antioksidativnih i protuupalnih svojstava. Nedavna istraživanja su pokazala kako hospitalizirani pacijenti s COVID-19 imaju manjak vitamina K (42). Zaključeno je da nedostatak vitamina K može biti povezan s težim ishodom infekcije, ali je bitno napomenuti da su svi hospitalizirani imali komorbiditete (42).

### **1.8. Omega-3-masne kiseline**

Omega-3-masne kiseline su polinezasićene masne kiseline, a uključuju eikosapentaenoičnu i dokozaheksaensku masnu kiselinu. Poznato je da imaju povoljan učinak na imunitet i upalu (42). Omega-3 masne kiseline imaju antivirusne učinke, inhibirajući replikaciju virusa gripe (42). Prema stručnoj izjavi Europskog društva za kliničku prehranu i metabolizam, upotreba omega-3 masnih kiselina može poboljšati oksigenaciju kod pacijenata oboljelih od COVID-19, iako još uvijek nema čvrstih dokaza (42). Međutim, potreban je oprez pri korištenju omega-3-masnih kiselina kod pacijenata s COVID-19 zbog mogućeg povećanja oksidativnog stresa i upale, radi povećane osjetljivosti staničnih membrana na oštećenja (43). Dokle god ne postoje

sigurniji podaci, suplementacija omega-3-masnim kiselinama kod oboljelih od COVID-19, a osobito u visokim dozama, mora se provoditi s oprezom (43).

### 1.9. Cink

Cink je mineral u tragovima, uključen u mnoge biološke procese, a nedostatak cinka značajno povećava broj proupalnih citokina (44). Nadalje, manjak cinka rezultira promjenom funkcije stanične barijere u epitelnim tkivima pluća, putem pojačane regulacije signalizacije IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  i Fas receptora, kao i apoptoze *in vitro* (44). U nekim se radovima navodi kako je cink vitalni mineral tijekom infekcije COVID-19 zbog svojih dvostrukih imunomodulatornih i antivirusnih svojstava (45, 46). Pokazalo se da cink inhibira sintezu, replikaciju i transkripcijski kompleks virusa SARS-CoV-2 (47). Također, može izravno ometati replikaciju virusa i sintezu proteina, pružajući tako korisne terapijske učinke protiv virusnih infekcija (45). Upravo zbog svojih svojstava, cink ima potencijal biti vrlo bitna potporna terapija kod pacijenata oboljelih od virusa COVID-19. Istraživanja su pokazala da suplementacija cinkom može smanjiti simptome povezane s COVID-19, kao što je infekcija donjeg dišnog trakta, a pretpostavka je da su ovi učinci posljedica inhibicije replikacije virusa (47).

### 1.10. Magnezij

Magnezij kao aktivator enzima je neophodan za različite fiziološke funkcije poput staničnog ciklusa i metabolizma, kontrakcije mišića i vazomotorni tonus (48). Sve veći broj dokaza podupire teoriju da suplementacija magnezijem (uglavnom magnezijevim sulfatom i magnezijevim oksidom) sprječava ili liječi različite vrste poremećaja ili bolesti povezanih s dišnim sustavom, reproduktivnim sustavom, živčanim sustavom, probavnim sustavom i kardiovaskularnim sustavom, kao i ozljede bubrega, dijabetes i rak (48). Tako bi magnezij, kao vrlo bitan kation u organizmu, mogao pomoći u borbi protiv COVID-19.

### 1.11. Željezo

Željezo je vrlo bitan element za sve žive stanice jer je ključan za uspostavljanje mnogih funkcionalnih metaboličkih procesa, uključujući sintezu DNK, popravak DNK, transkripciju DNK, proizvodnju energije, transport kisika, skladištenje kisika i detoksikaciju lijekova (49). Neprestanim redoks- izmjenama između dvovalentnih iona željeza (Fe<sup>2+</sup>) i trovalentnog željeza (Fe<sup>3+</sup>) (koji čine skup željeza u unutarstaničnom okruženju), željezo je osnova za biološke funkcije (49). Ipak, slobodno nevezano dvovalentno željezo je karakterizirano visokom reaktivnosti i potencijalno visokom toksičnosti koja se može pripisati povećanom

stvaranju slobodnih kisikovih radikala koji uzrokuju uništavanje lipida, nukleinskih kiselina i proteina (49). Uzevši sve u obzir, treba biti vrlo oprezan sa suplementacijom željeza.

### **1.12. Nuspojave suplemenata**

Unos dodataka prehrani općenito se smatra sigurnim, ali ne i potpuno bez rizika. Budući da se dodaci prehrani mogu plasirati na tržište bez kliničkih ispitivanja, postoji mali broj sustavnih istraživanja o štetnim učincima suplemenata (50). Izvješća o simptomima koji se pojavljuju nakon uporabe određenog suplementa često daju prvu informaciju o postojanju nuspojava vezanih uz uzimanje određenog dodatka prehrani. Međutim, gotovo je nemoguće dokazati uzrok iz jednog slučaja (50). Samo velik broj slučajeva nuspojava tijekom određenog vremena može u konačnici utvrditi da uzimanje suplementa može imati štetne učinke. Fotosenzitivnost i neurotoksičnost primijećeni su kod korištenja vitamina B6 (51). Doze od 800-1200 mg/dnevno vitamina E mogu dovesti do krvarenja povezanog s antitrombocitnim djelovanjem, a doze veće od 1200 mg/dnevno mogu rezultirati proljevom, slabošću, zamagljenim vidom i disfunkcijom gonada (51). U dva velika klinička ispitivanja (52,53), muškarci pušači koji su primali suplemente  $\beta$ -karotena imali su značajno povećan rizik od raka pluća. Studija ABTC nadalje je pokazala da su učestalost i smrtnost od raka prostate povećani kod muškaraca korisnika alkohola koji su konzumirali dodatak prehrani. Osim toksičnosti zbog prekomjerne konzumacije vitamina, može nastati i zbog prekomjerne konzumacije minerala. Konkretno, postoji rizik od hiperkromatoze, to jest bolesti skladištenja željeza povezane s ozljedom jetre nakon prekomjerne konzumacije željeza ili multimineralnih dodataka, a stanje se pogoršava konzumacijom alkohola (54). Omega-3 masne kiseline se dobro podnose čak i pri dozama od 1000-2000 mg/dan i ima malo dokaza o toksičnosti. Međutim, istodobna konzumacija ulja riblje jetre koja sadrže vitamin A i multivitaminske dodatke može dovesti do hipervitaminoze A. Također, riblje ulje i dodaci omega-3 masnih kiselina mogu potaknuti krvarenje kod pacijenata koji uzimaju lijekove protiv zgrušavanja krvi kao što je varfarin (55). Ostale štetne nuspojave ovise o samom tipu suplementa, a neke od njih su probavne smetnje (povraćanje, proljev, mučnina, opstipacija), glavobolja, kožni osip, osjetljivost na sunce, nesаница (56).

### **1.13. Interakcije s drugim lijekovima**

Klinički važne interakcije između suplementa i lijeka najčešće se događaju kod primjene biljnih lijekova i suplemenata te se obično manifestiraju kao farmakokinetičke interakcije (57). One utječu na koncentraciju lijeka u krvi i farmakološko djelovanje. U mnogim slučajevima, farmakokinetičke interakcije mogu se prevenirati prilagodbom doze lijeka (57).

Rizik od farmakokinetičke interakcije javlja se kada suplement dijeli isti mehanizam apsorpcije, distribucije, metabolizma ili izlučivanja (ADME, *engl. absorption, distribution, metabolism and excretion*), kao i istodobno primijenjeni lijek (57,58). Natjecanje između suplementa i lijeka za zajednički ADME mehanizam može rezultirati promjenom koncentracije lijeka na mjestu djelovanja. Rjeđe interakcije između suplemenata i lijekova se mogu manifestirati kao farmakodinamičke interakcije, koje uključuju izravna farmakološka djelovanja suplemenata nepovezanih s promjenama koncentracije lijeka u krvi (57). Rizik od farmakodinamičke interakcije javlja se kada suplement ima izravan učinak na mehanizam djelovanja istodobno primijenjenog lijeka (57,58). Izravni farmakološki učinci suplemenata mogu antagonizirati ili pogoršati kliničke učinke lijeka bez promjene koncentracije samog lijeka. U većini slučajeva, promjena doze lijeka neće spriječiti farmakodinamičku interakciju suplementa i lijeka. Samo neki od primjera interakcije suplemenata s drugim lijekovima su potencijalni povećani rizik od krvarenja kod korištenja Gingko i varfarina (59). Proizvodi sikavice mogu smanjiti koncentraciju lijekova koje metabolizira CYP2C9, kao što su varfarin, fenitoin i diazepam (60). Jedno istraživanje je pokazalo da kurkumin (*Curcuma longa*) inducira CYP1A2, što može uzrokovati snižene razine mnogih antidepresiva i antipsihotika (61) te se pokazalo da povećava razine sulfasalazina (62). Gospina trava (*Hypericum perforatum*) se u više istraživanja na ljudima pokazala kao snažan induktor CYP3A4 i P-glikoproteina (63). Kliničke studije su pokazale smanjene razine ciklosporina, takrolimusa, varfarina, teofilina, digoksina, venlafaksina i oralnih kontraceptiva. Strogo se preporuča izbjegavati istodobnu primjenu gospine trave s lijekovima koji se izdaju bez recepta i na recept (63).

## 2. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja bili su:

- ispitati učestalost konzumiranja suplemenata, odnosno dodataka prehrani u uzorku pacijenata,
- ispitati informiranost ispitanika o korištenju suplemenata (trajanje uzimanja, doza, polipragmazija),
- ispitati postoje li razlike (povezanost) u učestalosti korištenja suplemenata s demografskim i socioekonomskim pokazateljima,
- ispitati postoje li razlike u adherenciji na terapiju kod ispitanika kojima je primjena suplemenata bila stručno preporučena i onih koji je uzimaju samoinicijativno.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj istraživanja

Istraživanje je bilo koncipirano kao presječno istraživanje (64).

#### 3.2. Ispitanici

U ispitivanje su bile uključene 753 odrasle osobe svih dobnih skupina, neovisno o tome jesu li uzimali suplemente. Ispitivanje se provelo putem online anonimne ankete konstruirane za istraživanje te uživo u Specijalističkoj ordinaciji obiteljske medicine Bojana Cigić, dr. med., specijalist obiteljske medicine i Specijalističkoj ordinaciji obiteljske medicine Romana Bogojević, dr. med., specijalist obiteljske medicine. Podaci su prikupljeni u razdoblju od mjesec dana; od 1.veljače do 1.ožujka, 2022. godine. U sklopu ankete nalazila se obavijest o istraživanju u kojoj su navedeni svrha i opis istraživanja. Sudionicima je objašnjeno kako je sudjelovanje u istraživanju dobrovoljno i u potpunosti anonimno. Online upitnik nije zahtijevao nikakve pripreme sudionika. Sudionici su informirani pristanak dali klikom na tipku 'Završi anketu' koja se nalazila na kraju upitnika.

#### 3.3. Metode

Podaci o ispitanicima su prikupljeni na temelju online anonimnog upitnika koji je konstruiran za potrebe istraživanja. Upitnik je obuhvatio demografske i socioekonomske pokazatelje ispitanika (dob, spol, razinu obrazovanja i radni status) te niz specifičnih pitanja čiji je zadatak bio utvrditi poznavanje pojedinih pojmova o dodacima prehrani, izvoru informiranosti o lijekovima i dodacima prehrani, njihovoj pravilnoj primjeni, mogućim nuspojavama i kontraindikacijama. Sva pitanja u upitniku bila su pitanja zatvorenog tipa. Pitanja vezana uz uzimanje lijekova ispitala su boluje li ispitanik od kronične bolesti, koji mu je glavni izvor informacija o nuspojavama suplemenata, koje nuspojave suplemenata poznaje i na koji je način saznao za njih. Postavljeno je 13 pitanja o suplementima u obliku tvrdnji, na koje je ispitanik morao odgovoriti s odgovorima DA, NE ili NE ZNAM. Na kraju je postavljeno pitanje čita li ispitanik uputu o lijeku te se time ocijenio njegov bihevioralni pristup korištenja lijekova kako bi se usporedio sa znanjima o suplementima.



#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 753 ispitanika od kojih su njih 154 (20,5 %) muškog i 599 (79,5 %) ženskog roda. Nešto je više ispitanika u dobi od 18 do 24 godine, njih 237 (31,5 %), 241 (32 %) u dobi od 25 do 35 godina, a njih 275 (36,5 %) starije je od 35 godina. S obzirom na razinu obrazovanja, 356 (47,3 %) ispitanika je visoke stručne spreme, a 233 (30,9 %) srednje stručne spreme, dok je 24 (3,2 %) ispitanika niže stručne spreme (NSS). Zdravstvena struka je zastupljena s 244 (32,4 %) ispitanika. Zaposleno je 419 (55,6 %) ispitanika (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika

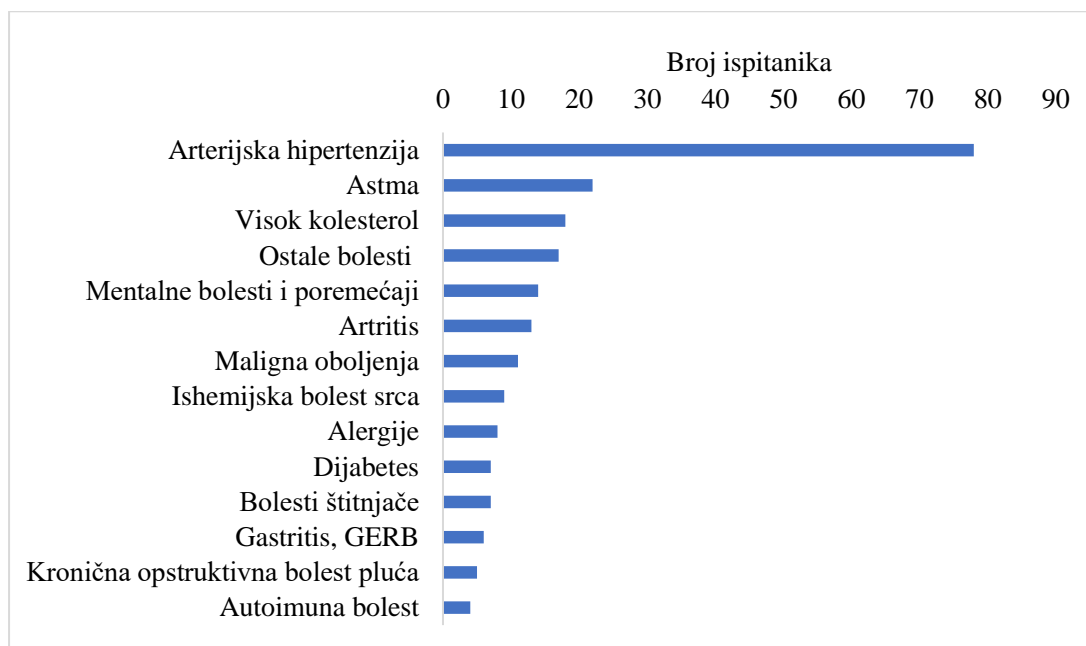
|                           | Broj (%)<br>ispitanika |
|---------------------------|------------------------|
| <b>Spol</b>               |                        |
| Muškarci                  | 154 (20,5)             |
| Žene                      | 599 (79,5)             |
| <b>Dobne skupine</b>      |                        |
| 18 – 24                   | 237 (31,5)             |
| 25 – 35                   | 241 (32)               |
| 36 – 45                   | 82 (10,9)              |
| 46 – 55                   | 63 (8,4)               |
| 56 – 65                   | 92 (12,2)              |
| 66 – 75                   | 33 (4,4)               |
| 76 i više godina          | 5 (0,7)                |
| <b>Razina obrazovanja</b> |                        |
| NSS                       | 24 (3,2)               |
| Srednja stručna sprema    | 233 (30,9)             |
| Viša stručna sprema       | 99 (13,1)              |
| Visoka stručna sprema     | 356 (47,3)             |
| Mr.sc. / dr.sc.           | 41 (5,4)               |
| <b>Radni status</b>       |                        |
| Zaposlen/ a               | 419 (55,6)             |
| Nezaposlen/ a             | 39 (5,2)               |
| Student/ica               | 244 (32,4)             |
| Umirovljenik/ica          | 51 (6,8)               |
| Zdravstvene su struke     | 244 (32,4)             |

Od neke kronične bolesti boluje 212 (28,2 %) ispitanika, a od bolesti uzrokovane virusom SARS-CoV-19 bolovalo ih je 394 (52,3 %). U 529 (70,3 %) slučajeva je netko od ukućana bolovao od bolesti uzrokovane virusom SARS-CoV-19 (Tablica 2).

Tablica 2. Ispitanici prema tome boluju li od neke kronične bolesti i prema tome jesu li bolovali oni ili netko od ukućana od bolesti uzrokovane SARS-CoV-19

|   | Broj (%)<br>ispitanika |
|---|------------------------|
| Boluju od neke kronične bolesti                                       | 212 (28,2)             |
| Bolovali su od bolesti uzrokovane virusom SARS-CoV-19                 | 394 (52,3)             |
| Netko od ukućana je bolovao od bolesti uzrokovane virusom SARS-CoV-19 | 529 (70,3)             |

S obzirom na terapiju koju ispitanici svakodnevno uzimaju zbog kroničnih bolesti, uočavamo da je najučestalija arterijska hipertenzija, čak kod 78 (10,4 %) ispitanika, autoimune bolesti kod njih 44 (5,8 %) i astma kod 22 (2,9 %) ispitanika. Ostale bolesti su zastupljene kod manje od 20 % ispitanika (Slika 1).



Slika 1. Raspodjela učestalosti kroničnih bolesti zbog kojih ispitanici (n = 212) svakodnevno koriste terapiju

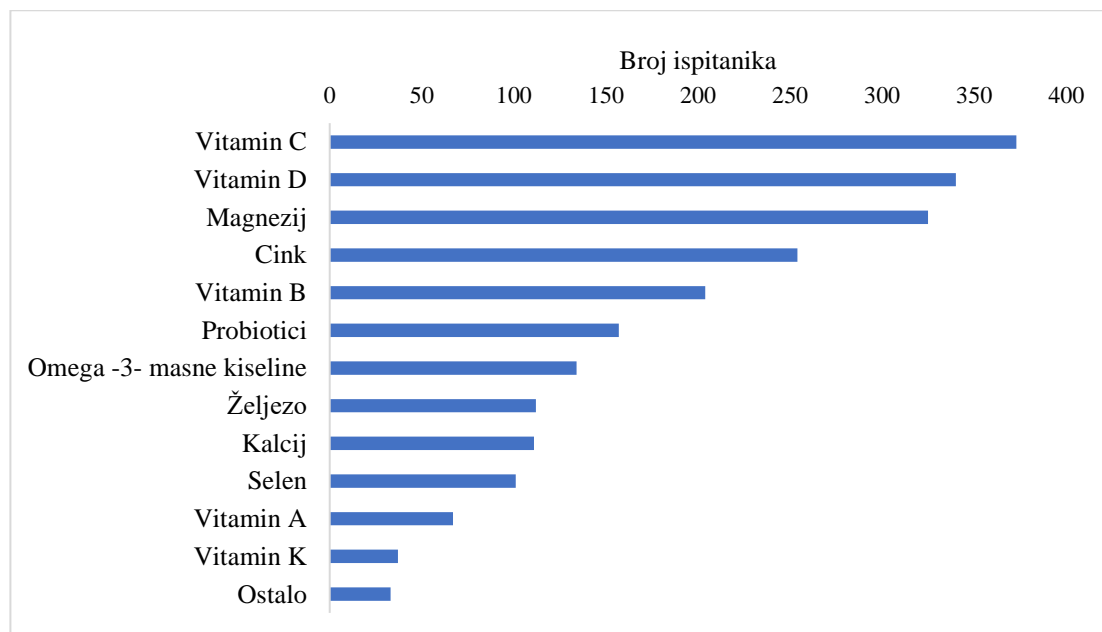
Do sada je suplemente (dodatke prehrani) koristilo 595 (79 %) ispitanika, a 298 (39,6 %) ih je suplemente počelo koristiti tijekom pandemije COVID-19. Suplemente je koristilo po preporuci

stručne osobe 210 (27,9 %) ispitanika. Najčešće korišteni oblik suplemenata je u obliku tablete, u 258 (34,3 %) slučajeva, ili kapsule u 204 (27,1 %) slučaja (Tablica 3).

Tablica 3. Ispitanici prema korištenju suplemenata (dodataka prehrani)

|   | Broj (%)<br>ispitanika |
|---|------------------------|
| Do sada su nekada koristili suplemente (dodatke prehrani)   | 595 (79)               |
| Počeli su koristiti suplemente tijekom pandemije COVID-19   | 298 (39,6)             |
| Ukoliko su koristili suplemente (dodatke prehrani) tijekom pandemije, bili su preporučeni od strane stručne osobe | 210 (27,9)             |
| U kojem obliku su uzimali suplemente  |                        |
| Tableta   | 258 (34,3)             |
| Kapsula   | 204 (27,1)             |
| Kapi sprej  | 33 (4,4)               |
| Prašak  | 12 (1,6)               |
|   | 69 (9,2)               |

Najučestalije korišten suplement je vitamin C, u 373 (49,5 %) slučajeva, vitamin D u 340 (45,2 %) slučajeva, magnezij su koristila 325 (43,2 %) ispitanika, a cink njih 254 (33,7 %). Vitamin B koristilo je 204 (27,1 %) ispitanika, a probiotike 157 (20,8 %). Ostale suplemente (željezo, kalcij, selen, vitamin A, vitamin K i ostale suplemente) koristilo je manje od 20 % ispitanika (Slika 2).



Slika 2. Učestalost korištenja pojedinih suplemenata (dodataka prehrani)

Nema značajne razlike u tome jesu li uzimali suplemente u odnosu na spol, jesu li zdravstvene struke te boluju li od neke kronične bolesti. Ispitanici u dobi od 25 do 45 godina značajnije više uzimaju suplemente od ostalih dobnih skupina ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ). Značajno više uzimanja suplemenata bilježi se i kod ispitanika visoke stručne spreme (+ mr.sc./ dr.sc.) u odnosu na niže razine obrazovanja ( $\chi^2$  test,  $P = 0,002$ ). Značajno najmanje suplemenata uzimaju umirovljenici ( $\chi^2$  test,  $P = 0,007$ ) (Tablica 4).

Tablica 4. Ispitanici prema uzimanju suplemenata u odnosu na opća obilježja

|   | Broj (%) ispitanika prema tome jesu li ikada uzimali suplemente |                 |                     | P*               |
|---|---|-----------------|---------------------|------------------|
|   | Da<br>(n = 595)   | Ne<br>(n = 158) | Ukupno<br>(n = 753) |                  |
| <b>Spol</b>                               |   |                 |                     |                  |
| Muškarci                                  | 119 (20)  | 35 (22)         | 154 (20)            | 0,53             |
| Žene                                      | 476 (80)  | 123 (78)        | 599 (80)            |                  |
| <b>Dobne skupine</b>                      |   |                 |                     |                  |
| 18 – 24                                   | 186 (31)  | 51 (32)         | 237 (32)            | <b>&lt;0,001</b> |
| 25 – 35                                   | 199 (33)  | 42 (27)         | 241 (32)            |                  |
| 36 – 45                                   | 74 (12)   | 8 (5)           | 82 (11)             |                  |
| 46 – 55                                   | 50 (8)  | 13 (8)          | 63 (8)              |                  |
| 56 – 65                                   | 65 (10,9)   | 26 (16,6)       | 91 (12,1)           |                  |
| 66 – 75                                   | 18 (3)  | 15 (9,6)        | 33 (4,4)            |                  |
| 76 i više godina                          | 3 (1)   | 2 (1)           | 5 (1)               |                  |
| <b>Razina obrazovanja</b>                 |   |                 |                     |                  |
| NSS                                       | 13 (2)  | 11 (7)          | 24 (3)              | <b>0,002</b>     |
| Srednja stručna sprema                    | 185 (31)  | 48 (31)         | 233 (31)            |                  |
| Viša stručna sprema                       | 69 (12)   | 29 (18)         | 98 (13)             |                  |
| Visoka stručna sprema                     | 292 (49)  | 64 (41)         | 356 (47)            |                  |
| Mr.sc. / dr.sc.                           | 36 (6,1)  | 5 (3,2)         | 41 (5,5)            |                  |
| <b>Radni status</b>                       |   |                 |                     |                  |
| Zaposlen/ a                               | 340 (57)  | 78 (50)         | 418 (56)            | <b>0,007</b>     |
| Nezaposlen/ a                             | 27 (5)  | 12 (8)          | 39 (5)              |                  |
| Student/ica                               | 196 (33)  | 48 (31)         | 244 (32)            |                  |
| Umirovljenik/ica                          | 32 (5)  | 19 (12)         | 51 (7)              |                  |
| <b>Zdravstvene su struke</b>              |   |                 |                     |                  |
| Da  | 197 (33)  | 46 (29)         | 243 (32)            | 0,36             |
| Ne  | 398 (67)  | 111 (71)        | 509 (68)            |                  |
| <b>Boluju li od neke kronične bolesti</b> |   |                 |                     |                  |
| Da  | 164 (28)  | 47 (30)         | 211 (28)            | 0,56             |
| Ne  | 431 (72)  | 110 (70)        | 541 (72)            |                  |

 \* $\chi^2$  test

Od ukupno 393 (52 %) ispitanika koji su bolovali od bolesti izazvane virusom SARS-CoV-19, značajno je više uzimalo suplemente, njih 325 (55 %), dok nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema uzimanju suplemenata u odnosu na to je li netko iz njihove obitelji bolovao od COVID-19 ili ne ( $\chi^2$  test, P = 0,01) (Tablica 5).

Tablica 5. Ispitanici prema uzimanju suplemenata u odnosu na to jesu li oni ili netko iz obitelji bolovali od bolesti izazvane virusom SARS-CoV-19

|   | Broj (%) ispitanika prema tome jesu li ikada uzimali suplemente |                 |                     | P*          |
|---|---|-----------------|---------------------|-------------|
|   | Da<br>(n = 595)   | Ne<br>(n = 158) | Ukupno<br>(n = 753) |             |
| Jesu li bolovali od SARS-CoV-19                   |   |                 |                     |             |
| Da  | 325 (55)  | 68 (43)         | 393 (52)            | <b>0,01</b> |
| Ne  | 270 (45)  | 89 (57)         | 359 (48)            |             |
| Jesu li netko od njihovih bolovali od SARS-CoV-19 |   |                 |                     |             |
| Da  | 423 (71)  | 105 (67)        | 528 (70)            | 0,36        |
| Ne  | 172 (29)  | 51 (33)         | 223 (30)            |             |

\* $\chi^2$  test

Najviše ispitanika, njih 269 (35,7 %), je na svoju ruku počelo uzimati suplemente; 80 (10,6 %) ih je počelo uzimati na preporuku prijatelja ili poznanika, dok je preporuku liječnika obiteljske medicine imalo 127 (16,9 %) ispitanika.

S obzirom na izvor informiranja o nuspojavama lijekova općenito, 176 (23,4 %) navodi da su informacije dobili od liječnika, njih 146 (19,4 %) navodi da su informacije dobili iz znanstvenih članaka, časopisa i istraživanja, 107 (14,2 %) ih je informacije dobilo s interneta/ društvenih mreža, a 100 (13,3 %) od farmaceuta. 113 (15 %) ispitanika navodi HALMED kao izvor informacija (Tablica 6).

Tablica 6. Ispitanici prema tome od koga su dobili preporuku za uzimanje suplemenata i prema izvoru informacija o nuspojavama lijekova

|   | Broj (%)<br>ispitanika |
|---|------------------------|
| <b>Tko je preporučio upotrebu suplemenata</b>               |                        |
| Liječnik obiteljske medicine                                | 127 (16,9)             |
| Liječnik specijalist infektologije                          | 8 (1,1)                |
| Liječnik specijalist na odjelu ili na hitnom prijemu (OHBP) | 26 (3,5)               |
| Farmaceut   | 68 (9)                 |
| Prijatelj, poznanik   | 80 (10,6)              |
| Samomedikacija  | 269 (35,7)             |
| <b>Izvor informacija o nuspojavama lijekova općenito</b>    |                        |
| Obitelj, prijatelji, okolina                                | 86 (11,4)              |
| Liječnici   | 176 (23,4)             |
| Farmaceuti  | 100 (13,3)             |
| Javni mediji (TV, novine)                                   | 25 (3,3)               |
| Internet/ društvene mreže                                   | 107 (14,2)             |
| Znanstveni članci, časopisi i istraživanja                  | 146 (19,4)             |
| HALMED  | 113 (15)               |

Da su upoznati s mogućim štetnim učincima suplemenata navodi 525 (69,7 %) ispitanika, a od nuspojava u 484 (64,3 %) slučajeva najviše navode probavne smetnje (povraćanje, mučnina, proljev), osim u 248 (32,9 %) slučajeva. Od ostalih nuspojava navode glavobolju, osjetljivost na sunce, nesаница. Da ne znaju štetne učinke ili nuspojave naveo je 221 (29,3 %) ispitanik.

Za nuspojave suplemenata saznali su, u 273 (52,1 %) slučajeva, tako da su pročitali uputu, a u manjem broju slučajeva su o nuspojavama saznali na internetu, od liječnika ili farmaceuta, ili na neki drugi način (Tablica 7).

Tablica 7. Poznavanje štetnih učinaka/ nuspojava korištenja suplemenata

|  | Broj (%)<br>ispitanika |
|--|------------------------|
| Upoznati su s mogućim štetnim učincima suplemenata               | 525 (69,7)             |
| Štetni učinci/nuspojave suplemenata koje poznaju                 |                        |
| Probavne smetnje (povraćanje, mučnina, proljev)                  | 484 (64,3)             |
| Glavobolja   | 180 (23,9)             |
| Osip   | 248 (32,9)             |
| Osjetljivost na sunce  | 136 (18,1)             |
| Poteškoće s usnivanjem   | 115 (15,3)             |
| Ne znaju štetne učinke/ nuspojave                                | 221 (29,3)             |
| Kako su saznali za nuspojave                                     |                        |
| Sami su pročitali uputu  | 273 (52,1)             |
| Informirali su se o nuspojavama na internetu                     | 88 (16,8)              |
| Informacije o nuspojavama sam saznao od liječnika ili farmaceuta | 77 (14,7)              |
| Informacije o nuspojavama sam saznao na drugi način              | 86 (16,4)              |

Svoju terapiju za kronične bolesti redovito uzima 312 (41,4 %) ispitanika. Suplemente (dodatak prehrani) uvijek primjenjuje točno onako kako im je rekao njihov liječnik ili ljekarnik 537 (73 %) ispitanika, od kojih značajno više oni koji redovito uzimaju i svoju kroničnu terapiju, 239 (77 %) ( $\chi^2$  test,  $P = 0,01$ ).

Da suplementi mogu imati opasne nuspojave navelo je 373 (51 %) ispitanika, dok ih 251 (34 %) navodi da ne zna. Ukoliko se suplementi koriste u isto vrijeme kao i drugi lijekovi može nastupiti interakcija, što zna 514 (70 %) ispitanika, a 180 (25 %) ih nije znalo odgovor na to pitanje. Točno su odgovorila 423 (58 %) ispitanika na pitanje da suplementi mogu biti štetni za trudnice, što 254 (35 %) ispitanika nije znalo. Da neiskorištene suplemente ne smije se bacati u WC školjku i komunalni otpad, odnosno moraju se skladištiti isključivo na način koji je opisan od strane proizvođača zna 392 (54 %) odnosno 635 (87 %) ispitanika.

Pažljivo proučava uputu o svim suplementima i oprezni su uvijek kad koriste suplemente i/ili lijekove 554 (74,7 %) ispitanika, i to značajno više oni koji uzimaju redovito i svoju kroničnu terapiju ( $\chi^2$  test,  $P = 0,003$ ). Radije koristi suplemente koji se prodaju u slobodnoj prodaji nego lijekove koje im je prepisao njihov liječnik obiteljske medicine 183 (24,9 %) ispitanika, od kojih je značajno više njih, 128 (29 %) ispitanika, koji ne uzimaju redovito svoju kroničnu terapiju ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 8).

Tablica 8. Znanje o suplementima u odnosu na redovito uzimanje kronične terapije

|   | Broj (%) ispitanika prema tome<br>uzimaju li redovito svoju kroničnu terapiju |                 |                     | P*               |
|---|---|-----------------|---------------------|------------------|
|   | Da<br>(n = 312)   | Ne<br>(n = 439) | Ukupno<br>(n = 751) |                  |
| Suplement (dodatak prehrani) se uvijek primjenjuje točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarni                          |   |                 |                     |                  |
| Da  | 239 (77)  | 298 (70)        | 537 (73)            | <b>0,01</b>      |
| Ne  | 37 (12)   | 47 (11)         | 84 (11)             |                  |
| Ne znam   | 33 (11)   | 80 (19)         | 113 (15)            |                  |
| Suplementi (dodatci prehrani) mogu imati opasne nuspojave.  |   |                 |                     |                  |
| Da  | 160 (52)  | 213 (50)        | 373 (51)            | 0,35             |
| Ne  | 52 (17)   | 59 (14)         | 111 (15)            |                  |
| Ne znam   | 98 (32)   | 153 (36)        | 251 (34)            |                  |
| Suplementi mogu stupiti u interakciju s drugim lijekovima koji se koriste u isto vrijeme.   |   |                 |                     |                  |
| Da  | 217 (70)  | 297 (70)        | 514 (70)            | 0,15             |
| Ne  | 22 (7)  | 18 (4)          | 40 (5)              |                  |
| Ne znam   | 69 (22)   | 111 (26)        | 180 (25)            |                  |
| Suplementi mogu biti štetni za trudnice.  |   |                 |                     |                  |
| Da  | 178 (57)  | 245 (58)        | 423 (58)            | 0,77             |
| Ne  | 27 (9)  | 31 (7)          | 58 (8)              |                  |
| Ne znam   | 105 (34)  | 149 (35)        | 254 (35)            |                  |
| Neiskorišteni suplementi ne smiju se bacati u WC školjku i komunalni otpad  |   |                 |                     |                  |
| Da  | 166 (55)  | 226 (53)        | 392 (54)            | 0,92             |
| Ne  | 38 (13)   | 58 (14)         | 96 (13)             |                  |
| Ne znam   | 100 (33)  | 143 (33)        | 243 (33)            |                  |
| Suplementi se moraju skladištiti isključivo na način koji je opisan od strane proizvođača.  |   |                 |                     |                  |
| Da  | 276 (89)  | 359 (84)        | 635 (87)            | 0,16             |
| Ne  | 4 (1)   | 7 (2)           | 11 (1)              |                  |
| Ne znam   | 29 (9)  | 59 (14)         | 88 (12)             |                  |
| Pažljivo proučavam uputu o svim suplementima i oprezan sam uvijek kad koristim suplemente i/ili lijekove.                           |   |                 |                     |                  |
| Da  | 247 (79)  | 307 (70)        | 554 (74,7)          | <b>0,003</b>     |
| Ne  | 64 (21,7)   | 132 (30)        | 196 (26)            |                  |
| Ne znam   | 1 (0,3)   | 0               | 1 (0,3)             |                  |
| Radije koristim suplemente koji se prodaju u slobodnoj prodaji, nego lijekove koje mi je prepisao moj liječnik obiteljske medicine. |   |                 |                     |                  |
| Da  | 55 (18,7)   | 128 (29)        | 183 (24,9)          | <b>&lt;0,001</b> |
| Ne  | 256 (82)  | 310 (71)        | 566 (75)            |                  |
| Ne znam   | 1 (0,3)   | 0               | 1 (0,1)             |                  |

\* $\chi^2$  test



Zbog straha od nuspojava nekad samoinicijativno 165 (22 %) ispitanika prestane uzimati lijekove, bez značajne razlike uzimaju li redovito ili ne svoju kroničnu terapiju. Suplemente tijekom pandemije, preporučene od strane stručne osobe, značajno su više koristili ispitanici koji redovito uzimaju svoju kroničnu terapiju ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ).

Od ukupno 266 (36 %) ispitanika koji navode da im je obiteljski liječnik upoznat sa suplementima koje koriste, značajno je više onih, 163 (53 %), koji uzimaju redovito i svoju kroničnu terapiju ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ). Više od jednog suplementa koristi 387 (52 %) ispitanika, od kojih je značajno više onih koji koriste redovito i svoju kroničnu terapiju, njih 182 (60 %) ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ). Ukupno 550 (74 %) ispitanika navodi da zna točnu svrhu korištenja svakog pojedinačnog suplementa kojeg koriste, i to značajno više, 255 (84 %), onih koji koriste redovito i svoju kroničnu terapiju (Tablica 9).

Tablica 9. Raspodjela ispitanika prema strahu od nuspojava, korištenju suplemenata i obavještavanju liječnika o korištenju suplemenata u odnosu na to je li svoju kroničnu terapiju uzimaju redovito ili ne

|   | Broj (%) ispitanika prema tome<br>uzimaju li redovito svoju kroničnu terapiju |            |          | P*               |
|---|---|------------|----------|------------------|
|   | Da  | Ne         | Ukupno   |                  |
| Zbog straha od nuspojava nekad samoinicijativno prestanem uzimati lijekove.                       |   |            |          |                  |
| Da  | 65 (21)   | 100 (23)   | 165 (22) | 0,53             |
| Ne  | 247 (79)  | 339 (77)   | 586 (78) |                  |
| Ako ste koristili suplemente tijekom pandemije, jesu li bili preporučeni od strane stručne osobe? |   |            |          |                  |
| Da  | 121 (38,8)  | 89 (20,3)  | 210 (28) | <b>&lt;0,001</b> |
| Ne  | 191 (61,2)  | 350 (79,7) | 541 (72) |                  |
| Moj obiteljski liječnik je upoznat sa suplementima koje koristim.                                 |   |            |          |                  |
| Da  | 163 (53)  | 103 (23)   | 266 (36) | <b>&lt;0,001</b> |
| Ne  | 143 (47)  | 336 (77)   | 479 (64) |                  |
| Koristim više od jednog suplementa.   |   |            |          |                  |
| Da  | 182 (60)  | 205 (47)   | 387 (52) | <b>&lt;0,001</b> |
| Ne  | 123 (40)  | 234 (53)   | 357 (48) |                  |
| Znam točnu svrhu korištenja svakog pojedinačnog suplementa kojeg koristim.                        |   |            |          |                  |
| Da  | 255 (84)  | 295 (67)   | 550 (74) | <b>&lt;0,001</b> |
| Ne  | 50 (16)   | 144 (33)   | 194 (26) |                  |

\* $\chi^2$  test

## 5. RASPRAVA

Popularnost komplementarne i alternativne terapije sve je veća. Pandemija COVID-19 dovela je do globalnog povećanja potrošnje suplemenata u pokušaju ojačanja imuniteta s ciljem prevencije i liječenja bolesti. U ovom radu istraženo je mišljenje opće populacije o učestalosti korištenja suplemenata (dodataka prehrani) i informiranosti o korištenju suplemenata (tijek uzimanja, doza, polipragmazija). Ti rezultati uspoređeni su s demografskim i socioekonomskim pokazateljima ispitanika te njihovoj adherenciji na terapiju ovisno o tome je li upotreba stručno preporučena ili ju pacijent uzima samoinicijativno. Obradeno je ukupno 753 ispitanika, od kojih je najviše ispitanika bilo u dobi od 18 do 35 godina. Petina ispitanika bili su muškog roda, a ostatak ispitanika ženskog, i to najviše s visokom stručnom spremom po pitanju stručne spreme te zaposlenih po pitanju radnog statusa. Trećina ispitanika je zdravstvene struke. Više od četvrtine ispitanika boluje od neke kronične bolesti, a više od polovice je bolovalo od bolesti uzrokovane virusom SARS-CoV-19. U ispitivanju je uočeno kako je najučestalija kronična bolest među ispitanicima arterijska hipertenzija te ju slijede autoimune bolesti i astma, a općenito od kronične bolesti boluje trećina ispitanika.

Do sada je supleme koristilo 79.5% ispitanika, dok je njih 39.6% počelo koristiti supleme tijekom pandemije COVID-19. Istraživanje provedeno u Turskoj pokazuje da se broj korisnika suplemenata tijekom pandemije COVID-19 povećao za 14% (65). Najčešće korišteni suplementi su, redom: vitamin C, vitamin D, magnezij i cink u gotovo polovice ispitanika. Ovi se rezultati podudaraju s australskim presječnim istraživanjem iz 2016. godine, prema kojem supleme koristi 74% ispitanika. Razlika u rezultatima vidi se u postotku australskih ispitanika koji koriste vitamin C (37%) i vitamin D (17%), dok su postotci u našem istraživanju 49,5% za vitamin C i 45,2% za vitamin D (66). Ovi rezultati se mogu objasniti mnogobrojnim uputama o korištenju navedenih vitamina u svrhu poboljšanja imuniteta tijekom pandemije COVID-19.

U istraživanju nisu uočene značajne razlike u uzimanju suplemenata u odnosu na spol i na to boluju li od neke kronične bolesti ili ne. Ovi se rezultati ne podudaraju s američkim presječnim istraživanjem u kojemu supleme koristi značajno više žena (74%) od muškaraca (64%). Također, u našem istraživanju najmanje suplemenata uzimaju umirovljenici, dok američki rezultati ukazuju da umirovljenici u najvećem postotku uzimaju supleme (78% ispitanika u dobi iznad 55 godina, 69% u dobi 35-54 godine, 60% ispitanika u dobi 18-34 godine) (67). Istraživanje S. Pavlića iz 2018. godine u Sisačko-moslavačkoj županiji, pokazalo je da žene

češće kupuju lijekove bez recepta nego muškarci, što objašnjava većom svijesti i brigom za zdravlje kod žena nego kod muškaraca. Također, utvrdio je da stariji ispitanici u većem postotku kupuju lijekove bez recepta (68). Značajno više uzimanja suplemenata bilježi se i kod ispitanika visoke stručne spreme (+ mr.sc./ dr.sc.) u odnosu na niže razine obrazovanja što se podudara s rezultatima australske studije (66). Zanimljivo je da je u australskom istraživanju prepoznat pozitivan utjecaj povećanog indeksa tjelesne mase (BMI) na uzimanje suplemenata koji se može smatrati kontradiktornim (66).

Među ispitanicima koji su oboljeli od bolesti uzrokovane virusom SARS-CoV-2 značajno je više, njih (55 %), uzimalo suplemente. Ovi su rezultati slični onima dobivenim u istraživanju koje je provedeno u Španjolskoj 2021. koji su pokazali značajnu upotrebu suplemenata za vrijeme pandemije COVID-19 i tzv. „lockdowna“. Najčešće se koriste multivitamini, vitamin D, vitamin C i vitamin B12, cink, željezo i selen. U istraživanju se također navodi i korištenje pivskog kvasca, vlakana i kolagena (68). Još je jedno slično istraživanje provedeno u Kini tijekom pandemije, gdje je konzumacija suplemenata vitamina C i probiotika prisutna u više od trećine ispitanika (38%) (70). Provedeno je i istraživanje u Republici Hrvatskoj, odnosno u Zagrebu u prosincu 2020. i siječnju 2021. o korištenju suplemenata kod zdravstvenih radnika (liječnici, medicinske sestre / medicinski tehničari, farmaceuti) u kojemu značajan broj ispitanika koristi dodatke prehrani, dok u našem istraživanju nije uočena razlika u uzimanju dodataka prehrani ovisno o tome jesu li ispitanici zdravstvene struke ili ne (71).

Najčešći izvor informacija o nuspojavama lijekova među ispitanicima su liječnici, zatim slijede znanstveni članci, časopisi i istraživanja, društvene mreže te HALMED. Odgovor koji je najmanje puta izabran kao izvor informacija su farmaceuti. Ovaj je rezultat u skladu s istraživanjem Eurobarometra iz 2010. godine gdje su Europljani u velikoj većini odabrali liječnike (88 %) kao najpouzdaniji izvor informacija. Za razliku od istraživanja Eurobarometra u kojemu samo 1% ispitanika vjeruje javnim medijima, u našem je istraživanju čak 13,3% ispitanika navelo javne medije kao izvor informacija (72). Ovaj se rezultat može pripisati sve jačem utjecaju i eksponencijalnom razvitku medija posljednjih godina.

Više od dvije trećine ispitanika upoznato je sa štetnim učincima suplemenata, a više od polovice ispitanika saznalo je za nuspojave uzimanja suplemenata čitajući uputu o lijeku. Manji broj ispitanika je informacije o nuspojavama saznalo na internetu, od liječnika ili farmaceuta, ili na neki drugi način. Kao daleko najčešću nuspojavu suplemenata ispitanici navode probavne smetnje, nešto rjeđe glavobolju i osjetljivost na sunce, dok gotovo trećina ispitanika ne zna za nijedan štetan učinak suplemenata. Ovaj se rezultat može pripisati velikoj dostupnosti dodataka

prehrani zbog čega se stvara privid vrlo visoke sigurnosti korištenja istih i vrlo rijetkih nuspojava. Nadalje, čak četvrtina ispitanika nije znala da, ukoliko se suplementi koriste kad i drugi lijekovi, može doći do interakcija. Kao i obični lijekovi, aktivni sastojci suplemenata mogu uzrokovati štetne učinke kod pojedinaca te je stoga potrebna povećana pozornost pri primjeni ovih lijekova. Istraživanje Ronisa i Pedersona (50) također ukazuje na ovaj problem i naglašava važnosti informiranja liječnika o korištenju pojedinog suplementa kako bi se omogućila optimalna medicinska skrb. Također je bitno naglasiti kako više od jednog suplementa koristi čak više od polovice ispitanika, zbog čega je moguća interakcija između pojedinih lijekova još izglednija, a potreba za informiranjem obiteljskog liječnika naglašenija.

Također je i velik broj ispitanika koji ne znaju da suplementi mogu biti štetni za trudnice (35%). Korištenje suplemenata je vrlo često u trudnoći. Mnoga istraživanja pokazuju da se korištenje suplementacije tijekom trudnoće kreće od 78% do 98% u različitim zemljama, SAD, Kanada, Australija. Međutim, znanje o sigurnosti i učinkovitosti suplemenata nije široko rasprostranjeno, što je pokazalo istraživanje Browna i Wrighta iz 2020. godine koje se podudara s našim rezultatima (73).

Gotovo tri četvrtine ispitanika tvrdi da zna točnu svrhu korištenja svakog pojedinačnog suplementa kojeg koristi, i to značajno više onih koji koriste redovito i svoju kroničnu terapiju. Istraživanje provedeno u Americi od 2008. do 2013. godine sa 102 liječnika i 1479 pacijenata dovelo je do zaključka da liječnici provedu vrlo malo vremena ispitujući o razlozima korištenja suplemenata kod pacijenata i ne upozoravaju na moguće štetne učinke istih, što im se ne može zamjeriti, budući da su ograničeni vremenom, ali i resursima iz kojih mogu dobiti korisne informacije (74). Zahvaljujući današnjem vrlo razvijenom svijetu medija i velikoj dostupnosti informacija, naši ispitanici su vrlo dobro informirani o svrsi korištenja svakog pojedinačnog suplementa. Također, bitno je napomenuti i da ne postoji suplement koji će donijeti iste rezultate za sve korisnike, da postoji mnogo suplemenata za koje su dokazi u dvosmisleni i da također postoji mnogo suplemenata za koje je malo ili bez dokaza o djelotvornosti (75).

Na pitanja o skladištenju i uklanjanju neiskorištenih suplemenata, više od polovice ispitanika je znalo kako se moraju skladištiti točno na način koji je opisan od strane proizvođača, dok je većina ispitanika točno odgovorila kako se neiskorišteni suplementi ne smiju bacati u WC školjku ili u komunalni otpad. Ovi se rezultati razlikuju od rezultata istraživanja provedenih u Etiopiji i Indoneziji; ispitanici u velikom broju (u Indoneziji 82%, u Etiopiji 53%) neiskorištene lijekove bacaju u komunalni otpad, a čak više od polovice ispitanika nije znalo da nesigurno odlaganje lijekova može naštetiti okolišu i zdravlju stanovništva. Ove se razlike u rezultatima

moгу pripisati razlikama u higijenskim navikama i obrazovanju u državama u kojima je ispitivanje provedeno (76,77).

Tri četvrtine naših ispitanika pažljivo proučava upute svih suplemenata i oprezni su kad god koriste suplemente i/ili lijekove, i to značajno više oni koji uzimaju redovito i svoju kroničnu terapiju. Ovi rezultati su zadovoljavajući, ali je bitno napomenuti da je bitno uključivanje javnosti u osiguravanje i održavanje visoke kvalitete, čitljivosti, pristupačnosti i razumljivosti uputa o lijekovima kako bi se povećala učinkovitost i smanjio broj neželjenih štetnih učinaka. Skupina japanskih istraživača 2015. provela je istraživanje u Europskoj Uniji o uputama o lijeku te su zaključili kako su pacijenti i potrošači željeli visokokvalitetne informacije o lijekovima u svojoj farmakoterapiji. Također, smatraju poželjnim da su informacije usmjerene na zajedničko donošenje odluka između pacijenata i zdravstvenih djelatnika (78).

Čak jedna četvrtina ispitanika radije koristi suplemente koji se prodaju u slobodnoj prodaji nego lijekove koje im je prepisao njihov liječnik obiteljske medicine, od kojih je značajno više onih koji ne uzimaju redovito svoju kroničnu terapiju. Odnos liječnik – pacijent igra ključnu ulogu u zdravstvenoj skrbi i usko je povezan s adherencijom na terapiju, zadovoljstvom pacijenta i konačnim ishodom liječenja. Za usporedbu, istraživanje provedeno u Kini tijekom pandemije o odnosu liječnik – pacijent imalo je drugačije rezultate. U istraživanju je uspoređena kvaliteta odnosa liječnik – pacijent prije i tijekom pandemije te su istraženi mogući čimbenici koji utječu na taj odnos iz perspektive pacijenata. Rezultati su bili vrlo pozitivni – ispitanici su vrlo optimistični i smatraju kako je odnos liječnik – pacijent bio znatno bolji (79). Rezultati našeg istraživanja nam mogu pomoći bolje razumjeti odnos između liječnika i pacijenta te su potrebna daljnja istraživanja i interdisciplinarna suradnja kako bi se poboljšala medicinska praksa u budućnosti.

Samo trećina ispitanika je navela kako im je obiteljski liječnik upoznat sa suplementima koji koriste, sa značajno više onih koji redovito uzimaju svoju kroničnu terapiju. Slični rezultati su dobiveni u američkom istraživanju u kojem je samo četvrtina ispitanika informirala obiteljskog liječnika o korištenju suplemenata (74). Ispitanici kao razlog neinformiranja navode kako njihov liječnik vjerojatno nema dovoljno znanja o suplementu kako bi im dao povratnu informaciju (74). Potrebna su daljnja istraživanja i edukacije kako bi se povećala sigurnost korištenja suplemenata, a pogotovo kod korištenja drugih lijekova s mogućim interakcijama te da bi obiteljski liječnici trebali dati veću pozornost ovim lijekovima budući da je njihova upotreba kod pacijenata u svakodnevnom porastu. Više od polovice naših ispitanika koristi više od jednog suplementa, i to značajno više oni koji redovito koriste svoju kroničnu terapiju.

Suplemente tijekom pandemije, preporučene od strane stručne osobe, značajno su više koristili ispitanici koji redovito uzimaju svoju kroničnu terapiju.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti sljedeće:

- Velika je učestalost korištenja suplemenata, odnosno dodataka prehrani među ispitanicima.
- Ispitanici pokazuju srednju razinu znanja o trajanju terapije, dozama i interakcijama s drugim lijekovima.
- Najčešći izvor informacija o nuspojavama lijekova među ispitanicima su liječnici.
- Najčešće nuspojave suplemenata koje ispitanici znaju su problemi s probavom i glavobolja, a za njih su saznali samostalno čitajući uputu o lijeku.
- Nije uočena razlika u uzimanju suplemenata u odnosu na spol, na to jesu li ispitanici zdravstvene struke ili ne i boluju li od neke kronične bolesti ili ne.
- Uočena je značajna razlika u uzimanju suplemenata s obzirom na dob: značajno više suplemenata uzimaju ispitanici u dobi od 25 do 45 godina, a najmanje umirovljenici.
- Uočena je značajna razlika u uzimanju suplemenata s obzirom na stručnu spremu: značajno više suplemeente koriste ispitanici visoke stručne spreme.
- Uočena je značajno veća adherencija na kroničnu terapiju kod ispitanika koji uzimaju suplemeente preporučene od strane stručne osobe nego kod ispitanika koji suplemeente uzimaju samoinicijativno.

## 7. SAŽETAK

**Ciljevi istraživanja:** Ciljevi istraživanja bili su ispitati učestalost konzumiranja suplemenata, informiranost ispitanika o korištenju suplemenata, postojanje razlike u učestalosti korištenja suplemenata s demografskim i socioekonomskim pokazateljima i postojanje razlike u adherenciji na terapiju između stručno preporučene i uzete samoinicijativno.

**Nacrt studije:** presječna studija

**Ispitanici i metode:** U ispitivanje je bilo uključeno 753 odrasle osobe svih dobnih skupina, neovisno o tome jesu li uzimali suplemente. Ispitivanje se provelo putem online anonimne ankete konstruirane za istraživanje te uživo u ordinaciji obiteljske medicine. Upitnik je obuhvatio demografske i socioekonomske pokazatelje ispitanika te niz pitanja čiji je zadatak bio utvrditi poznavanje pojmova o dodacima prehrani, izvoru informiranosti o lijekovima i dodacima prehrani, njihovoj pravilnoj primjeni, mogućim nuspojavama i kontraindikacijama.

**Rezultati:** Ispitanici u velikom broju koriste suplemente. Ispitanici su pokazali srednje dobro znanje o korištenju suplemenata. Nije uočena razlika u uzimanju suplemenata u odnosu na spol, zdravstvenu struku i prisutnost kronične bolesti. Uočena je značajna razlika u uzimanju suplemenata s obzirom na dob - češća je kod ispitanika u dobi od 25 do 45 godina, a rjeđa kod umirovljenika te s obzirom na stručnu spremu: značajno više suplemente koriste ispitanici visoke stručne spreme.

**Zaključak:** Velik broj ispitanika koristi suplemente. Ispitanici imaju srednje dobro znanje o korištenju suplemenata, nuspojavama i interakcijama s drugim lijekovima. Nije uočena razlika u korištenju suplemenata odnosno na spol, zdravstvenu struku ili prisutnost kronične bolesti. Pronađena je razlika u uzimanju suplemenata s obzirom na dob i stručnu spremu. Veća je adherencija na kroničnu terapiju kod ispitanika kojima su suplementi bili stručno preporučeni.

**Ključne riječi:** suplementi, COVID-19, adherencija na terapiju



## 8. SUMMARY

**Research objectives:** the research objectives were to test the frequency of supplement consumption, subjects' awareness of the use of supplements, differences in the frequency of supplements' use with demographic and socioeconomic determinants and the difference in the therapy adherence between expert recommended and use through own- initiative.

**Study outline:** average study

**Subjects and methods:** 753 adults of all age groups were surveyed, regardless of whether they were taking supplements. The survey was conducted anonymously, online, and at the family medicine clinic through a questionnaire constructed for the research. The questionnaire covered demographic and socioeconomic determinants and questions aimed at determining the knowledge of food supplement terminology, sources of knowledge about drugs and food supplements, proper use, possible side effects, and contraindications.

**Results:** Supplements are used by a large number of subjects. Subjects have average knowledge of supplement use. Supplement use does not differ by sex, medical profession or chronic disease. There are significant differences in supplement use based on age – more common among subjects aged 25 to 45, less common among pensioners, and based on professional qualifications: higher supplement use among those with higher degrees.

**Conclusion:** Supplements are used by a large number of subjects. They have a good understanding of supplement use, side effects, and interactions with other medications. Supplement use does not differentiate by gender, medical qualifications, or the presence of a chronic disease but by age and professional qualifications. Adherence to treatment of chronic illness was higher among those recommended supplements.

**Key words:** supplements, COVID-19, medication adherence

## 9. LITERATURA

1. Ministarstvo zdravlja. *Pravilnik o dodacima prehrani*. Narodne Novine 126/13.
2. Bae M, Kim H. The Role of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in Immune System against COVID-19. *Molecules* 2020;25(22):5346.
3. Stephensen CB. *Vitamin A, infection, and immune function*. *Annu Rev Nutr.* 2001; 21, 167–192.
4. Stephensen CB, Blount SR, Schoeb TR. Vitamin A deficiency impairs some aspects of the host response to influenza A virus infection in BALB/c mice. *J Nutr.* 1993; 123, 823–833.
5. Martin TR, Frevert CW. Innate immunity in the lungs. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2, 403–411.
6. Guo Y, Brown C, Ortiz C. Leukocyte homing, fate, and function are controlled by retinoic acid. *Physiol Rev.* 2015; 95, 125–148.
7. Fan X, Liu S, Liu G, Zhao J, Jiao H, Wang X, i sur. Vitamin A deficiency impairs Mucin expression and suppresses the Mucosal immune function of the respiratory tract in chicks. *PLOS ONE.* 2015; 10, e0139131.
8. Larange A, Cheroutre H. Retinoic acid and retinoic acid receptors as pleiotropic modulators of the immune system. *Annu Rev Immunol.* 2016; 34, 369–394.
9. Timoneda J, Rodríguez-Fernández L, Zaragoza R, i sur. Vitamin A deficiency and the lung. *Nutrients.* 2016; 10, 1132.
10. Stephensen CB, Lietz G. Vitamin A in resistance to and recovery from infection: relevance to SARS-CoV2. *British Journal of Nutrition* 2021;:1–0.
11. Shakoor H, Feehan J, Mikkelsen K, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C i sur. Be well: A potential role for vitamin B in COVID-19. *Maturitas* 2021;144:108–11.
12. Mikkelsen K, Apostolopoulos V. B vitamins and ageing, biochemistry and cell biology of ageing: part I biomedical science, Springer. 2018;451–470.
13. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J. Autoimmun.* 2020; 102452.
14. . Merigliano, E. Mascolo, R. Burla, I. Saggio, F. Verni, The relationship between vitamin B6, diabetes and cancer, *Front. Genet.* 9; 2018, 388.
15. Mikkelsen K, Prakash M, Kuol N, Nurgali K, Stojanovska L, Apostolopoulos V. Anti-tumor effects of vitamin B2, B6 and B9 in promonocytic lymphoma cells, *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 20.

16. Sheybani Z, Dokoochaki M, Negahdaripour M, Dehdashti M, Zolghadr H, Moghadami M i sur. The Role of Folic Acid in the Management of Respiratory Disease Caused by COVID-19, 2020.
17. Wolffenbuttel B, Wouters H, Heiner-Fokkema M.R, Van der klauw M. The many faces of cobalamin (vitamin B12) deficiency, *Mayo Clin. Proc.: Innov. Quality Outcomes* 3 (2) (2019) 200–214.
18. dos Santos L. Can vitamin B12 be an adjuvant to COVID-19 treatment? *GSC Biol. Pharm. Sci.* 11 (3) (2020) 1–5.
19. Tan C.W, Ho L.P., Kalimuddin S, Cherng B, Teh Y, S.Y. A cohort study to evaluate the effect of combination vitamin D, magnesium and vitamin B12 (DMB) on progression to severe outcome in older COVID-19 patients, *medRxiv* (2020).
20. Carr AC, Maggini S, Vitamin C. and immune function. *Nutrients* (2017) 9:1211.
21. 2. Carr AC, Rosengrave PC, Bayer S, Chambers S, Mehrrens J, Shaw GM. Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Crit Care* (2017) 21:200.
22. Xu Z, Shi L, Wang Yi sur . Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420–2.
23. Liu F, Zhu Y, Zhang J, Li Y, Peng Z. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* 2020;10(7).
24. Agrawal, D.K.; Yin, K. Vitamin D and inflammatory diseases. *J. Inflamm. Res.* 2014, 7, 69–87.
25. Manson, J.E.; Cook, N.R.; Lee, I.M.; Christen, W.; Bassuk, S.S.; Mora i sur. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2019.
26. Grant, W.B.; Al Anouti, F.; Moukayed, M. Targeted 25-hydroxyvitamin D concentration measurements and vitamin D3 supplementation can have important patient and public health benefits. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020, 74, 366–376.
27. Pittas, A.G.; Dawson-Hughes, B.; Sheehan, P.; Ware, J.H.; Knowler, W.C.; Aroda i sur. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 520–530.
28. Martineau, A.R.; Jolliffe, D.A.; Greenberg, L.; Aloia, J.F.; Bergman, P.; Dubnov-Raz, i sur. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: Individual participant data meta-analysis. *Health Technol. Assess.* 2019, 23, 1–44.

29. Zittermann A, Pilz S, Hoffmann H, März W. Vitamin D and airway infections: a European perspective. *Eur J Med Res.* 2016;21:14.
30. Robertsen S, Grimnes G, Melbye H. Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and symptoms of respiratory tract infection in a Norwegian population: the Tromsø Study. *Public Health Nutr.* 2014.
31. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, i sur. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017.
32. Mitchell F. Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020.
33. Mohan M, Cherian JJ, Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLOS Pathogens* 2020.
34. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, et al.. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19?. *Maturitas* 2021.
35. Zhang J., Taylor E.W., Bennett K., Saad R., Rayman M.P. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am. J. Clin. Nutr.* 2020.
36. Wu D., Meydani S.N., Vitamin E. Springer; 2019. Immune Function, and Protection Against Infection, Vitamin E in Human Health; pp. 371–384.
37. Kieliszek M., Lipinski B. Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19) *Med. Hypotheses.* 2020.
38. Dam B.Y.H., Schnheyder F. The occurrence and chemical nature of vitamin k. *Biochem. J.* 1936.
39. 2. Nelsestuen G.L., Suttie W. Mode of Action of Vitamin K. Calcium Binding Properties of Bovine Prothrombin. *Biochem. J.* 1972.
40. Cranenburg E.C.M., Schurgers L.J., Uiterwijk H.H., Beulens J.W.J., Dalmeijer G.W., Westerhuis i sur. Vitamin K intake and status are low in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2012;82:605–610.
41. 5. Misra D., Booth S.L., Tolstykh I., Felson D.T., Nevitt M.C., Lewis C.E., i sur. Vitamin K Deficiency Is Associated with Incident Knee Osteoarthritis. *Am. J. Med.* 2013.
42. Barazzoni R, Bischoff S, Krznaric Z, Pirlich M, Singer P, i sur. . ESPEN Expert Statements and Practical Guidance for Nutritional Management of Individuals With SARS-CoV-2 Infection, Elsevier, 2020.

43. Rogero M, Leao C, Santana T, Pimente V i sur. , Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with COVID-19, *Free Radic. Biol. Med.* 156 (2020).
44. Biaggio V, Perez Chaca P, Valdez S, Gomez N, Gimenez M S. Alteration in the expression of inflammatory parameters as a result of oxidative stress produced by moderate zinc deficiency in rat lung, *Exp. Lung Res.* 36 (1) (2010).
45. Skalny A, Rink L, Ajsuvakova O.P., Aschner M, Gritsenko V . Zinc and respiratory tract infections: perspectives for COVID-19, *Int. J. Mol. Med.* 46 (1) (2020) 17–26.
46. Razzaque M. COVID-19 Pandemic: Can Maintaining Optimal Zinc Balance Enhance Host Resistance?, 2020, pp. 175–181.
47. Te Velthuis A, van den Worm S, Sims A, Baric R, Snijder E, van Hemert M. Zn<sup>2+</sup>inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture, *PLoS Pathog.* 6 (11) (2010).
48. Tang CF, Ding H, Jiao RQ, Wu XX, Kong LD. Possibility of magnesium supplementation for supportive treatment in patients with COVID-19. *Eur J Pharmacol.* 2020.
49. Lepanto M. Lactoferrin in aseptic and septic inflammation. *Molecules.* 2019.
50. Ronis MJJ, Pedersen KB, Watt J. Adverse Effects of Nutraceuticals and Dietary Supplements. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2018.
51. Ziegler EE, Filer LJ Jr.. 1996. *Present Knowledge in Nutrition* 7th Edition, International Life Sciences Institute-Nutrition Foundation; 1996.
52. Miller ER III, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: High-dosage vitamin e supplementation may increase all-cause mortality. *Ann. Int. Med* 2005, 142:37–46.
53. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A i sur. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med* 1996, 334.
54. Barton JC, Lee PL, West C, Bottomley SS. Iron overload and prolonged ingestion of iron supplements: Clinical features and mutation analysis of hemochromatosis-associated genes in four cases. 2006. *Am. J. Hematol* 81.
55. Gross BW, Gillio M, Rinehart CD, Lynch CA, Rogers FB. .Omega-3 fatty acid supplementation and warfarin: a lethal combination in traumatic brain injury. *J. Trauma Nurs* 2017. 24:15–18.
56. Ronis, Martin J . Adverse Effects of Nutraceuticals and Dietary Supplements. *Annual review of pharmacology and toxicology* vol. 58 2018: 583-601.

57. Asher G H, Corbett A, Hawke R, Common Herbal Dietary Supplement–Drug Interactions, *Am Fam Physician*. 2017.
58. Gardiner P, Phillips R, Shaughnessy A. Herbal and Dietary Supplement–Drug Interactions in Patients with Chronic Illnesses, *Am Fam Physician*. 2008.
59. Tan CSS, Lee SWH. Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(2).
60. Brunetti P, Lo Faro AF, Tini A, Busardò FP, Carlier J. Pharmacology of Herbal Sexual Enhancers: A Review of Psychiatric and Neurological Adverse Effects. *Pharmaceuticals* 2020;13(10):309.
61. Chen Y, Liu WH, Chen BL, et al. Plant polyphenol curcumin significantly affects CYP1A2 and CYP2A6 activity in healthy, male Chinese volunteers. *Ann Pharmacother*. 2010;44(6):1038–1045.
62. Kusuhara H, Furuie H, Inano A, et al. Pharmacokinetic interaction study of sulphasalazine in healthy subjects and the impact of curcumin as an in vivo inhibitor of BCRP. *Br J Pharmacol*. 2012;166(6):1793–1803.
63. Gurley BJ, Swain A, Williams DK, Barone G, Battu SK. Gauging the clinical significance of P-glycoprotein-mediated herb-drug interactions: comparative effects of St. John's wort, Echinacea, clarithromycin, and rifampin on digoxin pharmacokinetics. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52(7):772–779.
64. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
65. Kamarli Altun H, Karacil Ermumcu MS, Seremet Kurklu N. Evaluation of dietary supplement, functional food and herbal medicine use by dietitians during the COVID-19 pandemic. *Public Health Nutr*. 2021.
66. Barnes K, Ball L, Desbrow B, Alsharairi N, Ahmed, F. Consumption and reasons for use of dietary supplements in an Australian university population. *Nutrition*. 2016; 32: 524–30.
67. Dickinson A, Blatman J, El-Dash N, Franco JC. Consumer usage and reasons for using dietary supplements: Report of a series of surveys. *J Am Coll Nutr*. 2014; 33: 176–82.
68. Pavlić, S, Utjecaj socioekonomskog statusa na kupovinu bezreceptnih lijekova i dodataka, Završni specijalistički, Medicinski fakultet Zagreb, 2018.
69. Pérez-Rodrigo C, Gianzo Citores M, Hervás Bárbara G, et al. Patterns of Change in Dietary Habits and Physical Activity during Lockdown in Spain Due to the COVID-19 Pandemic. *Nutrients*. 2021.

- 70.. Zhao A, Li A, Ke Y, et al. Dietary diversity among Chinese residents during the COVID-19 outbreak and its associated factors. *Nutrients*. 2020.
71. Rugole V, Pucarín-Cvetković J, Milošević M, Food supplements in healthcare professionals' diet during COVID-19 pandemic, 2021.
72. Eurobarometar – Public opinion in the European Union. Eurobarometar 72.5.
73. Brown B, Wright C. Safety and efficacy of supplements in pregnancy. *Nutrition Reviews* 2020;78(10):813–26.
74. Tarn, D. M., Paterniti, D. A., Good, J. S., Coulter, I. D., Galliher, J. M., Kravitz, R. L., Physician–patient communication about dietary supplements. *Patient Education and Counseling*, 2013.
75. Maughan R, Shirrefs S, Vernec A, Makin decisions about supplements use, World Anti Doping Agency, 2018.
76. Ayele Y, Mamu M. Assessment of knowledge, attitude and practice towards disposal of unused and expired pharmaceuticals among community in Harar city, Eastern Ethiopia. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice* , 2018.
77. Insani WN, Qonita NA, Jannah SS, Nuraliyah NM, Supadmi W i sur. Improper disposal practice of unused and expired pharmaceutical products in Indonesian households. *Heliyon* 2020.
78. Yamamoto M, Doi H, Furukawa A. Drug Information for Patients (Package Leaflets), and User Testing in EU. *YAKUGAKU ZASSHI* 2015;135(2):277–84.
79. Zhou Y, Ma Y, Yang WFZ, Wu Q, Wang Q i sur. Doctor-patient relationship improved during COVID-19 pandemic, but weakness remains. *BMC Family Practice* 2021.

## 10. ŽIVOTOPIS

### ANA MATIJEVIĆ

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek, Studij medicine

Adresa: Ulica Josipa Huttlera 4, Osijek

### OSOBNİ PODACI:

Datum i mjesto rođenja: 19. ožujka 1998., Osijek, Republika Hrvatska

Adresa: Bilogorska 3, Osijek

Mobitel: 098/339-415

E-mail: [ana.matijevic193@gmail.com](mailto:ana.matijevic193@gmail.com)

### OBRAZOVANJE:

- **2016. – 2022.** Studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera
- **2012.-2016.** II. gimnazija Osijek
- **2004. – 2012.** Osnovna škola Antuna Mihanovića Osijek

### Aktivnosti

- sudjelovanje na 3. studentskom kongresu OSCON, Osijek, 2021. (aktivno)
- demonstratorica na Katedri za farmakologiju, akademska godina 2019./2020.