

**Modül 44.3****Kronik Hastalıklarda Mikronutrientler****Hanna-Liis Lepp****Karin Amrein****Oguzhan S. Dizdar****Michael P Casaer****Kursat Gundogan****Angélique ME de Man****Serge Rezzi****Arthur RH van Zanten****Alan Shenkin****Mette M. Berger**

---

**Öğrenim Hedefleri**

- Bazı kronik hastalıklar, beslenmeyle ilgili durumlar ve tıbbi beslenme tedavisi (MNT) alan hastalarda spesifik mikronutrient (MN) eksiklikleri ve ilgili sağlık riskleri hakkında temel bilgileri edinmek;
- Bazı kronik hastalıklarda MN gereksinimlerinin artmasına ve eksikliklerine neden olan mekanizmaları tanımlayabilmek ve yorumlayabilmek;
- Kronik hastalıklarda, özellikle kronik bağırsak yetmezliğinde (CIF) hangi MN'lerin izlenmesi gerektiğini bilmek;
- Serum veya tam kanda laboratuvar değerlerinin ölçülmesi dahil olmak üzere MN durumunu değerlendirme yöntemlerinin önemini ve eksikliklerini anlamak.

**İçindekiler**

1. Giriş
2. Kronik Hastalıklarda MN'nin Genel Yönleri
3. Beslenmeyle İlgili Durumlar

- 3.1. Hastalıkla İlişkili Malnütrisyon (DRM) ve Açlık
- 3.2. Sarkopeni ve Zayıflık
- 3.3. Obezite ve Bariatrik Cerrahi
4. Çölyak Hastalığı
5. Kronik Karaciğer Hastalığı (Siroz ve Metabolik İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (MFALD))
6. Bağırsak Yetersizliği ve Kronik Bağırsak Yetmezliği (CIF)
7. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları
8. Kronik Akciğer Hastalıkları
  - 8.1 KOAH ve Astım
  - 8.2 Kistik Fibroz
9. Kronik Böbrek Yetmezliği
10. Evde Enteral ve Parenteral Beslenmeden Ayırma
11. İlaç-MN Etkileşimleri
12. Sonuç
13. Özet
14. Referanslar

## **Anahtar Mesajlar**

- MN eksikliği veya yetersizliği olasılığı, tüm kronik hastalıklarda, özellikle besin alımını, sindirimini veya emilimini engelleyebilecek hastalıklarda dikkate alınmalıdır.
- MN eksikliği, kronik bir hastalığa (örn. pernisyöz anemi) neden olan tek faktör, kronik bir hastalığın (örn. siroz) gelişmesi veya kötüleşmesi için bir risk faktörü, kronik bir hastalığın (örn. kronik bağırsak yetmezliği) kaçınılmaz sonucu veya bir tedavi yönteminin (örn. bariatrik cerrahi) sonucu olabilir.
- Multimodal tedavi gören yaşlı multimorbid hastalar ile uzun süreli diyet kısıtlamaları veya emilim bozukluğu olan genç hastalar, hem hastalıkla ilişkili malnütrisyon (DRM) hem de çoklu MN eksiklikleri açısından yüksek risk altındadır ve bu nedenle dikkatli bir beslenme değerlendirmesi, izleme ve altta yatan hastalık ve besin eksikliklerinin tedavisi gerekir;
- Sarkopeni ve kırılgeçlilik da genellikle kronik malnütrisyon ve MN eksiklikleri ile ilişkilidir;

- Kronik bir hastanın takibi sırasında MN kan düzeylerinin aralıklarla izlenmesi, sıklıkla inflamasyon nedeniyle karmaşık bir hal almasına rağmen, çok önemlidir;
- Sistemik veya bireysel takviyeyi destekleyen kanıtların düşük düzeyde olması göz önüne alındığında, sadece kanıtlanmış kayıpların veya bozulmuş alımın tamamlanması ve kanıtlanmış eksikliklerin giderilmesi önerilir.

## 1. Giriş

Tıbbi beslenme tedavisi (MNT), birçok kronik hastalığın multidisipliner yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır. Çoğu kılavuz, farklı hastalıkların genel metabolik ve beslenme yönetimine odaklanmakta ve mikronutrientlere (MN) sınırlı bir yer ayırmaktadır.

ESPEN MN kılavuzları ile hastalıkta farklı MN'lerin durumunu tanımlarken kullanılacak tanımlar ve ifadelerle ilgili yeni standartlar belirlenmiştir [1]. Kılavuz metni, eksiklik tanısının gerekliliğini vurgulamaktadır. MN eksikliği tanısı için:

- 1) Objektif kayıp veya ihtiyaçların altında alımın kanıtlanmış olması VE
- 2) Klinik belirti veya semptomların varlığı VEYA referans aralığının altında kan/plazma konsantrasyonları ile birlikte yetersizliğin metabolik etkilerinin olması gerekir [1].

MN kılavuzu ayrıca, en yaygın olarak kullanılan inflamasyon durumu belirteci olan C-reaktif protein (CRP) düzeylerini kullanarak inflamatuvar yanıt durumunun eşzamanlı olarak belirlenmesinin önemini vurgulamaktadır. İnflamasyon çoğu kronik hastalıkta mevcuttur ve MN durumunun değerlendirilmesini zorlaştırır: ancak bu zorluğu gidermek için araçlar ve biyobelirteçler mevcuttur [2].

Mevcut LLL modülü (44.3), önemli MN durumu değişikliklerinin görüldüğü bazı yaygın kronik hastalıkları ve beslenmeye ilgili durumları ele almakta ve tanı ve reçete yazımı için rehberlik sağlamaktadır. Kronik hastalıkların çok çeşitli olduğu düşünüldüğünde, bu modül kronik hastalıkların hepsini kapsamadığını da belirtmek gerekir.

Her bölüm “pratik hususlar” içermektedir. Bu hususlar, bunları destekleyen somut kanıtlar bulunmadığından tavsiye niteliğinde değildir: bu hususlar gözlemsel çalışmalar ve yazarların (hepsi ESPEN MN özel ilgi grubunun üyeleri) pratik klinik uzmanlıklarına dayanmaktadır.

## 2. Kronik Hastalıklarda MN'lerin Genel Özellikleri

MN'lerin tükenmesi veya eksikliği olasılığı, tüm kronik hastalıklarda, özellikle besin alımını, sindirimini veya emilimini engelleyebilecek hastalıklarda dikkate alınmalıdır [1, 3, 4]. MN eksiklikleri, küresel morbidite ve mortalite oranlarının artmasına önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Teşhis edilmez veya tedavi edilmezse, MN eksikliği hastalık semptomlarını ve ilgili malnütrisyonu, ayrıca sarkopeni ve prognozu ve yaşam kalitesini kötüleştirebilir.

MN eksikliği, kronik hastalığa (örn. pernisiyöz anemi) neden olan bir faktör, kronik bir hastalığın gelişmesi veya kötüleşmesi için bir risk faktörü (örn. siroz), kronik bir hastalığın kaçınılmaz bir sonucu (örn. kronik bağırsak yetmezliği) veya bir tedavi yönteminin sonucu (örn. bariatrik cerrahi) olabilir.

MN eksikliklerinin nedenleri, kronik hastalıkla ilgisiz olabilir, hastalığın öncesinde ortaya çıkabilir veya hastalığın varlığında ya da alevlenmesinde kötüleşebilir. MN eksikliğin nedenleri, hastalığın tedavisiyle

düzeltiler, devam edebilir veya kronik bir hastalığın teşhisinden veya tedavisinden yıllar sonra ortaya çıkabilir, bu durumların hepsi MN eksikliklerinin klinik belirtilerinin taranmasının ve laboratuvar izleminin gerekli olduğunu göstermektedir.

**Risk faktörleri:** MN eksikliklerinin risk faktörleri ve nedenleri kronik hastalıklarda benzerdir ve eşzamanlı olarak değerlendirilmelidir. Kronik hastalıklar MN ihtiyaçlarını veya kayıplarını, gıda alımının mevcudiyetini, miktarını veya kalitesini etkileyebilir. Ayrıca iştah düzenleme, gıda sindirimi ve MN emilimini de engelleyebilirler. Kronik hastalıklarda MN eksikliği riski hastaya (yaş, cinsiyet, ırk, gelir, iştah, yaşam tarzı vb.), diyet (tipi, menü kalitesi, kısıtlamalar vb.), hastalık tipine (malabsorptif, metabolik, genetik, ilerleyici, dalgalı vb.), hastalık süresine (aylar, yıllar, on yıllar) ve tedavi yöntemlerine (diyet, tıbbi, cerrahi, radyo-, kemoterapi vb.) göre değişir. Coğrafi konum da, toprak MN içeriği ve dolayısıyla gıda MN yoğunluğu, standart menüler ve gıda takviyesi uygulamaları ile yerel tedavi ve izleme standartlarındaki farklılıklar nedeniyle hastaların MN eksiklik risklerini etkiler.

**Hasta faktörleri:** Multimodal tedavi gören yaşlı multimorbid hastalar veya akut enfeksiyöz alevlenme geçiren kronik bağırsak yetmezliği hastaları ile uzun süreli menü kısıtlamaları olan hastalar, hem DRM hem de çoklu MN eksiklikleri açısından yüksek risk altındadır ve bu nedenle dikkatli bir beslenme değerlendirmesi, izleme ve altta yatan hastalık ve eksikliklerin tedavisi gerekmektedir. Çölyak hastalığı için diyet tedavisi gören genç hastalar veya obezite için kısıtlayıcı cerrahi tedavi gören hastalar da, özellikle hamilelik veya emzirme gibi belirli koşullar altında, MN eksiklikleri açısından ömür boyu risk altındadır.

**Tedavi:** Sağlıklı popülasyonda MN eksikliklerinin önlenmesi geleneksel olarak, diyet referans alım miktarına (DRI) ulaşmak için gıda çeşitlendirme dahil olmak üzere tamamlama, takviye ve gıda temelli yaklaşımlarla gerçekleştirilmiştir [5]. MNT alan hastalar genellikle DRI'dan daha yüksek MN dozlarına ihtiyaç duyarlar ve parenteral beslenme için ESPEN kılavuzunda parenteral nutrisyon DRI (PN-DRI) terimi ve standardı önerilmiştir [1]. Bu önlemler genel tedavi planının bir parçası olmalı ve özellikle MNT ihtiyacı olan hastalarda klinik geçmişle beraber kayıt altına alınmalıdır [6]. Kronik hastalıklar ve beslenmeyle ilgili durumlardan dolayı MN eksiklik riski olan tüm hastaların beslenme bakım planında takip ve izleme dikkat edilmelidir.

### 3. Beslenmeyle İlgili Durumlar

#### 3.1. Hastalıkla İlişkili Malnütrisyon (DRM) ve Açlık

Düşük sosyoekonomik durum ve gıda yoksunluğu, dünya çapında MN eksikliğini en yaygın nedenleri olarak kabul edilmektedir [7]. Ancak, DRM ile MN eksikliğini gerçek prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Akut ve kronik malnütrisyon arasında net bir ayrım yoktur, ancak şu anda DRM, Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) tarafından belirlenen etiyolojik ve fenotipik kriterlerin varlığıyla tanımlanmaktadır ve basit açlıktan ayrılmalıdır [8]. DRM ve açlık veya gıda kıtlığından kaynaklanan malnütrisyon, çeşitli kronik hastalıkların gelişmesine de yol açar ve MN eksikliğine neden olabilir [7].

2020 Küresel Beslenme Raporu'nda, insanların üçte birinin en az bir tür MN eksikliğinden muzdarip olduğu tahmin edilmektedir. Bu eksiklikler özellikle çocukları ve hamile kadınları etkilemektedir. En yaygın eksiklikler demir, A vitamini, iyot, folik asit ve çinko ile ilgilidir [7]. Çocuklarda protein-enerji yetersiz beslenmesinde yağda çözünen vitaminler, demir ve çinko eksiklikleri gözlemlenmektedir. Suda çözünen vitaminler ve diğer eser element eksikliklerinin de bölgeye ve yetersiz beslenme süresine bağlı olarak değişiklikler gösterdiği rapor edilmiştir [5].

Basit açlık durumunda, MN eksikliklerinin spesifik olarak test edilmesi önerilmemektedir [5, 7], ancak vitamin ve minerallerin ampirik olarak verilmesi beslenme rehabilitasyonuna rutin olarak dahil edilmelidir. Ek takviye dozları ve mümkünse, klinik semptomlara veya düşük alım geçmişine dayalı spesifik bir eksiklik şüphesi durumunda laboratuvar değerlendirmesi yapılmalıdır.

DRM veya yüksek malnütrisyon riski olan durumlarda, MN eksikliklerini teşhis etmek için laboratuvar biyobelirteç analizi ile MN durumu değerlendirmesi yapılmalı ve laboratuvar sonuçları beklenmeden, MNT'nin başlangıcından itibaren yeterli MN destek dozajları sağlanmalıdır [1]. MN eksikliğinin klinik belirtileri, kronik bir hastalığın kötüleşmesi veya yeni semptomların ortaya çıkmasıyla benzerlik gösterebilir. MN eksikliği, yaygın sendromlara (örn. anemi) yol açabilir ve yetersiz teşhis edilip tedavi edilmeyebilir. Eksiklik, genel sağlık durumunun spesifik olmayan bir şekilde kötüleşmesi veya tedaviye yanıt vermeme şeklinde de ortaya çıkabilir [5].

Bununla birlikte, kronik hastalıkların alevlenme dönemlerinde sıklıkla görülen akut inflamasyon [1], MN'lerin laboratuvar analizlerinin yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. İnflamasyon, birçok MN'nin dolaşım kompartmanından diğer organlara yeniden dağılımına neden olarak çoğu MN'nin düzeylerinin düşmesine yol açar. Bu nedenle, düşük kan düzeyleri mutlaka eksiklik veya hatta tükenme anlamına gelmez. Semptomlara dayalı güçlü bir klinik MN eksiklik şüphesi, MN tedavisi ile düzeliş düzelmediği testinin yapılmasını gerektirir, çünkü MN eksikliği normal laboratuvar değerleriyle de görülebilir. Bu durum, 285 yaşlı yetişkinde multivitamin B intramüsküler takviyelerini test eden bir RCT'de gösterilmiştir. Bu çalışmada, MN takviyesi, B6-B9-B12 kan düzeylerinin görünüşte normal olmasına rağmen, metilmalonik asit (MMA) ve homosistein konsantrasyonlarını düşürerek eksikliğin düzeldiğini göstermiştir [9]: benzer bir durum siroz hastalarında da gözlemlenmiştir.

MNT tedavisi gören tüm hastalar en azından DRI kadar MN almalıdır. Alevlenmeleri olan altta yatan kronik hastalığı olan hastalar ve sadece oral diyetle beslenen hastanede yatan polimorbid hastalar bu konuda ekstra dikkat gerektirir. MN takviyesi, hastanın ihtiyaçları ve alımının klinik değerlendirmesine göre planlanmalıdır. Bazı durumlarda, tahmini günlük MN gereksinimleri, tükenmiş depoları ve/veya artan kullanımı telafi etmek için geçici olarak DRI'yı aşabilir [10].

DRM'de veya MNT'yi (oral, enteral veya parenteral) gerektiren yüksek malnütrisyon riski olan hastalarda, tercihen oral kompleks mineral ve eser element preparatı (oral yol kullanılabiliriyorsa) kullanılarak MN takviyesi ile başlanmalı ve DRI'ları sağlayan dozaj uygulanmalıdır. Ayrıca, vitamin B1 için refeeding sendromunun önlenmesi için çok daha yüksek takviye dozları gereklidir (en az 3 gün, ancak şüpheli veya altta yatan eksiklik veya klinik semptomlar varsa, tedavi 2-3 aya kadar sürebilir) [1].

**Pratik hususlar:** Kronik hastalıklar, risklerin ve ihtiyaçların bireysel olarak değerlendirilmesini, önleme ve yeterli tedavi için dozajın belirlenmesini ve MN eksikliklerinin klinik semptomlarının ve laboratuvar belirteçlerinin izlenmesini gerektirir.

### 3.2. Sarkopeni ve Kırılğanlık

Bu durumlar genellikle kronik yetersiz beslenmeyle ilişkilidir. Gözlemsel çalışmalarda bazı bulgular tutarlı görünmekte ve antioksidan besinler (C ve E vitaminleri, selenyum), D vitamini, B vitaminleri ve magnezyumun önemli bir rol oynadığını göstermektedir [11-13]. Yetersiz MN alımı ve düşük kan MN düzeyleri, kas fonksiyonlarında azalma ile ilişkilidir [13]. Ancak, kanıtlar büyük ölçüde gözlemseldir ve çalışmalardaki kas sonuçları farklılıklar göstermektedir ve henüz ikna edici bir çalışma yapılmamıştır.

**Pratik hususlar:** Öncelikle genel malnütrisyon durumu düzeltilmeli ve yukarıda listelenen MN'lerin olası spesifik eksiklikleri araştırılmalıdır.

### 3.3. Obezite ve Bariatrik Cerrahi

Obezite pandemisi, önemli sağlık sorunlarına ve maliyetlere yol açmaktadır [14]. Obez hastalar muhtemelen daha fazla ihtiyaç duydukları halde diyetlerinde daha az MN almaktadırlar, ancak obez hastalar için çoğu MN'in önerilen günlük alım miktarları (DRIs) henüz net olarak belirlenmemiştir [10, 15].

Obezite, tip 2 diyabet, kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalık ve belirli kanser türleri dahil olmak üzere 40'tan fazla hastalıkla bağlantılıdır. Bu hastalıklar, önlenemez, erken ölümlerin başlıca nedenidir. Ayrıca obezite diğer hastalıkların sağlığı bozucu sonuçlarını daha da kötüleştirmektedir [10, 14, 16].

Obez ve aşırı kilolu hastalar, çeşitli nedenlerle MN eksikliği riski altındadır[16]. Sınırlı besin alımı, daha yüksek ihtiyaçlar ve yağ kütlesinde birikim nedeniyle, vitamin D gibi yağda çözünen vitaminlerin dolaşımdaki seviyeleri azalır [15]. Obez bireylerin açık hava aktiviteleri daha düşük olduğu için güneş ışığına maruz kalma süresinin azalması nedeniyle de vitamin D eksikliğine daha yatkındır [17-19]. Avrupa ve ABD'de obez hastalarda normal kilolu kişilere göre düşük vitamin D düzeyleri gözlemlenmiştir [15, 20].

**Tedavi yöntemleri:** Yaşam tarzı değişiklikleri, enerji kısıtlaması, gıda alımını veya sindirimi azaltan ilaçlar ve kısıtlayıcı veya malabsorptif cerrahi obezite tedavisinde standart yöntemlerdir. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistlerinin (Liraglutide ve analog) geliştirilmesiyle yeni tedavi perspektifleri nihayet ortaya çıkmıştır [21].

Metabolik cerrahi son yıllarda çok yaygın hale gelmiştir ve uzun vadeli sonuçlar ve obeziteye bağlı hastalıkların tedavisi açısından hala en etkili tedavi yöntemi olarak görünmektedir [22]. Amerikan Metabolik ve Bariatrik Cerrahi Derneği, 2021 yılında yaklaşık 264.000 hastanın bariatrik cerrahi prosedürü geçirdiğini ve bunların çoğunun sleeve prosedürü olduğunu belirtmektedir. Ancak, bu cerrahi prosedürler (kısıtlayıcı, malabsorptif veya kombine) makrobesin ve MN malabsorpsiyonuna neden olur ve bu da günlük MN takviyesini (DRI'dan çok daha yüksek dozlarda) ve beslenme durumunun izlenmesini hasta yönetiminde gerekli kılar [23].

Obezite cerrahi tedavisi, aşırı vücut yağıyla ilişkili sağlık risklerini azaltmaya katkıda bulunur ve hatta bazı ilgili hastalıkları da tedavi eder, örneğin diabetes mellitus (DM) riskini azaltır ve DM ilaçlarına olan ihtiyacı azaltır [15, 22]. Obezite ve DM tedavisi yeni GLP-1 agonisti stratejisiyle birleştirilir [21]. Farklı çalışmalar, yaşam tarzı müdahalesi yoluyla %5-10 oranında kilo kaybının, obezite ve kompanse karaciğer sirozu olan hastalarda sonuçları iyileştirebileceğini ve kronik karaciğer hastalığının ilerlemesini azaltabileceğini göstermektedir [14, 16, 24]. Kilo verme programları sırasında kas kütlesini korumak için MN gereksinimlerini ve karaciğerin artan metabolik aktivitesini desteklemek için MN desteği verilmesi konusunda güçlü kanıtlar bulunmamaktadır.

Farklı tipteki ameliyatlar - kısıtlayıcı, malabsorptif veya kombine - besinlerin emilimini farklı şekillerde etkiler. Ameliyat sonrası emilimdeki değişiklikler nedeniyle, tüm prosedürler MN eksikliği ve MN metabolizması açısından iyatrojenik risk oluşturur. Günümüzde bariatrik cerrahide en yaygın olarak kullanılan iki yöntem Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB) ve sleeve gastrektomi (SG) dir (kılavuzlara bakınız [10]). Kısıtlayıcı cerrahi yöntemler, örneğin SG, özellikle B12 vitamini ve D vitamini emilimini etkiler, ancak malabsorptif prosedürler, örneğin RYGB, yağda çözünen vitaminler ve diğer MN'de dahil olmak üzere emilim üzerinde daha derin bir etkiye sahiptir. Bu hastaların izlemi şunları içermelidir: folat, B12, A, D, K, bakır, demir ve çinko [25].

Avrupa, İngiltere ve ABD'nin ilgili kılavuzları, bariatrik cerrahi geçiren tüm hastaların cerrahi öncesi ve sonrası beslenme yetersizlikleri açısından izlenmesi gerektiği konusunda güçlü bir fikir birliği içindedir [10].

**Pratik hususlar:** Bariatrik cerrahi prosedürü geçiren tüm hastalar, DRI'dan çok daha yüksek dozlarda MN takviyeleri almalıdır. Tablo 1, Avrupa'da satılan bir ürünün örneğini göstermektedir (çıkar çatışması yoktur). İlk yıllarda MN durumunun izlenmesi bir standart haline gelmiştir ve bariatrik/ameliyat ekibi tarafından yapılmalıdır. Yaşam boyu takviye bazı hastalarda gerekli olmakla beraber, takviyeye zamanla uyumun bozulması nedeniyle, yaşam boyu yıllık laboratuvar takibi de gerekli kabul edilmektedir. Uzun vadeli takip planı genellikle yerel kılavuzlar tarafından düzenlenir. Osteopeni/osteoporozun önlenmesi için bu hastaların tedavisinde günlük kalsiyum (1200-1500 mg/gün) ve D vitamini takviyeleri (aşağıdaki üründe 75 µg, DRI'nın 15 katı) tedavinin zorunlu bir parçası haline gelmektedir [26, 27].

**Tablo 1:** Avrupa'da obezite cerrahisi sonrası hastalar için tasarlanmış oral takviye örnekleri (WLS Forteâ, FitForMe international): ürünler DRI'dan çok daha yüksek miktarlarda besin sağlar, en çarpıcı artış Vit.B12 ve D vitamini için görülür.

| Vitaminler            | Miktar        | DRI yüzdesi   | Eser element | Miktar   | DRI yüzdesi |
|-----------------------|---------------|---------------|--------------|----------|-------------|
| Vitamin A             | 600 µg RE     | 75%           | Krom         | 160 µg   | 400%        |
| Vitamin B1            | 2,75 mg       | 250%          | Demir        | 70 mg    | 500%        |
| Vitamin B2            | 2 mg          | 143%          | İyot         | 150 µg   | 100%        |
| Niasin (B3)           | 32 mg NE      | 200%          | Bakır        | 3 mg     | 300%        |
| Pantothenik asit (B5) | 18 mg         | 300%          | Manganez     | 3 mg     | 150%        |
| Vitamin B6            | 0,98 mg       | 70%           | Molibden     | 112,4 µg | 225%        |
| Biotin (B8)           | 100 µg        | 200%          | Selenyum     | 105 µg   | 191%        |
| Folik asit            | 600 µg        | 300%          | Çinko        | 22,5 mg  | 225%        |
| <b>Vitamin B12</b>    | <b>350 µg</b> | <b>14000%</b> |              |          |             |
| Vitamin C             | 120 mg        | 150%          |              |          |             |
| <b>Vitamin D3</b>     | <b>75 µg</b>  | <b>1500%</b>  |              |          |             |
| Vitamin E             | 24 mg α-TE    | 200%          |              |          |             |

#### 4. Çölyak Hastalığı:

Çölyak hastalığı (CD), proksimal ince bağırsağın immün aracılı mukozal atrofisi [28] ve ardından ishal ve kilo kaybı gibi malabsorptif semptomlarla karakterize bir otoimmün hastalıktır [29]. Aşırı kilolu ve obez kişilerde de görülebilir [10] ve çocukluk, ergenlik veya hatta yaşlılık döneminde teşhis edilebilir [30]. Çölyak hastalığı hastaları, esas olarak buğdayda bulunan, ancak arpa ve çavdarda da bulunan gluten proteinine duyarlıdır [28, 29] ve gluten tüketildikten sonra antijen görevi görerek bağırsak hücrelerine zarar veren bir bağışıklık yanıtı tetiklendiğinde, özellikle yağ, kalsiyum, B12 vitamini, B9 (folik asit), demir ve diğer besin maddelerinin emilim bozukluğuna yol açar [29-31].

Avrupa'da çölyak hastalığının tahmini prevalansı 1:70 ile 1:300 arasındadır, ancak bu hastalık yeterince teşhis edilememekte ve tanı konulmadan çok önce fark edilememektedir [10, 28, 29] ve bu nedenle MN eksikliği riski oluşturmaktadır. Malabsorbsiyona bağlı açıklanamayan demir eksikliği anemisi, genellikle daha ileri tetkik ve tanıya yol açan tek klinik belirtidir. Howard ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, demir ve/veya folat eksikliği tanısı konulan hastaların yaklaşık %5'inde endoskopi ve biyopsi sonrasında histolojik olarak doğrulanmış çölyak hastalığı saptanmıştır [31].

CD tedavisi, buğday, çavdar ve arpa tanelerinin tüketilmesinin yasak olduğu sıkı bir glütensiz diyet (GFD) ile gerçekleştirilir [10, 28, 29]. Tedavi, ömür boyu sıkı bir diyet kısıtlaması gerektirdiğinden, B vitaminleri, D vitamini, demir, çinko, magnezyum ve lif açısından yetersiz olabilecek bir menü ile MN eksikliği riski ortaya çıkar [28, 30]. Çölyak hastalarında diyet iltihabı ortaya çıkarsa da, çölyak hastalığı teşhisi konulan kişiler arasında farklılık gösterir ve bu nedenle MN alımı da farklılık gösterir [32].

**Pratik hususlar:** Tedavinin temel taşı, glütensiz diyete uyum konusunda danışmanlık vermektir: hastalar, kalsiyum ve D vitamini için zenginleştirilmiş gıdalar, magnezyum ve demir için baklagiller kullanmaya teşvik edilir. Yetişkinlerde yeterli önlem için hangi MN'nin başlangıçta test edilmesi veya daha sonra

izlenmesi gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur, ancak birçok MN eksikliği yeterli GFD ile düzelir. Bazıları uzun vadede takviye edilmeli ve izlenmelidir [10, 30].

## **5. Kronik Karaciğer Hastalığı (Siroz ve Metabolik İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (MFALD))**

Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar, hastalığın etiyolojisinden bağımsız olarak sıklıkla MN eksikliği geliştirebilirler ve bunun prognozu kötüleştirdiği, mortaliteyi artırdığı [10, 33, 34] ve hastalığın ilerlemesiyle daha da kötüleştiği gösterilmiştir [34].

Vitamin rezervleri, genellikle karaciğer fonksiyon bozukluğu, düşük besin alımı, azalmış emilim ve artmış katabolizma nedeniyle genel popülasyona kıyasla azalmıştır [33]. Ayrıca, malabsorbsiyon ve sindirim bozukluğu ile diüretik kullanımı da MN eksikliklerine katkıda bulunabilir. Yağda çözünen vitamin eksiklikleri daha sık görülür [10]. Karaciğer yetmezliği serum transport proteinlerinin düşük seviyelerine neden olduğundan, laboratuvar ölçümlerinde lipitte çözünen vitamin eksikliklerinin olduğundan fazla tahmin edilmesine yol açabilir, bu nedenle klinik değerlendirme ile birlikte değerlendirilmesi gerekir.

MN eksikliklerinin prevalansı, çoğunluğu alkole bağlı akut siroz dekompanzasyonu nedeniyle hastaneye yatırılan 125 ardışık hastayı içeren prospektif tek merkezli bir çalışmada laboratuvar biyobelirteçleri ile rapor edilmiştir. Gözlemlenen başlıca MN eksiklikleri, hastaların büyük çoğunluğunu etkileyen D vitamini, A vitamini, B6 vitamini ve çinko ile ilgilidir [34]. Child-Pugh sınıfı C'ye göre daha şiddetli hastalığı olan hastalar, Child-Pugh sınıfı A ve B'ye göre önemli ölçüde daha düşük vitamin A ve çinko düzeylerine ve daha yüksek ferritin ve vitamin B12 düzeylerine sahipti. Daha yüksek evre karaciğer hastalığı (MELD) skoru olan hastalar, önemli ölçüde daha düşük vitamin A, E, magnezyum ve çinko düzeylerine ve daha yüksek ferritin ve vitamin B12 düzeylerine sahipti. Şiddetli karaciğer yetmezliği, daha düşük çinko, E vitamini ve A vitamini düzeyleri ile daha yüksek B12 vitamini ve ferritin düzeyleri ile ilişkiliydi [34].

Diğer çalışmalar, vitamin D eksikliğinin etiyolojiden bağımsız olarak sirozda yaygın olduğunu (64-92%) ve kolestatik hastalığı olan hastalarla sınırlı olmadığını, Child-Pugh sınıflandırması ile ölçülen karaciğer yetmezliğinin ciddiyeti ile arttığını doğrulamıştır [35, 36]. Bazı çalışmalar, D vitamini eksikliğinin karaciğer dekompanzasyonu, yüksek enfeksiyon insidansı ve artan mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir [34, 37].

Ayrıca A vitamini eksikliği, bağışıklık sistemi bozuklukları ve daha şiddetli karaciğer hastalığı seyri ile ilişkilendirilmiştir. E ve K vitamini eksiklikleri, karaciğer nakli sonrası reperfüzyon hasarı ve nöropatilerle ve pıhtılaşma bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir [38].

Karaciğer sirozu olan hastalar, sirozun etiyolojisinden bağımsız olarak, suda çözünen vitamin eksikliklerine, özellikle B1 vitamin eksikliğine yatkındır. Piridoksin (B6), folat (B9) ve kobalamin (B12) eksiklikleri, esas olarak karaciğer rezervlerinin azalması nedeniyle yaygındır [38]. Ancak, bu eksikliklerin gerçek prevalansı ve takviye ihtiyacı konusunda şu anda çok az sayıda yüksek kaliteli çalışma bulunmaktadır.

Eser elementlere gelince, siroz hastalarının serumunda kalsiyum, magnezyum, çinko ve demir eksiklikleri sıklıkla görülür. Çinko eksikliği, kronik hepatit, metabolik ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) ve karaciğer sirozu gibi kronik karaciğer hastalıklarında yaygındır. Bu tür hastalarda çinko eksikliği, insülin direnci, hepatik steatoz, demir yüklenmesi ve hepatik ensefalopati dahil olmak üzere birçok metabolik anormalliğe neden olur. Ancak, bu metabolik anormallikler çinko takviyeleri ile düzelebilir [39].

Kronik karaciğer hastalığı olan hastaların beslenmesi konusunda Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin en son kılavuzunda, siroz hastalarında MN takviyesinin yararları konusunda spesifik bir çalışma veya kanıt bulunmadığı kabul edilmektedir [40]. Ancak, teyit edilmiş eksikliklerin, genel klinik uygulama önerileri doğrultusunda giderilmesi gerektiği belirtilmektedir [10].

## 6. Bağırsak Yetersizliği (İF) ve Kronik Bağırsak Yetmezliği (CIF)

Bağırsak yetersizliği ve kronik bağırsak yetmezliği (CIF) olan hastalar, oral alımın olmaması veya sınırlı olması, malabsorpsiyon, yüksek enteral kayıplar ve bağırsak rehabilitasyonundan ve kronik hastalıktan kaynaklanan artan ihtiyaçlar nedeniyle MN eksikliği riski altındadır. CIF hastaları, evde parenteral beslenme (HPN) için MN preparatlarının sınırlı olması ve metabolizmanın değişmesi nedeniyle belirli MN'lerin aşırı verilme riski altında da olabilir. Bu nedenle, tüm CIF hastaları için düzenli izlem ve PN için önerilen günlük MN dozlarının IV uygulaması gereklidir. PN sırasında günlük standart ve artan ihtiyaçlar ESPEN-MN kılavuzunda [1], güncellenmiş kronik bağırsak yetmezliği kılavuzunda [41] ve aşağıdaki Tablo 2'de verilmiştir.

Parenteral vitamin ve eser element ürünlerinin bulunabilirliği ülkeden ülkeye değişir. Birçok ülkede sadece sabit kombinasyonlara sahip çoklu eser element preparatlarının ruhsatlı olması ve tekil eser element ürünlerinin rutin olarak bulunmaması endişe vericidir [42]. Bu durum, birçok vakada MN dozajının yönetilmesini zorlaştırmaktadır.

ESPEN'in CIF kılavuzu, özel ve tam HPN tedavisi gören hastaların bireysel ihtiyaçlarına göre, günlük i/v uygulamasına ek olarak tekli MN preparatlarının verilmesini önermektedir. Tamamlayıcı ve kısmi PN & HPN tedavisi gören hastalar için, mümkünse MN'lerin dil altı, oral, enteral, intramüsküler veya subkutan yollarla verilmesi en üst düzeye çıkarılmalıdır. Kronik ince bağırsak dismotilitesi olan hastalar için aynı kılavuzda, belirli eksiklikleri önlemek için sıvı formda MN takviyesi kullanımı vurgulanmaktadır [43]. Klinik semptom ve bulguların yanı sıra vitamin ve eser element laboratuvar eksikliklerinin gelişmesi zaman alabileceğinden, bireysel klinik duruma göre düzenli izleme gereklidir – stabil hastalarda altı ila on iki aylık bir değerlendirme aralığı yeterli kabul edilir [43]. MN eksikliği riski taşıyan çeşitli gruplarda örneğin çocuklar, hamile veya emziren kadınlar, uzun süreli HPN hastaları ve bağırsak rehabilitasyonu geçiren hastalarda (örn. HPN'den ayrılması planlanan hastalar), daha yoğun bir izleme ve takviye programı gereklidir, ancak şu anda kesin bir zamanlama önerilmemektedir. PN infüzyonunun azaltılması veya tamamen durdurulması, MN takviyesi miktarını azaltıp (özellikle IV yol ile) MN eksikliği riskini artırabilir.

CIF hastalarında MN eksikliklerinin prevalansı, yetmezliğin altta yatan etiyolojisine ve coğrafi bölgeye bağlı olarak farklılık gösterebilir benzer şekilde kılavuzlar ve izleme uygulamaları da farklılık gösterebilir. Ancak A, D ve C vitaminleri için düşük laboratuvar ölçüm değerleri bildirilmiştir, B12 ve E vitaminleri, demir ve selenyum için ise düşük laboratuvar ölçüm değerleri daha az sıklıkla bildirilmiştir. Diğer MN eksikliklerine ilişkin raporlar nadirdir, bunun nedeni muhtemelen laboratuvar ölçüm yöntemlerinin yeterli olmamasıdır. Daha önceki çalışmalarda, pediatrik HPN hastaları ve uzun süreli HPN hastalarında, özellikle stabilite nedenleriyle HPN solüsyonlarına demir dahil edilmeyen ABD'de yapılan çalışmalarda, demir eksikliği anemisinin prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir. Yeterli takviye alan HPN ve CIF hastalarında demir eksikliğinin gerçek prevalansı bilinmemektedir, ancak malabsorptif hastalar demir eksikliğine ve kaybına yatkın olduğundan, hastalar düzenli olarak demir eksikliği açısından taranmalı ve eksiklik durumunda takviye edilmelidir.

Eser elementler içinde Kanada'da yapılan bir çalışmada özellikle selenyum eksikliğinin HPN hastalarını enfeksiyon riskine daha fazla maruz bıraktığı gösterilmiştir [44]. HPN hastaları için, günlük 60-100 mcg/gün selenyum dozu çoğu yetişkin için yeterli kabul edilir, ancak tüm hastalar için yeterli olmayabilir.

Uzun süreli PN ayrıca MN toksisiteleri için risk oluşturabilir: PN ile ilişkili karaciğer fonksiyon bozukluğu ve kolestaz ile birlikte hepatik bakır birikimi meydana geldiğinden bakır (Cu) toksisitesi bildirilmiştir. Benzer şekilde, manganez (Mn) kolestazlı hastalarda birikebilir. Bazı çalışmalar, TPN'de Cu gereksiniminin yetişkinler için 0,3-0,5 mg/gün olduğunu belirtse de, bu miktar kolestazlı hastalarda azaltılmalı ve aşırı uzun süreli gastrointestinal sıvı kaybı durumunda artırılmalıdır. Çoğu MN'den farklı olarak, bakır

konsantrasyonları inflamasyon durumunda artar ve bu durum, plazma düzeylerinin laboratuvar değerlerini yorumlarken dikkate alınmalıdır.

**Tablo 2:** ESPEN'in Günlük vitamin (A) ve eser element (B) alımı için önerileri (klinik eksiklik belirtileri veya toksisite de dahil edilmiştir) (yetişkinlerde kronik bağırsak yetmezliği konusunda güncellenmiş ESPEN kılavuzundan uyarlanmıştır [41]). Analitik yöntemler için lütfen Berger ve ark. [2]'ye bakınız.

**A**

| <b>Vitamin</b>          | <b>HPN &amp; uzun dönem (tüm değerler günlük bazda)</b>   | <b>Klinik eksiklik</b>                                                                                                                                         |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Lipo-solubl</b>      |                                                           |                                                                                                                                                                |
| A Retinol               | 800-1100 mg                                               | gece körlüğü, Bitot lekeleri, kseroftalmi, enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık                                                                               |
| D3 Cholecalciferol      | 200 IU/ 5 mg                                              | raşitizm, osteomalazi, enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık                                                                                                   |
| E atocopherol           | 9-10 mg                                                   | nörolojik semptomlar ve kas güçsüzlüğü                                                                                                                         |
| K2                      | 150 µg genellikle lipid emülsiyonları tarafından sağlanır | kanama, zayıf kemik gelişimi, osteoporoz ve artan kardiyovasküler hastalıklar                                                                                  |
| <b>Vitamin B ailesi</b> |                                                           |                                                                                                                                                                |
| B1 Tiamin               | 2.5 mg                                                    | nörolojik, psikiyatrik ve kardiyovasküler semptomlar, laktik asidoz                                                                                            |
| B2 Riboflavin           | 3.6 mg                                                    | Ağız içi lezyonlar, seboreik dermatit, göz belirtileri, anemi ve kemik iliği aplazisi                                                                          |
| B3 Niasin               | 40 mg                                                     | İshal, dermatit ve demans şeklinde ortaya çıkan pellagra                                                                                                       |
| B5 Pantotenik asit      | 15 mg                                                     | Nörolojik ve gastrointestinal semptomlar                                                                                                                       |
| B6 Piridoksin           | 4 mg                                                      | Ağız içi lezyonlar, seboreik dermatit, mikrositik anemi, nörolojik semptomlar                                                                                  |
| B7 Biotin               | 60 µg                                                     | Dermatit, alopesi, ataksi                                                                                                                                      |
| B9 Folik asit           | 400 µg                                                    | Megaloblastik anemi ve pansitopeni, ağız içi lezyonlar, nöropsikiyatrik belirtiler                                                                             |
| B12 Siyanokobalamin     | 5 µg                                                      | Megaloblastik anemi ve pansitopeni, ağız-ağız içi lezyonlar, nöropsikiyatrik belirtiler                                                                        |
| <b>C Ascorbic acid</b>  | 100-200 mg                                                | Skorbüt, peteşi ve kolay morarma, süngerimsi ve morumsu diş etleri, kuru cilt, anemi, kötü yara iyileşmesi, miyalji ve kemik ağrısı şeklinde kendini gösterir. |

## B

| Eser element | HPN & uzun dönem PN<br>(bütün değerler günlük bazlıdır) | Klinik eksiklik                                                                                                                                                                                                          |
|--------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Krom         | 10-15 µg                                                | periferik nöropati, kilo kaybı, yüksek plazma serbest yağ asitleri ve hiperglisemi                                                                                                                                       |
| Bakır        | 0.3-0.5 mg                                              | mikrositik anemi, nötropeni, osteoporoz, saç pigment kaybı ve miyeloneuropati                                                                                                                                            |
| Florür       | 0-1 mg                                                  | Diş çürüğü                                                                                                                                                                                                               |
| İyot         | 130 µg                                                  | guatr, hipotiroidizm, büyüme ve zeka geriliği (çocuklar)                                                                                                                                                                 |
| Demir        | 1.1 mg                                                  | mikrositik anemi, keilitis                                                                                                                                                                                               |
| Manganez     | 55 µg                                                   | Mn toksisitesi, eksikliğinden daha büyük bir sorundur. Mn toksisitesi nörotoksikite ve karaciğer komplikasyonlarına neden olur.                                                                                          |
| Molibden     | 19-25 µg                                                | mide bulantısı, hızlı nefes alma ve kalp atış hızı, görme sorunları, koma                                                                                                                                                |
| Selenyum     | 60-100 µg                                               | kalp ve iskelet kası miyopatisi, cilt ve tırnak etkileri                                                                                                                                                                 |
| Çinko        | 3-5 mg                                                  | alopesi, yüz, kasıklar, eller ve ayaklarda deri döküntüsü, büyüme geriliği, cinsel gelişim ve kemik olgunlaşmasında gecikme, yara iyileşmesinde ve bağışıklık fonksiyonunda bozulma, ishal, tat ve koku duyusunda azalma |

## 7. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) olan hastalar, özellikle aktif ince bağırsak hastalığı olan Crohn hastalığı (CD) hastaları veya bağırsak rezeksiyonu geçiren hastalar, malnütrisyon ve MN eksikliği riski altındadır [45]. Bu nedenle, malnütrisyon ve MN eksikliğini önlemek için IBD hastalarının tedavisinde beslenme desteği yer almalıdır [46]. Azalan alım, malabsorbsiyon veya aşırı kayıplar, beslenme yetersizliklerinin ana nedenidir, ancak bunun altında yatan mekanizmalar her zaman net olarak tanımlanamamaktadır. Aktif inflamatuvar süreçle ilişkili artan metabolik talep, beslenme yetersizliklerine katkıda bulunabilir. IBD durumunda B1, B6, B12, A, D, E ve K vitaminleri, demir, selenyum ve çinko eksiklikleri gelişebilir [1].

CD hastalarında, özellikle tekrarlanan ince bağırsak rezeksiyonlarında, yağda çözünen vitamin eksiklikleri tanımlanmıştır. Retinol eksikliği ve buna bağlı gece körlüğü durumunda, normal görme yetisini geri kazanmak için düzenli vitamin A takviyesi gereklidir [47]. Karaciğer retinol depoları değerlendirildiğinde, serum retinol konsantrasyonlarının ölçülmesine kıyasla CD hastalarının vitamin A eksikliği açısından daha yüksek prevalansa sahip olduğunu ortaya koymaktadır [48]. Eksikliğin teyit edildiği vakalarda, takviye dozları en azından yetişkinler için günlük önerilen miktarı karşılamalıdır (kadınlar için günde 700 µg ve erkekler için günde 990 µg retinol aktivite eşdeğeri). Hafif eksiklikler de 3300 IU (retinol eşdeğeri) A vitamini/retinol ile tedavi edilebilir [1]. D vitamini eksikliğinin, bağışıklık yanıtının

düzenlenmesindeki rolü nedeniyle IBD patogenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür [49]. Düşük K ve D vitamini düzeyleri, IBD hastalarında osteoporoza katkıda bulunur [50].

Ayrıca suda çözünen vitamin eksiklikleri de tanımlanmıştır: Vitamin B1 (tiamin), IBD hastalarında eksikliği gösterilen ve yorgunluk ve nörolojik bulgularla ilişkili olan bir başka vitamindir [51, 52]. Aktif ülseratif kolit ve CD hastalarında, B6 vitamininin biyolojik olarak aktif formu olan piridoksal fosfat (PLP) plazma düzeyleri de azalmıştır [53]. Ancak, inflamasyonun bu vitaminlerin düzeylerini azaltabileceği unutulmamalı ve laboratuvar analizleri yorumlanırken bu durum dikkate alınmalıdır. İleum tutulumu veya rezeksiyonu olan CD hastaları, genellikle vitamin B12 (kobalamin) eksikliğine yatkındır [54]. Kobalamin emilimi bozuk olan hastalarda, takviye için IM yolu kullanılmalıdır. Hastalar, 1-3 ayda bir 1000-2000 µg kobalamin intramüsküler (IM) enjeksiyonları şeklinde ömür boyu takviye almalıdır.

Demir eksikliği, IBD hastalarının önemli bir kısmında görülür ve yorgunluk ve anemiye neden olur [55]. Aktif hastalığı olan IBD hastalarında intravenöz demir infüzyonu ilk tercih olmalıdır [56]. Oral demir takviyesi, inaktif veya hafif hastalık vakalarında kullanılabilir. Çinko ve selenyum eksiklikleri de IBD'de oldukça yaygındır ve daha şiddetli hastalık ve olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilidir [57, 58].

MN eksikliği ile IBD arasında iki yönlü bir ilişki vardır (örneğin, IBD, IBD seyri ve aktivitesine katkıda bulunan MN eksikliklerine neden olur). Özellikle demir, çinko ve D vitamini eksikliklerinin tedavisi, IBD seyri üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabilir.

## **8. Kronik Akciğer Hastalıklar**

### **8.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ve Astım**

İrreversibl bir hastalık olan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), dünya çapında morbidite, sakatlık ve mortalitenin önemli bir nedeni haline gelmiştir [59]. Beslenme durumunun kronik solunum hastalıklarındaki rolü, uzun zamandır değiştirilebilir bir faktör ve klinik sonucun önemli bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir [60, 61].

KOAH patolojisi, pulmoner inflamasyon, oksidan-antioksidan dengesizliği ve ek oksidatif strese neden olan zararlı gazlar (duman, hava kirliliği) tarafından tetiklenen inflamasyon ile birlikte hem doğal hem de adaptif immün sistem değişikliklerini içerir [62]. MN eksikliklerinin gelişimi, artan kullanım (sistemik inflamasyon, oksidatif stres) ile yetersiz besin alımı arasındaki dengesizlikle açıklanmaktadır [63]. Astımlı hastalarda çok sayıda çalışma yapılmıştır. 40 çalışmayı içeren bir meta-analiz, en şiddetli astımlı hastalarda diyetle alınan A ve C vitamini alımının ve kan seviyelerinin daha düşük olduğunu ve bunun daha kötü klinik seyirle ilişkili olduğunu göstermiştir [64]. Kronik inflamasyon ve oksidatif stres nedeniyle KOAH hastalarında da kronik C vitamini eksikliği tespit edilmiştir [1]. C, E, A vitaminleri, alfa ve beta-karoten ile spirometrik değerler (birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim = FEV1) arasında bağlantı kuran çalışmalar, hem besin tüketim sıklığı anketlerinde ve hem de serumda daha yüksek C ve E vitamini seviyelerinin FEV1'de artışla ilişkili olduğunu göstermiştir [62].

D vitamini yetersizliği uzun süredir kronik solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilendirilmektedir [64] ve çok düşük kan seviyeleri hastalığın ciddiyeti ile korelasyon göstermektedir [62]. Kan seviyeleri <25 nmol/L olduğunda hastalık alevlenir. Halen sigara içmekte olan ve eski sigara içicisini içeren bir çalışmada 1544 denek incelenmiş (981 denek D vitamini yeterli, 563 denek eksik), D vitamin eksikliğinin daha kötü yaşam kalitesi, artan nefes darlığı, azalan egzersiz toleransı, artan şiddetli alevlenme sıklığı ve CT

taramasında daha yüksek segmental hava yolu duvar kalınlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [65]. 15 yıl boyunca takip edilen 50-75 yaş arası 9548 yetiştikten oluşan bir Alman kohortu (yetersizlik için cutoff 30-50 nmol/l 25(OH)D, eksiklik için cutoff <30nmol/l), vitamin D için yetersiz ve eksiklik prevalanslarını sırasıyla %44 ve %15 olarak bulmuştur. D vitamini eksikliği solunum mortalitesini önemli ölçüde artırmıştır (düzeltilmiş hazard oranları 2,1 (1,3-3,2) ve 3,0 (1,8-5,2)) [66]. Genel olarak, bu kohortta solunum hastalığı mortalitesinin %41'i istatistiksel olarak D vitamini yetersizliği veya eksikliğine atfedilebilir.

KOAH ve E vitamini ( $\alpha$ -tokoferol = AT) arasındaki ilişki, NHANES (Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi) verilerinde de dikkat çekmiştir: 4.706 katılımcıda E vitamini alımı düşüktü ve daha yüksek E vitamini alımı KOAH ile önemli ölçüde negatif bir ilişki göstermiştir [67]. Son laboratuvar verileri, EGFR/MAPK yolunu negatif olarak düzenleyerek COX2 ekspresyonunu inhibe eden AT'nin önemini göstermektedir, böylece fosforile STAT3'ün çekirdeğe translokasyonunu inhibe ederek KOAH'ı hafifletmektedir [68].

Çinkonun, hücre içi sinyal molekülü olarak, hücre aracılı bağışıklık fonksiyonunda ve oksidatif strese ve KOAH hastalarında oksidan/antioksidan dengesini düzenlemede önemli bir rol oynadığı da gösterilmiştir [69]. Çinko takviyeleri, viral replikasyonu daha da inhibe eder ve hücre kültürlerinde inflamatuvar sitokin üretimini azaltır. Takviyeyi destekleyen veya takviye dozlarını öneren ikna edici klinik çalışmalar henüz bulunmamaktadır.

MN takviyesi ile ilgili çalışmalar, tasarım, sonuç değişkenleri, vitamin kombinasyonları ve dozlar açısından çok heterojendir ve sonuçları kesin değildir [62]. Son incelemelerde gösterildiği gibi, D vitamini KOAH'ın hem pulmoner hem de ekstrapulmoner belirtilerini etkilediğinden, birçok ülkede D vitamini takviyesi önerilmektedir [70] [66]. Selenyum ve/veya vitamin E'nin (200  $\mu$ g/gün L-selenometiyonin ve 400 IU/gün all rac- $\alpha$ -tokoferil asetat) uzun süreli kullanımı, FEF25–75'teki düşüşü azaltarak mevcut sigara içenlerde ılımlı olumlu etkiler göstermiştir [71]. ESPEN kılavuzunda düşük düzeyde kanıtla C vitamini takviyesi (200-500 mg/gün) de önerilmektedir [1, 64].

1994 yılında yapılan ATBC [72] adlı bir RCT, antioksidan takviyesi girişimlerine gölge düşürdü. Çalışmaya Finlandiya'dan 50-69 yaşları arasındaki 29.133 beyaz erkek sigara içicisi katıldı ve 5-8 yıl boyunca günlük 50 mg  $\alpha$ -tokoferol artı 20 mg beta-karoten veya plasebo verildi. Çalışma sonucunda, beta-karoten alan katılımcıların toplam ölüm oranının almayanlara göre %8 daha yüksek olduğu görüldü. Bunun başlıca nedeni, akciğer kanseri ve iskemik kalp hastalığından kaynaklanan ölümlerin daha fazla olmasıydı [72]. Bu sonuç, beta-karoten takviyesinin zararlı olup olmadığı sorusunu gündeme getirdi, ancak bu çalışmanın sonradan yapılan analizi, daha yüksek serum  $\alpha$ -tokoferol düzeyinin daha düşük akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğunu gösterdi [73]. Ancak, nispeten düşük retinol dozunun (DRI'nın yaklaşık iki katı) bu çalışmadaki mortalite farkından gerçekten sorumlu olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır.

**Pratik hususlar:** Herhangi bir güçlü öneri olmamakla beraber, KOAH hastalarının MN alımlarının yeterliliği, DRI'nın biraz üzerindeki dozlarda özellikle D, C ve E vitaminlerinin alımı olacak şekilde sağlanmalıdır.

## 8.2. Kistik Fibroz (Mukovizidosis)

Kistik fibroz (KF), esas olarak akciğerleri etkileyen, ancak pankreas, karaciğer, bağırsaklar ve böbrekleri de etkileyen genetik bir hastalıktır. Solunum semptomları ve komplikasyonları klinik tabloda

baskındır, ancak karın organlarının tutulumu genellikle tıbbi beslenme tedavisi gerektirir. Beslenme müdahaleleri arasında oral/enteral beslenme takviyesi, enterik kaplı pankreas enzimleri ve suyla karışabilen KF'ye özgü vitamin takviyesi yer alır [21].

Demir, çinko ve yağda çözünen A, D, E ve K vitaminleri eksiklikleri (yağ emilim bozukluğuna bağlı olarak) KF'de sıklıkla bildirilmektedir [21].

KF hastalarının beslenme yönetimi ve izlenmesi kılavuzlarda açıkça tanımlanmıştır [74]. Reçete, emilim bozukluğunu azaltmak için pankreas enzimleri ile birlikte yüksek yağlı, yüksek enerjili bir diyet ve yağda çözünen vitaminlerin özel takviyesini içerir (ilgili kılavuza bakınız [75]). KF hastaları ve aileleri için beslenme eğitimi ve davranış danışmanlığı tedavinin bir parçasıdır [75].

## 9. Kronik Böbrek Yetmezliği

Böbrek hastalığı dünya çapında artmaktadır ve terminoloji uzun süredir belirsizdir [76]. Bu metin, KDIGO'nun kronik böbrek hastalığı (KBH) tanımını ve sınıflandırmasını kullanmaktadır; KBH hafif ila ileri düzey (5 aşama) arasında değişen aşamalar şeklinde sınıflandırılmaktadır [76]. KBH, çeşitli MN'lerin eksikliği veya aşırı miktarda alınması olasılığını artırır. KBH'de MN eksikliği, diyet önerilerinin özgüllüğü, komorbiditeler, eşlik eden ilaçlar, bağırsak emilim bozukluğu, metabolizma değişikliği ve idrar veya diyalizatta aşırı kayıp nedeniyle gelişebilir, ancak mekanizmanın net bir şekilde anlaşılması hala zordur [77]. Sonuç olarak, mevcut kılavuzlar ve öneriler çoğunlukla uzman görüşlerinden veya düşük kaliteli kanıtlardan elde edilmiştir.

Son zamanlarda elde edilen kanıtlar, MN düzeylerinin yetersiz olmasının kardiyovasküler hastalıklar, enflamatuvar durumlar veya kanser gibi kronik komplikasyonlara katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, kronik böbrek hastalığıyla ilişkili birçok komplikasyon, MN mevcudiyetindeki dengesizliklerden kaynaklanıyor olabilir. MN eksikliğinin olası sonuçları arasında erken ölüm, ateroskleroz gelişimi, iltihaplanma, oksidatif stres, anemi, polinöropati, ensefalopati, güç kaybı ve kırılabilirlik, kas krampları, kemik hastalığı, depresyon ve uykusuzluk sayılabilir. MN eksikliği yaşlanma ile birlikte de artma eğilimindedir [78].

İlgili ESPEN kılavuzu, eser elementlerin (özellikle bakır, selenyum ve çinko) ve vitaminlerin (özellikle C vitamini, folat ve tiamin) izlenmesini önermektedir [79]. Bu öneriler, esas olarak hemodiyaliz hastalarında bu mikro besinlerin kan düzeylerinin düşük olduğunu gösteren gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır [80, 81]. Standart B ve C vitamin takviyelerine ek olarak günde 75 mcg Se, 50 mg Zn ve 250 IU E vitamini takviyesini test eden bir Kanada RCT çalışması, bu dozların düşük kan seviyelerini düzeltmek için yetersiz olduğunu göstermiştir [82, 83].

KBH hastalarının takibi sırasında MN kan düzeylerinin aralıklarla izlenmesi, hemodilüsyon, inflamasyon, açlık veya böbrek replasman tedavisi nedeniyle karmaşık olmasına rağmen çok önemlidir [77].

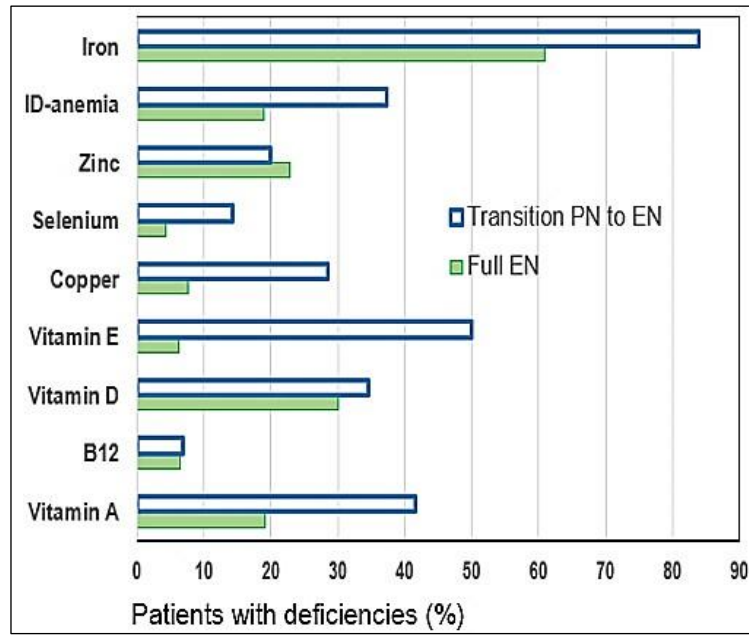
**Pratik hususlar:** Mevcut ESPEN önerisi, atık diyaliz sıvısındaki selenyum ve diğer MN kayıplarının, mümkün olduğunca kan düzeylerinin laboratuvar analizleri [79] rehberliğinde yerine konulması gerektiğini ve gerekli dozların PN için önerilen alım miktarlarından daha yüksek olduğunu belirtmektedir [1].

## 10. Evde Enteral/Parenteral Beslenmeden Ayırma

PN'den ayrılma, özellikle çocuklarda, deneyimli bir ekip tarafından yakından izlenmesi ve tüm yeterli beslenme ihtiyaçlarının karşılanmasını gerektirir [43]. IF'li 178 çocuğun verilerinin retrospektif olarak incelenmesi, PN'den tam enteral beslenmeye geçiş sırasında MN eksikliklerinin ortaya çıktığını göstermiştir. Demir, hem tam EN'ye başarılı geçiş sırasında (%83,9) hem de sonrasında (%61) en sık görülen MN eksikliğiydi ve bu geçiş dönemi tamamlandıktan sonraki dönemde demir eksikliği olan hastaların yüzdesinde geçiş dönemine göre önemli bir azalma görüldü ( $P = 0,003$ ) [84]. Daha az ölçüde, yağda çözünen vitamin eksikliği de bildirilmiştir (Şekil 1). Yetişkinlerde henüz bu tür veriler mevcut değildir.

Ev EN (HEN) kılavuzu [85], “HEN, istenen kiloya ulaşıldığında ve hastanın oral alımı bakım ihtiyaçlarına uygun hale geldiğinde sonlandırılmalıdır” tavsiyesinde bulunmaktadır.

HEN sırasında veya HEN'den ayrılma sırasında MN izlemesi için kesin önerilerde bulunmak için yapılan çalışmalar yetersiz olsa da, 31 çalışmanın ( $n = 744$ ) meta-analizi, HEN hastalarında bakır, çinko, selenyum, beta-karoten ve A, D ve E vitaminlerinde eksiklikler olduğunu bildirmektedir. Eksikliğin fiziksel ve hematolojik belirtileri sadece bakır, çinko ve selenyum eksikliklerinde gözlemlenmiştir [86]. Yazarlar, özellikle düşük hacimli beslenme sırasında daha yüksek risk taşıyanlar, jejunal beslenme alan hastalar (bakır eksikliği riski) ve beslenme açısından yetersiz durumda EN'ye başlayan hastalar için eksiklik riskinin önemli düzeyde olduğu sonucuna varmışlardır.



**Şekil 1.** Uzun süreli PN'den tam enteral beslenmeye geçiş yapan 178 pediatrik hastada MN eksikliklerinin prevalansı. Geçiş sırasında hastaların %42,5'inde en az 1 vitamin eksikliği, %25'inde en az 1 mineral eksikliği ve %27,5'inde çoklu MN eksikliği vardı. Her iki dönemde de en yaygın MN durumu riski demir, bakır ve yağda çözünen vitaminlerde mevcuttu (Ubesie ve ark. [84]'dan uyarlanmıştır).

## 11. İlaç-MN Etkileşimleri

Yaygın olarak kullanılan bazı ilaçlar, MN emilimi, kullanımı veya atılımı ile etkileşime girerek belirli vitamin ve minerallerin eksikliğine neden olabilir [1, 87-90]. Özellikle, predispozan komorbiditeler veya risk faktörleri bir arada bulunduğu, örneğin daha önce bariatrik cerrahi geçirmiş veya vegan diyeti uygulayan bir hastada metformin ve proton pompa inhibitörlerinin (PPI) birlikte kullanılması durumunda, birey için risk özellikle yüksek olur (Tablo 3) [91]. Bu ilaç-MN etkileşimleri ve bunların klinik sonuçları hakkında farkındalık, genellikle risk altındaki hastaları belirleme ve MN izleme/standart DRI'lerden genellikle daha yüksek dozlarda takviye ekleme gibi birleşik bir yaklaşımla bunların yönetimi için büyük önem taşır.

Bu etkileşimlerden bazıları şunlardır:

**Proton Pompa İnhibitörleri (PPI'lar):** Çok yaygın olarak kullanılan ilaçlar olan PPI'ların uzun süreli kullanımı, B12 vitamini, magnezyum, kalsiyum ve demir gibi temel besin maddelerinin emilimini azaltabilir [92].

**Antasitler:** Alüminyum içeren reçetesiz satılan antasitler, fosfor ve kalsiyum emilimini engelleyerek zamanla bu minerallerin eksikliğine yol açabilir.

**Antibiyotikler:** Bazı antibiyotikler, yararlı bağırsak bakterilerinin işlevini bozarak vitamin K ve bazı B vitaminlerinin üretimini ve emilimini etkileyebilir.

**Metformin:** Metformin, B12 vitamini emilimini azaltabilir ve B12 vitamini eksikliği riskini artırabilir [93].

**Antihipertansifler:** ACE inhibitörleri/anjyotensin II reseptör antagonistleri, çinko tükenmesi ve hiperkalemi riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir.

**Kortikosteroidler:** Prednizon gibi kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı, kalsiyum emilimini azaltabilir ve D vitamini üretimini düşürebilir.

**Metotreksat:** Folik asit metabolizmasını bozarak folat eksikliğine yol açar.

**Antikonvülsanlar:** Bazı eski antikonvülsanlar (örn. karbamazepin, fenitoin, valproik asit) D vitamini, folat ve kalsiyum metabolizmasını engeller. Valproat ayrıca karnitin metabolizmasıyla da etkileşime girebilir.

**Statinler:** D vitamini metabolizması ve koenzim Q10 senteziyle etkileşime girer.

**Kolestiramin/Kolestipol:** Sindirim sisteminde yağda çözünen vitaminlere (A, D, E, K) bağlanarak emilimini azaltabilir.

**Diüretikler:** Potasyum, magnezyum ve tiamin eksikliklerine yol açabilir [41, 94].

**Antikoagülanlar:** Warfarin gibi anti-vitamin K ilaçları alan hastalar, vitamin K alımındaki ani değişikliklere dikkat etmelidir.

**Tablo 3:** Farklı MN'leri ve elektrolitleri etkileyen ilaçlar (Laight [91]'den uyarlanmıştır)

| <b>Vitaminler</b>                   |                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vitamin A                           | Safra asidi sekestrantları                                                                                                                              |
| Vitamin B1 –<br>Tiamin              | Antibiyotikler, diüretikler                                                                                                                             |
| Vitamin B2 –<br>Riboflavin          | Antibiyotikler, östrojenler                                                                                                                             |
| Vitamin B3 –<br>Niasin              | Antibiyotikler                                                                                                                                          |
| Vitamin B6 –<br>Pyridoxin           | Antibiyotikler, antikonvülsanlar, diüretikler, östrojenler, izoniazid                                                                                   |
| Vitamin B7 –<br>Biotin              | Antibiyotikler, antikonvülsanlar                                                                                                                        |
| Vitamin B9 –<br>Folat ve folik asit | Antasitler, antikonvülsanlar, safra asidi sekestrantları, östrojenler, folik asit, metformin, metotreksat, nonsteroid antiromatizmal ilaçlar, opioidler |
| Vitamin B12 –<br>Kobalamin          | Antasitler, antibiyotikler, antikonvülsanlar, östrojenler, H2 reseptör antagonistleri, metformin, metotreksat, PPI'lar                                  |
| Vitamin C                           | Antasitler, diüretikler, östrojenler, PPI'lar, opioidler                                                                                                |
| Vitamin D                           | Antikonvülsanlar, antiretroviral tedaviler, safra asidi sekestrantları, kortikosteroidler, statinler                                                    |
| Vitamin E                           | Safra asidi sekestrantları                                                                                                                              |
| Vitamin K                           | Antibiyotikler, K vitamini bağımlı antikoagülanlar, safra asidi sekestrantları, opioidler                                                               |
| <b>Eser elementler</b>              |                                                                                                                                                         |
| Demir                               | Antasitler, safra asidi sekestrantları, nonsteroid antiromatizmal ilaçlar, opioidler, PPI'lar                                                           |
| Selenyum                            | Diüretikler                                                                                                                                             |
| Çinko                               | Diüretikler, östrojenler, RAAS inhibitörleri                                                                                                            |
| <b>Mineraller</b>                   |                                                                                                                                                         |

|           |                                                                       |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------|
| Kalsiyum  | Antasitler, antikonvülsanlar, kortikosteroidler, diüretikler, PPI'lar |
| Magnezyum | Antasitler, diüretikler, östrojenler, metformin, PPI                  |
| Potasyum  | Diüretikler, mineralokortikoidler, RAAS inhibitörleri                 |
| Sodyum    | Diüretikler, mineralokortikoidler                                     |

## 12. Sonuçlar

Tıbbi beslenme tedavisi altında olan ve kronik hastalıkları olan hastalarda, MN'ler, birçok olumsuz duruma yol açabilir. Malnütrisyonla komplike olan tüm kronik hastalıklarda MN eksikliği riski vardır. Kronik hastalıkların ve beslenmeyle ilgili durumların yönetiminin ilk adımı, hastaya tüm MN'lerin DRI'sının sağlanmasını garantilemek, ardından kan düzeylerinin düzenli laboratuvar analizlerini yapmak ve klinik belirtileri izlemek, böylece yetersizliklerin gelişimini tespit etmek ve MN sağlama konusunda bireysel optimizasyona göre eksiklikleri gidermektir.

## 13. Özet

MN, yani eser elementler ve vitaminler, herhangi bir beslenme biçiminde (oral, enteral, parenteral) nispeten küçük miktarlarda da olsa diyetle gerekli olan temel organik moleküllerdir.

MN eksikliği olasılığı, tüm kronik hastalıklarda, özellikle alım, sindirim veya bağırsak emilimini engelleyebilecek hastalıklarda dikkate alınmalıdır. Düşük sosyoekonomik durum ve gıda yoksunluğu, dünya çapında MN eksikliğinin en yaygın nedenleri olarak kabul edilmektedir. Multimodal tedavi gören yaşlı multimorbid hastalar ve uzun süreli menü kısıtlamaları olan hastalar, hem hastalıkla ilişkili malnütrisyon hem de çoklu MN eksikliği açısından yüksek risk altındadır ve dikkatli ve özel bir takip gerektirir. Optimal bakım için CRP ile birlikte MN kan düzeylerinin izlenmesi önemlidir. İlaç etkileşimlerine de dikkat edilmelidir.

Tıbbi beslenme tedavisi alan kronik rahatsızlıkları olan hastalarda, yeterli MN dozlarının beslenme referans alım miktarları (DRI) ölçüsünde sağlanması ve bunların yeterliliğinin izlenmesi standart tedavi içine dahil edilmelidir.

## 14. Kaynaklar

1. Berger M. M., Shenkin A., Schweinlin A., Amrein K., Augsburger M., Biesalski H. K. et al. ESPEN micronutrient guideline. Clin Nutr 2022; 41:1357-424.
2. Berger MM, Talwar D, Shenkin A. Pitfalls in the Interpretation of blood tests used to assess and monitor micronutrient nutritional status. Nutr Clin Pract 2023; 38:36-69.
3. Berger MM, Pantet O, Schneider A, Ben-Hamouda N. Micronutrient deficiencies in medical and surgical inpatients. J Clin Med 2019; 8:931.

4. Wunderle C., Gomes F., Schuetz P., Stumpf F., Austin P., Ballesteros-Pomar M. D. et al. ESPEN guideline on nutritional support for polymorbid medical inpatients. *Clin Nutr* 2023; 42:1545-68.
5. Bailey R. L., West K. P., Jr., Black R. E. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab* 2015; 66 Suppl 2:22-33.
6. Mozaffarian D., Blanck H. M., Garfield K. M., Wassung A., Petersen R. A Food is Medicine approach to achieve nutrition security and improve health. *Nat Med* 2022; 28:2238-40.
7. Manna V, Micha R, Group for the Independent Expert, Report Global Nutrition. The 2020 Global Nutrition Report. <https://globalnutritionreport.org/reports/2020-global-nutrition-report/2020-global-nutrition-report-context-covid-19/> 2022
8. Cederholm T., Jensen G. L., Correia Mitd, Gonzalez M. C., Fukushima R., Higashiguchi T. et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019; 38:1-9.
9. Naurath H. J., Joosten E., Riezler R., Stabler S. P., Allen R. H., Lindenbaum J. Effects of vitamin B12, folate, and vitamin B6 supplements in elderly people with normal serum vitamin concentrations. *Lancet* 1995; 346:85-9.
10. Bischoff S. C., Barazzoni R., Busetto L., Campmans-Kuijpers M., Cardinale V., Chermesh I. et al. European guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases - Joint ESPEN/UEG guideline. *Clin Nutr* 2022; 41:2364-405.
11. Norman K., Hass U., Pirlich M. Malnutrition in Older Adults-Recent Advances and Remaining Challenges. *Nutrients* 2021; 13:
12. Cvetinovic N., Loncar G., Isakovic A. M., von Haehling S., Doehner W., Lainscak M., Farkas J. Micronutrient Depletion in Heart Failure: Common, Clinically Relevant and Treatable. *Int J Mol Sci* 2019; 20:
13. Robinson S., Granic A., Sayer A. A. Micronutrients and sarcopenia: current perspectives. *Proc Nutr Soc* 2021; 80:311-18.
14. Bluher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15:288-98.
15. Gillis L., Gillis A. Nutrient inadequacy in obese and non-obese youth. *Can J Diet Pract Res* 2005; 66:237-42.
16. Krzizek E. C., Brix J. M., Herz C. T., Kopp H. P., Schernthaner G. H., Schernthaner G., Ludvik B. Prevalence of Micronutrient Deficiency in Patients with Morbid Obesity Before Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2018; 28:643-48.
17. Poitou Bernert C., Ciangura C., Coupaye M., Czernichow S., Bouillot J. L., Basdevant A. Nutritional deficiency after gastric bypass: diagnosis, prevention and treatment. *Diabetes Metab* 2007; 33:13-24.
18. Saad R. K., Ghezzawi M., Habli D., Alami R. S., Chakhtoura M. Fracture risk following bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2022; 33:511-26.
19. Aaseth J. O., Alexander J. Postoperative Osteoporosis in Subjects with Morbid Obesity Undergoing Bariatric Surgery with Gastric Bypass or Sleeve Gastrectomy. *Nutrients* 2023; 15:
20. Pereira-Santos M., Costa P. R., Assis A. M., Santos C. A., Santos D. B. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2015; 16:341- 9.
21. Nauck M. A., Quast D. R., Wefers J., Meier J. J. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab* 2021; 46:101102.

22. Sjöström L., Narbro K., Sjöström C. D., Karason K., Larsson B., Wedel H. et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357:741-52.
23. Via MA, Mechanick JI. Nutritional and Micronutrient Care of Bariatric Surgery Patients: Current Evidence Update. *Curr Obes Rep* 2017; 6:286-96.
24. Chang S. H., Stoll C. R., Song J., Varela J. E., Eagon C. J., Colditz G. A. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta- analysis, 2003-2012. *JAMA Surg* 2014; 149:275-87.
25. Parrott J, Frank L, Rabena R, Craggs-Dino L, Isom KA, Greiman L. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrient. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2017; 13 727–41.
26. Ormanji M. S., Rodrigues F. G., Heilberg I. P. Dietary Recommendations for Bariatric Patients to Prevent Kidney Stone Formation. *Nutrients* 2020; 12:
27. Suthakaran R., Indigahawela I., Mori K., Lim K., Aly A. Preventing calcium and vitamin D deficiencies following weight loss and metabolic surgery. *BMC Surg* 2021; 21:351.
28. Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128:S121-7.
29. Lebowitz B., Sanders D. S., Green P. H. Coeliac disease and dermatitis herpetiformis - Authors' reply. *Lancet* 2018; 392:917.
30. McGrogan L., Mackinder M., Stefanowicz F., Aroutiounova M., Catchpole A., Wadsworth J. et al. Micronutrient deficiencies in children with coeliac disease; a double-edged sword of both untreated disease and treatment with gluten-free diet. *Clin Nutr* 2021; 40:2784-90.
31. Howard M. R., Turnbull A. J., Morley P., Hollier P., Webb R., Clarke A. A prospective study of the prevalence of undiagnosed coeliac disease in laboratory defined iron and folate deficiency. *J Clin Pathol* 2002; 55:754-7.
32. Unalp-Arida A., Liu R., Ruhl C. E. Nutrient intake differs among persons with celiac disease and gluten-related disorders in the United States. *Sci Rep* 2022; 12:5566.
33. Stokes C. S., Krawczyk M., Reichel C., Lammert F., Grunhage F. Vitamin D deficiency is associated with mortality in patients with advanced liver cirrhosis. *Eur J Clin Invest* 2014; 44:176-83.
34. Cheung K., Lee S. S., Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:117-25.
35. Trautwein C., Possienke M., Schlitt H. J., Boker K. H., Horn R., Raab R. et al. Bone density and metabolism in patients with viral hepatitis and cholestatic liver diseases before and after liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2343-51.
36. Stokes C. S., Volmer D. A., Grunhage F., Lammert F. Vitamin D in chronic liver disease. *Liver Int* 2013; 33:338-52.
37. Finkelmeier F., Kronenberger B., Zeuzem S., Piiper A., Waidmann O. Low 25- Hydroxyvitamin D Levels Are Associated with Infections and Mortality in Patients with Cirrhosis. *PLoS One* 2015; 10:e0132119.
38. Licata A., Zerbo M., Como S., Cammilleri M., Soresi M., Montalto G., Giannitrapani L. The Role of Vitamin Deficiency in Liver Disease: To Supplement or Not Supplement? *Nutrients* 2021; 13:
39. Hosui A., Kimura E., Abe S., Tanimoto T., Onishi K., Kusumoto Y. et al. Long-Term Zinc Supplementation Improves Liver Function and Decreases the Risk of Developing Hepatocellular Carcinoma. *Nutrients* 2018; 10:

40. Liver. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019; 70:172-93.
41. Sica D. A. Loop diuretic therapy, thiamine balance, and heart failure. *Congest Heart Fail* 2007; 13:244-7.
42. Blaauw R, Osland E, Sriram K, Ali A, Allard JP, Ball P et al. Parenteral provision of micronutrients to adult patients: An expert consensus paper. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2019; 43 (Suppl 1):S5-S23.
43. Pironi L., Cuerda C., Jeppesen P. B., Joly F., Jonkers C., Krznaric Z. et al. ESPEN guideline on chronic intestinal failure in adults - Update 2023. *Clin Nutr* 2023; 42:1940-2021.
44. Abdalian R., Fernandes G., Duerksen D., Jeejeebhoy K. N., Whittaker S., Gramlich L., Allard J. P. Prescription of trace elements in adults on home parenteral nutrition: current practice based on the Canadian Home Parenteral Nutrition Registry. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37:410-15.
45. Ghishan F. K., Kiela P. R. Vitamins and Minerals in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2017; 46:797-808.
46. Bischoff S. C., Bager P., Escher J., Forbes A., Hebuterne X., Hvas C. L. et al. ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2023; 42:352- 79.
47. da Rocha Lima B., Pichi F., Lowder C. Y. Night blindness and Crohn's disease. *Int Ophthalmol* 2014; 34:1141-4.
48. Soares-Mota M., Silva T. A., Gomes L. M., Pinto M. A., Mendonca L. M., Farias M. L. et al. High prevalence of vitamin A deficiency in Crohn's disease patients according to serum retinol levels and the relative dose-response test. *World J Gastroenterol* 2015; 21:1614-20.
49. Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc Nutr Soc* 2012; 71:50- 61.
50. Ali T., Lam D., Bronze M. S., Humphrey M. B. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med* 2009; 122:599-604.
51. Shin I. S., Seok H., Eun Y. H., Lee Y. B., Lee S. E., Kim E. R. et al. Wernicke's encephalopathy after total parenteral nutrition in patients with Crohn's disease. *Intest Res* 2016; 14:191-6.
52. Costantini A., Pala M. I. Thiamine and fatigue in inflammatory bowel diseases: an open-label pilot study. *J Altern Complement Med* 2013; 19:704-8.
53. Saibeni S., Cattaneo M., Vecchi M., Zighetti M. L., Lecchi A., Lombardi R. et al. Low vitamin B(6) plasma levels, a risk factor for thrombosis, in inflammatory bowel disease: role of inflammation and correlation with acute phase reactants. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:112-7.
54. Battat R., Kopylov U., Byer J., Sewitch M. J., Rahme E., Nedjar H. et al. Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: a prospective observational pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29:1361-67.
55. Stein J., Hartmann F., Dignass A. U. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7:599-610.
56. Dignass A. U., Gasche C., Bettenworth D., Birgegard G., Danese S., Gisbert J. P. et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015; 9:211-22.
57. Siva S., Rubin D. T., Gulotta G., Wroblewski K., Pekow J. Zinc Deficiency is Associated with Poor Clinical Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23:152-57.

58. Sun Z., Xu Z., Wang D., Yao H., Li S. Selenium deficiency inhibits differentiation and immune function and imbalances the Th1/Th2 of dendritic cells. *Metallomics* 2018; 10:759-67.
59. Adeloye D., Song P., Zhu Y., Campbell H., Sheikh A., Rudan I., Unit Nihl Respir Global Respiratory Health. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med* 2022; 10:447-58.
60. Beijers Rjhcg, Steiner M. C., Schols Amwj. The role of diet and nutrition in the management of COPD. *Eur Respir Rev* 2023; 32:
61. Schols A. M., Ferreira I. M., Franssen F. M., Gosker H. R., Janssens W., Muscaritoli M. et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur Respir J* 2014; 44:1504-20.
62. Tsiligianni I. G., van der Molen T. A systematic review of the role of vitamin insufficiencies and supplementation in COPD. *Respir Res* 2010; 11:171.
63. Collins P. F., Yang I. A., Chang Y. C., Vaughan A. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence update. *J Thorac Dis* 2019; 11:S2230-S37.
64. Allen S., Britton J. R., Leonardi-Bee J. A. Association between antioxidant vitamins and asthma outcome measures: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2009; 64:610-9.
65. Ghosh A. J., Moll M., Hayden L. P., Bon J., Regan E., Hersh C. P., Investigators C. OPDGene. Vitamin D deficiency is associated with respiratory symptoms and airway wall thickening in smokers with and without COPD: a prospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2020; 20:123.
66. Brenner H., Holleczer B., Schottker B. Vitamin D insufficiency and deficiency and mortality from respiratory diseases in a cohort of older adults: Potential for Limiting the Death Toll during and beyond the COVID-19 Pandemic? *Nutrients* 2020; 12:2488.
67. Liu Z., Su Y., Chen Q., Xiao L., Zhao X., Wang F. et al. Association of Dietary intake of vitamin E with chronic obstructive pulmonary disease events in US adults: A cross- sectional study of NHANES 2013-2018. *Front Nutr* 2023; 10:1124648.
68. Zhao H., Gong J., Li L., Zhi S., Yang G., Li P. et al. Vitamin E relieves chronic obstructive pulmonary disease by inhibiting COX2-mediated p-STAT3 nuclear translocation through the EGFR/MAPK signaling pathway. *Lab Invest* 2022; 102:272-80.
69. Luan R., Ding D., Xue Q., Li H., Wang Y., Yang J. Protective role of zinc in the pathogenesis of respiratory diseases. *Eur J Clin Nutr* 2023; 77:427-35.
70. Zhu B., Zhu B., Xiao C., Zheng Z. Vitamin D deficiency is associated with the severity of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10:1907-16.
71. Cassano P. A., Guertin K. A., Kristal A. R., Ritchie K. E., Bertoia M. L., Arnold K. B. et al. A randomized controlled trial of vitamin E and selenium on rate of decline in lung function. *Respir Res* 2015; 16:35.
72. Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330:1029-35.
73. Woodson K, Tangrea JA, Barrett MJ, Virtamo J, Taylor PR, Albanes D. Serum alpha- tocopherol and subsequent risk of lung cancer among male smokers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1738-43.

74. Hollander F. M., de Roos N. M., Heijerman H. G. M. The optimal approach to nutrition and cystic fibrosis: latest evidence and recommendations. *Curr Opin Pulm Med* 2017; 23:556-61.
75. Turck D., Braegger C. P., Colombo C., Declercq D., Morton A., Pancheva R. et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2016; 35:557-77.
76. Levey A. S., Eckardt K. U., Dorman N. M., Christiansen S. L., Hoorn E. J., Ingelfinger J. R. et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int* 2020; 97:1117-29.
77. Jankowska M, Rutkowski B, Debska-Slizien A. Vitamins and Microelement Bioavailability in Different Stages of Chronic Kidney Disease. *Nutrients* 2017; 9:
78. Mendonca N., Hill T. R., Granic A., Davies K., Collerton J., Mathers J. C. et al. Micronutrient intake and food sources in the very old: analysis of the Newcastle 85+ Study. *Br J Nutr* 2016; 116:751-61.
79. Fiaccadori E., Sabatino A., Barazzoni R., Carrero J. J., Cupisti A., De Waele E. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in hospitalized patients with acute or chronic kidney disease. *Clin Nutr* 2021; 40:1644-68.
80. Dizdar O. S., Yildiz A., Gul C. B., Gunal A. I., Ersoy A., Gundogan K. The effect of hemodialysis, peritoneal dialysis and renal transplantation on nutritional status and serum micronutrient levels in patients with end-stage renal disease; Multicenter, 6- month period, longitudinal study. *J Trace Elem Med Biol* 2020; 60:126498.
81. Tonelli M, Wiebe N, Bello A, Field CJ, Gill JS, Hemmelgarn BR et al. Concentrations of Trace Elements and Clinical Outcomes in Hemodialysis Patients: A prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13:907-15.
82. Tonelli M., Wiebe N., Thompson S., Kinniburgh D., Klarenbach S. W., Walsh M. et al. Trace element supplementation in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *BMC Nephrol* 2015; 16:52.
83. Inzitari M., Doets E., Bartali B., Benetou V., Di Bari M., Visser M. et al. Nutrition in the age-related disablement process. *J Nutr Health Aging* 2011; 15:599-604.
84. Ubesie A. C., Kocoshis S. A., Mezoff A. G., Henderson C. J., Helmrath M. A., Cole C. R. Multiple micronutrient deficiencies among patients with intestinal failure during and after transition to enteral nutrition. *J Pediatr* 2013; 163:1692-6.
85. Bischoff S. C., Austin P., Boeykens K., Chourdakis M., Cuerda C., Jonkers-Schuitema C. et al. ESPEN guideline on home enteral nutrition. *Clin Nutr* 2020; 39:5-22.
86. Osland E. J., Polichronis K., Madkour R., Watt A., Blake C. Micronutrient deficiency risk in long-term enterally fed patients: A systematic review. *Clin Nutr ESPEN* 2022; 52:395-420.
87. Karadima V., Kraniotou C., Bellos G., Tsangaris G. T. Drug-micronutrient interactions: food for thought and thought for action. *EPMA J* 2016; 7:10.
88. Mohn E. S., Kern H. J., Saltzman E., Mitmesser S. H., McKay D. L. Evidence of Drug- Nutrient Interactions with Chronic Use of Commonly Prescribed Medications: An Update. *Pharmaceutics* 2018; 10:
89. Samaras D., Samaras N., Lang P. O., Genton L., Frangos E., Pichard C. Effects of widely used drugs on micronutrients: a story rarely told. *Nutrition* 2013; 29:605-10.
90. Wakeman M. A Literature Review of the Potential Impact of Medication on Vitamin D Status. *Risk Manag Healthc Policy* 2021; 14:3357-81.

91. Laight D. Raising awareness of drug-micronutrient interactions. *Prescriber* 2023; 34:28-34.
92. Jaynes M., Kumar A. B. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf* 2019; 10:2042098618809927.
93. Aroda V. R., Edelstein S. L., Goldberg R. B., Knowler W. C., Marcovina S. M., Orchard T. J. et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:1754-61.
94. Gundogan K., Akbudak I. H., Bulut K., Temel S., Sungur M., Guven M. et al. Thiamin Status in Adults Receiving Chronic Diuretic Therapy Prior to Admission to a Medical Intensive Care Unit: A Pilot Study. *Nutr Clin Pract* 2019; 34:565-71.