

# Dieta ed interventi nutrizionali nella sclerosi multipla

**Roberto Marziolo**

*Centro Sclerosi Multipla, UOC Neurologia, Azienda Ospedaliera di III Livello per l'Emergenza "Cannizzaro", Catania*

La sclerosi multipla (SM) è una malattia demielinizzante cronica del sistema nervoso centrale, caratterizzata da un coinvolgimento neurologico multifocale con diffusione temporale delle lesioni ed associata perdita assonale <sup>(1)</sup>. L'evoluzione della patologia avviene con un decorso a ricadute e remissioni o con un decorso progressivo primario, con manifestazioni cliniche variabili in base alla localizzazione. Nei Paesi occidentali, è la prima causa di handicap acquisito del soggetto giovane. La diagnosi viene effettuata nel 70% dei casi tra i 20 e 40 anni e la malattia colpisce, con un rapporto 3:1, le donne. La prevalenza, che varia a seconda del Paese (da 2 a 173 per 100.000 abitanti), risulta più frequente nei Paesi nordici, ed è stimata in 50/100.000 abitanti nell'Europa occidentale. Colpisce circa 2,3 milioni di persone in tutto il mondo, 400.000 persone in Europa e circa 70.000 in Italia.

L'eziologia è multifattoriale. Viene ammesso che la patogenesi della SM sia caratterizzata dall'influenza

dell'ambiente, da una suscettibilità genetica ed epigenetica. Il rischio di sviluppare la SM, quindi, sembra essere correlato al luogo e allo stile di vita, ovvero alla probabile influenza di determinati fattori ambientali e nutrizionali. Da sempre, è noto che un'alimentazione corretta ed equilibrata è fondamentale per mantenere un buono stato di salute. Essa deve essere finalizzata ad assicurare un apporto abituale di energia adeguata a quello che è il reale fabbisogno energetico dell'individuo sulla base di sesso, età, peso corporeo ed attività fisica svolta. Deve essere il più possibile bilanciata (ad esempio, rappresentata dal 55-60% da carboidrati, dal 15% da proteine e dal 20-25% da lipidi). Tra i carboidrati, buona parte (45-50%) dovrebbe essere rappresentata da carboidrati complessi (amidi); le fonti di proteine animali dovrebbero essere varie, da latte e derivati, a uova, pesce, carni bianche e rosse; tra i lipidi, è utile che almeno il 50% sia rappresentato da alimenti di origine vegetale (come, ad

esempio, olio extravergine di oliva). Sugli aspetti della malattia, l'effetto migratorio svolge un ruolo importante: emigrare da una zona a forte incidenza verso un'area ad incidenza inferiore prima dei 15 anni riduce il rischio, mentre questa migrazione ad un'età più avanzata non ha alcuna influenza <sup>(2)</sup>. Pertanto, i fattori nutrizionali ambientali in giovane età, che variano in base al luogo ed allo stile di vita, potrebbero intervenire nella genesi della malattia. Potrebbero essere coinvolti, in tal senso, diversi fattori quali un peso corporeo elevato, un basso valore ematico di vitamina D (in relazione alla minore esposizione solare o ad una mancata assunzione alimentare), un'alimentazione molto ricca o sbilanciata, il sovrappeso e la sedentarietà. Per quanto riguarda lo stato nutrizionale durante l'adolescenza e nei giovani adulti, uno studio caso-controllo svedese suggerisce un'associazione positiva e significativa tra elevazione di indice di massa corporea (BMI, *Body Mass Index*) a 20 anni e

il rischio di sviluppare la SM<sup>(3)</sup>. Tali dati sono stati confermati da un ampio studio di coorte nordamericano. Per pazienti con un indice di massa corporea > 30 il rischio risulta elevato. L'eccesso di tessuto adiposo, infatti, può avere un impatto negativo sul metabolismo della vitamina D e, conseguentemente, indurre una bassa biodisponibilità, con livelli ematici inferiori di tale vitamina negli obesi rispetto agli individui sani<sup>(4)</sup>. Pertanto, l'obesità del giovane adulto risulta essere un fattore di rischio per lo sviluppo della SM e la prevenzione dell'eccesso ponderale nell'infanzia potrebbe contribuire a ridurre il rischio. Sono stati inoltre studiati i principali componenti della dieta, sia sotto forma di particolari schemi dietetici, sia come tipo di grassi da assumere, ponendo particolare enfasi sull'assunzione di acidi grassi polinsaturi (PUFA), vitamina D ed altre vitamine<sup>(5)</sup>. Studi epidemiologici hanno suggerito un'associazione tra l'incidenza della SM e l'assunzione di grassi saturi di origine animale. Nel 1950 Roy Swank, della *Mc Gill University*, fu il primo ricercatore a suggerire un collegamento positivo tra SM e consumo elevato di grassi saturi<sup>(6)</sup>. Secondo lo studio, la quantità di grassi saturi consumati durante la II Guerra Mondiale era stato più basso nei Paesi del nord, ovvero Norvegia, Danimarca, Svezia, Svizzera, Olanda, Belgio e Inghilterra e di conseguenza tali Paesi mostravano una minore incidenza di SM.

In studi successivi, che presero in considerazione la sola Norvegia, distinguendo le zone rurali da quelle costiere, egli notò che i Paesi con più alta assunzione di grassi polinsaturi e inferiore in grassi saturi, come le zone costiere della Norvegia, ave-

vano avuto un'incidenza più bassa di SM<sup>(7)</sup>. Partendo da tali intuizioni, Swank seguì, per circa 35 anni, 150 pazienti che avevano mantenuto una dieta a basso consumo di grassi. Tra questi, quelli che avevano assunto grassi con una quota < 20 grammi/die avevano sofferto di un peggioramento clinico di modesta entità, mentre in quelli che avevano utilizzato una quota > 20 grammi/die, c'era stato, negli anni, lo sviluppo di una maggiore disabilità e mortalità associata alla malattia<sup>(8)</sup>.

Gli acidi grassi si dividono, a seconda della presenza o meno di doppi legami nella loro catena carboniosa, in saturi, come l'acido butirrico, miristico, palmitico o stearico (presenti nella carne e nei derivati del latte, la cui introduzione con la dieta non dovrebbe superare il 10% delle calorie totali) e in acidi grassi monoinsaturi e polinsaturi. Altri tipi di grassi, molto scadenti dal punto di vista nutrizionale, sono quelli trans-saturi, di cui sono ricchi i prodotti alimentari industriali. Inoltre, con il nome di omega-3 ed omega-6 si indicano alcuni acidi grassi insaturi a lunga catena. Alcuni di essi sono chiamati acidi grassi essenziali perché non vengono sintetizzati dall'organismo e devono essere assunti esclusivamente con gli alimenti. Essi sono l'acido linoleico e l'acido linolenico. Gli omega-3 si trovano nel pesce, soprattutto salmone e sgombro, mentre gli omega-6 sono presenti nell'olio di oliva. Questi ultimi rappresentano la quota predominante dei PUFA (*polyunsaturated fatty acid*) introdotti con la dieta nei Paesi occidentali, con un rapporto omega-6/omega-3 pari a 13:8. L'assunzione di acidi grassi polinsaturi con la dieta rappresenta un argomento di grande interesse e so-

no stati identificati diversi percorsi fisiopatologici, sia per gli omega-3, sia per gli omega-6, sulla base delle loro proprietà immunoregolatorie, anti-infiammatorie e anticoagulanti e sul loro ruolo nel sistema nervoso centrale come componenti della membrana mielinica<sup>(9)</sup>. In uno studio, un maggiore consumo di n-3 acidi grassi polinsaturi proveniente da diete ricche di pesce provocava una riduzione del rischio della diagnosi clinica di SM<sup>(10)</sup>. Purtroppo, però, questo ed altri studi sono numericamente limitati per stabilire un effetto diretto della supplementazione in acidi grassi polinsaturi sul rischio di sviluppare SM e altre malattie demielinizzanti.

Nei pazienti con SM ci sono diversi studi che hanno testato l'efficacia di integrare i grassi n-3 e n-6 sull'attività di malattia valutata con la risonanza magnetica, sui tassi di ricaduta e di progressione della disabilità. I risultati della maggior parte degli studi sono stati neutrali per quanto riguarda l'effetto di questi acidi grassi sui parametri di *outcome* primario e la qualità degli studi positivi è bassa, tanto da non consentire di trarre conclusioni definitive<sup>(11)</sup>. I risultati negativi ottenuti da questi studi, tuttavia, non escludono che l'integrazione di PUFA nella dieta della popolazione generale possa svolgere una certa efficacia preventiva nel determinismo della malattia<sup>(12)</sup>.

La vitamina D esercita molti effetti immunomodulatori, aumenta la proliferazione linfocitaria e riduce la produzione di citochine pro-infiammatorie. L'ipotesi che la sclerosi multipla sia associata ad una bassa esposizione alla luce solare e a successivi bassi livelli di vitamina D3 è stata avvalorata dai dati di prevalenza nelle diverse regioni geografiche.

Tale ipotesi viene fornita da studi epidemiologici che hanno suggerito un legame tra luce solare, vitamina D3 e SM. Più specificamente, in uno studio su 187.563 donne negli Stati Uniti, il rischio maggiore di ammalarsi era direttamente correlato ad un diminuito apporto di vitamina D assunta con integratori alimentari; tale dato è stato anche avvalorato dal fatto che le donne che assumevano la vitamina D soltanto con il cibo non raggiungevano lo stesso grado di protezione dalla malattia<sup>(13)</sup>. Questa associazione è stata ulteriormente confermata in uno studio caso-controllo con 148 casi e 296 controlli in cui le concentrazioni plasmatiche di 25-idrossivitamina D3 sono state inversamente associate con il rischio di sviluppare la sclerosi multipla, soprattutto se i livelli erano stati bassi prima dell'età di 20 anni.

Ascherio *et al.*<sup>(14)</sup> hanno dimostrato, in un grande studio multicentrico, randomizzato e progettato per valutare l'impatto del trattamento precoce *versus* quello ritardato con IFN $\beta$ -1b in pazienti dopo un primo evento suggestivo di SM, che livelli più alti di 25-vitamina D3 predicono una ridotta attività di malattia (in termini di ricadute e disabilità) e comportano, a 24 mesi, una più lenta velocità di progressione. Sfortunatamente, però, gli studi che valutano l'effetto della vitamina D si prestano a molte fonti di *bias* (ad esempio,

*bias* di selezione dato dalla dieta o dall'esposizione del sole, tipo di pelle o fattori genetici). Tra i fattori ambientali nutrizionali potenzialmente coinvolti nello sviluppo della SM, il consumo di latte era già stato menzionato in un rapporto del 1976. Questo rapporto aveva evidenziato la chiara correlazione tra produzione, consumo globale di latte e incidenza della malattia. Allo stesso modo, Malosse *et al.* nel 1992<sup>(15)</sup> avevano preso in considerazione questo legame in un sondaggio condotto in 27 Paesi su 29 popolazioni diverse, evidenziando una correlazione positiva tra consumo elevato di latte in forma liquida e prevalenza di SM. Questa connessione era più bassa, ma significativa, per il consumo di crema e burro, ma non significativa per il formaggio. Queste indagini di prevalenza hanno quindi suggerito l'imputabilità del consumo di latte in forma liquida all'inizio della malattia, ma questo legame resta da dimostrare con studi epidemiologici prospettici.

Diversi studi si sono inoltre concentrati sul ruolo di consumo di alcool e caffè nello sviluppo della SM, ma nessuno di questi è riuscito ad evidenziare un rapporto sul loro uso o abuso riguardo lo sviluppo, la gravità di malattia e l'intensità delle ricadute. Alcuni Autori hanno fatto riferimento alla probabile responsabilità di carenze vitaminiche nello

sviluppo della SM. Secondo tali studi, il consumo di vitamine antiossidanti potrebbe ridurre il rischio di SM, diminuendo le lesioni neurologiche indotte da radicali liberi. Allo stesso modo, l'integrazione con vitamina B12 nella dieta potrebbe essere protettiva a causa del noto rischio di compromissione neuronale in caso di carenza, come avviene nella degenerazione combinata del midollo spinale. Nel *Nurses Health Study*, valutando 214 casi di SM conclamata associata al consumo di carotenoidi, vitamina C e vitamina E, non è stata trovata alcuna associazione tra il consumo di vitamine antiossidanti presenti in una dieta normale e quella data da un'integrazione di esse nella dieta con il rischio di sviluppare la malattia.

Di recente, è stato valutato il potenziale ruolo della biotina nella SM. La biotina è presente sia nel regno animale, sia in quello vegetale. Si trova anche nel latte umano e di mucca, nei latticini, nel tuorlo dell'uovo e nei frutti di mare. La biotina è presente soprattutto nei vegetali, legata in maniera energica alle proteine, per cui la sua biodisponibilità è più bassa. È prodotta in elevate quantità anche dai batteri intestinali. Uno studio pilota in aperto, non controllato, su 25 pazienti in cui è stata somministrata biotina ad alte dosi (tra 100 e 600 mg/die) ha mostrato risultati promettenti<sup>(16)</sup>.



In uno studio di *follow-up*, 154 persone con forme primarie o secondariamente progressive di malattia sono state randomizzate con placebo e con biotina 100 mg per via orale tre volte/die. I pazienti ai quali era stato somministrato il farmaco attivo avevano più probabilità sia di avere una riduzione dell'EDSS, sia dei tempi di percorrenza al test per la deambulazione dei 25 piedi (*Timed 25 Foot Walk*, T25FW).

Questa riduzione è risultata stabile sopra 24 mesi per i partecipanti che hanno continuato a prendere dosi elevate biotina. Inoltre, nella valutazione globale dei pazienti, il cambiamento del loro *status* di malattia era migliore nei pazienti del gruppo della biotina <sup>(17)</sup>.

In conclusione, non esistono ancora validi consensi e linee guida su quali tipi di alimenti e di integra-

tori possano migliorare specificamente l'attività della malattia per i pazienti SM. Pertanto, nella pratica clinica, è difficile consigliare cosa mangiare. Dal momento che le comorbidità vascolari incrementano nei pazienti sia il rischio di morte, sia il peggioramento della disabilità, in assenza di specifiche linee guida dietologiche, seguire la dieta mediterranea sembra essere la strategia più consona per prevenire o ridurre l'onere di questi disturbi. Mentre un basso contenuto di grassi con la dieta e una dieta a base di pesce hanno anche mostrato qualche dato promettente, le limitazioni nella progettazione e conduzione degli studi non permettono di acquisire risultati conclusivi.

Per quanto riguarda gli integratori alimentari, la biotina e, forse, i PUFA sembrano mostrare dati più

promettenti. Tuttavia, bisogna fare attenzione nell'uso di dosi elevate di biotina perché si corre il rischio di mascherare malattie della tiroide o d'interferire anche con i risultati di alcuni esami ematologici, quali quelli per determinare i valori di vitamina D e della troponina. Una dieta ricca in PUFA o in altri micronutrienti è anche una dieta più sana in generale. Il ruolo dell'integrazione PUFA è in qualche modo più complicato. Gli studi randomizzati sembrano suggerire che i pazienti che consumano di più i PUFA tendono ad avere un'attività di malattia meno grave. Tuttavia, ancora molto resta da fare. In attesa di dati più robusti, appare molto ragionevole per i pazienti consumare cibi che hanno dimostrato di ridurre il rischio di sviluppare comorbidità associate alla malattia ■

## Bibliografia

- Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1965;122:552-68.
- McLeod JG, Hammond SR, Kurtzke JF. Migration and multiple sclerosis in immigrants to Australia from United Kingdom and Ireland: a reassessment. I. Risk of MS by age at immigration. *J Neurol.* 2011;258(6):1140-9.
- Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Mult Scler.* 2012;18(9):1334-6.
- Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1196-9.
- Habek M, Hojsak I, Brinar VV. Nutrition in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112(7):616-20.
- Swank RL. Multiple sclerosis; a correlation of its incidence with dietary fat. *Am J Med Sci.* 1950;220(4):421-30.
- Swank RL, Lerstad O, Strøm A, Backer J. Multiple sclerosis in rural Norway its geographic and occupational incidence in relation to nutrition. *N Engl J Med.* 1952;246(19):722-8.
- Swank RL, Grimmsaard A. Multiple sclerosis: the lipid relationship. *Am J Clin Nutr.* 1988;48(6):1387-93.
- Ruxton CH, Calder PC, Reed SC, Simpson MJ. The impact of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids on human health. *Nutr Res Rev.* 2005;18(1):113-29.
- Hoare S, Lithander F, van der Mei I, et al; Ausimmune Investigator Group. Higher intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids is associated with a decreased risk of a first clinical diagnosis of central nervous system demyelination: results from the Ausimmune Study. *Mult Scler.* 2016;22(7):884-92.
- Schmitz K, Barthelmes J, Stolz L, et al. "Disease modifying nutraceuticals" for multiple sclerosis. *Pharmacol Ther.* 2015; 148:85-113.
- Pozuelo-Moyano B, Benito-León J. [Diet and multiple sclerosis]. *Rev Neurol.* 2014;58(10):455-64.
- Munger KL, Ascherio A. Prevention and treatment of MS: studying the effects of vitamin D. *Mult Scler.* 2011;17(12):1405-11.
- Ascherio A, Munger KL, White R, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol.* 2014;71(3):306-14.
- Malosse D, Perron H, Sasco A, Seigneurin JM. Correlation between milk and dairy product consumption and multiple sclerosis prevalence: a worldwide study. *Neuroepidemiology.* 1992;11(4-6): 304-12.
- Sedel F, Papeix C, Bellanger A, et al. High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(2):159-69.
- Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G, et al; MS-SPI study group. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mult Scler.* 2016;22(13):1719-31.