

Dieta e sclerosi multipla

Gaetano Vitello

Fondazione Istituto G. Giglio, Cefalù (PA)

La sclerosi multipla (SM) è una malattia cronica, immuno-mediata, che colpisce il sistema nervoso centrale nella fascia di età del giovane-adulto. Sin dall'inizio infiammazione e neurodegenerazione sono i due processi che caratterizzano la malattia, ma il prevalere dell'uno sull'altro ne definisce la forma clinica: recidivante-remittente nell'85% dei casi, progressiva nel 15%. La patogenesi è estremamente complessa e multifattoriale ⁽¹⁾. Accanto ad un substrato genetico che condiziona l'assetto immunitario, numerosi fattori ambientali possono giocare un ruolo determinante nello sviluppo della malattia: virus (Epstein-Barr, ad esempio), traumi cerebrali, scarsa attività fisica, fumo di sigaretta, alimentazione (obesità infantile, dieta "occidentale", vit. D, etc.). Di contro, ci sono evidenze che l'esercizio fisico, una dieta sana e la normalizzazione dei livelli di vitamina D possano avere un effetto anti-infiammatorio e quindi migliorare il decorso di molte malattie infiammatorie croniche come la SM ⁽²⁾.

Nonostante i notevoli progressi effettuati nel campo delle terapie farmacologiche il trattamento della SM, benché sempre più ricco di farmaci di maggiore efficacia, risulta ancora poco soddisfacente; in particolar modo l'aspetto riguardante la *safety* rimane ricco di incertezze, soprattutto nel lungo periodo. La possibilità di un'alternativa terapeutica priva di siffatte perplessità è pertanto un approccio molto appetibile: la dieta rappresenta un metodo semplice, facilmente applicabile, a basso costo e soprattutto senza eventi avversi per il paziente. Risultati di una meta-analisi hanno evidenziato una correlazione positiva tra l'introito di acidi grassi saturi (SFA, *Saturated Fatty Acids*), prevalentemente di origine animale, ed incremento della mortalità per SM ⁽³⁾. Un elevato rischio di SM, comunque, è stato associato a diete ipercaloriche e ricche di cibi di origine animale, mentre proteine vegetali, fibre, cereali, vitamina C, tiamina, riboflavina, calcio e potassio svolgerebbero un ruolo protettivo; tuttavia non tut-

te le osservazioni lo confermano. A sostenere un possibile ruolo alimentare anche i dati di prevalenza della malattia. È molto comune in Scandinavia, Europa del nord e centrale (80-100/100.000 abitanti), mentre è molto rara in Giappone (2/100.000) e pressoché sconosciuta in India. È noto che la dieta occidentale è ricca di grassi, soprattutto SFA (ulteriormente incrementati in percentuale grazie ai *fast food*), mentre la dieta sud-asiatica (India, Corea, Thailandia) è ricca di acidi grassi poli-insaturi (PUFA, *PolyUnsaturated Fatty Acids*), in particolare omega-6, e quella giapponese contiene elevate quantità di PUFA omega-3 proveniente dal pesce. Inoltre, in queste aree c'è un elevato consumo di vegetali e fibre. Infine, alle diverse latitudini cambia notevolmente l'esposizione alla luce solare e quindi la sintesi cutanea di vitamina D. Resta da comprendere se le differenze dietetiche e/o di esposizione al sole siano responsabili delle differenze di prevalenza al di là dei fattori genetici ed epigenetici.

Sostanze e loro azioni biologiche

I lipidi sono un componente rilevante delle membrane cellulari ed in particolare modo della mielina e la loro composizione varia in relazione alla dieta assunta e si modifica durante l'infiammazione.

Nella SM livelli elevati di colesterolo totale, LDL ed apolipoproteina B si associano ad un peggiore *outcome* clinico e radiologico sin dalle fasi iniziali di malattia. Alcuni Autori affermano che alcuni metaboliti potrebbero essere utilizzati come *markers* di attività di malattia e di risposta al trattamento. Tuttavia, essendo gli stessi implicati in malattie metaboliche e vascolari, ulteriori studi sono necessari per verificare un reale rapporto di causa o se sono solamente una concausa ⁽⁴⁾.

L'apporto dietetico di acidi grassi è quello ad essere stato chiamato in causa più volte. Un'incrementata assunzione di SFA e ac. linoleico (18:2, ω -6, ac. grasso a 18 atomi di carbonio con 2 doppi legami, omega-6) e ridotta di omega-3, in particolare ac. linolenico (18:3, ω -3) può avere effetti negativi sulla salute. Gli omega-3 sono PUFA, alcuni dei quali essenziali perché vengono scarsamente prodotti dall'organismo e devono essere assunti con la dieta: l'ac. linolenico (18:3, ω -3) si trova nelle noci e nei semi, mentre l'ac. eicosapentaenoico (EPA, 20:5, ω -3) e l'ac. docosaesaenoico (DHA; 22:6, ω -3) trovano la loro fonte principale nei pesci.

DHA è tra i maggiori componenti delle membrane cellulari; EPA è il substrato di partenza per la sintesi di prostaglandine I3 ed E3, trombossano A3 e leucotriene B5, ad azione anti-infiammatoria. EPA e DHA hanno anche un'azione neuroprotettiva, inibiscono la produzione di interleuchine ad azione pro-infiammatoria (IL-1, IL-2 e

TNF) e incrementano i livelli di TGF- β (*Transforming Growth Factor*- β) con attività anti-infiammatoria ^(5,6).

Infine, promuovono la produzione di molecole ad azione anti-infiammatoria quali resolovina, protectina e maresina ⁽⁷⁾.

L'acido lipoico è un antiossidante contenente ponti disolfuro approvato per il trattamento delle neuropatie. Nel modello di laboratorio, l'encefalomielite allergica sperimentale (EAE) ha dimostrato di ridurre l'infiammazione interferendo con la migrazione dei linfociti T encefalitogeni. Altri effetti immunomodulanti vengono esplicitati con diversi meccanismi tra cui l'inibizione dell'espressione delle molecole di adesione cellulare (ICAM-1 e VCAM-1) ⁽⁸⁾.

L'insulina svolge numerose funzioni nel cervello, nella crescita e differenziazione neuronale, nel rilascio di neurotrasmettitori e nella plasticità sinaptica. Inoltre stimola la sintesi di ac. nitrico e possiede attività anti-infiammatoria ⁽⁹⁾. La sua azione è strettamente legata ai PUFA poiché questi ultimi influenzano la rigidità delle membrane cellulari condizionando il numero e l'affinità dei recettori per l'insulina; d'altro canto, l'insulina promuove l'attività delle desaturasi implicate nella sintesi di omega-3 e omega-6 a lunga catena. È stata rilevata un'aumentata insulino-resistenza nei pazienti SM di nuova diagnosi, non trattati. È stato ipotizzato un possibile ruolo eziologico della carenza di insulina per le malattie demielinizzanti ed un approccio terapeutico postulato potrebbe essere l'utilizzo di farmaci antidiabetici ⁽¹⁰⁾.

Le diete

I primi studi sugli effetti della dieta sulla sclerosi multipla derivano da osservazioni fatte da Swank nel 1950 sulla diversa distribuzione della ma-

lattia tra zone costiere, ad elevato consumo di pesce, e zone interne della Norvegia a maggior consumo di carni ed acidi grassi saturi. L'interesse cade sull'introito degli acidi grassi. Venne proposta ai pazienti affetti da SM una dieta a basso introito di SFA i cui risultati sono stati pubblicati 34 anni dopo su Lancet: i *good dieters* (cioè coloro che osservarono rigorosamente la dieta con un introito < 20 g/die) hanno avuto una minore progressione di malattia, in particolare chi all'inizio del *trial* aveva una minore disabilità (Swank muore nel 2008 all'età di 99 anni!) ⁽¹¹⁾.

Gli studi nutrizionali hanno focalizzato l'interesse su diete ristrette (a basso contenuto di ac. grassi saturi) o sulla supplementazione di PUFA omega-3 o sulla loro combinazione; alcuni hanno valutato un singolo supplemento come vitamina D, olio di pesce o ac. lipoico. I risultati emersi non sono conclusivi e spesso sono in contraddizione. A favore di un effetto positivo sulle SM sono la supplementazione di acido linoleico all'esordio di malattia (benefici sia sulle ricadute che sulla disabilità), olio di pesce e vitamine, l'aggiunta alla dieta di olio di semi di canapa (circa 55% di ac. linoleico, 20% di ac. α -linolenico) e olio di enotera (circa 75% di ac. linoleico e 10% di ac. γ -linolenico) ⁽¹²⁾. In uno studio la supplementazione di EPA e DHA era associata ad una dieta povera in carni e ricca in omega-6: ha evidenziato una significativa riduzione di citochine pro-infiammatorie, prostaglandine E2 e leucotrieni B4 nei pazienti trattati per 6 mesi rispetto a controlli volontari sani. In uno studio australiano è stato valutato l'introito di acidi grassi nei 12 mesi precedenti la diagnosi: un maggiore consumo di soli PUFA omega-3 si associava ad un minore rischio ⁽¹³⁾.



Altri lavori hanno evidenziato una riduzione degli acidi grassi a catena più lunga presupponendo un difetto di allungamento, acidi grassi non ridotti invece nelle forme lieve ed inattive di malattia. Di contro altre evidenze non ne confermano risultati significativi sulle ricadute, sebbene un *trend* favorevole sia stato osservato su parametri quali progressione, frequenza, durata e severità delle ricadute. Uno studio in doppio cieco non ha evidenziato alcun effetto del malassorbimento lipidico tra SM e controlli ⁽¹⁴⁾.

Una metanalisi Cochrane sugli studi disponibili ha confermato la mancanza di risultati inequivocabili: vi sono evidenze di una qualche azione protettiva degli omega-3 con la tendenza a ridurre la frequenza delle ricadute, senza tuttavia raggiungere significativi risultati sulla progressione ⁽¹⁵⁾.

Un possibile ruolo della vit. D nella SM emerge dall'osservazione che le aree geografiche a maggiore esposizione al sole sono a prevalenza più bassa, e viceversa.

È noto che oltre all'azione sull'omeostasi del calcio, la vit. D ha importanti funzioni immunoregatorie. Gran parte dei pazienti con SM presenta delle variazioni stagionali dei livelli sierici di vit. D e questi hanno una correlazione inversa con il rischio di ricadute ⁽¹⁶⁾. Studi sulla EAE suggeriscono un effetto protettivo della vit. D sulle malattie autoimmuni, tuttavia i risultati della supplementazione sono non conclusivi: positivi ⁽¹⁷⁾ o non significativi ⁽¹⁸⁾. Una dieta ricca di fibre è consigliata per la prevenzione di numerose malattie. L'intestino è strettamente collegato al SNC attraverso connessioni nervose (sistema nervoso autonomo, plesso mioenterico), produzione di neurotrasmettitori, sistema immunitario e sostanze prodotte dai processi metabolici dei microrganismi intestinali.

La flora batterica intestinale o microbiota è rappresentata da miliardi di microrganismi che popolano le superfici del tubo digerente in uno stato di simbiosi, con reciproco van-

taggio. La mucosa intestinale rappresenta un'ampia superficie di contatto tra l'organismo e l'ambiente esterno, fornendo uno stimolo continuo per il sistema immunitario e influenzandone le risposte specifiche: in pratica il sistema immunitario dell'uomo viene "educato" a livello intestinale e, di conseguenza, qualsiasi variazione che alteri l'immunità a livello intestinale è in grado di influenzare la funzione di organi e tessuti anche lontani.

Molti Autori riportano i benefici ipotizzati da alcune diete alla capacità del microbiota di produrre acidi grassi a catena corta (SCFA) come il butirrato, sostanza in grado di modulare la permeabilità della barriera ematoencefalica e la produzione di citochine. Una dieta ricca di fibre aumenta la produzione intestinale di butirrato.

Studi effettuati sulla EAE, evidenziano che il microbiota può influenzare l'autoimmunità nel SNC ⁽¹⁹⁾. Nei pazienti affetti da SM è stata riscontrata disbiosi (alterato equilibrio microbico intestinale), che ha portato gli Autori ad ipotizzarne un possibile ruolo patogenetico ⁽²⁰⁾.

Infine, un regime dietetico equilibrato migliora lo stato di salute con impatto positivo sulla qualità di vita e sulla percezione di benessere.

Sulla base di queste considerazioni, molte diete sono state proposte come trattamento capace di modificare il decorso della malattia; alcune, quelle più note, sono ancora seguite (ad es. le diete Kousmine e di Swank) altre, come la dieta priva di glutine, la dieta priva di allergeni, la dieta con dosi elevate di acido ascorbico, non hanno mostrato alcun impatto sul decorso della SM e sono quindi poco utilizzate. Va ribadito che gran parte di questi regimi dietetici hanno grosse restrizioni e possono essere causa di squilibri nutrizionali ■

Bibliografia

1. Wu H, Zhao M, Yoshimura A, et al. Critical link between epigenetics and transcription factors in the induction of autoimmunity: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016; 50(3):333-44.
2. Marck CH, Neate SL, Taylor KL, et al. Prevalence of comorbidities, overweight and obesity in an international sample of people with multiple sclerosis and associations with modifiable lifestyle factors. *PLoS One*. 2016; 11(2): e0148573.
3. Esparza ML, Sasaki S, Kesteloot H. Nutrition, latitude, and multiple sclerosis mortality: an ecologic study. *Am J Epidemiol*. 1995;142(7):733-7.
4. Zhornitsky S, McKay KA, Metz LM, et al. Cholesterol and markers of cholesterol turnover in multiple sclerosis: relationship with disease outcomes. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;5:53-65.
5. Lauritzen I, Blondeau N, Heurteaux C, et al. Polyunsaturated fatty acids are potent neuroprotectors. *EMBO J*. 2000;19(8):1784-93.
6. Das UN. Beneficial effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in the management of systemic lupus erythematosus and its relationship to the cytokine network. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1994; 51(3):207-13.
7. Serhan CN, Dalli J, Colas RA, et al. Protectins and maresins: new pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851(4):397-413.
8. Schreibelt G, Musters RJ, Reijerkerk A, et al. Lipoic acid affects cellular migration into the central nervous system and stabilizes blood-brain barrier integrity. *J Immunol* 2006;177(4):2630-7.
9. Sun Q, Li J, Gao F. New insights into insulin: the anti-inflammatory effect and its clinical relevance. *World J Diabetes*. 2014;5(2):89-96.
10. Gong X, Xie Z, Zuo H. In vivo insulin deficiency as a potential etiology for demyelinating disease. *Med Hypotheses*. 2008;71(3):399-403.
11. Swank RL, Dugan BB. Effect of low saturated fat diet in early and late cases of multiple sclerosis. *Lancet*. 1990; 336(8706):37-9.
12. Rezapour-Firouzi S, Arefhosseini SR, Ebrahimi-Mamaghani M, et al. Alteration of delta-6-desaturase (FADS2), secretory phospholipase-A2 (sPLA2) enzymes by Hot-nature diet with co-supplemented hemp seed, evening primrose oils intervention in multiple sclerosis patients. *Complement Ther Med*. 2015;23(5):652-7.
13. 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.
14. Wong EK Jr, Enomoto H, Leopold IH, et al. Intestinal absorption of dietary fat in patients with multiple sclerosis. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* (1985). 1993;16(3-4):39-42.
15. Farinotti M, Vacchi L, Simi S, et al. Dietary interventions for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD004192.
16. Hartl C, Obermeier V, Gerdes LA, et al. Seasonal variations of 25-OH vitamin D serum levels are associated with clinical disease activity in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*. 2017;375:160-164.
17. Soilu-Hänninen M, Aivo J, Lindström BM, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon β -1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(5):565-71.
18. James E, Dobson R, Kuhle J, et al. The effect of vitamin D-related interventions on multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *Mult Scler*. 2013; 19(12):1571-9.
19. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017; 114(40):10719-24.
20. Miyake S, Kim S, Suda W, et al. Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters. *PLoS One* 10: e0137429, 2015.



SITO WEB

Informazioni, materiali, esperienze e consigli utili a supporto della terapia e della qualità della vita.



TEAM

Infermieri qualificati disponibili 6 giorni a settimana al Numero Verde 800 102204 (lun-sab; 8.00-20.00)



APP

Personalizzata in base al regime di trattamento di ogni paziente, con promemoria per la terapia e gli appuntamenti, video informativi e materiali utili.



PROGRAMMA

Un supporto a 360°, personalizzato e multicanale, al fianco dei pazienti in trattamento con MAVENCLAD®.

Nasce adveva®

Vicinanza e supporto al paziente con SM

adveva®
PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO MAVENCLAD®

adveva® è il nuovo programma di supporto multicanale personalizzato che è al fianco del paziente e del Centro SM:

- facilita l'aderenza del paziente al trattamento e al monitoraggio
- fornisce suggerimenti e strumenti utili per una migliore qualità di vita.

