

■ Paolo Riccio*, Maria Gabriella Coniglio°, Michele Ettore#, Rocco Rossano*

Il ruolo della nutrizione nella Sclerosi Multipla e nelle altre malattie infiammatorie croniche

Un'introduzione alle basi molecolari per un intervento complementare alla terapia farmacologica

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una malattia cronica, infiammatoria ed autoimmune del Sistema Nervoso Centrale (1). La SM è caratterizzata da processi infiammatori perivascolari a livello della Barriera Emato-Encefalica e dalla degradazione della guaina mielinica con relativa compromissione degli assoni (2,3). La sua eziologia è sconosciuta e ciò può essere attribuito anche al suo carattere di malattia multifattoriale.

Fra le possibili cause della SM si possono citare, infatti, una possibile predisposizione genetica, una risposta immune alterata, e svariati fattori ambientali, come le infezioni da virus o batteri, le intossicazioni da metalli pesanti, il fumo, e le abitudini alimentari non corrette.

Anche se attualmente nessuno degli elementi sopra riportati può spiegare da solo l'origine della malattia, le evidenze di una possibile influenza dello stile alimentare sulla malattia sono abbastanza chiare.

Secondo il report annuale del 2008 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, presentato con la Federazione Internazionale della Sclerosi Multipla, la SM è più diffusa nei paesi occidentali a reddito più alto e più lontani dall'Equatore (www.who.int/entity/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB) (Fig.1) (4). Inoltre, gli studi sull'influenza della migrazione sulla SM indicano che lo spostamento della residenza da un'area ad alta inci-

denza ad un'altra a bassa incidenza prima dei 15-16 anni determina un indice di rischio basso, mentre nella migrazione dopo quest'età tale indice non cambia.

È probabile che la particolare distribuzione geografica della SM e l'influenza della migrazione sul rischio di malattia siano da mettere in relazione con un impatto ambientale di tipo nutrizionale piuttosto che di natura infettiva o tossicologica.

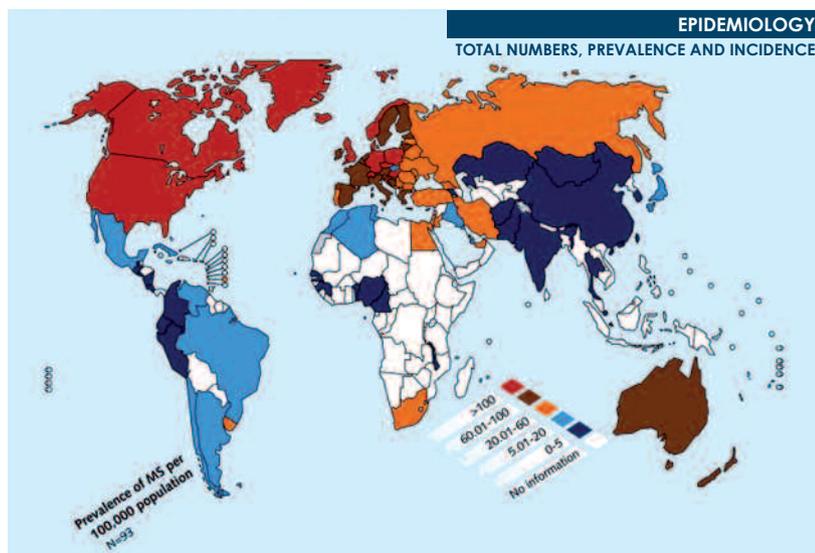


Fig. 1 - Report 2008 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sulla diffusione della SM nel mondo

paoloriccio@email.it - gabriella.coniglio@aslmt4.it - ettorre.michele@libero.it - rocco.rossano@unibas.it

*Dipartimento di Scienze, Università della Basilicata, Via Ateneo Lucano, 10 - 85100 Potenza.

°Centro Sclerosi Multipla, PO Madonna delle Grazie, Contrada Cattedra Ambulante SNC, 75100 Matera.

Centro di Nutrizione Applicata, Via Carso 27, 74010 Statte (TA), Italia.



Nei paesi occidentali ad alto reddito in cui è diffusa la SM, lo stile di vita è basato su diete ipercaloriche, eccessivamente ricche di carboidrati raffinati e di grassi saturi di origine animale.

Un altro elemento correlato con l'alimentazione e la distribuzione geografica è rappresentato dalla disponibilità di vitamina D che è più ridotta alle latitudini in cui è minore l'esposizione alla luce del sole. Il ruolo della nutrizione nella eziopatogenesi della SM è tuttavia ancora poco chiaro e deve essere dimostrato.

Gli studi sulla correlazione fra nutrizione e SM sono molto pochi (5-9) e allo stato attuale il trattamento della SM non è associato ad alcuna dieta in particolare. Tuttavia, gran parte (70%) dei pazienti con SM ricorre a trattamenti complementari ed alternativi (CAM), spesso senza neanche informare il proprio medico (10,11).

Dieta e Metabolismo

Noi siamo abituati a considerare il cibo prevalentemente in termini di calorie. Tuttavia, le molecole della dieta non sono semplici substrati che forniscono energia alla cellula, ma possono influenzare direttamente il metabolismo cellulare (Fig. 2).

In altri termini, le sostanze nutrienti sono in grado di orientare il metabolismo cellulare verso il catabolismo (loro degradazione e produzione di energia) o verso l'anabolismo [sintesi di nuove sostanze nutrienti (macromolecole

e lipidi di deposito, ma anche di molecole pro-infiammatorie]] (Fig. 3).

L'azione delle sostanze nutrienti si esercita attraverso il legame a particolari bersagli molecolari della cellula, in particolare enzimi, recettori nucleari e fattori di trascrizione, che agiscono come sensori capaci di rispondere a variazioni dei nutrienti nell'ambiente cellulare.

I fattori di trascrizione ed i recettori nucleari attivati si legano al DNA e regolano l'espressione genica ed il metabolismo dei nutrienti. L'influenza della nutrizione sul metabolismo e sui processi infiammatori è descritta schematicamente nella Fig. 4 (8,9). Fra i più importanti recettori nucleari si possono citare: i recettori che attivano la proliferazione dei perossisomi (PPAR) e i recet-

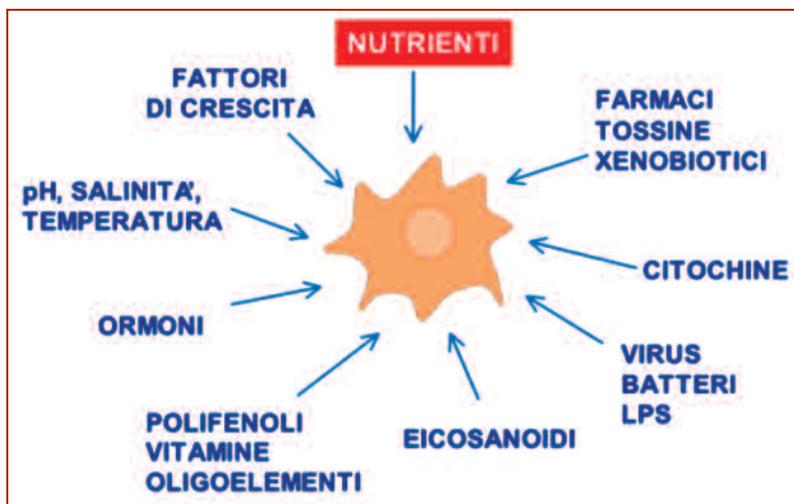


Fig. 2 - La cellula ha la capacità di adattarsi alle variazioni delle condizioni ambientali, ma quelle più frequenti e più comuni sono proprio le variazioni delle molecole presenti nella dieta, sia a livello qualitativo che quantitativo



Fig. 3 - Il tipo di alimentazione e lo stile di vita hanno un'influenza diretta sul metabolismo



tori X del fegato (LXR). Entrambi competono con il recettore X per i retinoidi (RXR) per la loro attività: sono cioè attivi soltanto se legati all'RXR. Altri sensori coinvolti nel catabolismo sono le sirtuine (SIRT), una famiglia di sette enzimi dipendenti dal NAD⁺, che hanno il compito di deacetilare gli istoni, e le chinasi dipendenti dall'AMP (AMPK). Il *cross talk* fra PPAR, AMPK e sirtuine induce la biogenesi mitocondriale, l'ossidazione degli acidi grassi e favorisce il catabolismo.

Gli LXR facilitano la sintesi degli acidi grassi e dei triacilgliceroli attivando la proteina che lega l'elemento di regolazione degli steroidi 1c (SREBP-1c), mentre bloccano la SREBP-2 e la sintesi del colesterolo. Gli LXR attivano anche la ChREBP, la proteina che regola la conversione dell'eccesso dei carboidrati in trigliceridi, piuttosto che in glicogeno. In conclusione, la scelta metabolica fra catabolismo ed anabolismo è determinata dalla presenza dei ligandi di PPAR e LXR e dalla capacità di quest'ultimi di

legarsi ai recettori RXR. Gli eterodimeri PPAR-RXR favoriscono il catabolismo, gli eterodimeri LXR-RXR l'anabolismo.

Dieta e infiammazione

Il legame fra il metabolismo dei nutrienti ed il controllo dell'attività infiammatoria è dato dagli stessi sensori molecolari descritti nel paragrafo precedente e coinvolti nella risposta allo stato nutrizionale e nella regolazione dell'omeostasi energetica. Gli stessi sensori hanno, infatti, un ruolo anche nella regolazione dei processi infiammatori e rappresentano quindi la chiave molecolare per comprendere come la dieta possa influenzare il decorso di una malattia cronica infiammatoria (13,14).

I fattori di trascrizione coinvolti nella risposta infiammatoria ed immunitaria - mostrati al centro della Fig. 4 - sono la Proteina Attivatrice-1 (AP-1) ed il fattore di trascrizione Nucleare κ delle cellule B (NF-κB) (15). L'NF-κB, attivato da specie reattive dell'ossigeno (ROS), endotossine, vari stimoli di natura infiammatoria, raggi X, sostanze cancerogene, o virus, si dissocia dalle sue proteine inibitorie IκB e trasloca nel nucleo, dove induce l'espressione di più di 200 geni coinvolti nella proliferazione cellulare, nell'infiammazione e nelle metastasi. Nella SM, entrambi l'AP-1 e l'NF-κB sono attivati. Ciò porta ad una iperproduzione di enzimi collegati con i processi infiammatori e, di conseguenza, dei

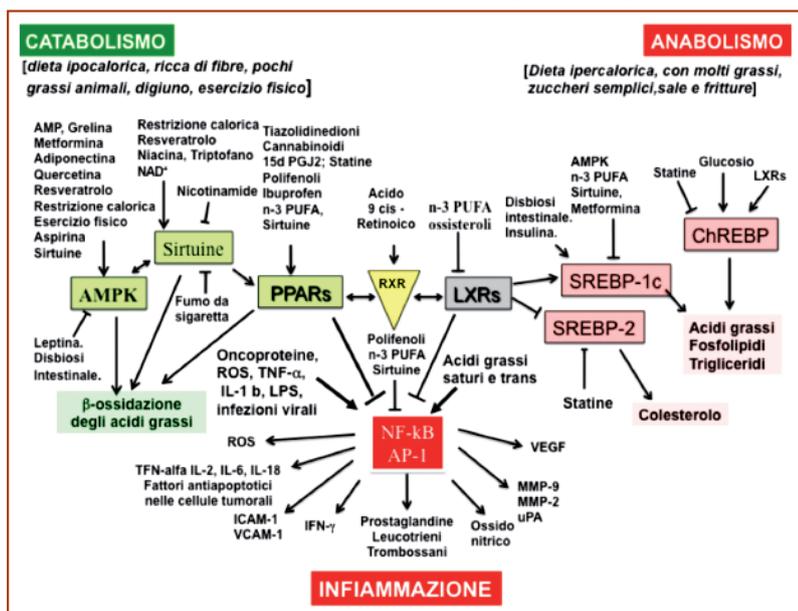


Fig. 4 - Rappresentazione schematica del network biochimico cellulare e dell'influenza di alcuni composti naturali o di alcuni farmaci comuni sull'attività di recettori nucleari, fattori di trascrizione ed enzimi nel metabolismo cellulare, l'omeostasi energetica e l'infiammazione.

Abbreviazioni: PPAR, recettori attivati per la proliferazione dei perossisomi; LXR, recettori X del fegato; RXR, recettori X per I retinoidi; NF-κB, fattore di trascrizione nucleare κB; AP-1, proteina attivatrice-1; SREBP, proteina coinvolta nella regolazione del metabolismo degli steroidi; ChREBP, proteina coinvolta nella regolazione del metabolismo dei carboidrati; Sirtuine, SIRT-1/2 enzimi deacetilanti; AMPK, Proteina Chinasi AMP-dipendente; MMP, metalloproteinasi; uPA, attivatore del plasminogeno; VEGF, fattore di crescita endoteliale vascolare; TNF, fattore di necrosi tumorale; ROS, specie reattive dell'ossigeno; ICAM-1, molecola di adesione intercellulare; VCAM-1, molecola di adesione vascolare; n-3 PUFA, acidi grassi poliinsaturi a catena lunga omega-3.



loro prodotti: la gelatinasi B o metalloproteinasi-9 (MMP-9); gli attivatori del plasminogeno; la fosfolipasi A2 (PLA2); la ciclossigenasi-2 (COX-2) e le prostaglandine; le lipossigenasi (LOX) e i leucotrieni; le citochine Th1, IL-1 e TNF- α ; le molecole di adesione ICAM e VCAM; i ROS; la sintesi dell'ossido nitrico (NO) e lo stesso NO. Il risultato è un aumento dell'infiammazione, dello stress ossidativo e dell'angiogenesi.

A livello molecolare, i mediatori tra stato nutrizionale, metabolismo e infiammazione, sono principalmente i recettori nucleari PPAR: questi, una volta attivati, inibiscono l'NF-kB e l'AP-1 e quindi l'espressione dei geni collegati con l'infiammazione, integrando così il metabolismo con la risposta infiammatoria ed autoimmunitaria.

Componenti della dieta che favoriscono i processi infiammatori

I componenti della dieta la cui assunzione deve essere controllata per evitare di favorire i processi infiammatori nella Sclerosi Multipla e nelle malattie croniche di natura infiammatoria sono i seguenti:

- 1) *Acidi grassi saturi di origine animale;*
- 2) *Grassi e proteine del grasso del latte di mucca;*
- 3) *Acidi grassi insaturi idrogenati "trans";*
- 4) *Carni rosse;*
- 5) *Bevande zuccherate, eccesso*

di zuccheri e alimenti con poche fibre.

6) *Eccesso di sale nei cibi.*

1) **Acidi grassi saturi di origine animale (Fig. 5)**

Fra i componenti della dieta presi in considerazione più di frequente per la loro influenza deleteria nei confronti della SM, ci sono gli acidi grassi saturi di origine animale, che si trovano in alimenti quali latte intero, burro, formaggio, carne, salsicce, etc. Nel 1950 Swank propose che il consumo di grasso animale saturo fosse direttamente correlato con la frequenza della SM, ma soltanto nel 2003, riuscì a fornire i dati che correlavano la restrizione dell'assunzione di grasso animale con la remissione della SM (16). Gli effetti nocivi dei grassi saturi furono attribuiti alla formazione di grossi aggregati che potevano ostruire i piccoli capillari e contribuire così alla malattia. Altre ipotesi coinvolgevano gli acidi grassi saturi per: 1) la dimi-

nuzione della fluidità delle membrane; 2) l'aumento della sintesi del colesterolo; 3) l'attivazione del complesso recettoriale CD14/TLR4; 4) l'aumento della formazione di TNF- α , proteina C reattiva e fibrinogeno.

Studi più recenti indicano che l'azione dei grassi saturi è controllata a livello trascrizionale ed influenza l'espressione genica, il metabolismo cellulare, lo sviluppo e la differenziazione della cellula. Infine, l'assunzione di acidi grassi di origine animale è spesso collegata ad una elevata assunzione di calorie ed alla lipogenesi.

Come si vedrà, ciò porta ad una variazione qualitativa e quantitativa della microflora batterica intestinale allo scopo di estrarre e depositare più energia dalla dieta e di inibire il catabolismo. Di conseguenza si può avere l'attivazione dei recettori AhR e delle cellule Th17 intestinali, l'iperproduzione di LPS e l'aumento della endotossemia plasmatica.

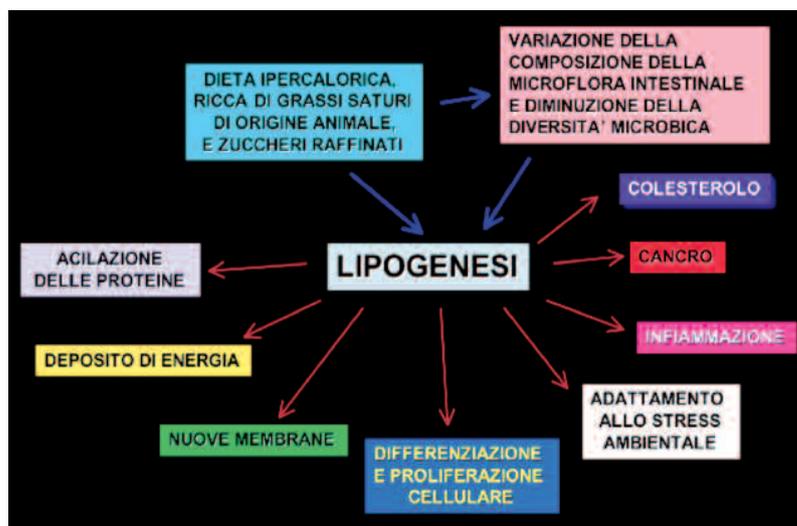


Fig. 5. Processi metabolici e patologie correlati con la lipogenesi



2) Proteine della membrana del globulo di grasso del latte (proteine MFGM)

Il grasso del latte è protetto dall'ossidazione ed è disperso in modo omogeneo grazie alla protezione di una membrana costituita da particolari proteine, dette appunto proteine del globulo di grasso del latte o proteine MFGM (17). Queste proteine, che rappresentano soltanto l'1% delle proteine del latte, non hanno un ruolo nutrizionale ma informativa, oltre che protettivo. Nell'allattamento, tali proteine hanno il compito di trasferire dalla mamma al lattante le informazioni necessarie alla corretta formazione del sistema digerente, del sistema nervoso e di quello immunitario.

L'importanza di tale flusso di informazioni viene ovviamente a diminuire nel caso del latte vaccino assunto dopo il periodo della lattazione, quando l'organismo è ormai maturo: le proteine MFGM del latte vaccino non hanno più un ruolo informativo e possono essere eliminate dalla dieta insieme al grasso contenuto nei globuli. L'eliminazione delle proteine MFGM dal latte vaccino intero assume particolare rilevanza nel caso della SM. La più importante proteina MFGM (40% del totale) è la butirofilina, una glicoproteina che somiglia moltissimo a una proteina minore della mielina: la glicoproteina della mielina dell'oligo-

dendrocita (MOG), un candidato autoantigene nella SM utilizzato nei modelli sperimentali della SM. Dato che la butirofilina ha le stesse proprietà encefalitogene della MOG ed è riconosciuta dagli anticorpi anti-MOG, il paziente con SM dovrebbe evitare la sua assunzione e dovrebbe preferire il latte scremato, che oltretutto è privo di grassi animali.

3) Acidi grassi idrogenati trans

Gli acidi grassi idrogenati, presenti nelle margarine, in altri grassi vegetali trattati e nelle merendine, sono acidi grassi *trans* a differenza degli acidi grassi naturali che sono *cis*. Gli acidi grassi *trans* interferiscono con il metabolismo degli acidi grassi insaturi ed elevano i livelli dei marcatori dell'infiammazione sistemica come TNF- α IL-6, e proteina C reattiva. Anche l'assunzione frequente di frittura dovrebbe essere evitata, poiché la frittura può convertire gli acidi grassi insaturi *cis* in acidi grassi *trans*.

4) Carni rosse

Le carni rosse contengono più ferro eminico delle carni bianche. Il ferro viene nitrosilato e ciò facilita la formazione di nitroso-composti endogeni mutagenici che danneggiano il DNA. La carne trattata con nitrati fa aumentare il rischio. L'accumulo di Fe è stato associato ai primi stadi delle malat-

tie demielinizzanti. L'assunzione frequente di carni rosse e latte (che contengono l'acido sialico Neu5Gc a noi estraneo) può creare problemi a causa della formazione di anticorpi anti-Neu5Gc che possono determinare un'infiammazione cronica. L'assunzione di carni rosse è stata associata a livelli più alti di γ -GT e hs-CRP. Infine le carni contengono acido arachidonico (un acido grasso poli-insaturo omega-6 (n-6) che porta a eicosanoidi pro-infiammatori (prostaglandine, trombossani, leucotrieni).

5) Bevande zuccherate, eccesso di zuccheri e alimenti con poche fibre

L'alimentazione di tipo "occidentale" è completata da bevande quasi sempre zuccherate. L'assunzione di tali bevande fa salire rapidamente il numero di calorie assunte nel corso della giornata. L'altro aspetto da considerare è che l'assunzione di carboidrati raffinati determina una minor presenza di fibre, che come vedremo sono molto importanti per contrastare l'infiammazione. Un pasto ricco in zuccheri e carboidrati raffinati fa aumentare i livelli di insulina. Questa attiva le biosintesi dei grassi e delle molecole pro-infiammatorie. Favorisce la produzione di acido arachidonico e dei suoi derivati pro-infiammatori.

6) Eccesso di sale nei cibi

Il cloruro di sodio induce la formazione delle cellule Th17 e



facilita l'insorgere di processi autoimmuni. Per questo motivo va incluso fra i possibili rischi di natura alimentare. Il suo uso deve essere controllato nelle malattie croniche infiammatorie e nella Sclerosi Multipla.

Composti naturali bioattivi che possono contrastare i processi infiammatori

Molti composti naturali presenti nella dieta hanno proprietà antiossidanti. Il razionale per l'impiego di antiossidanti nella SM è basato sull'osservazione che lo stress ossidativo è una delle più importanti componenti del processo infiammatorio che porta alla degradazione della mielina e al danno assonale.

Su queste basi, una dieta ricca di antiossidanti e la somministrazione di dosi appropriate di antiossidanti naturali possono essere molto utili per ristabilire il giusto equilibrio fra la formazione e la distruzione dei radicali liberi nel corso della malattia.

Studi recenti indicano che gli antiossidanti della dieta hanno proprietà biologiche aggiuntive che vanno ben oltre il semplice potere antiossidante e possono contrastare gli effetti negativi degli agenti microbici e degli acidi grassi saturi o *trans*, limitando l'espressione di molecole pro-infiammatorie, lo stress ossidativo e l'angiogenesi.

I più importanti antiossidanti naturali sono i polifenoli e i carotenoidi. Essi condividono notevoli proprietà anti-infiammatorie con

altre molecole non antiossidanti [acidi grassi insaturi essenziali ω -3 (n-3), gli acidi grassi poliinsaturi ω -3 a catena lunga (PUFA) e la vitamina D. Utili sono anche gli elementi selenio, magnesio e zinco.

Polifenoli e Carotenoidi

I polifenoli ed i carotenoidi, presenti nei vegetali, nelle spezie, nelle erbe, nella frutta, nel vino e nei succhi di frutta, non sono semplici antiossidanti ma sono capaci di interagire con diversi enzimi, recettori nucleari e fattori

di trascrizione, e di influenzare in modo rilevante il metabolismo cellulare in fisiopatologia (Fig. 6). I polifenoli si suddividono in flavonoidi e non-flavonoidi (Fig. 7) (18,19). I flavonoidi, i più abbondanti polifenoli presenti nelle piante, sono più di 8000 composti differenti che hanno in comune la struttura (C6-C3-C6) del difenilpropano con due anelli benzenici separati da una piccola catena di tre atomi di carbonio (propano) che forma un eterociclo ossigenato. A loro volta i flavonoidi si suddividono in varie

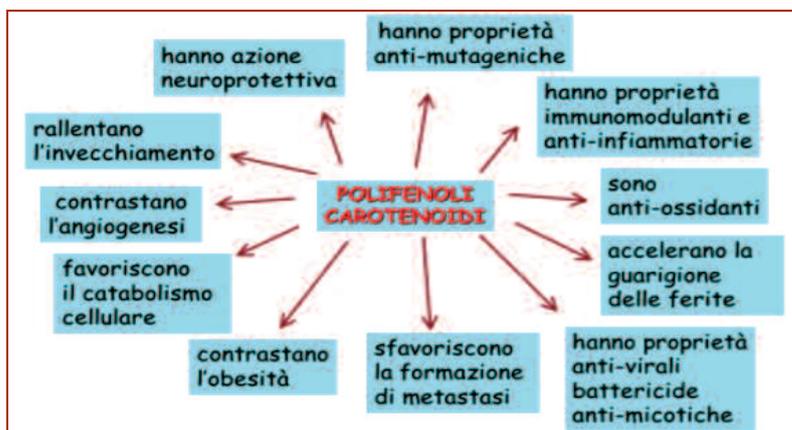


Fig. 6 - Schema riassuntivo delle molteplici proprietà biologiche di polifenoli e carotenoidi

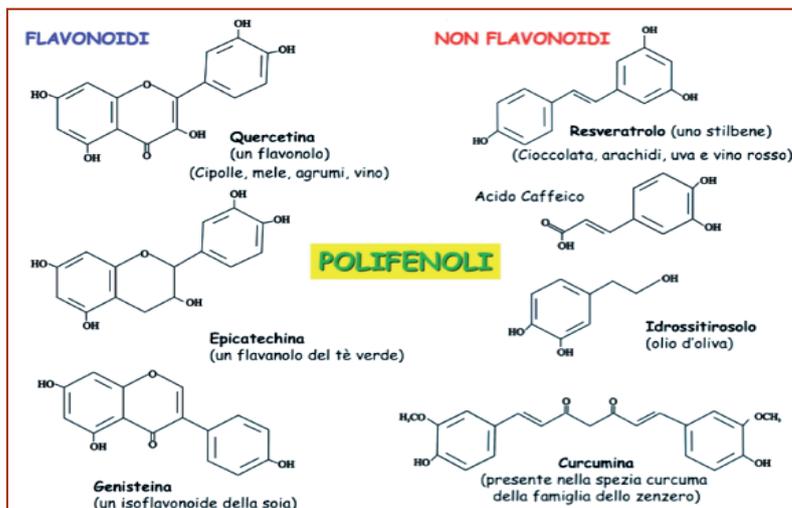


Fig. 7. Formula di struttura di alcuni polifenoli rappresentativi.



classi: flavanoli (catechina, epigallocatechina), flavoni (luteolina, apigenina), flavanoni (naringina, hesperidina), flavonoli (quercetina, miricetina), isoflavonoli (daidzeina, genisteina), e antocianidine (cianidina, malvidina).

I non-flavonoidi sono acidi idrossicinnamici o fenolici (acido caffeico, acido ferulico, compresa la curcumina, un diferuilmetano), lignani (secoisolariciresinoli), stilbeni (resveratrolo). I non-flavonoidi hanno soltanto uno o due anelli fenolici.

I più importanti polifenoli sono la quercetina, il resveratrolo, la curcumina, l'idrossitirosolo, le catechine, la daidzeina e la genisteina. Tra i carotenoidi, il più importante è il licopene.

La quercetina (20) si trova nelle cipolle, nelle mele, negli agrumi e nel vino. È presente soprattutto come glucoside, con uno zucchero legato ad uno dei gruppi ossidrilici del flavonolo. La quercetina ha attività antiinfiammatoria, immunomodulante ed antivirale, riduce la proliferazione delle cellule mononucleate del sangue periferico e fa diminuire la produzione di IL-1 β , TNF- α e MMP-9 (la gelatinasi B) (21).

Tali effetti sono additivi a quelli dell'interferone- β (22). La quercetina passa la barriera ematoencefalica, inibisce la fagocitosi della mielina bloccando i radicali liberi rilasciati dai macrofagi ed inibisce, inoltre, l'espressione delle citochine infiammatorie attraverso il blocco dell'NF-kB.

Inoltre, la quercetina inibisce l'angiogenesi, riduce l'infiammazione dipendente dai neutrofili ed ha effetti neuroprotettivi in quanto migliora l'Encefalite Allergica Sperimentale (EAS), il modello animale della SM.

La quercetina non è tossica, ma il suo prodotto di ossidazione, la quercetina chinone, è molto reattivo nei confronti dei gruppi -SH delle proteine e con il glutathione, e potrebbe essere tossico. La co-presenza di acido lipoico o N-acetilcisteina dovrebbe limitare tali effetti tossici.

Il resveratrolo (23,24) si trova nel vino rosso, la cioccolata, le arachidi, le bacche e l'uva nera. Il resveratrolo è glucuronato nel fegato e viene assorbito in questa forma principalmente nel duodeno. La trasformazione metabolica del resveratrolo sembra essere inibita dalla quercetina. Solo un numero limitato di molecole di resveratrolo sono assorbite come tali. Il resveratrolo ha un effetto neuroprotettivo, fa regredire l'EAS, ha proprietà anticarcinogene ed antiinfiammatorie. Ha attività simile agli estrogeni e protegge il sistema cardiovascolare. Inoltre ha attività antiradicali liberi ed inibisce l'aggregazione delle piastrine. A seconda della sua concentrazione, il resveratrolo media la morte cellulare di una gran varietà di cellule mediante necrosi o apoptosi inibendo l'attività dell'NF-kB e dell'AP-1, ed attivando citocromo c, caspasi, catepsina D, p53, JNK e altri.

Il resveratrolo agisce come una molecola antiinfiammatoria non steroidea ed inibisce la produzione di numerose molecole pro-infiammatorie. Infine, il resveratrolo attiva i recettori nucleari PPAR- α/γ e gli enzimi chiamati sirtuine, una famiglia di deacetilasi degli istoni, come la SIRT2 (25).

La curcumina (26) è il colorante giallo presente nel curry. Tra le sue attività, si possono citare le proprietà anti-infiammatorie e l'inibizione di NF-kB e di AP-1. Le catechine (27) sono polifenoli presenti nel tè verde. Hanno proprietà anti-infiammatorie ed anti-carcinogene, inibiscono l'attività delle metalloproteinasi (MMP) e l'assorbimento intestinale dei lipidi. Il licopene è un carotenoide (28) che si trova nel pomodoro, nell'anguria e nel pompelmo rosa. È un antiossidante più potente del betacarotene e della vitamina E. Protegge dal cancro.

L'acido retinoico potrebbe facilitare il processo di rimielinizzazione.

L'idrossitirosolo (29) è il principale antiossidante presente nell'olio di oliva ed è molto efficace contro i radicali liberi. I flavonoidi della soia, come la genisteina, inibiscono le citochine proinfiammatorie e contrastano l'EAS (30).

L'azione dei polifenoli sui processi infiammatori può dipendere dalla loro struttura chimica (31).



Tioli e Vitamine

I composti contenenti gruppi tiolici (-SH) come l'acido alfa-lipoico, il glutatione e l'N-acetilcisteina sono da prendere in considerazione come possibili integratori alimentari da utilizzare per il trattamento complementare della SM.

L'acido lipoico (32,33) ha proprietà immunomodulanti anti-infiammatorie, stimola la produzione del cAMP e l'attività della proteina chinasi A, inibisce la sintesi dell'interferone- γ e delle molecole di adesione, è efficace nel trattamento dell'EAS, influenza la migrazione delle cellule T nel Sistema Nervoso Centrale e stabilizza l'integrità della barriera emato-encefalica (BEE). Attualmente sono in corso diversi studi per stabilire i dosaggi da utilizzare per il trattamento dei pazienti con sclerosi multipla. L'N-acetilcisteina passa attraverso la BEE e la protegge dall'infiammazione (34).

Altri composti ed elementi che potrebbero essere usati come integratori nella SM sono le vitamine E, C, B12 (35), e la niacina (36), la melatonina, lo zinco, il selenio (37), e il magnesio. Come già detto, la particolare distribuzione geografica della SM nel mondo può essere attribuita anche alla minore disponibilità di vitamina D₃ a causa della minore esposizione alla luce solare in alcuni paesi, e la carenza di vitamina D può costituire un'altra possibile causa di origine ambientale della SM.

Allo stato attuale, la vitamina D rappresenta la molecola più promettente per il trattamento di malattie come la SM (38,39). L'interazione diretta con i geni ed il suo ruolo immunomodulante possono rappresentare la chiave per la prevenzione della malattia.

Acidi grassi insaturi e poli-insaturi dai vegetali, dal pescato e dall'olio di pesce

Gli acidi grassi insaturi e poliinsaturi costituiscono l'alternativa agli acidi grassi saturi di origine animale. Sono presenti nei vegetali, nel pescato e nell'olio di pesce. Fra gli oli estratti dai vegetali, l'olio di oliva è da preferire all'olio di semi per l'ottimo rapporto fra acidi grassi saturi e insaturi (acido oleico). L'olio di oliva contiene inoltre l'antiossidante idrossitirosole.

Gli oli vegetali contengono anche gli acidi grassi essenziali (EFA): acido linoleico (n-6) e acido linolenico (n-3). Gli acidi grassi n-6 e n-3 hanno effetti opposti e la loro presenza nella dieta dovrebbe essere equivalente (40). Tuttavia, nelle diete occidentali il rapporto n-6/n-3 è aumentato da 6 a 15 volte e ciò comporta una più alta incidenza di malattie cardiovascolari ed infiammatorie. Infatti, l'acido linoleico porta alla formazione dell'acido arachidonico (20:4), il precursore degli eicosanoidi proinfiammatori come le prostaglandine-2, i leucotrieni-4, e i trombani-2.

La sintesi di tali eicosanoidi è favorita dall'insulina ed inibita dall'aspirina, ma anche dagli acidi grassi n-3 a catena lunga (PUFA): EPA (acido eicosapentaenoico) e DHA (acido docosaesaenoico), che derivano dall'acido linolenico dei vegetali.

Il DHA è presente nel cervello in grandi concentrazioni ed i suoi livelli decrescono nei pazienti con SM. Sia DHA che EPA si trovano nei prodotti del mare e nell'olio di pesce. Entrambi mostrano notevoli proprietà anti-infiammatorie, anti-trombotiche e immunomodulanti, confrontabili con quelle delle statine (41,42). Hanno effetti neuroprotettivi e grande valore terapeutico in molte malattie neurologiche. Gli n-3 PUFA agiscono anche a livello dell'espressione genica ed inibiscono i recettori nucleari ed i fattori di trascrizione come LXR, NF-kB, e SREBP-1c ed attivano i recettori nucleari PPAR. Di conseguenza gli n-3 PUFA inibiscono i processi infiammatori e la sintesi degli acidi grassi e del colesterolo, ma stimolano l'ossidazione degli acidi grassi. Su queste basi, nelle malattie infiammatorie croniche come la SM, gli acidi grassi essenziali (EFA) n-3 e gli n-3 PUFA della dieta dovrebbero prevalere sugli acidi grassi n-6. Nelle cellule microgliali in coltura attivate da LPS, l'olio di pesce inibisce l'espressione della MMP-9 (gelatinasi B), un importante mediatore della neuro-infiammazione e della degradazione mielinica, allo



stesso modo dell'interferone- β (43,44). Come l'interferone β , EPA e DHA inibiscono anche la formazione dell'interferone- γ . Inoltre, gli n-3 PUFA fanno diminuire in modo significativo i livelli della MMP-9 nella SM, e alcuni studi clinici indicano che gli n-3 PUFA possono rappresentare un buon trattamento complementare nel corso della SM (45-47). L'olio di pesce non è tossico ed è stato dimostrato che migliora anche l'attività motoria dei ratti sani appena nati (48). Gli oli di semi da girasole, mais, soia, e sesamo, contengono più acidi grassi insaturi n-6 che n-3 e la loro assunzione dovrebbe essere limitata nella SM, per evitare la produzione degli eicosanoidi pro-infiammatori. L'olio della noce di cocco ha invece un elevato contenuto di acidi grassi saturi. L'alternativa a questi oli è rappresentata dall'olio d'oliva. I PUFA non sono degli antiossidanti e, per evitare la loro ossidazione, la loro assunzione dovrebbe essere integrata con antiossidanti.

Restrizione calorica

La dieta non riguarda soltanto l'assunzione di sostanze "buone" o "cattive" per la salute. In realtà, ciò che decisamente fa aumentare il rischio di malattie infiammatorie croniche è l'assunzione eccessiva di calorie che fa aumentare la produzione di radicali liberi e l'infiammazione. Invece, la restrizione calorica, che si ottiene attraverso una marcata diminuzione delle calo-

rie alimentari, anche con il digiuno intermittente ("un giorno sì e l'altro no") protegge dalle malattie neurodegenerative nei modelli animali e potrebbe essere efficace nel contrastare la progressione della malattia (49,50). La restrizione calorica induce una diminuzione del danno ossidativo ed i suoi effetti possono essere emulati dal resveratrolo.

Esercizio fisico

In generale, l'attività fisica è molto utile. A livello molecolare, l'esercizio fisico esercita il suo effetto benefico agendo sulla proteina chinasi attivata dall'AMP (AMPK) e sull'asse metabolico che coinvolge l'AMPK e i PPAR- δ (51-53). L'AMPK ha un ruolo chiave nel bilancio energetico: porta alla soppressione delle vie biosintetiche che consumano ATP e favorisce le vie cataboliche e la formazione di ATP come la beta-ossidazione degli acidi grassi. L'AMPK è inoltre il bersaglio delle adipochine leptina e adiponectina e regola l'assunzione di cibo, il peso corporeo, e l'omeostasi del glucosio e dei lipidi. Il resveratrolo e gli agonisti dell'AMPK come la metformina, un farmaco utilizzato nel diabete di tipo 2, possono simulare o esaltare l'effetto dell'attività fisica e sono efficaci nelle encefaliti sperimentali. L'esercizio fisico fa diminuire i livelli plasmatici della leptina e riduce l'espressione genica dei recettori della leptina nel fegato (54).

L'associazione dell'esercizio fisico alla restrizione calorica porta a una significativa riduzione dei marcatori dell'infiammazione (55).

La microflora intestinale, la SM e le altre malattie croniche infiammatorie

In alcuni pazienti con SM è stata osservata la presenza di anticorpi IgA e IgG nei confronti del glutine e della gliadina (56). La presenza di tali anticorpi potrebbe essere un segnale di un'aumentata permeabilità intestinale e del passaggio di peptidi più grossi del normale e di una loro possibile cross-reattività con alcune proteine *self*. L'aumento della permeabilità intestinale potrebbe essere attribuito alle variazioni qualitative e quantitative della composizione della microflora intestinale che è coinvolta nella regolazione dell'omeostasi energetica. Variazioni nella popolazione della microflora intestinale dai Batteroidi ai Firmicuti e ai Mollicuti, sono indotte dalla necessità di favorire lo smaltimento e il deposito delle calorie in eccesso introdotte con una dieta ipercalorica, ad alto carico glicemico, ricca di grassi animali e povera di fibre (Fig. 8). Nel contempo, il catabolismo viene inibito attraverso il blocco dell'AMPK (57). La microflora intestinale disbiotica con prevalenza dei Firmicuti è capace di estrarre più energia dalla dieta e favorisce la lipogenesi e il deposito di grasso di riserva.



L'LPS intestinale aumenta, si lega ai recettori CD14 e TLR4 e stimola la produzione di citochine pro-infiammatorie; le cellule T regolatorie (Treg) diminuiscono e le cellule pro-infiammatorie Th17 vengono attivate insieme ai recettori ArHR (58). L'aumento di LPS porta inoltre alla progressiva disfunzione della barriera mucosale. Il risultato è una moderata endotossemia plasmatica (>200 pg LPS/ml), al passaggio di molecole peptidiche anche grandi che possono innescare un processo autoimmune, e a una infiammazione sistemica in grado di provocare un peggioramento della malattia.

L'obesità, le malattie metaboliche ed in generale l'aumento delle malattie di natura infiammatoria nei paesi più sviluppati sono sta-

ti associati alla presenza di una microflora disbiotica (59,60). In questo contesto, è stato osservato che topi germ-free sono resistenti all'obesità indotta dalla dieta e che il trattamento antibiotico diretto ad alterare la microflora intestinale sopprime l'EAS, uno dei modelli sperimentali della Sclerosi Multipla (61,62). Il collegamento fra alimentazione e composizione della microflora intestinale è stato dimostrato di recente attraverso il confronto fra bambini in età compresa fra uno e sei anni del Burkina Faso e di Firenze (63). Nei bambini del Burkina Faso, la cui alimentazione è basata su una dieta ricca di fibre e cereali come il miglio e il sorgo, la popolazione prevalente della microflora intestinale è rappresentata

dai Batteroidi. Nei bambini di Firenze, con una tipica alimentazione di stile occidentale con circa metà delle fibre rispetto ai bambini africani, a prevalere sono i Firmicuti, che rappresentano una microflora disbiotica. L'assunzione di fibre, e in generale di carboidrati complessi, favorisce l'aumento della popolazione dei Batteroidi e combatte l'infiammazione. Il possibile collegamento fra disbiosi e i processi infiammatori e autoimmuni nella sclerosi multipla è stato dimostrato in un modello sperimentale della malattia (64).

Una possibile strategia di indagine potrebbe essere in futuro su due nuovi tipi di analisi: 1) Determinazione della composizione della microflora intestinale (conta di Batteroidi e Firmicuti); 2) Valutazione dello stato dell'immunità intestinale (rapporto Treg/Th17).

La scoperta che il rapporto Treg/Th17 è ridotto anche nella SM potrebbe avere importanti implicazioni cliniche poiché questa alterazione può essere regolata da variazioni della microflora intestinale, che a sua volta è controllata dal tipo di stile di vita e in particolare dall'alimentazione. Quindi, promuovere l'aumento delle cellule Treg e la diminuzione delle cellule patogene Th17 attraverso uno stile di vita appropriato (dieta ed esercizio fisico) potrebbe essere utile per prevenire le recidive nel corso della SM.

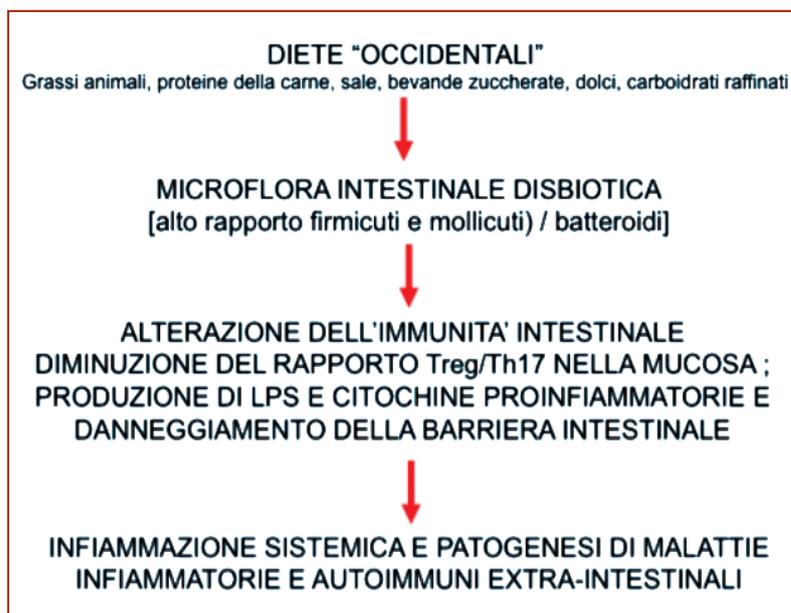


Fig. 8 - Schema esemplificativo del collegamento esistente fra dieta ipercalorica, ricca di grassi animali e povera di fibre, variazioni della popolazione della microflora intestinale, alterazione dell'immunità intestinale e infiammazione sistemica.



Conclusioni

L'obiettivo di questo articolo è quello di fornire indicazioni valide a livello molecolare su come la dieta e gli integratori alimentari potrebbero influenzare il decorso della Sclerosi Multipla e delle malattie infiammatorie croniche favorendo il benessere dei pazienti. Il primo punto a favore di un possibile ruolo delle abitudini alimentari nella SM è dato dall'analisi epidemiologica pubblicata nel 2008 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). C'è una buona corrispondenza geografica tra la diffusione della malattia, il tipo di alimentazione e la limitata esposizione alla luce solare. D'altra parte, non vi è dubbio che altre malattie infiammatorie croniche, i dismetabolismi, la rettocolite ulcerosa, il morbo di Crohn, il diabete mellito, l'obesità, l'ipertensione e le malattie cardiovascolari, presentano una distribuzione parallela e concordante con la diffusione dell'alimentazione ipercalorica di tipo occidentale e di attività sedentaria. In Cina, in cui vi è stato un viraggio notevole dall'alimentazione tradizionale di tipo rurale basata su riso e verdure, con pochi grassi e molte fibre, all'alimentazione occidentale, con molti grassi e poche fibre, sono comparse le stesse malattie che affliggono il mondo occidentale ad alto reddito e in particolare le malattie cardiovascolari (65). La differenza fra il nostro approccio e quello di tanti altri lavori sulla dieta è nel tenta-

tivo di andare oltre espressioni del tipo "questo fa bene, quest'altro fa male", e di cercare di spiegarne il perché a livello molecolare. La speranza è quella di offrire le basi per studi clinici che possano permettere di valutare l'impatto di un intervento nutrizionale nella SM e in altre malattie croniche infiammatorie.

Infatti, a parte l'indagine epidemiologica dell'OMS, le ricerche che possono comprovare l'importanza della nutrizione nella SM e in genere nelle malattie infiammatorie croniche, sono per la maggior parte limitate a studi in vitro su colture cellulari o in modelli sperimentali animali. Pochi sono gli studi clinici, per lo più basati su singoli componenti della dieta: 1) limitazione di acidi grassi saturi, 2) acido lipoico, 3) olio di pesce, e 4) vitamina D. I pochi studi sull'efficacia della dieta nella SM non hanno avuto risultati favorevoli (7). Tuttavia, studi più recenti, provano che l'alimentazione ha una significativa influenza sui parametri sierici correlati con lo stato infiammatorio. In particolare, la classica dieta mediterranea è associata ad una diminuzione dei livelli sierici dei marcatori dell'infiammazione, mentre il consumo di acidi grassi saturi o *trans*, di acidi grassi polinsaturi n-6, e di alimenti con alto indice glicemico, è associato ad un aumento dell'infiammazione (66).

Come indicato in questo articolo, le basi molecolari per un inter-

vento nutrizionale nella SM sono da attribuire alla capacità della dieta e di alcuni composti naturali presenti negli alimenti di modulare la composizione della microflora intestinale e il metabolismo cellulare. L'azione sul metabolismo cellulare è esercitata modulando l'attività di recettori nucleari, fattori di trascrizione ed enzimi. Fra questi i più interessanti sono i recettori PPAR, che hanno un ruolo chiave nella regolazione del metabolismo, attivano il catabolismo e inibiscono l'infiammazione e fattori di trascrizione come NF-kB, che promuovono i processi infiammatori (67-69).

Su queste basi, si può proporre un intervento nutrizionale complementare, e non sostitutivo, che possa essere associato alla terapia farmacologica. A differenza di studi precedenti, basati su singoli fattori dietetici (gli omega-3 EPA e DHA, la vitamina D, l'acido lipoico) o su una semplice dieta, l'intervento nutrizionale dovrebbe essere basato su una combinazione fra dieta e integratori dietetici. Molto importanti sono ovviamente anche la restrizione calorica, l'esercizio fisico e l'esposizione alla luce solare. L'efficacia di un intervento nutrizionale nella SM e nelle altre malattie croniche infiammatorie deve essere ancora accertata. Per questo motivo devono essere evitate diete fai da te, che non vengano applicate sotto controllo medico.



Due studi clinici sono attualmente in corso a Matera (Ospedale Madonna delle Grazie) e a Monza (Ospedale San Gerardo), utilizzando una dieta disegnata dal nutrizionista Dr. Michele Ettore (Statte, Taranto) (Tabella I). L'intervento nutrizionale si basa su una dieta ipocalorica di stile mediterraneo di circa 1700 kcal/giorno, povera di grassi animali e ricca di fibre, distribuita in cinque pasti, basata sul consumo di pesce, verdure, legumi e frutta (fresca e secca), probiotici, olio di oliva, soia e tè nero. Nei primi mesi la dieta è integrata con vitamine (compresa la vitamina D), oligoelementi, polifenoli e olio di pesce, in grado di attivare il catabolismo e di bloccare i processi infiammatori. Sono da evitare o limitare: carni rosse, grassi animali, bevande zuccherate, frittture, alimenti con acidi grassi idrogenati, merendine, condimenti troppo elaborati, cibi troppo salati. Come già detto, il sale da cucina favorisce l'aumento delle cellule Th17 che sono collegate con i processi infiammatori e autoimmuni (70). L'intervento nutrizionale mirato dovrebbe essere associato, nei limiti del possibile, all'esercizio fisico. Le linee guida per la dieta, riportate nella tabella che segue, sono solo indicative. La suddivisione in cinque pasti giornalieri, talvolta difficilmente applicabile nei giorni lavorativi, non è obbligatoria. Importante è la scelta degli alimenti. L'intervento nutrizionale va concordato con il nutrizionista e il neurologo.

Ringraziamenti

Gli studi sono condotti con i contributi 2007/R/15 e 2010/R/35 della Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM) a Paolo Riccio. Gli integratori alimentari utilizzati negli studi clinici sono stati forniti dalla Ditta OTI, Officine Terapie Innovative srl, via Tiburtina Valeria, km 69,300 – 67061 Carsoli (AQ) [www.otiomeopatici.com].

LINEE GUIDA PER LA DIETA (da personalizzare con un nutrizionista)

COLAZIONE (ad es. ore 07:30-08:00)

Latte scremato (250 ml); oppure yogurt magro con probiotici (250 ml); o thè leggero (300 ml)
Fette biscottate, 30 g, oppure biscotti secchi comuni. È consentita la marmellata di frutta.
Aggiungere al latte o allo yogurt crusca d'avena o di grano, con fiocchi di miglio e quinoa, riso integrale, quinoa soffiati, e orzo flakes.

SPUNTINO mezza mattinata (ad es. ore 10:30-11:00)

Frutta fresca di stagione (o spremuta di arance senza zuccheri aggiunti) (200 g); oppure latte di soia (250 ml); oppure yogurt magro (120 g); oppure un gelato (circa 120 g).

PRANZO (ad es. ore 13:30-14:00)

Insalata Mista (insalata verde, pomodori, carote, olive, sedano, finocchi ecc.) oppure ortaggi di contorno (melanzane, zucchine, peperoni, ecc...) circa 250 g

Pasta o riso (60 g) conditi con sugo di pomodoro fresco o olio extra-vergine di oliva crudo o mescolati con verdure a piacere

oppure legumi a zuppa o minestra senza pasta (100 g)

Carni bianche (pollo, coniglio, tacchino, 2 volte a settimana) (150 g)

Oppure altre carni (vitello, maiale magro) una volta alla settimana;

meglio pesce (tutti i tipi) oppure polpo, seppie, calamari (lessi, al forno o arrosto) (ca. 4x/settim.)

Pane comune o panino (30 g); oppure fette biscottate, grissini, crackers (40 g); oppure patate lesse o arrosto (150 g).

Olio di oliva crudo extra vergine (due cucchiaini da tavola da consumare sui piatti a disposizione nel menu sia come primi che secondi piatti così come nei contorni) (20 g)

Frutta fresca di stagione (250 g)

MERENDA pomeridiana (ad es. ore 16:30-17:00)

Pane comune o panino (25 g); oppure fette biscottate, grissini, crackers (30 g). Pane o friselle col pomodoro; oppure pane con prosciutto crudo o cotto, bresaola (50 g); oppure formaggio, philadelphia, mozzarella (70 g); oppure thè leggero (300 ml) e biscotti secchi comuni (25 g); oppure latte di soia (250 ml); oppure gelato (120 g circa); oppure un uovo sodo o alla coque; oppure spremuta d'arancia senza zuccheri aggiunti (200-250 ml)

CENA (ad es. ore 19:30-20:00)

Verdure (anche come passato o minestra) (250 g o più); oppure funghi, pomodori, ortaggi in genere; oppure Brodo vegetale con parmigiano q.b.; oppure pasta o riso (50 g); oppure patate lesse o arrosto (300 g)

Pane comune o panino (60 g) oppure fette biscottate, grissini, crackers (50 g)

Formaggio fresco molle (mozzarella, yocca, philadelphia, ricotta vaccina, ecc...) (90 g);

oppure affettato magro (80 g); oppure salmone, tonno, e pesce in genere (100 g); oppure un uovo sodo, alla coque o in camicia; oppure una pizza margherita come piatto unico senza secondo;

oppure zuppa di pesce o cozze al vapore (120 g); oppure legumi a zuppa o passati (70-80 g);

Olio di oliva extra vergine crudo (un cucchiaino, circa 10 g)

Frutta fresca di stagione (250 g); oppure frutta secca (100 g)

NOTE AGGIUNTIVE

Preferire pasta e pane integrali. La pasta va presa come mezzeporzioni, eventualmente da integrare con verdura a volontà (pasta e rape, pasta e fagiolini, pasta e piselli, pasta e bietole, pasta e zucchine o melanzane, pasta e passato di verdure ecc., ma anche fave e cicorie, pane o frise al pomodoro).

Eventualmente un bicchiere di vino rosso leggero a pasto (125 ml). Le frittture sono da assumere di rado. Consumare poco zucchero e poco sale. Preferire la panna vegetale alla panna del latte. Evitare il latte intero, dolciumi vari, condimenti elaborati, gli alcolici. In caso di appetito al di fuori dei pasti, bere succhi di frutta e mangiare verdura fresca a volontà.

La dieta va associata ad attività fisica anche moderata, se necessario in presenza di un personal trainer o nell'ambito di un programma di riabilitazione. Se non vi sono impedimenti o limitazioni, andare a passeggio almeno per circa 20-30 min. anche due volte al giorno.



Riferimenti

1. Compston A, Coles A. *Mult. Scler. Lancet* 2008; 372:1502-1517.
2. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol.* 2007; 17: 210-218.
3. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nature Immunol.* 2007; 8: 913-919.
4. WHO and Multiple Sclerosis International Federation Atlas: multiple sclerosis resources in the world 2008; World Health Organisation, Geneva. Atlas_MS_WEB.
5. Payne A. Nutrition and diet in the clinical management of multiple sclerosis. *J Human Nutr. Dietetics* 2001; 14: 349-357.
6. Schwarz S, Leweling H. Multiple sclerosis and nutrition. *Mult. Scler.* 2005; 11: 24-32.
7. Farinotti M, Simi S, Di Pietrantonj C et al. Dietary interventions for multiple sclerosis. *Cochrane Database Systematic Rev.* 2007; 1. Art. No. CD004192. DOI:10.1002/14651858.CD004192. pub2.
8. Riccio P, Rossano R, Liuzzi GM. May diet and dietary supplements improve the wellness of multiple sclerosis patients? A molecular approach. *Autoimmune Dis.* 2011. 2010:249842. PMID: 21461338. Free PMC Article
9. Riccio P. The molecular basis of nutritional intervention in multiple sclerosis: a narrative review. *Complement. Ther. Med.* 2011; 19 (4):228-37.
10. Schwarz S, Knorr C, Geiger H, Flache-necker P. Complementary and alternative medicine for multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2008; 14: 1113-1119.
11. Leong EM, Semple SJ, Angley M, Siebert W, Petkov J, McKinnon RA. Complementary and alternative medicines and dietary interventions in multiple sclerosis: What is being used in South Australia and why? *Compl. Therapies Med.* 2009; 17: 216-223.
12. Desvergne B, Michalik L, Wahli W. Transcriptional Regulation of Metabolism. *Physiol. Rev.* 2006; 86: 465-514.
13. Wang K, Wan YJ. Nuclear receptors and inflammatory diseases. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 2008; 233: 496-506.
14. Bensinger SJ, Tontonoz P. Integration of metabolism and inflammation by lipid-activated nuclear receptors. *Nature* 2008; 454: 470-477.
15. Yan J, Greer JM. NF-kappa B, a potential therapeutic target for the treatment of multiple sclerosis. *CNS Neurol. Disorders Drug Targets* 2008; 7: 536-57.
16. Swank RL, Goodwin JW. Review of MS patient survival on a Swank low saturated fat diet. *Nutrition* 2003; 19: 161-165.
17. Riccio P. The proteins of the milk fat globule membrane in the balance. *Trends Food Sci. Technol.* 2004; 15: 458-461.
18. Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism and nutritional significance. *Nutrition Rev.* 1998; 56: 317-33.
19. Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A, Rémésy C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans: I. Review of 97 bioavailability studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 81 (Suppl): 230S-242S.
20. Boots AW, Haenen GR, Bast A. Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *Eur. J. Pharmacol.* 2008; 585: 325-337.
21. Min YD, Choi CH, Bark H, et al., Quercetin inhibits expression of inflammatory cytokines through attenuation of NF-kappaB and p38 MAPK in HMC-1 human mast cell line. *Inflamm. Res.* 2007; 56: 210-215.
22. Sternberg Z, Chadha K, Lieberman A, et al. Quercetin and interferon-beta modulate immune response(s) in peripheral blood mononuclear cells isolated from multiple sclerosis patients. *J. Neuroimmunol.* 2008; 205: 142-7.
23. Shakibaei M, Harikumar KB, Aggarwal BB. Resveratrol addiction: To die or not to die. *Mol. Nutr. & Food Res.* 2009; 53: 115-128.
24. Das S, Das DK. Anti-inflammatory responses of resveratrol. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2007; 6: 168-73.
25. Cheng G, Zhang X, Gao D, Jiang X, Dong W. Resveratrol inhibits MMP-9 expression by up-regulating PPAR alpha expression in an oxygen glucose deprivation-exposed neuron model. *Neurosci. Lett.* 2009; 451: 105-108.
26. Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *Int. J. Biochem. Cell Biology.* 2008; 41: 40-59.
27. Friedman M. Overview of antibacterial, antitoxin, antiviral, and antifungal activities of tea flavonoids and teas. *Mol. Nutr. & Food Res.* 2007; 51: 116-34.
28. Rietjens SJ, Bast A, Haenen GRMM. New Insights into Controversies on the Antioxidant Potential of the Olive Oil Antioxidant Hydroxytyrosol. *J. Agr. & Food Chem.* 2007; 55: 7609-7614.
29. Rao AV, Rao LG. Carotenoids and human health. *Pharmacol. Res.* 2007; 55: 207-216.
30. Castro SB, Junior CO, Alves CC, Dias AT, Alves LL, Mazzoccoli L, Mesquita FP, Figueiredo NS, Juliano MA, Castañon MC, Gameiro J, Almeida MV, Teixeira HC, Ferreira AP. Immunomodulatory effects and improved prognosis of experimental autoimmune encephalomyelitis after O-tetradecanoyl-genistein treatment. *Int Immunopharmacol.* 2012 Feb;12(2):465-70.
31. Liuzzi GM, Latronico T, Branà MT, Gramegna P, Coniglio MG, Rossano R, Larocca M, Riccio P. Structure-dependent inhibition of gelatinases by dietary antioxidants in rat astrocytes and sera of multiple sclerosis patients. *Neurochem Res.* 2011; 36(3):518-27.
32. Morini M, Roccatagliata L, Dell'Eva R, et al. Alpha-lipoic acid is effective in prevention and treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.* 2004; 148:146-153.
33. Salinthon S, Yadav V, Bourdette DN, Carr DW. Lipoic acid: a novel therapeutic approach for multiple sclerosis and other chronic inflammatory diseases of the CNS. *Endocr. Metabolic Immune Disorders Drug Targets.* 2008; 8:132-142.
34. Novelli EL, Santos PP, Assalin HB, et al. N-acetylcysteine in high-sucrose diet-induced obesity: Energy expenditure and metabolic shifting for cardiac health. *Pharmacol. Res.* 2009; 59: 74-79.
35. Mastronardi FG, Min W, Wang H, et al. Attenuation of experimental autoimmune encephalomyelitis and non-immune demyelination by IFN-beta plus vitamin B12: treatment to modify notch-1/sonic hedgehog balance. *J.*



- Immunol. 2004; 172: 6418-6426.
36. Penberthy WT, Tsunoda I. The importance of NAD in multiple sclerosis. *Curr. Pharmaceut. Design.* 2009; 15: 64-99.
37. Boosalis MG. The Role of Selenium in Chronic Disease. *Nutr. Clin. Practice.* 2008; 23:152-160.
38. Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *J. Neurology.* 2009; 256: 1468-1479.
39. Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Hupperts R. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J. Neuroimmunol.* 2008; 194: 7-17.
40. Schmitz G, Ecker J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Progr. Lipid Res.* 2008; 47: 147-155.
41. Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T. Modulation of inflammation in brain: a matter of fat. *J. Neurochem.* 2007; 101: 577-599.
42. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am. J. Clin. Nutrition.* 2006; 83(6 Suppl), 1505S-1519S.
43. Latronico T, Liuzzi GM, Rossano R, Fasano A, Riccio P. Inhibitory Effect of Polyunsaturated Fatty Acids on MMP-9 Release from Microglial Cells – Implications for Complementary Multiple Sclerosis Treatment. *Neurochem. Res.* 2007; 32: 2184-2193.
44. Liuzzi GM, Latronico T, Fasano A, Carlone G, Riccio P. Interferon-beta inhibits the expression of metalloproteinases in rat glial cell cultures: implications for multiple sclerosis pathogenesis and treatment. *Mult. Scler.* 2004; 10: 290-297.
45. Mehta LR, Dworkin RH, Schwid SR. Polyunsaturated fatty acids and their potential therapeutic role in multiple sclerosis. *Nature Clin. Practice Neurol.* 2009; 5: 82-92.
46. Shinto L, Marracci G, Baldauf-Wagner S, et al. Omega-3 fatty acid supplementation decreases matrix metalloproteinase-9 production in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Prostaglandins Leukotrienes & Essential Fatty Acids.* 2009; 80: 131-136.
47. Weinstock-Guttman B, Baier M, Park Y, et al. Low fat dietary intervention with omega-3 fatty acid supplementation in multiple sclerosis patients. *Prostaglandins Leukotrienes & Essential Fatty Acids.* 2005; 73: 397-404.
48. Coluccia A, Borracci P, Renna G, et al. Developmental omega-3 supplementation improves motor skills in juvenile-adult rats. *International J. Dev. Neurosci.* 2009; 27: 599-605.
49. Piccio L, Stark JL, Cross AH. Chronic calorie restriction attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Leukocyte Biol.* 2008; 84: 940-948.
50. Fontán-Lozano A, López-Lluch G, Delgado-García JM, Navas P, Carrión AM. Molecular bases of caloric restriction regulation of neuronal synaptic plasticity. *Mol. Neurobiol.* 2008; 38: 167-177.
51. Nath N, Khan M, Rattan R, et al. Loss of AMPK exacerbates experimental autoimmune encephalomyelitis disease severity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 386:16-20.
52. Nath N, Khan M, Paintlia MK, Hoda MN, Giri S. Metformin attenuated the autoimmune disease of the central nervous system in animal models of multiple sclerosis. *J. Immunol.* 2009; 182: 8005-8014.
53. Narkar VA, Downes M, Yu RT et al. AMPK and PPARdelta agonists are exercise mimetics. *Cell.* 2008; 134: 405-415.
54. Yasari S, Wang D, Prud'homme D, Jankowski M, Gutkowska J, Lavoie JM. Exercise training decreases plasma leptin levels and the expression of hepatic leptin receptor- α , β , and γ in rats. *Mol. Cell. Biochem.* 2009; 324: 13-20.
55. Reed JL, De Souza MJ, Williams NI. Effects of exercise combined with caloric restriction on inflammatory cytokines. *Appl. Physiol. Nutr. Metabol.* 2010; 35: 573-82.
56. Reichelt KL, Jensen D. IgA antibodies against gliadin and gluten in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 2004; 110: 239-241.
57. Tilg H, Moschen AR, Kaser A. Obesity and the microbiota. *Gastroenterology.* 2009; 136: 1476-1483.
58. Veldhoen M, Hirota K, Westendorf AM et al. The aryl hydrocarbon receptor links TH17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins. *Nature* 2008; 453:106-109.
59. Guarner F. Hygiene, microbial diversity and immune regulation. *Curr. Opinion Gastroenterology* 2007; 23: 667-672.
60. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr. Pharm. Design* 2009; 15:1546-1558.
61. Ochoa-Repáraz J, Mielcarz DW, Begum-Haque S, Kasper LH. Gut, bugs, and brain: Role of commensal bacteria in the control of central nervous system disease. *Ann. Neurol* 2011; 69:240-247.
62. Yokote H, Miyake S, Croxford JL, Oki S, Mizusawa H, Yamamura T. NKT Cell-Dependent Amelioration of a Mouse Model of Multiple Sclerosis by Altering Gut Flora. *Am. J. Pathol.* 2008; 173: 1714-1723.
63. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(33):14691-6.
64. Berer K, Mues M, Koutouros M, Rasbi ZA, Boziki M, Johner C, Wekerle H, Krishnamoorthy G. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature.* 2011; 479 (7374): 538-41.
65. Smaha L. Message from China. *Circulation* 2000; 102: e67-e68.
66. Galland L. Diet and inflammation (Invited Review). *Nutr. Clin. Practice.* 2010; 25:634-640.
67. Heneka MT, Landreth GE, Hüll M. Drug Insight: effects mediated by peroxisome proliferator-activated receptor- γ in CNS disorders. *Nature Re. Neurol.* 2007; 3: 496-504.
68. Bernardo A, Bianchi D, Magnaghi V, Minghetti L. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists promote differentiation and antioxidant defenses of oligodendrocyte progenitor cells. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2009; 68: 797-808.
69. Kapadia R, Yi J-H, Vemuganti R. Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists. *Front. Biosci.* 2009; 13: 1813-1826.
70. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, Kvakon H, Yosef N, Linker RA, Muller DN, Hafler DA. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature.* 2013; 496:518-22. doi: 10.1038/nature11868.