

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Dietistica

**Il ruolo della vitamina D nella Sclerosi Multipla:
una revisione della letteratura**

Tesi di Laurea in
Scienze Tecniche Dietetiche Applicate

Relatore:

Dott.ssa Luciana Andrini

Presentata da:

Alice Valli

I Sessione di Laurea

Anno Accademico 2022-2023

INDICE

Abstract.....pag.6

Capitolo 1: Introduzione alla Sclerosi Multipla e alla dietoterapia

1.1 Introduzione alla Sclerosi Multipla
definizione, eziologia e manifestazioni cliniche)pag. 7

1.2 Statistiche sulla prevalenza della Sclerosi Multipla, qualità della vita
dei pazienti affetti e trattamento.....pag. 10

1.3 Prevenzione e diagnosi della Sclerosi Multipla.....pag.12

1.4 Importanza della dietoterapia come parte integrante della gestione
della Sclerosi Multipla e obiettivi della dietoterapia nella Sclerosi Multipla:
ridurre l'infiammazione, migliorare la funzione immunitaria e la qualità di vita.....pag.14

1.5 Panoramica di alcuni approcci dietetici utilizzati nella Sclerosi Multipla:
dieta Swank, dieta ricca di omega-3 e dieta chetogenica.....pag.17

Capitolo 2: La vitamina D e la sua relazione con la Sclerosi Multipla

2.1 Descrizione della vitamina D, metabolismo e
funzioni chiave nel sistema immunitario.....pag.21

2.2 Livelli di vitamina D, fattori di rischio per lo sviluppo di un deficit
e manifestazioni di ipo e iper vitaminosi.....pag.25

2.3 Correlazione della vitamina D con l'insorgenza della Sclerosi Multipla
e revisione degli studi clinici che hanno indagato gli effetti
della supplementazione di vitamina D nei pazienti con Sclerosi Multipla.....pag.28

2.4 Alimenti ricchi di vitamina D: fonti animali e vegetali,
cibi fortificati e integratori.....pag.36

2.5 Esposizione al sole per la sintesi endogena di vitamina D, dosaggi raccomandati,
e considerazioni pratiche per l'implementazione della vitamina D.....pag.39

Capitolo 3: Conclusioni e implicazioni future

3.1 Riepilogo dei risultati ottenuti dagli studi sull'effetto della vitamina D
nella dietoterapia per la Sclerosi Multipla, limiti degli studi clinici
finora esaminati e possibili indicazioni per la ricerca futura.....pag.44

3.2 Esempi di schemi dietetici elaborati con supplementazione di vitamina D.....pag.49

Bibliografia.....pag.57

ABSTRACT

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia cronica demielinizzante ad eziologia autoimmune che colpisce il Sistema Nervoso Centrale.

Nonostante la sua eziopatogenesi non sia del tutto nota, numerosi studi avvalorano l'ipotesi che si tratti di una patologia multifattoriale, causata da una combinazione di fattori genetici, ambientali e immunologici. Tra i fattori ambientali predisponenti si riconosce, in particolare, la carenza di vitamina D, vitamina liposolubile sintetizzata principalmente a livello cutaneo per azione dei raggi UVB e derivante, seppur in minima parte, anche da fonti alimentari.

Alla luce del ruolo fondamentale che la vitamina D svolge a livello del sistema immunitario, è possibile tracciare una correlazione tra un deficit di quest'ultima e il decorso della patologia.

Scopo di questo elaborato è quindi analizzare una serie di studi significativi che hanno indagato il ruolo della vitamina D come supplemento in pazienti affetti da Sclerosi Multipla, evidenziandone risultati, limiti e sulla base di questi, ipotizzare possibili implementazioni per la ricerca futura.

Capitolo 1: Introduzione alla Sclerosi Multipla e alla dietoterapia

1.1 Sclerosi Multipla: definizione, eziologia e manifestazioni cliniche

La Sclerosi Multipla (SM), detta anche Sclerosi a Placche o Sclerosi Disseminata, è una malattia cronica demielinizzante ad eziologia autoimmune che colpisce il Sistema Nervoso Centrale (SNC)¹. Viene definita “demyelinizzante” in quanto caratterizzata dalla progressiva perdita di mielina, sostanza isolante a struttura lamellare che ricopre le fibre nervose del SNC, formando uno strato protettivo e regolando la velocità di trasmissione dell’impulso nervoso. Il processo di demielinizzazione determina la formazione di placche multifocali situate nella sostanza bianca del Sistema Nervoso Centrale, con particolare interessamento dei nervi ottici, delle aree paraventricolari, del tronco encefalico, del cervelletto e del midollo spinale.

A descrivere per la prima volta il quadro clinico della Sclerosi Multipla fu il neurologo francese Jean-Martin Charcot (1825-1893), che nel 1868 ne pubblicò una relazione dettagliata comprendente segni e sintomi e coniò il termine “Multipla” per indicare la natura delle molteplici lesioni presenti nel Sistema Nervoso Centrale dei pazienti affetti.

Nel corso del tempo numerosi scienziati hanno apportato un significativo contributo nell'approfondimento delle conoscenze relative alla malattia, al suo decorso e alle possibili opzioni terapeutiche. In particolare, sono state identificate diverse forme di Sclerosi Multipla, differenziabili tra di loro in base al decorso della malattia e per il modo in cui agiscono a livello neurologico; attualmente se ne riconoscono cinque sottotipi.

Nonostante l’eziopatogenesi della Sclerosi Multipla non sia ancora del tutto nota, i risultati degli studi condotti negli ultimi due decenni avvalorano l’ipotesi che si tratti di una patologia multifattoriale, causata da una combinazione di fattori genetici, ambientali e immunologici.

La Sclerosi Multipla non è considerata una malattia ereditaria in senso stretto; tuttavia, specifici geni sono stati associati ad un aumento della probabilità di sviluppare la patologia,

in particolare gli studi più rilevanti sono stati condotti rispetto al ruolo di alcuni aplotipi HLA di classe II.

Tra i fattori ambientali predisponenti si riconoscono invece una carenza di vitamina D, causata anche da un'insufficiente esposizione ai raggi solari delle popolazioni che vivono lontane dalle aree equatoriali. Ancora, diversi studi si sono focalizzati sul ruolo del fumo di sigaretta, dimostrando un rischio maggiore di sviluppare la Sclerosi Multipla tra i soggetti fumatori rispetto ai non-fumatori² o sull'obesità, una patologia caratterizzata da uno stato infiammatorio persistente. Di particolare interesse, infine, è la ricerca sul ruolo eziologico delle infezioni virali, nello specifico dei virus appartenenti alla famiglia degli HTLV (Human T-Lymphotropic Virus), gli Herpes virus, tra cui prevalentemente l'Epstein-Barr Virus (EBV), che avvalorano la cosiddetta "ipotesi igienica" secondo la quale i soggetti che durante l'infanzia non vengono a contatto con i virus sviluppano una risposta immunitaria aberrante alle infezioni contratte successivamente³. Tuttavia, occorre notare che l'ipotesi igienica è solo una delle teorie proposte per interpretare l'interazione tra ambiente, infezioni virali e sviluppo della Sclerosi Multipla, che rimane a tutti gli effetti una patologia ad eziologia multifattoriale.

Indipendentemente dalle cause scatenanti la malattia, la caratteristica fondamentale del meccanismo patogenetico è l'alterazione autoimmunitaria, i cui principali protagonisti sono i linfociti T autoreattivi e i macrofagi che, danneggiando il complesso mielina-assone, determinano il rallentamento della conduzione nervosa fino al blocco totale di quest'ultima. Sulla base della localizzazione delle lesioni nell'encefalo e/o nel midollo spinale è possibile individuare, sia all'esordio che nelle fasi evolutive della patologia, un'ampia varietà di segni e sintomi più o meno comuni; il quadro clinico della Sclerosi Multipla è infatti piuttosto variegato e può colpire diversi sistemi funzionali neurologici.

È frequente riscontrare, nei pazienti affetti, la presenza di disturbi visivi, tra cui neurite ottica, diplopia e nistagmo. Quest'ultimo in particolare, essendo secondario ad una lesione delle vie vestibolari, ha come conseguenza l'insorgenza di un altro sintomo: le vertigini.

Circa l'80% dei pazienti riferisce inoltre astenia e dolore, soprattutto durante il progredire della patologia. Un altro sintomo piuttosto comune è il deficit motorio, che si può presentare

sotto forma di spasticità (con prevalenza del 60%), paresi e, nei casi più gravi, il deficit può divenire totale assumendo la forma della plegia.

Solo nelle fasi successive della patologia possono insorgere disturbi vescicali e disturbi gastrointestinali, con ampie manifestazioni annoverabili tra incontinenza fecale e stipsi. Solo nelle forme più gravi, in cui le lesioni interessano la zona tronco-encefalica, è possibile riscontrare casi di disfagia, mentre sono ancora controverse le evidenze in merito alla relazione che intercorre tra Sclerosi Multipla ed emicrania. In ultima analisi, occorre sottolineare che le lesioni cerebrali possono indurre, nel 45-65% dei pazienti, l'insorgenza di importanti deficit cognitivi, tra cui deficit visuo-spaziali, della memoria, dell'attenzione e delle funzioni esecutive.

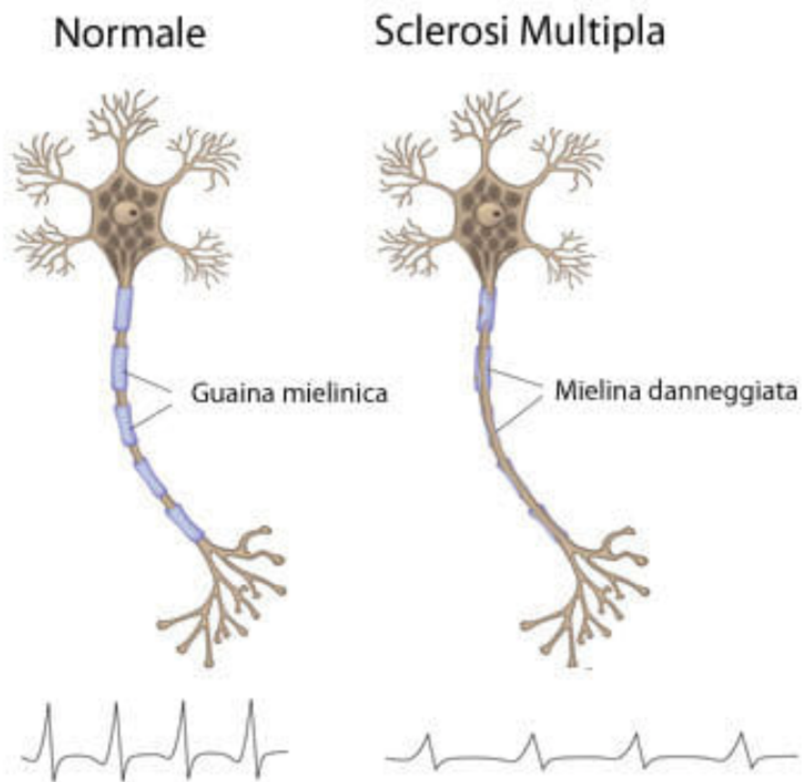


Immagine 1

1.2 Statistiche circa la prevalenza della SM e impatto sulla qualità della vita dei pazienti

“Atlas of Ms”, pubblicato dalla Federazione Internazionale Sclerosi Multipla (MSIF) e dall’OMS, rappresenta la fonte di dati più completa riguardo la distribuzione della Sclerosi Multipla a livello mondiale. I dati dell’ultima revisione del 2013 registrano, su 104 Paesi coinvolti nell’indagine (79% della popolazione mondiale), 2,3 milioni di persone affette da Sclerosi Multipla globalmente, di cui circa 68.000 in Italia⁴, con un’incidenza maggiore nella regione Sardegna, rendendo l’Italia un “Paese ad alto rischio”. I dati raccolti da MSIF stimano una prevalenza mediana globale di 33 casi ogni 100.000 abitanti, registrando inoltre una disparità nella distribuzione della patologia tra i due sessi: le donne, infatti, sembrerebbero doppiamente suscettibili allo sviluppo della Sclerosi Multipla rispetto agli uomini. Particolarmente interessanti risultano i dati riguardanti la distribuzione geografica della patologia, che sembrerebbe subire l’effetto del gradiente di latitudine, aumentando cioè all’aumentare della distanza dall’equatore. Registrando infatti come Paesi a più bassa prevalenza l’Asia Orientale e l’Africa Sub-Sahariana, e come Paesi con più alta prevalenza l’Europa Settentrionale e il Nord America, viene avvalorata l’ipotesi della stretta implicazione di carenza della vitamina D nello sviluppo della Sclerosi Multipla, essendo questa vitamina prodotta principalmente dai raggi solari, in particolare i raggi UVB. Le ricerche condotte sul fenomeno della migrazione, tuttavia, indicano che l’effetto del gradiente di latitudine sulla probabilità di sviluppare la patologia varia a seconda del luogo in cui le persone risiedono all’inizio della loro vita. In effetti, la migrazione da regioni ad alto rischio verso aree a basso rischio durante l’infanzia è associata a una ridotta probabilità di sviluppare la Sclerosi Multipla⁵.

Nel 2022 la rivista americana “Neurology” ha pubblicato uno studio riguardo la qualità di vita dei pazienti dopo la diagnosi di Sclerosi Multipla⁶. Oggetto dello studio sono stati circa 4.900 pazienti, di cui l’81% donne, entro tre anni e nell’arco di massimo ventisette anni dalla diagnosi di malattia. Attraverso la ricerca è stato possibile identificare alcune

caratteristiche particolarmente rilevanti associate ad una maggiore probabilità di avere una scarsa 'Health-Related Quality of Life' (HRQoL), sia fisica che mentale. Tra i pazienti appartenenti al gruppo-studio è stata registrata una bassa HRQoL fisica tra chi possedeva una o più delle seguenti caratteristiche: età più avanzata al momento della diagnosi, disabilità fisiche più gravi e *fatigue*; mentre un reddito annuale pari o inferiore a 50.000 dollari e un'istruzione di basso livello sono fattori predittivi di una minor HRQoL mentale. Alla luce del fatto che i fattori socioeconomici possono essere identificabili facilmente, questi dati sottolineano l'importanza nel fornire interventi precoci finalizzati ad aiutare le persone affette da Sclerosi Multipla ad avere una qualità di vita migliore.

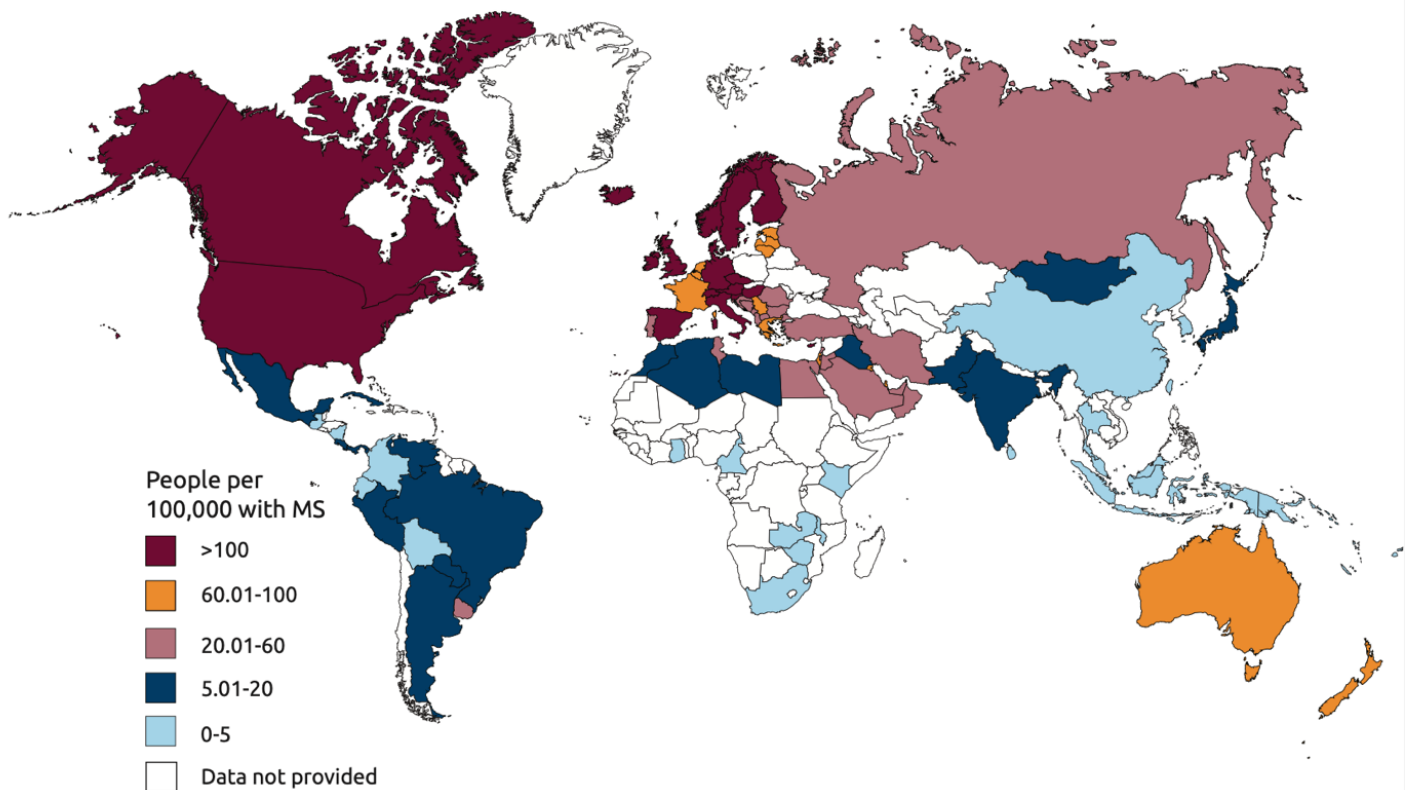


Immagine 2

1.3 Prevenzione, diagnosi e trattamento della Sclerosi Multipla

La prevenzione della Sclerosi Multipla è stato il tema centrale dell'ultimo congresso scientifico annuale FISM (Fondazione Italiana Sclerosi Multipla), tenutosi a Roma a giugno 2023. Gli interventi si sono infatti concentrati sulla ricerca relativa alla fase prodromica della Sclerosi Multipla, ovvero il periodo che precede la manifestazione clinica della malattia, durante il quale, tuttavia, possono già essere riscontrati dei segnali indicatori del rischio di un'evoluzione patologica.

Sono stati identificati una serie di sintomi facenti parte del prodromo tra cui: depressione, ansia, fatica, disturbi cognitivi, emicrania, disturbi intestinali e del sonno che, essendo piuttosto aspecifici, sottolineano l'importanza di individuare altri indicatori del rischio di malattia.

Uno studio⁷ condotto negli Stati Uniti ha messo a confronto un gruppo di giovani che avrebbero poi sviluppato la malattia con un gruppo di controllo, evidenziando come nel primo gruppo già sei anni prima dello sviluppo clinico della Sclerosi Multipla ci fosse un aumento significativo dei livelli di neurofilamenti. I neurofilamenti, strutture citoscheletriche che costituiscono l'architettura neurofibrillare di sostegno del neurone, sono stati infatti riconosciuti come marcatori biologici già nella fase prodromica della patologia.

Un ulteriore ambito in cui la ricerca ha chiaramente dimostrato l'influenza dell'ambiente sulle persone geneticamente predisposte nello scatenare la Sclerosi Multipla è quello della disbiosi intestinale, una condizione di squilibrio nella composizione e nella funzione del microbiota. Essendo la disbiosi intestinale anche il risultato di uno stile di vita scorretto, appare evidente che la prevenzione in questo campo passi attraverso uno stile di vita sano, comprendente quindi l'aderenza ad una dieta equilibrata, praticare esercizio fisico, non fumare e non abusare di alcolici, ricadendo quindi nell'ambito della prevenzione primaria. Dal momento che i sintomi, sia prodromici che già avanzati, possono essere molteplici, e poiché non esiste attualmente un esame specifico che permetta di diagnosticare la presenza

o meno della patologia, la formulazione della diagnosi di quest'ultima non è sempre di semplice attuazione. Tra le metodiche per poter effettuare la diagnosi di Sclerosi Multipla ritroviamo in primo luogo un accurato esame neurologico, successivamente la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), la rachicentesi per l'esame del liquido cerebrospinale e lo studio dei potenziali evocati cerebrali. Tutte le evidenze scientifiche, le indagini strumentali e gli esami di laboratorio vengono combinati dai *criteri diagnostici* per la Sclerosi Multipla. Nella pratica clinica sono attualmente utilizzati i criteri proposti da McDonald et al., la cui revisione del 2017 ha avuto come obiettivo quello di garantire una diagnosi più precoce. Così come non esiste un esame specifico per fare diagnosi della malattia, anche per il trattamento della Sclerosi Multipla non è stata trovata tutt'oggi una cura definitiva, tuttavia, negli ultimi anni sono state sviluppate diverse molecole in grado di ridurre l'incidenza e la severità delle recidive. Tra queste troviamo farmaci immunosoppressori e immunomodulatori, oltre al ruolo fondamentale che ricopre la riabilitazione neuro-motoria. Infine, esiste un altro tipo di trattamento, definito *terapia sintomatica*, il cui obiettivo fondamentale è quello di aiutare il paziente a gestire i singoli sintomi manifestati secondo un approccio interdisciplinare al fine di ottenere un miglioramento della qualità della vita.

1.4 Importanza della dietoterapia come parte integrante della gestione della Sclerosi Multipla e obiettivi della dietoterapia: ridurre l'infiammazione, migliorare la funzione immunitaria e la qualità di vita.

Dal momento che la Sclerosi Multipla si può presentare con manifestazioni differenti ma tutte accomunate dalla caratteristica di interferire negativamente con la qualità di vita di chi ne è affetto, intervenire su alcune abitudini quotidiane e necessarie come l'alimentazione può sicuramente stimolare un atteggiamento positivo rispetto alla propria condizione.

In linea di massima, gli obiettivi della dietoterapia nella Sclerosi Multipla includono l'introduzione di un'adeguata quantità di calorie e proteine allo scopo di preservare la massa muscolare e supportare il fabbisogno energetico dell'organismo al fine di scongiurare il rischio di malnutrizione, spesso causata da un'inappetenza determinata principalmente dall'assunzione di alcuni farmaci immunomodulanti (nausea ed emesi), oltre che da altri fattori. In aggiunta a questo, accorgimenti specifici e una dieta corretta per apporti e qualità degli alimenti, possono migliorare la funzione cognitiva, sostenere il benessere emotivo e favorire la gestione dei sintomi della malattia. Come precedentemente illustrato, infatti, la Sclerosi Multipla può essere accompagnata da una serie di sintomi interessanti l'apparato digerente e/o urinario, l'apparato muscolo-scheletrico e il sistema nervoso.

La principale causa dei disturbi intestinali nei pazienti affetti da Sclerosi Multipla è la demielinizzazione delle vie nervose responsabili dell'evacuazione, che può compromettere il corretto funzionamento dei muscoli addominali, oltre ad un'insufficiente assunzione di liquidi e fibre e una limitata capacità di deambulazione. Agendo su questi fattori è possibile migliorare le funzioni intestinali, introducendo un adeguato apporto di liquidi di circa due litri al giorno e 25-30 grammi di fibre secondo le Linee Guida LARN 2014.

La dietoterapia deve essere considerata come parte integrante del *management* della Sclerosi Multipla soprattutto per quanto riguarda la riduzione dello stato infiammatorio creatosi; i fattori dietetici e lo stile di vita possono infatti esacerbare o alleviare i sintomi della patologia, modulando lo stato infiammatorio della malattia sia nella forma recidivante-remittente, sia nella forma primaria-progressiva. Ciò si ottiene controllando sia

le vie metaboliche e infiammatorie cellulari, sia la composizione della flora batterica intestinale. Alterazioni del microbiota intestinale possono infatti essere coinvolte in alcune condizioni neurologiche e autoimmuni, in particolare nella Sclerosi Multipla, come è stato dimostrato in uno studio⁸ condotto nel 2016 in cui pazienti nelle fasi attive o di remissione della Sclerosi Multipla recidivante-remittente (RRMS) presentavano disbiosi microbica intestinale. Un altro studio⁹ simile condotto sulla popolazione infantile ha inoltre dimostrato un aumento dei livelli di batteri gram-negativi intestinali che potrebbero essere ricondotti e associati al processo di neurodegenerazione, avendo anche la capacità di compromettere l'integrità della barriera emato-encefalica, condizione fondamentale nella Sclerosi Multipla.

Dal punto di vista alimentare, difatti, ciò che aumenta l'infiammazione sono le diete ipercaloriche di tipo "occidentale", caratterizzate quindi da una prevalenza importante di sale, grassi animali, carni rosse, bevande zuccherate, cibi fritti, scarso contenuto di fibre e mancanza di esercizio fisico¹⁰. La persistenza di questo tipo di stile di vita stimola il metabolismo cellulare verso vie biosintetiche che includono molecole pro-infiammatorie, portando alla formazione di una flora batterica intestinale disbiotica, alterazione dell'immunità intestinale e infiammazione sistemica. Al contrario, l'esercizio fisico e diete a basso contenuto calorico basate su verdura, frutta, legumi, pesce, prebiotici e probiotici agiscono sui recettori nucleari e sugli enzimi che aumentano il metabolismo ossidativo, riducendo la sintesi di molecole pro-infiammatorie e ripristinando o mantenendo una flora batterica intestinale simbiotica e sana.

Conoscendo i meccanismi molecolari attraverso i quali i fattori dietetici e l'esercizio fisico influenzano lo stato infiammatorio nella Sclerosi Multipla, è verosimile aspettarsi che un intervento nutrizionale con cibi antinfiammatori possa alleviare i possibili effetti collaterali dei farmaci immunomodulatori e i sintomi della sindrome da affaticamento cronico, favorendo così il benessere dei pazienti e un aumento della qualità della vita.

Alla luce di questo, i componenti della dieta il cui consumo deve essere controllato per evitare l'aumento dei processi infiammatori nella Sclerosi Multipla sono gli acidi grassi saturi di origine animale, gli acidi grassi insaturi nella configurazione trans (acidi grassi

idrogenati), carni rosse e bevande zuccherate, così come in generale dovrebbero essere evitate diete ipercaloriche.

Una revisione sistematica e metanalisi di studi di intervento condotta nel 2014, fornisce evidenze circa il fatto che il modello dietetico della Dieta Mediterranea riduce l'infiammazione, il rischio di mortalità cardiovascolare e la sensibilità endoteliale¹¹, essendo basata sul consumo di olio extravergine di oliva, cereali integrali non raffinati, legumi, diversi tipi di verdure e frutta, latticini (come formaggio pecorino, ricotta, mozzarella e yogurt), pesce e prodotti ittici, con un basso consumo di grassi animali e carne. Uno studio longitudinale¹² pubblicato nel 2019 ha sottoposto 175 pazienti con Sclerosi Multipla ad un follow up di 5 anni, calcolando i cambiamenti trasversali e longitudinali del volume delle lesioni cerebrali, del volume cerebrale totale e del volume di materia bianca e grigia sulla base dell'età, dell'indice di massa corporea, del consumo alimentare, dell'esercizio fisico e del consumo di alcol. A 5 anni dall'inizio dello studio, i risultati hanno confermato che i fattori di rischio legati allo stile di vita, soprattutto una dieta scarsamente equilibrata e bilanciata, contribuiscono all'atrofia cerebrale centrale accelerata e ad un accumulo di lesioni nei pazienti con Sclerosi Multipla.

Adottare un regime dietetico adeguato apporterà anche un beneficio nel mantenere la salute ossea: la Sclerosi Multipla può infatti aumentare il rischio di osteoporosi e fragilità ossea, per cui una dieta ricca di calcio e vitamina D può contribuire a prevenire problemi scheletrici e migliorare la qualità dell'apparato scheletrico.

Infine, di fondamentale attenzione nella gestione della patologia, è anche la consistenza dei pasti, dal momento che la disfagia, ovvero la difficoltà nel deglutire cibi solidi o liquidi, è presente in circa il 34% delle persone affette da Sclerosi Multipla. Tale disturbo può comportare limitazioni sulle scelte alimentari per cui, nelle situazioni che lo richiedono e in collaborazione con medici e logopedisti, sarà opportuno modificare gli alimenti ad una consistenza semisolida-semiliquida al fine di garantire comunque la quantità di nutrimento necessaria e prevenire la malnutrizione.

1.5 Panoramica di alcuni approcci dietetici utilizzati nella Sclerosi Multipla: dieta Swank, dieta ricca di omega-3 e dieta chetogenica

1.5.1 Dieta Swank

Attualmente non esiste una dieta specifica o un regime alimentare comprovato attuabile nella Sclerosi Multipla; esistono tuttavia svariati approcci dietetici, più o meno validati, che sono stati studiati e adottati nel corso del tempo.

Uno di questi è la “Dieta Swank”, sviluppata dal primario di neurologia dell’Università dell’Oregon Roy Laver Swank. Secondo Swank, un regime alimentare ad alto contenuto di grassi avrebbe portato a lungo termine alla sintesi di colesterolo e di lipidi di deposito, provocando quindi una diminuzione della fluidità delle membrane e una possibile ostruzione dei capillari, nonché l’insorgenza o l’aumento dello stato infiammatorio.

Includendo quindi ben 149 pazienti affetti da Sclerosi Multipla in uno studio longitudinale¹³ e sottoponendoli ad una dieta particolarmente povera di acidi grassi saturi (meno di 20 grammi al giorno), Swank ebbe modo di studiare in maniera approfondita il ruolo degli acidi grassi saturi nella progressione della patologia, pubblicando i risultati del suo studio, intrapreso nel 1949, solo 34 anni dopo l’inizio di questo sulla rivista scientifica ‘The Lancet’. Dal momento che non tutti i pazienti riuscirono a seguire le indicazioni dietetiche imposte, Swank decise di dividere questi ultimi in due sottogruppi: i pazienti che seguirono in maniera scrupolosa la dieta, e per questo definiti ‘good dieters’ e i pazienti che invece non si attennero in maniera così minuziosa alle indicazioni, per questo definiti ‘bad dieters’. Fu grazie a questa suddivisione che Swank poté concludere che le condizioni fisiche e mentali di chi seguì la dieta (good dieters), manifestarono un deterioramento poco significativo; al contrario, chi non seguì la dieta sperimentò un significativo aumento del livello di disabilità. Andando ad analizzare la ‘dieta Swank’ nello specifico, è possibile notare una forte predilezione verso gli acidi grassi insaturi rispetto agli acidi grassi saturi, che dovrebbero invece essere limitati ad un massimo di 20 grammi al giorno. Dal sito internet della Swank MS Foundation è possibile risalire alle indicazioni dietetiche principali

che prevedono di: evitare i cibi processati contenenti grassi saturi e/o oli idrogenati, limitare il consumo di grassi insaturi a 20 grammi al giorno, evitare carne rossa per il primo anno, compreso il maiale, mentre dopo il primo anno è consentito consumare 85 grammi di carne rossa fino ad una volta alla settimana. Il pollame a carne bianca (senza pelle) e il pesce bianco sono consentiti, evitando però il pollame a carne scura e limitando il consumo di pesce grasso a 50 grammi al giorno. I prodotti caseari (latte e derivati) devono contenere meno dell'1% di grassi. È possibile utilizzare solo gli albumi d'uovo, senza tuorlo. Si consiglia inoltre di assumere ogni giorno 1 cucchiaino di olio di fegato di merluzzo (o capsule equivalenti) e un integratore multivitaminico e minerale. Vengono poi promossi pane, riso e pasta integrali, oltre che un'assunzione giornaliera di noci e semi in quanto ottime fonti di oli naturali ed energetiche; infine, frutta e verdura sono consentite in quantità illimitate.

Alla luce dei risultati ottenuti, è comunque importante sottolineare che la dieta Swank è stata oggetto di numerosi dibattiti e che la sua efficacia non è stata completamente confermata da sufficienti studi clinici controllati. Alcuni studi più recenti suggeriscono che una dieta a basso contenuto di grassi saturi potrebbe avere benefici sulla progressione della SM, in quanto un eccesso di questi è correlato ad una disbiosi del microbiota intestinale, disfunzione dell'immunità intestinale e infiammazione sistemica di basso grado, ma sono necessarie ulteriori ricerche per confermare tali risultati.

1.5.2 Dieta ricca di omega-3

Un ulteriore approccio dietetico ampiamente utilizzato è quello che prevede un'abbondante assunzione di acidi grassi polinsaturi (PUFA) omega-3 a discapito degli omega-6, rappresentando i primi una valida alternativa agli acidi grassi saturi di origine animale ed essendo caratterizzati da notevoli attività antiinfiammatorie, antitrombotiche e immunomodulatorie, quasi paragonabili a quelle delle statine¹⁴. Gli acidi grassi polinsaturi omega-6 sono essenziali per l'organismo in quanto componenti delle membrane cellulari

con un ruolo nelle vie di segnale cellulare e nella funzione delle cellule epiteliali. Essi hanno come capostipite l'acido linoleico da cui, solo in parte, deriva l'acido arachidonico (ARA), introdotto nell'organismo soprattutto con l'alimentazione (cibi di origine animale, carne rossa e derivati, oli vegetali). Il metabolismo degli acidi grassi regola il tasso di acido arachidonico disponibile nelle membrane cellulari per la formazione degli eicosanoidi pro-infiammatori prostaglandine-2, leucotrieni-4 e tromboxani-2. È questo il motivo per il quale gli acidi grassi polinsaturi omega-6, anche se indispensabili, non dovrebbero essere consumati in eccesso. La sintesi di questi eicosanoidi è favorita dall'insulina e inibita dai PUFA a catena lunga omega-3 EPA (acido eicosapentaenoico) e DHA (acido docosaesaenoico), che derivano dall'acido omega-3 linolenico. Sia il DHA che l'EPA sono contenuti nei pesci (pesce azzurro), nelle alghe marine, nelle noci e nei semi di lino, alimenti che, contenendo PUFA omega-3, inibiscono i processi infiammatori e la sintesi di acidi grassi e colesterolo, stimolando invece l'ossidazione degli acidi grassi. Sulla base di ciò, nelle malattie infiammatorie croniche come la Sclerosi Multipla, si pensa che gli acidi grassi essenziali omega-3 (EFA) e i PUFA omega-3 dovrebbero prevalere nella dieta rispetto agli acidi grassi omega-6. Il rapporto ottimale fra acidi grassi omega-6 e omega-3 indicato è di 4:1, tuttavia, la dieta di tipo occidentale non rispetta questa regola essendo caratterizzata da una sproporzione tra l'apporto di omega-6 troppo elevato e omega-3 troppo ridotto, causa quindi di infiammazione cronica e delle patologie ad essa correlate¹⁵. È interessante notare che il DHA è presente in alte concentrazioni nel cervello e i suoi livelli diminuiscono nei pazienti con Sclerosi Multipla. Inoltre, i PUFA omega-3 hanno ridotto significativamente i livelli di MMP-9 (metallo peptidasi 9, coinvolta nella degradazione della matrice extracellulare) in alcuni trial clinici, indicando che i PUFA n-3 possono rappresentare un buon trattamento complementare nel corso della Sclerosi Multipla¹⁶. Ancora, in uno studio australiano, è stato valutato l'introito di acidi grassi nei dodici mesi precedenti la diagnosi di Sclerosi Multipla, registrando che un maggior consumo di soli PUFA omega-3 si associava ad un minor rischio di una prima diagnosi clinica di demielinizzazione del Sistema Nervoso Centrale¹⁷. Gli oli di semi, come quelli di girasole, mais, soia e sesamo, contengono una maggiore quantità di acidi grassi omega-6 rispetto

agli acidi grassi omega-3; pertanto, il loro consumo dovrebbe essere ridotto nella Sclerosi Multipla, al fine di limitare la produzione di eicosanoidi pro-infiammatori. Tra gli oli vegetali, l'olio d'oliva dovrebbe essere preferito per le ottime qualità nutrizionali: il buon rapporto tra acidi grassi saturi e insaturi e la presenza dell'antiossidante idrossitirosole.

1.5.3 Dieta chetogenica

Come ultimo approccio dietetico impiegato nel trattamento della Sclerosi Multipla, è interessante analizzare gli studi compiuti riguardo alla dieta chetogenica, un particolare tipo di dieta che, attraverso l'assunzione di una quantità estremamente ridotta di carboidrati, induce la produzione di sostanze acide definite "corpi chetonici", utilizzate dal cervello come principale fonte di energia. La dieta chetogenica, nata inizialmente negli anni '20 come piano alimentare per il trattamento dell'epilessia, è stata infatti oggetto di numerosi studi nel corso degli anni, anche per quanto riguarda il trattamento di malattie infiammatorie e neurodegenerative. (fonte: Charlie Foundation). Nel 2022 la University of Virginia negli Stati Uniti ha condotto uno studio capitanato dal Dott. J. Nicholas Brenton su 65 pazienti affetti da Sclerosi Multipla recidiva-remittente, la forma più comune caratterizzata da fasi acute seguite da periodi di remissione senza sintomi o con sintomi lievi. Il campione di pazienti in esame è stato quindi invitato a seguire una dieta chetogenica per sei mesi, caratterizzata da due o tre pasti ricchi di proteine, quattro cucchiaini di grassi e una soglia massima di consumo di carboidrati di 20 grammi al giorno. Monitorando nel tempo lo stato di chetosi attraverso l'analisi delle urine e misurando il grado di disabilità e qualità della vita mediante test specifici, è stato possibile concludere che l'83% dei pazienti partecipanti aveva correttamente aderito alla dieta, registrando benefici sia in termini di riduzione del peso, sia della sintomatologia e delle implicazioni associate alla patologia, con miglioramento della salute fisica, riduzione dell'affaticamento e dei punteggi di pressione e abbassamento significativo dei livelli di leptina nel sangue, marcatore di infiammazione. Tuttavia, è doveroso sottolineare che lo studio presenta alcune limitazioni,

come l'assenza di un gruppo di controllo non sottoposto allo stesso tipo di dieta e un numero limitato di partecipanti, perciò, sebbene i risultati preliminari suggeriscano che la dieta chetogenica potrebbe offrire benefici nel trattamento di questa patologia, sono più che necessarie ulteriori ricerche per valutare gli effetti a lungo termine della dieta chetogenica nella Sclerosi Multipla.

Capitolo 2: La vitamina D e la sua relazione con la Sclerosi Multipla

2.1 Descrizione della vitamina D, metabolismo e funzioni chiave nel sistema immunitario

Per “vitamina D” si intende un gruppo di pro-ormoni liposolubili di natura steroidea costituito da 5 diverse isoforme: D1, D2, D3, D4 e D5. Le due isoforme più rilevanti, dotate di attività biologica, sono l’ergocalciferolo o vitamina D2, derivante dall’irradiazione dello sterolo ergosterolo, contenuto in lieviti e piante, e il colecalciferolo o vitamina D3, principalmente sintetizzato a livello cutaneo per azione dei raggi UVB e derivante, seppur in minima parte, anche da fonti alimentari.

In seguito all’irraggiamento ultravioletto B a livello cutaneo del 7-deidrocolesterolo (provitamina D3), presente negli strati basale e spinoso dell’epidermide, viene prodotta pre-vitamina D, successivamente convertita in vitamina D3 tramite un processo di termoconversione.

Entrambi i precursori della vitamina D derivanti dalla sintesi cutanea e dalla quota assunta con gli alimenti, si legano nel plasma ad una specifica proteina di trasporto, la proteina legante la vitamina D (Vitamin D Binding Protein: VDBP o VBP), la quale veicola la vitamina D al fegato dove viene inizialmente idrossilata dall’enzima 25 idrossilasi per formare la 25-idrossivitamina D [25(OH)D] o calcifediolo (emivita 12-18 giorni), rappresentante il principale metabolita circolante della vitamina D e le cui concentrazioni sieriche rappresentano l’indice biochimico più attendibile circa lo stato di replezione vitaminica. Successivamente la [25(OH)D] subisce una seconda idrossilazione a livello renale in 24,25-diidrossicolecalciferolo [24,25(OH)D], una forma inattiva e in 1,25-diidrossivitamina D [1,25(OH)₂D] o calcitriolo, la forma ormonale attiva della vitamina D (emivita 4-6 ore). Quest’ultima idrossilazione avviene ad opera dell’enzima 25(OH)-1 α -idrossilasi, la cui azione viene stimolata dal paratormone (PTH) e da uno stato di ipofosforemia e inibita invece dal calcio e dal risultato della reazione enzimatica stessa: [1,25(OH)₂D]. Il calcitriolo esercita la sua azione legandosi al recettore della vitamina D

(Vitamin D Receptor: VDR) attivando o inibendo l'espressione di determinati geni all'interno del DNA presente nel nucleo cellulare.

In particolare, tra gli effetti biologici, i primi ad essere stati scoperti e pertanto definiti "classici" sono quelli riguardanti il metabolismo osseo e l'omeostasi di calcio e fosfato. La vitamina D determina infatti l'aumento del riassorbimento del calcio a livello renale e il riassorbimento di fosforo a livello degli enterociti, regolando inoltre l'omeostasi fosfo-calcica a vari livelli in azione sinergicamente con il PTH, ormone ipocalcemiizzante prodotto dalle paratiroidi.

Oltre all'azione sul metabolismo osseo, il fatto che negli ultimi anni i VDR siano stati ritrovati praticamente in quasi tutti i tipi cellulari giustifica le molteplici azioni della vitamina D su numerosi differenti tessuti, azioni alle quali ci si riferisce di conseguenza come "extra-scheletriche" o "non classiche". Si è sottolineato infatti il coinvolgimento della vitamina D nei processi di differenziazione cellulare, nelle malattie cardiovascolari, nelle neoplasie, nelle funzioni neuromuscolari e nei processi di inibizione e regolazione del sistema immunitario alla luce del fatto che tessuti extrascheletrici quali prostata, mammella, colon, sistema nervoso centrale e cellule del sistema immunitario esprimono sia il recettore per la vitamina D (VDR), sia l'enzima 1α -idrossilasi, in modo che l'[1,25(OH)₂D] che ne deriva sia in grado di svolgere e un'azione autocrina e un'azione paracrina.

La comprensione del ruolo della vitamina D nella regolazione delle risposte immunitarie è dovuta alla scoperta dell'espressione ubiquitaria del recettore della vitamina D (VDR) in una vasta gamma di cellule del sistema immunitario, tra cui i linfociti T attivati CD4 e CD8, i linfociti B, i neutrofili, le cellule presentanti l'antigene (APC) e i macrofagi¹⁸.

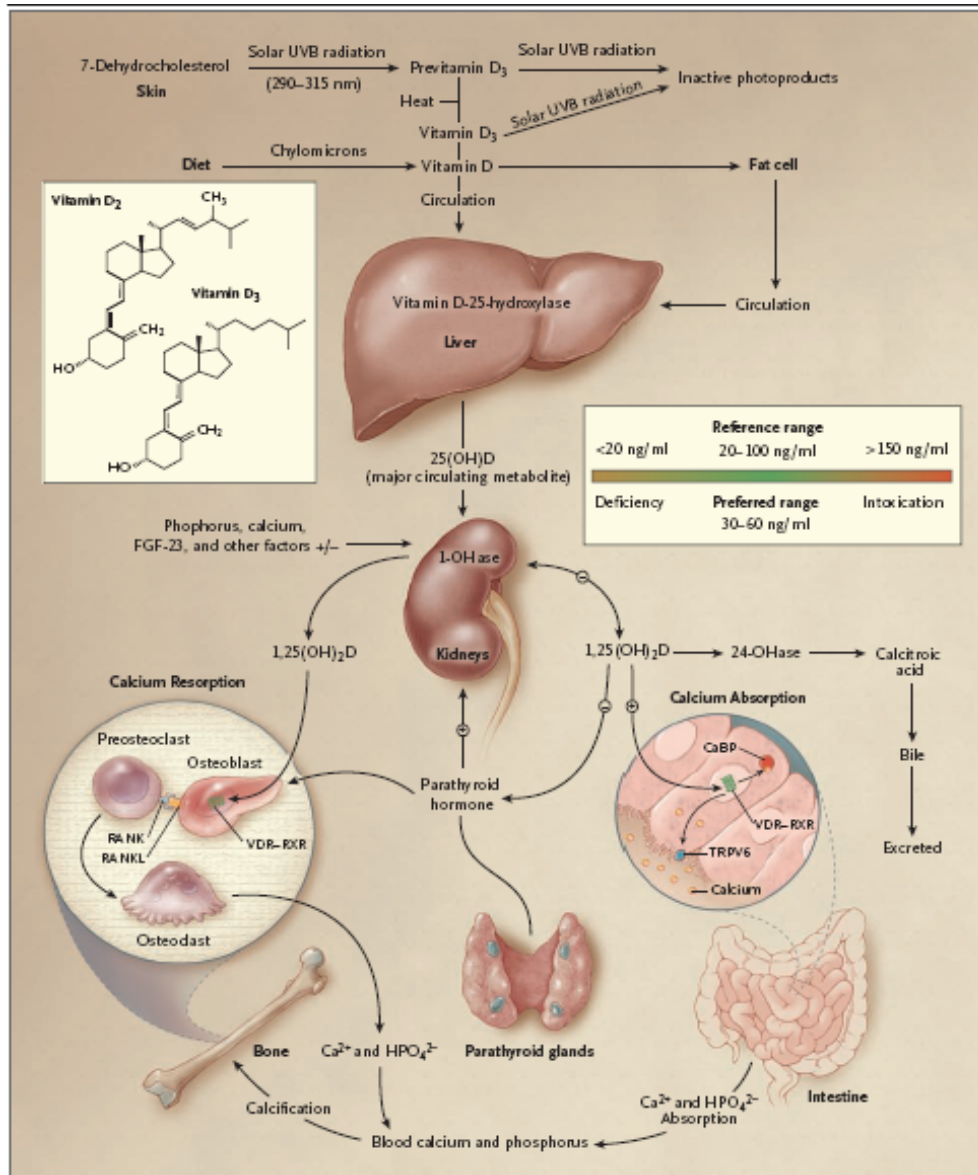


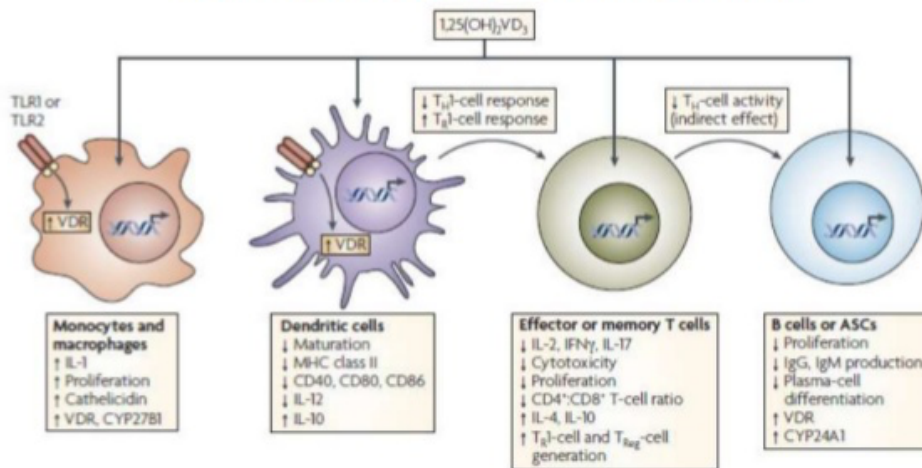
Immagine 3

Produzione e metabolismo della vitamina D

La [1,25(OH)₂D] agisce sul sistema immunitario e, nello specifico, sulle funzioni dei linfociti T, aiutando a regolare il bilancio tra i linfociti T helper (Th1 e Th2) e contribuendo quindi ad evitare risposte autoimmuni indesiderate; ancora, influenza il fenotipo delle cellule presentanti l'antigene (Antigen-Presenting Cell) come i dendriti e i macrofagi,

aiutando così a iniziare una risposta immunitaria più efficace. Nell'immunità innata, la vitamina D media l'attivazione di una sottoclasse dei recettori di riconoscimento dei PAMPs (profili molecolari dei microbi): i TRL (Toll Like Receptor) e la risposta antibatterica del sistema immunitario innato, inducendo la produzione di catelicidina, un peptide che, oltre ad avere proprietà antimicrobiche, stimola l'aumento delle citochine IL-6, IL-10 e IL-18 e induce la chemiotassi di neutrofili, monociti e cellule T nella cute, promuovendo la proliferazione e la migrazione cheratinocitaria, fungendo dunque da ponte tra immunità innata e acquisita. La catelicidina è inoltre in grado di distruggere il *Mycobacterium Tuberculosis*¹⁹ ed altri agenti infettivi, da cui derivano infatti la storica importanza dell'esposizione alla luce solare per la terapia della tubercolosi ma anche le più recenti correlazioni tra status vitaminico D ed altre infezioni batteriche e virali come la bronchiolite. Ancora, la [1,25(OH)₂D] svolge la sua azione nell'immunità acquisita sopprimendo la proliferazione e la produzione delle immunoglobuline, ritardando la

Vitamina D e sistema immunitario



Miller J, Gallo RL. Vitamin D and innate immunity, *Dermatol. Therapy*, 2010; 23:13-22

Immagine 4

differenziazione dei precursori B in plasmacellule e inibendo la proliferazione dei linfociti T helper1 (Th1), capaci di produrre interferone e IL-2 e di attivare i macrofagi. Riassumendo, i ruoli che la vitamina D ricopre all'interno del sistema immunitario sono molteplici, contribuendo a mantenere l'equilibrio tra risposte immunitarie pro-infiammatorie e antinfiammatorie per garantire una risposta immunitaria efficace e mantenere un buon livello di salute generale

2.2 Livelli di vitamina D, fattori di rischio per lo sviluppo di un deficit e manifestazioni di ipo e iper vitaminosi D

In letteratura sono stati proposti diversi cut-off per quanto riguarda la definizione di “deficit di vitamina D” in base ai livelli di $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ circolanti. In quanto livelli $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ inferiori a 10 ng/mL sono associati ad un'aumentata prevalenza di rachitismo, sono numerose le posizioni che ritengono questo parametro come valore soglia per dichiarare un deficit “grave” di vitamina D. Si tende invece a definire l'insufficienza “moderata” in presenza di livelli sierici di vitamina D compresi tra 10 ng/mL e 20 ng/mL. Infine, si parla di insufficienza “lieve” per valori compresi tra 20 ng/mL e 30 ng/mL. Più unanime è invece la posizione della comunità scientifica riguardo ai valori massimi di $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$, definendo uno stato di “eccesso” per valori superiori a 100 ng/mL e uno stato di “intossicazione” da vitamina D per valori ematici superiori a 150 ng/mL. Una condizione di intossicazione, che potrebbe comportare ipercalcemia e problemi a livello osseo, è comunque difficilmente raggiungibile considerando che sarebbe necessario assumere almeno 40000 UI (Unità Internazionali) di vitamina D tutti i giorni per un periodo di tempo prolungato.

Il deficit di vitamina D o ipovitaminosi è un problema sanitario globale e uno status estremamente diffuso nel mondo, sia nei paesi sviluppati che nei paesi in via di sviluppo e, soprattutto, nella popolazione anziana.

Numerosi sono i fattori di rischio per un deficit di vitamina D, primo tra tutti una produzione cutanea compromessa di colecalciferolo, fattore di rischio imputabile a varie cause quali l'età, il pigmento cutaneo, l'inquinamento atmosferico e, in generale, latitudini superiori a 35-37° N. Con l'avanzare dell'età, infatti, pare che la capacità della cute di sintetizzare vitamina D diminuisca notevolmente a causa della riduzione dei livelli di 7-deidrocolesterolo; si calcola infatti che la capacità cutanea di produrre vitamina D in una persona con età maggiore di 65 anni sia pari a circa il 25-30% di quella di una persona di 20-30 anni esposta alla stessa quantità di luce²⁰, condizione ulteriormente peggiorata dalla minore esposizione alla luce dovuta all'isolamento sociale e all'ipomobilità.

Un altro fattore correlato all'età è la riduzione della funzione renale, la quale, comportando una riduzione dell'enzima 25(OH)1- α -idrossilasi, provoca una ridotta conversione del calcifediolo nella forma attiva [1,25(OH)₂D]. Una maggior presenza di pigmento cutaneo è similmente responsabile di ipovitaminosi in quanto la melanina, schermendo la cute dai raggi UVB, riduce anche la produzione di vitamina D.

Per quanto riguarda la latitudine, la più alta prevalenza di carenza di vitamina D è stata osservata nei paesi del centro e del sud Europa, confermando la sua implicazione nella produzione della vitamina D attraverso i livelli mondiali della vitamina stessa, che risultano inversamente correlati alla latitudine ma direttamente correlati all'altitudine²¹. Non sorprende quindi il rapporto tra l'aumento della latitudine e l'aumento dell'incidenza di numerose malattie, soprattutto di natura autoimmune, come la Sclerosi Multipla.

Ciò che non influisce sulla capacità della pelle di sintetizzare la vitamina D ma contribuisce comunque da una diminuzione della sua disponibilità è invece una condizione di obesità²². La vitamina D è, infatti, liposolubile e viene assorbita a livello duodenale e digiunale e successivamente distribuita attraverso la circolazione linfatica quasi totalmente al tessuto adiposo da cui viene poi rilasciata in piccole quantità. Una maggiore massa adiposa "sequestra" quindi la vitamina D, modificandone il suo rilascio in circolo, chiarendo quindi il motivo per cui la carenza di vitamina D risulta più elevata nei soggetti obesi; tesi supportata anche da studi che hanno dimostrato un'associazione inversa tra Body Mass Index (BMI) e livelli sierici di [1,25(OH)₂D]²³.

Tra le cause di carenza di vitamina D ci sono anche una ridotta biodisponibilità per ridotto assorbimento di vitamina D, ciò potrebbe essere collegato a numerose patologie che causano malassorbimento quali Morbo di Crohn, celiachia, fibrosi cistica e interventi chirurgici di by-pass intestinali. Infine, anche alcuni farmaci antiepilettici, glucocorticoidi, barbiturici e rifampicina possono contribuire ad un deficit di vitamina D, promuovendo un aumentato catabolismo di [25(OH)D] e [1,25(OH)₂D] in acido calcitroico inattivo.

| Stato di: | ng/mL | Nmol/L |
|------------------------|-------|--------|
| Insufficienza grave | <10 | <25 |
| Insufficienza moderata | 10-20 | 25-50 |
| Insufficienza lieve | 20-30 | 50-75 |
| Eccesso | >100 | >250 |
| Intossicazione | >150 | >375 |

Tabella 1

conversione ng/ml in Nmol/l: ng/ml x 2.496

I principali sintomi di un deficit di vitamina D o ipovitaminosi sono debolezza, astenia, crampi muscolari e dolori ossei e articolari, spesso descritti come dolori diffusi e costanti. Sintomi più gravi come deformità scheletriche (rachitismo nei bambini e osteomalacia negli adulti) sono il risultato di una carenza prolungata, manifestabile anche con problemi dentali, perdita di densità ossea o problemi gastrointestinali come dolori addominali, stitichezza o diarrea. In alcuni individui l'ipovitaminosi può essere asintomatica o manifestarsi con sintomi particolarmente lievi, per cui è fondamentale eseguire periodicamente esami del

sangue per indagare un'eventuale carenza e, se necessario, intraprendere un trattamento sulla modifica della dieta o di assunzione di supplementi.

La condizione contraria, ovvero l'ipervitaminosi di vitamina D, generalmente causata da un'eccessiva assunzione di vitamina D attraverso integratori senza supervisione medica, è relativamente rara. I sintomi possono variare in base alla gravità della condizione e possono includere: nausea e vomito, diminuzione dell'appetito, aumento della minzione e della sete così come della pressione sanguigna e infine, nei casi in cui la condizione persista da molto tempo, potrebbero insorgere anche problemi cardiaci.

2.3 Correlazione della vitamina D con l'insorgenza della Sclerosi Multipla e revisione degli studi clinici che hanno indagato gli effetti della supplementazione di vitamina D nei pazienti con Sclerosi Multipla

Esistono potenzialmente molteplici meccanismi attraverso i quali la vitamina D influenza la Sclerosi Multipla, prima o dopo l'attivazione della malattia. Gli effetti immunologici generali di questa vitamina, precedentemente elencati, sono attualmente i più noti e sono probabilmente coinvolti nel periodo infiammatorio della malattia, ma altri meccanismi neurologici centrali potrebbero anche esercitare degli effetti in parallelo. In particolare, il deficit di vitamina D può influenzare il decorso in diverse maniere: dato il ruolo fondamentale che la vitamina D svolge a livello del sistema immunitario, una carenza di quest'ultima può aumentare la suscettibilità a malattie autoimmuni come la Sclerosi Multipla. Il ruolo immunomodulante globale della vitamina D è stato infatti ampiamente attestato negli ultimi anni, coinvolgendo le diverse categorie di linfociti T e B, così come diverse citochine ed è verosimile che i meccanismi immunomodulatori esercitati dalla vitamina D intervengano nella patologia, come confermato da diversi studi nei quali l'integrazione con vitamina D in pazienti affetti da Sclerosi Multipla ha prodotto una serie di effetti benefici quali una stimolazione dei linfociti T regolatori e della citochina IL-10,

una riduzione dei linfociti Th17 pro-infiammatori e della citochina IL17, nonché un'attenuazione dell'immunoreattività delle cellule B.

Infine, dato il ruolo di protezione e di mantenimento dell'integrità della barriera emato-encefalica che la vitamina D svolge, è chiaro come un deficit di questa, e quindi una conseguente disfunzione della barriera, possa contribuire alle lesioni caratteristiche della Sclerosi Multipla. Dal momento, infatti, che diversi tipi cellulari presenti nel Sistema Nervoso come neuroni, astrociti, cellule della microglia e oligodendrociti presentano il recettore specifico per la vitamina D, è verosimile che essa possa manifestare ulteriori modalità d'azione di carattere neuroprotettivo, neutrofico e rimielinizzante a livello neurologico centrale. Alcuni studi sperimentali sono in effetti già stati riportati in questo ambito, dai quali sembra emergere una correlazione tra la degenerazione assonale e la presenza di vitamina D nei pazienti con Sclerosi Multipla. E' imprescindibile dover notare però che queste potenziali vie d'azione sono ancora ampiamente inesplorate, così come va sottolineata la complessità della relazione tra vitamina D e Sclerosi Multipla che rimane ancora non del tutto compresa e che, nonostante le evidenze di associazione tra il deficit della vitamina e la patologia, non è tutt'oggi chiaro se la carenza sia una causa diretta della malattia o una conseguenza della stessa, proprio perché le persone affette da Sclerosi Multipla possono avere una minore esposizione al sole a causa della malattia o dello stile di vita.

Scopo di questo paragrafo è di illustrare e analizzare una serie di studi significativi che hanno indagato il ruolo della vitamina D come supplemento in pazienti affetti da Sclerosi Multipla.

Già nel 1986 uno studio²⁴ ha confermato gli effetti positivi circa la supplementazione di colecalciferolo su un gruppo di giovani pazienti affetti da Sclerosi Multipla, i quali hanno mostrato un numero di ricadute minore della metà del numero previsto in seguito ad un'integrazione di 5000 UI di vitamina D al giorno sotto forma di olio di fegato di merluzzo. Più recentemente, la revisione sistematica "Efficacia della Supplementazione di Vitamina D nella Gestione della Sclerosi Multipla"²⁵ è stata condotta con lo scopo di valutare le evidenze provenienti da dieci studi clinici randomizzati riguardo l'efficacia clinica della

supplementazione di vitamina D rispetto al placebo nella gestione della malattia e dei sintomi delle persone affette da Sclerosi Multipla, misurati attraverso parametri quali: miglioramento del livello sierico di 25(OH)D, tassi di recidiva, stato di disabilità valutato attraverso i punteggi della Scala di Valutazione della Disabilità Espansa (EDSS), profilo delle citochine, qualità della vita, mobilità, carico di lesioni T2 e nuove lesioni T2 o T, sicurezza ed effetti avversi. Le dimensioni degli studi variavano da 40 a 94 persone affette da SM, con un totale di 627 partecipanti adulti (463 donne e 164 uomini). Tutti gli studi hanno valutato l'uso di supplementi di vitamina D di varie dosi (da 10 a 98.000 UI), frequenza (solitamente somministrata settimanalmente) e formulazione (vitamina D3 e calcitriolo). La durata degli interventi con vitamina D variava tra gli studi, con un intervallo da 12 a 96 settimane.

Questa revisione ha identificato diverse evidenze a favore della supplementazione di vitamina D, dalla quale è inoltre emerso un basso rischio di effetti avversi. Poiché gli studi esaminati sono però stati svolti in diverse località geografiche e la durata dell'intervento, l'esposizione al sole, il dosaggio e la forma di vitamina D sono stati differenti, il confronto è stato inevitabilmente meno affidabile, giustificando anche le discrepanze tra i risultati degli studi.

Anche se i risultati degli studi che valutano le modifiche nei profili immunologici nelle persone con Sclerosi Multipla non sono coerenti a causa delle motivazioni precedentemente elencate, essi suggeriscono comunque che la supplementazione di vitamina D promuova lo sviluppo di citochine immunologiche regolatrici e riduca i parametri immunitari pro-infiammatori.

Inoltre, quattro studi hanno esaminato la sicurezza e la tollerabilità di regimi di supplementazione di vitamina D ad alte dosi durante l'intervento e, dai dati osservati negli studi, è emerso chiaramente che i trattamenti a base di vitamina D sono stati sostanzialmente sicuri, ben tollerati e non sono stati riportati eventi avversi preoccupanti come l'ipercalcemia e l'ipercloridria causate dalle alte dosi di vitamina D, rimanendo perciò coerenti con i risultati di studi precedenti che hanno dimostrato la sicurezza della vitamina D ad alte dosi al di sotto del limite giornaliero di 10.000 UI nella SM. È importante notare

che tutti gli studi hanno reclutato partecipanti con SMRR (Sclerosi Multipla recidivante-remittente) al fine di garantire l'omogeneità dei gruppi di trattamento per quanto riguarda il decorso e i meccanismi della malattia. Tuttavia, è stato dimostrato che le strategie immunomodulatorie impiegate per la SMRR non sono considerate efficaci quando applicate nella SMPP (Sclerosi Multipla primariamente progressiva), suggerendo cautela nell'estendere i risultati all'intera popolazione di pazienti con SM. La supplementazione di vitamina D potrebbe quindi rappresentare un trattamento promettente e sicuramente costituisce una base affidabile per ulteriori esplorazioni di potenziali benefici nella Sclerosi Multipla. Un intervento con vitamina D ad alte dosi potrebbe inoltre contribuire a migliorare i meccanismi fisiologici nei pazienti con livelli plasmatici di base al di sotto dei *range* di normalità ma, da questa revisione degli studi, risulta evidente quanto siano comunque necessarie ulteriori ricerche prima che possa essere stabilita un'associazione causale tra la supplementazione di vitamina D e l'attività e il decorso della malattia nelle persone con Sclerosi Multipla.

Sempre sulla stessa linea rimane la metanalisi: *“Vitamin D in the prevention, prediction and treatment of neurodegenerative and neuroinflammatory diseases”*²⁶ secondo la quale la carenza di vitamina D svolge molto presumibilmente un ruolo causale nella patogenesi e nel decorso di varie malattie neuro infiammatorie e neurodegenerative come la Sclerosi Multipla; tuttavia, i dettagli dell'implicazione della vitamina D, in particolare a livello individuale, rimangono da chiarire e le prove sull'efficacia della supplementazione di vitamina D sono limitate a pochi studi clinici di intervento finora condotti.

Di conseguenza, al momento attuale, raccomandazioni basate su studi riguardo alle dosi di supplementazione di vitamina D sono difficili da formulare; livelli sierici di vitamina D di 75 nmol/l (30 ng/ml) sono sicuri e possono potenzialmente esercitare effetti terapeutici in alcuni pazienti affetti da malattie neurodegenerative e neuro infiammatorie, così come nella riduzione del peggioramento della disabilità, nel promuovere una migliore salute ossea e un migliore stato cognitivo. Resta da stabilire se livelli sierici più elevati e/o una supplementazione personalizzata ad alta dose di vitamina D siano superiori nella prevenzione o nella modifica del decorso individuale delle malattie. Adottando un punto di

vista conservatore, si raccomanda per il momento di sottoporre i pazienti a misurazioni dei livelli di vitamina D e a supplementazione, nel caso di livelli bassi, al fine di raggiungere livelli sierici di circa 85 nmol/l (40 ng/ml), con la possibilità di elevare questi valori alla luce eventuali di futuri studi che suggeriranno che livelli più alti possano essere benefici. Rimane quindi evidente, anche in questo caso, la necessità di compiere ulteriori studi prospettici per valutare l'efficacia dei parametri correlati alla vitamina D per prevedere lo sviluppo e il decorso delle malattie neurodegenerative ed infiammatorie, a livello individuale.

Particolarmente rilevante è l'articolo "*Iranian consensus on use of Vitamin D in patients with Multiple Sclerosis*"²⁷. Questo articolo è il risultato di una discussione di un gruppo di quattordici esperti, tra cui neurologi, un nutrizionista e un farmacista clinico, che hanno esaminato le evidenze attuali sulla relazione tra i livelli di vitamina D e Sclerosi Multipla e hanno cercato di rispondere alle domande più importanti dei medici riguardo a questo argomento. Le informazioni sulla vitamina D e la Sclerosi Multipla sono state ottenute dai database *PubMed* e *Cochrane* di revisioni sistematiche, prendendo in considerazione i rapporti rilevanti dall'inizio dei suddetti database fino ad aprile 2015.

La connessione tra la vitamina D e la Sclerosi Multipla è stata inizialmente proposta dopo la scoperta di una maggiore prevalenza della malattia a latitudini settentrionali che ricevono una quantità inferiore di luce solare e hanno costantemente una minore sintesi di vitamina D; successivamente, studi in vitro e in vivo hanno promosso l'ipotesi di un collegamento tra vitamina D e SM. Gli studi in vitro, infatti, hanno dimostrato la capacità della 1,25(OH)₂D di indirizzare le cellule CD4 T e le molecole MHC di classe II verso un profilo più antinfiammatorio, inibendo lo sviluppo di un profilo citochinico Th1 (TNF- α e IFN- γ) nelle cellule CD4 T promuovendo, inoltre, l'espressione delle cellule T-reg (che secernono TGF- β e IL-10) e delle cellule Th-2 (che producono IL-13, IL-5, IL-4).

Gli studi epidemiologici supportano fortemente l'ipotesi che l'insufficienza di vitamina D sia un fattore di rischio per sviluppare la malattia, la cui probabilità, secondo uno studio precedentemente condotto, era addirittura inferiore nelle donne le cui madri avevano livelli di 25(OH)D più alti durante la gravidanza. Esaminando gli studi sulla vitamina D e il rischio

di SM si è concluso che livelli bassi di vitamina D, specialmente livelli inferiori a 10 ng/ml, potrebbero aggravare malattie autoimmuni come la SM, mentre altri hanno sottolineato la necessità di considerare le differenze etniche/razziali nella suscettibilità alla SM.

Discutendo le domande più frequenti sulla supplementazione di vitamina D, il *pool* di esperti ha partorito quindi diverse raccomandazioni, valutate utilizzando un indice di accordo che va da 1 (non d'accordo affatto) a 5 (completamente d'accordo) e calcolandone poi il punteggio medio.

Le raccomandazioni finali riguardanti il test della vitamina D, l'integrazione e la gestione nei pazienti affetti da Sclerosi Multipla e condizioni correlate riportate nell'articolo sono quindi riassunte come segue: si raccomanda di valutare i livelli sierici di vitamina D in tutti i pazienti con SM, soprattutto poco dopo la diagnosi, con un monitoraggio regolare dei livelli sierici di vitamina D almeno due volte l'anno per tutti i pazienti trattati. Si consideri inoltre la valutazione del livello di vitamina D sierica per i parenti di primo grado dei pazienti con SM in età ad alto rischio.

L'intervallo normale per il 25(OH)D è attualmente compreso tra 30 e 100 ng/ml (75 e 250 nmol/l). Meno di 10 ng/ml è considerato deficit, e un intervallo tra 11 e 30 ng/ml è considerato insufficienza, per molti effetti non classici, extra-ossei della vitamina D, compresa la prevenzione della SM, è suggerito un livello di 40 ng/ml (100 nmol/l). Nei pazienti con insufficienza o carenza di vitamina D, è proposta una grande dose sostitutiva nella fase iniziale (ad esempio, 50.000 UI di vitamina D in capsule alla settimana per 8-12 settimane), con controlli anche riguardo alla *compliance* del paziente e la possibilità di ripetere il ciclo di supplementazione per la medesima durata nel caso non siano stati raggiunti i livelli raccomandati.

Non esistono interazioni significative tra farmaci a modificazione della malattia utilizzati per il trattamento della SM e la vitamina D. Dopo l'inizio della supplementazione, è consigliabile misurare i livelli di 25(OH)D dopo 3 mesi di terapia. Se l'insufficienza o la carenza di vitamina D sono risolte, si suggeriscono controlli regolari dei livelli sierici di vitamina D almeno due volte l'anno, preferendo come periodi, se possibile, l'inizio della

primavera e l'inizio dell'autunno. In base alla decisione del medico, si dovrebbero infine eseguire ulteriori monitoraggi di paratormone (PTH), calcio urinario e sierico.

Nonostante non esista un consenso sul *test* dei livelli di vitamina D per tutti i familiari dei pazienti con SM, si suggerisce di valutare il livello di vitamina D sierica nei parenti di primo grado, consigliando l'integrazione se i livelli sierici sono inferiori a 40 ng/ml.

Le raccomandazioni hanno toccato anche il tema della gravidanza, raccomandando di correggere la carenza e l'insufficienza di vitamina D prima della gravidanza e suggerendo, durante la gravidanza, un dosaggio giornaliero di 1500-2000 UI o un'assunzione equivalente ogni due settimane nel secondo e terzo trimestre, controllandone i livelli ogni 3 mesi e interrompendo la supplementazione nel caso i livelli superino i 100 ng/ml. Se i livelli superano i 150 ng/ml, si consiglia un esame delle urine a causa del rischio di ipercalciuria e calcoli renali.

Per i pazienti con Sindrome Clinicamente Isolata (CIS) si dovrebbero verificare i livelli di vitamina D e si consiglia una supplementazione per 8-12 settimane in caso di insufficienza o carenza (25(OH)D inferiore a 40 ng/ml).

In sintesi, queste raccomandazioni mirano a guidare gli operatori sanitari nella valutazione e nella gestione dello stato di vitamina D nei pazienti con Sclerosi Multipla e condizioni correlate, sottolineando però, ancora una volta, la necessità di ulteriori ricerche per perfezionare le linee guida per la supplementazione di vitamina D come terapia adiuvante nelle diverse fasi della SM.

Altri studi si sono concentrati sull'effetto della supplementazione di vitamina D ad alte dosi nella terapia della Sclerosi Multipla come nella metanalisi del 2013 "*The effect of vitamin D-related interventions on Multiple Sclerosis relapses*²⁸", il cui obiettivo era di esaminare l'effetto della supplementazione di vitamina D3 ad alte dosi sul rischio relativo di recidiva nella Sclerosi Multipla. Dal momento, infatti, che gli studi osservazionali hanno mostrato un'associazione tra livelli più bassi di vitamina D e un rischio maggiore di recidiva nelle persone affette da SM, ciò ha suscitato interesse per i potenziali benefici clinici della supplementazione di vitamina D nella gestione della patologia. All'interno della metanalisi sono stati inclusi cinque studi con un totale di 129 pazienti affetti da SM trattati con alte

dosi di vitamina D3 e 125 pazienti trattati con o una dose placebo o con una bassa dose di vitamina D3. La terapia pianificata, oltre ai classici farmaci già somministrati per la SM, prevedeva le dosi di vitamina D3 riportate nella seguente tabella.

| Numero di identificazione dello studio | Dosi di vitamina D3 somministrate ai gruppi “alte dosi” | Dosi di vitamina D3 somministrate al gruppo “placebo” | Durata dello studio in settimane |
|---|--|--|---|
| Studio 1 | 100.000 IU/mese | placebo | 96 |
| Studio 2 | 5.000 IU/die | 600 IU/die | 104 |
| Studio 3 | 10.000 IU/die | 400 IU/die | 26 |
| Studio 4 | 6.670 IU/die 14.007 IU/die | placebo | 4 92 (tot. 96) |
| Studio 5 | 20.400 IU/giorni alterni | 400 IU/giorni alterni | 78 |

Tabella 2

Al termine del periodo di somministrazione sono stati rilevati i parametri ematici di 25(OH)D e registrati gli eventuali effetti avversi: non si sono verificati effetti collaterali severi come disfunzioni renali o ipercalcemia ma sono stati riportati alcuni, seppur limitati, effetti collaterali blandi tra i quali il più comune era la stipsi.

Al termine dello studio non è stata trovata un'associazione significativa tra il trattamento con vitamina D ad alte dosi e il rischio di recidiva della SM; tuttavia, gli studi erano limitati da diverse condizioni metodologiche quali piccoli gruppi campione e il confronto tra gruppi che hanno sperimentato formulazioni diverse di integrazione per periodi di tempo non uguali, rendendo necessari ulteriori studi più ampi e prolungati.

2.4 Alimenti ricchi di vitamina D: fonti animali e vegetali, cibi fortificati e integratori

La quantità disponibili di vitamina D all'interno degli alimenti è di solito relativamente scarsa ad eccezione di alcuni alimenti particolarmente ricchi; nello specifico, i cibi possono contenere vitamina D₂ o ergocalciferolo e vitamina D₃ o colecalciferolo.

Tra le fonti vegetali di vitamina D rientrano principalmente i funghi selvatici quali porcini, morchelle o spugnole, finferli e prataioli e, in misura minore, verdure a foglia verde come spinaci, bietole ed erbe. I funghi porcini sono, tra le fonti vegetali, quelli con un contenuto di vitamina D maggiore (3,00 µg/100 g) mentre i funghi prataioli si classificano all'ultimo posto con un contenuto di 0,45 µg/100 g. Un altro alimento contenente vitamina D è il cacao, assimilata dai chicchi durante l'essiccamento.

Gli alimenti con il contenuto di vitamina D più significativo sono però quelli di origine animale come carne di fegato di bovino, latticini e derivati del latte quali burro e formaggi grassi ma anche il tuorlo d'uovo. Infine, i pesci grassi come sgombro, tonno, salmone, anguilla, trota, aringa, pesce spada e carpa si classificano gli alimenti con il contenuto maggiore di vitamina D. Tra questi alimenti l'olio di fegato di merluzzo è sicuramente quello con il valore più alto: circa 210-250 µg/100 g, anche se è difficilmente consumato in maniera abituale come alimento quanto piuttosto sotto forma di integratore, sostituito più spesso da prodotti diversi come le perle di olio di pesce o le capsule di olio di *krill*. Dal momento che quindi la vitamina D è presente in quantità decisamente più significative negli alimenti di origine animale rispetto a quelli di origine vegetale, ciò si potrebbe presentare come un limite per coloro che seguono una dieta vegetariana o vegana o per le persone con un'intolleranza al lattosio. Alla luce di questo e considerando inoltre i dati allarmanti circa la carenza di vitamina D nella popolazione mondiale, paesi come gli Stati Uniti, il Canada, il Regno Unito e altri paesi nei quali l'esposizione al sole è limitata durante i mesi invernali, hanno adottato, ormai da diversi anni, la pratica dell'arricchimento di alcuni alimenti con la vitamina D. Generalmente i cibi che vengono fortificati con questa vitamina sono latte vaccino, fortificato per prevenire carenze soprattutto tra le categorie a rischio come bambini

e anziani, bevande vegetali, *yogurt*, cereali, tofu, succhi e bevande a base di frutta, in particolare il succo d'arancia. Nel 2016 la *Food and Drug Administration* (FDA) ha modificato le normative circa la fortificazione del latte, dichiarando che i livelli di vitamina D3 non dovevano superare le 42 UI per 100 g di latte, le 84 UI di vitamina D2 per 100 g di latte vegetale e le 89 UI per 100 g di *yogurt* a base vegetale.

Molto comune oggi è inoltre l'assunzione di integratori a base di vitamina D, che, così come negli alimenti, può essere presente nelle isoforme D2 e D3, con l'integrazione a base di colecalciferolo che rappresenta sicuramente il tipo più comune di integratore scelto. Gli integratori di vitamina D sono comunemente disponibili sotto forma di compresse o capsule, anche masticabili, gocce e fiale e il principale gruppo di acquirenti risulta essere quello delle donne nel periodo postmenopausale, alle quale l'integrazione viene solitamente prescritta come strategia preventiva contro l'insorgenza dell'osteoporosi.

| Fonti | Contenuto Vitamina D in alimento normale in UI e in µg | Contenuto Vitamina D in alimento fortificato in UI e in µg |
|-------------------------------|---|---|
| Latte vaccino 100 ml | 1 UI - 0,025 µg | 42 UI - 1,04 µg |
| Latte vegetale 100 ml | 0, 2 UI - 0,005 µg | 42 UI - 1,04 µg |
| Yogurt a base vegetale 240 ml | 3,4 UI - 0,085 µg | 89 UI - 2,25 µg |

Tabella 3, Comparazione della quantità di vitamina D tra alimenti normali e fortificati

| Fonti | Contenuto di vitamina D in Unità Internazionali per 100 g | Contenuto di vitamina D in μg |
|--|--|--|
| <u>Fonti naturali</u> | | |
| Olio di fegato di merluzzo (100 grammi) | 10000 | 210-250 |
| (1 cucchiaino, 5 g) | 500 | 12,5 |
| Salmone fresco (100g) | 250-600 | 6,25-15 |
| Salmone in scatola | 100-250 | 2,5-6,7 |
| Tonno in scatola | 200-230 | 5-5,7 |
| Sardine in scatola | 200 | 4,8 |
| Funghi porcini | 120 | 3,00 |
| Prataioli | 18 | 0,45 |
| Cioccolato fondente | 76-180 | 1,9-4,48 |
| Tuorlo d'uovo | 87 | 2,4 |

Tabella 4, Quantità di vitamina D nei principali alimenti che la contengono

2.5 Esposizione al sole per la sintesi endogena di vitamina D, dosaggi raccomandati, considerazioni pratiche per l'implementazione e appropriatezza prescrittiva

Come in precedenza esposto, la maggior parte del fabbisogno di vitamina D viene coperto dalla sintesi endogena a livello cutaneo attraverso l'esposizione ai raggi UVB, con lunghezza d'onda compresa tra 290 e 315 nm). La sintesi avviene a partire dal precursore 7-deidrocolesterolo, trasformato dapprima in un composto intermedio e instabile chiamato vitamina D₃ grazie all'azione dei raggi solari e convertito, in circa 48 ore, in colecalciferolo o vitamina D. Sebbene una piccola parte di vitamina D venga assorbita anche dagli alimenti che la contengono (produzione esogena), la produzione endogena rappresenta circa l'80% della fonte disponibile di vitamina D, motivo per cui la corretta esposizione solare è fondamentale per garantirne livelli ematici sufficienti.

Il tempo di esposizione al sole necessario per la sintesi di vitamina D può variare in base a diversi fattori quali latitudine, stagione, pigmentazione della pelle, età e orario della giornata. In generale è consigliato trascorrere 1-2 ore al giorno all'aria aperta senza tuttavia esporsi direttamente e per troppo tempo alle radiazioni solari per produrre vitamina D a sufficienza. Più nello specifico occorre prestare attenzione all'esposizione solare nei mesi estivi, specialmente nelle regioni con latitudine più vicina all'equatore ed evitare le zone industriali inquinate (come la Pianura Padana) preferendo invece il sole della montagna.

L'uso della crema solare è altamente raccomandato per prevenire l'insorgenza di tumori della pelle legati ad una scorretta esposizione solare come il melanoma maligno cutaneo, il carcinoma cellulare squamoso ed il carcinoma cellulare basale; tuttavia, occorre evitarne l'applicazione nella prima esposizione (primi 10-15 minuti), preferendone l'uso dopo il primo tempo di esposizione al sole oppure quando l'esposizione avviene nelle ore centrali della giornata. L'esposizione nelle ore centrali è generalmente sconsigliata, soprattutto per i neonati, ma nel caso fosse l'unico momento possibile per esporsi al sole, si raccomanda non prolungarne la durata oltre i 30 minuti (tempo variabile in base al mese e al fototipo, cioè alla sensibilità cutanea al sole) e di proteggersi con una crema solare adeguata. Dato

che l'esposizione solare nelle ore di massima intensità è pericolosa per il rischio di melanoma, è raccomandato invece esporsi al sole del mattino (in estate fino alle 8:30-9:00 senza protezione) e del pomeriggio (dalle 17:00-17:30 senza protezione), in modo che durante le ore di forte irraggiamento sia possibile stare all'ombra o comunque proteggersi adeguatamente. Infine, dal momento che la formazione di vitamina D durante le prime e le ultime ore di sole della giornata è inferiore rispetto alle ore centrali, benché l'esposizione sia decisamente più sicura, è buona abitudine stare all'aperto almeno 30-40 minuti al giorno in estate e fino a 120 in primavera e autunno per ottenere una sufficiente produzione endogena di vitamina D e per far abituare la cute lentamente all'esposizione solare con una adeguata e fisiologica produzione di melanina^{29,30}.

I livelli raccomandati di vitamina D possono variare leggermente tra le diverse organizzazioni sanitarie e, come già detto, possono essere influenzati da fattori individuali come l'età, il sesso, la pigmentazione della pelle, la latitudine e le condizioni mediche.

In seguito all'esposizione nel paragrafo 2.2 dei livelli di vitamina D che determinano stati carenziali e condizioni di eccesso o intossicazione, si riportano di seguito i livelli di assunzione di riferimento giornalieri raccomandati per la popolazione (PRI) di vitamina D espressa come colecalciferolo (1 µg di colecalciferolo = 40 IU vit. D) secondo i Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana (LARN) stilati dalla Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU) e aggiornati alla IV revisione del 2014. La PRI considera sia gli apporti alimentari sia la sintesi endogena a livello cutaneo.

| Categoria | Età | Vit. D (µg) | Vit. D (UI) |
|--------------------------|-----------|-------------|-------------|
| LATTANTI | 6-12 mesi | 10 | 400 |
| BAMBINI – ADOLESCENTI | | | |
| | 1-3 anni | 15 | 600 |
| | 4-6 anni | 15 | 600 |

| | | | |
|--------------|------------|----|-----|
| | 7-10 anni | 15 | 600 |
| Maschi | 11-14 anni | 15 | 600 |
| | 15-17 anni | 15 | 600 |
| Femmine | 11-14 anni | 15 | 600 |
| | 15-17 anni | 15 | 600 |
| ADULTI | | | |
| Maschi | 18-74 anni | 15 | 600 |
| | ≥ 75 anni | 20 | 800 |
| Femmine | 18-74 anni | 15 | 600 |
| | ≥ 75 anni | 20 | 800 |
| GRAVIDANZA | | 15 | 600 |
| ALLATTAMENTO | | 15 | 600 |

Tabella 5

I livelli raccomandati dai LARN sono gli stessi proposti dal *National Institute of Health* (NIH) e dalla *National Academy of Medicine* (NAM). Di poco si discostano i dati della *Endocrine Society* (Società Di Endocrinologia Americana), che suggerisce dosi leggermente più elevate:

- Bambini e adolescenti: 600-1.000 IU (15-25 µg/die)
- Adulti fino a 70 anni: 1.500-2.000 IU (37,5-50 µg/die)
- Adulti oltre i 70 anni: 2.000 IU (50 µg/die)
- Donne in gravidanza o allattamento: 1.500-2.000 IU (37,5-50 µg/die)

Dopo aver esaminato questi dati è opportuno fare qualche considerazione pratica per l'implementazione della vitamina D nella dietoterapia e per migliorarne l'assorbimento. Oltre alle già elencate regole per una corretta e fruttuosa esposizione solare, è fondamentale assumere la vitamina D attraverso il cibo. In particolare, essendo la vitamina liposolubile, assumerla durante un pasto contenente grassi, mono o polinsaturi, può aumentarne

l'assorbimento fino al 32% rispetto alla stessa dose consumata in assenza di lipidi come dimostrato da uno studio condotto su 50 individui presso la *Tufts University* di Boston (USA) e pubblicato sulla rivista *Journal of Academy of Nutrition and Dietetics*³¹. Sempre valide sono le raccomandazioni di mantenere un intestino “sano”, essenziale per l'assorbimento dei nutrienti, inclusa la vitamina D, e di evitare un eccessivo consumo di alcol che può interferire con l'assorbimento della vitamina. Ancora, se da un lato si hanno poche informazioni sull'influsso della conservazione alimentare (azione dell'ossigeno, della luce, del pH) in merito al contenuto di vitamina D, dall'altro è certo che l'apporto di questo nutriente venga ridotto in modo sensibile, ma comunque variabile, dalla cottura. Si stima infatti che i cibi bolliti, fritti e arrostiti conservino circa il 69-89% della vitamina D iniziale, per cui è consigliato, dove possibile, consumare gli alimenti contenenti vitamina D non cotti. Infine, per monitorare i livelli ematici di vitamina D, è fondamentale sottoporsi periodicamente a esami del sangue ed eventualmente ricorrere alla supplementazione con integratori previa prescrizione medica.

I criteri di appropriatezza prescrittiva riguardo l'integrazione di vitamina D e suoi analoghi (colecalfiferolo, calcifediolo) per la prevenzione e il trattamento degli stati di carenza nell'adulto sono stati aggiornati nella Nota 9643 redatta dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) il 20 febbraio 2023³². In particolare, la prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale dei farmaci indicati con la nota “prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D” nell'adulto (≥ 18 anni) è limitata alla prevenzione e al trattamento della carenza di vitamina D nei seguenti scenari clinici:

- 1) Indipendentemente dalla determinazione della 25(OH)D in persone istituzionalizzate, con gravi deficit motori o allettate; donne in gravidanza o allattamento e persone affette da osteoporosi non candidata a terapia remineralizzante.
- 2) Previa determinazione della 25(OH)D in persone con livelli sierici di 25(OH)D < 12 ng/mL (o < 30 nmol/L) e sintomi attribuibili a ipovitaminosi; persone asintomatiche con rilievo occasionale di 25(OH)D < 12 ng/mL (o < 30 nmol/L); persone con 25(OH)D < 20 ng/mL (o < 50 nmol/L) in terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D; persone con 25(OH)D < 20 ng/mL (o < 50 nmol/L) affette

da malattie che possono causare malassorbimento nell'adulto; persone con 25(OH)D <30 ng/mL (o 75 nmol/L) con diagnosi di iperparatiroidismo (primario o secondario) e infine persone con 25(OH)D <30 ng/mL (o 75 nmol/L) affette da osteoporosi di qualsiasi causa o osteopatie accertate candidate a terapia remineralizzante per le quali la correzione dell'ipovitaminosi dovrebbe essere propedeutica all'inizio della terapia.

L'aggiornamento della Nota è stato reso necessario a seguito della pubblicazione di nuove evidenze scientifiche che hanno reso possibile chiarire ulteriormente il ruolo della vitamina D in assenza di concomitanti condizioni di rischio.

All'interno della Nota 96 è presente, inoltre, un paragrafo riguardante la relazione tra vitamina D e Covid-19. L'AIFA ha infatti dichiarato che, malgrado le evidenze epidemiologiche che inizialmente sembravano correlare il tasso di infezione e la gravità del COVID-19 con la carenza di vitamina D, e nonostante i risultati emersi da approfonditi studi osservazionali e relative meta-analisi, l'efficacia della vitamina D nella lotta contro il COVID-19 è stata respinta dai rigorosi studi clinici condotti con metodi appropriati. Un *trial* clinico coinvolgente 240 pazienti ospedalizzati ha concluso che la vitamina D non ha dimostrato alcun effetto protettivo sulla durata dell'ospedalizzazione, la gravità della malattia o la mortalità correlata al COVID-19.

Ulteriori prove contrarie emergono da due importanti ricerche, il "CORONAVIT *study*" coinvolgente 6.200 adulti e lo studio "CLOC" con un campione di 34.601 adulti, entrambi pubblicati nel settembre 2022. Questi studi hanno documentato l'inefficacia di varie dosi di vitamina D e dell'olio di fegato di merluzzo, contenente 400 UI di vitamina D, nel fornire protezione contro il COVID-19 e le infezioni respiratorie in generale.

In considerazione di tali sviluppi, in questo momento non esistono elementi sufficienti per attribuire alla vitamina D un ruolo significativo come ausilio nella lotta contro il Coronavirus.

Capitolo 3: Conclusioni e implicazioni future

3.1 Riepilogo dei risultati ottenuti dagli studi sull'effetto della vitamina D nella dietoterapia per la Sclerosi Multipla, limiti degli studi clinici finora esaminati e possibili indicazioni per la ricerca futura

Nel capitolo precedente sono stati presentati cinque studi condotti relativamente alla supplementazione di vitamina D in pazienti affetti da Sclerosi Multipla.

L'obiettivo di questo capitolo è dunque quello di riepilogare i risultati ottenuti da tali studi fornendo una sintesi dei benefici e dei limiti circa l'implementazione di vitamina D come parte integrante della terapia nella malattia neurodegenerativa.

Per facilitare la revisione e la discussione dei risultati ottenuti si assegna a ciascuno studio un numero nel seguente ordine:

| Studio n. 1 | Studio n. 2 | Studio n. 3 | Studio n. 4 | Studio n. 5 |
|---|---|--|---|---|
| Sclerosi Multipla: riduzione del tasso di ricadute mediante integrazione dietetica con vitamina D | Efficacia della Supplementazione di Vitamina D nella Gestione della Sclerosi Multipla | Vitamina D nella prevenzione, predizione e trattamento delle malattie neuro-degenerative e neuro-infiammatorie | Consenso iraniano sull'uso della vitamina D nei pazienti affetti da Sclerosi Multipla | L'effetto degli interventi correlati alla vitamina D sulle ricadute della Sclerosi Multipla |

Tabella 6

Lo studio numero 1 ha confermato che giovani affetti da Sclerosi Multipla sottoposti alla supplementazione di colecalciferolo (5000 UI di vitamina D al giorno sotto forma di olio di fegato di merluzzo) hanno dimostrato un numero di ricadute minore della metà del numero previsto.

Lo studio numero 2, una revisione sistematica della letteratura, ha esaminato dieci studi clinici randomizzati per un totale di 627 partecipanti adulti riguardo alla supplementazione di vitamina D nella dietoterapia della Sclerosi Multipla. I risultati degli studi hanno confermato l'azione dell'integrazione di vitamina D come promotrice dello sviluppo di citochine immunologiche regolatrici, oltre che come attenuatrice dei parametri immunitari pro-infiammatori. È necessario sottolineare però che tutti e dieci gli studi hanno reclutato pazienti affetti da Sclerosi Multipla Recidivante-Remittente (SMRR) al fine di garantire l'omogeneità dei gruppi riguardo al decorso e ai meccanismi d'azione della malattia, suggerendo cautela nell'estendere i risultati all'intera popolazione di pazienti con Sclerosi Multipla. Inoltre, dal momento che gli studi hanno valutato l'uso di supplementi di vitamina D a varie dosi, frequenza e formulazione, oltre che ad essere stati compiuti per tempi variabili con intervalli fino a due anni e in diverse località geografiche, il confronto si è rivelato inevitabilmente meno affidabile e coerente.

Lo studio numero 3 conferma il ruolo causale della carenza di vitamina D nella patogenesi e nel decorso di varie malattie neuroinfiammatorie e neurodegenerative come la Sclerosi Multipla, affermando però che i dettagli dell'implicazione della vitamina, in particolare a livello individuale, rimangono da chiarire, anche sulla base del limitato numero di studi clinici di intervento finora compiuti. In mancanza di raccomandazioni comprovate in merito, la metanalisi adotta quindi un punto di vista conservatore, raccomandando di sottoporre i pazienti a screening per carenza, a misurazione dei livelli ematici di vitamina D e a supplementazione al fine di raggiungere livelli sierici di circa 85 nmol/L (40ng/ml).

Lo studio numero 4 si presenta come il risultato di una discussione di un gruppo di quattordici esperti tra neurologi, nutrizionisti e farmacisti clinici che hanno esaminato le attuali evidenze sulla relazione tra i livelli di vitamina D e Sclerosi Multipla ottenute da

revisioni sistematiche pubblicate sui database *PubMed* e *Cochrane*. Dopo aver confermato l'ipotesi che un'insufficienza di vitamina D sia un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia neurodegenerativa, il pool di esperti ha concepito una serie di raccomandazioni riguardanti i test da effettuare, l'integrazione e la gestione dell'integrazione e dei pazienti. Si raccomanda pertanto di sottoporre tutti i pazienti affetti da Sclerosi Multipla ad una valutazione dei livelli sierici di vitamina D, soprattutto subito dopo la diagnosi, e di proseguire con un monitoraggio regolare dei valori almeno due volte l'anno per i pazienti trattati, con la possibilità di estendere la raccomandazione anche ai parenti di primo grado in età ad alto rischio. Per quanto riguarda i valori di vitamina D, l'opinione è unanime nel ritenere normale un intervallo compreso tra 30 e 100 ng/ml (75 e 250 nmol/L) e deficitario un valore inferiore a 10 ng/ml, mentre nei pazienti con insufficienza o carenza viene inizialmente proposta un'integrazione massiccia (50.000 UI/settimana per 8-12 settimane) con la possibilità di ripetere il ciclo di supplementazione qualora non fossero raggiunti i livelli raccomandati. Lo studio si è espresso anche sulla gestazione, suggerendo la correzione di un eventuale deficit con un dosaggio giornaliero di 1500-2000 UI o un'assunzione equivalente ogni due settimane nel secondo e terzo trimestre, interrompendo la supplementazione nel caso i livelli superino i 100 ng/ml. Infine, in caso di insufficienza, si consiglia una supplementazione anche per i pazienti con Sindrome Clinicamente Isolata (CIS).

Per ultimo, lo studio numero 5, una metanalisi, ha indagato l'effetto della supplementazione di vitamina D ad alte dosi sul rischio relativo di recidiva nella Sclerosi Multipla. La metanalisi ha preso in considerazione cinque studi per un totale di 129 pazienti trattati ad alte dosi (5.000-10.000 UI/die, oppure 20.400 UI a giorni alterni oppure 100.000 UI al mese) e 125 pazienti trattati con dose placebo o bassa dose. Al termine del periodo di somministrazione sono stati rilevati i parametri ematici e registrati alcuni blandi effetti avversi, tra i quali il più comune era la stipsi, portando però alla conclusione di un'assenza di associazione significativa tra il trattamento con vitamina D ad alte dosi e il rischio di recidiva della Sclerosi Multipla. Anche in questo caso occorre per tenere presente che gli studi sono stati limitati da diversi fattori metodologici come gruppi campione ridotti e il

confronto tra gruppi che hanno sperimentato supplementazione differenti sia dal punto di vista della formulazione che dal punto di vista temporale, rendendo pertanto necessari ulteriori approfondimenti più ampi di durata più prolungata.

Ciò che quindi appare evidente e che, in linea generale, accomuna tutti gli studi presi in osservazione, è che, sebbene al momento non permangano incertezze riguardo al fatto che la vitamina D rappresenti un importante fattore di predisposizione per lo sviluppo della Sclerosi Multipla, rimangono incognite significative circa la sua azione una volta manifestata la condizione patologica.

Pur essendo stati condotti un numero di studi abbastanza significativo riguardo all'argomento, infatti, persistono diversi limiti quali la mancanza di un *follow-up* a lungo termine per valutare gli effetti della supplementazione nel lungo periodo; ancora, l'eterogeneità dei dosaggi e nella tipologia specifica di supplemento, rendendo difficile individuare e stabilire la dose più efficace al trattamento. Ulteriori limiti sono forniti sicuramente dalla dimensione campionaria limitata, che potrebbe non consentire di identificare un più ampio spettro di effetti meno frequenti della supplementazione, oltre che dalla variabilità individuale che, così come altri fattori quali la dieta, lo stile di vita e la genetica, possono influenzare i risultati degli studi e complicare l'analisi di questi ultimi insieme all'attribuzione degli effetti esclusivamente alla vitamina D. Infine, occorre tenere conto anche del disegno degli studi, dal momento che alcuni studi potrebbero non essere randomizzati o controllati con placebo, influenzando di conseguenza la validità dei risultati, oltre che di eventuali bias metodologici come il *bias* di selezione: la selezione dei partecipanti agli studi potrebbe non essere rappresentativa della popolazione generale di persone affetta da Sclerosi Multipla come nel caso dello studio numero 2 nel quale sono stati reclutati solo pazienti con Sclerosi Multipla Recidivante-Remittente (SMRR).

Pertanto, è importante considerare questi limiti nella valutazione complessiva delle evidenze pur essendoci oramai note indicazioni promettenti riguardo ai benefici della supplementazione di tale vitamina, tanto che l'obiettivo principale degli studi che si stanno attualmente svolgendo non è più quello di evidenziare l'effetto antinfiammatorio della vitamina, ma piuttosto di calibrarlo con maggiore precisione. Concludendo, sebbene

ulteriori studi clinici controllati randomizzati (RCT) siano ancora necessari per la convalida scientifica, viste le attuali evidenze l'integrazione di vitamina D nei pazienti con Sclerosi Multipla è già stata raccomandata nella pratica clinica da diversi anni in tutto il mondo.

Alla luce di quanto evidenziato, appare logico fornire ora delle possibili direzioni future per la ricerca sul ruolo della vitamina D nella dietoterapia della Sclerosi Multipla così come in altre malattie neurodegenerative.

Le prospettive future per la ricerca potrebbero includere studi randomizzati controllati a lungo termine, in modo da valutare gli effetti della supplementazione di vitamina D sulla progressione della Sclerosi Multipla e su altre malattie neurodegenerative; questi studi dovrebbero coinvolgere un numero significativo di partecipanti, oltre che prevedere un *follow-up* prolungato per determinare l'impatto a lungo termine della vitamina D.

Ulteriori ricerche potrebbero essere poi orientate all'identificazione del dosaggio ottimale di vitamina D con il fine di ottenere benefici terapeutici senza incorrere in effetti collaterali indesiderati seppure blandi come è stato dimostrato nello studio numero 5. Riguardo a questo, la ricerca dovrebbe condurre degli studi anche per comprendere a pieno titolo gli eventuali effetti collaterali dell'integrazione di vitamina D a lungo termine. Di fondamentale importanza sarebbe inoltre effettuare anche degli studi dettagliatamente approfonditi per identificare i meccanismi d'azione attraverso i quali la vitamina D influisce sulla neuroprotezione e sulla risposta immunitaria nelle malattie neurodegenerative e, di conseguenza, comprendere come utilizzarla in modo mirato.

La ricerca potrebbe indirizzarsi inoltre verso un approccio più personalizzato, tenendo conto delle caratteristiche individuali dei pazienti quali genetica, esposizione al sole e livelli ematici di vitamina D per determinare la dose e la durata della supplementazione più adatte.

Ulteriori studi potrebbero poi pensare di esplorare l'efficacia della vitamina D come parte di una strategia terapeutica combinata che includa i cambiamenti nella dieta, l'esercizio fisico e farmaci specifici per migliorare la gestione, oltre che della Sclerosi Multipla, anche di altre malattie neurodegenerative come il morbo di *Alzheimer*, il morbo di *Parkinson* e la Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), per determinarne il ruolo nella prevenzione o nel rallentamento della progressione di tali patologie.

Infine, senza considerare la vitamina D ma volendo invece concentrarsi solo sul ruolo della dieta nel suo insieme, sarebbe interessante esaminare il ruolo di quest'ultima nella gestione della Sclerosi Multipla e di altre malattie neurodegenerative, prendendo in considerazione altri nutrienti, antiossidanti e componenti alimentari.

3.2 Esempi di schemi dietetici elaborati con supplementazione di vitamina D

Come precedente riportato nel capitolo uno dell'elaborato, le donne sembrerebbero doppiamente suscettibili allo sviluppo della Sclerosi Multipla rispetto agli uomini. Alla luce di questo si elabora, a scopo dimostrativo, uno schema nutrizionale ipotetico per una paziente sana di 65 chilogrammi e 1,70 metri di altezza di età compresa tra 30 e 59 anni. Consultando le tabelle LARN dei fabbisogni, il metabolismo basale risulta essere di 1370 chilocalorie e, supponendo che la paziente abbia uno stile di vita "leggermente attivo", si imposta un LAF (Livello di Attività Fisica) di 1,60, per cui il fabbisogno energetico finale risulta essere di circa 2200 chilocalorie. Si stima un fabbisogno proteico giornaliero di 1 grammo di proteine per chilogrammo di peso corporeo, ovvero 65 grammi di proteine/die corrispondente a 260 kcal. La restante quota glucidica e lipidica viene suddivisa nella percentuale rispettivamente del 50% e del 30%, ottenendo quindi un fabbisogno glucidico giornaliero di 275 grammi/die, corrispondente a 1100 kcal e un fabbisogno lipidico giornaliero di 73 grammi/die corrispondente a 660 kcal.

Oltre ai macronutrienti vengono presi in considerazione anche fibra e vitamina D, quantificati seguendo le tabelle LARN come standard comparativi con il seguente risultato.

| | proteine | CHO | lipidi | fibra | Vit. D |
|------------|----------|-------|--------|---------|--------|
| grammi/die | g 65 | g 275 | g 73 | g 25-30 | µg 15 |
| Kcal/die | 260 | 1100 | 660 | | 600 UI |

Tabella 7

| Alimento | grammi | Proteine | CHO | Lipidi |
|---------------------------------------|---------------|-----------------|------------|---------------|
| COLAZIONE | | | | |
| Latte di vacca pz scremato | g 200 | g 5 | g 6,6 | g 2,3 |
| Fette biscottate | g 30 | g 3,2 | g 24,5 | g 1,9 |
| Marmellata di frutta | g 20 | g 0,1 | g 11,7 | g 0 |
| | | | | |
| MERENDA | | | | |
| Crackers | g 30 | g 2,8 | g 22,1 | g 3 |
| | | | | |
| PRANZO | | | | |
| Pasta di semola | g 90 | g 10,9 | g 70 | g 0,7 |
| Lenticchie | g 50 | g 11,9 | g 26,3 | g 0,9 |
| Verdure miste | g 200 | g 2,6 | g 7,4 | g 0,6 |
| Olio EVO | g 15 | g 0 | g 0 | g 15 |
| Pane | g 60 | g 5,1 | g 29,3 | g 0,5 |
| Frutta fresca | g 150 | g 0,9 | g 16,5 | g 0,3 |
| | | | | |
| MERENDA | | | | |
| Yogurt bianco | g 125 | g 4 | g 15,5 | g 2,5 |
| Frutta secca | g 20 | g 2,6 | g 5,8 | g 7,3 |
| | | | | |
| CENA | | | | |
| Branzino | g 150 | g 25,5 | g 0,8 | g 16,7 |
| Pane | g 100 | g 8,5 | g 48,9 | g 0,8 |
| Verdure miste | g 200 | g 2,6 | g 7,4 | g 0,6 |
| Olio EVO | g 15 | g 0 | g 0 | g 15 |
| Frutta fresca | g 150 | g 0,9 | g 16,5 | g 0,3 |

Tabella 8

Lo schema è stato strutturato su tre pasti principali e due spuntini, prediligendo il modello della “Dieta Mediterranea” che quindi abbraccia un’alimentazione povera di grassi saturi e ricca di cereali e fibre. Il totale di fibra in grammi dello schema è di 35 g mentre il totale calorico risulta di 2152 kcal suddivise come segue.

| | Kcal | Percentuale | Grammi |
|-----------------|-------------|--------------------|---------------|
| Proteine | 356 | 17,5% | 88,9 |
| Lipidi | 673 | 28,6% | 70,8 |
| CHO | 1159 | 53,9% | 300,9 |

Tabella 9

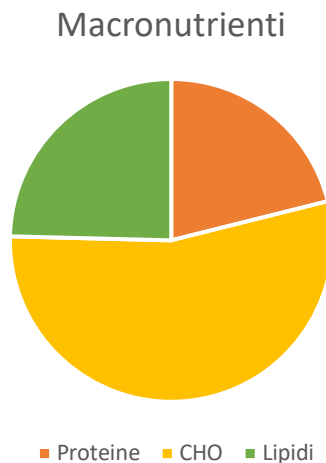


Immagine 5

Per quanto riguarda la vitamina D, vengono presi in considerazione gli alimenti, all’interno di questo schema, che la contengono maggiormente: latte (2 UI/ 0,05 µg) e yogurt (1,7 UI/0,044 µg), per un totale di 3,7 UI e 0,09 µg, valore significativamente inferiore rispetto agli standard proposti dai LARN.

A scopo dimostrativo si ipotizza ora che la medesima paziente sia stata recentemente sottoposta a una diagnosi di Sclerosi Multipla e si procede ad elabora uno schema dietetico

basato sulla precedente prescrizione attuando alcune modifiche qualitative agli alimenti selezionati con l'obiettivo di raggiungere i valori di vitamina D raccomandati.

Dal momento che la diagnosi di Sclerosi Multipla è recente, si escludono disturbi legati alla deglutizione che potrebbero invece insorgere in uno stadio più avanzato della malattia nel caso le lesioni interessassero la zona tronco-encefalica, prediligendo quindi alimenti a consistenza normale (livello 7) secondo *l'International Dysphagia Diet Standardisation Initiative* (IDDSI).

Si esclude inoltre anche una condizione di sottopeso, facilmente sviluppabile nel decorso della Sclerosi Multipla in correlazione ai cambiamenti del metabolismo in seguito all'insorgenza della stessa o per atrofia muscolare causata alla ridotta attività muscolare.

Attualmente non esistono Linee Guida specifiche riguardanti il *management* dietetico nella Sclerosi Multipla o particolari regimi alimentari comprovati, per cui l'obiettivo principale di un intervento nutrizionale dovrebbe essere il controllo dell'infiammazione postprandiale e la composizione del microbiota intestinale; i fattori dietetici e lo stile di vita possono infatti esacerbare o alleviare i sintomi della patologia, modulando lo stato infiammatorio nella malattia. Il controllo dell'infiammazione può essere ottenuto attraverso una dieta ipocalorica a base di cereali, anche integrali, legumi, frutta e pesce, al contrario di una dieta ipercalorica ad elevato apporto di sale, grassi saturi, cibi fritti e bevande zuccherate favorevoli l'insorgenza di un'infiammazione sistemica di basso grado.

Nel 2015 lo studio "*The association of diet with quality of life, disability, and relapse rate in an international sample of people with multiple sclerosis*"³², basato su dati forniti da pazienti affetti da Sclerosi Multipla in risposta a un questionario sulle loro abitudini alimentari, ha infatti evidenziato un'associazione significativa tra l'adozione di sane abitudini alimentari e un miglioramento della qualità della vita in termini fisici e mentali, oltre che ad un minor grado di disabilità.

È importante sottolineare come la prescrizione nutrizionale vada intesa come complementare e non alternativa alla terapia medica e farmacologica, inserendola all'interno di un approccio olistico al trattamento della patologia che dovrà essere sempre monitorata dal team medico in coordinamento.

| Alimento | grammi | Proteine | CHO | Lipidi |
|---------------------------------------|---------------|-----------------|------------|---------------|
| COLAZIONE | | | | |
| Latte di vacca pz scremato | g 200 | g 5 | g 6,6 | g 2,3 |
| Fette biscottate | g 30 | g 3,2 | g 24,5 | g 1,9 |
| Marmellata di frutta | g 20 | g 0,1 | g 11,7 | g 0 |
| | | | | |
| MERENDA | | | | |
| Crackers | g 30 | g 2,8 | g 22,1 | g 3 |
| | | | | |
| PRANZO | | | | |
| Pasta di semola | g 90 | g 10,9 | g 70 | g 0,7 |
| Piselli | g 100 | g 7,5 | g 11,3 | g 0,5 |
| Funghi porcini | g 100 | g 4,7 | g 1,4 | g 0,8 |
| Olio EVO | g 15 | g 0 | g 0 | g 15 |
| Parmigiano | g 10 | g 3,9 | g 0 | g 3,3 |
| Pane | g 60 | g 5,1 | g 29,3 | g 0,5 |
| Frutta fresca | g 150 | g 0,9 | g 16,5 | g 0,3 |
| | | | | |
| MERENDA | | | | |
| Yogurt bianco | g 125 | g 4 | g 15,5 | g 2,5 |
| Frutta secca | g 20 | g 2,6 | g 5,8 | g 7,3 |
| Cioccolato fondente | g 10 | g 0,6 | g 5,3 | g 3,4 |
| | | | | |
| CENA | | | | |
| Salmone | g 150 | g 29,9 | g 0 | g 20,1 |
| Pane | g 100 | g 8,5 | g 48,9 | g 0,8 |
| Verdure miste | g 200 | g 2,6 | g 7,4 | g 0,6 |
| Olio EVO | g 15 | g 0 | g 0 | g 15 |
| Frutta fresca | g 150 | g 0,9 | g 16,5 | g 0,3 |

Lo schema dietetico proposto è ugualmente strutturato su tre pasti principali e due spuntini su modello della Dieta Mediterranea. Il totale di fibra in grammi dello schema è di 33 g mentre il totale calorico risulta di 2100 kcal suddivise come segue.

| | Kcal | Percentuale | Grammi |
|-----------------|-------------|--------------------|---------------|
| Proteine | 367 | 17,5% | 91,8 |
| Lipidi | 702 | 33,4% | 77,0 |
| CHO | 1030 | 49,1% | 274,8 |

Tabella 11

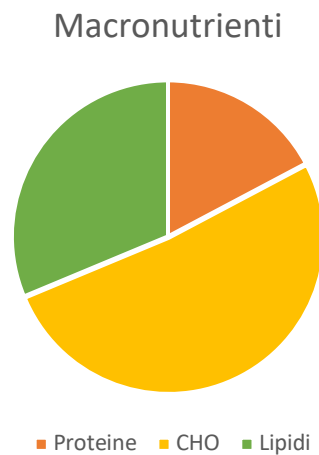


Immagine 6

A differenza del precedente schema dietetico, all'interno di quest'ultimo sono stati apportati alcuni cambiamenti qualitativi al fine di aumentare la disponibilità di vitamina D per favorire una progressione positiva della malattia. In particolare, oltre alle quantità già presenti di latte (2 UI/ 0,05 µg) e yogurt (1,7 UI/0,044 µg), sono stati aggiunti 150 grammi di salmone (circa 400 UI/10 µg), uno dei pesci con il contenuto di vitamina D più significativo, 100 grammi di funghi porcini (120 UI/3 µg), 10 grammi di parmigiano (2

UI/0,05 µg) e 10 grammi di cioccolato fondente (circa 100 UI/2,5 µg) per un totale di vitamina D giornaliera di 625 UI/15,5 µg, un valore che soddisfa i requisiti giornalieri di vitamina secondo i LARN, il *National Institute of Health* (NIH) e secondo la *National Academy of Medicine* (NAM).

Lo schema dietetico non prevede l'assunzione di alcolici (vino, birra o liquori) dal momento che, nonostante il consumo di questi ultimi non sia associato al rischio di sviluppare Sclerosi Multipla, l'alcol può agire come inibitore delle sirtuine (SIRT1), una particolare classe di proteine ad azione enzimatica, stimolando l'attività trascrizionale della *Sterol regulatory element-binding protein 1* (SREBP-1c), promuovendo in tal modo la biosintesi lipidica e l'infiammazione a scapito del metabolismo ossidativo.

È importante però sottolineare come le fondamenta di uno stile di vita sano si riflettano, oltre che su altri aspetti, anche su una dieta il più possibile varia ed equilibrata; a questo proposito sarebbe inimmaginabile pensare di attenersi ogni giorno ad uno schema dietetico grammato che apporti la quantità di vitamina D come quello precedentemente riportato, proprio sulla base di quanto appena affermato. Pertanto, lo schema dietetico si propone piuttosto come un esempio di giornata tipo strutturata appositamente con il fine di raggiungere le quote di vitamina D raccomandate giornalmente, che potrà poi essere modificato in base alle abitudini alimentari del paziente, sempre cercando di garantire equilibrio e varietà: le basi sulle quali poggia la Dieta Mediterranea.

Bibliografia

1. Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. 2018 Apr;38(2):212-225.
2. Zhang P, Wang R, Li Z, Wang Y, Gao C, Lv X, Song Y, Li B. 2016. The risk of smoking on multiple sclerosis: a meta-analysis based on 20,626 cases from case-control and cohort studies.
3. Compston, A. and Coles, A. (2008) Multiple Sclerosis. *The Lancet*, 372, 1502-1517.
4. Roberta Litta, Marvi Tonus: Aspetti psicologici e Sclerosi Multipla, Associazione Italiana Sclerosi Multipla
(https://allegati.aism.it/manager/UploadFile/2/20131205_830_smita62103.pdf)
5. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018 Apr 21;391(10130):1622-1636.
6. Li J, Zakeri M, Hutton GJ, Aparasu RR. Health-related quality of life of patients with multiple sclerosis: Analysis of ten years of national data. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Oct.
7. Bjornevik K, Munger KL, Cortese M, Barro C, Healy BC, Niebuhr DW, Scher AI, Kuhle J, Ascherio A. Serum Neurofilament Light Chain Levels in Patients with Presymptomatic Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2020 Jan 1;77(1):58-64.
8. Chen J, Chia N, Kalari KR, Yao JZ, Novotna M, Paz Soldan MM, Luckey DH, Marietta EV, Jeraldo PR, Chen X, Weinshenker BG, Rodriguez M, Kantarci OH, Nelson H, Murray JA, Mangalam AK. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci Rep*. 2016 Jun 27;6:28484.
9. Tremlett H, Fadrosch DW, Faruqi AA, Zhu F, Hart J, Roalstad S, Graves J, Lynch S, Waubant E; US Network of Pediatric MS Centers. Gut microbiota in early pediatric multiple sclerosis: a case-control study. *Eur J Neurol*. 2016 Aug;23(8):1308-1321
10. Schwingshackl L., Hoffmann G. (2014) Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: A systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases* 24: 929–939.
11. Jakimovski, D., Weinstock-Guttman, B., Gandhi, S. et al. Dietary and lifestyle factors in multiple sclerosis progression: results from a 5-year longitudinal MRI study. *J Neurol* **266**, 866–875 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09208-0>

12. Kjetil Bjornevik, Alberto Ascherio et al Serum Neurofilament Light Chain Levels in Patients with Presymptomatic Multiple Sclerosis *Jama Neurology* 2020 Jan 1;77(1):58-64
13. Swank R. L., Goodwin J. W. (2003) Review of MS patient survival on a Swank low saturated fat diet. *Nutrition*19: 161–165.
14. (Calder, 2006; Farooqui et al., 2007). Calder P. C. (2006) n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *American Journal of Clinical Nutrition* 83: 1505S–1519S.
15. Malesza IJ, Malesza M, Walkowiak J, Mussin N, Walkowiak D, Aringazina R, Bartkowiak-Wieczorek J, Mądry E. High-Fat, Western-Style Diet, Systemic Inflammation, and Gut Microbiota: A Narrative Review. *Cells*. 2021 Nov 14;10(11):3164.
16. Shinto L, Marracci G, Baldauf-Wagner S, Strehlow A, Yadav V, Stuber L, Bourdette D. Omega-3 fatty acid supplementation decreases matrix metalloproteinase-9 production in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009 Feb-Mar;80(2-3):131-6. doi: 10.1016/j.plefa.2008.12.001. Epub 2009 Jan 25. PMID: 19171471; PMCID: PMC2692605.
17. 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.
18. Lublin FD1, Reingold SC1, Cohen JA1, Cutter GR1, Sørensen PS1, Thompson AJ1, Wolinsky JS1, Balcer LJ1, Banwell B1, Barkhof F1, Bebo B Jr1, Calabresi PA1, Clanet M1, Comi G1, Fox RJ1, Freedman MS1, Goodman AD1, Inglese M1, Kappos L1, Kieseier BC1, Lincoln JA1, Lubetzki C1, Miller AE1, Montalban X1, O'Connor PW1, Petkau J1, Pozzilli C1, Rudick RA1, Sormani MP1, Stüve O1, Waubant E1, Polman CH1. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278-86. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560. Epub 2014 May 28.
19. Jartti T, Ruuskanen O, Mansbach JM et al., Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased risk of viral coinfections in wheezing children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(5):1074.

20. K. D. Cashman, et al., "Estimation of the dietary requirement for vitamin D in free-living adults ≥ 64 y of age," *Am J Clin Nutr*, vol. 89, pp. 1366-74, May 2009.
21. A. R. Webb, et al., "Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 67, pp. 373-8, Aug 1988.
22. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000 Sep;72(3):690-3. doi: 10.1093/ajcn/72.3.690. Erratum in: *Am J Clin Nutr*. 2003 May;77(5):1342. PMID: 10966885.
23. Zhou M, Ma X, Li H, Pan X, Tang J, et al. ... Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *Eur J Nutr* 47:87
24. Goldberg P, Fleming MC, Picard EH. Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Med Hypotheses*. 1986 Oct;21(2):193-200.
25. Berezowska, M.; Coe, S.; Dawes, H. Effectiveness of Vitamin D Supplementation in the Management of Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 1301.
26. Koduah, P., Paul, F. & Dörr, JM. Vitamin D in the prevention, prediction and treatment of neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. *EPMA Journal* 8, 313–325 (2017).
27. Jahromi, S.R., Sahraian, M.A., Togha, M. et al. Iranian consensus on use of vitamin D in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol* 16, 76 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0586-3>
28. James E, Dobson R, Kuhle J, Baker D, Giovannoni G, Ramagopalan SV. The effect of vitamin D-related interventions on multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *Mult Scler*. 2013 Oct;19(12):1571-9
29. Armstrong BK, Kricker A, English DR. Sun exposure and skin cancer. *Australas J Dermatol*. 1997 Jun;38 Suppl 1:S1-6.
30. Lin JS, Eder M, Weinmann S, Zuber SP, Beil TL, Plaut D, Lutz K. Behavioral Counseling to Prevent Skin Cancer: Systematic Evidence Review to Update the 2003 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Feb. Report No.: 11-05152-EF-1.

31. B. Dawson-Hughes, Harris SS, Lichtenstein AH, G. Dolnikowski, NJ Palermo, H. Rasmussen. "Dietary Fat Increases Vitamin D-3 Absorption". *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. February 2015, 115;2, 225-230.

32. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1728113/nota-96.pdf>

33. Hadgkiss EJ, Jelinek GA, Weiland TJ, Pereira NG, Marck CH, van der Meer DM. The association of diet with quality of life, disability, and relapse rate in an international sample of people with multiple sclerosis. *Nutr Neurosci*. 2015 Apr;18(3):125-36. doi: 10.1179/1476830514Y.0000000117. Epub 2014 Mar 17. PMID: 24628020; PMCID: PMC4485697.

