Má zloženie tukov v strave vplyv na priebeh sklerózy multiplex?

MUDr. Zuzana Dean¹, prof. MUDr. Branislav Kollár, PhD.², doc. Ing. Ingrid Žitňanová, PhD.³, MUDr. Adela Penesová, PhD.⁴

¹Neurologická klinika, Fakultná nemocnica Nitra

²1. neurologická klinika LF UK, Bratislava

³Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie, LFUK, Bratislava

⁴Biomedicínske centrum, SAV, Inštitút klinického a translačného výskumu, Bratislava

Sclerosis multiplex (SM) je chronické zápalové a neurodegeneratívne ochorenie centrálného nervového systému. Etiológia ochorenia zostáva neobjasnená, zaraďuje sa medzi autoimunitné ochorenia. Na imunitnú poruchu vplyvajú genetické a environmentálne faktory. Z environmentálnych faktorov sa v patogenéze ochorenia najčastejšie skloňuje vplyv slnečného žiarenia, hladiny vitamínu D, infekčných patogénov, ale aj vplyv diéty, obezity a zloženia črevného mikrobiómu. Oficiálne odporúčania ohľadne zloženia diéty však chýbajú. Náš článok poskytuje prehľad existujúcich dôkazov z epidemiologických, klinických a laboratórnych štúdií, že zloženie tukov v strave môže hrať významnú úlohu v patogenéze SM.

Kľúčové slová: skleróza multiplex, diéta, nasýtené mastné kyseliny, nasýtený tuk.

Does dietary fat composition matter in multiple sclerosis?

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory and neurodegenerative disease of the central nervous system. The etiology is still unknown, the disease is believed to be autoimmune. The immune dysregulation is affected by genetic and environmental factors. Relation to sun exposure, vitamin D levels, exposure to infectious pathogens as well as dietary habits, obesity and GUT microbiota have all been implicated in the pathogenesis. There are however no firm recommendations regarding diet in the treatment of MS. Our review deals with the available evidence from epidemiological, clinical and laboratory studies that dietary fats may play an important role in MS pathogenesis.

Key words: multiple sclerosis, diet, saturated fatty acids, saturated fat.

Patofyziológia SM

Sclerosis multiplex (SM) je chronické zápalové a neurodegeneratívne ochorenie centrálného nervového systému, postihujúce hlavne mladých ľudí. Presná patogenéza nie je jasná, ale choroba sa tradične zaraďuje medzi autoimunitné ochorenia.

Genómové asociačné štúdie, neuropatologické analýzy a preukázaná efektívnosť imunomodulačnej terapie podporujú koncept autoimunitnej afekcie centrálnnej nervovej sústavy (CNS) interakciou predisponujúcich genetických

faktorov a periférnych environmentálnych vplyvov.

Ako je známe, ľudia z oblastí s nízkou prevalenciou SM, ktorí sa presťahujú (v mladom veku) do oblasti s vysokou prevalenciou SM, nadobudnú jej vysoké riziko. Práve preto sa extenzívne hľadajú vonkajšie a environmentálne faktory zodpovedné za zvýšenie rizika vzniku ochorenia. Z environmentálnych faktorov, ktoré sa považujú za spúšťače ochorenia a priamych aktivátorov autoreaktívnych T buniek, sa najčastejšie citujú vírusové a iné mikrobiálne agens, ktoré pôsobia

formou molekulárneho mimikry. Prozápalové prostredie môžu spôsobom nešpecifickej zápalovej reakcie spúšťať i iné environmentálne vplyvy a cez cytokíny porušiť krvno-mozgovú bariéru a aktivovať iné imunitné bunky CNS a perivaskulárne makrofágy. K environmentálnym faktorom, ktoré majú dokázaný vplyv na výskyt SM, patrí vitamín D, infekcia CMV a EBV, fajčenie a obezita. Zvýšená hladina cholesterolu sa tiež ukazuje byť v progresii ochorenia nepriaznivým faktorom. Existuje i teória vysvetľujúca, prečo by SM mohlo byť chronické metabolické

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

MUDr. Zuzana Dean, zuzana.dean@post.sk

Neurologická klinika, Fakultná nemocnica Nitra, Špitálska 6, 949 01 Nitra

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(1): 37–42

Článok prijat redakci: 7. 5. 2018

Článok prijat k publikácii: 13. 8. 2018

ochorenie, špecificky poruchou lipidovej homeostázy, podobne ako je to v prípade aterosklerózy (Corthals, 2011). Množstvo vedeckých prác sa zaoberá i úlohou endotelálnej dysfunkcie pri SM (Alexander et al., 2011; Kemenyova et al., 2015). Najnovšie sa do popredia vedeckého záujmu dostáva vplyv zloženia črevného mikrobiómu na autoimunitný systém a rozvoj autoimunitných ochorení (Van den Hoogen et al., 2017).

Epidemiológia

Z historického hľadiska sa SM javí ako moderné ochorenie, podobne ako ateroskleróza sa objavuje v lekárskej literatúre až od 19. storočia a jej incidencia narastá. Epidemiologické údaje vykazujú vyššiu prevalenciu SM v rozvinutých krajinách ďalej od rovníka, kde je častá vysokokalorická strava s vysokým obsahom tuku. Najvyššia prevencia je v severnej Amerike a západnej Európe (140 a 108 na 100 000 obyvateľov) a najnižšia v subsaharskej Afrike a východnej Ázii (2,1 a 2,2 na 100 000 obyvateľov), tento fakt sa tradične vysvetľuje nižšou expozíciou slnečnému žiareniu v krajinách ďalej od rovníka, čo ale nekoreluje s veľmi nízkou prevenciou SM napríklad v Číne a Japonsku, ktoré ležia v porovnateľnej zemepisnej šírke (Atlas of MS, 2013). Incidencia a prevencia SM ale celosvetovo narastá, čo dokumentujú epidemiologické štúdie z Austrálie (Barnett et al., 2003), Nórska (Grytten et al., 2015), Poľska (Broła et al., 2017), Kuvaitu (Alshubaili et al., 2005), Argentíny (Cristiano et al., 2016) a Japonska. V Japonsku, kde je prevencia SM veľmi nízka, poukazuje posledná štúdia na 4 – násobný nárast v prevalencii SM v roku 2003 (7,7/100 000) v porovnaní s rokom 1972. SM fenotyp sa zmenil „westernizáciou“, tzv. „západný“ fenotyp SM je teraz v Japonsku častejší ako predtým vyskytujúca sa forma optiko-spinálnej SM (Kira et al., 2008).

Obsah tukov v západnej diéte

Možná súvislosť medzi obsahom tuku v diéte a sclerosis multiplex je známa už dlhšie, odkedy Dr. Swank opísal asociáciu ochorenia s vysokým príjmom saturovaného tuku (SFA). Typická diéta v rozvinutých krajinách, tzv. „západná diéta“, sa v nedávnej histórii dramaticky zmenila. Celkové množstvo tuku konzumovaného priemerným Američanom sa zvýšilo zo 119 g za deň na 155 g za deň za posledných 30 rokov (údaje FAO UN, Data from Food and Agriculture

Organisation of the United Nations). Pomer medzi hlavnými druhmi tuku, ktoré predstavujú saturovaný tuk (SFA), mono-nesaturovaný tuk (MUFA) a poly-nesaturovaný tuk (PUFA), sa významne zmenil. Je známe, že západná diéta obsahuje príliš veľa tuku, zvlášť saturovaného tuku, a odborné odporúčania sa zhodujú v potrebe zníženia jeho konzumácie (Millen et al., 2015). Moderné farmárstvo produkuje mäso s oveľa vyšším obsahom saturovaného tuku a triglyceridov, než je jeho obsah u prirodzene divoko žijúcich zvierat a tento významný rozdiel je pravdepodobne relevantný pri enormnom náraste ochorení spojených s diétou bohatou na tuky (Meester et al., 2010).

Od začiatku 20. storočia sa do diéty tiež dostávajú stužené saturované rastlinné tuky obsahujúce úplne novú skupinu tukov – tzv. trans-tuky (trans-mastné kyseliny), ktoré sa v prírode vyskytujú len v minimálnych množstvách. Oficiálne odporúčania Americkej kardiovaskulárnej spoločnosti uvádzajú, aby celkový príjem saturovaných tukov (SFA) neprekročil 5–6 % celkovej dennej kalorickej spotreby, čo pre priemerného človeka predstavuje 15–20 g saturovaného tuku denne. Ešte nižší príjem SFA sa odporúča u pacientov so zvýšenou hladinou krvného cholesterolu. Tiež sa odporúča zníženie príjmu trans-tukov (Eckel et al., 2013). Na druhej strane, juhoázijská diéta obsahuje nízke množstvo SFA a vyššie množstvo PUFA (hlavne omega-6 PUFA), v Japonsku sa konzumuje vysoký podiel omega-3 PUFA hlavne z morských plodov. Zostáva otázkou, či by tento fakt mohol byť zodpovedný za nízky výskyt SM v tejto populácii.

Saturované tuky v diéte – klinické štúdie

Swank študoval a opakovane publikoval potenciálny benefit zníženia SFA v diéte pacientov so SM (Swank et Dugan, 1990). Podarilo sa mu sledovať súbor pacientov mnoho rokov a jeho výsledky s nízkou mortalitou a morbiditou pacientov, ktorí dodržiavali prísnu diétu, sú v medicínskej literatúre bezprecedentné a zostávajú obrovskou inšpiráciou pre mnohých lekárov a pacientov ako Swankova diéta s nízkym obsahom saturovaných tukov. Swank radil svojim pacientom neprekročiť denný príjem SFA nad 20 g/deň, týmto dramaticky zredukoval ich priemerný príjem z predchádzajúceho priemerného príjmu 125 g/deň (Swank et Goodwin, 2003). Najlepšie

výsledky sa dosiahli u pacientov s minimálnym stupňom neurologického postihnutia na začiatku diéty, ktorých priemerný príjem SFA neprekročil 17 g/d, ale diéta mala priaznivý vplyv tiež u pacientov s vyšším stupňom neurologického postihnutia. K limitáciám jeho štúdie však patrí absencia zaslepenia štúdie, absencia kontrolnej skupiny a randomizácia.

Yadav publikovala štúdiu o vplyve diéty s nízkym obsahom saturovaných tukov, založenú výlučne na rastlinnej strave (Yadav et al., 2015). Počas 12 mesiacov trvania sa nepreukázal efekt diéty na aktivitu ochorenia. Štúdia bola ale limitovaná malým počtom pacientov, krátkym trvaním, nízkym vstupným EDSS (expanded disability status scale) a relatívne nevýznamným rádiologickým (MRI) progresom ochorenia. Diéta sa ukázala ako bezpečná, zredukovala BMI (body mass index), hladinu tukov a inzulínu a mala u pacientov priaznivý vplyv na únavu.

Iná štúdia vplyvu nízkotukovej diéty so suplementáciou rybím olejom zredukovala príjem SFA na 15 % kalorickej spotreby, čo predstavuje redukciu na 30–50 g SFA v závislosti od telesnej hmotnosti. Štúdia zaznamenala priaznivý efekt u pacientov s relaps-remitujúcou formou SM (RRSM) v oblastiach, ako sú fyzická kondícia, kvalita života a únava (Weinstock-Guttman et al., 2005).

Riccio et al. hodnotili vplyv semi-vegetariánskej diéty s kalorickou restriktíou (množstvo SFA nebolo špecifikované) s podávaním vitamínu D a iných výživových doplnkov (rybí olej, kyselina lipoová, omega-3 PUFA, resveratrol a multivitamín) u 33 pacientov s RRSM a 10 pacientov s primárne progresívnou formou SM (PPSM). Po 6 mesiacoch autori neopísali žiadny významný vplyv na neurologický status. Laboratórne však zaznamenali zníženie sérovej hodnoty aktívovanej izoformy gelatinase matrix metalloproteinase-9 o 59 % pri PPSM a o 51 % pri RRSM v skupine pacientov na diéte. Štúdia hodnotí možný priaznivý vplyv výživových opatrení na prozápalový status pacienta.

Keďže randomizované kontrolované štúdie sledujúce vplyv diéty sú prakticky neuskutočniteľné, máme viac informácií z epidemiologických a prípadových kontrolných štúdií.

Existuje epidemiologická štúdia skúmajúca súvis medzi mortalitou v dôsledku SM a rôznymi environmentálnymi faktormi v rokoch 1983–1989 v 36 krajinách. Príjem saturovaných

tukov, tukov živočíšneho pôvodu a zemepisná šírka nezávisle a pozitívne korelovali s mortalitou na SM (Esparza et al., 1995).

Ghadirian (1998) v prípadovej štúdii poukázal na súvislosť medzi BMI a rizikom SM. Riziko bolo tiež vyššie s vyššou spotrebou živočíšnych tukov. Naopak, protektívny vplyv sa pozoroval pri zvýšenej konzumácii zeleniny, vlákniny, cereálií/chleba, ovocných štiav, vitamínu C, tiamínu, riboflavínu, kalcia a magnézia.

Štúdia skúmajúca amerických veteránov pozitívne asociovala výskyt SM u vojakov pochádzajúcich z lepších sociálnych pomerov, s lepším stupňom výživy a vyššou spotrebou mäsa, tiež s diétou obsahujúcou menej rýb a viac mliečnych produktov (Lauer et al., 1994). Nedávna štúdia našla protektívny efekt konzumácie omega-3 PUFA na výskyt klinicky izolovaného syndrómu (CIS). Riziko sa nezvýšilo konzumáciou iných druhov tuku (Hoare et al., 2015).

V štúdii založenej na internetovom dotazníku skúmajúcom diétne zvyky 2 469 pacientov so SM našiel Jelinek pozitívnu asociáciu konzumácie ovocia, zeleniny a zdravých tukov s lepšou kvalitou života a menšou mierou progresie postihnutia (Hadjkiss et al., 2015).

Recentná štúdia hodnotila asociáciu medzi diétou – príjmom špecifických potravín – na disability pacientov so SM. Analýza podrobných dotazníkov charakterizujúcich diétu takmer 7 000 pacientov poukázala na to, že diéta s vyšším príjmom ovocia a zeleniny, strukovín a celozrnných potravín a s nižším príjmom sladkostí, sladených nápojov a červeného mäsa bola asociovaná s nižším stupňom zneschopnenia (Fitzgerald et al., 2018).

In vitro štúdie

Niekoľko malých štúdií demonštrovalo redukcii PUFA a zvýšenie obsahu SFA v sére, bielej hmote mozgu, erytrocytoch a lymfocytoch u pacientov so SM v porovnaní s kontrolnou skupinou (Hon et al., 2009; Gul et al., 1970).

Štúdie s laboratórnymi zvieratami

Máme niekoľko štúdií skúmajúcich vplyv diétnych intervencií pri experimentálnej alergickej encefalitíde (EAE), experimentálnom modeli SM. Podávanie kyseliny linolovej (Hughes et al., 1980), PUFA (Harbige et al., 2000) a sezamového oleja (Mosaiyebi et al., 2007) bolo asociované s menej závažným priebehom EAE, diéta

s vysokým obsahom saturovaného tuku mala naopak nepriaznivý vplyv na priebeh ochorenia u experimentálnych zvierat (Timmermas et al., 2014). Kalorická reštrikcia mala priaznivý efekt na priebeh ochorenia, a to do takej miery, že laboratórne zvieratá v skupine prísnej kalorickej reštrikcie (66 % zníženie kalorického príjmu) vôbec nepreukazovali známky ochorenia (Esquifino et al., 2007; Choi et al., 2016).

Klinické štúdie s výživovými doplnkami

Na rozdiel od dlhodobého sledovania konzumácie makronutrientov, štúdie s mikronutrientami (respektíve suplementácie malého množstva makronutrientov) nám umožňujú uskutočniť randomizované, placebo kontrolované štúdie.

Už klasické štúdie suplementácie poly-nenasýtenými masnými kyselinami (PUFA) prebehli v 70. rokoch minulého storočia. Štúdia porovnávajúca vplyv suplementácie PUFA verzus MUFA na priebeh ochorenia SM (denná suplementácia 8,6 g kyseliny linolovej vo forme emulzie slnečnicového oleja verzus 3,8 g kyseliny olejovej v olivovom oleji) počas jedného roka nepreukázala rozdiel v EDSS, ale skupina dostávajúca PUFA mala menej atakov (Miller et al., 1973).

Podobná štúdia (Bates et al., 1978) porovnávala vysokú a nižšiu dávku PUFA s nižšími a vyššími dávkami MUFA, znovu sa nepreukázal vplyv na EDSS, skupina pacientov dostávajúca PUFA mala menej závažné ataky.

V štúdii, ktorá porovnávala efekt suplementácie omega-3 PUFA (vo forme kapsúl s rybím olejom – v dávke 1,71 g/d kyselina eikosapentaenová (EPA) a 1,41 g/d kyselina dokozahexaénová (DHA)) oproti placebo (kapsule s olivovým olejom, t. j. 72 % kyselina olejová), inštruovali obe skupiny pacientov, aby znížili príjem živočíšnych tukov a zvýšili príjem omega-6 PUFA. Štúdia nedosiahla štatisticky významný rozdiel v EDSS po 2 rokoch, v skupine s omega-3 PUFA sa ale pozoroval trend zlepšenia v sledovaných parametroch ochorenia (Bates et al., 1989).

16 pacientov s RRSM dostávalo rybí olej obsahujúci DHA a EPA po obdobie 2 rokov. Autori štúdie poverili pacientov, aby redukovali príjem saturovaných tukov a zvýšili spotrebu rýb. Po 2 rokoch autori zaznamenali významné zníženie počtu atakov a EDSS v porovnaní s východiskovými hodnotami (Nordwick et al., 2000).

Torkildsen (Torkildsen et al., 2012) v randomizovanej placebom kontrolovanej štúdii nepreukázal žiadny efekt suplementácie omega-3 PUFA na EDSS po 2 rokoch.

Suplementácia rybím olejom (4 g denne oproti placebo) počas 1 roka bola bez efektu na EDSS alebo počet atakov, v liečenej skupine ale autori zaznamenali signifikantné zníženie prozápalových mediátorov (Ramirez et al., 2013).

Štúdia založená na internetových dotazníkoch vyplnených veľkým počtom pacientov so SM (n = 2 469), u ktorých sa retrospektívne zaznamenala konzumácia rýb, rybieho oleja, omega-3 MK, ľanového oleja za posledných 12 mesiacov, ukázala trend nižšieho počtu relapsov a nižšej aktivity ochorenia u pacientov konzumujúcich ryby, efekt bol jasne závislý od množstva skonzumovaných rýb. Suplementácia ľanovým olejom (omega-3 PUFA) bola asociovaná s vyše 60 % znížením počtu relapsov (Jelinek et al., 2013).

SM a kardiovaskulárne rizikové faktory

Veľa rokov vieme, že saturované tuky zvyšujú hladinu LDL-cholesterolu v krvi. Vysoká hladina LDL-cholesterolu je rizikovým faktorom ischemickej choroby srdca a mozgového infarktu. Nahradením saturovaných tukov (SFA) mono – a poly-nesaturovanými tukmi (MFA a PUFA) sa síce zníži LDL-cholesterol, ale výskumy ohľadom rizika kardiovaskulárnych ochorení sú stále kontroverzné (FAO report, 2010; Astrup et al., 2010; DiNicolantonio et al., 2016).

Ak by v patogenéze SM hrala úlohu konzumácia saturovaných tukov (prozápalový efekt, vplyv na dysfunkciu endotelu), je možné, že pacienti so SM majú i vyššie kardiovaskulárne riziko? A naopak, majú pacienti s vyšším kardiovaskulárnym rizikom vyššiu pravdepodobnosť rozvoja SM?

U 492 pacientov so SM sledovaných 2 roky bolo zhoršenie EDSS asociované s vyššou počiatkovou sérovou hladinou LDL a celkového cholesterolu. Vyššie hodnoty HDL boli asociované s nižším objemom kontrast enhansujúcich lézií na MRI (Weinstock-Gutman et al., 2011).

V podobnej štúdii u 136 pacientov s CIS čas do prvého relapsu ochorenia a počet relapsov nesúvisel s hodnotami lipidového profilu. Vyššie LDL a celkový cholesterol boli asociované s vyšším kumulatívnym počtom nových T2 lézií na MRI počas 2 rokov (Weinstock-Gutman et al., 2013).

Marrie (Marrie et al., 2010) zistil, že prítomnosť hypercholesterolémie kedykoľvek v priebehu ochorenia bola asociovaná s 35 % nárastom rizika skorej poruchy chôdze, 33 % zvýšením rizika potreby 1 palice alebo barly a 24 % nárastom rizika potreby 2 palíc/bariel. Štúdia poukazuje na to, že hladina cholesterolu má vplyv na progresiu zneschopenia.

Zhornitsky skúmal vzťah medzi hladinou cholesterolu, indikátormi metabolizmu cholesterolu v sére a cerebrospinálnom likvore a progresiou ochorenia u pacientov s CIS alebo SM. Štúdia naznačuje, že zvýšená hladina LDL, celkového cholesterolu a zvlášť apolipoproteínu B a oxidovaného LDL-cholesterolu je asociovaná s nepriaznivými klinickými a MRI výsledkami u SM pacientov, negatívny vplyv bol prítomný už v štádiu CIS (Zhornitsky et al., 2016).

SM a zloženie črevného mikrobiómu

Máme čoraz viac dôkazov o vplyve črevného mikrobiómu na rozvoj a priebeh autoimunitných ochorení vrátane SM (Mielcarz et Kasper, 2015). Zloženie črevného mikrobiómu u každé-

ho jedinca závisí hlavne od zloženia jeho stravy, ktorá hrá dôležitú úlohu v kolonizácii, dozrievaní a stabilite črevnej mikróflóry. Experimenty na laboratórnych zvieratách i u ľudí jasne svedčia o tom, že zmeny v diéte pomerne rýchlo menia štruktúru črevného mikrobiómu. Z experimentov vyplýva, že samotné pridanie saturovaných tukov do stravy experimentálnych zvierat signifikantne mení zloženie mikrobiómu v prospech bakteriálnych kmeňov s prozápalovou aktivitou, podobné zmeny boli opísané u ľudí s vysoko kalorickou stravou bohatou na saturované tuky a u pacientov so SM (Bhargava et al., 2014). Menšie štúdie poukazujú na rozdiely v zložení črevného mikrobiómu pacientov so SM v porovnaní so zdravou populáciou. V etiopatogenéze sa skúma vplyv zníženej produkcie mastných kyselín s krátkym reťazcom (SCFA) v čreve pri nepriaznivom zložení črevnej flóry, nakoľko SCFA majú protizápalový efekt ako lokálne v čreve, tak i systémovo po vstrebaní sa do krvného obehu. Dokumentovaný je i priaznivý vplyv SCFA na priebeh EAE (Van den Hoogen et al., 2017). Z výsledkov mnohých prác vyplýva, že črevná dysbióza, väčšinou vyvolaná nutričnými

faktormi, môže meniť rovnováhu medzi T-reg a Th17 a spúšťať prozápalové mechanizmy cez molekulárne mimikry alebo prezentáciu mikrobiálnych antigénov, ktoré tak môžu prispievať k patogenéze SM. Podrobnejší opis zmien mikrobiálnej štruktúry je však nad rámec tejto publikácie.

Záver

Čo teda odporúčať pacientom so SM? Zastávame názor, že je ich potrebné informovať o nepriaznivom vplyve zvýšenej hladiny cholesterolu a LDL-cholesterolu na priebeh ochorenia a o tom, že výživové doplnky s protizápalovým účinkom (omega-3 PUFA, omega-6 PUFA, vitamín D) nefungujú dostatočne pravdepodobne preto, že sa v strave neznižuje dostatočne i obsah saturovaných tukov. Zdôrazňujeme, že diétne opatrenia nie sú náhradou medikamentózneho liečby, zníženie saturovaných tukov v strave je kompatibilné s akoukoľvek imunomodulačnou liečbou a je bez nežiaducich účinkov. Naopak, znížením týchto nežiaducich tukov v strave si pacient významne zníži i riziko kardiovaskulárnych ochorení.

LITERATÚRA

- Alexander JS, Zivadinov R, Maghzi AH, Ganta VC, Harris MK, Minagar A. Multiple sclerosis and cerebral endothelial dysfunction: mechanisms. *Pathophysiol.* 2011; 18: 3–12.
- Alshubaili AF, Alramzy K, Ayyad YM, Gerish Y. Epidemiology of multiplesclerosis in Kuwait: new trends in incidence and prevalence. *Eur Neurol.* 2005; 53(3): 125–131.
- Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, Hermansen K, Hu FB, Jakobsen MU, Kok FJ, Krauss RM, Lecerf JM, LeGrand P, Nestel P, Risérus U, Sanders T, Sinclair A, Stender S, Tholstrup T, Willett WC. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr.* 2011; 93(4): 684–688.
- Atlas of MS 2013: Mapping multiple sclerosis around the world [online]. London: Multiple Sclerosis International Federation; 2013. Available from: <<http://www.msif.org/about-ms/publications-and-resources/>>.
- Barnett MH, Williams DB, Day S, Macaskill P, McLeod JG. Progressive increase in incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newcastle, Australia: a 35-year study. *J Neurol Sci.* 2003; 213(1–2): 1–6.
- Bates D, Fawcett PR, Shaw DA, Weightman D. Polyunsaturated fatty acids in treatment of acute remitting multiple sclerosis. *BMJ.* 1978; 2: 1390–1391.
- Bates D, Cartledge NE, French JM, Jackson MJ, Nightingale S, Shaw DA, Smith S, Woo E, Hawkins SA, Millar JH. A double-blind controlled trial of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989; 52(1): 18–22.
- Bhargava P, Mowry EM. Gut microbiome and multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014; 14(10): 492.
- Brahe LK, Astrup A, Larsen LH. Is butyrate the link between diet, intestinal microbiota and obesity-related metabolic diseases? *Obes Rev.* 2013; 14(12): 950–959.
- Brola W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Szczuchniak W, Stoinski J, Rosolowska A, Wójcik J, Kapica-Topczewska K, Ry-

- glewicz D. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in central Poland, 2010–2014. *BMC Neurol.* 2016; 16(1): 134.
- Corthals A. Multiple sclerosis is not a disease of the immune system. *The Quarterly Review of Biology.* 2011; 86(4): 287–321.
- Cristiano E, Patrucco L, Miguez J, Giunta D, Correale J, Fiol M, Ysraelit MC Cáceres F, Fernandes Liguori N, Saladino ML, Garcea O, Silva B, Alonso R, Carrá A, Curbelo MC, Martínez A, Steinberg J, Giachello S, Melcom MO, Rojas JL. Increasing prevalence of multiple sclerosis in Buenos Aires, Argentina: *Mult Scler Relat Disord.* 2016 Sep; 9: 91–4.
- Di Nicolantonio JJ, Lucan SC, O'Keefe JH. The evidence for saturated fat and for sugar related to coronary heart disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2016; 58(5): 464–72.
- Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, Lee IM, Lichtenstein AH, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Sacks FM, Smith SC, Svetkey LP, Wadden TA, Yanovski SZ. American Heart Association/ACC Lifestyle Management Guideline, 2013.
- Esparza ML, Sasaki S, Kesteloot H. Nutrition, latitude, and multiple sclerosis mortality: an ecologic study. *Am J Epidemiol.* 1995; 142(7): 733–7.
- Esquifino A, Cano P, Jimenez-Ortega V, Fernández Mateos MP, and Cardinali DP. Immune response after experimental allergic encephalomyelitis in rats subjected to calorie restriction: *Journal of Neuroinflammation.* 2007; 4: 6.
- Fitzgerald KC, Tyry T, Salter A, Cofield S, Cutter G, Fox R, Marrie RA. Diet quality is associated with disability and symptom severity in multiple sclerosis: *Neurology.* 2018; 90: e1–1.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). Fats and fatty acids in human nutrition: Report of an expert consultation 2008. Rome, Italy: 2010.
- Ghadirian P, Jain M, Ducic S, Shatenstein B, Morisset R. Nutritional factors in the aetiology of multiple sclerosis: a case-control study in Montreal, Canada. *Int J Epidemiol.* 1998 Oct; 27(5): 845–852.
- Grytten N, Torkildsen Ø, Myhr KM. Time trends in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway during eight decades. *Acta Neurol Scand.* 2015; 132(199): 29–36.
- Hadgkiss EJ, Jelinek GA, Weiland TJ, Naresh G Pereira NG, 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. *Nutritional Neuroscience.* 2015; 18(3): 125–136.
- Gul S, Smith D, Thompson RHS, Payling Wright P, Zilkha KJ. Fatty acid composition of phospholipids from platelets and erythrocytes in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1970; 33: 506–510.
- Harbridge LS, Layward L, Morris-Downes MM, Dumonde DC, Amor S. The protective effects of omega-6 fatty acids in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) in relation to transforming growth factor-beta 1 (TGF-β1) up-regulation and increased prostaglandin E2 (PGE2) production. *Clin Exp Immunol.* 2000; 122: 445–452.
- Hoare S, Lithander F, van der Mei I, Ponsonby AL, Lucas R; 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.* 2015.
- Hon GM. Erythrocyte membrane fatty acids in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis.* 2009; 15: 759–762.
- Hughes D, Keith AB, Mertin J, Caspary EA. Linoleic acid therapy in severe experimental allergic encephalomyelitis in the guinea-pig: suppression by continuous treatment. *Clin. exp. Immunol.* 1980; 41: 523–531.
- Jelinek G, Hadgkiss EJ, Weiland TJ, Pereira N, Marck CH, van der Meer DM. Association of fish consumption and omega 3 supplementation with quality of life, disability and disease activity in an international cohort of people with multiple sclerosis. *International Journal of Neuroscience.* 2013; 123(11): 792–801.

28. Kemenyova P, Siarnik P, Sutovsky S, Blaho A, Turcani P, Kollar B. Impairment of endothelial function in patients with multiple sclerosis. *Neuro Endocrinol Lett.* 2015; 36(1): 67–71.
29. Kira J, Ishizu T, Osoegawa M. Multiple sclerosis in Japan: Nationwide surveys over 30 years. *Neurology Asia.* 2008; 13: 131–143.
30. Lauer K. The risk of multiple sclerosis in the U.S.A. in relation to socio-geographic features: a factor-analytic study. *J Clin Epidemiol.* 1994; 47(1): 43–8.
31. Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74: 1041–1047.
32. Meester FD, Zibadi S, Watson RR. Modern dietary fat intakes in disease promotion. Book *Nutrition and Health*. Humana Press. 2010 Chapter Western Diet and Behavior: The Columbus Concept by Wilczyńska-Kwiątek, Agnieszka (et al.). page 77; DOI 10.1007/978-1-60327-571-2.
33. Mielcarz DW, Kasper LH. The gut microbiome in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol.* 2015 Apr; 17(4): 344.29.
34. Millar JH, Zilkha KJ, Langman MJ, Wright HP, Smith AD, Berlin J, Thompson RH. Double-blind trial of Linoleate Supplementation of the Diet in Multiple Sclerosis. *BMJ.* 1973; 1: 765–768.
35. Millen B. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee, Advisory report to the Secretary of Health and Human Services and the Secretary of Agriculture [online]. Available from: <<https://health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/pdfs/scientific-report-of-the-2015-dietary-guidelines-advisory-committee>>.
36. Mosayebi G, Ghazavi A, Salehi H, Payani MA, Khazaei MR. Effect of sesame oil on the inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6 Mice: *Pakistan J Biol Sci.* 2007; 10(11): 1790–1796.
37. Nordvik I, Myhr KM, Nyland H, Bjerve KS. Effect of dietary advice and n-3 supplementation in newly diagnosed MS patients. *Acta Neurol Scand.* 2000; 102: 143–149.
38. Ramirez-Ramirez V1, Macias-Islas MA, Ortiz GG, Pacheco-Moises F, Torres-Sanchez ED, Sorto-Gomez TE, Cruz – Ramos JA, Orozco-Avina G, Celis de la Rosa AJ. Efficacy of fish oil on serum of TNF α , IL-1 β , and IL-6 oxidative stress markers in multiple sclerosis treated with interferon beta-1b. *Oxid Med Cell Longev.* 2013.
39. Riccio P, Rossano R, Larocca M, Trotta V. Anti-inflammatory nutritional intervention in patients with relapsing-remitting and primary-progressive multiple sclerosis: A pilot study. *Experimental Biology and Medicine.* 2016; 241: 620–635.
40. Swank RL, Dugan BB. Effect of low saturated fat diet in early and late cases of multiple sclerosis. *The Lancet.* 1990; 336: 37–39.
41. Swank RL, Goodwin JV. Review of MS patient survival on a Swank low saturated fat diet. *Nutrition.* 2003; 19: 161–162.
42. Timmermas S, Bogie JF, Vanmierlo T, Lütjohann D, Stinissen P, Hellings N. High fat diet exacerbates neuroinflammation in an animal model of multiple sclerosis by activation of the renin angiotensin system. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2014; 9: 209–217.
43. Torkildsen Ø, Wergeland S, Bakke S, Beiske AG. Omega 3 Fatty Acid Treatment in Multiple Sclerosis (OFAMS study). *Arch Neurol.* 2012; 69(8): 1044–1051.
44. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans.
45. Van den Hoogen WJ, Laman JD, Hart BA. Modulation of multiple sclerosis and its animal model experimental autoimmune encephalomyelitis by food and gut microbiota. *Front. Immunol.* 09 2017.
46. Weinstock-Guttman B, Baier M, Park Y, Feichter J, Lee-Kwen P, Gallagher E, Venkatraman J, Meksawan K, Deinehert S, Pendergast D, Awad AB, Ramanathan M, Munschauer F, Rudick R. Low fat dietary intervention with omega-3 fatty acid supplementation in multiple sclerosis patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005; 73: 397–404.
47. Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Mahfooz N, Carl E, Drake A, Schneider J, Teter B, Hussein S, Mehta B, Weiskopf M, Durfee J, Bergsland N, Ramanathan M. Serum lipid profiles are associated with disability and MRI outcomes in multiple sclerosis: *Journal of Neuroinflammation* 2011, 8: 127.
48. Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Horakova D, Havrdova E. Lipid profiles are associated with lesion formation over 24 months in interferon- β treated patients following the first demyelinating event. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013; 84: 1186–1119.
49. Yadav V, Marracci G, Kim E, Spain R, Cameron M, Overs S, McDougall J, Lovera J, Bourdette D. Effects of a low fat plant based diet in multiple sclerosis (MS): results of a 1-year long randomised controlled (RC) study (P6.152). *Neurology.* 2014 – AAN Enterprises.
50. Zhornitsky S, McKay KA, Metz LM, Teunissen CE, Rangachari M. Cholesterol and markers of cholesterol turnover in multiple sclerosis: relationship with disease outcomes. *Mult Scler Relat Disord.* 2016; 5: 53–65.