

Disabilità e fatica in SM, quanto incide lo stile di vita?

Serena Ruggieri

Ricercatrice Università di Roma "La Sapienza"

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una malattia autoimmune demielinizzante e neurodegenerativa del Sistema Nervoso Centrale (SNC) che rappresenta la prima causa di disabilità non traumatica nei giovani adulti nei paesi occidentali (*Global Economic Impact of Multiple Sclerosis. Multiple Sclerosis International Federation, 2010*)

I pazienti affetti da SM vivono una condizione di disabilità fisica e psicologica e limitazioni funzionali che influenzano in maniera mutevole e con diversa gravità le attività quotidiane. Sulla base di studi di popolazione, si stima che circa il 75% delle persone con SM riferisca la presenza di problemi di mobilità ⁽¹⁾. Tra le disabilità motorie, le difficoltà nella deambulazione costituiscono una caratteristica chiaramente riconoscibile della SM nonché molto temuta dai pazienti al momento della diagnosi. La disabilità valutata in termini di compromissione della deambulazione, costituisce inoltre una caratteristica distintiva della progressione della malattia nella SM ed è una componente fondante delle scale cliniche utili alla valutazione della disabilità dei pazienti, come la scala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) ⁽²⁾.

Ulteriore sintomo molto comune ed invalidante della SM, è costituito dalla *fatigue* o fatica che può manifestarsi già nelle prime fasi della patologia e rappresentare anche il sintomo di esordio della stessa. La fatica ha caratteristiche molto soggettive, può influenzare l'umore, la qualità del sonno e avere un effetto negativo sulla qualità di vita dei pazienti ⁽³⁾. Data la pluralità, soggettività e variabilità della descrizione del sintomo fatica da parte dei pazienti, vi è difficoltà nel trovarne una precisa definizione, difficoltà che si estende anche nell'ambito della diagnosi e della valutazione clinica, in quanto la soggettività del sintomo fa sì che la sua percezione possa variare molto da paziente a paziente anche nell'arco della stessa giornata. In generale la fatica è descritta come un declino reversibile delle capacità

motorie e cognitive, che può verificarsi spontaneamente o essere innescato da diversi fattori. L'origine di tale sintomo non è certa ma secondo alcuni autori potrebbe generarsi nel SNC, in particolare dai motoneuroni corticali, o derivare da una ridotta attivazione muscolare a seguito di un intenso sforzo fisico, oppure esser dovuta ad una mancanza di auto-motivazione e alla conseguente sensazione soggettiva di diminuzione dell'energia mentale e/o fisica ⁽⁴⁾. La fatica può interessare fino al 90% dei pazienti con SM indipendentemente dal fenotipo clinico, con conseguente limitazione alla partecipazione nelle attività sociali, lavorative e del tempo libero.

Le conoscenze sino ora acquisite riguardo la SM sono frutto del grande impegno e sforzo compiuto dalla comunità scientifica negli ultimi decenni, per caratterizzare meglio i meccanismi patologici alla base dello sviluppo della SM, ma anche per comprendere e descrivere più precisamente il decorso clinico della patologia e le correlazioni con la progressione della disabilità e la variabilità dei sintomi.

Secondo una descrizione più ampia e inclusiva dei fenotipi clinici ⁽⁵⁾, possiamo distinguere due principali decorsi clinici della SM: Recidivante-Remittente (RR) e Progressivo (PSM). Nell'ultimo insieme possono essere inclusi sia i pazienti con forma clinica secondaria progressiva (SP) che quelli primari progressivi (PP) poiché la maggior parte delle caratteristiche cliniche, della genetica, così come dei risultati ricavati dall'analisi del liquido cerebrospinale e della risonanza magnetica sono caratteristicamente simili tra questi pazienti. Tuttavia, non è ancora completamente chiarito perché all'interno degli stessi fenotipi clinici alcuni pazienti sperimentino un decorso lieve della malattia con scarsa evidenza di deficit clinici, mentre altri mostrino una sostanziale progressione della disabilità con conseguente notevole impatto sulla qualità della vita e sulla possibilità di svolgere le normali attività quotidiane.

Gli elementi che potrebbero giocare un ruolo non solo nello sviluppo della SM ma anche nello spiegare le differenze all'interno degli stessi fenotipi clinici e nel peggioramento della disabilità includono: la carenza di vitamina D, obesità, la sedentarietà, il fumo, le abitudini alimentari scorrette e conseguenti fattori di rischio cardiovascolare⁽⁶⁾. I fattori ambientali in particolare sono agenti putativi ideali in quanto possono rendere conto di questa estrema variabilità. In effetti, il dibattito se le abitudini di vita individuali influenzino il decorso della SM è ancora oggetto di discussione e le terapie consolidate per la SM non sono solitamente integrate con informazioni specifiche sulla dieta nonché sulle abitudini di vita, se non fornite in maniera generale e guidata dalle conoscenze ottenute dalla popolazione generale e non affetta pertanto dalla malattia.

Vitamina D

La vitamina D (o calcitriolo), è una vitamina liposolubile che può essere ottenuta attraverso la dieta oppure può essere sintetizzata per via endogena nella pelle, attraverso l'esposizione ai raggi solari. L'energia luminosa, infatti, catalizza la formazione del colecalciferolo (vitamina D3) a partire dal 7-deidrocolesterolo. La vitamina D3 non è la forma attiva, ma è il precursore dell'1,25-diidrossicolecalciferolo (calcitriolo), ottenuto attraverso due processi di idrossilazione. Il primo si verifica nel fegato tramite la 25-idrossilasi, mentre il secondo avviene nel rene ad opera della α 1-idrossilasi.

La vitamina D, oltre ad avere un ruolo nell'omeostasi del calcio insieme al paratormone, è diventata argomento di interesse per quanto riguarda il suo ruolo nella modulazione del sistema immunitario e conseguentemente nella patogenesi della SM, sostenuta anche dalla distribuzione geografica dell'epidemiologia della malattia. Difatti, nelle regioni equatoriali, diminuiscono i casi di prevalenza della malattia che crescono invece all'aumentare della latitudine in entrambi gli emisferi.

Il ruolo centrale della vitamina D, nella SM è suggerito da diverse evidenze scientifiche quali la presenza del recettore della stessa su diverse cellule del sistema immunitario come macrofagi e cellule presentanti l'antigene (APC)⁽⁷⁾ dalla presenza di enzimi del metabolismo e catabolismo della 1,25(OH)2D in cellule come linfociti T e B⁽⁸⁾, dalla stimolazione delle cellule T-reg, con inibizione dei linfociti Th 1 e modulazione dell'infiammazione in presenza di normali livelli sierici di vitamina D⁽⁹⁾ ed infine dal ruolo che è l'1,25 (OH) 2D avrebbe nel processo di re-mielinizzazione promuovendo la differenziazione delle cellule progenitrici degli oligodendrociti⁽¹⁰⁾.

Nei pazienti con SM è stata evidenziata un'ipovitaminosi

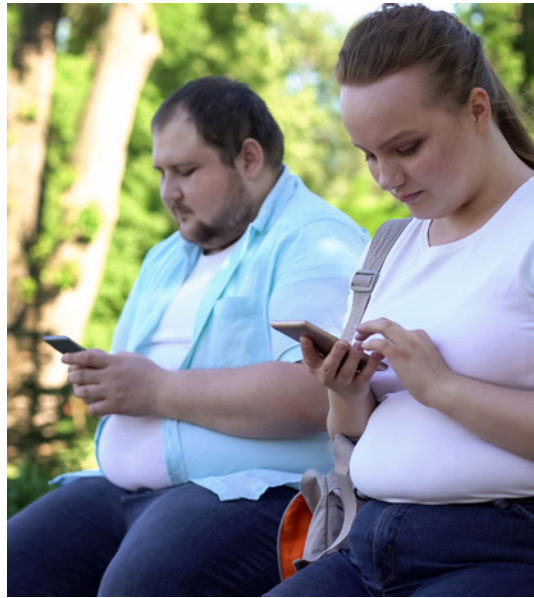
si D che potrebbe, viste le implicazioni su descritte, avere un ruolo nell'andamento della malattia. I bassi livelli di 25(OH)D (marcatore sierico della vitamina D) nel plasma sembrerebbero, correlati ad un aumento di lesioni, disabilità e severità della malattia. Alcuni studi di associazione che hanno utilizzato la risonanza magnetica e testato i livelli sierici di 25-OH-D in pazienti con SM hanno dimostrato che livelli sierici relativamente alti erano associati a una diminuzione del numero di nuove lesioni T2 e lesioni captanti gadolinio⁽¹¹⁾ suggerendo così un'azione protettiva di questa vitamina sulla componente infiammatoria della malattia. Inoltre, livelli più elevati di 25 (OH) D predicavano non solo per una ridotta attività della SM ma anche per una riduzione della velocità di progressione della disabilità nel tempo⁽¹²⁾. In un ulteriore studio longitudinale retrospettivo, sono stati misurati i livelli di 25(OH)D all'inizio del periodo di *follow-up* durato 3 anni, ed è stata valutata l'ipotesi che questi valori potessero predire il rischio di conversione alla forma SP. Attraverso diverse osservazioni è emerso, dai campioni di sangue dei pazienti, che nella forma SP i valori di vitamina D nel sangue risultavano essere più bassi (38 nmol/L) rispetto alla forma RRMS (55 nmol/L) e che all'interno del *range* fisiologico, lo stato di 25 (OH) D fosse solo significativamente associato al verificarsi di recidive nei pazienti con SM più giovani, ma non fosse associato alla disabilità o alla progressione della disabilità nel *follow-up* di tre anni⁽¹³⁾. L'effetto dei livelli di vitamina D sierici nei pazienti affetti da SM sul sintomo fatica risulta più controverso, laddove alcuni studi hanno documentato l'assenza di associazione tra i livelli sierici e la percezione della fatica⁽¹⁴⁾ mentre altri hanno rilevato come l'implementazione di vitamina D possa favorire il miglioramento di questa sintomatologia⁽¹⁵⁾.

Obesità

L'obesità è oggi considerata la pandemia del 21° secolo ed è un fattore che contribuisce allo sviluppo di diverse patologie come la sindrome metabolica, il diabete mellito di tipo 2, dislipidemie, ipertensione arteriosa, aterosclerosi e può influenzare l'andamento di patologie autoimmuni come la SM. L'eziologia dell'obesità è di natura multifattoriale in quanto può essere determinata sia da fattori genetici e da fattori ambientali, includendo abitudini alimentari e lo stile di vita sedentario. L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce l'obesità attraverso l'indice di massa corporea (BMI, *body mass index*), laddove un BMI uguale o superiore a 25 fino a 29,99 indichi un soggetto in sovrappeso mentre valori di BMI superiori a 30 vengano definiti come obesità. Il meccanismo patogenetico che lega l'aumento del peso ai disturbi legati all'autoimmunità si basa

sull'evidenza che il tessuto adiposo, oltre alla sua funzione di sito di immagazzinamento dell'energia, produca un'ampia varietà di mediatori solubili noti come "adipocitochine", che sono coinvolti nella regolazione di numerose funzioni fisiologiche, come la regolazione dell'equilibrio energetico, sensibilizzazione all'insulina, ma anche risposta immunitaria⁽¹⁶⁾. A sostegno di ciò, la condizione di sovrappeso/obesità durante l'età infantile/adolescenziale costituisce un importante fattore di rischio per lo sviluppo di SM in vita adulta ipotizzando dunque che condizioni di eccesso di tessuto adiposo siano associate ad uno stato infiammatorio cronico con un rilascio di citochine che influenzano le risposte immunitarie. Uno studio condotto su una coorte di pazienti di sesso femminile ha mostrato come l'obesità in età adolescenziale comporti un aumento del rischio di sviluppare SM in età adulta.⁽¹⁷⁾ Questo dato è stato avvalorato da un estensivo studio di analisi di randomizzazione mendeliana (MR) per valutare se un BMI geneticamente aumentato fosse associato a un aumento del rischio di SM, confermando l'ipotesi valutata⁽¹⁸⁾.

Diversi lavori hanno inoltre cercato di comprendere l'associazione tra aumento di peso e disabilità clinica nei pazienti affetti da SM. Un recente studio ha mostrato come l'obesità e il sovrappeso possano comportare un peggioramento della disabilità. Lo studio è stato condotto associando il BMI di soggetti normopeso e sovrappeso/obesi con il rispettivo tasso di progressione della disabilità, documentando un'accelerata progressione della disabilità nei pazienti sovrappeso⁽¹⁹⁾. In un'indagine internazionale che ha coinvolto circa 2400 pazienti affetti da SM attraverso un questionario *on line*, gli autori hanno documentato come il 22.5% dei pazienti fossero sovrappeso e 19.4% obesi nonché come la presenza di obesità fosse correlata ad un aumento rischio di disabilità nonché un basso punteggio per ciò che concerneva le scale di qualità della vita⁽²⁰⁾. Un risultato simile è stato documentato in una popolazione di pazienti australiani affetti da SM, il livello di disabilità in coloro che risultavano sovrappesi/obesi (β : 0,76 (IC 95% 0,04-1,48), $p = 0,037$) o dislipidemicici (β : 1,05 (IC 95% 0,07) -2,02), $p = 0,036$) era significativamente più alto rispetto a coloro che non presentavano queste comorbidità anche dopo l'aggiustamento per potenziali confondenti⁽²¹⁾. Inoltre un BMI più elevato è stato associato a una ridotta risposta alla terapia con interferone β (IFN- β) nei pazienti con SM sia nella popolazione adulta⁽²²⁾ che pediatrica⁽²³⁾, con notevoli implicazioni sulla disabilità a lungo termine. Infine, un recente lavoro di un gruppo italiano ha corroborato questi dati in maniera ulteriore cercando anche di delucidare i meccanismi che sottendono l'effetto dell'obesità sulla malattia. Gli autori hanno osser-



vato una correlazione positiva tra il BMI e l'EDSS, inoltre i pazienti obesi con forma recidivante mostravano una maggiore disabilità clinica, livelli liquorali aumentati delle molecole proinfiammatorie IL-6 e leptina e concentrazioni ridotte della citochina antinfiammatoria IL-13. Inoltre, sia i livelli sierici di trigliceridi che il rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL hanno mostrato una correlazione positiva con le concentrazioni di IL-6 nel liquor. L'obesità ed il profilo lipidico alterato sono associati dunque ad una esacerbazione dell'infiammazione a livello del SNC, nonché maggiore disabilità clinica nella RR-SM al momento della diagnosi. Un aumento delle adipocitochine e dei lipidi sembra quindi mediare l'impatto negativo dell'elevata adiposità sul decorso della malattia⁽²⁴⁾.

Così come osservato nella popolazione generale, i pazienti con SM in sovrappeso presentano livelli di depressione più elevati, una capacità funzionale inferiore, maggiori livelli di fatica ed uno stato di salute globale peggiore rispetto ai pazienti con SM di peso normale⁽²⁵⁾.

Fumo di sigaretta

Il tabagismo costituisce un enorme problema di salute a livello globale in quanto causa del decesso di circa 6 milioni di persone all'anno. Il fumo è uno di quei fattori che sembrerebbe giocare un ruolo anche nella SM, in quanto ci sono differenti evidenze che mostrano come i fumatori, ma anche chi è esposto al fumo passivo, abbiano un rischio maggiore di sviluppare la patologia. In uno studio caso-controllo (5336 controlli e 2455 pazienti con diagnosi di SM) è stata valutata l'associazione tra la comparsa della patologia con l'esposizione al fumo, sia attivo che

passivo. I risultati dello studio mostravano come il 20,4% dei soggetti malati di SM fosse stato esposto al fumo sia attivo che passivo. Tra il totale dei fumatori, il 33% aveva diagnosi di SM, mentre, tra i soggetti non fumatori, ma comunque esposti al fumo negli ambienti in cui vivevano, il 12% presentava la patologia e ciò era attribuibile al fumo passivo. Nello studio è stato poi osservato che la percentuale di casi di SM correlabili con l'esposizione al fumo, saliva al 41% nel caso di quei soggetti che presentavano un noto fattore di rischio genetico per la SM (HLA-DRB1*15) ⁽²⁶⁾. Il fumo rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo della patologia e sembrerebbe inoltre contribuire alla conversione dalla forma clinicamente isolata alla forma clinicamente definita con maggiore frequenza in soggetti geneticamente predisposti. Il fumo di sigaretta sembra anche modificare il profilo immunologico nei pazienti con SM, difatti l'attività dell'indoleamina 2,3-diosigenasi risulta ridotta nei pazienti con SM fumatori con conseguente aumento della produzione di IL-6 e IL-13. Inoltre, nei pazienti fumatori sono stati evidenziati livelli maggiori di attività del sistema renina-angiotensina, con aumentata produzione di IL-17 e IL-22 e significativa diminuzione delle cellule Treg ⁽²⁷⁾.

Inoltre è stato evidenziato come l'abitudine al fumo in soggetti affetti da SM faccia progredire più rapidamente verso la forma progressiva della patologia o comunque aumenti il livello di disabilità. L'analisi includeva 728 individui che risultavano fumatori al momento della diagnosi e sono stati successivamente monitorati per tre anni. Dallo studio è emerso che ogni anno di fumo in più, a seguito della diagnosi, accelerava del 4,7% la velocità con cui i pazienti passavano dalla forma RR alla forma SP. Dal totale del campione, il 60% di questi aveva continuato a fumare anche dopo la diagnosi, mentre il restante 40% aveva smesso. Si è osservato che i pazienti che avevano continuato a fumare sperimentavano il passaggio alla forma progressiva di SM più precocemente (48 anni) rispetto ai pazienti che avevano interrotto (56 anni) ⁽²⁸⁾.

Abitudini Alimentari

A fronte di dati epidemiologici che rendono conto della variabilità della SM, del legame con l'aumento di peso in età infantile ed adolescenziale, della maggiore incidenza della malattia nei paesi occidentali, negli anni si è assistito ad un crescente interesse per la comprensione di come le abitudini alimentari possano influenzare lo sviluppo della SM e il suo decorso. Ad oggi la maggior parte delle ipotesi disponibili sostiene che la dieta possa agire sulla malattia attraverso diversi meccanismi: **(i) effetti diretti sul sistema immunitario**: la risposta infiammatoria e autoimmune può



essere modulata da specifiche modificazioni indotte nel metabolismo cellulare da diversi tipi e quantità di fattori dietetici. Ad esempio il fattore di trascrizione nucleare-kB (NF-kB) e la proteina attivatrice (AP-1) sono entrambi attivati nella SM e inducono l'espressione di diversi geni pro-infiammatori e la produzione di molecole pro-infiammatorie. Sebbene la causa della loro attivazione nella SM non sia nota, possono essere attivati anche da alcuni componenti della dieta come gli acidi grassi saturi o gli acidi grassi trans insaturi, che quindi possono essere considerati proinfiammatori ⁽²⁹⁾ **(ii) effetti indiretti attraverso la modulazione della flora intestinale**: i batteri intestinali metabolizzano alcuni componenti della dieta in acidi grassi a catena corta che possono anche agire sulle cellule immunitarie e sfavorire il bilancio delle cellule T pro-infiammatorie verso le cellule T più regolatorie. La SM è caratterizzata da una forte risposta autoimmune delle cellule T pro-infiammatorie contro il rivestimento protettivo dei neuroni, la mielina. Un aumento delle cellule T regolatorie, a seguito di produzione di acidi grassi a catena corta da parte dei batteri, potrebbe prevenire il danno mielinico.

Inoltre la dieta può determinare alterazioni della composizione batterica intestinale che possono "spostare" il sistema immunitario verso uno stato pro o antinfiammatorio ⁽³⁰⁾; **(iii) effetti sui componenti del SNC**: poiché il metabolismo alterato può influenzare il modo in cui il SNC si adatta al danno, si stanno studiando vari alimenti e diete sperimentali per i loro effetti sui neuroni e su altre cellule gliali. Le diete quindi potrebbero avere un ruolo benefico fornendo fattori protettivi su queste popolazioni cellulari ⁽³¹⁾.

Uno studio internazionale trasversale di Hadgkiss e colle-

ghi⁽³²⁾ ha studiato i comportamenti di salute e stile di vita in un campione di 2.519 pazienti affetti da SM arruolati attraverso un questionario disponibile on line. Un numero considerevole di partecipanti ha riportato diete prive di carne o latticini, un'elevata assunzione di omega-3 e integratori di vitamina D. Come discusso dagli autori, questi risultati non sono generalmente applicabili all'intera comunità SM, poiché probabilmente riflettevano un sottogruppo di pazienti motivati più inclini alla tecnologia, nonché all'apprendimento autodiretto di pratiche innovative. D'altronde diversi studi indicano come una considerevole proporzione di pazienti affetti da SM sia interessata o stia già implementando modifiche dietetiche⁽³³⁾ ed è stato documentato come i pazienti cerchino di modificare le loro abitudini alimentari verso un regime dietetico più sano e bilanciato, dopo aver ricevuto la diagnosi di malattia demielinizzante⁽³⁴⁾. Ciò è quanto mai importante, vista l'evidenza che una dieta e uno stile di vita sano siano associati a una minore disabilità e ad una riduzione di gravità dei sintomi nella SM, come dimostrato da un estensivo studio condotto su 7.639 pazienti affetti da SM in cui i soggetti che descrivevano uno stile di vita sano composto [quello in cui un individuo mantiene un BMI <25, si impegna regolarmente in attività fisica, si astiene dal fumo e consuma una dieta migliore della media (> punteggio di qualità della dieta mediana)] avevano minori probabilità di sperimentare fatica grave (0,69; 95% CI 0,59-0,81), depressione (0,53; 95% CI 0,43-0,66), dolore (0,56; 95% CI 0,48-0,67) o compromissione cognitiva (0,67; IC 95% 0,55-0,79). In particolare, i partecipanti con punteggi di qualità della dieta nel quintile più elevato, avevano livelli di disabilità inferiore rispetto agli altri gruppi⁽³⁵⁾.

Diversi lavori hanno inoltre suggerito un potenziale effetto avverso nei pazienti affetti da SM, di elevate quantità di sale assunte con la dieta specie il sale nascosto che è contenuto in prodotti che generalmente vengono consumati con più frequenza nelle diete occidentali, come carni trasformate, salse preparate, alimenti in scatola, formaggi, *fast-food*, pane confezionato e prodotti da forno. Aumentate concentrazioni di cloruro di sodio sembrerebbero infatti incrementare l'induzione delle cellule Th17 murine e umane, le quali giocano un ruolo chiave nelle malattie autoimmuni. Inoltre, è stato osservato come i modelli murini che venivano alimentati con una dieta ad alto contenuto di sale sviluppassero una forma più severa di encefalite autoimmune sperimentale⁽³⁶⁾. Partendo da questo lavoro, è stato condotto successivamente uno studio osservazionale per valutare gli effetti dell'assunzione di sodio alimentare in una coorte di pazienti con SM. I soggetti sono stati divisi in tre gruppi in base ai diversi livelli di sodio nei cam-



pioni di urina ed è emerso che i gruppi con livelli medi o elevata di sodio urinario avevano tassi di recidiva clinica rispettivamente di 2,75 e 3,95 volte maggiori rispetto al gruppo con basso apporto di sodio. Inoltre, gli individui con un apporto elevato di sodio avevano una probabilità 3,4 volte maggiore di sviluppare una nuova lesione alla risonanza magnetica. Pazienti con elevato apporto di sodio avevano, infine, una media di otto lesioni in più alla RM in sequenza T2 rispetto agli altri gruppi⁽³⁷⁾.

A tal riguardo, la dieta mediterranea (DM) basandosi sul consumo di pesce, frutta, verdura e cereali, è in effetti il regime dietetico che viene maggiormente consigliato per ridurre il quantitativo di sale, in quanto prevede un consumo moderato di alimenti contenenti sale nascosto. Recentemente, uno studio caso-controllo che mirava a indagare le associazioni tra un regime MeDi modificato e il rischio di un primo episodio clinico di demielinizzazione del SNC, ha mostrato un'associazione con un ridotto rischio di insorgenza di SM⁽³⁸⁾. Inoltre, uno studio pilota controllato randomizzato di un programma MeDi modificato per la SM ha dimostrato come i pazienti assegnati al braccio attivo, rispetto al gruppo di controllo, presentassero un declino statisticamente significativo nel livello di fatica riportato ed un miglioramento della disabilità⁽³⁹⁾.

In accordo, Weiland e colleghi hanno esplorato la fatica e la sua possibile relazione con vari fattori dietetici e di salute fisica in uno studio trasversale globale concludendo che, dopo aver corretto per il livello di disabilità e lo stato socioeconomico, la probabilità di sperimentare il sintomo fatica aumentasse proporzionalmente con la cattiva alimentazione⁽⁴⁰⁾.

Al netto di queste evidenze e per quanto diversi regimi dietetici siano stati studiati in persone affette da SM ed in modelli sperimentali animali di SM, al momento non esistono sufficienti evidenze scientifiche per prediligere un regime dietetico piuttosto che un altro. La maggior parte degli studi sull'uomo sono stati effettuati su piccoli campioni, non in cieco, sono di breve durata limitando per tanto la loro capacità di evidenziare cambiamenti clinicamente significativi.

Conclusioni

La SM è una patologia a genesi multifattoriale in cui innumerevoli fattori giocano un ruolo nello sviluppo della malattia. Certamente vi sono degli elementi su cui non è possibile incidere (fattori di rischio genetici, rischi di esposizione ambientali, etc) ma ve ne sono altrettanti in cui una corretta educazione al paziente permette di migliorare il decorso della malattia.

Da un punto di vista pragmatico e pratico, in attesa di nuove informazioni scientifiche, un'integrazione di vitamina D3 con dosi orali moderate (tra 2000 e 4000 UI/giorno) può già essere intrapresa in tutti i pazienti con SM. Un esame del sangue è utile prima dell'integrazione per controllare la calcemia iniziale e il livello sierico di vitamina D

così come un test di controllo, circa sei mesi dopo l'inizio dell'integrazione per verificare che sia stata raggiunta la zona sierica ottimale di 25-OH-D (40-60 ng/ mL) e non vi sia ipercalcemia. È di fondamentale importanza sollecitare i pazienti affinché svolgano attività all'aria aperta e si espongano seppur in sicurezza alla luce solare.

Dato che l'obesità è un fattore di rischio modificabile, l'importanza della sua influenza sull'insorgenza e sulla progressione della malattia è fondamentale per ridurre il carico fisico, emotivo ed economico della SM nella popolazione. Un peso sano può potenzialmente ottimizzare i risultati dei trattamenti in uso nella SM, nonché ridurre il carico ed i costi della malattia per il singolo paziente e per la società.

Smettere di fumare o almeno ridurre il numero di sigarette durante il giorno, è necessario per evitare l'insorgenza di altre patologie e può migliorare la qualità di vita dei pazienti con SM.

Attualmente non esistono prove sufficienti per raccomandare l'uso di routine di una dieta specifica da parte di persone con SM. Sono in corso o pianificati studi clinici per valutare l'efficacia e la sicurezza di specifici regimi dietetici e certamente i risultati di questi studi potranno in futuro guidare le raccomandazioni cliniche.

Bibliografia

1. Motl RW (2013) Ambulation and multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 24:325-336. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2012.11.004>
2. Kurtzke JF (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33:1444-1452. <https://doi.org/10.1212/WNL.33.11.1444>
3. Induruwa I, Constantinescu CS, Gran B (2012) Fatigue in multiple sclerosis — A brief review. *J Neurol Sci* 323:9-15. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.08.007>
4. Ayache SS, Chalah MA (2017) Fatigue in multiple sclerosis — Insights into evaluation and management. *Neurophysiol. Clin.*
5. Lublin FD, Reingold SC, Cohen J a, et al (2014) Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 83:278-86. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>
6. Ascherio A, Munger KL (2016) Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention--An Update. *Semin. Neurol.*
7. Ascherio A, Munger KL, Simon KC (2010) Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.*
8. Berge T, Leikfoss IS, Brorson IS, et al (2016) The multiple sclerosis susceptibility genes TAGAP and IL2RA are regulated by Vitamin D in CD4+ T cells. *Genes Immun.* <https://doi.org/10.1038/gene.2015.61>
9. Pierrot Deseilligny C, Souberbielle JC (2013) Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis. *Ther. Adv. Neurol. Disord.*
10. Gomez-Pinedo U, Cuevas JA, Benito-Martín MS, et al (2020) Vitamin D increases remyelination by promoting oligodendrocyte lineage differentiation. *Brain Behav.* <https://doi.org/10.1002/brb3.1498>

11. Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, et al (2012) Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. <https://doi.org/10.1002/ana.23591>
12. Ascherio A, Munger KL, White R, et al (2014) Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5993>
13. Muris AH, Rolf L, Broen K, et al (2016) A low vitamin D status at diagnosis is associated with an early conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*
14. Ashtari F, Ajalli M, Shaygannejad V, et al (2013) The relation between Vitamin D status with fatigue and depressive symptoms of multiple sclerosis. *J Res Med Sci*
15. Beckmann Y, Türe S, Duman SU (2020) Vitamin D deficiency and its association with fatigue and quality of life in multiple sclerosis patients. *EPMA J* 11:65–72. <https://doi.org/10.1007/s13167-019-00191-0>
16. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y (2014) Obesity in autoimmune diseases: Not a passive bystander. *Autoimmun. Rev.*
17. Munger KL, Chitnis T, Ascherio A (2009) Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c0d6e0>
18. Mokry LE, Ross S, Timpson NJ, et al (2016) Obesity and Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS Med*. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002053>
19. Paz-Ballesteros WC, Monterrubio-Flores EA, de Jesús Flores-Rivera J, et al (2017) Cigarette Smoking, Alcohol Consumption and Overweight in Multiple Sclerosis: Disability Progression. *Arch Med Res*. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.03.002>
20. Marck CH, Neate SL, Taylor KL, et al (2016) Prevalence of Comorbidities, Overweight and Obesity in an International Sample of People with Multiple Sclerosis and Associations with Modifiable Lifestyle Factors. *PLoS One* 11:e0148573. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148573>
21. Tettey P, Siejka D, Simpson S, et al (2016) Frequency of comorbidities and their association with clinical disability and relapse in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*. <https://doi.org/10.1159/000442203>
22. Kvistad SS, Myhr KM, Holmøy T, et al (2015) Body mass index influence interferon-beta treatment response in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.09.008>
23. Huppke B, Ellenberger D, Hummel H, et al (2019) Association of Obesity with Multiple Sclerosis Risk and Response to First-line Disease Modifying Drugs in Children. *JAMA Neurol*. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1997>
24. Stampanoni Bassi M, Iezzi E, Buttari F, et al (2020) Obesity worsens central inflammation and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. <https://doi.org/10.1177/1352458519853473>
25. Cambil-Martín J, Galiano-Castillo N, Muñoz-Hellín E, et al (2016) Influence of body mass index on psychological and functional outcomes in patients with multiple sclerosis: A cross-sectional study. *Nutr Neurosci*. <https://doi.org/10.1179/1476830514Y.0000000156>
26. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L (2016) Smoking is a major preventable risk factor for multiple sclerosis. *Mult Scler*. <https://doi.org/10.1177/1352458515609794>
27. Correale J, Farez MF (2015) Smoking worsens multiple sclerosis prognosis: Two different pathways are involved. *J Neuroimmunol*. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.03.006>
28. Ramanujam R, Hedström AK, Manouchehrinia A, et al (2015) Effect of smoking cessation on multiple sclerosis prognosis. *JAMA Neurol*. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1788>
29. Riccio P, Rossano R (2015) Nutrition facts in multiple sclerosis. *ASN Neuro*. <https://doi.org/10.1177/1759091414568185>
30. Bhargava P, Mowry EM (2014) Gut Microbiome and Multiple Sclerosis. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*
31. Procaccini C, Santopaolo M, Faicchia D, et al (2016) Role of metabolism in neurodegenerative disorders. *Metabolism*.
32. Hadgkiss EJ, Jelinek GA, Weiland TJ, et al (2013) Methodology of an international study of people with multiple sclerosis recruited through web 2.0 platforms: Demographics, lifestyle, and disease characteristics. *Neurol Res Int*. <https://doi.org/10.1155/2013/580596>
33. Brenton JN, Goldman MD (2016) A study of dietary modification: Perceptions and attitudes of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 8:54–57. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.04.009>
34. Russell RD, Lucas R, Brennan V, et al (2018) Reported changes in dietary behavior following a first clinical diagnosis of central nervous system demyelination. *Front Neurol*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00161>
35. Fitzgerald KC, Tyry T, Salter A, et al (2018) Diet quality is associated with disability and symptom severity in multiple sclerosis. *Neurology* 90:e1–e11. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004768>
36. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, et al (2013) Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH 17 cells. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature11868>
37. Farez MF, Fiol MP, Gaitán MI, et al (2015) Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307928>
38. Black LJ, Rowley C, Sherriff J, et al (2019) A healthy dietary pattern associates with a lower risk of a first clinical diagnosis of central nervous system demyelination. *Mult Scler J* 25:1514–1525. <https://doi.org/10.1177/1352458518793524>
39. Katz Sand I, Benn EKT, Fabian M, et al (2019) Randomized-controlled trial of a modified Mediterranean dietary program for multiple sclerosis: A pilot study. *Mult Scler Relat Disord*. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101403>
40. Weiland TJ, Jelinek GA, Marck CH, et al (2015) Clinically Significant Fatigue: Prevalence and Associated Factors in an International Sample of Adults with Multiple Sclerosis Recruited via the Internet. *PLoS One* 10:e0115541. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115541>