

# Sclerosi Multipla e alimentazione

Salvatore Cottone

U.O.C. Neurologia con Stroke Unit, A.R.N.A.S. Civico, Palermo

La Sclerosi Multipla (SM) è la più importante malattia demielinizzante infiammatoria e degenerativa del giovane adulto e la più frequente patologia autoimmunitaria del sistema nervoso centrale. Dal punto di vista neuropatologico reperto peculiare è il riscontro di multiple aree di demielinizzazione nella sostanza bianca e grigia del SNC, caratterizzate da variabile grado di infiltrato infiammatorio, demielinizzazione, danno assonale e gliosi reattiva. L'eziologia della malattia rimane ad oggi sconosciuta. L'ipotesi più accreditata è che si tratti di una patologia multifatoriale in cui diversi fattori di natura genetica e ambientale contribuiscono a innescare una reazione autoimmunitaria rivolta contro antigeni della guaina mielinica e neuronali. Nonostante a tutt'oggi non vi siano chiare evidenze che fattori alimentari possano essere coinvolti nell'eziologia della Sclerosi Multipla, negli anni più recenti si sono accumulati una serie di dati di tipo epidemiologico e sperimentale sul ruolo di alcuni fattori nutritivi e di specifiche condizioni di comorbidità associate. Già negli anni '90 alcuni studi avevano dimostrato come il rischio di ammalarsi di SM era più elevato nelle popolazioni che consumavano una maggior quantità di acidi grassi saturi e ridotto nelle popolazioni con maggior consumo di acidi grassi polinsaturi (PUFA) ed essenziali (Swank, 1991).

Gli acidi grassi essenziali (EFA), omega-6 e omega-3, sono costituenti fondamentali della guaina mielinica e rappresentano il 30% della componente lipidica. Una ridotta concentrazione eritrocitaria di acidi grassi polinsaturi della serie omega-6 e omega-3 è stata evidenziata in un campione di pazienti con SM, suggerendo un possibile ruolo di tali molecole nell'etiopatogenesi della malattia (Fitzgerald, 1987). Da una metanalisi di 3 trials controllati è emerso un effetto positivo dell'acido linoleico (omega-6), contenuto nell'olio di girasole, sul grado di severità delle riacutizzazioni cliniche di malat-

tia in gruppo di pazienti con SM recidivante-remittente (SMRR), che assumevano da 17 a 23 grammi al giorno di acido linoleico; diversamente non veniva osservato alcun effetto in un gruppo di pazienti con forma progressiva di malattia (Dworkin, 1984). Un piccolo *trial* controllato con olio di pesce (eccellente sorgente di omega-3) ha mostrato un piccolo ma non significativo beneficio in pazienti con SM (Bates, 1989). Anche se non vi sono evidenze circa gli effetti positivi di un supplemento dietetico di omega-6 e omega-3 sul tasso di ricadute cliniche e sulla severità del decorso della malattia, esistono dati epidemiologici, clinici e sperimentali sufficienti per raccomandare ai pazienti con SM una dieta povera in acidi grassi animali e ricca di pesce e vegetali, anche sulla scorta dei dati sul ruolo antiinfiammatorio e immunomodulante di alcuni metaboliti degli omega-3, in grado di influenzare la risposta autoimmune (Calder, 1996). I meccanismi molecolari attraverso i quali i nutrienti possono avere una diretta influenza sull'esordio e sul decorso della SM sono quelli coinvolti primariamente nella omeostasi energetica: tale funzione viene normalmente espletata attraverso la selettiva modulazione di specifici fattori trascrizionali, in grado di influenzare l'omeostasi cellulare e il delicato equilibrio tra le diverse popolazioni cellulari del sistema immunitario, favorendo uno *shift vs* un profilo antiinfiammatorio piuttosto che proinfiammatorio (Riccio, 2010). Alcune evidenze scientifiche sostengono il ruolo di particolari recettori quali PPAR (recettori attivatori dei perossisomi), LXR (recettori X epatici) e AMPK (proteine chinasi AMP-dipendenti), i quali una volta attivati sono in grado di regolare i processi di ossidazione mitocondriale e perossisomiale a livello cellulare ed esercitare effetti antinfiammatori, attraverso l'inibizione del fattore di trascrizione AP-1 (Proteina attivatrice-1) e NF-κB (Fattore di trascrizione nucleare κB) (Wang, 2008). LXR è sensibile ai livelli ematici di

colesterolo e glucosio e attraverso l'attivazione di fattori di trascrizione interviene facilitando la sintesi di acidi grassi e trigliceridi. Le Sirtuine o proteine Sir2, rappresentano un'altra importante classe di proteine ad attività enzimatica con funzione di controllo epigenetico, in grado di mediare fenomeni quali l'invecchiamento, la regolazione della trascrizione, l'apoptosi, la resistenza allo stress ossidativo e di influire peraltro sull'efficienza energetica in corso di condizioni di restrizione calorica (Zhang, 2011). PPARs, AMPK e Sir2 costituiscono fattori chiave di vie metaboliche attivate da condizioni di restrizione calorica e da molecole bioattive come i polifenoli (presenti soprattutto nei vegetali e nella frutta) e gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) della serie omega-3, in grado di influenzare il decorso delle malattie infiammatorie croniche. Esistono evidenze sperimentali circa il ruolo degli acidi grassi saturi di agire quali attivatori di  $\kappa$ B e AP-1, due fattori trascrizionali "normalmente attivi" nei pazienti con SM, con effetti di *up-regulation* dell'espressione di molecole pro-infiammatorie quali MMP-9 (metalloproteasi 9), PLA (fosfolipasi A), COX-2 (ciclossigenasi), prostaglandine, lipossigenasi e leucotrieni, IL-1 (interleuchina-1), TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor  $\alpha$* ), molecole di adesione ICAM-1 e VCAM-1, NO (ossido nitrico) e fattori angiogenetici (Riccio, 2015).

Fu Swank negli anni '50 per la prima volta a suggerire una possibile correlazione tra consumo di acidi grassi saturi di origine animale e insorgenza di SM: tale ipotesi, venne successivamente confermata dai dati di uno studio in cui fu confrontato il tasso di mortalità tra due gruppi di pazienti con SM, uno sottoposto ad un regime alimentare controllato, che prevedeva un'assunzione giornaliera di meno di 20 grammi di acidi grassi saturi e l'altro a dieta libera. Dopo un *follow-up* di oltre 30 anni

furono osservati meno decessi (- 67%) nel primo gruppo di pazienti e una significativa minore progressione della disabilità nei casi con minor consumo di acidi grassi saturi. Una valida alternativa agli acidi grassi saturi di origine animale è rappresentata dagli acidi grassi essenziali (EFA) e dagli acidi grassi polinsaturi (PUFA). Gli acidi grassi essenziali (acido linoleico - omega-6 e acido linolenico - omega-3) sono presenti negli olii vegetali e hanno effetti opposti. Un rapporto incrementato di omega-6/omega-3 correla con una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari e malattie infiammatorie. Numerosi mediatori antiinfiammatori originano dai PUFA, mentre altri, ad azione proinfiammatoria dall'acido arachidonico (AA), con effetti negativi sul decorso della SM (Robinson, 2006). L'acido docosaesaenoico (DHA) è un acido grasso semiessenziale della serie omega-3; è presente in discrete quantità nel pesce, in modo particolare nel salmone, nello sgombro, nelle sardine, nelle aringhe, nel tonno e nelle alici (pesce azzurro) e in buone quantità anche in alcune microalghe di cui, non a caso, i pesci si nutrono. Il DHA viene incorporato nei neuroni e promuove il *clustering* di fosfatidilserina sul lato citosolico delle membrane cellulari, facilitando la soppressione dell'attivazione della Caspasi-3 che interviene nei processi di apoptosi cellulare. Vari EFA, della classe omega-3 sono ligandi naturali di PPAR, importante fattore di trascrizione. Swank suggeriva ai suoi pazienti di integrare la dieta con 5 gr. di olio di merluzzo, ricco in EFA e DHA, riducendo in tal modo il rapporto tra grassi saturi e insaturi da 25:1 (rapporto medio nei regimi dietetici liberi) a 3:1. Una serie di studi successivi hanno documentato una correlazione importante tra dieta, resistenza all'insulina e SM. In Sardegna è stata riportata una maggior prevalenza di SM nelle famiglie con



casi di Diabete Mellito di tipo 1 (Marrosu, 2002). Più recentemente è stata dimostrata una maggior frequenza di resistenza insulinica nei pazienti con SM (Sayonara, 2014), che può suggerire un ruolo dell'ormone nella regolazione neurotrasmettitoriale e del sistema immunitario (Bobholz, 2003). La risposta insulinica e i livelli glicemici possono essere modulati e controllati da una dieta adeguata. In particolare è noto che cibi in cui è presente grano intero, come pane di grano duro, riso bruno o pasta di grano duro (contenenti carboidrati complessi), fanno parte di regimi dietetici a basso indice glicemico. Comuni carboidrati semplici con elevato indice glicemico sono costituiti invece da glucosio e fruttosio, contenuti in vari cibi come frutta, dolci e cereali zuccherati. Diversi studi hanno dimostrato che diete ad alto indice glicemico incrementano la sensibilità all'insulina, oltre ad indurre una eccessiva e prolungata secrezione, favorendo in tal modo la formazione di massa grassa e facilitando un aumentato rilascio di acidi grassi esterificati in circolo, con conseguente incremento cellulare di lipidi a livello epatico. Il ruolo degli acidi grassi saturi di origine animale presenti in alcuni alimenti quali carne rossa, formaggi, burro, margarina e latte intero è stato recentemente preso in considerazione nella patogenesi della SM per la presenza, in alcuni di questi alimenti, di molecole che possono potenzialmente esercitare un'azione di "mimetismo molecolare". In particolare il ruolo del latte intero ha destato qualche interesse già intorno alla metà degli anni '70 con gli studi di Butcher sul legame tra consumo di prodotti caseari e l'insorgenza di SM. Il grasso presente nel latte è disperso in modo omogeneo e protetto dall'ossidazione grazie ad una membrana proteo-lipidica chiamata MFGM (*Milk Fat Globule Membrane*). La proteina più rappresentativa della MFGM è la Butirrofilina (BTN), che presenta un'omologia di sequenza con la MOG (*Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein*, componente della guaina mielinica, implicata nella patogenesi della SM. Bassi livelli di antiossidanti, zinco, Coenzima Q10 e di omega-3 possono interferire negativamente sulla funzionalità mitocondriale, estremamente vulnerabile allo stress ossidativo, con conseguente riduzione della produzione energetica e aumento della concentrazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), come superossidi, perossidi d'idrogeno e radicali ossidrilici. Alcuni coenzimi ed elettroliti si sono dimostrati utili nel contrastare lo stress ossidativo mitocondriale. Il Coenzima Q10 (CoQ10), un componente essenziale della catena di trasporto degli elettroni a livello mitocondriale, gioca un ruolo cardine nella produzione di ATP, poiché agisce da trasportatore di

elettroni (Ernster, 1995) ed è anche un potente antiossidante, capace di contrastare sia direttamente i radicali perossilici, che indirettamente attraverso la produzione di altri antiossidanti come l' $\alpha$ -tocoferolo (Crane, 2001). La supplementazione dietetica con CoQ10 riduce i marcatori dello stress ossidativo ed incrementa le capacità antiossidanti di enzimi come la glutatione-reduttasi e la superossido-dismutasi (Wang, 2008). Basse concentrazioni di CoQ10 sono state evidenziate frequentemente nella Sindrome da Fatica Cronica (CFS), sintomo di frequente riscontro in pazienti affetti da SM, in diverse patologie neurodegenerative e in presenza di deficit cognitivo (Shungu, 2012). Tra gli elettroliti lo zinco gioca un ruolo importante, attraverso l'induzione di metallothioneine, nella protezione contro la tossicità dei metalli pesanti e lo stress ossidativo (Wei, 2008). Alcune delle vitamine del gruppo B (Tiamina, Riboflavina e B6) sono essenziali per le funzioni mitocondriali e di altri sistemi coinvolti nella produzione energetica (Kucharska, 2008), con azione sinergica sulla riduzione dello stress ossidativo e della perossidazione lipidica (Jia, 2010). Il ruolo degli ioni ferro nella SM è stato oggetto di numerosi studi e ricerche. Uno studio pubblicato da Grant nel 2003 mostrò come basse concentrazioni di ferro nella dieta avessero un effetto benefico nei modelli sperimentali di encefalomielite allergica sperimentale (EAE). Altre evidenze d'altra parte mostravano un ruolo di stabilizzazione della malattia da parte di diete supplementate di ferro. La sottrazione dietetica di ferro determina infatti nei modelli animali una minor espressione cerebrale di mielina a livello della sostanza bianca e si ritiene che il processo di mielinogenesi richieda un'alta domanda metabolica di ferro. Alcune evidenze correlano il deficit dello ione ferro ad incrementati livelli di omocisteina, che sembra implicata nel danno vascolare in corso di SM (Vrethem, 2003). Il funzionamento ottimale del ciclo folati-vitamina B12-metilazione è prerequisito essenziale per la produzione di mielina e per il suo mantenimento. Alterazioni prolungate di queste vie metaboliche potrebbero facilitare l'insorgenza di malattie demielinizzanti (Selzer, 2003). Molecole utili nel trattamento dietetico della SM sono le vitamine D, A, E, C, (Mastronardi, 2004), la niacina (Penberthy, 2009) e il selenio (Boosalis, 2008). In particolare la vitamina D è stata oggetto di numerose ricerche per i suoi effetti di modulazione del sistema immunitario (Ascherio, 2014). La Vitamina D è in grado di inibire la produzione di TNF- $\alpha$  e di bloccare la trascrizione di citochine pro-infiammatorie, prevenendo lo sviluppo di EAE. Altre molecole nutraceutiche importanti sono costituite da poli-

fenoli e carotenoidi, molecole bioattive presenti nei vegetali, cereali, legumi, frutta, vino, tè, caffè. Hanno proprietà antinfiammatorie, immunomodulanti e antivirali. I polifenoli includono flavonoidi e molecole non-flavonoidi: i più conosciuti sono costituiti da quercetina (QRC), catechina, daidzeina e genisteina. I mirtilli sono un importante sorgente di polifenoli con effetti protettivi sui modelli animali di Stroke, Parkinson e malattia di Alzheimer. Un supplemento dietetico di una tazza di mirtilli riduce del 50% il rischio di sviluppare EAE in modelli animali di SM. Il tè verde riduce *in vitro* l'espansione dei linfociti T in risposta ad uno stimolo antigenico, il livello di metalloproteasi nella matrice extracellulare, la produzione di TNF- $\alpha$  e la risposta mediata dai neutrofili. Il Resveratrol (uva secca, noci, vino rosso, frutti di bosco) migliora i sintomi della neurite ottica sperimentale e *in vitro*, riduce i livelli di IL-6, IL-12, IL-23 e TNF- $\alpha$ . La Quercetina si trova nelle cipolle, nella mela, nel citrus e nel vino; ha proprietà antiinfiammatorie, immunomodulanti e antivirali; inoltre diminuisce la produzione di IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e metalloproteasi. Questi effetti sono sinergici con l'azione dell' IFN- $\beta$  (Sternberg, 2008). La Curcumina contiene polifenoli con effetti antiossidanti e antinfiammatori. Nei modelli EAE inibisce la proliferazione linfocitaria e la produzione di IL-17 con effetti favorevoli sul decorso della malattia; protegge la barriera emato-encefalica nei modelli animali di stroke emorragico e ha possibili effetti neuroprotettivi nei pazienti con SM. La Silimarina infine, ha effetti epatoprotettivi, antiossidanti e immunomodulanti per gli effetti di inibizione dell'espressione delle molecole di adesione (Kang, 2003) e di riduzione della citotossicità indotta dalle cellule *natural killer* (NK) (Déak, 1990). Esperimen-

ti *in vitro* hanno mostrato una soppressione della traslocazione nucleare di NF- $\kappa$ B (Manna, 1999) con conseguente riduzione della sintesi di TNF $\alpha$ , IL-2 e iNOS (*inducible nitric oxide synthase*) (Abenavoli, 2010). El-Kamary ha evidenziato una riduzione dei sintomi correlati a ritenzione biliare, in pazienti con elevati valori di transaminasi sieriche (> 2.5 oltre il valore massimo del range di normalità), trattati con 420 mg/die di silimarina (El-Kamary, 2009). I risultati complessivi degli studi sulla silimarina ne consentono l'impiego nei pazienti con SM in trattamento immunomodulante, per prevenire possibili effetti iatrogeni (ipertransaminasemia). Nonostante sia riconosciuto il potenziale terapeutico di diversi nutrienti ad oggi i dati a supporto della loro efficacia nel modificare il decorso della SM sono limitati. Studi clinici e sperimentali supportano il ruolo preventivo della vitamina D, sia nello sviluppo della malattia che nel controllo della progressione della disabilità, anche se manca ancora un consenso unanime sulle dosi da utilizzare e sulla reale efficacia di tale intervento terapeutico. Sebbene uno studio multicentrico placebo-controllato non abbia mostrato un effetto benefico di un supplemento dietetico di PUFA sul decorso della SM, il potenziale terapeutico di tale regime dietetico nel rallentare la progressione della malattia andrebbe ulteriormente valutato su ampie popolazioni, considerati i dati positivi di alcuni piccoli studi e la bassa tossicità dei preparati contenenti PUFA. Non esistono a tutt'oggi dati scientifici che orientino verso una modificazione dei regimi dietetici dei pazienti con SM né verso l'impiego di particolari supplementi nutrizionali. Sarebbero auspicabili *trials* clinici su ampie popolazioni di pazienti, difficilmente realizzabili per gli alti costi.

## Bibliografia

- Abenavoli L, Capasso R, Milic N and Capasso F.: *Milk thistle in Liver Diseases: Past, Present, Future. Phytother. Res.* 24:1423-1432 (2010).
- Ascherio A, Munger KL, White R, Kochert K, Simon KC, Polman CH, Pohl C.: *Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. JAMA Neurology*, 2014;71:306-314.
- Boosalis MG.: *The role of selenium in chronic disease. Nutrition in Clinical Practice*, 2008; 23:152-160.
- Boots AW, Haenen GRMM and Bast A.: *Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. European Journal of Pharmacology* 2008;Vol. 585, 2-3:325-337.
- Bobholz JA, Rao SM.: *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. Curr Opin Neurol* 2003;16:283-8.

- Butcher PJ.: Milk consumption and multiple sclerosis: An etiological hypothesis. *Medical Hypotheses* 1986;19:169.
- Connor JR, Menzies SL: Relationship of iron to oligodendrocytes and myelination. *Glia* 17:83–93, 1996.
- Crane FL: Biochemical functions of coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr* 20(6):591–598, 2001.
- Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Seriola B.: Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2007;7:59–64.
- Deák G, Muzes G, Lang I et al.: Effects of two bioflavonoids on certain cellular immune reactions in vitro. *Acta Physiol Hung* 1990;76:113–121.
- El-Kamary SS, Shardell MD, Abdel-Hamid M et al.: A randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of silymarin on symptoms, signs and biomarkers of acute hepatitis. *Phytomedicine* 2009;16:391–400.
- Ernster L, Dallner G.: Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochim Biophys Acta* 1271(1):195–204, 1995.
- Jia L, Kelsey SM, Grahn MF, Jiang XR, Newland AC (1996) Increased activity and sensitivity of mitochondrial respiratory enzymes to tumor necrosis factor alpha-mediated inhibition is associated with increased cytotoxicity in drug-resistant leukemic cell lines. *Blood* 87(6):2401–2410.
- Kang JS, Park SK, Yang KH et al. Silymarin inhibits TNF alpha-induced expression of adhesion molecules in human umbilical vein endothelial cells. *FEBS Lett* 2003;550:89–93.
- Kucharska J (2008) Vitamins in mitochondrial function. In: Gvozdzakova A (ed) *Mitochondrial medicine*. Springer, Netherlands, pp 367–384.
- K.Wang and Y.J. Y. Wan, “Nuclear receptors and inflammatory diseases,” *Experimental Biology and Medicine*, vol. 233, no. 5, pp. 496–506, 2008.
- Manna SK, Mukhopadhyay A, Van NT et al.: Silymarin suppresses TNF-induced activation of NF-kappa B, c-Jun N-terminal kinase, and apoptosis. *J Immunol* 1999;163:6800–6809.
- Mastronardi FG, Min W, Wang H, Winer S, Dosch M, Boggs JM, Moscarello MA: Attenuation of experimental autoimmune encephalomyelitis and non immune demyelination by IFN-beta plus vitamin B12: Treatment to modify notch-1/sonic hedgehog balance. *The Journal of Immunology* 2004;172:6418–6426.
- Marrosu MG, Cocco E, Lai M, Spinnicci G, Pischedda MP, Contu P. Patients with multiple sclerosis and risk of type-1 diabetes mellitus in Sardinia, Italy: a cohort study. *Lancet* 2002; 359:1461–65.
- Munger KL, Zhang SM, O’Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;13(62):60–5.
- N. Flores, C. Dur’án, M. R. Blasco et al., “NFkB and AP-1 DNA binding activity in patients with multiple sclerosis,” *Journal of Neuroimmunology*, vol. 135, no. 1-2, pp. 141–147, 2003.
- Muthian G and Bright JJ. Quercetin, a flavonoid phytoestrogen, ameliorates experimental allergic encephalomyelitis by blocking IL-12 signaling through JAK-STAT pathway in T lymphocyte. *Journal of Clinical Immunology* 2004;Vol. 24, 5:542–552.
- Pérez MJ, Cederbaum AI (2003) Metallothionein 2A induction by zinc protects HEPG2 cells against CYP2E1-dependent toxicity. *Free Radic Biol Med* 34(4):443–455.
- Penberthy WT & Tsunoda I. The importance of NAD in multiple sclerosis. *Current Pharmaceutical Design* 2009;15:64–99.
- Riccio P., Rossano R.: *Nutrition Facts in Multiple Sclerosis*. *ASN Neuro*. 2015 Feb; 7(1): 1759091414568185.
- Riccio P, Rossano R, Liuzzi GM.: *May Diet and Dietary Supplements Improve the Wellness of Multiple Sclerosis Patients? A Molecular Approach*. *Autoimmune Dis*. 2010.
- Robinson JG, Stone NJ. Antiatherosclerotic and antithrombotic effects of omega\_3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006;98(4A):39i–49i.
- Sayonara Rangel Oliveira M.Sc. a, Andr\_ea Name Colado Sim\_ao Ph.D. b,\*, Ana Paula Kallaur M.Sc. a, Elaine Regina Delicato de Almeida M.Sc. b, Helena Kaminami Morimoto M.Sc. b, Josiane Lopes M.Sc. a, Isaias Dichi Ph.D. c, Damacio Ramon Kaimen-Maciel Ph.D. c, Edna Maria Vissoci Reiche Ph.D. b. Disability in patients with multiple sclerosis: Influence of insulin resistance, adiposity, and oxidative stress. *Nutrition* 30 (2014) 268–273).
- Selzer RR, Rosenblatt DS, Laxova R, Hogan K (2003) Adverse effect of nitrous oxide in a child with 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *N Engl J Med* 349:45–50.
- Shungu DC, Weiduschat N, Murrough JW, Mao X, Pillemer S, Dyke JP, Medow MS, Natelson BH, Stewart JM, Mathew SJ (2012) Increased ventricular lactate in chronic fatigue syndrome. III. Relationships to cortical glutathione and clinical symptoms implicate oxidative stress in disorder pathophysiology. *NMR Biomed* 25(9):1073–1087.
- Sternberg Z, Chadha K, Lieberman A et al. Quercetin and interferon-β modulate immune response(s) in peripheral blood mononuclear cells isolated from multiple sclerosis patients. *Journal of Neuroimmunology* 2008; Vol. 205, 1-2:142–147.
- Swank RL. Multiple sclerosis: a correlation of its incidence with dietary fat. *Am J Med Sci* 1950; 220:421.
- Swank RL. Multiple sclerosis: fat-oil relationship. *Nutrition* 1991;7:368.
- Vrethem M, Mattsson E, Hebelka H, Leerbeck K, Osterberg A, Landtblom AM, Balla B, Nilsson H, Hultgren M, Brattstrom L, Kagedal B (2003) Increased plasma homocysteine levels without signs of vitamin B12 deficiency in patients with multiple sclerosis assessed by blood and cerebrospinal fluid homocysteine and methylmalonic acid. *Mult Scler* 9:239–245.
- Wang H, Zhao X, Yin S (2008) Effects of coenzyme Q10 or combined with micronutrients on antioxidant defense system in rats. *Wei Sheng Yan Jiu* 37(3):311–313.
- Wei H, Desouki MM, Lin S, Xiao D, Franklin RB, Feng P (2008) Differential expression of metallothioneins (MTs) 1, 2, and 3 in response to zinc treatment in human prostate normal and malignant cells and tissues. *Mol Cancer* 7:7.
- Zhang F, Wang S, Gan L, Vosler PS, Gao Y, Zigmund MJ, Chen J. Protective effects and mechanisms of sirtuins in the nervous system. *Progress in Neurobiology* 2011;95:373–395.