Multipla skleroza i prehrana

Obadić, Valentina

Undergraduate thesis / Završni rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:024612

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

prehrambeno biotehnološki fakultet

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Sveučilište u Zagrebu

Prehrambeno-biotehnološki fakultet

Preddiplomski studij Nutricionizam

Valentina Obadić

6565/N

Multipla skleroza i prehrana

ZAVRŠNI RAD

Modul: Imunologija za nutricioniste

Mentor: izv. prof. dr. sc. Lidija Šver

Zagreb, 2015.

DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu

Prehrambeno-biotehnološki fakultet

Preddiplomski studij Nutricionizam

Zavod za biokemijsko inženjerstvo

Laboratorij za biologiju i genetiku mikroorganizama

Multipla skleroza i prehrana

Valentina Obadić,6565/N

Sažetak: Multipla skleroza je kronična demijelinizacijska bolest. Liječenje multiple skleroze ne obuhvaća posebnu dijetu zbog nedostatka informacija o utjecaju prehrane na sam tijek bolesti. Dokazano je da neki nutrijenti imaju veliki utjecaj na naš imunosni sustav. Dosadašnja istraživanja pokazuju da vitamin D, masne kiseline i polifenoli mogu imati utjecaj na tijek bolesti u smislu poboljšanja kvalitete života oboljelih te usporavanja napretka bolesti. U ovom završnom radu sakupljene su informacije o dosadašnjim istraživanjima utjecaja nutrijenta na samu bolest.

Ključne riječi: multipla skleroza, prehrana, masti, vitamin D, polifenoli

Rad sadrži: 29 stranica, 3 slika, 2 tablica, 40 literaturnih navoda, 0 priloga

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u: Knjižnica Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta, Kačićeva 23, Zagreb

Mentor: *Izv. prof. dr. sc. Lidija Šver*

Rad predan: rujan 2015.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Final work

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
Undergraduate studies Nutrition
Department of Department of Biochemical Engineering
Laboratory for Biology and Microbial Genetics

Multiple sclerosis and nutrition

Valentina Obadić,6565/N

Abstract: Multiple sclerosis is chronic demiyelinating disease. Therapy does not involve particular diet because of lack of information on the effects of nutrition on disease. Some nutrients have great impact on metabolism and immune system. It is suggested that vitamin D, fatty acids and polyphenols can contribute to slower progression and contribute to wellness of MS patients. In this final work are gatherd resarches about diet impact on MS.

Keywords: multiple sclerosis, diet, fatty acids, vitamin D, polyphenols

Thesis contains: 29 pages, 3 figures, 2 tables, 40 references, 0 supplements

Original in: Croatian

Final work inprintedand electronic (pdf format**) version is deposited in:** Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, Kačićeva 23, Zagreb

Mentor: PhD. *Lidija Šver*, Associate Professor

Thesis delivered: September, 2015

Sadržaj

1. UVOD 1
2. TEORIJSKI DIO 2
2.1. Organizacija imunosnog sustava 2
2.1.1. Organi i stanice imunosnog sustava 2
2.1.2. Imunoreakcija 4
2.1.3. Autoimunost 5
2.2. Multipla skleroza 6
2.2.1. Uzroci nastanka multiple skleroze 7
2.2.1.1. Simptomi 8
2.2.1.2. Oblici multiple skleroze 10
2.2.2. Dijagnoza 10
2.2.2.1. Liječenje 11
2.2.2.2. Učestalost pojavnosti MS 13
2.2.2.3. Kvaliteta života oboljelih od MS 14
2.3. Prehrana oboljelih od MS 14
2.3.1. Nutritivni status 14
2.3.1.1. Nutritivna procjena 15
2.3.2. Makronutrijenti 16
2.3.2.1. Ugljikohidrati i proteini 16
2.3.2.2. Masti 16
2.3.3. Mikronutrijenti 18
2.3.3.1. Vitamini 18
2.3.3.2. Minerali 22
2.3.4. Polifenoli 23
2.3.5. Suplementacija 23
2.3.6. Unos soli 24
3. ZAKLJUČAK 25
4. LITERATURA 26

1. UVOD

Multipla skleroza stara je bolest čiji prvi opisi sežu u 19. stoljeće. Smatra se među prvim opisanim bolestima. Jean-Martin Charcot koji se smatra ocem neurologije, dao je jedan od prvih detaljnih opisa multiple skleroze uključujući i opis promjena na mozgu uočenih tijekom autopsije. Do kraja 19. stoljeća zabilježeno je da je bolest učestalija u žena, da nije direktno nasljedna i da se manifestira različitim simptomima. Tada se multipla skleroza nije smatrala imunosnom bolesti jer se još premalo znalo o imunologiji. Dr. Dawson je 1916. godine proveo deteljan mikroskopski pregled mozga pacijenta koji je umro zbog posljedica multiple skleroze. Nakon tog pregleda detaljno su opisana oštećenja mijelina i promjene na krvnim žilama, no značenje takvih promjena nije bilo shvaćeno. Nakon Prvog svjetskog rata dolazi do bržeg razotkrivanja bolesti, ali još uvijek se smatra da bolest uzrokuju virusi ili toksini. Neposredno prije Drugog svjetsko rata razvijen je životinjski model multiple skleroze i 1935. godine dokazano je da bolest uzrokuju imunosne stanice, a ne virusi. Ubrzo nakon rata istraživanja su postajala sve veća, a imunologija i znanost općenito su sve brže napredovali. Razvijene su mnoge tehnike kao MRI koje su značajno doprinjele otkrivanju bolesti.

Danas iako smo mnogo napredovali u shvaćanju multiple skleroze, ostaje nam još mnogo za istražiti. Točan uzrok bolesti još uvijek nije određen te nije nađen lijek za multiplu sklerozu kao ni za druge autoimune bolesti. Osim klasičnog liječenja bolesti lijekovima sve više se razvijaju znanosti poput nutricionizma i kineziterapije koje značajno pridonose liječenju. Iako je sam Hipokrat, koji se smatra ocem medicine, već utvrdio poveznicu između prehrane i zdravlja tek u posljednih nekoliko desetljeća nutricionizam doživljava nagli razvitak. Utjecaj same prehrane na mutiplu sklerozu nije dovoljno istražen te su potrebna daljnja ispitivanja, no neka istraživanja već sad daju obećavajuće rezultate. Posebno je istražen utjecaj vitamina D, masti i polifenola na tijek bolesti dok je dijetu za tu bolest još uvijek potrebno utvrditi.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. Organizacija imunosnog sustava

Imunosni sustav sastoji se od limfnih organa i tkiva difuzno raštrkanih u tijelu. Osnovna zadaća imunosnog sustava je pružiti otpor stranim tijelima koje nazivamo antigeni. Antigeni su polisaharidne ili proteinske molekule koje se nalaze na površini bakterija, virusa i drugih mikoroorganizama ili su slobodne molekule. Imunost možemo podijeliti na nespecifičnu ili urođenu i specifičnu ili stečenu.

Nespecifična otpornost na antigene u organizmu postoji i prije dodira sa specifičnim antigenom. Prisutna je u ljudskom organizmu od rođenja i nije usmjerena protiv specifičnih antigena nego je općenita obrana organizma. Nespecifičnu imunost čine anatomske zapreke (koža, sluznice), fiziološke zapreke (temperatura, pH tkiva, sadržaj kisika, kemijske tvari), stanične zapreke (makrofagi, granulociti te prirodno ubilačke stanice) te upalne zapreke.

Stečena imunost se javlja nakon što određeni antigen probije obranu nespecifične imunosti nakon čega dolazi do reakcije imunosnog sustava. U stečenu imunost uključena su protutijela i limfociti. Protutijela nastaju nakon ulaska antigena u organizam s kojim se vežu tvoreći imunokompleks i služe samo kao biljeg za raspoznavanje antigena drugim obrambenim mehanizmima. Poznajemo 5 razreda protutijela: IgG, IgM, IgA, IgD i IgE. Specifičnu imunost možemo podijeliti na humoralnu i staničnu. Humoralna imunost posredovana je protutijelima, dok je stanična posredovana stanicama. Stanična imunost nastaje ulaskom unutarstaničnih bakterija, virusa, stanica transplantanta i tumora. Stečena imunost je posljedica imunoreakcije.

Imunost još dijelimo na pasivnu, aktivnu i adoptivnu. Pasivna nastaje prijenosom protutijela koje je stvorio drugi organizam, aktivna nastaje prilikom dodira s antigenom dok adoptivna obuhvaća prijenos limfocita između genetski istovjetnih davaoca i primaoca. (Andreis i sur., 2010).

2.1.1. Organi i stanice imunosnog sustava

Imunosni sustav građen je od organa i stanica. Razlikujemo primarne organe (timus i koštana srž) koji su odgovorni za sazrijevanje limfocita i sekundarne organe koje dijelimo na inkapsulirane (slezena, limfni čvorovi) i neinkapsulirane (limforetikularno tkivo). U sekundarnim organima limfociti djeluju i obitavaju. Stanice imunosnog sustava nastaju iz pluripotentnih krvotvornih matičnih stanica putem lifopoeze ili putem mijelopoeze.

Limfopoezom nastaju sve vrste limfocita dok mijelopoezom nastaju granulociti, monociti, dendritičke stanice i posredničke stanice.

Limfociti se smatraju najvažnijim stanicama imunosnog sustava jer su nosioci svih vrsta specifične imunosti, a sudjeluju i u urođenoj imunosti. U dodiru s antigenom limfociti se najprije kloniraju čime se stvara veliki broj stanica koji sudjeluju u borbi protiv antigena. Prilikom kloniranja može se umnožiti samo onaj klon limfocita koji ima specifični receptor za taj antigen ili dolazi do podraživanja limfocita poliklonskim aktivatorima čime se podražuje istodobno veliki broj limfocita. Osim kloniranja oni se i dodatno diferenciraju u specifične izvršne (efektroske) stanice čija je uloga uklanjanje uljeza iz organizma. Izvršne stanice su kratkog vijeka jer potreba za njima nestaje nakon uklanjanja uljeza, no tijelo stvara još i memorijske limfocite koji su dugovječni, a zadaća im je da ostvarivanje brzog imunosnog odgovora u slučaju ponovnog doticaja s istim antigenom. Važna sposobnost je recirkulacija gdje putuju od tkiva u kojima nastaju do perifernih limfnih tkiva i natrag. To omogućuje da limfociti dođu u dodir s antigenom bez obzira na mjesto njegovog ulaska te da se limfociti specifično nakupljaju u mjestu zaraze. Razlikujemo limfocite T, limoficte B i prirodnoubilačke stanice (engl. *natural killer cells*, NK). Limfociti T nastaju u timusu, a limfociti B u koštanoj srži kao i NK stanice. Nosioci stanične imunosti su limfociti T i NK stanice, a limfociti B su nosioci humoralne imunosti. Osim tri osnovne skupine postoje i subpopulacije limfocita, a razlikovanje limfocita se vrši pomoću limfocitnih biljega koji pripadaju leukocitnim diferencijacijskim antigenima. Postoje CD biljezi, a limfociti T i B izražavaju i receptore za antigen. Limfociti T mogu biti izvršni i regulacijski. Regulacijski limfociti obuhvaćaju pomoćničke (engl. *T helper*; T_H) T_H1 stanice koje prepoznaju antigen na makrofagima i lučenjem citokina potiču staničnu imunost te T_H2 stanice koje prepozanju antigen predočen limfocitima B i potiču humoralnu imunost. Zadaća izvršnih T limfocita je ubijanje vlastitih zaraženih stanica, odbacivanje transplatanata te su bitni u stečenoj imunosti. Limfociti B proizvode protutijela nakon dodira s antigenom. Prirodno ubilačke stanice sudjeluju i u specifičnoj i nespecifičnoj imunosti i ne izražavaju specifični receptor za antigen kao limfocit T i B. Glavna uloga NK stanica je izlučivanje citokina kojima se regulira upalni odgovor te razaranje vlastitih promijenjenih stanica.

Fagociti su stanice koje među prvima dolaze u kontakt s uljezima u organizmu. Aktivnost fagocita zasniva se na mehanizmima endocitoze i pinocitoze topljivih tvari i fagocitoze čestica i mikroorganizama. Tim mehanizmima fagociti uklanjanu uljeze, a da ne dolazi do aktivacije adaptivne imunosti. U fagocite pripadaju monociti, makrofagi, srodne

stanice mononukleranog fagocitnog sustava (mikroglije u mozgu, granulociti, Kupfferove stanice, mezangijalne stanice u bubregu). Monociti nastaju u koštanoj srži iz koje prelaze u krv gdje borave nekoliko dana, a nakon toga odlaze u tkiva i postaju tkivni makrofagi. Makrofagi se nalaze u različitim tkivama i šupljinama u obliku slobodnih ili fiksnih stanica. Aktiviraju ih proizvodi mikroorganizama ili sami mikroorganizmi ili citokini koje luče aktivirani limfociti T. Glavne uloge makrofaga su kemotaksija, lučenje različitih tvari, fagocitoza, liziranje i predočavanje antigena limfocitima T. Oni luče proupalne citokine, među kojima i čimbenik tumorske nekroze (engl. *tumor necrosis factor α*, TNF-α), koagulacijske čimbenike, enzime itd. Neutrofilni leukociti su fagociti koji se nalaze u krvi. Glavna funckija neutrofilnih leukocita je traženje uljeza, a ako nema uljeza onda propadaju. Eozinofilni leukociti su osobito važni u borbi protiv parazita. Oni oslobađaju zrnaca na nametnike čime ga oštećuju i dolazi do uklanjanja. Osim u parazitozama sudjeluju i u alergijskim reakcijama.

Dendritičke stanice nalaze se u svim tkivima i organima (osim mozga i rožnice) čovjeka. Zadaća im je hvatanje uljeza i njihovih antigena te su posebice važne u predočavanju virusnih antigena.

Posredničke stanice izlučuju kemijske tvari sa širokim spektrom biološkog djelovanja. Pojačavaju biološke učinke reakcije, ali pritom često dolazi do oštećenja tkiva. U posredničke stanice ubrajamo mastocite, bazofilne leukocite, trombocite i enterokromafine stanice (Andreis i sur., 2010).

2.1.2. Imunoreakcija

Nakon ulaska antigena u organizam dolazi do imunoreakcije ili do imunosne nereaktivnosti. Imunoreakcija započinje prepoznavanjem kemijskih biljega pomoću kojih imunosni sustav razlikuje vlastito od tuđeg. Prepoznavanje se događa kada se nekovalentnim vezama povežu receptori na staničnoj površini i antigenske determinante tuđih tvari. Bjelančevine koje su odgovorne za prepoznavanje pripadaju površinskim imunoglobulinima na limfocitima B i antigenskim receptorima na limfocitima T. U sam proces prepoznavanja uključeni su limfociti B, pomoćnički limfociti T i stanice koje predočuju antigen. Svojstvo imunoreakcije je i specifičnost što znači da je reakcija usmjerena samo prema onom antigenu koji je odgovoran za pokretanje reakcije. Za specifičnost odgovorni su klonovi limfocita koji se razlikuju po specifičnosti svojih receptora za antigene. Antigen podražuje samo one limfocite koji se na temelju komplementarnosti povezuju s njim. Klonovi limfocita nastaju

tijekom sazrijevanja limfocita i same pokrenute imunoreakcije. Imunoreakcija postaje učinkovitija ponovnim odnosno sekundarnim ulaskom antigena u organizam. Imunološko pamćenje nastaje prvim ulaskom antigena u organizam, a pri svakom sljedećem ulasku antigena ta imunoreakcija se ponavlja u poboljšanom obliku. Stanice odgovorne za imunološko pamćenje su limfociti zaostali u fazama diferencijacije ovisne o antigenu i samo one su potaknute pri ponovnom ulasku antigena. Imunoreakcije se odvija u 3 faze: aferentna, centralna i eferentna faza. U aferentnoj fazi dolazi do prepoznavanja i predočivanja antigena na limfocitima. U centralnoj fazi odabire se najprikladniji oblik reagiranja dok u eferentnoj fazi protutijela stupaju u reakciju s antigenom. Imunoreakcija povezuje se i s imunološkom preosjetljivosti odnosno alergijom te autoimunosti. Alergija je imunoreakcija protiv tuđih antigena, dok je autoimunost imunoreakcija protiv vlastitih tkiva i organa. Imunosnu nereaktivnost označava izostanak ili slaba reakcija na ulazak antigena u organizam. Razlikujemo 3 stanja neraktivnosti:

1. Specifična imunotolerancija – karakterizira ju specifična nereaktivnost prema određenom antigenu dok je reaktivnost prema ostalim antigenima očuvana.
2. Imunosupresija – postupak u kojem dolazi do suzbijanja imunoreakcije.
3. Imunodeficijencija – označava bolesti koje oštećuju imunosni sustav i praćene su izostankom ili slabijom imunoreakcijom nakon antigenskog podražaja.

2.1.3. Autoimunost

Autoimunost je posljedica pogreške imunosnog sustava gdje on nije sposoban razlikovati vlastito od tuđeg. Točan uzrok nastanka takvog imunosog odgovora nije poznat. Karakterizira ju proizvodnja autoreaktivnih limfocita T i B (autoreaktivni limfociti antigene vlastitog tijela prepoznaju kao strane), proizvodnja autoprotutijela i oštećenje tkiva. Nastanku autoimunih bolesti pridonose i genetički čimbenik, infekcije, spol i dob. Ključnu ulogu imaju pomoćnički limfociti T $CD4^+$ koji uzrokuju upalu i oštećenje tkiva lučenjem protutijela i aktiviranjem drugih izvršnih stanica. Autoprotutijela mogu djelovati na 3 načina:

1. stanica koja nosi ciljni autoantigen je razorena pa je bolest posljedica oštećenja (najčešći mehanizam djelovanja),
2. ciljni antigen je neki stanični receptor pa autoprotutijelo sprječava djelovanje fiziološkog liganda na taj receptor što znači da izostaje odgovarajuća fiziološka funkcija,

3. ciljni je antigen neki stanični receptor pa autoprotutijelo djeluje kao ligand i oponaša odgovarajuću fiziološku funkciju.

Autoimunost može biti uzrokovana i imunokompleksom. Normalno se imunokompleks uklanja pomoću fagocita i eritrocita, no ako nastaju velike količine antigena ili je on trajno prisutan u organizmu dolazi do stvaranja velikih količina imunokompleksa koji se ne mogu odmah ukloniti nego se talože. Bolest je uzrokovana upravo taloženjem imunokompleksa koje dovodi do aktiviranja komplemenata i fagocitnih stanica što rezultira oštećenjem tkiva. Autoimunosna bolest može biti organskospecifična ili organskonespecifična. Organskospecifične bolesti su one kod koji je autoantigen smješten samo u određenom tkivu, dok je u organskonespecifičnim autoantigen u većini ili svim tkivima (Andreis i sur., 2010).

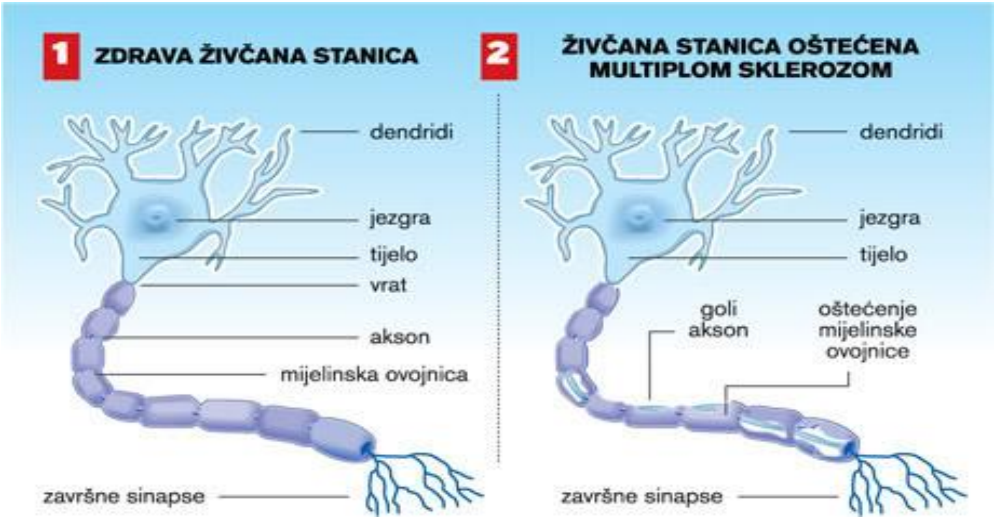
Multipla skleroza pripada u grupu organskospecifičnih autoimunih bolesti. Dolazi do zamjene antigena virusa i vlastitih antigena mijelinske ovojnice što u predisponiranih osoba izaziva jaku upalnu reakciju koja uzrokuje proliferaciju, aktivaciju i ulazak autoreaktivnih T limfocita u krvotok. Ti limfociti dovode do promjene endotela krvno – moždane barijere i dolaze u središnji živčani sustav (Brinar i Petelin, 2003).

2.2. Multipla skleroza

Multipla skleroza (MS) je autoimuna bolest koja uništava mijelin. Mijelin je ovojnica koja obavija dio živčanih vlakana središnjeg živčanog sustava kojeg tvore mozak i kralježnična moždina. Građen je od potpornih stanica, oligodendrocita. Zadaća mijelinske ovojnice je zaštita i prijenos električnih impulsa do sinapse, odnosno sprječavanje gubitka električnih signala. Brzina provođenja signala ovisi o debljini mijelinske ovojnice, što je ovojnica deblja to će se signal brže provoditi. Živčana vlakna obavijena mijelinom su bijele boje pa se i nazivaju bijelim živčanim vlaknima. Koncentrični slojevi mijelina koji čine ovojnicu razlikuju se po porijeklu i biokemijskim karakteristikama u perifernom i centralnom živčanom sustavu. U centralnom živčanom sustavu mijelin nastaje djelovanjem oligodendrocita dok u perifernom živčanom sustavu nastaje iz Schwannovih stanica.

U oboljelih od multiple skleroze dolazi do uništavanja mijelina što ostavlja ožiljke (skleroze). Oštećenjem mijelina i/ili živčanog vlakna dolazi do problema prilikom provođenja električnih signala što ujedno i uzrokuje različite simptome multiple skleroze (Slika 1). Multipla skleroza se zbog navedenog naziva i demijelinizacijska bolest. U početku bolest

napada mijelin dok su sama živčana vlakna relativno neoštećena. Periferni živci u prisustvu bolesti ostaju neoštećeni, odnosno bolest zahvaća živce središnjeg živčanog sustava.



Slika 1. Razlika između zdrave i oštećene živčane stanice (Butković Soldo i sur., 2014).

2.2.1. Uzroci nastanka multiple skleroze

Multipla skleroza je autoimuna bolest što znači da imunosni sustav uništava zdravo tkivo. Točan uzrok takve abnormalnosti nije poznat, a smatra se kombinacijom različitih faktora jer genetska predispozcija nije sama dovoljna da se bolest pojavi.

Okolišni čimbenici

Smatra se da je geografski čimbenik prema kojem učestalost bolesti raste udaljavanjem od ekvatora prema polovima povezan sa statusom vitamina D. Čak postoje i razlike u učestalosti unutar same države pa tako istraživanje rađeno u Norveškoj pokazuje da je veća prevalencija u poljoprivrednim područjima nego u ribarskim. Takva razlika pripisuje se konzumaciji masne ribe koja je izvor vitamina D, no ipak postoje i drugi faktori kao što je upotreba kreme za sunčanje, uzimanje vitamina D u obliku dodataka prehrani itd. Bolest je učestalija u sjevernijim krajevima gdje ima manje sunca koje je potrebno za sintezu vitamina D u ljudskom organizmu. Istraživanja pokazuju da osobe oboljele od multiple skleroze imaju smanjene razine vitamina D u serumu, da imaju snižene razine u vrijeme relapsa bolesti i da su izloženi većem riziku od relapsa kada ima je razina u serumu snižena.

U posljednje vrijeme američki podatci pokazuju da polako nestaje razlika u učestalosti prema zemljopisnoj širini. Za takav trend postoji nekoliko objašnjenja: Epstain – Barr infekcija se javlja u kasnijim godinama života na jugu, uvedene su namirnice obogaćene vitaminom D itd.

Epstain – Barr (EB) virus uzrokuje mononukleozu. Virus ima izrazitu sklonost za napadanje B limfocita te se prenosi prvenstveno slinom. EB virus je najčešće asimptomatski u djetinjstvu dok se u odrasloj dobi javljaju simptomi i mononukleoza. Smatra se da su infekcija EB virusom te mononukleoza povezani s povećanim rizikom od multiple skleroze. Istraživanja pokazuju da povećana količina EB virusnih specifičnih protutijela prethodi pojavi multiple skleroze (O'Gorman i sur., 2012).

Pušenje

Istraživanja pokazuju da će pušači češće razviti multiplu sklerozu te da pušenje ubrzava napredak bolesti. Pušači su podložniji infekcijama dišnog sustava, a takve infekcije povećavaju rizik od relapsa bolesti. Dim cigareta sadržava visoki nivo slobodnih radikala koji oštećuju DNA. Neuroni i oligodendrociti od kojih je građen mijelin trebaju više kisika nego astrociti ili mikroglija stanice te su zato i manje otporni na oksidativni stres. Dim sadrži i dušikov monoksid koji uzrokuje nekrozu oligodendrocita.

Genetski čimbenici

Humani leukocitni antigeni (engl. *human leukocyte antigen*, HLA) glavni je kompleks gena tkivne podudarnosti u čovjeka. Zadaća HLA-II je prepoznavanje pomoćničkih limfocita T. Antigeni HLA-II važan su čimbenik koji utječe na multiplu sklerozu. Istraživanja pokazuju kako mutacija jedne baze u *CLEC16A* genu utječe na normalnu funkciju HLA-II. Mutacija dovodi do stvaranja „slijepih“ imunosnih stanica koje ne razlikuju strane antigene od vlastitih tjelesnih proteina. Dolaskom takvih stanica do mozga počinje uništenje mijelina (van Luijn i sur., 2015).

Multipla skleroza nije direktno nasljedna bolest. Osoba može imati genetske predispozicije za bolest no potrebni su drugi čimbenici kako bi se bolest aktivirala. U oboljelih od multiple skleroze, njihova djeca, braća i sestre imaju 2,5-5 % šanse da razviju bolest. Što je veći broj oboljelih unutar jedne obitelji to je i veći rizik od oboljenja. Ako roditelj jednojajčanih blizanaca boluje od multiple skleroze, šanse za oboljenje blizanaca su 25 % za svako dijete (Dyment i sur., 2004).

2.2.1.1. Simptomi

Simptomi koji su posljedica oštećenja mijelinske ovojnice ovise o području i opsegu oštećenja. Oni mogu varirati od blagih do teških te se mijenjaju kako bolest napreduje. Učestaliji simptomi uključuju umor, utrnulost i trnce, probleme s vidom, slabost, vrtoglavice, slabu koordinaciju, depresiju, kognitivne probleme, poremećaj seksualne funkcije itd (Tablica 1).

Tablica 1. Česti simptomi multiple skleroze (MSD priručnici, 2014)

Osjetni simptomi (promjene osjeta)	**Motorički simptomi (promjene mišićne funkcije)**
Neosjetljivost	Slabost, nespretnost
Svrbež	Poteškoće pri hodanju ili održavanju ravnoteže
Drugi normalni osjeti (disestezije)	Tremor
Smetnje vida	Dvoslike
Poteškoće u postizanju orgazma, manjak osjeta u vagini, spolna impotencija u muškaraca	Problemi kontrole crijeva ili mokraćnog mjehura, zatvor stolice
Ukočenost, nestabilnost, neuobičajen umor	Omamljenost ili vrtoglavica

Manje učestali simptomi su problemi s disanjem, problemi s govorom, gubitak sluha, problemi s gutanjem i glavobolje. U teškim slučajevima može se javiti djelomična ili potpuna paraliza. Sekundarni simptomi, koji nisu direktan rezultat oštećenja mijelinske ovojnice nego su posljedica navedenih primarnih simptoma, mogu uključivati česte urinarne infekcije kao posljedice problema s mjehurom, problemi s kretanjem dovode do gubitka mišićnog tonusa, osteoporoze itd. Sekundarni simptomi sprječavaju se liječenjem primarnih. Postoje i tercijarni simptomi koji su posljedica utjecaja same bolesti na kvalitetu života oboljelih (npr. osobe pate od psihičkih problema, socijalno se izoliraju zbog raznih simptoma bolesti itd.).

Kognitivni simptomi posljedica su demijelinizacije i upale u području mozga odgovornom za kognitivno funkcioniranje te su povezani s brojem lezija. Važni su jer mogu značajno umanjiti kvalitetu života oboljelih. Najčešći kognitivni simptomi su problemi s kratkotrajnim pamćenjem, a javljaju se i poremećaji koncentracije, govora, pažnje, brzine procesiranja informacija. Kognitivni simptomi mogu biti i teži što dovodi do nemogućnosti rješavanja problema, planiranja, reguliranja ponašanja. Zbog kognitivnih oštećenja osobe mogu razviti neprikladno ponašanje. Kognitivni simptomi nisu povezani s fizičkim smetnjama, pa tako osoba koja ima kognitivne poteškoće ne treba nužno imati i fizičke poteškoće i obrnuto. Problemi se mogu javiti u bilo kojoj fazi bolesti, napreduju sporo, no kada se pojave više ne dolazi do značajnog poboljšanja.

Depresija se može svrstati u primarne ili tercijarne simptome ovisno o tome je li uzrokovana samom bolešću ili je rezultat utjecaja bolesti na život oboljele osobe. To je jedan

od najčešćih simptoma bolesti te se javlja češće u oboljelih od multiple skleroze nego u oboljelih od drugih kroničnih bolesti. Cjeloživotni rizik od depresije procijenjen je na oko 50% kod MS pacijenata uspoređujući s općom populacijom gdje je rizik 10-15% (Butković Soldo i sur., 2014). U oboljelih od multiple skleroze pojavljuje se i imunološki uzrokovana depresija koja se povezuje s visokom razinom T $CD4^+$ stanica. Depresija može biti uzrokovana upotrebom neki lijekova, kao što su kortikosteroidi koji se koriste u liječenju multiple skleroze. Pojava depresije povezuje se i s lezijama, osobe koje imaju lezije na određenim dijelovima mozga sklonije su depresiji.

2.2.1.2. Oblici multiple skleroze

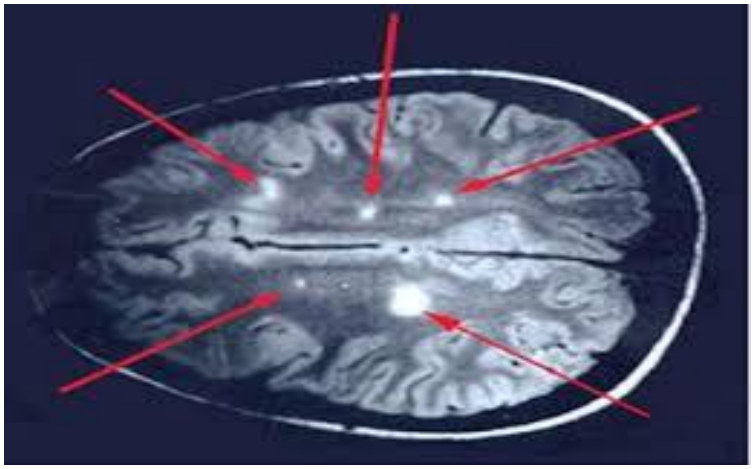
Multiplu sklerozu možemo podijeliti u 4 glavna oblika:

1. Relapsno – remitirajuća multipla skleroza (RRMS): najčešći oblik multiple skleroze kojeg karakteriziraju ponavljajući relapsi (napadaji, epizode u kojima dolazi do pogoršanja simptoma). Relaps može trajati danima ili mjesecima te tada nastaje upala živaca i mijelina. Između epizoda relapsa javlja se remisija bolesti gdje se simptomi potpuno ili djelomično poboljšaju.
2. Sekundarno – progresivna multipla skleroza: javlja se kod pacijenata kojima je dijagnosticirana RRMS. Većina ljudi s RRMS dijagnozom će s vremenom prijeći na sekundarno – progresivni oblik (SPMS). SPMS karakterizira izostanak ili manjak relapsa, a simptomi se pogoršavaju.
3. Primarno – progresivna multipla skleroza (PPMS): ovaj oblik karakterizira postupno pogoršanje neuroloških simptoma, bez relapsa i remisija. PPMS otporniji je na terapiju.
4. Progresivno – relapsna multipla skleroza (PRMS): najrjeđi pojavni oblik, bolest od početka sporo napreduje, javljaju se epizode pogoršanja simptoma (Butković Soldo i sur., 2014).

2.2.2. Dijagnoza

Za uspostavljanje dijagnoze ne postoje specifični testovi nego se koriste kombinacije raznih metoda. Te metode uključuju povijest bolesti, neurološki pregled, magnetsku rezonanciju, testiranje evociranih potencijala, pregled cerebrospinalne tekućine. Ne postoje specifični biomarkeri kojima bi se utvrdilo MS oboljenje. Kriteriji za postavljanje dijagnoze zovu se McDonaldovi kriteriji. Ti kriteriji bi se trebali primjenjivati samo kada se pojavljuje

tipičan klinički izolirani sindrom koji upućuje na multiplu sklerozu ili kada se javljaju simptomi koji upućuju na upalnu demijenilizaciju središnjeg živčanog sustava jer su kriteriji utvrđeni na takvim pacijentima. Prva pojava simptoma koji upućuju na multiplu sklerozu naziva se klinički izoliranim sindromom. Prerađeno izdanje McDonaldovih kriterija iz 2010. može se koristiti i za uspostavljanje dijagnoze kod djece, Azijata te Latinoamerikanaca. Za dijagnozu potrebno je: barem dvije lezije u mijelinu središnjeg živčanog sustava, barem dvije epizode tijekom bolesti te upale središneg živčanog sustava potvrđene analizom cerebrospinalnog likvora, a liječnik mora utvrditi da su oštećena područja nastala s razmakom od minimalno mjesec dana, isključiti ostale dijagnoze, promatrati da simptomi traju više od 24 sata, provesti MRI i lumbalnu punkciju (Butković Soldo i sur., 2014). MRI pokazuje lezije u bijeloj tvari (Slika 2). Najčešći položaj lezija je u optičkom živcu, dubokoj bijeloj tvari mozga, korpusu kalozumu. Pregledom cerebrospinalne tekućine utvrđuje se prisutnost oligoklonalih traka. Oligoklonale trake su protutijela koja proizvodi imunosni sustav u borbi protiv infekcije, a kod zdravih osoba se ne događa unutar središnjeg živčanog sustava. Prisutnost oligoklonanih traka ne upućuje isključivo na MS jer se one javljaju i kod drugih autoimunih bolesti. Osim oligoklonanih traka analizom likvora utvrđuje se i razina IgG protutijela te proteini koji su produkt razgradnje mijelina. Za dijagnozu koristi se i testiranje vidnih evociranih potencijala jer je optički živac najčešća lokacija lezija. Kod oboljelih taj test ukazuje na usporeno provođenje živčanih impulsa.



Slika 2. Prikaz lezija na MRI snimci (Butković Soldo i sur., 2014).

2.2.2.1. Liječenje

Liječenje multiple skleroze obuhvaća terapiju lijekovima, rehabilitaciju i pravilnu prehranu. U akutnoj fazi bolesti liječenje se zasniva na terapiji kortikosterodima u kombinaciji s blokatorom histaminskih H2 receptora. Za prevenciju relapsa i progresije

primjenjuje se imunomodulacija i imunosupresija. Imunomodulacija nastoji stvoriti ravnotežu u imunosnom sustavu dok imunosupresija inhibira neželjene imunosne odgovore. U imunomodulacijskom liječenju koriste se betainterferoni i glatiramer acetat. Utjecaj tih lijekova nije još potpuno objašnjen. Brinar i Petelin (2003) navode kako betainterferon smanjuje proliferaciju T stanica i produkciju TNF-α. Osim toga potiče i produkciju interleukina 4, interleukina 10 i transformirajućeg čimbenika rasta-β. Glatiramer acetat potiče proliferacije T_H2 citokina, inhibira antigen specifične T-stanične aktivacije, mijenja funkcije makrofaga. Neka istraživanja pokazuju da intravensko davanje imunoglobulina smanjuje učestalost bolesti, no takvo liječenje se ne primjenjuje jer je skupo i nema sigurnih dokaza učinkovitosti. Osim navedenih oblika liječenja koristi se i simptomatsko liječenje koje uključuje terapiju lijekovima koja je usmjerena na pojedine simptome. Neurorehabilitacija kao oblik liječenja obuhvaća fizioterapiju, radnu terapiju, logopeda, neuropsihološki trening te druge oblike rehabilitacije kao što su hidroterapija, sportska terapija itd. Navodi se kako osobe oboljele od multiple skleroze žive u prosjeku 7 godina manje od opće populacije zbog komplikacija bolesti.

Osobe oboljele od multiple skleroze primjenjuju i alternativne oblike liječenja kao što su akupunktura, akupresura, kiropraktična medicina, refleksologija, masaža, aromaterapija, meditacija itd. Postoje istraživanja koja pokazuju da akupunktura smanjuje vrtoglavice, glavobolju, probleme s mjehurom, depresiju i anksioznost.

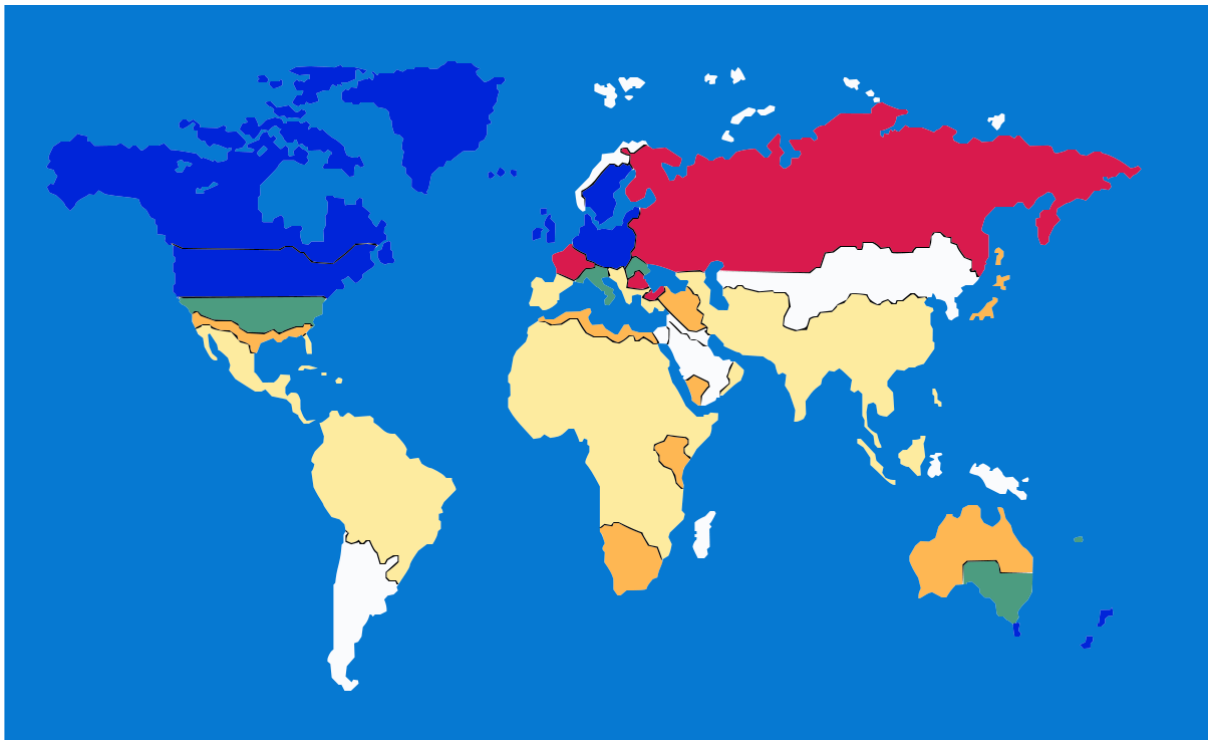
Tablica 2. Prikaz lijekova za tretiranje multiple skleroze odobrenih od američke Agencije za hranu i lijekove (Bellanger, 2012).

Lijek	Doza	Način unosa	Učestalost unosa
Interferon beta-1a (Avonex)	30 µg	Intramuskularno	1× tjedno
Interferon beta-1a (Rebif)	Početno uzimati 8,8 mikrograma uz povećanje do 22 ili 44 mikrograma	Podkožno (subkutano)	3× tjedno
Interferon beta-1b (Betaseron)	Početno uzimati 0,0625 mikrograma uz povećanje do 0,25 mikrograma	Podkožno	Svaki drugi dan
Glatiramer acetat (Copaxone)	20 miligrama (mg)	Podkožno	Svaki dan
Mitoxantron (Novantrone)	12 mg/m 2	Intravenozno	Svaka 3 mjeseca
Natalizumab (Tysabri)	300 mg	Intravenozno	Svaka 4 tjedna

Fingolimod (Gilenya)	0,5 mg	Oralno	Svaki dan
Dalfampridin (Amprya)	10 mg	Oralno	2× dnevno

2.2.2.2. Učestalost pojavnosti MS

U svijetu postoji više od 2,1 milijun oboljelih od multiple skleroze, no bolest se ne treba prijaviti nadležnim institucijama s obzirom da nije zarazna pa točan broj oboljelih nije poznat. Bolest zahvaća sve dobne skupine no najčešće se javlja između 20 i 40 godina. Kao i kod svih autoimunih bolesti, multipla skleroza češća je u žena nego muškaraca. Učestalost bolesti se povećava od ekvatora prema polovima dok je rijetka u tropima i Dalekom istoku (Slika 3). U Hrvatskoj najveća učestalost bolesti zabilježena je u Gorskom kotaru. Migracija iz jednog geografskog područja u drugo utječe na povećanje odnosno smanjenje rizika oboljenja no promjene u riziku ne moraju biti odmah vidljive. Osobe koje migriraju u ranijim godinama života (prije 15 godine) podložne su promjeni rizika dok kod osoba koje migriraju u kasnijim godinama promjena rizika se može javiti tek u sljedećim generacijama. U pojedinim etničkim grupama kao što su Inuiti, Aboridžini i Maori ima malo ili uopće nema dokumentiranih slučajeva bolesti bez obzira na područje u kojem žive. Navede informacije ukazuju da osim drugih faktora utjecaj na razvitak bolesti imaju i geografski i etnički faktor.



Slika 3. Vjerojatnost oboljevanja od multiple skleroze u svijetu. Područje visokog rizika moguć visok rizik nizak rizik moguć nizak rizik razlika između sjevera i juga drugi rizici (Anonymus, 2009)

2.2.2.3. Kvaliteta života oboljelih od MS

Često pitanje žena koju su oboljele od multiple skleroze je trudnoća. Žene oboljele od multiple skleroze koje su rodile ne pokazuju znakove povećane onesposobljenosti za razliku od žena koje nisu rodile. Tijekom trudnoće žena prirodno dosegne imunosupresivno stanje koje se uobičajeno proizvodi lijekovima. (Butković Soldo i sur., 2014). Navodi se kako je bolest tijekom trudnoće uglavnom u fazi remisije te da se za to smatra odgovornim povećana razina vitamina D. Imunomodulirajući lijekovi nisu sigurni za uporabu tijekom trudnoće pa se preporuča konzultacija s liječnikom. Istraživanja pokazuju da djeca rođena u svibnju češće oboljevaju od multiple skleroze od onih rođenih u studenom. Žene smiju dojiti no ako su na imunomodulacijskoj terapiji možda je bolje da ne doje jer se dojenje smatra kontraindikacijom za terapiju.

Kada su u pitanju putovanja važna je dobra priprema. Potrebno je konzultirati se sa svojim liječnikom, obavezno nositi nalaz sa sobom i dovoljnu količinu lijekova. Često se navodi da toplina, vlažno vrijeme i topla kupka ili visoke temperature mogu dovesti do pogoršanja simptoma. Preporuča se izjegavati toplinu sredinom dana, hladne kupke i pića s ledom u tim slučajevima.

2.3. Prehrana oboljelih od MS

2.3.1. Nutritivni status

U oboljelih od multiple skleroze često je prisutna malnutricija. Malnutricija je stanje energetskog, proteinskog ili nutritivnog deficita koje uzrokuje mjerljivu promjenu tjelesnih funkcija, a povezano je s lošijim ishodom bolesti. U prisutnost malnutricije svi organi gube na masi osim mozga (Krznarić i sur., 2011). Povezuje se s povećanim rizikom od specifičnih nutritivnih deficita, smanjenom snagom respiratornih mišića, utječe na mentalne funkcije te su osobe podložnije infekcijama. Zbog navedenoga malnutricija pridonosi pogoršanju simptoma bolesti. U oboljelih prisutni su kaheksija i gubitak težine koji se povećavaju kako bolest napreduje. Glavna razlika između kaheksije i malnutricije je u tome što se kod kaheksije javlja upalni odgovor pa su povišene serumske vrijednosti proteina akutne faze, citokina i anticitokina. Kaheksija je zapravo oblik malnutricije. Osim gubitka težine zabilježeni su i slučajevi debljine i dobivanja na težini zbog smanjenog kretanja, manje potrošnje energije, određenih lijekova koji su posljedica bolesti. Zbog navedenih mogućih stanja nužno je procijeniti nutritivni status i primijeniti adekvatnu nutritivnu potporu.

2.3.1.1. Nutritivna procjena

Procjena nutritivnog statusa uključuje dijetetičke, antropometrijske i biokemijske metode te klinički pregled. Habek i suradnici (2010) navode da bi se u oboljelih od multiple skleroze nutritivna procjena trebala sastojati od procjene nutritivnog statusa, povijesti bolesti, kliničkog pregleda, antropometrije, sastava tijela i laboratorijskih testova, izračuna energetskih i nutritivnih potreba, procjene potencijalne disfagije i plana prehrane.

Antropometrijske metode su jeftine i neinvazivne metode za procjenu nutritivnog statusa. Antropometrijske mjere uključuju dob, spol, visinu, tjelesnu masu, uobičajenu tjelesnu masu, gubitak tjelesne mase, indeks tjelesne mase, debljinu kožnog nabora, obujam nadlaktice nedominantne ruke i obujam mišića nadlaktice. Najčešće antropometrijsko mjerenje je tjelesna masa. Nenamjerne promjene na tjelesnoj masi pokazatelj su nutritivnog statusa (Krznarić i sur., 2011). Gubitak od 5 % upućuje na blagi, a veći od 10 % može upućivati na ozbiljan nutritivni poremećaj. Gubitak tjelesne mase u kraćem razdoblju ukazuje na poremećenu ravnotežu tjelesnih tekućina, dok gubitak u dužem razdoblju ukazuje na promjene metabolizma i smanjenje ukupne mase tkiva. Indeks tjelesne mase (ITM) služi za kategorizaciju bolesnika prema stupnju uhranjenosti pa se tako oni s ITM manjim od 18 smatraju pothranjenim, a oni s ITM između 18 i 20 pripadaju kategoriji potencijalno pothranjenih.

Za procjenu pothranjenosti se koriste i upitnici za procjenu nutritivnog statusa. Oni obično sadrže pitanja o nenamjernom gubitku tjelesne mase, indeksu tjelesne mase, prehrambenim navikama i funkcionalnom statusu. Neki obrasci koji se koriste su subjektivna opća procjena nutritivnog statusa, brza metoda za procjenu nutritivnog statusa koja se koristi za osobe starije dobi, procjena nutritivnog rizika, obrazac za procjenu malnutricije itd. Najčešće se koristi subjektivna općenita procjena nutritivnog statusa.

Laboratorijski testovi provode se na uzorcima krvi, urina, mišića, potkožnog masnog tkiva ili kože. Najčešće korišten biokemijski čimbenik za procjenu malnutricije je razina albumina, no ne može se isključivo na njega oslanjati. Za procjenu su važni i serumski prealbumin te transferin.

Za procjenu energetske potrošnje najbolja je kalorimetrija i metoda dvostruko označene vode koja se smatra zlatnim standardom, no zbog skupoće tih postupaka najčešće se koriste izračuni prema Harris – Benedict jednadžbi.

U pacijenata oboljelih od multiple skleroze preporuča se uravnotežena i raznovrsna prehrana kojoj je cilj postići odgovarajuće razine esencijalnih masnih kiselina, antioksidansa,

vitamina B_{12} te održati zdravlje probavnog sustava. Ukoliko dolazi do gubitka tjelesne mase unatoč oralnom unosu hrane koji je procijenjen kao odgovarajući moguće je primijeniti enteralno hranjenje (Habek i sur., 2010).

2.3.2. Makronutrijenti

Makronutrijenti su hranjive tvari koje svojom razgradnjom osiguravaju energiju. U makronutrijente ubrajamo proteine, ugljikohidrate i masti.

2.3.2.1. Ugljikohidrati i proteini

Iako nema posebnih istraživanje vezanih uz ugljikohidrate, proteine i multiplu sklerozu preporuča se slijediti principe pravilne prehrane.

Ugljikohidrati predstavljaju najveći izvor energije u prehrani većine ljudi. Prevelik unos rafiniranih ugljikohidrata povećava naglo razinu inzulina što dovodi do aktivacije enzima odgovornog za stvaranje proinflamatorne arahidonske kiseline (Riccio, 2011). U prehranu treba uvrstiti što više složenih ugljikohidrata koji ne podižu razinu šećera naglo kao jednostavni ugljikohidrati jer prevelika konzumacija jednostavnih ugljikohidrata dovodi do povećanog rizika od dijabetesa tipa 2, raka crijeva, srčanih bolesti itd. Visok unos jednostavnih šećera ujedno povećava rizik od pretilosti te daje značajnu količinu energije bez specifičnih nutrijenata (Krznarić i sur., 2011).

Potpunim proteinima se smatraju oni koji sadrže sve esencijalne aminokiseline i oni su životinjskog podrijetla. Dugotrajan nedovoljan unos proteina može dovesti do proteinsko energetske malnutricije. Poželjno je birati izvore proteina poput ribe, graha, oraha koji sadrže i druge nutrijente poput omega 3 masnih kiselina, vlakana itd. S obzirom da su mahunarke manjkave na metioninu i triptofanu poželjno ih je kombinirati sa žitaricama koje su manjkave lizinom i izolecinom jer na taj način dolazi do komplementiranja proteina.

2.3.2.2. Masti

Masti osim što su izvor energije, nosioci su arome, neophodni su za apsorpciju vitamina topivih u mastima, štite tijelo od temperaturnih promjena, okružuju i štite pojedine organe. Pojam masti odnosi se na trigliceride, odnosno one su sastavljene od alkohola glicerola i 3 masne kiseline. Trigliceridi nakupljaju se u citoplazmi masnih stanica gdje predstavljaju zalihu energije. Za razliku od ugljikohidrata oksidacijom masti oslobađa se veća količina energije. Većina masnih kiselina sadrži od 4 do 22 C atoma, a u hrani prevladavaju masti s 16 i 18 C atoma. Osim prema broju C atoma gdje masne kiseline dijelimo na

kratkolančane, srednjolančane i dugolančane dijelimo ih i prema stupnju zasićenosti. Prema zasićenosti razlikujemo zasićene masne kiseline, koje mogu biti jednostruko i višestrukozasićene, te nezasićene masne kiseline. Konfiguracija dvostruke veze u nezasićenim masnim kiselinama može biti cis ili trans. Češća je cis konfiguracija.

Sastav masnih kiselina u fosfolipidnim membranama određen je sastavom masnih kiselina u hrani koja se konzumira, a o sastavu masnih kiselina ovisi funkcioniranje membrane. Lipidi su važni za membrane jer utječu na njezinu propusnost.

Nezasićene masne kiseline možemo naći u maslinovom ulju, ulju kikirikija, avokadu gdje prevladavaju mononezasićene masne kiseline, dok polinezasićene masne kiseline nalazimo u ribama kao što je losos, kukuruz, suncokretove sjemenke itd. Velika važnost u prehrani pridodaje se višestrukozasićenim omega masnim kiselinama gdje razlikujemo omega 3 (α linolenska) i omega 6 (linolna) masne kiseline. Količina i omjer masnih kiselina odgovorni su za sintezu eikosanoida. Eikosanoidi su tvari slične hormonima koje nastaju iz polinezasićenih masnih kiselina i imaju regulatornu ulogu u organizmu. Omega masne kiseline su esencijalne što znači da ih moramo unositi hranom u organizam. Linolna kiselina je prekursor za sintezu arahidonske kiseline, a iz linolenske kiseline nastaju eikosapentaenska (EPA) i dokosaheksaenska (DHA) masna kiselina. EPA i DHA imaju iznimne kardioprotektivne učinke te ih je potrebno osigurati hranom. Glavni izvor EPA i DHA su ribe, posebno one iz hladnijih mora.

Zasićene mase kiseline većinom su zastupljene u tropskim uljima i nepoželjne u velikom količinama u prehrani. Osim u tropskim uljima nalazimo ih i u punomasnom mlijeku, pekarskim proizvodima, visoko masnom mesu itd. Nepoželjne su u velikim količinama zato što negativno djeluju na kardiovaskularno zdravlje osobe. Zasićene masti povisuju razinu LDL kolesterola te ukoliko se unose u suvišku dolazi do povećanja količine visceralne masti i količine masti u jetri. Preporuka je unos zasićenih masti od 5-6 % od ukupno unesenih kalorija (American heart association, 2015).

Trans masne kiseline nastaju djelomičnom hidrogenacijom biljnih ulja kada se konfiguracija nezasićene veze mijenja iz cis u trans. Trans masne kiseline isto kao i zasićene masne kiseline povisuju nivo LDL kolesterola te im unos treba ograničiti prehranom.

U oboljelih od multiple skleroze pronađene su manje koncentracije DHA u mozgu nego kod opće populacije (Riccio, 2011). Omega 3 masne kiseline utječu na gensku ekspresiju na način da inhibiraju pojedine transkripcijske faktore. Posljedica utjecaja na gensku ekspresiju je smanjenje upalnih procesa i sinteze masnih kiselina. Ujedno EPA i DHA

inhibiraju stvaranje IFN-γ koji sudjeluje u razgradnji mijelina. Provedena su istraživanja o utjecaju omega masnih kiselina na tijek bolesti, no ta istraživanja se smatraju premalim te su dobiveni podatci nedovoljni za izvođenje zaključaka o ulozi omega masnih kiselina u bolesti (Habek i sur., 2010). Iako ta istraživanja nisu statistički značajna, pokazuju da je unos omega 3 masnih kiselina smanjio broj relapsa bolesti. Prevelik unos omega 3 masnih kiselina može dovesti do kardiovaskularnih problema zbog antikoagulatornog utjecaja.

2.3.3. Mikronutrijenti

Naziv mikronutrijenti dobiven je jer su ti elementi potrebni u relativno malim količinama u usporedbi s makonutrijentima. Mikronutrijente čine vitamini i minerali koje moramo unositi u organizam, a za mjeru unosa koristi se prehrambeni referentni unos (engl. *Dietary reference intake*, DRI). Prehrambeni referentni unos obuhvaća 4 seta referentnih vrijednosti: procijenjene prosječne potrebe (EAR), preporučene prehrambene doze (RDA), adekvatni unos (AI) i dozvoljen najveći unos (UL).

2.3.3.1. Vitamini

Vitamini su male organske molekule koje organizam ne može sam proizvesti pa ih je potrebno unositi hranom (izuzetak je vitamin D, niacin). U odnosu na makronutrijente (ugljikohidrate, proteine i masti) vitamini su potrebni u malim količinama. Važni su nam za očuvanje zdravlja te sudjeluju u mnogim biokemijskim procesima (npr. stvaranje energije, sinteza hormona). Dijelimo ih na vitamine topive u vodi i vitamine topive u mastima. Dobivamo ih iz hrane ili dodataka prehrani. Vitamini topivi u vodi obuhvaćaju vitamine B grupe (vitamin B_1, vitamin B_2, vitamin B_3, vitamin B_5, vitamin B_6, vitamin B_{12}, folat i biotin) i vitamin C. Vitamini topivi u masti obuhvaćaju vitamine A, D, E, K. Najvažniji vitamini za oboljele od mutiple skleroze su vitamini D, A, C, E i B12.

Vitamin A

Ljudski organizam koristi više oblika vitamina A koji se zajednički nazivaju retinoidi. U retinoide spadaju retinol, retinal, retinoična kiselina. Vitamin A utječe na vid, sintezu proteina i diferencijaciju stanica te sudjeluje u procesu rasta i reprodukcije. U pacijenata oboljelih od relapsno remitirajućeg oblika multiple skleroze razina retinola u serumu je manja nego u opće populacije. Izvori vitamina A su jetra, zeleno lisnato povrće, mrkva, mliječni proizvodi itd (National institutes of health, 2013). Zbog toksičnosti vitamina, koji u

prevelikim količinama može dovesti do defekata prilikom poroda, nije preporučljivo uzimati doze veće od 10,000 IU (Bowling, 2015).

Vitamin C

Uloga vitamina C (askorbinska kiselina) u organizmu je pojačavanje imuniteta stimulacijom bijelih krvnih stanica i stvaranjem antitijela. Važna uloga je i antioksidativna aktivnost u oboljelih od multiple skleroze čime štiti od slobodnih radikala jer su oligodendrociti manje otporni na oksidativni stres. Pojedini pacijenti uzimaju vitamin C kako bi spriječili urinarne infekcije koje su česti simptom oboljelih od multiple skleroze, no istraživanja pokazuju da brusnica ima veći utjecaj na sprečavanje infekcija od vitamina C (Bowling, 2015) . Izvori vitamina C su limun, naranča, paprika, šipak, krumpir itd. Uzimanje velikih doza vitamina C može dovesti do stvaranja bubrežnog kamenca.

Vitamin D

Upravo zbog činjenice da se multipla skleroza pojavljuje češće u krajevima udaljenim od ekvatora istraživači su došli do zaključka da je bolest povezana sa statusom vitamina D. Oblik vitamina D koji se naziva kolekalciferol ili vitamin D_3 je jedini vitamin koji se može sintetizirati u ljudskom organizmu. Vitamin D u organizam možemo unijeti egzogeno (putem hrane) ili endogeno (sinteza u koži). U našem organizmu iz kolesterola nastaje 7-dehidrokolestrol. Dolazi do fotolize 7-dehidroksikolesterola pomoću ultraljubičastog svijetla i nastaje provitamin D_3 koji sponatno izomerizira u vitamin D_3. Osim sinteze u tijelu vitamin D_3 unosimo u organizam hranom gdje su izvori : masna riba (ulje i meso), žutanjci, te hrana obogaćena vitaminom D kao što je mlijeko, jogurt, sok od naranče, žitarice. Oblik vitamina D koji se još unosi hranom je D_2 (ergokalciferol) koji se nalazi u nekim gljivama i smatra se da ima manju bioaktivnost od D_3. Apsorpcija vitamina D iz hrane događa se u tankom crijevu. Bez obzira na način unosa vitamina D potrebna je hidroksilacija kako bi vitamin postao potpuno aktivan. Prijenos vitamina D do jetre odvija se pomoću vitamin D vezajućih proteina. Hidroksilacija se događa u jetri pomoću enzima 25-hidroksilaza nastaje 25-hidroksikolekaciferol. Druga hidroksilacija događa se u bubrezima uz prisutnost enzima 1α-hidroksilaza prilikom čega nastaje 1,25–dihidrokolekalciferol ili kalcitriol. Sinteza vitamina

D u koži ovisi o pigmentaciji, dobi, korištenju krema za sunčanje i okolišnim čimbenicima koji mogu smanjiti jačinu UVB zračenja kao npr. zimsko doba, zagađenje, emljopisna širina itd. Za procjenu statusa vitamina D u pacijenta koristi se 25-hidroksikolekalciferol zasto što ima duže vrijeme poluživota od 1,25-dihidrokolekalciferola. Vrijednosti 25-hidroksikolekaciferola od 50 nmol/L smatraju se adekvatnim, dok vrijednosti veće od 90 nmol/L su optimalne za mnoge zdravstvene boljitke (Ascherio i sur., 2010). Vitamin D neophodan je za zdravlje kostiju jer on čini kalcij i fosfor dostupnim za krv koja hrani kosti, odnosno glavna zadaća mu je da zajedno s kalcitoninom i paratiroidnim hormonom održava homeostazu kalcija u tijelu. Oboljeli od multiple skleroze imaju zanačajno smanjenju koštanu masu koju gube 3-7 puta brže te imaju 10 puta češće prijelome od zdravih osoba. Djeluje i na način analogan steroidima. Vezanjem na receptor koji je strukturno sličan steroidima stvara se kompleks koji regulira ekspresiju gena. Klacitriol ima direktan utjecaj na proliferaciju limfocita T, stanični ciklus i nastajanje citokina. 1,25 – dihidrokolekaciferol inhibira stvaranje citokina IL-2, IL-6, IFN-γ koji imaju proupalni učinak u organizmu.

Kalcitriol se pokazao učinkovitim u liječenji i prevenciji eksperimentalnog autoimunog encefalomijelitisa (EAE, služi kao model multiple skleroze). Istraživanje na miševima pokazalo je da miševi oboljeli od EAE koji su hranjeni s malo kalcija, a ubrizgavan im je kalcitriol, imaju produljeni životni vijek no nije došlo do smanjena smrtnosti. Kod relapsno-remitirajućeg oblika EAE miševi kojima je prije oboljenja dan kalcitriol došlo je do povlačenja bolesti. Što je niža razina kalcija u prehrani to su potrebne veće količine kalcitriola kako bi se potpuno sprječili simptomi EAE. Kalcitriol dan prije početka bolesti dovodi i do slabljenja simptoma EAE.

Nedostatak vitamina D češći je u osoba crne rase zato što melanin apsorbira UVB zračenje, no ipak osobe crne rase imaju manji rizik nego bijelci. Smatra se da u tom slučaju postoje genetske predispozicije koje kompenziraju za nižu razinu vitamina D. Osobe koje su svjetlije puti više koriste kreme za sunčanje što može dovesti do manje razine vitamina D. Pretilost je isto povezana s nižom razinom vitamina D te istraživanja pokazuju da osobe koje su pretile u dobi od 18 godina imaju dva pute veći rizik od oboljena. Ipak, pretilost u kasnijim godinama života nije povezana s većim rizikom. Istraživanja pokazuju da i djeca čije su majke u trudnoći imale gestacijski dijabetes imaju 3 - 10 puta veći rizik od oboljenja. Povećani rizik od gestacijskog dijabetesa povezan je s nižim razinama vitamina D tijekom trudnoće. Važno je i naglasiti da prisutna snižena razina vitamina D u oboljelih može biti i posljedica ograničenja u aktivnostima u otvorenim prostorima.

Istraživanje provedeno u Norveškoj pokazalo je da osobe koje jedu ribu više od 3 puta tjedno u dobi od 16-20 godina imaju manji rizik za oboljenje od osoba koje konzumiraju ribu manje.

Vitamin E

Vitamin E čini tokoferoli od kojih je najaktivniji i najrašireniji α-tokoferol. On djeluje kao antioksidans inhibirajući oksidaciju polinezasićenih masnih kiselina u membrani u peroksid radikal. Ako dođe do nastanka preokisdnog radikala on izdvaja vodikov atom iz novih molekula polinezasićenih masnih kiselina i dolazi do lančane reakcije dok sve polinezasićene masne kiseline ne prijeđu u hidroperokside. α-tokoferol zaustavlja tu lančanu reakciju na način da reagira s preoksidnim radikalom brže od polinezasićenih masnih kiselina. Takvo zaštitno djelovanje se odvija i na eritrocitima. Ljudi oboljeli od multiple skleroze povećavaju unos polinezasićenih masnih kiselina zbog njihovog djelovanja na bolest čime rastu i njihove potrebe za vitaminom E. Za prehranu bogatu polinezasićenim masnim kiselinama kod pacijenata preporuča se uzimanje dodatnih 0,6 do 0,9 IU vitamina E na svaki dodatni gram polinezasićenih masnih kiselina. Izvori vitamina E su suncokretove sjemenke, masline, zeleno lisnato povrće, biljna ulja, orašasti plodovi (National institutes of helath, 2013).

Vitamin B_{12}

Vitamin B_{12} ili cijanokobalamin je hidrofilni vitamin koji se apsorbira vezanjem na unutrašnji faktor koji se luči u želucu. To je jedini vitamin koji se nalazi isključivo u hrani životinjskog podrijetla, a sintetiziraju ga mikroorganizmi. Izvori vitamina B_{12} su riba, mozak, bubrezi, jetra, jaja i mliječni proizvodi (National institutes of helath, 2011). Važan je za sintezu eritrocita i održavanje središnjeg živčanog sustava (važan za stvaranje mijelina). O povezanosti mutiple skleroze i nedostatka vitamina B_{12} postoje oprečna istraživanja. Dok jedna dokazuju nisku razinu B_{12} u oboljelih druga ne pronalaze tu poveznicu (Reza Najafi i sur., 2012). Deficit se može javiti zbog drugih poremećaja koji se preklapaju s multiplom sklerozom kao što su perniciozna anemija ili je rezultat poremećaja transporta ili vezanja na unutrašnji faktor (Reynolds, 1992). Istraživanje u kojem je pacijentima dana kombinacija supstanci među kojima i B_{12} pokazala je poboljšanje pacijenta nakon primanja terapije, no ne može se zaključiti da je za poboljšanje odgovoran samo B_{12} (Habek i sur., 2010). Pacijentima se ne preporuča dodatno uzimanje vitamina B_{12} ako im nije utvrđen deficit.

2.3.3.2. Minerali

Mineralne tvari dijelimo na mikrominearale koji su prisutni u količini manjoj od 5g u tijelu i makrominerale kojih u tijelu ima više od 5 g. Makrominerali su u tijelu prisutni u ionskom obliku pa natrij, kalij i kalcij formiraju katione dok ostali formiraju anione. Najzastupljeniji mineral u tijelu je kalcij koji se poglavito nalazi u kostima i zubima. Minerali su odgovorni za regulaciju krvnog tlaka, kontrakciju mišića i prijenos živčanih impulsa, održavaju homeostazu tjelesnih tekućina, važni su za strukturu kostiju i zubi, sudjeluju u metabolizmu glukoze, masnih kiselina, aminokiselina. Međudjelovanje minerala može utjecati na transport, iskoristivost i skladištenje pa tako npr. povećani unos cinka može smanjiti apsorpciju bakra, povećani unos kalcija može smanjiti apsorpciju mangana, cinka i željeza itd. Osim međudjelovanja minerala utjecaj na apsorpciju mogu imati i druge komponente hrane kao npr. fitinska i oksalna kiselina smanjuju apsorpciju kalcija, vitamin C povećava apsorpciju željeza itd. Minerali koji su važni za oboljele od multiple skleroze su selen, kalcij i cink.

Selen je važan jer je dio enzima koji se naziva glutation perokisdaza koji zajedno s vitaminom E sudjeluje u antioksidativnim aktivnostima. Osim toga on je i komponenta enzima vezanih uz metabolizam joda. Nizak nivo selena povećava rizik od malignih oboljenja, no zbog toksičnosti nije ga preporučljivo uzimati u većim količinama. Neka istraživanja pokazuju sniženi nivo selena u oboljelih od multiple skleroze, no postoje i ona koja dokazuju suprotno (Schwarz i sur., 2005). Izvori selena su plodovi mora, bubrezi, jetra, jaja, a mogu biti i žitarice i sjemenke ovisno o zemlji na kojoj rastu. U visokim dozama selen je toksičan, a neki od simptoma su povraćanje, proljev, gubitak kose i noktiju. Vitamini A, E i C pospješuju apsorpciju za razliku od fitata i teških metala koji ju otežavaju.

Cink kao i selen važan je za razne enzime. Zajedno s bakrom dio je enzima superoksid dismutaza koji ubrzava antioksidativne reakcije. Dio je enzima koji aktivira vitamin A u retini pa tako utječe na vid. Osim enzimske uloge djeluje i na replikaciju stanica pa je ona usporena u slučaju manjka. U imunosnom sustavu važan je za zaštitu organizma od raznih virusa, bakterija i gljivica. Cink ima još i hormonalnu ulogu, potiče zacjeljivanje rana, utječe na okus itd. Izvori cinka su školjke, rakovi, kamenice, govedina, svinjetina itd. Bolje se apsorbira iz hrane životinjskog podrijetla. Preveliki unos cinka dovodi do slabije apsorpcije bakra, a nedostatak bakra dovodi do mijelopatije čiji neurološki simptomi mogu imitirati simptome multiple skleroze (Bowling, 2015). U oboljelih istraživanja pokazuju oprečne rezultate kao i u slučaju selena (Sedighi i sur., 2013).

Kalcij se u tijelu nalazi u kostima i zubima dok se samo mali dio kalcija nalazi u krvotoku. Osim u kostima, kalcij sudjeluje i u kontrakciji mišića, zgrušavanju krvi, prijenosu živčanih impulsa itd. Adekvatan unos kalcija može sniziti krvni tlak poništavajući efekte visokog unosa natrija. Apsorpciju kalcija poboljšavaju želučana kiselina, vitamin D, laktoza i hormon rasta dok ju smanjuju fitati, oksalati, obilje prehrambenih vlakana, manjak vitamina D, manjak želučane kiseline. Izvori kalcija su mlijeko i mliječni proizvodi, naranča, sitna riba s kostima, bademi, račići, kozice. Mnogi oboljeli od multiple skleroze imaju povećani rizik od osteoporoze zbog manjka vitamina D, no i neadekvatan unos kalcija dovodi do ostopenije koja ako se ne liječi dovodi do pojave osteoporoze (National institutes of health, 2013).

2.3.4. Polifenoli

Polifenoli su spojevi koji sadrže dvije ili više OH skupina vezanih na benzenski ili aromatski prsten. To su spojevi biljnog podrijetla koji su poznati po jakoj antioksidativnoj aktivnosti. Nalazimo ih u povrću, voću, začinima, čaju, vinu itd. Osim antioksidativne aktivnosti neka istraživanja ukazuju da polifenoli imaju i neuroprotektivni učinak. Većina polifenola sadrži kateholnu skupinu koja se povezuje s protuupalnim djelovanjem kod neutrofila i mikroglija. Protuupalni učinak polifenola vezan je za njihovu kemijsku strukturu pa konzumacija mješavine polifenola ima veći učinak nego konzumacija samo jednog polifenola. Učinci polifenola na zdravlje vezani su uz neurodegenerativne, kardiovaskularne, autoimune i metaboličke bolesti. Resveratrol, polifenol kojeg nalazimo u crnom grožđu i vinu, pokazuje preventivan učinak na neurološka oštećenja bez imunosupresije u eksperimentalnim autoimunom encefalomijelitisu koji je model multiple skleroze. Kvercetin, koji pripada u grupu flavonola, kontrolira imunosni odgovor i smanjuje proliferaciju perifernih mononuklearnih krvnih stanica koje su nađene kod pacijenata oboljelih od mutiple skleroze. Neka istraživanja pokazuju da flavonoidi ograničavaju demijelinizaciju zbog čega imaju veliki potencijal za liječenje multiple skleroze (Hendriks i sur., 2003). Preklinička istraživanja pokazuju da polifenoli smanjuju upale i oštećenja živčanog sustava (Bhullar i sur., 2013).

2.3.5. Suplementacija

Potrebe za nutrijentima se uglavnom mogu zadovoljiti kroz pravilnu prehranu. Upotreba suplemenata je opravdana ako osoba ima dokazan deficit nekog nutrijenta. Ujedno konzumacija voća i povrća uz vitamine i minerale osigurava i fitokemikalije koje imaju

zaštitnu ulogu u organizmu dok upotreba suplemenata osigurava samo vitamine odnosno minerale. Od suplemenata oboljeli od multiple skleroze najviše konzumiraju riblje ulje i multivitamine. Iako pitanje utjecaja polinezasićenih masnih kiselina na tijek bolesti nije razriješeno, osobe koje uzimaju EPA i DHA u obliku suplemenata ne bi trebale uzimati više od 3 g/dan. Riblje ulje u većim količinama može izazvati mučninu, dok lanene sjemenke u dozi većoj od 45 g/dan imaju laksativni učinak (Stewart i Bowling, 2005). Vitamin D u obliku suplemenata može se koristit ako je utvrđen deficit. Uzimanje vitamina D u kombinaciji s kalcijem umanjuje težinu multiple skleroze na životinjskom modelu. Munger i suradnici (2004) u svojem istraživanju zaključuju da žene koje uzimaju suplemente vitamina D u obliku dodataka prehrani imaju 40 % manji rizik od multiple skleroze za razliku od žena koje ne koriste suplemente. Navodi se da je važno ograničenje ovog istraživanja upravo nemogućnost procjene utjecaja vitamina D neovisno o drugim komponentama u multivitaminskom preparatu. Suplementi mogu sadržavati ili vitamin D_3 ili vitamin D_2, a koncentracije variraju od 50 IU u multivitaminima do 1000 IU u proizvodima koji sadrže samo vitamin D. Vitamin D i kalcij su važni za prevenciju osteoporoze koja je česta u oboljelih. Od biljnih preparata koristi se ginko biloba, ginseng, valerijana. Neki od biljnih preparata interferiraju s lijekovima pa je potrebno upozoriti liječnika ako osoba te preparate uzima.

2.3.6. Unos soli

Novija istraživanja dovode u vezu unos soli i pogoršanje simptoma multiple skleroze. Farez i suradnici (2015) dokazuju da osobe koje unose više soli od 2-4,8 g/dan imaju 3,4 puta veće šanse za razvijanje novih lezija te u prosjeku imaju 8 lezija više. Visok unos soli utječe na T_H17 stanice čija je učestalost veća kod osoba s autoimunim bolestima. T_H17 stanice su subpopulacija limfocita T koje dovode do razvoja lokalne upale privlačenjem granulocita na mjesto ulaska uljeza. U oboljelih od multiple skleroze broj T_H17 stanica je viši u periodima pogoršanja bolesti nego u remisiji. Uloga T_H17 stanica je stimulacija proizvodnje citokina, kemokina, metaloproteinaza i drugih proupalnih čimbenika. Smatra se da te stanice posreduju oštećenju tkiva u autoimunim bolestima. Visok unos soli povećava broj T_H17 stanica te pogoršava eksperimentalni autoimuni encefalomijelitis koji služi kao model multiple skleroze. Kremenstov i suradnici (2015) dokazuju da je utjecaj visokog unosa soli na autoimune neuroinflamacije određen spolom i genetikom.

3. ZAKLJUČAK

Pravilna prehrana svakim danom sve više dobiva na značaju. Nutricionizam je znanost koja se brzo razvija, a utjecaj prehrane na bolesti nije zanemariv. Multipla skleroza je složena bolest koja još uvijek nije dovoljno istražena. Iako prehrana ne može spriječiti nastanak bolesti, ona može olakšati sam tijek bolesti i ublažiti pojedine simptome. Predlaže se da oboljeli kombiniraju pravilnu prehranu i suplementaciju s umjerenom tjelesnom aktivnošću i izlaganjem suncu. Prehrana bi se trebala bazirati na 5 obroka dnevno koji uključuju dovoljnu konzumaciju ribe, različitog povrća i voća, prebiotika i probiotika, antioksidansa te umjereni unos kalorija. Upravo takav način prehrane poboljšava kvalitetu života i smanjuje relapse bolesti. Savjetuje se izbjegavati prevelik unos masti, crvenog mesa, pržene hrane i rafiniranih ugljikohidrata te punomasno mlijeko zamijeniti niskomasnim. Iako oboljeli od multiple skleroze najčešće uzimaju dodatke prehrani koji sadržavaju omega masne kiseline, ne postoje čvrsti dokazi njihovog utjecaja na sam tijek bolesti. Za razliku od masnih kiselina postoje brojni dokazi utjecaja vitamina D i kalcija na zdravlje oboljelih od multiple skleroze. Preporuča se unositi adekvatne količine kalcija prvenstveno kroz hranu te se umjereno izlagati suncu te unositi hranu koja sadržava vitamin D. Osim što vitamin D zajedno s kalcijem sudjeluje u prevenciji osteoporoze ujedno ima i pozitivan učinak na prevenciju EAE. Potrebno je izbjegavati velike količine soli u prehrani zbog negativnog utjecaja na tijek bolesti. Zbog pozitivnog utjecaja polifenola preporuča se konzumacija crnog grožđa, luka, citrusa itd. Od pića naravno konzumirati vodu, čaj i kavu dok treba izbjegavati sokove pune šećera. Koristiti zdrava biljna ulja poput maslinovog, sojinog i kukuruznog. Prije odabira suplemenata bilo bi dobro konzultirati se s liječnikom ili nutricionistom.

4. LITERATURA

American Heart Association, <http://www.heart.org/>. Pristupljeno 24. kolovoza 2015.

Andreis, I., Batinić, D., Čulo, F., Grčević, D., Lukinović- Škudar, V., Marušić, M., Taradi, M., Višnjić, D. (2010) Imunologija, 7. izd., Medicinska naklada, Zagreb.

Anonymus (2009) the global prevalence of multiple sclerosis, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:MS_Risk_no_legend.svg>. Pristupljeno, 20. kolovoza 2015.

Ascherio, A., Munger, K.L., Simone, K.C. (2010) Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* **9,** 599-612.

Bellanger, R. (2012) Multiple Sclerosis Treatment Update. *US Pharm*. **37**, 42-45. < http://www.uspharmacist.com/content/d/feature/i/1757/c/32061/>. Pristupljeno 20. kolovoza 2015.

Bhullar, K.S., Vasantha Rupasinghe, H.P. (2013) Polyphenols: Multipotent therapeutic agents in neurodegenerative diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2013,** Article ID 891748, 18 pages. doi:10.1155/2013/891748.

Bowling, A., (2015) Vitamins, Minerals & Herbs in MS an introduction. National Multiple Sclerosis Society, <http://www.nationalmssociety.org/>. Pristupljeno 25.kolovoza 2015.

Brinar, V., Petelin, Ž. (2003) Multipla skleroza - klinička slika, dijagnostika i liječenje. *Medix* **50,** 66 - 70.

Butković Soldo, S., Perković, R., Koruga Soldo, A. (2014) Neurorehabilitacijski priručnik za pacijente s multiplom sklerozom, Studio HS internet d.o.o, Osijek.

Dyment, D.A., Ebers, G.C., Sadovnick, A.D., (2004) Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* **3**, 104–10.

Habek, M., Hojsak, I., Brinar, V. (2010) Nutrition in multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **112,** 616-20.

Hanwell H.E.C., Banwell B. (2011) Assessment of evidence for protective role of vitamin D in multiple sclerosis. *Biochim. Biophys. Acta* **1812**, 202-212.

Hayes, C.E. (2000) Vitamin D: A natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proc. Nutr. Soc.* **59,** 531-535.

Hendriks, J.J.A., De Vries, H.E., Van Der Pol, S.M.A., Van Den Berg, T.K., Van Tol, E.A.F., Dijkstra, C.D. (2003) Flavonoids inhibit myelin phagocytosis by macrophages; a structure-activity relationship study. *Biochem. Pharm.* **65,** 877-885

Farez, M.F., Fiol, M.P., Gáitan, M.I., Quintana, F.J., Correale, J. (2015) Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **86**, 26-31.

Krementsov, D.N., Case, L.K., Hickey, W.F., Teuscher, C. (2015) Exacerbation of autoimmune neuroinflammation by dietary sodium is genetically controlled and sex specific. *FASEB J.* **29,** 3446-3457.

Krznarić, Ž., Bender, D.V., Kelečić, D.LJ. (2011) Klinička prehrana, 2. izd., Medicinska naklada, Zagreb.

Life in spite of MS (2011) Life in spite of MS, a view from two perspectives, http://www.life-in-spite-of-ms.com/. Pristupljeno 20. kolovoza 2015.

Maier, S., Balasa, R., Buruian, M., Maier, A., Bajko, Z. (2015) Depression in multiple sclerosis – review. *Ro. J. Neurol.* **14**, 22-29.

Mandia, D., Ferraro, O.E., Nosari G., Montomoli, C., Zardini, E., Bergamaschi, R. (2014) Environmental factors and multiple sclerosis severity: A descriptive study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **11,** 6417-6432.

Munger, K.L., Zhang, S.M., O'Reilly, E., Hernán, M.A., Olek, M.J., Willet, W.C., Ascherio, A. (2004) Vitamin D intake in incidence of multiple sclerosis. *Neurologoy* **62,** 60-65.

MSD Priručnici (2014) MSD medicinski priručnik za pacijente (Prijevod djela: The Merck manual of medical information home edition320), Placebo, Split. < http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente>. Pristupljeno 20. kolovoza 2015.

National Institutes of Health, <https://ods.od.nih.gov>. Pristupljeno 24. kolovoza 2015.

National Multiple Sclerosis Society, <http://www.nationalmssociety.org/>. Pristupljeno 20.kolovoza 2015.

O'Gorman, C., Lucas, R., Taylor, B., (2012) Environmental risk factors for multiple sclerosis: a review with a focus on molecular mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* **13,** 11718-11752

Polman, C.H., Reingold, S.C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J.A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F.D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A.J., Waubant, E., Weinshenker, B., Wolinsky, J.S. (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann. Neurol.* **69,** 292-302.

Reza Najafi, M., Shaygannajad, V., Mirpourian, M., Gholamrezae, A. (2012) Vitamin B_{12} deficiency and multiple sclerosis; is there any association? *Int. J. Prev. Med.* **3**, 286-289.

Riccio, P. (2011) The molecular basis of nutritional intervention in multiple sclerosis: A narrative review. Complement. Ther. Med. 19, 228-237.

Reynolds, E.H. (1992) Multiple sclerosis and vitamin B_{12} metabolism. *J. Neurol.* **40,** 225-230.

Schwarz, S., Leweling, H. (2005) Multiple sclerosis and nutrition. *Mult. Scler.* **11,** 24-32.

Sedighi, B., Ebrahimi, H.A., Haghdoost, A.A., Abotorabi M. (2013) Comparison of serum levels of copper and zinc among multiple sclerosis patients and control group. *Iran J. Neurol.* **12,** 125-128.

Smolders, J., Damoiseaux, J., Menheere, P., Hupperts, R. (2008) Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J. Neuroimmunol.* **194,** 7-17.

Stewart, T.M., Bowling, A.C. (2005) Polyunsaturated fatty acid supplementation in MS. *Int. MS J.* **12,** 88-93.

van Lujin, M.M., Kreft, K.L., Jongsma, M.L., Mes, S.W., Wierenga-Wolf, A.F., van Meurs, M., Melief M.J., der Kant, R.V., Janssen, L., Janssen, H., Tan, R., Priatel, J.J., Neefjes, J., Laman, J.D., Hintzen, R.Q. (2015) Multiple sclerosis-associated CLEC16A controls HLA class II expression via late endosome biogenesis. *Brain* **138,** 1531-1547.