

نوروشیمی حقایق تغذیه ای در مالتیپل اسکلروزیس (۲۰۱۵)

دکتر زهرا نظری، داروساز، عضو هیئت مدیره انجمن ام اس مازندران

خلاصه: پرسش در این مورد که، آیا عادات غذایی و شیوه زندگی بر مسیر مالتیپل اسکلروزیس (ام اس) تاثیر دارد، هنوز یک موضوع بحث برانگیز است، و در حال حاضر درمان ام اس با هیچگونه سوابق غذایی و شیوه زندگی مرتبط نیست. در اینجا نشان می دهیم که فاکتورهای غذایی و شیوه زندگی، با تعدیل کردن حالت التهاب بیماری در هر دو فرم ام اس عودکننده- بهبود یابنده و ام اس پیشرونده اولیه، ممکن است نشانه های ام اس را تشدید کرده یا بهبود بخشند. این نتایج با کنترل روش های التهابی و متابولیک در سلول های انسانی و ساختار میکروب های هم غذای گوارشی بدست آمد. چیزهایی که التهاب را افزایش می دهند رژیم های پرکالری شیوه غربی هستند که با نمک بالا، چربی حیوانی، گوشت قرمز، نوشیدنی های شیرین شده با شکر، غذاهای سرخ شده، فیبر کم و فقدان ورزش بدنی مشخص می شوند. تداوم این نوع رژیم غذایی، متابولیسم سلول های انسانی را برای مسیرهای بیوسنتتیک شامل مولکول های پیش التهابی بالا می برد و همچنین منجر به میکروب های دیس بیوتیک گوارشی، تبدیل ایمنی روده ای و التهاب سیستمیک درجه پایین می شود. برعکس، ورزش و رژیم های کم کالری مبنی بر دریافت سبزیجات، میوه، بقولات، ماهی، پر بیوتیک ها و پروبیوتیک ها روی گیرنده های هسته ای و آنزیم هایی که متابولیسم اکسیداتیو را بالا می برند، عمل می کنند؛ سنتز مولکول های پیش التهابی را کاهش می دهند و میکروب های همزیست سالم گوارشی را ترمیم یا ابقا می کنند. اکنون که می دانیم مکانیسم های مولکولی توسط فاکتورهای غذایی و ورزش بر حالت التهابی در ام اس تاثیر می گذارند، ما می توانیم انتظار داشته باشیم که یک مداخله تغذیه ای با غذا و مکمل های غذایی ضدالتهاب می تواند عوارض جانبی احتمالی داروهای تعدیل کننده ایمنی و نشانه های سندروم خستگی مزمن را کم کند و بدین ترتیب خوبی بیماران مساعدت شود.

مقاله: مالتیپل اسکلروزیس (ام اس) یک بیماری خود ایمنی و التهابی مزمن سیستم اعصاب مرکزی است که منجر به تخریب گسترده فوکل غلاف میلین، آکسون های متغیر و آسیب نورونی و ناتوانی ها در بزرگسالان جوان، بیشتر خانم ها می شود. بیماری با فرایند التهابی ناهمگن و منتشر در اطراف عروق در سد خونی- مغزی، با درگیری خود- واکنشی T-cell ها و لنفوسیت های B، ماکروفاژها و سلول های میکروگلیال علیه مغز و ماده سفید نخاع مشخص می شود. (McFarland and Martin, 2007; Constantinescu and Gran, 2010; Kutzelnigg and Lassmann, 2014)

آنتی بیوتیک ها (Krumbholz et al., 2012)، مکمل فعال شده (Ingram et al., 2014)، سایتوکین ها، اختلال عملکرد میتوکندری (Su et al., 2009)، انواع اکسیژن واکنش پذیر (ROS; Gilgun-Sherki et al., 2004) و متالوپروتئین های ماتریکس (MMPs; Liuzzi et al., 2002; Rossano et al., 2014) ممکن است با بازده پاتولوژی همیاری کنند.

از نقطه نظر بالینی، حداقل دو فرم اصلی بیماری وجود دارد: ام اس عودکننده- بهبود یابنده (RRMS حدود ۸۵٪ موارد بالینی) و ام اس پیشرونده اولیه (PPMS حدود ۱۵٪ موارد بالینی) (Dutta and Trapp, 2014; Lublin et al., 2014). در RRMS که معمولاً به PPMS پیشرفت می کند، ریلایس ها با التهاب سیستمیک افزایشی و تشکیل ضایعات در مغز مرتبط هستند، به دنبال آن بهبودی کم و بیش کامل است، درحالیکه پاتوژنز PPMS با آسیب های نورولوژیک پیشرونده نسبت به عودها و بهبودها مشخص می شود.

در حال حاضر، حداقل ۱۰ درمان تعدیل کننده بیماری وجود دارند که کشف شدند تا تنها در موارد RRMS پیشرفت بیماری را آهسته کنند و از نشانه های ناتوانی پیشگیری کنند. به هر حال بعنوان بیماری ماهیت پیچیده و مسیر منحصر به فرد دارد، هیچ بیماری به درمان به همان روش پاسخ نمی دهد (Loleit et al., 2014). به همین نحو، بیومارکرهای معتبر موافق وجود ندارد تا اجازه دهد برای هر فرد اثربخشی درمان ارزیابی شود و آن بدین دلیل مهم است تا علائم جدید بیماری کشف شود. (Fernandez et al., 2014)

عدم پاسخ به درمان های تعدیل کننده بیماری در موارد PPMS ، طور دیگر موثر در درمان RRMS ، ممکن است بدلیل فعالیت مکانیسم های پاتوژنز مختلف در PPMS و RRMS باشد. به هر حال، این با توجه به التهاب صحیح نیست: ارتباط قابل توجهی بین التهاب و تخریب عصب در مغز نه تنها در موارد حاد و عود ام اس بلکه در ام اس پیشرونده اولیه و ثانویه مشاهده شد. (Frischer et al., 2009; Lassmann, 2013) و ضایعات فعال ام اس همیشه با التهاب مرتبط هستند (Kutzelnigg and Lassmann, 2014). در نتیجه التهاب باید برای درمان هر دو فرم بیماری هدف باشد.

ارتباط دادن التهاب با عادات غذایی و شیوه زندگی

چه چیزی سبب فرایند التهاب در ام اس می شود؟ ام اس یک بیماری پیچیده است و ژنتیک و ترکیبات ایمونولوژیکی برای توضیح پایه و اساس آن کافی نیستند. در حقیقت، ام اس ماهیت چند عاملی دارد و فاکتورهای محیطی مختلف یا شرایط متابولیک ممکن است در پیشرفت آن نقش داشته باشند (Ascherio, 2013) : عفونت های ویروسی (Ascherio et al., 2012; Venkatesan and Johnson, 2014)، سمیت فلزلت سنگین (Latronico et al., 2013; Zanella and Roberti di Sarsina, 2013)، سیگار کشیدن (Jafari and Hintzen, 2011)، چاقی دوران کودکی (Munger, 2013)، وضعیت پایین ویتامین دی (Ascherio et al., 2014) یا شیوه ناصحیح زندگی شامل عادات غذایی اشتباه (Riccio, 2011; Riccio et al., 2011; Riccio & Rossano, 2013).

هیچ یک از فاکتورهای محیطی ذکر شده در بالا به تنهایی نمی توانند بیماری را توضیح دهند؛ به هر حال، توجهات ذیل گرفتاری در ام اس بدلیل عادات غذایی و شیوه زندگی را نسبت به عفونت ها یا سیگار کشیدن بعنوان فاکتورهایی که ممکن است مسیر بیماری را تحت تاثیر قرار دهند جالب تر می سازد:

(۱) توزیع جغرافیایی: ام اس در کشورهای غربی با بیشترین مهاجر و بیشترین فاصله با اکوادور شایع تر است. خصوصیات این کشورها شیوه زندگی افراد مقیم است، رژیم پرکالری غنی از چربی های اشباع با منشاء حیوانی (رژیم غربی) و تماس کم با نور خورشید (WHO and MSIF, 2008).

(۲) اثر مهاجرت: با مهاجرت از یک منطقه با شیوع بالای ام اس به مکان دیگر با شیوع پایین قبل از سن ۱۵ سال، خطر کمتر حاصل می شود، در حالیکه مهاجرت بعد از این سن سطح خطر را تغییر نمی دهد. این جنبه ممکن است نسبت به عفونت ها یا فاکتورهای محیطی سمی، با تغذیه پیوند بخورد. (McLeod et al., 2011).

(۳) میزان دسترسی ویتامین دی: فاکتور محیطی دیگر که به غذا و توزیع جغرافیایی نسبت داده می شود، دسترسی ویتامین دی است که در عرض جغرافیایی با تماس کمتر با خورشید، کمتر است. بیماران با ام اس میزان کمی از ویتامین دی دارند (Ascherio et al., 2014)، اما این همچنین برای سایر بیماری های التهابی مزمن صحیح است. (Yin and Yin and Agrawal 2014)

(۴) التهاب پس از غذا: چربی حیوانی و قند بالا و رژیم کربوهیدرات خالص با التهاب پس از غذا مرتبط است. (Erridge et al., 2007; Ghanim et al., 2009; Margioris, 2009).

(۵) ضریب توده بدنی بالا: ایندکس BMI قبل ۲۰ سالگی با خطر افزایشی دو برابر مرتبط است. (Hedstrom et al., 2012). توجه شود که BMI با وضعیت میکروبی گوارشی مرتبط است.

(۶) مشابهت با سایر بیماری های التهابی نسبت داده شده به عادات غذایی اشتباه: ام اس با بیماری التهابی روده برخی تشابهات دارد (IBD; Cantorna, 2012) : هر دو ویتامین دی پایین دارند و تحت تاثیر فاکتور های محیطی هستند (Dam et al., 2013) از این گذشته گلاتیرامر استات (GA, or Copolymer 1/Copaxone) در هر دو بیماری مفید است (Aharoni, 2013) و شیوع افزایشی IBD در میان بیماران ام اس وجود دارد.

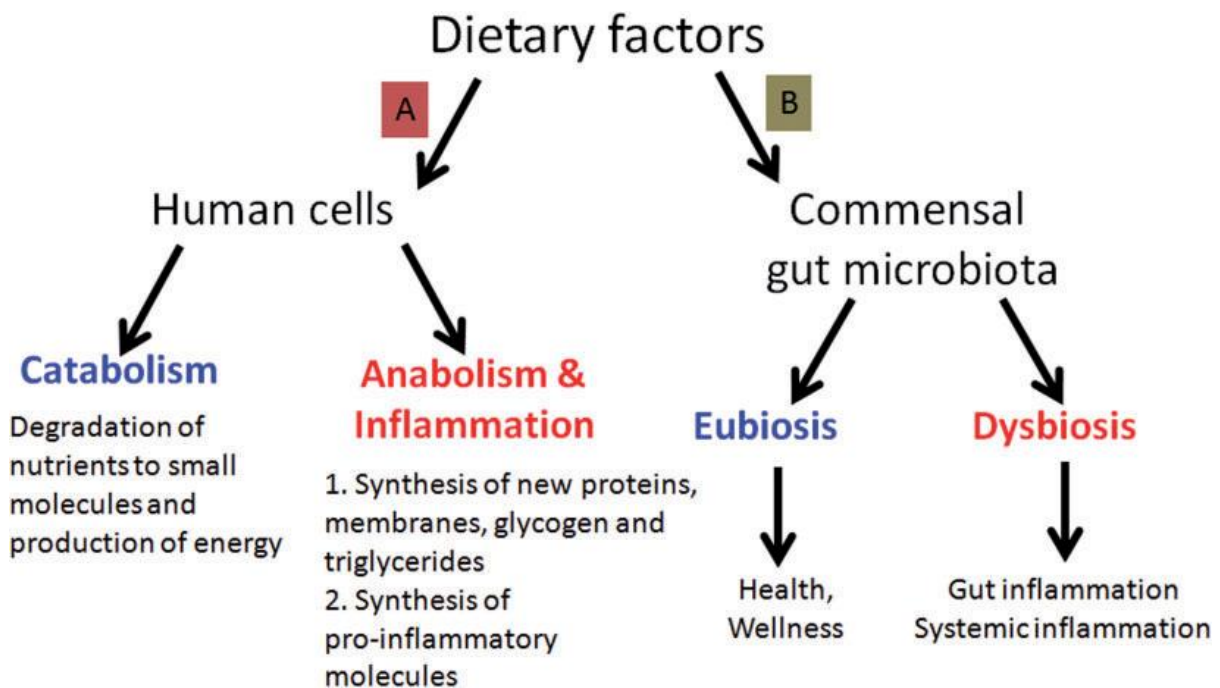
چگونه غذا مسیر بیماری های التهابی را تحت تاثیر قرار می دهد: رویکرد پایه

مشاهدات گزارش شده در بالا پیشنهاد می کند که ممکن است وضعیت تغذیه، مسیر ام اس را تحت تاثیر قرار دهد. به هر حال، سوال بوجود می آید که چگونه مولکول های غذایی می توانند علائم ام اس را تشدید یا بهتر کنند، و در کل

چگونه می توانند در سطح مولکولی التهاب را حمایت کرده یا کاهش دهند. خصوصاً"، مهم است که روشن شود اهداف مولکول های غذایی و مکانیسم های مولکولی درگیر، چنانچه وجود دارند، چه هستند.

اساساً" ما می توانیم بگوییم که غذایی که مصرف می کنیم با عمل به روی دو عامل اصلی، تأثیری گسترده روی رشد ونمو، رفتار، وضعیت سلامت و طول عمرمان دارد: (A) سلول های بدنمان و (B) میکروب های هم غذای گوارشی (تصویر ۱).

A- از یک سو، میزان و انواع مختلف فاکتورهای غذایی می توانند با آنزیم ها، فاکتورهای رونویسی، و گیرنده های هسته ای سلول های انسانی تداخل کنند. این ممکن است تغییر و تبدیل خاص متابولیسم سلولی را نسبت به کاتابولیسم یا آنابولیسم، و تعدیل پاسخ های التهابی و خود ایمنی در بدنمان فراهم کند (Desvergne et al., 2006).



تصویر ۱- دو مسیر که رژیم غذایی می تواند سلامت مان را تحت تأثیر قرار دهد: (A) متابولیسم سلول هایمان و (B) جمعیت میکروب های گوارشی مان.

B- از سوی دیگر، ما مجبوریم تأثیر رژیم غذایی و شیوه زندگی را بر فلور میکروبی روده مان بررسی کنیم. براستی ما متارگانایسم هایی هستیم که با تریلیون ها (۱۰ به توان ۱۴) سلول میکروبی (تقریباً ۱۰ برابر سلول های بدنمان) و هزاران میکروارگانایسم مختلف که بعنوان میکروب های گوارشی شناخته می شوند، زندگی می کنیم. این اکوسیستم پیچیده یک بخش ضروری ساختارمان ست و سیستم ایمنی و متابولیسم مان را تحت تأثیر قرار می دهد. بنابراین، تأثیر بسزایی روی سلامت مان دارد.

در بهداشت، یک همدمی نزدیک و ارتباط همزیست بین میکروب های گوارشی و انسان ها وجود دارد، و میکروب های گوارشی شماری عملکرد متابولیک مفید را فراهم می کنند، مقابل انتروپاتوژن ها محافظت کرده و با عملکرد ایمنی طبیعی همکاری می کنند. این حالت طبیعی میکروب های روده ای انسان است که eubiosis نامیده می شود. تحریف از eubiosis، با کاهش تنوع زیستی روده ای و افزایش باکتری های پاتوژن که dysbiosis خوانده می شود، پیوند می خورد. شایع ترین دست آورد میکروب های dysbiotic گوارشی، تغییر سیستم ایمنی مخاطی و افزایش التهاب، ایمنی، متابولیسم یا بیماری مخرب است (Chassaing and Gewirtz, 2014).

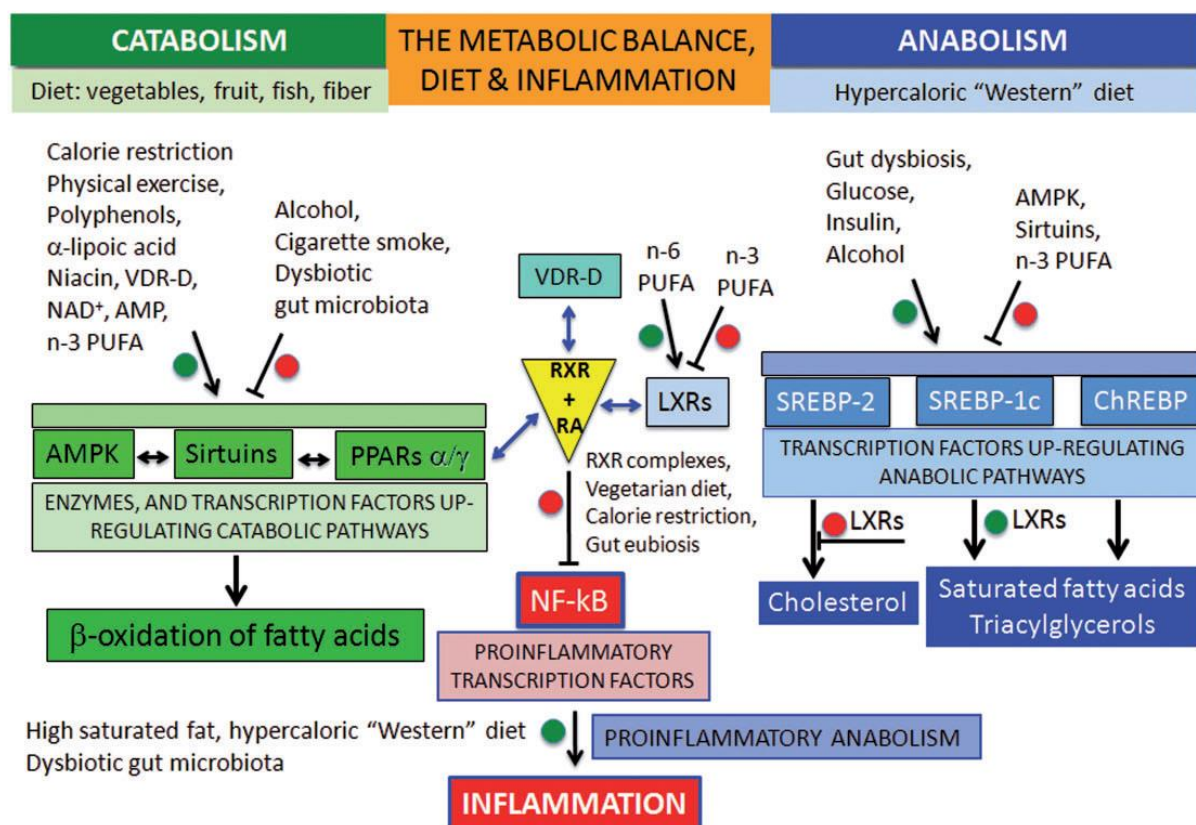
میزان و انواع مختلف فاکتورهای غذایی، گزینشی از جمعیت میکروب های گوارشی خاص را استخراج می کنند که نوع و تعداد گونه های میکروبی را به سوی eubiosis و dysbiosis تغییر می دهند، بسادگی از طریق تغذیه ترجیحی یک یا سایر جمعیت میکروبی عمل می کنند. اگر غذایمان حامی تغییر به میکروب dysbiotic گوارشی باشد، این ممکن است به التهاب گوارشی، تغییر ایمنی روده ای، و سپس به التهاب سیستمیک و بیماری های التهابی مزمن منجر شود.

چگونه فاکتورهای غذایی متابولیسم سلول های انسانی را تحت تاثیر قرار می دهند و التهاب را تعدیل می کنند

برای فهمیدن اینکه چگونه مولکول های غذایی می توانند مستقیماً "متابولیسم سلول های انسانی را تحت تاثیر قرار دهند، ضروریست تا ابتدا توصیف شود که آنزیم ها و فاکتورهای رونویسی درگیر در کاتابولیسم یا آنابولیسم در سلول، چه هستند.

براساس آنچه سمت چپ تصویر ۲ نشان می دهد، متابولیسم اکسیداتیو با دو آنزیم و یک گیرنده هسته ای بالا رفته است. آنزیم ها پروتئین کیناز فعال کننده AMP- (AMPK; Steinberg and Kemp, 2009) و Sirtuins (SIRT) ، یک گروه از آنزیم های دآسیله کننده هیستون، هستند که با NAD⁺ فعال می شوند (Zhang et al., 2011; Rice et al., 2012). گیرنده هسته ای با ایزوتیپ های گیرنده فعال شده- تکثیر کننده پراکسیزوم (PPARs; Desvergne and Wahli, 1999; Burns and VandenHeuvel, 2007) نشان داده می شود.

ایزوتیپ های PPAR رونویسی ژن های درگیر در بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری ها و پراکسیزوم ها را بالا می برند و شبکه ارتباطی با AMPK و مسیرهای Sirtuins را تشکیل می دهند. مسیر AMPK-Sirtuins-PPAR با شیوه زندگی براساس محدودیت کالری و ورزش بدنی ، به علاوه با برخی مولکول های فعال زیستی (پلی فنول ها، در سبزیجات و میوه ها و اسیدهای چرب اشباع چندگانه زنجیره بلند امگا-۳ (PUFA) در ماهی یافت می شوند) فعال می شود. ایزوتیپ های فعال شده- لیگاند PPAR، کمپلکس های هترودیمری با گیرنده X رتینوئید (RXR) تشکیل می دهد، که، بنوبت، با ۹- سیس رتینوئیک اسید فعال می شود.



تصویر ۲- یک نمایش نموداری و ساده شده از اینکه چگونه فاکتورهای رژیم غذایی طبیعی می توانند متابولیسم سلولی را بسوی متابولیسم اکسیداتیو (سمت چپ)، بیوسنتز (سمت راست) و التهاب القایی - NF-Kb (در پایین تصویر- در قرمز) با باند شدنشان به گیرنده های هسته ای، فاکتورهای رونویسی، و آنزیم های دارنده خصوصیات transactivating، هدایت کنند. گیرنده های واسطه و عناصر واکنش نمایان نیستند.

نکات- لیست کامل آگونیست ها (+) و آنتاگونیست ها (-)، شامل برخی داروهای رایج، از آنزیم ها، گیرنده های هسته ای، و فاکتورهای رونویسی در ذیل نشان داده شده است:

- AMPK: (+) calorie restriction, physical exercise, AMP, Ghrelin, alfa-lipoic acid, adiponectin, flavonoids, nonflavonoids, metformin, salicylate; (-) dysbiotic gut microbiota; leptin.
- Sirtuins: (+) VDR-D, calorie restriction, alfa-lipoic acid, resveratrol, niacin, TRP, NAD; (-) alcohol, cigarette smoke, nicotinamide.
- PPARs alfa/gamma: (+), polyphenols, Sirtuins; coffee component hydroxyl hydroquinone (HHQ), thiazolidinediones, cannabinoid agonists, 15d PGJ2; ibuprofen, statins.
- NF-kB: (+) Saturated and trans fatty acids, oncoproteins, ROS, TNF-a, IL-1 b, LPS, viral infections; (-) calorie restriction, polyphenols, n-3 PUFA, butyrate, Sirtuins.
- LXRs: (+) n-6 PUFA, oxysterols; glucose; (-) n-3 PUFA.
- SREBP-1c: (+) LXRs, gut dysbiosis, alcohol, insulin; (-) n-3 PUFA, metformin, Sirtuins, AMPK
- SREBP-2: (-) LXRs, statins
- ChREBP (+) glucose; (-) LXRs, statins.

PPAR = peroxisome proliferator-activated receptor; LXR = liver X receptor; RXR = retinoid X-receptor; NF-kB = nuclear transcription factor-kB; SREBP = steroid regulatory element-binding protein; ChREBP = carbohydrate responsive element-binding protein; Sirtuins = SIRT-1/2, deacetylating enzymes; AMPK = AMP-activated protein kinase; n-3 PUFA = omega-3 polyunsaturated fatty acids.

برعکس، آنچه سمت راست در تصویر ۲ نشان می دهد- نگاه به سمت دیگر معادل تصویر- جذب بالای غذاهای پر انرژی، از طریق فعالیت پروتئین های باند شده به عنصر تنظیم کننده استرول، SREBP-1c و SREBP-2 (Xu et al., 2013)، و پروتئین های باند شده به عنصر مسئول کریویدرات، ChREBP (Xu et al., 2013) منجر به بالا رفتن آنابولیسم، شامل لیپوژنز و رشد سلولی می شوند. SREBP-1c و SREBP-2 تحت کنترل گیرنده های هسته ای هستند که liver X receptors نامیده می شوند (LXR; Mitro et al., 2007 Nelissen et al., 2012). ایزوتیپ های LXR، که با مشتقات کلسترول oxysterols و گلوکز فعال می شوند، نقشی مرتبط در سنتز لیپیدها با فعال کردن SREBP-1c و سنتز تری اسیل گلیسرول ها، در حین مهار SREBP-2 و سنتز کلسترول دارند.

برای فهم ارتباط بین رژیم غذایی و التهاب دو فاکتور رونویسی در التهاب و خودایمنی درگیر می شوند: فاکتور- KB رونویسی هسته ای (NF-kB) و پروتئین فعال کننده (AP-1; Yan and Greer, 2008). در ام اس، هر دو NF-kB و AP-1 فعال می شوند و بیان چند ژن پیش التهابی و تولید مولکول های پیش التهابی را القاء می کنند. علت فعالیتشان در ام اس ناشناخته است اما، چنانچه در تصویر ۲ نشان داد برای NF-kB، این می تواند نه تنها توسط ویروس ها، سایتوکین ها، و استرس اکسیداتیو بلکه توسط برخی ترکیبات غذایی مثل اسیدهای چرب اشباع یا اسیدهای چرب غیر اشباع ترانس فعال شود، که از اینرو می تواند پیش التهابی بررسی شود.

کاهش NF-kB پیش التهابی می تواند توسط اتصال مهارى اشکال RA- فعال شده از ایزوتیپ های گیرنده x- رتینوئید فعال شود (RXRs; Pe'erez et al., 2012; Zhao et al., 2012; Fragoso et al., 2014).

چنانچه در مرکز تصویر ۲ و جزئی تر در تصویر ۳ نشان داد، اشکال فعال RA-RXRs هترودایمر هایی ناشی از ارتباطشان با گیرنده های هسته ای لیگاند- فعال شده ویژه به نام PPARs, LXRs و گیرنده ویتامین دی (VDR) هستند.

همه سه گیرنده هسته ای- PPARs, LXRs و VDR - باید توسط لیگندهای ویژه فعال شوند. چنانچه در تصویر ۲ نشان داد، لیگاندها می توانند فاکتورهای غذایی ویژه باشند و این روشن می کند که چگونه سلول ها به تغییرات در وضعیت غذایی پاسخ می دهند و هموستاز انرژی را تنظیم می کنند اما همچنین راهنمای مولکولی برای فهمیدن اینکه چگونه غذا ها می توانند مسیر بیماری های مزمن التهابی را تحت تاثیر قرار دهند، را نشان می دهد. (Heneka et al., 2007; Zhang-Gandhi and Drew, 2007 Krishnan and Feldman, 2010; Cui et al., 2011; Schnegg and Robbins, 2011; Gray et al., 2012)

بنابراین هر یک از سه گیرنده هسته ای - PPARs, LXRs و VDR - برای اتصال به RA-RXR رقابت می کنند و هتروکمپلکس هایی تشکیل می دهند که می توانند NF-kB را مهار کنند و کنترل محکمی بر بیان ژن های التهاب، بدین ترتیب علامت دهی التهابی و متابولیسم مختلط بکار برند. واضح است که رقابتی بین سه گیرنده PPAR, LXR, VDR برای اتصال با RA-RXR وجود دارد، اما این رقابت صرفاً باید یک اثر روی متابولیسم و نه روی التهاب داشته باشد، چون هنوز شناخته نشده که در مهار NF-kB از سه هترودایمر موثرتر است.

بطور قابل ملاحظه، تولید مولکول های پیش التهابی در مسیر ریلایس ها یک فرایند بیوسنتتیک است: آن با رژیم های غذایی پرانرژی حمایت می شود و با رژیم های غذایی کم انرژی خنثی می شود. در اصل، چیزی که آنابولیسم را حمایت می کند که فرایند های التهابی را بالا ببرد، همان چیز است که کاتابولیسم را حمایت می کند تا با آنها مقابله کند. (تصویر ۴)

چگونه فاکتورهای غذایی ساختار و گوناگونی زیستی میکروب های گوارشی و تغییر دادن ارتباط میکروب - میزبان

ارتباط بین شیوه زندگی، عادات غذایی، و ساختار میکروب های گوارشی

ترکیب فلور میکروبی روده منحصر به فردتر است و با فاکتورهای بسیاری مثل غذا، فعالیت فیزیکی، استرس، داروها، سن، و همچون این ها تحت تاثیر قرار گرفته است. هر یک از ما یک مجموعه واحد از حداقل ۱۰۰-۱۵۰ گونه باکتری دارد.

روش آسان مباحثه درباره اثر غذا و شیوه زندگی بر فلور میکروب گوارشی صرفاً محدود کردن بازنگری دو بخش باکتری غالب Firmicutes و Bacteroidetes هست- حسابرسی برای حدود ۹۰٪ کل، چنانچه نشان داده شد که نسبت (B/F) با عادات غذایی طولانی مدت تحت تاثیر قرار می گیرد.

(Cani and Delzenne, 2009; Wu et al., 2011; Lozupone et al., 2012; Tremaroli and Bäckhed, 2012; Panda et al., 2014)

یک مطالعه مقایسه ای از (De Filippo et al. 2010) در کودکان اهل Florence و اهل Burkina Faso در آفریقا نشان داد که عادات غذایی طولانی مدت اثرات قابل توجهی روی میکروب های گوارشی انسان دارند.

در این مطالعه، رژیم غذایی Burkina Faso براساس مصرف پلی ساکاریدهای گیاهی مثل گندمیان و ذرت خوشه ای (10 g fibers/day and 662-992 kcal/day) بود، در حالیکه رژیم غذایی کودکان ایتالیایی شیوه غربی بود، براساس پروتئین ها، چربی حیوانی، نوشیدنی شیرین با قند و کربوهیدرات های ناخالص

(5.6 g fibers/day and 1,068-1,512 kcal / day). آنالیز نمونه های مدفوعی در کودکان اهل آفریقا نشان داد

شیوع Bacteroidetes (۷۳٪) - اصولاً Prevotella و Xylanibacter - و سطح پایین Firmicutes (۱۲٪).

بطور مخالف، در کودکان ایتالیایی شیوع Firmicutes (۵۱٪) بیش از Bacteroidetes (27٪) مشاهده شد، اما

Bacteroidetes از Prevotella و Xylanibacter به Bacteroides انتقال می یابد. اینها معمولاً در میان

Bacteroidetes بعدتر انتخاب می شوند چون می توانند همچون قندهای ساده بعلاوه گلیکان های پیچیده بکار روند، و

قند های ساده اجزای طبیعی غذاهای غربی هستند.

در نتیجه، نسبت (B/F) در ارتباط با رژیم غذایی غنی در کربوهیدرات های پیچیده (غیر قابل هضم توسط آنزیم

هایمان) بدلیل سیمبیوتیک و معمولاً Bacteroidetes های غیرمفید، مثل Prevotella و Xylanibacter، که میل

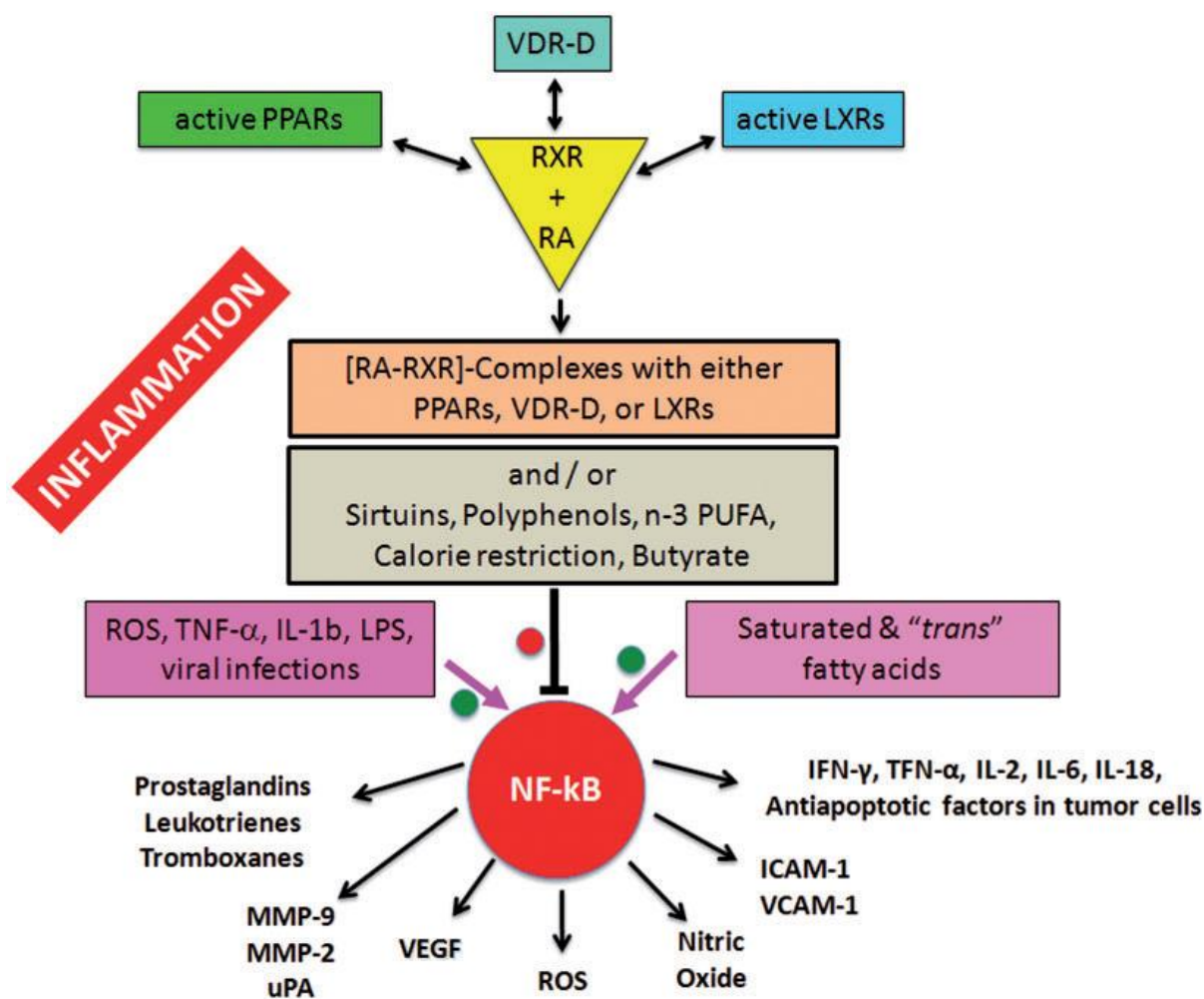
دارند گلیکان های پیچیده داشته تا بخورند، افزایش می یابد. باکتری های مصرف کننده گلیکان های پیچیده بوتیرات

تولید می کنند، که فعالیت پیش التهابی NF-kB را کاهش می دهد (تصویر ۳).

برعکس، رژیم های سرشار از انرژی، غربی، پروفایل میکروب های گوارشی را تغییر می دهد و جمعیت

Firmicutes (شامل Mollicutes)، همراهی بیشتر برای استخراج و توانایی حاصل، اما اغلب بیماریزا

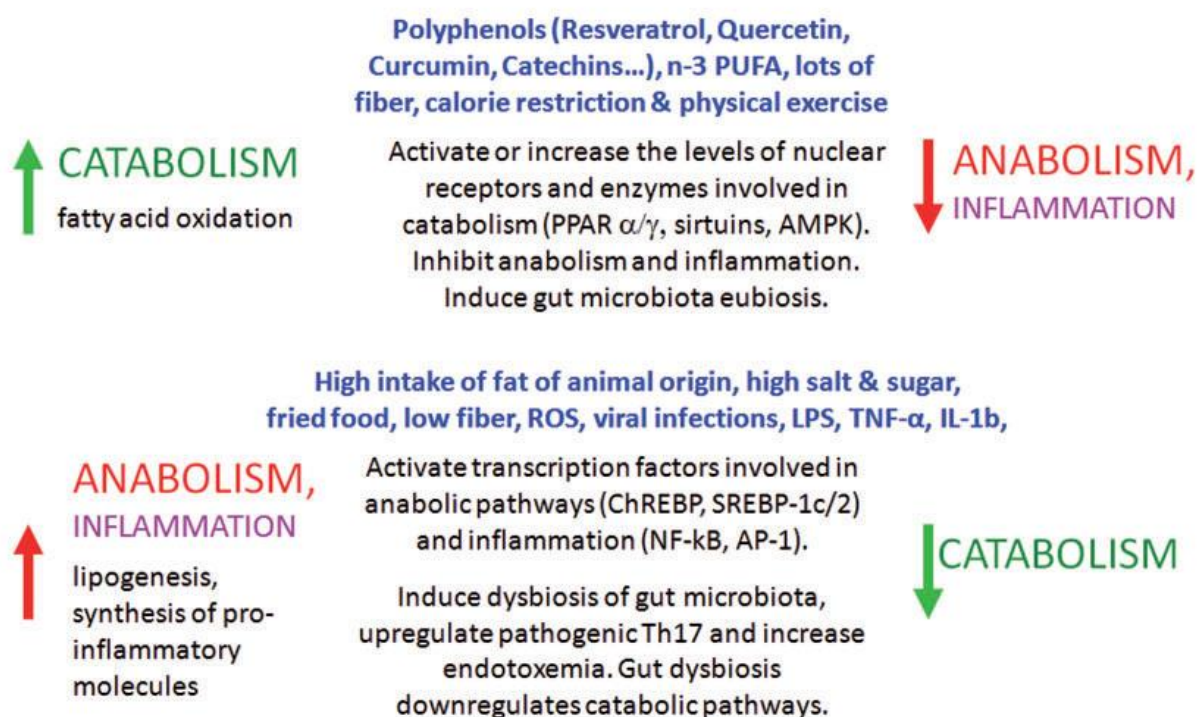
(Moschen et al., 2012) را افزایش می دهد.



تصویر ۳- بخشی از تصویر ۲ مفصلاً" ارتباط بین رژیم غذایی و التهاب را نشان می دهد، برای مثال فاکتور رونویسی پیش التهابی NF-Kb نکات- همچنین تولید برخی مولکول های پیش التهابی شناخته شده است.

MMP = metalloproteinase; VEGF = vascular endothelial growth factor; ROS = reactive oxygen species; ICAM-1 = intercellular adhesion molecule; VCAM-1 = vascular cell adhesion molecule.

WHAT ACTIVATES BIOSYNTHESIS, INCREASES INFLAMMATION



تصویر ۴- خلاصه ارتباط بین عادات غذایی، شیوه زندگی، و تعادل متابولیک. تصویر تایید می کند چگونه، بطور مثال در توازن دو غذا، مولکول ها که از یک طرف متابولیسم اکسیداتیو را بالا می برند و از طرف دیگر مسیرهای بیوسنتز، خصوصاً"، شامل، مولکول های پیش التهابی را کاهش می دهند. برعکس، تصویر نشان می دهد چگونه عادات خوردن و شیوه زندگی غربی اثر مخالف دارد و بیوسنتز، شامل تولید مولکول های پیش التهابی را بالا می برد.

WESTERN DIETS

Animal fat, red meat, fried food, sugar-sweetened drinks, high salt, sedentary lifestyle

1. ↓

DYSBIOTIC GUT MICROBIOTA
[high ratio firmicutes / bacteroidetes]

2. ↓

nutritional intervention, physical exercise

- Inflammation, and alteration of intestinal immunity;
- Low Treg/Th17 ratio in the intestinal mucosa;
- LPS production. Damage to the intestinal barrier. Endotoxemia (200 pg LPS/ml) and cross-reactive autoimmunity.

3. ↓

+ dietary supplements

SYSTEMIC INFLAMMATION

4. ↓

+ pharmacological therapy

CHRONIC INFLAMMATORY AND AUTOIMMUNE DISEASES

تصویر ۵- مراحل نشان دهنده وقایع اثر رژیم غذایی کم فیبر، پر کالری، غربی بر بروز dysbiosis گوارشی، التهاب سیستمیک و روده ای، و مراحل پیدایش بیماری های التهابی مزمن. تصویر، مراحل را آنچنان که پیشنهاد می شود تا در مراحل مداخله تغذیه ای، مکمل های غذایی، و درمان بکار رود، نشان می دهد.

ارتباط بین میکروب های dysbiotic گوارشی و التهاب مزمن

در میکروب های dysbiotic گوارشی نسبت B/F پایین است و احتمالاً بیماری زایی Firmicutes شایع تر از Bacteroidetes است (تصویر ۵). نقص تعادل میکروبی و کاهش گوناگونی زیستی رخ دهنده در dysbiosis منجر به شکست فعل و انفعالات پیچیده بین میکروب ها و میزبانان می شود و به endotoxemia درجه کم، و التهاب مزمن سیستمیک و روده ای کمک می کند. با شروع التهاب سیستمیک، خطر التهاب مزمن و بیماری ها بواسطه ایمنی افزایش می یابد (Tilg et al., 2009; Brown et al., 2012; Maynard et al., 2012).

درحقیقت، در حضور میکروب های dysbiotic اندوتوکسین / لیپوپلی ساکارید (LPS) گوارشی افزایش یافته، Tcell های تنظیمی معیوب هستند و گیرنده های آریل هیدروکربن و سلول های TH17 پیش التهابی فعال شدند (Cani et al., 2008; Veldhoen et al., 2008). لیپوپلی ساکاریدها منجر به اختلال عملکرد سد مخاطی می شود و زمانیکه سطح پلاسمای آن به بالاتر از ۲۰۰ پیکوگرم بر میلی لیتر در سرم افزایش یابد، سایر بافت ها را تحت تاثیر قرار می دهد. نفوذ پذیری افزایش یافته گوارشی باعث میکروب های dysbiotic گوارشی ممکن است با انتقال آنتی بادی های IgA و IgG علیه گلوتن و گلیادین نمودار شود، همچنین در بیماران ام اس مشاهده شد (Reichelt & Jensen, 2004).

ارتباط بین میکروب های dysbiotic گوارشی و ام اس

در کار قبلی مان، تبدیل میکروب های پیوندی مدل را پیشنهاد کردیم- بدلیل رژیم غذایی و شیوه زندگی غربی- و نقص ارتباط صحیح بین میکروب ها و روده، منجر شدن به endotoxemia درجه پایین و التهاب خود ایمنی سیستمیک، ممکن است همچنین برای پاتورنز ام اس (Ferna' ndez et al., 2012; Riccio, 2011) موثر باشد. درحقیقت، ام اس با مکانیسم

های رایج بیماری التهابی مزمن دیگر سهیم است، همه شاید براساس تدوام endotoxemia درجه پایین به عادات غذایی و شیوه زندگی اشتباه همراه با یک dysbiosis پنهان نسبت داشت.

علاوه بر این، وجود یک محور مغزی میکروب های گوارشی، که اکنون بیش از یک تصور پدیدار است، اظهار دارد که مداخله بر میکروب های گوارشی ممکن است یک استراتژی مثرتر برای درمان آینده اختلالات پیچیده CNS باشد (Cryan and Dinan, 2012).

ارتباط مستقیم احتمالی بین میکروب های گوارشی و ام اس بطور تدریجی توسط (Berer et al. 2011) نشان داده شده بود. بکارگیری موش ترانس ژنیک، Berer et al. نشان دادند که باکتری های هم غذای گوارشی می توانند هدف بیماری خودایمنی عود کننده - بهبود یابنده توسط T cell های CD4+ ویژه میلین و دمیالینه کردن، دسترسی MOG - آنتی ژن خودی گلیکوپروتئین میلین الیگودندروسیت می دهد، رانده شوند. در مطالعه دیگر، نشان داده بود که درمان آنتی بیوتیک به تغییر فلور میکروبی گوارشی سوق می دهد که انسفالیت آلرژیک تجربی متوقف شده (et al., 2008) (EAE; Yokote).

این یافته ها پیشنهاد می کند که میکروب های گوارشی ممکن است نقش قاطع در فاز شروع ام اس بازی کنند و ممکن است همچنین امادگی میزبان را به دیگر بیماری های خود ایمنی CNS به اندازه اختلالات نورو روان پزشکی مثل اوتیسم، افسردگی، اضطراب، و استرس مستعد کند. تصور کلی جدید از محور مغزی میکروب های گوارشی پدیدار می شود (Wang and Kasper, 2014).

براین اساس، فهمیدن نقش میکروب های گوارشی در سلامت و بیماری می تواند عملکرد درمان بیماری های مزمن با تعدیل کردن اجزاء میکروب های گوارشی از طریق انتخاب یک شیوه زندگی صحیح، شامل عادات غذایی ذخیره کند. علاوه براین، دستکاری مستقیم میکروب های گوارشی ممکن است پاسخ ایمنی تطابقی و کاهش تراوشات التهابی را بهبود بخشد. برای مثال، بدلیل نقش ویژه سلول های Th17 روده ای در ایمونوپاتولوژی ام اس پیشنهاد کرده بودند (Sie et al., 2014)، تمایز Treg cell را بالا می برد و بیماریزایی سلول های Th17 را که ممکن است از عود خود ایمنی در بیماران ام اس جلوگیری کند، را کاهش می دهد (Issazadeh-Navikas et al., 2012). بر اساس این کشف، که نقص توازن Treg/Th17 در مدل های ام اس مشاهده شد همچنین در بیماران ام اس حاضر است، می تواند مفاهیم بالینی مهم داشته باشد، در صورتیکه این نقص می تواند توسط تغییرات در اجزای میکروب ها تعدیل شود، که در تبدیل توسط تغییرات رژیم غذایی تعدیل می شود (David et al., 2014).

فاکتورهای غذایی پیش التهابی

اجزای رژیم غذایی که جذیشان باید کنترل شده باشد تا از بالا رفتن فرایند التهاب در ام اس، و نیز سایر بیماری التهابی مزمن اجتناب کنند، در ذیل هستند:

- ۱- اسید چرب های اشباع با منشاء حیوانی
- ۲- اسید چرب های غیر اشباع در موقعیت ترانس (اسید چرب های هیدروژنه)
- ۳- گوشت قرمز
- ۴- نوشیدنی های شیرین و کلا" رژیم پر کالری غنی از کربوهیدرات (فیبر پایین) بعلاوه چربی حیوانی
- ۵- جذب نمک افزودنی رژیم غذایی
- ۶- پروتئین شیر گاو از غشاء گلبول چربی شیر (MFGM proteins).

چربی با منشاء حیوانی

اسید چرب اشباع با منشاء حیوانی که در غذاهایی مثل شیر دست نخورده، کره، پنیر، گوشت و سوسیس یافت می شوند، اجزایی از رژیم غذایی هستند که با وجود اثر زیان آورشان بر مسیر ام اس، به وفور مصرف می شوند. در ۱۹۵۰، Swank اظهار داشت که مصرف چربی حیوانی اشباع مستقیماً با فراوانی ام اس وابسته است، اما در ۲۰۰۳ یک رابطه بین جذب محدود چربی حیوانی و بهبودی ام اس گزارش شد (Swank and Goodwin, 2003). براساس Swank and Goodwin، رژیم های پرچربی منجر به سنتز لیپید و کلسترول ذخیره می شود و سبب کاهش سیالیت غشاء و انسداد احتمالی مویرگ ها و شروع یا افزایش التهاب می شود.

سایر مطالعات اخیرتر نشان می دهد که عملکرد چربی اشباع در سطح رونویسی کنترل شده، و هم بیان ژن و هم متابولیسم سلولی، پیشرفت، و افتراق سلول ها را تحت تاثیر قرار می دهد. بطور کلی تر، دریافت چربی حیوانی اغلب با جذب پرکالری مرتبط شده، که برای خودش فاکتور تعیین کننده برای بسیاری از بیماری های التهاب مزمن است. سرانجام، بعدتر در این مقاله توصیف می شود، افراط چربی حیوانی اشباع منجر به میکروب های dysbiotic روده ای،

اختلال عملکرد ایمنی روده، و التهاب سیستمیک درجه پایین می شود و یک علت احتمالی برخی اختلالات مزمن انسانی را نشان می دهد.

اسید های چرب ترانس

اسید های چرب ترانس (TFAs) اسیدهای چرب غیراشباع هستند که حاوی حداقل یک باند دوگانه غیر توام در موقعیت ترانس هستند (Bhardwaj et al., 2011). بعنوان مثال در ۱۹۶۰ محصولات نسبتاً "هیدروژنه از روغن های گیاهی تولید شدند تا جایگزین چربی حیوانی شوند، درحالیکه خیلی بعدتر یافتند که آنها همان اثر زیان آور را روی متابولیسم دارند و همچنین اسید چرب های اشباع سطوح کلسترول را افزایش می دهند و تشکیل چربی شکمی و افزایش وزن را بالا می برند. کشف شد جذب اسید چرب های ترانس بطور مثبت با التهاب روده و بالا رفتن سایتوکین های پیش التهابی در قطبی کردن سلول های TH17 مرتبط باشد (Okada et al., 2013). علاوه بر این، اسیدهای چرب ترانس با متابولیسم اسید چرب غیراشباع طبیعی که موقعیت سیس دارد، مداخله می کند.

اسیدهای چرب ترانس در مارگارین و دیگر چربی های گیاهی (هیدروژنه) درمانی، در گوشت و محصولات غذایی از نشخوارکنندگان و غذاهای حاضری یافت می شوند. آنها ممکن است همچنین در سرخ کردنی های فرانسوی و دیگر غذاهای پخته شده وجود داشته باشند بعلاوه آنها همچنین در پختن تشکیل می شوند.

گوشت قرمز

گوشت قرمز نسبت به گوشت سفید حاوی آهن هم بیشتری است. آهن به آسانی نیتروسیلاته می شود و این شکل گیری ترکیبات نیتروزو درونی را تسهیل می کند (NOCs; Joosen et al., 2010). جذب گوشت قرمز با تشکیل نیتروزو حقیقتاً یک ارتباط دوز- پاسخ نشان می دهد، درحالیکه هیچ ارتباطی با گوشت سفید وجود ندارد. NOCs موتاژنیک هستند. نیتروسیلاته شدن و آسیب DNA را تحریک می کند. گوشت قرمز فراوری شده (محافظت با نیترات) خطر را افزایش می دهد. آمین های هتروسیکلک در طی پختن گوشت در دمای بالا شکل می گیرند، اما این مخصوص گوشت قرمز نیست (Joosen et al., 2010).

ذخایر آهن غیر طبیعی در محل های التهاب در ام اس پیدا شده بود (Williams et al., 2012) و مصرف گوشت قرمز با سطح بالاتر hs-CRP و g-GT مرتبط است (Montonen et al., 2013).

مورد توجه، ما acid (Neu5Gc) N-glycolylneuraminic نداریم، یک سیالیک اسید بزرگ، بدلیل یک موتاسیون غیرفعال در ژن CMAH بیانش در انسان ها حذف شد. تلفیق متابولیک Neu5Gc از منابع غذایی- بخصوص گوشت قرمز و محصولات شیر- می تواند مشکلات را ایجاد کند، چنانکه انسان ها چرخش آنتی بادی های ضد Neu5Gc دارند و این به ارتباط احتمالی با التهاب مزمن اشاره دارد (Padler-Karavani et al., 2008). سرانجام، گوشت حاوی آراشیدونیک اسید (omega-6 (n-6) PUFA، که پیش ماده ایکوزانوئیدهای پیش التهابی {ترومبوکسان ها، پروستاگلندین ها و لکوتری ان ها} است) می باشد و مسیر TH17 را فعال می کند (Stenson, 2014).

جذب بالای قند و جذب پایین فیبر

جذب بالای مشروبات شیرین شده با قند و حبوبات خالص، با محتویات فیبری کم، سرعت رقم کالری و سطح گلوکز را افزایش می دهد. افزایش متعاقب تولید انسولین مسیرهای بیوسنتز و inter alia محصول آراشیدونیک اسید و مشتقات پیش التهابی اش را بالا می برد.

جذب نمک افزودنی رژیم غذایی

جذب نمک افزودنی رژیم غذایی ممکن است یک فاکتور خطر محیطی برای بروز بیماری های خودایمنی باشد، همچنین یافت شده که آن می تواند بیماری زایی سلول های TH17 و سایتوکین های پیش التهابی مربوط در EAE را تحریک کند (Kleinewietfeld et al., 2013; Wu et al., 2013). سلول های TH17 در بروز ام اس درگیر می شوند.

چربی شیر گاو و پروتئین های غشاء گلبول چربی شیر

چربی شیر در یک طرز همگن پراکنده می شود و در سایه یک غشاء لیپیدی و پروتئین های ویژه ای که Globule Membrane Proteins of the Milk Fat نامیده می شوند (MFGM; Riccio, 2004)، از اکسیداسیون محافظت

می‌کند. این پروتئین‌ها، که برای تنها ۱٪ پروتئین‌های شیر تخمین زده می‌شود، نسبت به ارزش غذایی ضمانت دارند. در شیردهی انسان، برای شکل‌گیری صحیح هضم غذا، اعصاب، و سیستم ایمنی در کودکان مورد نیازند. این گزارش اطلاعات در بزرگسالی و، به علاوه در مورد شیر گاو مصرفی برای تغذیه انسان بطور آشکار مرتبط نیست، یا اصلاً نیاز ندارد. در سن بزرگسالی، پروتئین‌های MFGM از شیر گاو بطور طولانی نقش ضمانتی ندارند و ممکن است از رژیم غذایی توأم با چربی شیر حذف شوند.

انتقال پروتئین‌های MFGM از شیر دست‌خورده خصوصاً در مورد ام اس مرتبط است. بارزترین پروتئین MFGM (۴۰٪ کل پروتئین‌های MFGM)، بوتیروفیلین (BTN)، حقیقتاً مشکوک است که نقشی در ام اس داشته باشد، چون خیلی با MOG، یکی از کاندیداهای آنتی ژن خودی در ام اس، مشابه است. MOG و BTN رفتار یکسانی را در مدل‌های تجربی ام اس سهیم هستند، و آنتی‌بادی‌های واکنش متقاطع MOG/BTN در ام اس، در اوتیسم، و در بیماری‌های کرونر قلبی یافت شدند (CHD; Riccio, 2004). براین اساس، بیمار مبتلا به ام اس باید از جذب شیر دست‌تصفیه نشده گاو بپرهیزد و شیر بدون خامه، که در مجموع، چربی حیوانی ندارد را ترجیح دهند. نقطه نظر دیگر که از (Swanson et al. 2013) است. آنها یافتند که BTN یا مولکول‌های مشابه BTN ممکن است یک نقش تنظیمی در ایمنی داشته باشند و بنابراین آنها پیشنهاد می‌کنند که BTN یا مولکول‌های مشابه BTN می‌توانند برای تحریک بروز Treg مفید باشند.

رژیم‌های پرکالری و التهاب پس از غذا

پس از هر وعده، ممکن است استرس اکسیداتیو زودگذر و ملایم و یک پاسخ التهابی ملایم وابسته به نوع و کمیت غذا را تجربه کنیم. عادات غذایی براساس تماس مداوم و فراوان با وعده‌های غذایی با جذب بالای نمک/چربی حیوانی و چربی ترانس/نوشیدنی‌های شیرین شده با قند سیستم متابولیک/ایمنی ما را پریشان می‌کند و نارسایی متعاقب از هموستاز ممکن است منجر به اختلالات ایمنی و متابولیک ماهیت گوناگون شود. برداشت متفک، استرس وابسته به غذا ممکن است بدلیل ذیل باشد: (a) جذب کالری: کالری بالاتر استرس اکسیداتیو بیشتر القاء می‌کند. (b) محتوی قند وعده غذایی: اوج قند پس از غذا بصورت حاد ممکن است آزادسازی انسولین را بسیار بیشتر از حد لزوم القاء کند. (c) الگوی چربی: چربی حیوانی اشباع، اسید چرب‌های ترانس و omega-6 PUFA زنجیره بلند التهاب پس از غذا را بالا می‌برد. چنانچه در بخش‌های ذیل گزارش کرد، التهاب پس از غذا توسط n-3 PUFA و پلی‌فنول‌ها، محدودیت کالری، و ورزش بدنی کم یا سرکوب می‌شود.

ترکیبات فعال زیستی طبیعی ضد التهاب: مفید برای درگیر شدن با ام اس و پیشگیری از عودها؟

مولکول‌های غذایی فعال زیستی ویژه قادرند تا اثرات مواد میکروبی بیماری‌زا را خنثی کنند و بیان مولکول‌های التهابی را کاهش دهند. در میان آنها، مهمترین ترکیبات پلی‌فنول‌ها و کاروتنوئیدها از گیاهان، n-3 PUFA از ماهی، ویتامین دی و آ، ترکیبات تیول مثل لیپوئیک اسید، و Oligoelementها مثل سلنیوم و منیزیم هستند. بیشتر ترکیبات اشاره شده در بالا، به استثناء PUFA، که آنتی‌اکسیدانت نیستند، برای خصوصیات آنتی‌اکسیدانتشان شناخته شده‌اند. مبنا برای استفاده آنتی‌اکسیدانت‌ها در ام اس براساس نظری است که استرس اکسیداتیو یکی از مهمترین ترکیبات فرایند التهابی هست که منجر به تخریب میلین و آسیب اکسون می‌شود. به هر حال، اکنون شناخته شده که آنتی‌اکسیدانت‌های غذایی خصوصیات بیولوژیکی اضافی دارند که آنها را از فعالیت آنتی‌اکسیدانت ساده دور می‌کند. حقیقتاً آنها قادرند تا اثرات منفی مواد میکروبیال و اسید چرب‌های ترانس یا اشباع را خنثی کنند، بیان مولکول‌های پیش‌التهابی، استرس اکسیداتیو، و آنژیوز را کاهش دهند.

پلی‌فنول‌ها

همه پلی‌فنول‌ها – که در سبزیجات، بقولات، گیاهان، میوه‌ها، عصاره‌های میوه، چای، قهوه، حبوبات، شراب، ادویه حضور دارند – خصوصیات ضدالتهاب، تعدیل‌کننده ایمنی، ضد آنژیوژنیک، ضد ویروس دارند و مسیرهای کاتابولیک را تحریک می‌کنند (Gupta et al., 2014; Wang et al., 2014). در گیاهان در فرم گلیکوزید، استرها، یا پلیمرها یافت می‌شوند، خیلی زیاد به غشاء روده وارد می‌شوند. آگلیکون‌ها از میکروب‌های گوارشی آزاد می‌شوند به گلوکورونیدها و سولفات‌ها در روده و کبد متصل هستند. حلالیت و فراهمی زیستی آنها خیلی ناچیز است (mM; Visioli et al., 2011). از نقطه نظر ساختاری، پلی‌فنول‌ها شامل مولکول‌های فلاونوئید و غیرفلاونوئید (Bravo, 1998) می‌شوند. مهمترین فلاونوئیدها quercetin (onions, apples, citrus fruit, and wine; Min et al., 2007; Sternberg et al., 2008)، catechins (green tea; Friedman, 2007)، daidzein و genistein (soy; Castro et al., 2013; Zhou et al., 2014) هستند. مهمترین غیرفلاونوئیدها resveratrol (chocolate, peanuts, berries, black grapes, red wine; Das 2007; Cheng et al., ; Shakibaei et al., 2009) و curcumin

(olive oil; Hu et al., 2014) هستند. یافت شده که اثر ضدالتهاب پلی فنول ها *in vitro* ممکن است وابسته به ساختار شیمیایی شان باشد (Liuzzi et al. 2011). بنابراین ، مخلوط فلاونوئید و غیرفلاونوئید ممکن است موثرتر از مکمل تنها با یک پلی فنول باشد. دومیال از پلی فنول های بیشتر مطالعه شده quercetin و resveratrol هستند. Quercetin اساساً بصورت گلیکوزید موجود است. بیشترین اثراتش در در افزودن به بتا اینترفرون است. Quercetin سمی نیست، اما محصول اکسیداسیونش، quercetin quinine ، نسبت به گروه های sh- پروتئین ها و گلوکاتینون خیلی واکنش پذیر است و ممکن است سمی باشد (Boots et al., 2008). افزودن لیپوئیک اسید یا ان استیل سیستئین می تواند اثرات سمی را محدود کند. Resveratrol در کبد گلوکوروئید می شود و اساساً در این فرم در دئودونوم جذب می شود اما تنها در مقادیر محدود. بسته به غلظتش، resveratrol می تواند مرگ سلول های بسیار گوناگون را با نکرز یا آپوپتوز القاء کند. در این خصوص، بطور رایج پذیرفته شد که resveratrol اثرات محافظ نوروں دارد؛ به هر حال، همچنین گزارش شده که آن می تواند بیماری تجربی شبه ام اس را تشدید کند (Sato et al., 2013). این اختلاف ها می تواند به غلظت های مختلف که *in vitro* استفاده می شود یا فراهمی زیستی *in vivo* نسبت داده شود، چنانچه resveratrol در غلظت 10^{-5} M (تکثیر سلول های مزانشیمال انسانی) و 10^{-4} M (مهار تکثیر) اثرات مخالف دارد. در تجربه ما، resveratrol تنها در غلظت های بسیار کم یک اثر نوروپروفیک روی نوروں های غشایی در کشت دارد، درحالیکه در غلظت های بالاتر، ممکن است اثر سمی داشته باشد. اما در مورد استرس اکسیداتیو، resveratrol نیز در غلظت های بالا خصوصیات محافظ نوروں دارد.

ویتامین دی، ویتامین آ ، کاروتنوئید، و دیگر ویتامین ها، و *Oligoelement* ها

دیگر ترکیبات و عناصری که ممکن است بعنوان مکمل در ام اس مفید باشند ویتامین های D, A, E, C, B12 (Mastronardi et al., 2004) ، و نیاسین (Penberthy and Tsunoda, 2009) و *Oligoelement* ها مثل سلنیوم (Boosalis, 2008) و منیزیم (Galland, 2010) هستند.

ویتامین دی نقش های تعدیل کننده ایمنی دارد و امید بخش ترین مولکول غذایی برای درمان بیماری های التهابی مزمن مثل ام اس وانمود می کند (Smolders et al., 2008; Pierrot-Deseilligny, 2009; Cantorna, 2012; Ascherio et al., 2014). براساس یادآوری پیشین، بطورکلی باور می شود که توزیع جغرافیایی خاص ام اس در جهان، بدلیل تماس ناکافی با نور خورشید در برخی کشورها، می تواند اینچنین نسبت داده شود که فراهمی زیستی ویتامین D₃ را کاهش دهد، و فقدان ویتامین دی فعال ممکن است علت احتمالی دیگر منشاء محیطی ام اس باشد. به هر حال، سطح پایین ویتامین دی فعال ممکن است نه تنها با تماس با نور خورشید همچنین به دلیل متابولیسم یا عملکرد تغییر یافته اش باشد. در حقیقت، نقص مکمل ویتامین D₃ (cholecalciferol) که اثرات مفید روی وزن بدن یا روی مسیر بیماری های التهابی نشان می دهد ممکن است بدلیل تدوام کمبود آن با وجود تجویزش باشد.

ویتامین D₃ (cholecalciferol)، بعد تماس با نور خورشید تشکیل می شود، در کبد توسط آنزیم های P450 CYP27A1 یا CYP2R1 به 25-(OH) D₃ (calcidiol) و بعداً در کلیه توسط CYP27B1 به 1a, 25-(OH)₂ D₃ (calcitriol) فعال می شود. این بدین معنی است که سطوح ویتامین D₃ فعال به سرعت های نسبی سنتز از طریق CYP27B1 و تغییرش از طریق CYP24A1 وابسته است (Schuster, 2011). بیان بالای CYP24A1 ، با ترکیبات درون زا و xenobiotic ها القاء می شود، که ممکن است منجر به سطح پایین ویتامین دی شود و بیماری های التهاب مزمن و سرطان را موجب گردیده یا بالا ببرد. از این جهات، مهم است سطح ویتامین دی در مسیر تجویز ویتامین دی پیگیری شود. اگر سطوح ویتامین دی پایین باقی بماند، بیان CYP24A1 mRNA باید بازرسی شود، و تعیین فعالیت های CYP27B1 و CYP24A1 و مهارشان باید آزموده شود (Chiellini et al., 2012, Ko[~]sa et al., 2013).

جنبه مهم دیگر راجع به VDR است. متابولیت فعال ویتامین دی- 1a, 25-dihydroxyvitamin D- با VDR باند می شود، و کمپلکس VDR-D بیان چند ژن درگیر در فرایند ارتباط بالقوه با بیماری های مزمن را کنترل می کند. چنانچه در تصویر ۲ و ۳ نشان داد، کمپلکس VDR-D با فعال کننده لیگاند PPARs یا LXRs برای باند شدن به RXR- RA رقابت می کند. کمپلکس های هتروپایمریک با فاکتور رونویسی پیش التهابی NFkB باند می شود و سنتز مولکول های پیش التهابی را کاهش می دهد. در این زمینه، زمان ارزیابی اثربخشی مکمل ویتامین دی در مسیر ام اس، پلی مورفیسم های احتمالی موثر VDR ، که اخیراً با چاقی، التهاب و تغییرات نفوذ پذیری گوارشی مرتبط شده اند باید بررسی شوند (Al-Daghri et al., 2014).

علاوه بر این، یافته بی که VDR-D ، Sirtuin SIRT-1 (An et al., 2010; Polidoro et al., 2013) را فعال می کند، اظهار دارد که ویتامین دی همچنین روی متابولیسم سلولی تاثیر دارد و از اینرو ممکن است با بسیاری مکمل های غذایی طبیعی دیگر خصوصیات مشابه داشته باشد: بالا بردن متابولیسم اکسیداتیو و کاهش التهاب.

سرانجام، باید اختلافی که بین داده ها در انسان و مدل های تجربی وجود دارد بررسی شوند. در حقیقت، در انسان ها، برخلاف موش، چاقی با وضعیت ناچیز ویتامین دی مرتبط است (Bouillon et al., 2014).

در میان کاروتینوئیدها، مهمترین لیکوپن است (tomato, water melon, and pink grape fruit; Rao and Rao, 2007). گذشته از اینکه یک آنتی اکسیدان قوی باشد، لیکوپن می تواند بتا کاروتن و رتینوئیک اسید را ارائه دهد، و بعدتر می تواند گیرنده RXR را فعال کند (تصویر ۲). گرچه جذب های بالاتر کاروتینوئیدهای غذایی، ویتامین C، و ویتامین E خطر ام اس در زنان را کاهش نداد (Zhang et al., 2001)، ارتباط لیکوپن و ویتامین A علیه التهاب نمی تواند نادیده گرفته شود.

اسید چرب های ضروری (n-3) Omega-3 و اسید چرب های غیراشباع چندگانه از سبزیجات، غذاهای مرکب از جانوران دریایی، و روغن ماهی

n-3 اسید چرب های ضروری (EFA) و PUFA تبدیل موثر به اسید چرب های اشباع با منشاء حیوانی را نشان می دهد.

گیاه و روغن های گیاهی حاوی اسید چرب های ضروری لینولئیک اسید (n-6) و لینولئیک اسید (n-3) هستند. اسید های چرب n-3 و n-6 اثرات مخالف دارند و حضورشان در رژیم غذایی باید مساوی باشد (Schmitz and Ecker, 2008). به هر حال، در رژیم غذایی غربی، نسبت n-3 / n-6 از ۶ به ۱۵ برابر افزایش یافته و این منجر به القای بالاتر بیماری های التهابی و قلبی عروقی می شود. درحقیقت، لینولئیک اسید منجر به تشکیل آراشیدونیک اسید (20:4)، پیش ماده ایکوزانوئیدهای پیش التهابی پروستاگلندین های-۲، لکوتری ان های-۴، و ترومبوکسان های-۲ می شود. سنتز این ایکوزانوئیدها با انسولین حمایت می شود، و با آسپرین، بعلاوه با n-3 long-chain PUFA EPA (eicosapentaenoic acid) و DHA (docosahexaenoic acid)، که از n-3 لینولئیک اسید مشتق می شود، مهار می شود.

هر دو EPA و DHA در غذاهای مرکب از جانوران دریایی و روغن ماهی یافت می شوند. هر دو فعالیت های تعدیل کننده ایمنی، ضد تشکیل لخته، و ضدالتهابی قابل توجه در مقایسه با استاتین ها، نشان می دهند (Calder,

2006; Farooqui et al., 2007). n-3 PUFA فرایند های التهابی و سنتز اسیدهای چرب و کلسترول را مهار می کند، و در عوض آنها اکسیداسیون اسیدهای چرب را تحریک می کنند. براین اساس، در بیماری های التهابی مزمن مانند ام اس، اسید چرب های ضروری n-3 (EFA) و n-3 PUFA باید در رژیم غذایی بیش از اسید چرب های n-6 غالب باشد. جالب توجه است که DHA در غلظت بالا در مغز حضور دارد و سطوح آن در بیماران ام اس کاهش می یابد.

سلول های میکروگلیال کشت شده با LPS فعالیت می کنند، روغن ماهی به میزان اینترفرون بتا در مهار بیان MMP-9 (gelatinase B)، یک واسطه مهم التهاب عصبی (Liu et al., 2004, 2007) موثر است. علاوه بر این، n-3 PUFA بطور قابل توجهی سطوح MMP-9 را کاهش می دهد در تعداد کمی کارآزمایی های بالینی نشان می دهد که n-3 PUFA ممکن است درمان تکمیلی خوبی در مسیر ام اس نشان دهد (Weinstock-Guttman et al., 2005; Mehta et al., Shinto et al., 2009). همچنین یافت شد روغن ماهی عملکرد حرکتی را در بچه رت های سالم بهبود بخشد (Coluccia et al., 2009).

n-3 PUFA در همکاری با آسپرین اما با مکانیسم های مختلف روی AMPK و آنزیم های COX عمل می کند. قابل توجه، در حضور آسپرین، DHA و EPA مولکول های فعال زیستی ضدالتهاب جدید را تشکیل می دهند که resolvins و protectins، و maresins خوانده می شوند، که قادرند تا التهاب سلولی و درد التهابی را کاهش دهند.

(Xu et al., 2010; Hong and Lu, 2013; Serhan and Chiang, 2013)

این ممکن است یک جنبه مرتبط باشد که به مداخله تغذیه ای در ام اس نسبت می دهند. برآستی، فرایند های التهابی مرتبط با ام اس می تواند همچنین بدلیل نسبت پایین Omega-3 (ضد التهاب) / Omega-6 (التهابی) PUFA باشد و بدین وسیله تولید کم مقادیر کافی مولکول های محرک- تجزیه، lipoxins, resolvins، و protectins که التهاب را سرکوب می کنند. از اینرو، تجویز Omega-3 PUFA همراه با آسپرین یا مستقیماً با lipoxins, resolvins، و protectins ممکن است یک شیوه جدید در پیشگیری و درمان ام اس و سایر بیماری های التهاب عصبی تشکیل دهد.

از این گذشته، ایکوزانوئیدهای ضد رگزایی، و ضد التهابی دیگر نیز می توانند با آنزیم های P450 CYP از DHA و EPA تولید شوند (Yanai et al., 2014). در این زمینه، باید بررسی شود که استاتین ها ممکن است به شکل منفی با متابولیسم n-3 و n-6 مداخله کند، همچنانکه می توانند نسبت n-3 / n-6 را کاهش دهند. بنابراین، درمان با استاتین ها باید با مکمل n-3 PUFA مرتبط باشد (Harris et al., 2004).

روغن بذرها، از گل آفتابگردان، ذرت، دانه سویا، و کنجد، حاوی اسید چرب های n-6 بیشتر از اسید چرب های n-3 است و بنابراین مصرف شان باید در ام اس محدود شود، برای اینکه سطح تولید ایکوزانوئیدهای پیش التهابی محدود شود. از سوی دیگر، روغن نارگیل محتویات بالای اسید چرب های اشباع را دارد. در میان روغن های گیاهی، روغن زیتون باید برای نسبت خوب بین اسید چرب های اشباع و غیراشباع، و چون حاوی آنتی اکسیدان هیدروکسی تیروزول است، مقدم باشد.

ترکیبات تیولیک بعنوان مکمل های غذایی

ترکیبات حاوی گروه های تیول (SH-) مثل آلفالیپوئیک اسید (ALA)، گلوتاتیون، و ان استیل سیستئین (NAC) باید بعنوان مکمل های غذایی احتمالی بررسی شوند تا برای درمان تکمیلی ام اس بکار روند. همانند پلی فنول ها، ALA (Salinthon et al., 2008; green plants and animal foods) خصوصیات ضد التهاب و تعدیل کننده ایمنی دارد. ALA یکپارچگی BBB را تثبیت می کند و تولید Camp و فعالیت پروتئین کیناز A را تحریک می کند. همچنین NAC ممکن است در اختلالات نورولوژیکی مفید باشد. از طریق BBB عبور می کند و از التهاب محافظت می کند (Bavarsad Shahripour et al., 2014).

رژیم غذایی مدیترانه ای

بازنگری اصولی اخیر و متاآنالیز کارآزمایی های مداخله ای شواهدی فراهم کرد که الگوهای رژیم غذایی مدیترانه ای التهاب و خطر مرگ و میر قلبی عروقی را کاهش می دهد و عملکردهای اندوتلیال را بهبود می بخشد. (Schwingshackl and Hoffmann, 2014) این یافته ها بقدری دل گرم کننده هستند شما فکر می کنید که واقعا رژیم غذایی مدیترانه ای کمی از آنچه بطور متداول توصیف می شود مختلف است.

بطور کلی موافقت شده که رژیم غذایی مدیترانه ای براساس مصرف روغن زیتون دست نخورده، حبوبات خام، بقولات، گیاهان گوناگون (خصوصا گوجه فرنگی) و میوه ها، محصولات لبنی (بیشتر پنیر، ماست، ricotta، mozzarella و pecorino)، ماهی و محصولات شیلات، و مصرف پایین چربی حیوانی و گوشت است. به هر حال، بطور متداول، رژیم غذایی مدیترانه ای به مصرف بالای نان و pasta، که به معنی جذب بالای گلوتن است، گرایش دارد.

سابقا، در صحت رژیم غذایی مدیترانه ای، در ایتالیای جنوبی، گوشت دو یا بیشتر از سه بار در هفته خورده می شد، تنها روغن زیتون برای آشپزی بکار می رفت (کیفیت فوق العاده خالص و به احتمال زیاد خام)، اما بطور قابل توجه جذب گلوتن در مقایسه با جذب متداول حدود نصف بود. پاستا با سس گوجه کلاسیک دست ساز در منزل خورده می شد، اما بطور متناوب، غالبا با دیگر غذاهای بدون گلوتن مخلوط می شد. رایج ترین خوراک آشپزی پاستا و سیب زمینی بودند، پاستا با هر بقولات سبز، یا کنگر فرنگی، کدو سبز، بادمجان، شلغم، یا سر کلم؛ پاستا با سوپ غلیظ مخلوط سبزیجات و بقولات: سوپ گیاهی؛ و پاستا با نخود، بقولات یا دانه عدس. نوشیدنی های شیرین شده با قند امروز، هنوز شناخته نشده بودند. مصرف بالای غذای غنی از گلوتن ممکن است منجر به افزایش حساسیت گلوتن بدون علائم غیرسلیاک، آسیب مخاط روده ای، تغییرات در میکروبیوم های گوارشی، و التهاب روده ای درجه پایین شود. درنتیجه، رژیم غذای مدیترانه ای خوب است، اما جذب گلوتن باید محدود باشد و باید دانه گندم دست نخورده باشد.

شیوه زندگی التهابی و غیرالتهابی

استعمال دخانیات (پیش التهابی)

تنها مطالعات کمی روی تاثیر استعمال دخانیات بر مسیر ام اس انجام شده است و نتایج متضاد هستند، شاید بدلیل اثراتش مشکند تا معلوم و از فاکتورهای دیگر روشن نمایند. (Weiland et al., 2014) هیچ ارتباطی را بین استعمال دخانیات و سرعت ریلپس یا فعالیت بیماری نیافتند، اما مستثنی نکرد که سیگاری ها نسبت به غیر سیگاری ها ممکن است کیفیت زندگی مربوط به سلامتی کمتر قابل توجهی داشته باشند، درحالیکه (Manouchehrinia et al., 2013) یافتند که استعمال دخانیات با بیماری های زیادی مرتبط است.

به هر حال، چنانچه در تصویر ۲ نشان داده شده، آن می تواند پیش بینی شود که سیگار کشیدن ممکن است مسیر ام اس را بدتر کند، بعلاوه آن ممکن است فعالیت ضد التهاب (Sirtuins (Caito et al., 2010 را مهار می کند. استرس کربونیل و اکسیداتیو با سیگار کشیدن القاء می شود می تواند با resveratrol معکوس شود (Liu et al., 2014).

مصرف الکل (پیش التهابی)

مطالعات اخیر نشان می دهد که مصرف الکل (آبجو، می، یا مشروب الکلی) با خطر ام اس مرتبط نیست (Massa et al., 2013; Hedstrom et al., 2014). به هر حال، همانطور که در تصویر ۲ نشان داده شد، الکل ممکن است Sirtuin SIRT1 را مهار کند و فعالیت رونویسی SREBP-1c را فعال کند (You et al., 2008)، بنابراین بیوسنتز لیپیدها و التهاب در مصرف متابولیسم اکسیداتیو بالا می برد. دو جنبه دیگر اتانول وجود دارد که باید بررسی شود. ابتدا، متابولیسم اتانول تعداد زیادی مولکول های NAD⁺ به NADH تبدیل می کند، دسترسی NAD⁺ را که برای فعالیت Sirtuin نیاز هست محدود می کند. دوم، اتانول بعنوان

پیش ماده آنزیم های P450، می تواند با متابولیسم داروها که با همان آنزیم ها تغییر شکل می یابند، مداخله کند. نتیجه ممکن است طولانی شدن و افزایش فعالیت دارو باشد. روی هم رفته، الکل باید بعنوان مولکولی که با متابولیسم طبیعی مداخله می کند و فرایند التهاب را تسهیل می کند، احتمال بهبود تندرستی بیمار را پیچیده می کند، بررسی شود.

محدودیت کالری (ضد التهابی)

جذب کالری بالا و وعده ای غنی از قند و کربوهیدرات های خالص سطح انسولین را افزایش می دهد و بیوستنز شامل تولید مولکول های پیش التهابی و تولید رادیکال های آزاد را حمایت می کند. محدودیت کالری، که با کاهش جذب غذا یا با ناشتایی متناوب (یک روز و دیگر نه) بدست آمد، سطح SIRT1 (Zhang et al., 2011) را بالا می برد، سطح AMP را افزایش می دهد و AMPK را بالا می برد، سطوح adiponectin را افزایش می دهد و گیرنده هایش را بالا برده یا فعال می کند (Lee and Kwak, 2014)، و آسیب اکسیداتیو، فعالیت لنفوسیت، و پیشرفت مدل های تجربی ام اس را کاهش می دهد (Piccio et al., 2008, 2013). اثرات محدودیت کالری می تواند با آگونیست ها (resveratrol و دیگر پلی فنول ها)، عمل کننده روی اهداف یکسان (SIRT1, AMPK) تقلید شود.

ورزش بدنی (ضد التهابی)

اکنون ورزش بدنی تقریباً "شیوه ای برای بیماران ام اس پذیرفته شده و بطور رایج در دستورالعمل کاهش علائم خستگی مزمن و پیشگیری یا آهسته کردن شروع ناتوانی بکار می رود. به هر حال، اهمیت ورزش بدنی بسوی فعالیت ماهیچه ای ساده می رود و باید ترجیحاً در یک زمینه کل نگر در رژیم غذایی، ورزش، درمان و مبادله اجتماعی، همه نقشی برای خوبی بیماران ام اس بازی می کنند، بررسی شود (Gacias and Casaccia, 2013). کنترل غذایی و تمرینات ورزشی توسط WHO (۲۰۱۰) پیشنهاد شدند تا بیماری های مزمن انسانی را تقلیل کرده یا پیشگیری کنند.

از نقطه نظر مولکولی، ورزش بدنی اثرات مفیدش با عمل بروی پروتئین کیناز محور AMPK و شبکه ارتباطی AMPK-Sirtuins-PPAR-d بکار می رود، متابولیسم اکسیداتیو را بالا برده و مسیرهای بیوستنز و التهاب را کاهش می دهد (Narkar et al., 2008). نظر به اینکه AMPK نقش کلیدی در تعادل انرژی دارد، مهم است تا آگونیستش ذکر شود. آگونیست های Resveratrol و AMPK مثل متفورمین، دارویی که در دیابت تیپ ۲ بکار می رود، می تواند اثر فعالیت بدنی را تقلید کند یا بالا ببرد و در انسفالیت تجربی موثر هستند (Nath et al., 2009).

ورزش بدنی کیفیت زندگی را تحت تاثیر قرار می دهد و ممکن است تولید سابتوکین های ضد التهاب را تحریک کند (Florindo, 2014). از این گذشته، ورزش بدنی سطوح پلاسمایی لپتین را می کاهد و بیان ژن گیرنده های لپتین در کبد را کاهش می دهد (Yasari et al., 2009)، در حالیکه سطوح adiponectin و فعالیت گیرنده های آن را افزایش می دهند (Lee and Kwak, 2014).

ارتباط ورزش بدنی با محدودیت کالری منجر به کاهش قابل توجه شاخص های التهابی می شود (Reed et al., 2010). مطالعات اخیر روی موش نر C57BL/6 J بزرگسال انجام شد نشان داد که ورزش فعالیت میتوکندریال مغز را تحریک می کند، نرمش پذیری عصبی را نیرومند می سازد، و به بهبودی خلق مربوط می شود، بعلاوه رفتارهای شبه اضطراب را در زمینه وسیع کاهش می دهد و اثرات شبه ضد افسردگی در تست tail suspension اجرا می کند (Aguilar et al., 2014). مطالعات دیگر بروی رت ها انجام گردید نشان داد که ورزش می تواند ساختار و گوناگونی باکتری های گوارشی را تغییر دهد (Petriz et al., 2014).

در این زمینه ها، بیماران ام اس باید ورزش بدنی خفیف (پیاده روی تند، شنا کردن، یا حتی رقص) را که در مسیر برنامه توانبخشی مقدور است، بکار گیرند.

کارزمایی های بالینی تغذیه ای در ام اس تاکنون

متأسفانه، کارزمایی های بالینی تغذیه ای در ام اس صرفاً "خیلی محدود هستند. برخی از آنها براساس رژیم ها با چربی اشباع پایین بودند، بدون مکمل ها (Swank and Goodwin, 2003) یا با مکمل های چربی امگا-۳ (Nordvik et al., 2000; Weinstock-Guttman et al., 2005).

کارزمایی های بالینی دیگر براساس تجویز صرفاً "مکمل های غذایی واحد: ویتامین دی، یا روغن ماهی (n-3 PUFA)، یا لیپوئیک اسید بودند. کارزمایی های بالینی با پلی فنول های واحد تنها در سرطان انجام شدند. مکمل های غذایی هرگز با هم استفاده نشده و هرگز با دستورالعمل غذایی مرتبط نشده اند.

برداشت متفق، تلاش های بالینی برای روشن کردن نقش تغذیه در ام اس صرفاً "نویدهنده کیفیت ناچیز یا با نتایج غیر شفاف بررسی شدند. (Farinotti et al., 2007, ۲۰۱۲) بویژه، چنانچه توسط Farinotti et al. در مقاله Cochrane review (2012)، مکمل هایی مثل PUFA n-3 به نظر می رسد تا اثر زیادی روی بازدهی های بالینی اصلی در ام اس نداشته

باشد، اما آنها ممکن است فراوانی ریلایس ها را بیش از دو سال کاهش دهند. داده های قابل دسترس اینگونه بررسی شدند که برای ارزیابی اثر واقعی از مکمل PUFA ناکافی یا با کیفیتی نامعین باشند. در برخی مطالعات، مزایای خفیف احتمالی در بازدهی ریلایس با اسید چرب های omega-6 یافت شدند، اما داده ها توسط کاهش ارزش نقاط پایانی مشخص شدند. در کل، کیفیت کارازمایی ناچیز یافت شد. مطالعات روی مکمل ویتامینی چون معیارهای واجد شرایط مطابقت نداشت، اساساً "بدلیل نبود بازدهی های بالینی آنالیز نشدند. بنابراین، شواهد بر مزایا و خطرات مکمل ویتامینی و مکمل های آنتی اکسیدانت در ام اس ناقص هست.

پیشنهادهای برای مداخله تغذیه ای در ام اس: انتخاب رژیم غذایی و مکمل های غذایی

در پایان، هدف مداخله تغذیه ای در ام اس باید کنترل التهاب و همانند این باشد، چنانچه در این مرور نشان داد، اصولاً می تواند با کنترل التهاب پس از غذا، ساختار میکروب های گوارشی و التهاب روده ای و سیستمیک و ایمنی بدست آید. این می تواند با مداخله تغذیه ای طولانی مدت، با رژیم غذایی پر کالری، پروبیوتیک، پروبیوتیک و مکمل های غذایی بدست آید.

چنانچه در این مقاله گزارش کرد، مولکول های غذایی سالم، محدودیت کالری، و ورزش قادرند تا متابولیسم سلولی را به سوی کاتابولیسم هدایت کنند و آنابولیسم و التهاب را توسط تداخل در سطح مختلف با آنزیم های ویژه، گیرنده های هسته ای، و فاکتورهای رونویسی کاهش دهند. از اینرو، در ارتباط با فایبر آنها می توانند dysbiosis گوارشی را به eubiosis تغییر دهند.

بعنوان یک نتیجه، وعده های کم کالری (۱,۶۰۰-۱,۸۰۰ kcal) برپایه گیاهان، حبوبات خام، بقولات، میوه، و ماهی ممکن است پیشرفت بیماری را آهسته کرده و خوبی بیماران ام اس را بهبود بخشد، در حالیکه رژیم غذایی پر کالری با جذب بالای نمک، چربی حیوانی اشباع، غذای سرخ شده، و نوشیدنی شیرین شده با قند ممکن است منجر به شروع التهاب پس از غذا و التهاب درجه پایین سیستمیک شود.

رژیم غذایی باید با پروبیوتیک ها، پروبیوتیک ها، ویتامین های خاص (D, A, B12) و نیکوتینیک اسید، الیگوالمنت ها (منیزیوم و سلنیوم)، و مکمل های غذایی مثل پلی فنول ها، n-3 PUFA، و لیپونیک اسید کامل شود.

پروبیوتیک ها برای ام اس باید شامل اینولین، سبوس، لاکتوسوکروز، و الیگوفروکتوز، غذاهای ترجیحی برای سلول های کولونی و مستعد به NF-kB غیرفعال شوند. پروبیوتیک ها، مثل *lactococcus lactis*, *bifidobacterium*، و *clostridium butyricum* که می تواند توازن میکروب های روده ای را بهبود بخشد، می تواند بکار رود تا ساختار میکروب های روده بزرگ را تغییر دهد. ترکیب پروبیوتیک ها و پروبیوتیک ها زیاد توصیه می شود. عملکردهای روده ای و وزن باید همیشه تحت کنترل باشند.

شیوه درمانی موثرتر به ترمیم eubiosis گوارشی هدایت می کند و التهاب را کاهش می دهد که ممکن است با جابه جا سازی میکروب های مدفوعی نشان داده شود (FMT; Smits et al., 2013). روش به نظر می رسد خیلی موثر باشد اما هنوز اولیه، نه کاملاً ایمن، و همچنین در یک روش منجر کننده. زمینه باید بسوی مهاجرت مدفوعی حرکت کند، تشخیص ارگانسیم هایی که ممکن است برای شرایط خاص ضروری باشد، و فراهم کردن ارگانسیم ها در روشی بسیار ساده تر از FMT. (Critical Views in Gastroenterology & Hepatology, 2014)

مکمل های غذایی، با تنها استثنای omega-3 PUFA، که اجزای تشکیل دهنده طبیعی بدنمان هستند، در شروع مداخله تغذیه ای، یا در مسیر ریلایس ها، کمک کردن بهبود یک شرایط سالم مفید هستند، اما کاربریشان باید محدود شود به تنها یک دوره زمانی محدود (۳-۴ دقیقه). این بویژه برای پلی فنول ها قابل قبول است. پلی فنول ها با توجه به فراهمی زیستی و اثرات بیولوژیک شان مولکول های خوب شناخته شده ای نیستند و وقتی غذا با آنها تکمیل می شود باید احتیاط های ویژه بکار برده شود. از یک طرف، آنها می توانند سنتز مولکول های پیش التهابی را در مسیر فرایندهای التهابی کاهش دهند؛ از سوی دیگر، می توانند فعالیت سلولی را در سلول های در حال استراحت تحریک کنند، اما یک محرک دائمی می تواند آپوپتوز سلول های سالم را القاء کند. برداشت متفوق، این بررسی ها بیان می کند که تجویز پلی فنول های خالص براساس کارازمایی های بالینی مقدماتی باید انجام شود تا اثر بخشی شان را بعنوان مکمل های غذایی تست کند و ایمنی طولانی اثر و دوز صحیح شان را تعیین کند.

در کل، مداخله تغذیه ای با غذاهای ضد التهاب و مکمل های غذایی بیوسنتز ترکیبات پیش التهابی را کاهش می دهد و بدینوسیله استفاده داروهای تعدیل کننده ایمنی را موثرتر می سازد، و سرانجام ممکن است عوارض جانبی احتمالی شان را محدود کند، نشانه های سندروم خستگی مزمن را کم کند، و خوبی بیماران را مساعدت کند. به هر حال، غذا و مکمل های غذایی نباید به اندازه داروها، جانشین درمان شوند. به همین نحو، غذای پیش التهابی سمی نیست و نیازی نیست تا آنرا کاملاً مستثنی کرد. شما ممکن است چنانچه در یک شرایط پایه ای سالم هستید، یک گوشت خوشمزه یا غذای سرخ شده بدون خطر یا احساس گناه بخورید. عادات خوردن اشتباه در تنوع طولانی چیزهایی هستند که آسیب می رساند.

نتایج

بنابراین، در نگاه اول، به نظر نمی رسد ام اس هیچ خصوصیتی از بیماری های التهابی مزمن داشته باشد، که بتواند به عادات غذایی و شیوه زندگی اشتباه، یا حتی به میکروب های dysbiotic گوارشی نسبت داده شود. ظاهراً هیچی در تشدید بیماری وجود ندارد که با غذا یا وضعیت میکروب های روده ای امکان پیوند داشته باشد. در حقیقت، وقتی مطالعه مان را روی تاثیر تغذیه بر ام اس آغاز کردیم، حتی نشان ناچیزی وجود نداشت که بتواند ارتباط واقعی بین آنها باشد، و گمان درگیری میکروب های گوارشی در ام اس تنها خیلی اندیشه ای بررسی شد. تا امروز، گمان اینکه عادات غذایی ممکن است مسیر ام اس را تحت تاثیر قرار دهد هنوز کشمکش کرده تا خود را تصدیق کند. نه همچون در بیماری های قلبی عروقی و دیگر شرایط التهابی مزمن، که در این هم تقریباً تاثیر عادات غذایی پذیرفته شده، و نه حتی در سرطان، که به طور فزاینده بعنوان یک اختلال متابولیک بررسی می شود. (Seyfried et al., 2014)

در حال حاضر، درمان ام اس با هیچ رژیم غذایی خاصی، شاید بدلیل فقدان التهاب روی اثرات تغذیه بر بیماری مرتبط نیست. به هر حال، اکثریت بیماران با ام اس درمان های مکمل و جایگزین را جستجو می کنند (CAM)، و بویژه سعی می کنند تا عادات غذایی را تقریباً بدون مصلحت جسمی تغییر دهند (Schwarz et al., 2008; Leong et al., 2009). به نظر می رسد تا مطالعه اخیری که براساس داده هایی که توسط بیماران ام اس در پاسخ به پرسشنامه مبنی بر عادات غذایی شان فراهم شد ارتباط قابل توجه بین عادات غذایی سالم با کیفیت زندگی مربوط به سلامتی ذهنی و جسمی بهتر و سطح پایین تر از ناتوانی را حمایت کند (Hadgkiss et al., 2014). این داده ها تفکر نیاز برای کارازمایی های کنترل شده تصادفی از مداخله تغذیه ای برای افراد با ام اس را تقویت می کند. باید تایید شود که درمان های تغذیه ای باید مکمل باشند، اما نه جایگزین درمان، بخشی از رویکرد کل نگر باشند و تحت کنترل پزشک انجام شوند.

نظر به اینکه هنوز هیچ داده قابل دسترسی از کارازمایی های بالینی وجود ندارد، کار ما قصد داشته تا انتخابات غذایی براساس شناخت و اثرات تصدیق شده از فاکتور های غذایی و شیوه زندگی در سطح مولکولی را توجیه علانی کند. داده هایی که در تصویر ۲ گزارش شد بطور واضح کامل نیستند اما ممکن است در فراهم کردن راهنماها برای مداخلات تغذیه ای مفید باشند. در اصل، غذاهای پیش التهابی مسیرهای التهابی و بیوسنتزی را بالا می برند، همانطور که سمت راست و پایین تصویر ۲ نشان می دهد، درحقیقت غذای ضد التهاب متابولیسم اکسیداتیو را بالا می برد و آنابولیسم و التهاب را کاهش می دهد.

آنچه در این مقاله نشان می دهد، یافته که محدودیت کالری، ورزش، و فاکتور های غذایی ویژه، می توانند درجه پاسخ های التهابی را توسط فعالیت روی هم متابولیسم سلولی (تصویر ۲) و هم ساختار میکروب های گوارشی (تصویر ۵) تحت تاثیر قرار دهند، اظهار دارد که مداخله تغذیه ای مناسب ممکن است مسیر بیماری را بهبود بخشد و از اینرو ممکن است در بررسی بعنوان یک درمان مکمل احتمالی در ام اس بکار رود. از آنجاییکه التهاب در هر دو RRMS و PPMS وجود دارد، مشورت های تغذیه ای برای هر دو فرم بیماری بکار برده می شوند. این بویژه در مورد PPMS مهم است، برای اینکه در حال حاضر هیچ معالجه ای در دسترس نیست. برعکس، از آنجاییکه عادات غذایی خاص ممکن است تعیین کننده باشند و ممکن است حالت مزمن التهاب درجه پایین را بالا برند، یک رژیم غذایی اشتباه ممکن است بعنوان علت احتمالی کمک کننده به ریلایس ها در ام اس بررسی شود.

برداشت متفق، اکنون دانش بهتری از تاثیر احتمالی فاکتور های غذایی بر متابولیسم سلولی و میکروب های گوارشی، و بر تاثیر احتمالی شان بر بیماری داریم، اما، بطور آشکار، ما صرفاً جهت فهمیدن نقش تغذیه و میکروب های گوارشی در ام اس شروع می کنیم و کار زیادی در اصطلاح فهمیدن ماهیت تداخلات میکروب های گوارشی با سیستم ایمنی میزبان، بویژه در محل های انتهایی روده باقی می ماند.

بر این اساس، بعدتر در تحقیقات ام اس انتظار می رود نکات ذیل رعایت گردد: (a) ارزیابی ساختار میکروب های گوارشی؛ (b) سنجش نواقص در سیستم ایمنی روده ای؛ (c) روشن کردن نقش پلی فنول ها و متابولیسم ویتامین دی؛ (d) مطالعه اثر فاکتور های غذایی، گیاهان، و داروها بر AMPK, Sirtuins, PPAR، یا مستقیماً روی NF-kB. قابل توجه، برخی داروها برای درمان دیابت نوع ۲ بکار رفتند، مثل thiazolidinedione های آگونیست PPAR-g (Bernardo et al., 2009)، و متفورمین آگونیست AMPK (Nath et al., 2009) در مقایسه با فاکتور های غذایی ضد التهاب اثرات ضد التهاب دارند؛ (e) مشخص کردن تداخل التهابی بین مکمل های غذایی و داروهای ام اس؛ (f) بالا بردن نبرد جهت آموزش درباره اهمیت پیگیری یک رژیم غذایی سالم در طول درمان، برای مثال، تشویق بیماران تا فایبر یا کربوهیدرات های پیچیده را در رژیم غذایی شان به حساب آورند، تکمیل با پروبیوتیک ها، انتخاب چربی های n-3 بیش از چربی های پیش التهابی n-6، و محدود کردن وعده غذایی و مصرف چربی حیوانی. انتخاب دستورالعمل آشپزی خوب، مثل آنهایی که توسط Mollie Katzen (۲۰۱۳) توصیف شد، می تواند غذا را بیشتر مورد قبول سازد. روی هم رفته، درمان های تعدیل کننده ایمنی مرسوم ام اس تقریباً موفق بوده اند؛ به هر حال، داروهایی که می توانند محافظت کرده و مکانیسم های ترمیمی را حمایت کنند هنوز موفق نبودند. ما می توانیم تصمیم بگیریم کمک کنیم مردم با فراهم کردن راهنمای تغذیه ای و فرصت های فعالیت فیزیکی سالم بمانند. مدتیست، صرفاً پیش بینی های خوبی برای بهبود تندرستی بیماران مبتلا به ام اس وجود دارند. ما صرفاً در شروع داستان هستیم.

خلاصه

از آنجاییکه هر دو ام اس عودکننده- بهبود یابنده و ام اس پیشرونده اولیه بیماری های التهابی هستند، می توانند توسط عادات غذایی پیش التهابی یا ضد التهابی و شیوه زندگی از طریق عملش بر متابولیسم سلولی و میکروب های گوارشی تحت تاثیر باشند. مشاوره تغذیه ای به بیماران ام اس ممکن است خوبی آنان را مساعدت کند.

منابع

- ✓ Aguiar, A. S. Jr., Stragier, E., da Luz Scheffer, D., Remor, A. P., Oliveira, P. A., Prediger, R. D., . . . Lanfumey, L. (2014). Effects of exercise on mitochondrial function, neuroplasticity and anxio-depressive behavior of mice. *Neuroscience*, 271, 56–63.
- ✓ Aharoni, R. (2013). The mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and beyond. *Autoimmunity Reviews*, 12, 543–553.
- ✓ Al-Daghri, N. M., Guerini, F. R., Al-Attas, O. S., Alokail, M. S., Alkharfy, K. M., Hossam, M., . . . Clerici, M. (2014). Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity and inflammosomal activity. *PLoS ONE*, 9(7): e102141 doi:10.1371/journal.pone.0102141.
- ✓ An, B. S., Tavera-Mendoza, L. E., Dimitrov, V., Wang, X., Calderon, M. R., Wang, H. J., . . . White, J. H. (2010). Stimulation of Sirt1-regulated FoxO protein function by the ligand-bound vitamin D receptor. *Molecular and Cellular Biology*, 30, 4890–4900.
- ✓ Ascherio, A. (2013). Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 13(12 Suppl): 3–9.
- ✓ Ascherio, A., Munger, K. L., & Lucin, J. D. (2012). The initiation and prevention of multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 8, 602–612.
- ✓ Ascherio, A., Munger, K. L., White, R., Kochert, K., Simon, K. C., Polman, C. H., . . . Pohl, C. (2014). Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurology*, 71, 306–314.
- ✓ Bavarsad Shahripour, R., Harrigan, M. R., & Alexandrov, A. V. (2014). N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: Mechanisms of action and therapeutic opportunities. *Brain and Behavior*, 4, 108–122.
- ✓ Berer, K., Mues, M., Koutoulos, M., Rasbi, Z. A., Boziki, M., Johner, C., . . . Krishnamoorthy, G. (2011). Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature*, 479, 538–541.
- ✓ Bernardo, A., Bianchi, D., Magnaghi, V., & Minghetti, L. (2009). Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists promote differentiation and antioxidant defenses of oligodendrocyte progenitor cells. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 68, 797–808.
- ✓ Bhardwaj, S., Passi, S. J., & Misra, A. (2011). Overview of trans fatty acids: Biochemistry and health effects. *Diabetes and Metabolic Syndrome*, 5, 161–164.
- ✓ Boosalis, M. G. (2008). The role of selenium in chronic disease. *Nutrition in Clinical Practice*, 23, 152–160.
- ✓ Boots, A. W., Haenen, G. R., & Bast, A. (2008). Health effects of quercetin: From antioxidant to nutraceutical. *European Journal of Pharmacology*, 585, 325–337.
- ✓ Bouillon, R., Carmeliet, G., Lieben, L., Watanabe, M., Perino, A., Auwerx, J., . . . Verstuyf, A. (2014). Vitamin D and energy homeostasis: Of mice and men. *Nature Reviews Endocrinology*, 10, 79–87.
- ✓ Bravo, L. (1998). Polyphenols: Chemistry, dietary sources, metabolism and nutritional significance. *Nutrition Reviews*, 56, 317–333.

- ✓ Brown, K., DeCoffe, D., Molcan, E., & Gibson, D. L. (2012). Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients*, 4, 1095–1119.
- ✓ Burns, K. A., & Vanden Heuvel, J. P. (2007). Modulation of PPAR activity via phosphorylation. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1771, 952–960.
- ✓ Caito, S., Rajendrasozhan, S., Cook, S., Chung, S., Yao, H., Friedman, A. E., . . . Rahman, I. (2010). SIRT1 is a redox-sensitive deacetylase that is post-translationally modified by oxidants and carbonyl stress. *FASEB Journal*, 24, 3145–3159.
- ✓ Calder, P. C. (2006). n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *American Journal of Clinical Nutrition*, 83, 1505S–1519S.
- ✓ Cani, P. D., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A. M., Delzenne, N. M., . . . Burcelin, R. (2008). Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, 57, 1470–1481.
- ✓ Cani, P. D., & Delzenne, N. M. (2009). The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Current Pharmaceutical Design*, 15, 1546–1558.
- ✓ Cantorna, M. T. (2012). Vitamin D, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 523, 103–106.
- ✓ Castro, S. B., Junior, C. O., Alves, C. C., Dias, A. T., Alves, L. L., Mazzocchi, L., . . . El-Rayes, B. F. (2013). Pleiotropic effects of genistein in metabolic, inflammatory, and malignant diseases. *Nutrition Reviews*, 71, 562–572.
- ✓ Chassaing, B., & Gewirtz, A. T. (2014). Gut microbiota, low-grade inflammation, and metabolic syndrome. *Toxicologic Pathology*, 42, 49–53.
- ✓ Cheng, G., Zhang, X., Gao, D., Jiang, X., & Dong, W. (2009). Resveratrol inhibits MMP-9 expression by up-regulating PPAR alpha expression in an oxygen glucose deprivation-exposed neuron model. *Neuroscience Letters*, 451, 105–108.
- ✓ Chiellini, G., Rapposelli, S., Zhu, J., Massarelli, I., Saraceno, M., Bianucci, A. M., . . . DeLuca, H. F. (2012). Synthesis and biological activities of vitamin D-like inhibitors of CYP24 hydroxylase. *Steroids*, 77, 212–223.
- ✓ Coluccia, A., Borracchi, P., Renna, G., Giustino, A., Latronico, T., Riccio, P., . . . Carratu, M. R. (2009). Developmental omega-3 supplementation improves motor skills in juvenile-adult rats. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 27, 599–605.
- ✓ Constantinescu, C. S., & Gran, B. (2010). Multiple sclerosis: Autoimmune associations in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 6, 591–592.
- ✓ Critical views in gastroenterology & hepatology: Fecal microbiota transplantation: Where is it leading? (2014). *Gastroenterology & Hepatology (NY)*, 10, 307–309.
- ✓ Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 13, 701–712.
- ✓ Cui, G., Qin, X., Wu, L., Zhang, Y., Sheng, X., Yu, Q., . . . Zang, Y. Q. (2011). Liver X receptor (LXR) mediates negative regulation of mouse and human Th17 differentiation. *The Journal of Clinical Investigation*, 121, 658–670.
- ✓ Dam, A. N., Berg, A. M., & Farrar, F. A. (2013). Environmental influences on the onset and clinical course of Crohn's disease—Part 1: An overview of external risk factors. *Gastroenterology & Hepatology (NY)*, 9, 711–717.
- ✓ Das, S., & Das, D. K. (2007). Anti-inflammatory responses of resveratrol. *Inflammation & Allergy – Drug Targets*, 6, 168–173.
- ✓ David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., . . . Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505, 559–563.

- ✓ De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poulet, J. B., Massart, S., . . . Lionetti, P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107, 14691–14696.
- ✓ Desvergne, B., Michalik, L., & Wahli, W. (2006). Transcriptional regulation of metabolism. *Physiological Reviews*, 86, 465–514.
- ✓ Desvergne, B., & Wahli, W. (1999). Peroxisome proliferator-activated receptors: Nuclear control of metabolism. *Endocrine Reviews*, 20, 649–688.
- ✓ Dutta, R., & Trapp, B. D. (2014). Relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: Insights from pathology. *Current Opinion in Neurology*, 27, 271–278.
- ✓ Erridge, C., Attina, T., Spickett, C. M., & Webb, D. J. (2007). A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: Evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *American Journal of Clinical Nutrition*, 86, 1286–1292.
- ✓ Farinotti, M., Simi, S., Di Pietrantonj, C., McDowell, N., Brait, L., Lupo, D., . . . Filippini, G. (2007). Dietary interventions for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD004192 pub2.
- ✓ Farinotti, M., Vacchi, L., Simi, S., Di Pietrantonj, C., Brait, L., & Filippini, G. (2012). Dietary interventions for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12, CD004192. doi:10.1002/14651858.CD004192.pub3.
- ✓ Farooqui, A. A., Horrocks, L. A., & Farooqui, T. (2007). Modulation of inflammation in brain: A matter of fat. *Journal of Neurochemistry*, 101, 577–599.
- ✓ Ferná'ndez, O'., A'lvarez-Cermen'õ, J. C., Arroyo-Gonzá'lez, R., Brieva, L., Calles-Herná'ndez, M. C., Casanova-Estruch, B., . . . Montalban, X.; Post-ECTRIMS group. (2012). Review of the novelties presented at the 27th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (I). *Revista de Neurologia*, 54, 677–691.
- ✓ Fernandez, O., Martin, R., Rovira, A., Llufríu, S., Vidal-Jordana, A., Fernandez-Sanchez, V. E., . . . Montalban, X. (2014). Biomarkers in multiple sclerosis: An update for 2014. *Revista de Neurologia*, 58, 553–570.
- ✓ Florindo, M. (2014). Inflammatory cytokines and physical activity in multiple sclerosis. *ISRN Neurology*, 151–572. doi: 10.1155/ 2014/151572.
- ✓ Fragoso, Y. D., Stoney, P. N., & McCaffery, P. J. (2014). The evidence for a beneficial role of vitamin A in multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 28, 291–299.
- ✓ Friedman, M. (2007). Overview of antibacterial, antitoxin, antiviral, and antifungal activities of tea flavonoids and teas. *Molecular Nutrition & Food Research*, 51, 116–134.
- ✓ Frischer, J. M., Bramow, S., Dal-Bianco, A., Lucchinetti, C. F., Rauschka, H., Schmidbauer, M., . . . Lassmann, H. (2009). The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*, 132, 1175–1189.
- ✓ Gacias, M., & Casaccia, P. (2013). Promoting return of function in multiple sclerosis: An integrated approach. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2(4) doi: 10.1016/j.msard.2013.04.002.
- ✓ Galland, G. (2010). Diet and inflammation (invited review). *Nutrition in Clinical Practice*, 25, 634–640.
- ✓ Ghanim, H., Abuaysheh, S., Sia, C. L., Korzeniewski, K., Chaudhuri, A., Fernandez-Real, J. M., . . . Dandona, P. (2009). Increase in plasma endotoxin concentrations and the expression of Toll-like receptors and suppressor of cytokine signaling-3 in mononuclear cells following a high-fat high-carbohydrate meal: Implications for insulin resistance. *Diabetes Care*, 32, 2281–2287.

- ✓ Gilgun-Sherki, Y., Melamed, E., & Offen, D. (2004). The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: The need for effective antioxidant therapy. *Journal of Neurology*, 251, 261–268.
- ✓ Gray, E., Ginty, M., Kemp, K., Scolding, N., & Wilkins, A. (2012). The PPAR-gamma agonist pioglitazone protects cortical neurons from inflammatory mediators via improvement in peroxisomal function. *Journal of Neuroinflammation*, 9, 63.
- ✓ Gupta, S. C., Tyagi, A. K., Deshmukh-Taskar, P., Hinojosa, M., Prasad, S., & Aggarwal, B. B. (2014). Downregulation of tumor necrosis factor and other proinflammatory biomarkers by polyphenols. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 559, 91–99. doi: 10.1016/j.abb.2014.06.006.
- ✓ Hadgkiss, E. J., Jelinek, G. A., Weiland, T. J., Pereira, N. G., Marck, C. H., & van der Meer D. M. (2014). The association of diet with quality of life, disability, and relapse rate in an international sample of people with multiple sclerosis. *Nutritional Neurosciences*, PMID: 24628020.
- ✓ Harris, J. I., Hibbeln, J. R., Mackey, R. H., & Muldoon, M. F. (2004). Statin treatment alters serum n-3 and n-6 fatty acids in hypercholesterolemic patients. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 71, 263–269.
- ✓ Hedstroöm, A. K., Hillert, J., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2014). Alcohol as a modifiable lifestyle factor affecting multiple sclerosis risk. *JAMA Neurology*, 71, 300–305.
- ✓ Hedstroöm, A. K., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2012). High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Multiple Sclerosis*, 18, 1334–1336.
- ✓ Heneka, M. T., Landreth, G. E., & Hu¨ ll, M. (2007). Drug insight: Effects mediated by peroxisome proliferator-activated receptorgamma in CNS disorders. *Nature Reviews Neurology*, 3, 496–504.
- ✓ Hong, S., & Lu, Y. (2013). Omega-3 fatty acid-derived resolvins and protectins in inflammation resolution and leukocyte functions: Targeting novel lipid mediator pathways in mitigation of acute kidney injury. *Frontiers in Immunology*, 4(12) doi: 10.3389/fimmu.2013.00013.
- ✓ Hu, T., He, X. W., Jiang, J. G., & Xu, X. L. (2014). Hydroxytyrosol and its potential therapeutic effects. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62, 1449–1455.
- ✓ Ingram, G., Loveless, S., Howell, O. W., Hakobyan, S., Dancy, B., Harris, C. L., . . . Morgan, B. P. (2014). Complement activation in multiple sclerosis plaques: An immunohistochemical analysis. *Acta Neuropathologica Communications*, 2, 53.
- ✓ Issazadeh-Navikas, S., Teimer, R., & Bockermann, R. (2012). Influence of dietary components on regulatory T cells. *Molecular Medicine*, 18, 95–110.
- ✓ Jafari, N., & Hintzen, R. Q. (2011). The association between cigarette smoking and multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 311, 78–85.
- ✓ Joosen, A. M., Lecommandeur, E., Kuhnle, G. G., Aspinall, S. M., Kap, L., & Rodwell, S. A. (2010). Effect of dietary meat and fish on endogenous nitrosation, inflammation and genotoxicity of faecal water. *Mutagenesis*, 25, 243–247.
- ✓ Katzen, M. (2013). *The heart of the plate: Vegetarian recipes for a new generation* Boston, NY: Houghton Mifflin Harcourt Publ. Co, pp. 1–456.
- ✓ Kleinewietfeld, M., Manzel, A., Titze, J., Kvakana, H., Yosef, N., Linker, R. A., . . . Hafler, D. A. (2013). Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature*, 496, 518–522.
- ✓ Ko´sá, J. P., Horváth, P., Wolfing, J., Kovács, D., Balla, B., Mátyus, P., . . . Lakatos, P. (2013). CYP24A1 inhibition facilitates the anti-tumor effect of vitamin D3 on colorectal cancer cells. *World Journal of Gastroenterology*, 19, 2621–2628.

- ✓ Krishnan, A. V., & Feldman, D. (2010). Molecular pathways mediating the anti-inflammatory effects of calcitriol: Implications for prostate cancer chemoprevention and treatment. *Endocrine-Related Cancer*, 17, R19–R38.
- ✓ Krumbholz, M., Derfuss, T., Hohlfeld, R., & Meinl, E. (2012). B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy. *Nature Reviews Neurology*, 8, 613–623.
- ✓ Kutzelnigg, A., & Lassmann, H. (2014). Pathology of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases. *Handbook of Clinical Neurology*, 122, 15–58.
- ✓ Lassmann, H. (2013). Relapsing-remitting and primary progressive MS have the same cause(s)—The neuropathologist's view. *Multiple Sclerosis*, 19, 266–267.
- ✓ Latronico, T., Brana, M. T., Merra, E., Fasano, A., Di Bari, G., Casalino, E., . . . Liuzzi, G. M. (2013). Impact of manganese neurotoxicity on MMP-9 production and superoxide dismutase activity in rat primary astrocytes. Effect of resveratrol and therapeutical implications for the treatment of CNS diseases. *Toxicological Sciences*, 135, 218–228.
- ✓ Lee, S., & Kwak, H. B. (2014). Effects of interventions on adiponectin and adiponectin receptors. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 10, 60–68.
- ✓ Leong, EM, Semple, SJ, Angley, M, Siebert, W, Petkov, J, & McKinnon, RA (2009). Complementary and alternative medicines and dietary interventions in multiple sclerosis: What is being used in South Australia and why? *Complementary Therapies in Medicine*, 17, 216–223.
- ✓ Liu, H., Ren, J., Chen, H., Huang, Y., Li, H., Zhang, Z., . . . Wang, J. (2014). Resveratrol protects against cigarette smoke-induced oxidative damage and pulmonary inflammation. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 28(10): 465–471.
- ✓ Liuzzi, G. M., Latronico, T., Brana, M. T., Gramegna, P., Coniglio, M. G., Rossano, R., . . . Riccio, P. (2011). Structure-dependent inhibition of gelatinases by dietary antioxidants in rat astrocytes and sera of multiple sclerosis patients. *Neurochemical Research*, 36, 518–527.
- ✓ Liuzzi, G. M., Latronico, T., Fasano, A., Carlone, G., & Riccio, P. (2004). Interferon-beta inhibits the expression of metalloproteinases in rat glial cell cultures: Implications for multiple sclerosis pathogenesis and treatment. *Multiple Sclerosis*, 10, 290–297.
- ✓ Liuzzi, G. M., Latronico, T., Rossano, R., Viggiani, S., Fasano, A., & Riccio, P. (2007). Inhibitory effect of polyunsaturated fatty acids on MMP-9 release from microglial cells-implications for complementary multiple sclerosis treatment. *Neurochemical Research*, 32(12): 2184–2193.
- ✓ Liuzzi, G. M., Trojano, M., Fanelli, M., Avolio, C., Fasano, A., Livrea, P., . . . Riccio, P. (2002). Intrathecal synthesis of matrix metalloproteinase-9 in patients with multiple sclerosis. Implication for pathogenesis. *Multiple Sclerosis*, 8, 222–228.
- ✓ Loleit, V., Biberacher, V., & Hemmer, B. (2014). Current and future therapies targeting the immune system in multiple sclerosis. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 15(3): 276–296.
- ✓ Lozupone, C. A., Stombaugh, J. I., Gordon, J. I., Jansson, J. K., & Knight, R. (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 489, 220–230.
- ✓ Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., . . . Polman, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*, 83, 278–286. 28.

- ✓ Manouchehrinia, A., Tench, C. R., Maxted, J., Bibani, R. H., Britton, J., & Constantinescu, C. S. (2013). Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study. *Brain*, 136, 2298–2304.
- ✓ Margioris, A. N. (2009). Fatty acids and postprandial inflammation. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 12, 129–137.
- ✓ Massa, J., O'Reilly, E. J., Munger, K. L., & Ascherio, A. (2013). Caffeine and alcohol intakes have no association with risk of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 19, 53–58.
- ✓ Mastronardi, F. G., Min, W., Wang, H., Winer, S., Dosch, M., Boggs, J. M., . . . Moscarello, M. A. (2004). Attenuation of experimental autoimmune encephalomyelitis and nonimmune demyelination by IFN-beta plus vitamin B12: Treatment to modify notch-1/sonic hedgehog balance. *The Journal of Immunology*, 172, 6418–6426.
- ✓ Maynard, C. L., Elson, C. O., Hatton, R. D., & Weaver, C. T. (2012). Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature*, 489, 231–241.
- ✓ McFarland, H. F., & Martin, R. (2007). Multiple sclerosis: A complicated picture of autoimmunity. *Nature Immunology*, 8, 913–919.
- ✓ McLeod, J. G., Hammond, S. R., & Kurtzke, J. F. (2011). Migration and multiple sclerosis in immigrants to Australia from United Kingdom and Ireland: A reassessment. I. Risk of MS by age at immigration. *Journal of Neurology*, 258, 1140–1149.
- ✓ Mehta, L. R., Dworkin, R. H., & Schwid, S. R. (2009). Polyunsaturated fatty acids and their potential therapeutic role in multiple sclerosis. *Nature Clinical Practice Neurology*, 5, 82–92.
- ✓ Min, Y. D., Choi, C. H., Bark, H., Son, H. Y., Park, H. H., Lee, S., . . . Kim, S. H. (2007). Quercetin inhibits expression of inflammatory cytokines through attenuation of NF-kappaB and p38 MAPK in HMC-1 human mast cell line. *Inflammation Research*, 56, 210–215.
- ✓ Mitro, N., Mak, P. A., Vargas, L., Godio, C., Hampton, E., Molteni, V., . . . Saez, E. (2007). The nuclear receptor LXR is a glucose sensor. *Nature*, 445, 219–223.
- ✓ Montonen, J., Boeing, H., Fritsche, A., Schleicher, E., Joost, H. G., Schulze, M. B., . . . Pischon, T. (2013). Consumption of red meat and whole-grain bread in relation to biomarkers of obesity, inflammation, glucose metabolism and oxidative stress. *European Journal of Nutrition*, 52, 337–345.
- ✓ Moschen, A. R., Wieser, V., & Tilg, H. (2012). Dietary factors: Major regulators of the gut's microbiota. *Gut and Liver*, 6, 411–416.
- ✓ Munger, K. L. (2013). Childhood obesity is a risk factor for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 19, 1800.
- ✓ Narkar, V. A., Downes, M., Yu, R. T., Emblar, E., Wang, Y. X., Banayo, E., . . . Evans, R. M. (2008). AMPK and PPAR-delta agonists are exercise mimetics. *Cell*, 134, 405–415.
- ✓ Nath, N., Khan, M., Paintlia, M. K., Hoda, M. N., & Giri, S. (2009). Metformin attenuated the autoimmune disease of the central nervous system in animal models of multiple sclerosis. *The Journal of Immunology*, 182, 8005–8014.
- ✓ Nelissen, K., Mulder, M., Smets, I., Timmermans, S., Smeets, K., Ameloot, M., . . . Hendriks, J. J. (2012). Liver X receptors regulate cholesterol homeostasis in oligodendrocytes. *Journal of Neuroscience Research*, 90, 60–71.
- ✓ Nordvik, I., Myhr, K. M., Nyland, H., & Bjerve, K. S. (2000). Effect of dietary advice and n-3 supplementation in newly diagnosed MS patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, 102, 143–149.

- ✓ Okada, Y., Tsuzuki, Y., Ueda, T., Hozumi, H., Sato, S., Hokari, R., . . . Miura, S. (2013). Trans fatty acids in diets act as a precipitating factor for gut inflammation? *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 28, 29–32.
- ✓ Padler-Karavani, V., Yu, H., Cao, H., Chokhawala, H., Karp, F., Varki, N., . . . Varki, A. (2008). Diversity in specificity, abundance, and composition of anti-Neu5Gc antibodies in normal humans: Potential implications for disease. *Glycobiology*, 18, 818–830.
- ✓ Panda, S., Guarner, F., & Manichanh, C. (2014). Structure and functions of the gut microbiome. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders – Drug Targets*, PMID: 25022563.
- ✓ Penberthy, W. T., & Tsunoda, I. (2009). The importance of NAD in multiple sclerosis. *Current Pharmaceutical Design*, 15, 64–99.
- ✓ Pe´rez, E., Bourguet, W., Gronemeyer, H., & de Lera, A. R. (2012). Modulation of RXR function through ligand design. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1821, 57–69.
- ✓ Petriz, B. A., Castro, A. P., Almeida, J. A., Gomes, C. P., Fernandes, G. R., Kruger, R. H., . . . Franco, O. L. (2014). Exercise induction of gut microbiota modifications in obese, non-obese and hypertensive rats. *BMC Genomics*, 15, 511.
- ✓ Piccio, L., Cantoni, C., Henderson, J. G., Hawiger, D., Ramsbottom, M., Mikesell, R., . . . Cross, A. H. (2013). Lack of adiponectin leads to increased lymphocyte activation and increased disease severity in a mouse model of multiple sclerosis. *European Journal of Immunology*, 43, 2089–2100.
- ✓ Piccio, L., Stark, J. L., & Cross, A. H. (2008). Chronic calorie restriction attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Leukocyte Biology*, 84, 940–948.
- ✓ Pierrot-Deseilligny, C. (2009). Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 256, 1468–1479.
- ✓ Polidoro, L., Properzi, G., Marampon, F., Gravina, G. L., Festuccia, C., Di Cesare, E., . . . Ferri, C. (2013). Vitamin D protects human endothelial cells from H₂O₂ oxidant injury through the Mek/ Erk-Sirt1 axis activation. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 6, 221–231.
- ✓ Prasad, S., Tyagi, A. K., & Aggarwal, B. B. (2014). Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: The golden pigment from golden spice. *Cancer Research and Treatment*, 46, 2–18.
- ✓ Rao, A. V., & Rao, L. G. (2007). Carotenoids and human health. *Pharmacological Research*, 55, 207–216.
- ✓ Reed, J. L., De Souza, M. J., & Williams, N. I. (2010). Effects of exercise combined with caloric restriction on inflammatory cytokines. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 35, 573–582.
- ✓ Reichelt, K. L., & Jensen, D. (2004). IgA antibodies against gliadin and gluten in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 110, 239–241.
- ✓ Riccio, P. (2004). The proteins of the milk fat globule membrane in the balance. *Trends in Food Science and Technology*, 15, 458–461.
- ✓ Riccio, P. (2011). The molecular basis of nutritional intervention in multiple sclerosis: A narrative review. *Complementary Therapies in Medicine*, 19, 228–237.
- ✓ Riccio, P., & Rossano, R. (2013). The role of nutrition in multiple sclerosis: A story yet to be written. *Revista Espan˜ola de Esclerosis Mu´ltiple*, 5, 24–37.
- ✓ Riccio, P., Rossano, R., & Liuzzi, G. M. (2011). May diet and dietary supplements improve the wellness of multiple sclerosis patients? A molecular approach. *Autoimmune Disorders*, 2010, 249842.

- ✓ Rice, C. M., Sun, M., Kemp, K., Gray, E., Wilkins, A., & Scolding, N. J. (2012). Mitochondrial sirtuins—A new therapeutic target for repair and protection in multiple sclerosis. *European Journal of Neuroscience*, 35, 1887–1893.
- ✓ Rossano, R., Larocca, M., Riviello, L., Coniglio, M. G., Vandooren, J., Liuzzi, G. M., . . . Riccio, P. (2014). Heterogeneity of serum gelatinases MMP-2 and MMP-9 isoforms and charge variants. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 18, 242–252.
- ✓ Salinthon, S., Yadav, V., Bourdette, D. N., & Carr, D. W. (2008). Lipoic acid: A novel therapeutic approach for multiple sclerosis and other chronic inflammatory diseases of the CNS. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders – Drug Targets*, 8, 132–142.
- ✓ Sato, F., Martinez, N. E., Shahid, M., Rose, J. W., Carlson, N. G., & Tsunoda, I. (2013). Resveratrol exacerbates both autoimmune and viral models of multiple sclerosis. *American Journal of Pathology*, 183, 1390–1396.
- ✓ Schmitz, G., & Ecker, J. (2008). The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Progress in Lipid Research*, 47, 147–155.
- ✓ Schnegg, C. I., & Robbins, M. E. (2011). Neuroprotective mechanisms of PPARδ: Modulation of oxidative stress and inflammatory processes. *PPAR Research*, 2011, 373560.
- ✓ Schuster, I. (2011). Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1814, 186–199.
- ✓ Schwarz, S., Knorr, C., Geiger, H., & Flachenecker, P. (2008). Complementary and alternative medicine for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 14, 1113–1119.
- ✓ Schwingshackl, L., & Hoffmann, G. (2014). Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: A systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*, 24, 929–939.
- ✓ Serhan, C. N., & Chiang, N. (2013). Resolution phase lipid mediators of inflammation: Agonists of resolution. *Current Opinion in Pharmacology*, 13, 632–640.
- ✓ Seyfried, T. N., Flores, R. E., Poff, A. M., & D'Agostino, D. P. (2014). Cancer as a metabolic disease: Implications for novel therapeutics. *Carcinogenesis*, 235, 515–527.
- ✓ Shakibaei, M., Harikumar, K. B., & Aggarwal, B. B. (2009). Resveratrol addiction: To die or not to die. *Molecular Nutrition & Food Research*, 53, 115–128.
- ✓ Shinto, L., Marracci, G., Baldauf-Wagner, S., Strehlow, A., Yadav, V., Stuber, L., . . . Bourdette, D. (2009). Omega-3 fatty acid supplementation decreases matrix metalloproteinase-9 production in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 80, 131–136.
- ✓ Sie, C., Korn, T., & Mitsdoerffer, M. (2014). Th17 cells in central nervous system autoimmunity. *Experimental Neurology*, 262PA, 18–27. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.03.009.
- ✓ Smits, L. P., Bouter, K. E., de Vos, W. M., Borody, T. J., & Nieuwdorp, M. (2013). Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology*, 145, 946–953.
- ✓ Smolders, J., Damoiseaux, J., Menheere, P., & Hupperts, R. (2008). Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *Journal of Neuroimmunology*, 194, 7–17.
- ✓ Steinberg, G. R., & Kemp, B. E. (2009). AMPK in health and disease. *Physiological Reviews*, 89, 1025–1078.

- ✓ Stenson, W. F. (2014). The universe of arachidonic acid metabolites in inflammatory bowel disease: Can we tell the good from the bad? *Current Opinion in Gastroenterology*, 30, 347–351.
- ✓ Sternberg, Z., Chadha, K., Lieberman, A., Hojnacki, D., Drake, A., Zamboni, P., . . . Munschauer, F. (2008). Quercetin and interferon-beta modulate immune response(s) in peripheral blood mononuclear cells isolated from multiple sclerosis patients. *Journal of Neuroimmunology*, 205, 142–147.
- ✓ Su, K. G., Banker, G., Bourdette, D., & Forte, M. (2009). Axonal degeneration in multiple sclerosis: The mitochondrial hypothesis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 9, 411–417.
- ✓ Swank, R. L., & Goodwin, J. W. (2003). Review of MS patient survival on a Swank low saturated fat diet. *Nutrition*, 19, 161–165.
- ✓ Swanson, R. M., Gavin, M. A., Escobar, S. S., Rottman, J. B., Lipsky, B. P., Dube, S., . . . Viney, J. L. (2013). Butyrophilinlike 2 modulates B7 costimulation to induce Foxp3 expression and regulatory T cell development in mature T cells. *The Journal of Immunology*, 190, 2027–2035.
- ✓ Tilg, H., Moschen, A. R., & Kaser, A. (2009). Obesity and the microbiota. *Gastroenterology*, 136, 1476–1483. Tremaroli, V., & Bäckhed, F. (2012). Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 489, 242–249.
- ✓ Veldhoen, M., Hirota, K., Westendorf, A. M., Buer, J., Dumoutier, L., Renauld, J. C., . . . Stockinger, B. (2008). The aryl hydrocarbon receptor links TH17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins. *Nature*, 453, 106–109.
- ✓ Venkatesan, A., & Johnson, R. T. (2014). Infections and multiple sclerosis. *Handbook of Clinical Neurology*, 122, 151–171.
- ✓ Visioli, F., De La Lastra, C. A., Andres-Lacueva, C., Aviram, M., Calhau, C., Cassano, A., . . . Edeas, M. (2011). Polyphenols and human health: A prospectus. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 51, 524–546.
- ✓ Wang, Y., & Kasper, L. H. (2014). The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, 38, 1–12. doi: 10.1016/j.bbi.2013.12.015.
- ✓ Wang, S., Moustaid-Moussa, N., Chen, L., Mo, H., Shastri, A., Su, R., . . . Shen, C. L. (2014). Novel insights of dietary polyphenols and obesity. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 25(1): 1–18. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.09.001.
- ✓ Weiland, T. J., Hadgkiss, E. J., Jelinek, G. A., Pereira, N. G., Marck, C. H., & van der Meer, D. M. (2014). The association of alcohol consumption and smoking with quality of life, disability and disease activity in an international sample of people with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 336, 211–219.
- ✓ Weinstock-Guttman, B., Baier, M., Park, Y., Feichter, J., Lee-Kwen, P., Gallagher, E., . . . Rudick, R. (2005). Low fat dietary intervention with omega-3 fatty acid supplementation in multiple sclerosis patients. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 73, 397–404.
- ✓ World Health Organization & Multiple Sclerosis International Federation Atlas. Multiple sclerosis resources in the world 2008. Geneva: World Health Organization. Retrieved from http://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf.
- ✓ World Health Organization Global recommendations on physical activity for health. Geneva, Switzerland: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data ,2010.
- ✓ Williams, R., Buchheit, C. L., Berman, N. E., & LeVine, S. M. (2012). Pathogenic implications of iron accumulation in multiple sclerosis. *Journal of Neurochemistry*, 120, 7–25.

- ✓ Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y. Y., Keilbaugh, S. A., . . . Lewis, J. D. (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 334, 105–108.
- ✓ Wu, C., Yosef, N., Thalhamer, T., Zhu, C., Xiao, S., Kishi, Y., . . . Kuchroo, V. K. (2013). Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature*, 496, 513–517.
- ✓ Xu, X., So, J. S., Park, J. G., & Lee, A. H. (2013). Transcriptional control of hepatic lipid metabolism by SREBP and ChREBP. *Seminars in Liver Disease*, 33, 301–311.
- ✓ Xu, Z. Z., Zhang, L., Liu, T., Park, J. Y., Berta, T., Yang, R., . . . Ji, R. R. (2010). Resolvins RvE1 and RvD1 attenuate inflammatory pain via central and peripheral actions. *Nature Medicine*, 16, 592–597.
- ✓ Yan, J., & Greer, J. M. (2008). NF-kappa B, a potential therapeutic target for the treatment of multiple sclerosis. *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets*, 7, 536–557.
- ✓ Yanai, R., Mulki, L., Hasegawa, E., Takeuchi, K., Sweigard, H., Suzuki, J., . . . Connor, K. M. (2014). Cytochrome P450-generated metabolites derived from ω -3 fatty acids attenuate neovascularization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111, 9603–9608.
- ✓ Yasari, S., Wang, D., Prud'homme, D., Jankowski, M., Gutkowska, J., & Lavoie, J. M. (2009). Exercise training decreases plasma leptin levels and the expression of hepatic leptin receptor-a, -b, and -c in rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 324, 13–20.
- ✓ Yin, K., & Agrawal, D. K. (2014). Vitamin D and inflammatory diseases. *Journal of Inflammation Research*, 7, 69–87.
- ✓ Yokote, H., Miyake, S., Croxford, J. L., Oki, S., Mizusawa, H., & Yamamura, T. (2008). NKT cell-dependent amelioration of a mouse model of multiple sclerosis by altering gut flora. *American Journal of Pathology*, 173, 1714–1723.
- ✓ You, M., Liang, X., Ajmo, J. M., & Ness, G. C. (2008). Involvement of mammalian sirtuin 1 in the action of ethanol in the liver. *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*, 294, G892–G898.
- ✓ Zanella, S. G., & Roberti di Sarsina, P. (2013). Personalization of multiple sclerosis treatments: Using the chelation therapy approach. *Explore (NY)*, 9, 244–248.
- ✓ Zhang, S. M., Herná'n, M. A., Olek, M. J., Spiegelman, D., Willett, W. C., & Ascherio, A. (2001). Intakes of carotenoids, vitamin C, and vitamin E and MS risk among two large cohorts of women. *Neurology*, 57, 75–80.
- ✓ Zhang, F., Wang, S., Gan, L., Vosler, P. S., Gao, Y., Zigmond, M. J., . . . Chen, J. (2011). Protective effects and mechanisms of sirtuins in the nervous system. *Progress in Neurobiology*, 95, 373–395.
- ✓ Zhang-Gandhi, C. X., & Drew, P. D. (2007). Liver X receptor and retinoid X receptor agonists inhibit inflammatory responses of microglia and astrocytes. *Journal of Neuroimmunology*, 183, 50–59.
- ✓ Zhao, S., Li, R., Li, Y., Chen, W., Zhang, Y., & Chen, G. (2012). Roles of vitamin A status and retinoids in glucose and fatty acid metabolism. *Biochemistry and Cell Biology*, 90, 142–152.
- ✓ Zhou, X., Yuan, L., Zhao, X., Hou, C., Ma, W., Yu, H., . . . Xiao, R. (2014). Genistein antagonizes inflammatory damage induced by β -amyloid peptide in microglia through TLR4 and NF-kB. *Nutrition*, 30, 90–95.