



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **EFFECTOS DEL ESTADO NUTRICIONAL EN LA ENFERMEDAD DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2016

**Autor:** Irene Ródenas Esteve

**Modalidad:** Revisión sistemática

**Tutor/es:** Dr. Javier Sanz Valero

## Índice

Resumen.....	3
Antecedentes .....	4
Objetivos .....	5
Material y Método.....	6
Diseño.....	6
Fuente de obtención de datos.....	6
Tratamiento de la información.....	6
Selección de los artículos.....	7
Resultados .....	9
Discusión.....	23
Conclusiones.....	28
Bibliografía .....	29

## **Resumen**

**Objetivo:** Revisar la literatura científica existente sobre los efectos del estado nutricional en la esclerosis múltiple.

**Método:** Revisión sistemática de la literatura científica recogida en las bases de datos MEDLINE (PubMed), Scopus, Cochrane Library y Web of Science, hasta abril de 2016. Los términos utilizados, como descriptores y texto libre, fueron: "Multiple Sclerosis" y "Nutritional Status". La calidad de los artículos se evaluó mediante el cuestionario STROBE. Se completó la búsqueda con la consulta a expertos y la revisión de la bibliografía de los artículos seleccionados.

**Resultado:** De las 160 referencias recuperadas, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron para la revisión 29 artículos. La gran mayoría de los estudios determinaron los niveles de vitamina D. Otros centraron su búsqueda en averiguar qué déficits de nutrientes podrían estar relacionados con el desarrollo de la Esclerosis Múltiple.

**Conclusiones:** La vitamina D puede influir en la mejora de la Esclerosis Múltiple. La luz solar y la actividad física serían factores importantes, junto al estado nutricional, en el curso de dicha enfermedad. Sería necesaria la generación de nuevos trabajos específicos que profundizaran en el tema para averiguar más acerca de la relación existente entre el estado nutricional y la Esclerosis Múltiple.

**Palabras clave:** Esclerosis Múltiple; Estado nutricional; Revisión sistemática; Vitamina D; 25 hidroxivitamina D.

## Antecedentes

Entre las enfermedades más comunes del sistema nervioso central (SNC) se encuentra la esclerosis múltiple (EM), la cual afecta en torno a dos millones de personas en todo el mundo<sup>1</sup>, siendo además la enfermedad neurológica degenerativa más común en adultos jóvenes<sup>2</sup> y con mayor prevalencia en mujeres<sup>3</sup>.

La EM puede presentarse de diversas formas, según las manifestaciones clínicas y el pronóstico de la enfermedad, pudiendo ser remitente-recurrente (forma más común), progresiva primaria o progresiva secundaria<sup>4</sup>.

A pesar de que el origen de la EM es aún desconocido, en esta patología se ven implicados un conjunto de procesos inflamatorios e inmunológicos crónicos que provocan una desmielinización y con ello el daño axonal<sup>5</sup>. Swui-Ling y colaboradores<sup>4</sup>, sugieren que su desarrollo es debido a factores genéticos, ambientales, nutricionales e inmunológicos.

Si bien es imprescindible una correcta alimentación en cualquier enfermedad, no es hasta el año 1950 que el neurólogo Swank establece una relación entre la dieta y la EM<sup>6</sup>. A pesar de ello, aún a día de hoy, el tratamiento de la EM no incluye la combinación de fármacos con recomendaciones dietéticas o cambios en el estilo de vida. Ello puede ser debido a la falta de información<sup>7</sup>.

## **Objetivos**

En consecuencia, el objetivo del presente estudio consiste en revisar la literatura científica existente sobre los efectos del estado nutricional en la esclerosis múltiple.



## **Material y método**

### **Diseño**

Estudio descriptivo transversal de los documentos recuperados en la revisión bibliográfica mediante técnica sistemática.

### **Fuente de obtención de datos**

Todos los datos utilizados se obtuvieron de la consulta directa y acceso, vía Internet, a la literatura científica indizada en las siguientes bases de datos:

- Medlars Online International Literature (MEDLINE), via PubMed.
- The Cochrane Library.
- Scopus.
- Web of Science, Institute for Scientific Information (ISI).

### **Tratamiento de la información**

Se estudiaron los artículos publicados en cualquier país, por cualquier institución o investigador individual y en cualquier idioma, publicados desde el inicio de la indización de cada una de las fuentes primarias.

Del estudio del Thesaurus, *Medical Subject Headings* (MeSH), desarrollado por la *U.S. National Library of Medicine* se consideró adecuado el uso de los términos Múltiple esclerosis "*Multiple Sclerosis*" y Estado nutricional "*Nutritional Status*", tanto como Descriptores como 'terminos de búsqueda' en los campos de título y resumen. No se han utilizado ni calificadores de materia (*Subheadings*), ni *Entry Term*.

Las ecuaciones de búsqueda se desarrollaron para su empleo en la base de datos MEDLINE, vía PubMed, mediante la utilización de los conectores booleanos:

("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis"[Title/Abstract] OR "Disseminated Sclerosis"[Title/Abstract] OR "Multiple Sclerosis Acute Fulminating"[Title/Abstract]) AND ("Nutritional Status"[Mesh] OR "Nutritional Status"[Title/Abstract] OR "Nutrition Status"[Title/Abstract])

Posteriormente esta ecuación fue adaptada a las otras bases de datos anteriormente mencionadas, pudiéndose reproducir, en cualquier momento, en la base de datos correspondiente.

La búsqueda se realizó desde la primera fecha disponible, de acuerdo a las características de cada base de datos, hasta abril de 2016 (momento de la última actualización).

### **Selección final de los artículos**

La elección final de los documentos se realizó según el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.

- Criterios de inclusión: Se aceptaron solo artículos originales publicados en revistas indizadas y con proceso de revisión por pares. Para recoger los artículos de máxima actualidad se decidió revisar los artículos originales a partir del año 2000, ya que ello supone, aproximadamente, el doble de la vida media, según índice de Burton Kebler, para las publicaciones en el ámbito de las ciencias de la nutrición<sup>8</sup>.
- Criterios de exclusión: Se rechazaron aquellos artículos que no aportaban una relación entre el estado nutricional y la esclerosis múltiple.

Adicionalmente, como búsqueda secundaria y para reducir los posibles sesgos de publicación, se examinó el listado bibliográfico de los artículos seleccionados en la búsqueda principal con el objeto de identificar estudios no detectados en la revisión electrónica.

Para dar por válida la inclusión de los artículos se estableció que la valoración de la concordancia (índice de Kappa) debía ser superior a 0,80<sup>9</sup>.

Para valorar la calidad de los artículos seleccionados se utilizaron las directrices para la publicación de estudios observacionales STROBE (*STrengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*) [<http://www.strobe-statement.org/>]<sup>10</sup>, que contiene un listado de 22 variables que deben describirse en la publicación de estos estudios. Para cada artículo seleccionado se asignó un punto por cada ítem presente (en caso de no ser aplicable no puntuaba). Cuando un ítem estaba compuesto por varios puntos, estos se evaluaron de forma independiente, dándole el mismo valor a cada uno de ellos y posteriormente se realizó un promedio (siendo éste el resultado final de ese ítem), de tal forma que en ningún caso se pudiera superar la puntuación de un punto por ítem.

El control de la información extraída de los estudios revisados se realizó mediante dobles tablas que permitían la detección de los errores y la corrección mediante nueva consulta de los originales.

Todos los datos relevantes de cada trabajo se resumieron en una tabla, recogiendo las siguientes variables: primer autor y año de publicación, población a estudio, intervención realizada, periodo en el que se realizó la intervención y principales hallazgos.

## Resultados

Con los criterios de búsqueda descritos se recuperaron 160 referencias, de las que tras eliminar los artículos duplicados y aplicar los criterios de inclusión y exclusión (Figura 1), fue posible recuperar a texto completo 29 artículos<sup>3,11-38</sup> (Tabla 1), procedentes de MEDLINE (n= 4; 14%), Scopus (n= 9; 31%), ISI - Web of Science (n= 1; 3%) y los listados bibliográficos de los artículos relevantes recuperados (n= 15; 52%). El acuerdo sobre la pertinencia de los estudios seleccionados fue del 100%. Al evaluar la calidad de los artículos aceptados para la revisión, mediante el cuestionario STROBE<sup>10</sup>, las puntuaciones oscilaban entre 6,5 y 15,1, con mediana igual a 11,6 (Tabla 2).

La mayoría de trabajos fueron estudios de casos y controles (14; 48%)<sup>11,14-16,18,21,23,24,28,30-33,35</sup>, sin embargo, también existen entre otros, estudios de cohortes (6; 21%)<sup>22,25,34,36-38</sup> y transversales (6; 21%)<sup>13,17,19,20,27,29</sup>.

La obsolescencia de estos artículos, medida por la mediana fue de 6 años (Índice de Burton Kebler). De los 29 artículos recuperados, 28 estaban escritos en inglés<sup>3,11-16,18-38</sup> y solo uno en castellano<sup>17</sup>.

Los años con mayor número de trabajos publicados fueron el 2013<sup>16-19</sup> y 2014<sup>12-15</sup> con 4 publicaciones cada uno (41%).

El origen de los artículos fue muy diverso; procedían de Estados Unidos<sup>20,27,32,34,36</sup> en 5 casos, Irán<sup>13,16,19,24</sup> en 4 casos, Turquía<sup>3,12,35</sup> y Noruega<sup>11,31,38</sup> en 3 casos, Suecia<sup>14,21</sup>, Países Bajos<sup>28,29</sup> y Australia<sup>25,30</sup> en 2 casos e India<sup>18</sup>, Sudáfrica<sup>33</sup>, España<sup>17</sup> y Polonia<sup>15</sup> en un caso. En cuatro artículos no se especificó el país donde se realizó el estudio<sup>22,23,26,37</sup>. En ningún trabajo se indicó el ámbito donde se desarrolló la intervención (urbano o rural).

Los artículos estudiaron un número muy heterogéneo de sujetos (desde n = 11<sup>16</sup> hasta n = 121.701<sup>22</sup>). Respecto a la distribución por sexo, se observó que primaba el sexo femenino, ya que en 4 estudios solo se incluía a mujeres<sup>22,34,36,37</sup> y en 22 la población de estas era mayor que la de hombres<sup>3,12-21,23-</sup>

<sup>26,28,29,31-33,35,38</sup>. En 3 estudios no se especificaba el sexo de la población<sup>11,27,30</sup>. La edad media observada fue de entre  $8,7 \pm 33,0$ <sup>16</sup> y  $50,52 \pm 11,67$ <sup>17</sup> años.

El periodo de intervención oscila entre 1 semana<sup>17</sup> y 20 años<sup>34</sup> y para conocer el estado nutricional se utilizaron muestras de sangre<sup>14,18-21,23-27,29,32,35</sup> o cuestionarios de frecuencia alimentaria<sup>3,12,13,15,22,31,34,36,37</sup>. En 4 casos se emplearon ambas técnicas<sup>28,30,33,38</sup>.

La intervención aplicada fue muy similar en todos los estudios, ya que el objetivo de 14 de 29 era determinar, sobre todo, los niveles de 25-hidroxivitamina D (25(OH))<sup>14,18-21,23-30,32</sup>. Otros estudios centraron su búsqueda en averiguar qué déficits de nutrientes podrían estar relacionados con el desarrollo de la EM. De hecho, 11 artículos<sup>3,12,13,15,22,31,33,34,36-38</sup> trabajaron con cuestionarios dietéticos para obtener estos datos. Akbulut et al<sup>12</sup>, Zabay et al<sup>17</sup>, y Saka et al<sup>3</sup> indagaron sobre las posibles repercusiones que pudieran tener las medidas antropométricas sobre la enfermedad. 3 estudios tuvieron en cuenta también la exposición a la luz solar para obtener sus conclusiones<sup>28,30,31</sup>.

### **Concentración de 25-hidroxivitamina D y EM**

Respecto a los resultados observados, se puede apreciar que existe una relación inversa entre los niveles de 25(OH) y la EM, es decir, un déficit de vitamina D favorece el desarrollo de la enfermedad; numerosos estudios son los que confirman estos resultados<sup>18,19,21,22,24,26-30,34</sup>. Por el contrario Røsjø et al<sup>11</sup> y Ueda et al<sup>14</sup> difieren de las conclusiones anteriores.

Según 3 estudios<sup>20,23,32</sup>, la raza o etnia son también factores desencadenantes de la enfermedad ya que los niveles de 25(OH) son mayores en la población de raza blanca que en hispanos o población de raza negra. Munger et al<sup>32</sup> sin embargo, no ha logrado encontrar dicha asociación entre la EM y pacientes hispanos o de raza negra.

Niveles adecuados de vitamina D durante el embarazo y la infancia son decisivos para el desarrollo de la enfermedad<sup>21,22,17</sup>. Mirzaei et al<sup>22</sup> destaca también la importancia del consumo de leche durante la gestación.

## **Nutrición y EM**

Akbulut et al<sup>12</sup> y Zabay et al<sup>17</sup> destacan la importancia de intervenir para conseguir una nutrición adecuada y equilibrada y así mejorar la calidad de vida de pacientes con EM.

Besler et al<sup>35</sup> habla de un estrés oxidativo en pacientes con EM que se relaciona con bajos niveles de vitaminas antioxidantes. Estos resultados son respaldados por otros 2 estudios<sup>12,15</sup> que destacan la importancia de niveles adecuados de antioxidantes. Por el contrario, Zhang et al<sup>36</sup> no encuentra relación entre el consumo elevado de carotenos, vitamina C, vitamina E, frutas y verduras y el desarrollo de la enfermedad. Entre otros resultados destacan niveles adecuados de selenio<sup>15</sup>, hierro<sup>33</sup>, ácido fólico<sup>12</sup> y vitamina B12<sup>3,12</sup> para un buen curso de la enfermedad.

Hay diversidad de opinión respecto a la relación entre la EM y el consumo de ácidos grasos saturados. En 2 estudios<sup>12,38</sup> encuentran la importancia de la ingesta de ácidos grasos esenciales con la EM y Saka et al<sup>3</sup> relaciona los valores elevados de IMC con el desarrollo de la enfermedad. Por el contrario, otros 2 estudios no encuentran dicha relación<sup>18,37</sup>.

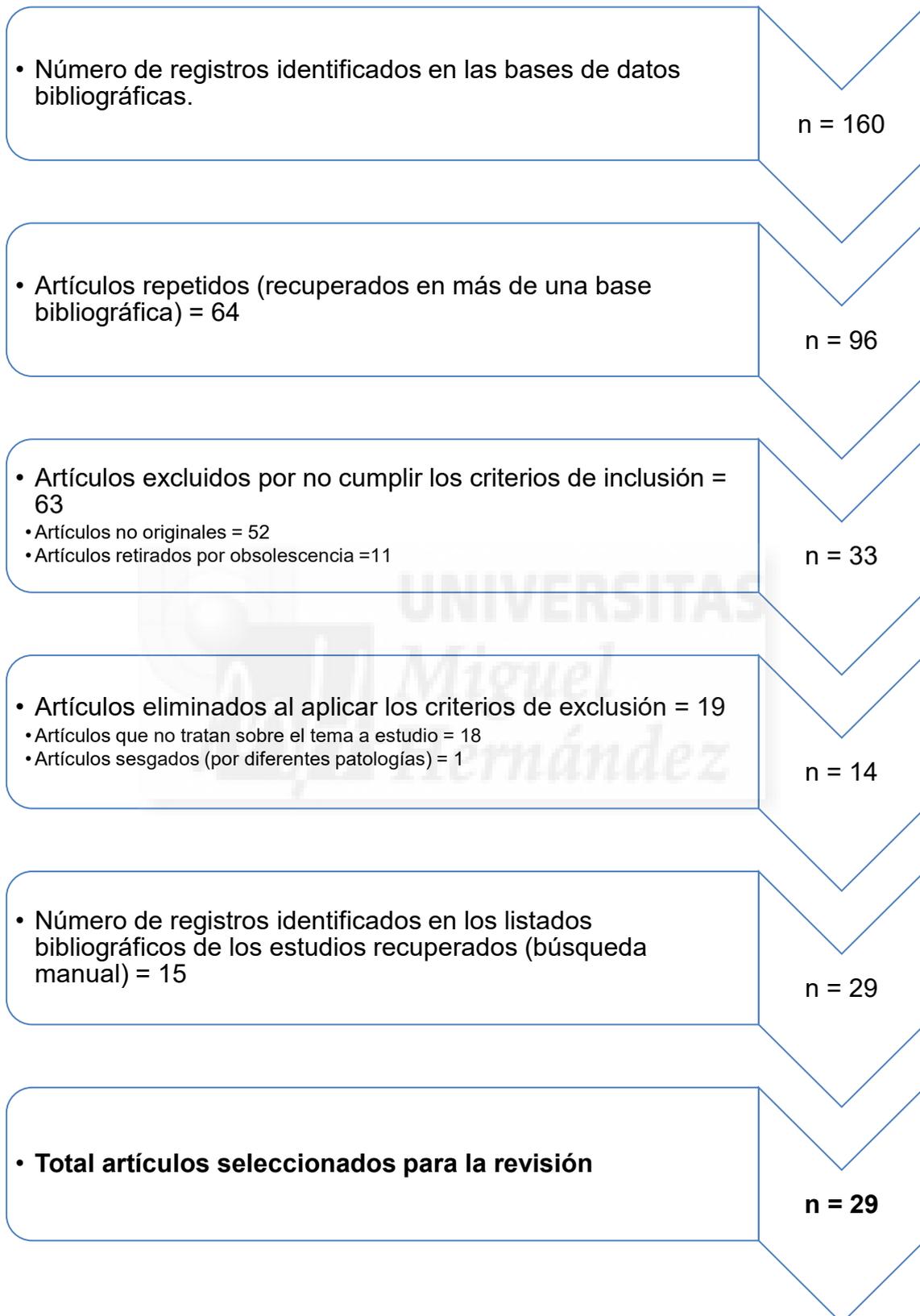
## **Clima y EM**

5 de 29 estudios relacionan los niveles de 25(OH) con la exposición a la luz solar y encuentran que estos niveles son más elevados durante los meses de verano que en invierno<sup>20,21,23,25,30</sup>.

Kampman et al<sup>31</sup> destaca la importancia de la interacción entre la dieta y el clima para reducir el riesgo de padecer EM de forma que la luz solar y el aceite de hígado de pescado tienen un efecto protector sobre la enfermedad.



**Figura 1:** Diagrama de selección de artículos incluidos en la revisión.



**Tabla 1:** Características de los 29 estudios (evaluados) sobre la Esclerosis Múltiple y el estado nutricional.

Autor	Características	Localidad	Período	Estudio	Intervención	Principales hallazgos
Røsjø et al; 2015 <sup>11</sup>	N: 92 pacientes con EM más controles Sexo: no consta Rango edad: 18-55 años.	Noruega	24 meses	Casos y controles	Administración aleatorizada de omega-3 y placebo para seguimiento y posterior examen de relación entre vitamina D e interferon-β1a a través de la actividad de resonancia magnética y de imagen (MRI).	Los niveles de vitamina D no tienen gran influencia en los efectos del tratamiento con interferón-β1a.
Akbulut et al; 2014 <sup>12</sup>	N: 63 pacientes EM Sexo: H22/M41 Edad media F: 35,1 ± 8,90 Edad media M: 34,6 ± 8,19	Ankara, Turquía	4 meses	Descriptivo	Determinación de las medidas antropométricas y evaluación a través de un cuestionario de frecuencia de alimentos.	Una nutrición adecuada y equilibrada es importante para mejorar la calidad de vida de pacientes con EM. El objetivo es aumentar los niveles plasmáticos de ácidos grasos esenciales, antioxidantes, ácido fólico y vitamina B12.
Bitarafan et al; 2014 <sup>13</sup>	N: 101 pacientes EM Sexo: H25/M76 Rango edad: 20-40 años Edad media F: 31.82 ± 5.96 Edad media M: 30.24 ± 7.37	Tehran, Irán	2 años	Transversal	Cumplimentación durante 3 días de un registro dietético de 24 horas.	Reconocer y corregir la baja ingesta de nutrientes en los pacientes con EM, con especial consideración en el ácido fólico, magnesio y vitamina D puede mejorar el síndrome de fatiga en pacientes con EM.

Ueda et al; 2014 <sup>14</sup>	N: 459 pacientes EM Sexo: H110/M349 Edad media: no consta  N: 663 controles Sexo: H164/M499 Edad media: no consta	Suecia	No consta	Casos y controles	Medición de los niveles de vitamina D en muestras de sangre neonatales almacenadas y en la ingesta diaria de productos que la contengan.	No se encontró asociación entre los niveles de 25-hidroxivitamina D (25(OH)) neonatales y el riesgo de EM
Socha et al; 2014 <sup>15</sup>	N:101 pacientes EM Sexo: H37/M64 Rango edad: 18-58 años Edad media: 40.86± 10,2  N:63 controles Sexo: H20/M43 Rango edad: 19-65 años Edad media: 41,12± 14,1	Bialystok, Polonia	No consta	Casos y controles	Cuestionario de frecuencia de alimentos.	La concentración de selenio (Se), actividad glutatión peroxidasa (GSH-Px) y el estado total de antioxidantes fueron más bajos en pacientes con EM que en el grupo control. Buenos hábitos alimentarios tienen una significativa influencia sobre el estado del Se.
Naghashpour et al; 2013 <sup>16</sup>	N: 11 pacientes EM con riboflavina. Sexo: H3/M8 Edad media: 8,7 ± 33.0  N: 18 pacientes EM con placebo. Sexo: H8/M10 Edad media: 10,6 ± 30,6	Ahvaz, Irán	6 meses	Casos y controles	Administración de forma aleatoria de suplementos de riboflavina y placebo a pacientes con EM.	Los suplementos de riboflavina dan lugar a una reducción no significativa en la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) en comparación con el placebo. Esta diferencia no está asociada con los niveles de homocisteína.
Zabay et al; 2013 <sup>17</sup>	N total: 142 pacientes EM Sexo: H29,6%/M70,4% Edad media: 50,52 ± 11,67	Barcelona, Lleida y Reus, España	1 semana	Observacional, transversal y descriptivo	Recolección de datos a través de la historia clínica del paciente y de una exploración específica con datos demográficos y clínicos.	La desnutrición es un problema importante en la población y se debe trabajar más para intervenir en situaciones de riesgo o en estados nutricionales alterados. Múltiples factores contribuyen a la desnutrición en la EM y estos deberían valorarse

Pandit et al; 2013 <sup>18</sup>	N:110 pacientes EM Sexo: H20%/M80% Edad media: 35,4 ± 9,6  N: 108 controles Sexo: H21%/M79% Edad media: 36,1 ± 10,3	Mangalore, India	No consta	Casos y controles	Determinación de niveles de 25-hidroxitamina D (25(OH)) y del índice de masa corporal (IMC).	en un futuro.  Niveles altos de 25(OH) están asociados a un menor riesgo de EM. No se observa relación entre EM y obesidad.
Ashtari et al; 2013 <sup>19</sup>	N:200 pacientes EM Sexo: H46/M154 Rango edad: 18-50 años	Isfahan, Irán	7 meses	Transversal	Medida de la depresión y fatiga mediante el Inventario de Depresión de Beck para la atención primaria (BDI-II) y la escala de gravedad de la fatiga (FFS) respectivamente.  Medición de niveles de 25-hidroxitamina D (25(OH)).	Niveles bajos de vitamina D están asociados a síntomas depresivos en pacientes con EM no habiendo por el contrario correlación entre síntomas de fatiga y vitamina D.
Amezcuca et al; 2012 <sup>20</sup>	N: 80 pacientes EM blancos Sexo: H21/M59 Edad media: 46,5 años  N: 80 pacientes EM Hispanos Sexo: H33/M47 Edad media: 39,4 años	California	1 año	Transversal	Toma de muestras de sangre para determinar los niveles de 25(OH).	Los niveles de 25(OH) difieren en función de la etnia. La hipovitaminosis D persiste en pacientes Hispanos tanto en verano como en invierno mientras que en pacientes blancos los niveles son menores en invierno.

Salzer et al; 2012 <sup>21</sup>	<p>N1: 192 pacientes EM Sexo: H15/M177 Rango edad: 19-66 años N1: 384 controles Sexo: H30/M354 Rango edad: no consta</p> <p>N2: 37 madres de niños con EM Rango edad: 13-32 años N2: 185 madres de niños sanos Rango edad: no consta</p>	Suecia	9 años	Casos y controles	Tomas de muestras de sangre para medir los niveles de 25(OH)D.	Los niveles obtenidos de 25(OH) D son mayores en los meses de verano que en los de invierno asociándose niveles altos de 25(OH) D a un menor riesgo de EM. La vitamina D actúa como factor protector de la EM sobre todo en adultos jóvenes (<20 años) y durante el período final del embarazo y la infancia.
Saka et al; 2012 <sup>3</sup>	<p>N total: 37 pacientes EM Sexo: H15/M22 Rango edad :20-55 años Edad media: 33,3 ± 9,72</p>	Ankara, Turquía	3 meses	Descriptivo	Seguimiento a través de un registro dietético y un cuestionario de frecuencia de alimentos durante 3 días y determinación del índice de masa corporal (IMC).	Estado nutricional pobre (valores de vitamina D y vitamina B12 por debajo de los valores de referencia) y alto IMC en pacientes con EM.
Mirzaei et al; 2011 <sup>22</sup>	<p>N1: 121.701 Sexo: mujeres Rango edad: 30-55 años</p> <p>N2: 116.430 Sexo: mujeres Rango edad: 25-42 años</p>	No consta	No consta	Cohortes	Cumplimentación de un cuestionario semicuantitativo de frecuencia alimentaria durante el periodo de embarazo.	Una ingesta elevada de leche y vitamina D durante el embarazo reduce el riesgo de padecer EM en la descendencia.
Gelfand et al; 2011 <sup>23</sup>	<p>N: 339 pacientes afroamericanos EM Sexo: H149/F190 Edad media: 41,9 años</p> <p>N: 342 controles afroamericanos Sexo: H185/F157</p>	No consta	11 años	Casos y controles	Toma de muestras de sangre para determinar los niveles de 25(OH).	Los niveles de 25-hidroxivitamina D fueron más bajos en los afroamericanos con EM que en los controles. Esta observación puede deberse a diferencias en el clima y en la geografía.

	Edad media: 43,7 años					
Shaygannejad et al; 2010 <sup>24</sup>	N: 50 pacientes EM Sexo: H8/M42 Rango edad: 15-55 años  N: 50 controles Sexo: H8/M42 Rango edad: 15-55 años	Isfahan, Irán	1 año	Casos y controles	Toma de muestras de sangre para determinar los niveles de 25(OH).	El déficit de vitamina D es un factor desencadenante de la EM y es necesario detectar qué factores lo causan como problemas dietéticos o genéticos.
Simpson et al; 2010 <sup>25</sup>	N: 145 pacientes EM Sexo: H36/M109 Rango edad: 21-76 años	Southern Tasmania, Australia	3 años	Cohorte prospectivo longitudinal	Entrevista a pacientes sobre su estilo de vida, determinación de los niveles de 25(OH) D y registro diario durante una semana de posibles cambios en síntomas neurológicos.	Los niveles de 25(OH) D detectados fueron mayores durante el mes de verano, así, estos niveles se relacionan con una mayor densidad de mielina y con una disminución de daños por recaídas.
Smolders et al; 2009 <sup>26</sup>	N: 29 pacientes EM Sexo: H10/M19 Rango edad: 23-39 años	No consta	6 meses	Descriptivo	Determinación de la concentración de 25-hidroxivitamina D (25(OH)) y cultivo celular para valorar la actividad de las células T.	La vitamina D es un importante promotor de la regulación de las células T en la EM. Debe mantenerse un estado de la vitamina D saludable en estos pacientes.
Newhook et al; 2009 <sup>27</sup>	G1: 50 mujeres embarazadas. G2: 51 recién nacidos. G3: 48 niños. Sexo: no consta Edad media: no consta.	Terranova y Labrador, Canadá.	7 meses	Transversal	Medición de los niveles de 25-hidroxivitamina D (25(OH)).	Mujeres embarazadas, recién nacidos y niños con hipovitaminosis D pueden tener importantes consecuencias negativas para la salud.

Kragt et al; 2009 <sup>28</sup>	N: 101 pacientes EM Sexo: H32/M69 Edad media: 45,8 años  N: 107 controles Sexo: H58/M49 Edad media: 44,2 años	Ámsterdam Países bajos	6 meses	Casos y controles	Toma de muestras de sangre y cumplimentación de cuestionarios de frecuencia alimentaria y exposición al sol para medir los niveles de 25(OH) y 1,25(OH)2 D.	No se han encontrado diferencias entre los niveles en suero de 25(OH) y 1,25(OH)2 D entre el total de pacientes con EM y controles, sin embargo, niveles altos de 25(OH) están inversamente asociados con el riesgo de EM en mujeres.
Smolders et al; 2008 <sup>29</sup>	N: 267 pacientes EM Sexo: H66/M201 Edad media: no consta	Países bajos	2 años	Transversal	Toma de muestras de sangre para determinar niveles de 25(OH) D y 1,25-hidroxivitamina D (1,25(OH)2 D).	Bajos niveles de 25(OH) y 1,25(OH)2 D están asociados con una progresión de la EM siendo los suplementos de vitamina D importantes para controlarla.
Van Der Mei et al; 2007 <sup>30</sup>	N: 136 pacientes EM Sexo: No consta Media edad: 43,5 años  N: 272 controles Sexo: No consta Edad media: 43,6 años	Tasmania, Australia	No consta	Casos y controles	Medición de la concentración de 25-hidroxivitamina D (25(OH)), de la exposición solar y registro dietético de la ingesta de vitamina D.	Entre los casos de EM, el aumento de la discapacidad está fuertemente asociada con bajos niveles de 25 (OH) y con una exposición solar reducida. Se recomienda una detección activa de niveles insuficientes de vitamina D y una intervención para restaurar dichos niveles como parte del tratamiento en pacientes con EM.
Kampman et al; 2007 <sup>31</sup>	N: 152 pacientes EM Sexo: 64% mujeres Edad media: no consta  N: 402 controles Sexo: 67% mujeres Edad media: no consta	Troms y Finnmark, Noruega	No consta	Casos y controles	Cumplimentación de cuestionarios sobre la frecuencia de exposición al sol y sobre hábitos alimentarios.	La dieta y el clima interactúan para reducir el riesgo de padecer EM de forma que la luz solar y el aceite de hígado de pescado tienen efecto protector sobre la enfermedad.

Munger et al; 2006 <sup>32</sup>	<p>N: 257 pacientes EM (148 raza blanca, 77 raza negra, 32 hispanos) Sexo: H174/F83 Edad media: no consta</p> <p>N: 514 controles (296 raza blanca, 154 raza negra, 64 hispanos) Sexo: H348/F166 Edad media: no consta</p>	Estados Unidos	12 años	Casos y controles	Análisis de muestras de sangre almacenadas para determinar niveles de 25(OH).	En la raza blanca, el riesgo de padecer EM disminuye considerablemente con niveles elevados de 25(OH). En la raza negra e hispanos, cuyos niveles de 25(OH) son menores que en blancos, no se ha encontrado asociación entre la EM y los niveles de 25(OH).
van Rensburg et al; 2006 <sup>33</sup>	<p>N: 35 pacientes EM Sexo: H90%/M10% Edad media: no consta.</p> <p>N: 30 controles Sexo: H3/M27 Edad media: no consta.</p>	Provincia Occidental del Cabo, Sudáfrica	6 meses	Casos y controles	Comparación de parámetros de la sangre entre pacientes con EM y controles y seguimiento a través de un régimen nutricional: "Raphah Regimen"	Es probable influenciar el curso de la EM proporcionando los nutrientes necesarios en cantidades adecuadas para regenerar la mielina. Niveles altos de hierro suponen una edad de diagnóstico de la enfermedad más tardía.
Munger et al; 2004 <sup>34</sup>	<p>N1: 92.253 Sexo: mujeres Rango edad: 30-55 años</p> <p>N2: 95.310 Sexo: mujeres Rango edad: 25-42 años</p>	Estados Unidos	20 años 10 años	Cohortes	Cumplimentación de cuestionarios semicuantitativos de frecuencia alimentaria cada 4 años.	El total de la vitamina D obtenida está inversamente asociada al riesgo de EM. Estos niveles de vitamina D son más importantes en mujeres habitantes en lugares donde el sol en invierno es insuficiente.
Besler et al; 2002 <sup>35</sup>	<p>N: 24 pacientes EM Sexo: H16/M8 Edad media: 35,0 ± 7,3</p> <p>N: 24 controles Sexo: H16/M8 Edad media: 36,8 ± 4,1</p>	Ankara, Turquía	No consta	Casos y controles	Tomas de muestras de sangre para medir los niveles de vitaminas antioxidantes: alfa tocoferol, beta-carotenos, retinol y ácido ascórbico.	Hay un estrés oxidativo en pacientes con EM que se relaciona con bajos niveles de vitaminas antioxidantes. Estas vitaminas tienen un papel importante en el control de los efectos que producen las especies reactivas de

Zhang et al; 2001 <sup>36</sup>	N1: 81.683 Sexo: mujeres Rango edad: 38-63 años  N2: 95.056 Sexo: mujeres Rango edad: 27-44 años	Boston, Massachusetts	12 años  6 años	Cohortes	Cumplimentación de cuestionarios semicuantitativos de frecuencia alimentaria para determinar niveles de vitamina A, C y E.	oxígeno.  No hay evidencia de que el consumo elevado de carotenos, vitamina C, vitamina E, frutas y verduras estén asociados con un menor riesgo de EM.
Zhang et al; 2000 <sup>37</sup>	N1: 92.422 Sexo: mujeres Rango edad: 30-55 años  N2: 95.389 Sexo: mujeres Rango edad: 25-42 años	No consta	14 años  4 años	Cohortes	Cumplimentación de un cuestionario semicuantitativo de frecuencia alimentaria para obtener información sobre la dieta y el tipo de grasas o aceites consumidos.	No hay evidencias de que el consumo elevado de grasas saturadas o una baja ingesta de ácidos grasos poliinsaturados estén asociados a un aumento en el riesgo de EM.
Nordvik et al; 2000 <sup>38</sup>	N: 16 pacientes EM Sexo: H4/M12 Rango edad: 22-37 años	Trondheim, Noruega	2 años	Cohorte	Tomas de muestras de sangre y cumplimentación de un cuestionario de frecuencia alimentaria. Administración de aceite de pescado, suplementos de vitamina B y vitamina C.	Las recomendaciones dietéticas y los suplementos de ácidos grasos ω-3 reducen las exacerbaciones de la enfermedad y mejoran las funciones en pacientes con EM recientemente diagnosticados.

**Tabla 2:** Análisis de la calidad metodológica de los estudios a través de los 22 ítems de valoración de la guía STROBE<sup>10</sup>

Referencia	Puntuación de los 22 ítems																						Tot al	%
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22		
Saka <sup>11</sup>	0,5	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0,2	0	0,3	1	0,3	1	1	1	0	0	0	10,3	46,8
Pandit <sup>12</sup>	1	1	1	1	1	0,5	0	1	0	0	1	0,2	0	0	1	0,6	0	1	1	0	0	1	12,3	55,9
Van Rensburg <sup>13</sup>	0,5	1	1	0	1	0,5	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0,6	0	1	1	1	0	1	11,6	52,7
Newhook <sup>14</sup>	1	1	1	1	1	0,5	1	1	0	0	1	0	0,3	0	1	0	NA	1	0	0	0	1	11,8	56,2
Socha <sup>15</sup>	1	1	1	0	1	0,5	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0,3	0	1	0	0	0	1	8,8	40,0
Zabay <sup>16</sup>	1	1	1	1	1	0,5	1	1	0	0	0	0,2	0,6	0,3	1	0	1	0	1	0	0	0	11,6	52,7
Ashtari <sup>17</sup>	0,5	1	1	0	1	0,5	0	1	0	0	1	0	0,3	0,3	1	0	0	1	1	1	0	1	11,6	52,7
Smolders <sup>18</sup>	0,5	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0,2	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	6,7	30,5
Van Der Mei <sup>19</sup>	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0,4	0	0,3	1	0,3	NA	1	1	0	0	1	13,0	61,9
Rosjo <sup>20</sup>	0,5	1	0	1	1	0,5	0	1	0	0	0	0,4	0	0,3	1	0,6	0	1	1	1	0	0	10,3	46,8
Naghashpoor <sup>21</sup>	1	1	1	1	1	0,5	1	1	0	0	1	0,4	1	0,3	1	0	0	1	1	0	0	1	14,2	64,5
Ueda <sup>22</sup>	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0,3	0	0,3	1	0,3	0	1	1	0	0	1	11,9	54,1
Bitarafan <sup>23</sup>	1	1	1	0	1	0,5	0	1	0	0	1	0,2	0,3	0,3	1	0	0	1	0	0	0	0	9,3	42,3
Akbulut <sup>24</sup>	0,5	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0,2	0,3	0,3	1	0	1	1	0	0	0	0	8,3	37,7
Simpson <sup>25</sup>	1	1	1	1	1	0,5	1	1	0	1	0	0,4	0,3	0	1	0	1	1	0	0	1	1	14,2	64,5
Salzer <sup>26</sup>	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0,2	1	0,3	1	0,3	0	1	1	0	0	1	13,8	62,7
Besler <sup>27</sup>	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0,2	0	0	1	0,3	NA	1	0	0	0	0	6,5	31,0
Nordvik <sup>28</sup>	0,5	1	1	1	0	0,5	0	1	0	0	0	0	0,6	0,3	1	0	0	1	1	0	0	0	8,9	40,5
Kampman <sup>29</sup>	1	1	1	0	1	0,5	0	1	0	1	0	0,4	0	0	1	0,6	1	1	0	0	0	0	10,5	47,7
Zhang <sup>30</sup>	1	1	1	0	0	0,5	0	1	0	1	1	0,2	0	0	1	1	NA	1	1	0	0	1	11,7	55,7
Smolders <sup>31</sup>	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0,4	0	0	1	0,6	1	1	0	0	0	0	9,0	41,0
Munger <sup>32</sup>	1	1	1	1	1	0,5	0	1	0	1	0	0,2	0	0	1	1	NA	1	1	0	0	0	11,7	55,7
Kragt <sup>33</sup>	1	1	1	1	1	0,5	1	1	0	1	0	0,4	0,6	0	1	0,6	1	1	1	0	0	1	15,1	68,6
Amezcuca <sup>34</sup>	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0,2	0	0,3	1	0	NA	1	1	0	0	1	10,5	50,0
Shaygannejad <sup>35</sup>	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0,2	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	9,2	43,8
Gelfand <sup>36</sup>	1	1	1	1	1	0,5	0	1	0	1	0	0,2	0	0	1	0,3	NA	1	1	0	0	1	12,0	57,1
Mirzaei <sup>37</sup>	0,5	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0,4	0	0	1	0,3	NA	1	1	1	0	1	11,2	53,3
Zhang <sup>38</sup>	1	1	1	1	1	0,5	1	1	1	1	0	0,4	0	0	1	0,6	NA	1	0	0	0	1	13,5	64,3
Munger <sup>39</sup>	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0,6	0	0,3	1	0,3	1	1	1	0	0	1	14,2	64,5

0 = no cumple el ítem ni ninguna de sus partes; 1 = cumple el ítem en su totalidad; 0 a 1 = Cumple parcialmente el ítem; NA = no aplica

## Discusión

Durante la revisión de los diferentes artículos se ha podido comprobar que el estudio de la relación existente entre la EM y el estado nutricional es un tema poco tratado y que, por tanto, actualmente no se conocen resultados concluyentes. Sin embargo, algunos autores coinciden en que la EM es una enfermedad estrechamente relacionada con los niveles de vitamina D y un déficit de estos ocasiona un empeoramiento de dicha enfermedad. Es probable a su vez que la luz solar tenga un papel importante en ello pues es la encargada de producir, mediante la transformación cutánea de 7-dehidrocolesterol, vitamina D, siendo ésta la mayor fuente de dicha vitamina en el organismo<sup>39</sup>.

El estudio de la actualidad/obsolescencia del tema escogido presenta una adecuada vigencia e interés, ya que del total de documentos recuperados, el 60% de los artículos fueron publicados en los últimos 7 años; datos similares se encuentran en los trabajos previamente publicados en el entorno de las ciencias de la salud<sup>40</sup>. Para respaldar estos datos, las principales revistas iberoamericanas hablan de un índice de Burton Kebler de unos 7 años para la ciencia de la nutrición<sup>41</sup> acorde con el valor calculado en esta revisión (mediana igual a 6 años).

No todos los conocimientos provenientes de los artículos científicos publicados tienen el mismo impacto o valor sobre la toma de decisiones en materia de salud, es decir, dependiendo de la calidad metodológica de las investigaciones, el acercamiento a la veracidad científica será variable y esto se va a reflejar en las recomendaciones sobre la problemática clínica<sup>42</sup>. Los ensayos clínicos (EC) controlados y aleatorizados son los que aportan una mayor evidencia científica, sin embargo, en la búsqueda realizada por las diferentes bases de datos, no fue posible recuperar este tipo de estudios, si no que la máxima evidencia científica encontrada fueron estudios de casos y controles. El hecho de no haber encontrado EC puede ser debido a que es un tema actual y en el que se ha profundizado muy poco.

No es de extrañar que Estados Unidos haya sido el lugar de procedencia de los artículos más común en la búsqueda ya que junto a China son los dos países con mayor producción científica. Con ocho de las diez mejores universidades del mundo, EE.UU. sigue siendo el líder mundial en lo que respecta a la ciencia y la innovación<sup>43</sup>. Igualmente, el inglés es el idioma elegido para la publicación de la mayoría de los artículos ya que hacerlo en otra lengua distinta resulta negativo para el factor de impacto y las citas<sup>44</sup>. Además, el número de revistas anglófonas contenidas en las bases de datos actualmente es muy elevado<sup>43</sup>.

Los datos recogidos demuestran que la población de interés para el desarrollo del estudio no supera en general los 55 años. Esto hace pensar que los estudios se centran por una parte en la infancia, para valorar si los indicadores nutricionales medidos en ella y las posibles intervenciones influyen en el curso de la enfermedad, o en adultos no ancianos, donde la EM se caracterizará por unos determinados signos y síntomas. El hecho de que no se incluya a la población anciana, puede ser debido a que la enfermedad afecta fundamentalmente a adultos jóvenes.

Los artículos seleccionados para la revisión también muestran que los estudios se han formado con muestras poblacionales donde el número de mujeres incluidas es mayor al de hombres. Indudablemente es normal esta selección pues se sabe que la EM tiene mayor prevalencia en mujeres, sin embargo, esto nos conduce a plantearnos lo siguiente: la menopausia es un estado irremediable en la mujer adulta en la que se presentan una serie de patologías entre las que se encuentra la osteoporosis. Por ello, llegado el momento, se indica a las mujeres que refuercen el consumo de calcio y que lo combinen junto a la administración de vitamina D debido a que ésta favorece la fijación del calcio en los huesos. Es probable que de forma no intencionada, las mujeres con EM a las que se les ha introducido dicha vitamina en la dieta, presenten una mejoría notoria respecto a su calidad de vida, pues como han afirmado la mayoría de artículos incluidos en la revisión, la vitamina D está inversamente relacionada con el desarrollo de la EM.

La información que puede obtenerse a través de la base de datos de *ISI-Web of Science* puede ser de gran utilidad para orientar los esfuerzos en materia de investigación científica, ya sea a nivel personal, institucional o nacional<sup>45</sup>, sin embargo, a pesar de ser la base de datos de donde se recuperaron inicialmente muchos trabajos (n= 71), solamente uno fue finalmente seleccionado. Esto podría ser debido a la inexistencia de indización (la consulta mediante “*Topic*” se realiza en formato texto interrogando el título, resumen y palabras clave) y a la imposibilidad de limitar la búsqueda por el tipo de artículo o por especie<sup>46</sup>.

*ISI-WoS* publica solamente información de revistas con presencia internacional, dejando fuera mucha producción académica importante de regiones específicas<sup>45</sup>. Esto podría explicar el por qué de no haber recuperado la información pertinente, sobre temas locales, con esta base de datos, pues se buscaba en un tema muy concreto y poco estudiado como es la relación de la nutrición y la EM.

Muchos de los artículos incluidos en esta revisión hablan de que un buen estado de salud es imprescindible para evitar el desarrollo de la enfermedad<sup>3,12,13,17,33,38</sup>. Así, es importante tener en cuenta el índice de masa corporal (IMC) y la nutrición, que deben ser adecuados para tener una salud y calidad de vida óptimas. Sin embargo, esto se sabe que es importante para evitar el desarrollo de cualquier enfermedad y que una desnutrición severa afecta negativamente al desarrollo de cualquier patología, entre ellas la EM. No obstante, no ha habido ningún estudio que haya relacionado la actividad física con este tema y teniendo en cuenta que un buen estado de salud se consigue compaginando dieta y deporte, esto podría considerarse una posible limitación que debería tenerse en cuenta en posteriores estudios.

El hecho de que numerosos autores hayan concluido que llevar un estilo de vida saludable e incorporar en la dieta todos los nutrientes necesarios o detectar el sobrepeso es lo correcto, es algo racional pues es la base para impedir el desarrollo de muchas enfermedades, sin embargo, muchos artículos mencionan a la vitamina D como posible elemento capaz de evitar o mejorar el

curso de la enfermedad. Esto no puede ser coincidencia y hace pensar que aunque la etiología de la EM sea aún desconocida, dicha vitamina debe tener un papel inmunomodulatorio importante evitando la pérdida de mielina en fibras nerviosas. Así, Salzer et al<sup>21</sup>, Mirzaei et al<sup>22</sup> y Newhook et al<sup>27</sup> destacan la importancia de evitar la hipovitaminosis D ya durante la gestación.

Los niveles de antioxidantes también son estudiados en ciertos artículos atribuyéndoles una importancia especial como posibles paliadores de de la EM<sup>12,35</sup>.

A día de hoy se sabe que la luz solar es un importante activador de la síntesis de la vitamina D, por ello, algunos autores<sup>20,21,23,25,30</sup> han estudiado la relación existente entre el sol, dicha vitamina y la EM y destacan la importancia de compaginar el clima con la dieta. Los niveles totales de vitamina D en el organismo provienen de los alimentos, donde muy pocos la contienen, o de la síntesis cutánea, siendo esta la mayor fuente del organismo como se ha comentado anteriormente. Por tanto, si las hipótesis hasta ahora formuladas involucran a la vitamina D como posible elemento clave en la EM, de forma indirecta, el sol se presenta también como un factor importante en este tema. Esto explica el hecho de que países con escasas horas de luz durante ciertas épocas del año sean, al igual que la raza negra, por la cantidad de melatonina que contiene la piel<sup>39</sup>, más propensos al desarrollo de la enfermedad.

### **Limitaciones a este estudio**

En la presente revisión, se han recuperado artículos que han llevado a cabo largos periodos de intervención, lo que indudablemente resulta en parte beneficioso por un aporte mayor de la información, sin embargo, al ser los resultados muy actuales, estos no han podido ser ampliamente discutidos por los expertos. Por otra parte, los largos periodos de estudio pueden ocasionar pérdidas de pacientes y por lo tanto éstas deberían haber sido controladas mediante el cálculo del número necesario a tratar.

En esta revisión prima la heterogeneidad de los artículos estudiados por lo que no se han podido extraer conclusiones firmes sobre la relación existente entre el estado nutricional y la EM, por ello, su principal limitación es precisamente ésta, la falta de ensayos clínicos diseñados para detectar estos problemas que se encuentran muchas veces como comentarios asociados, observaciones no buscadas y sin embargo encontradas por los autores, por lo tanto, el rigor del ensayo no las contempla<sup>47</sup>.



## **Conclusiones**

Por todo lo anteriormente expuesto, se puede concluir que: la vitamina D puede influir en la mejora de la EM. La luz solar y la actividad física serían factores importantes, junto al estado nutricional, en el curso de dicha enfermedad.

La autora cree necesario que futuros ensayos clínicos centren su estudio en indagar más en este tema y que contemplen las limitaciones descritas anteriormente.



## Bibliografía

1. Anderson DW, Ellenberg JH, Leventhal CM, Reingold SC, Rodriguez M, Silberberg DH. Revised estimate of the prevalence of multiple sclerosis in the United States. *Ann Neurol*. 1992;31(3):333-6.
2. Compston A. Genetic susceptibility to multiple sclerosis. In: Compston A, McDonald I, Noseworthy J, Lassmann H, Miller D, Smith K, et al. (eds.). *McAlpine's Multiple Sclerosis* (3rd ed). London: Churchill Livingstone; 1998, pp. 104–44.
3. Saka M, Saka M, Koseler E, Metin S, Bilen S, Aslanyavrusu M, et al. Nutritional status and anthropometric measurements of patients with multiple sclerosis. *Saudi Med J*. 2012;33(2):160-6. PMID: 22327756
4. Ho SL, Alappat L, Awad AB. Vitamin D and Multiple Sclerosis. *Food Sci Nutr*. 2012;52(11):980-7. DOI: 10.1080/10408398.2010.516034
5. Shaygannejad V, Golabchi K, Haghighi S, Dehghan H, Moshayedi A. A Comparative Study of 25 (OH) Vitamin D Serum Levels in Patients with Multiple Sclerosis and Control Group in Isfahan, Iran. *Int J Prev Med*. 2010;1(3):195-201.
6. Pozuelo-Moyano B, Benito-León J. Dieta y esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2014;58(10):455-64.
7. Riccio P, Rossano R, Larocca M, Trotta V, Mennella I, Vitaglione P, et al. Anti-inflammatory nutritional intervention in patients with relapsing-remitting and primary-progressive multiple sclerosis: A pilot study. *Exp Biol Med*. 2016; 241(6):620-35. DOI: 10.1177/1535370215618462
8. Tomás-Casterá V, Sanz-Valero J, Juan-Quilis V. Estudio bibliométrico de la producción científica y de consumo de las revistas sobre nutrición

indizadas en la red SciELO. Nutr Hosp. 2013;28(3):969-970.  
DOI:10.3305/nh.2013.28.3.6463

9. Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Systematic reviews in nutrition: standardized methodology. Br J Nutr. 2012;107(2):3-7.
10. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. Declaración de la Iniciativa STROBE (STrengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. Gac Sanit. 2008;22(2):144-50.
11. Røsjø E, Myhr KM, Løken-Amsrud KI, Bakke SJ, Beiske AG, Bjerve KS, et al. Vitamin D status and effect of interferon- $\beta$ 1a treatment on MRI activity and serum inflammation markers in relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 2015;280:21-8. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.02.001
12. Akbulut G, Orhan G, Gurkas E, Sanlier N, Gezmen-Karadag M, Sucullu Y, et al. Determination of Nutritional Status Via Food Frequency Consumption (FFQ) and Serum Proteins and Anemia Parameters in Multiple Sclerosis (MS) Patients. GMJ. 2014;25:128-131.
13. Bitarafan S, Harirchian MH, Nafissi S, Sahraian MA, Togha M, Siassi F, et al. Dietary intake of nutrients and its correlation with fatigue in multiple sclerosis patients. Iran J Neurol. 2014;13(1):28-32.
14. Ueda P, Rafatnia F, Bäärnhielm M, Fröbom R, Korzunowicz G, Lönnerbro R, et al. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis. Ann Neurol. 2014;76(3):338-46. DOI: 10.1002/ana.24210

15. Socha K, Kochanowicz J, Karpińska E, Soroczyńska J, Jakoniuk M, Mariak Z, et al. Dietary habits and selenium, glutathione peroxidase and total antioxidant status in the serum of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Nutr J*. 2014;13(62):1-6. DOI: 10.1186/1475-2891-13-62
16. Naghashpour M, Majdinasab N, Shakerinejad G, Kouchak M, Haghizadeh MH, Jarvandi F, et al. Riboflavin supplementation to patients with multiple sclerosis does not improve disability status nor is riboflavin supplementation correlated to homocysteine. *Int J Vitam Nutr Res*. 2013;83(5):281-90. DOI: 10.1024/0300-9831/a000170
17. Zabay C, Sanchez S, Casalilla M. Prevalencia de desnutrición en afectados de esclerosis múltiple que reciben tratamiento rehabilitador en los hospitales de día de la *Fundació Esclerosi Múltiple*. *Rev Cient Soc Esp Enferm Neurol*. 2013;38(1):42-7.
18. Pandit L, Ramagopalan SV, Malli C, D'Cunha A, Kunder R, Shetty R. Association of vitamin D and multiple sclerosis in India. *Mult Scler*. 2013;19(12):1592-6. DOI: 10.1177/1352458513482375
19. Ashtari F, Ajalli M, Shaygannejad V, Akbari M, Hovsepian S. The relation between Vitamin D status with fatigue and depressive symptoms of multiple sclerosis. *J Res Med Sci*. 2013;18(3):193-7.
20. Amezcua L, Chung RH, Conti DV, Langer-Gould AM. Vitamin D levels in Hispanics with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2012;259(12):2565-70. DOI: 10.1007/s00415-012-6537-z
21. Salzer J, Hallmans G, Nyström M, Stenlund H, Wadell G, Sundström P. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012;79(21):2140-5. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182752ea8

22. Mirzaei F, Michels KB, Munger K, O'Reilly E, Chitnis T, Forman MR, et al. Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring. *Ann Neurol*. 2011;70(1):30-40. DOI: 10.1002/ana.22456
23. Gelfand JM, Cree BA, McElroy J, Oksenberg J, Green R, Mowry EM, et al. Vitamin D in African Americans with multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;76(21):1824-30. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821cccf5
24. Shaygannejad V, Golabchi K, Haghighi S, Dehghan H, Moshayedi A. A Comparative Study of 25 (OH) Vitamin D Serum Levels in Patients with Multiple Sclerosis and Control Group in Isfahan, Iran. *Int J Prev Med*. 2010;1(3):195-201.
25. Simpson S Jr, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby AL, Pittas F, Tremlett H, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;68(2):193-203. DOI: 10.1002/ana.22043
26. Smolders J, Thewissen M, Peelen E, Menheere P, Tervaert JW, Damoiseaux J, et al. Vitamin D status is positively correlated with regulatory T cell function in patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2009;4(8):1-8. DOI: 10.1371/journal.pone.0006635
27. Newhook LA, Sloka S, Grant M, Randell E, Kovacs CS, Twells LK. Vitamin D insufficiency common in newborns, children and pregnant women living in Newfoundland and Labrador, Canada. *Matern Child Nutr*. 2009;5(2):186-91. DOI: 10.1111/j.1740-8709
28. Kragt J, van Amerongen B, Killestein J, Dijkstra C, Uitdehaag B, Polman Ch, et al. Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a

- lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Mult Scler.* 2009;15(1):9-15. DOI: 10.1177/1352458508095920
29. Smolders J, Menheere P, Kessels A, Damoiseaux J, Hupperts R. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008;14(9):1220-4. DOI: 10.1177/1352458508094399
30. van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, Blizzard L, Taylor BV, Kilpatrick T, et al. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *J Neurol.* 2007;254(5):581-90.
31. Kampman MT, Wilsgaard T, Mellgren SI. Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *J Neurol.* 2007;254(4):471-7.
32. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 2006;296(23):2832-8.
33. van Rensburg SJ, Kotze MJ, Hon D, Haug P, Kuyler J, Hendricks M, et al. Iron and the folate-vitamin B12-methylation pathway in multiple sclerosis. *Metab Brain Dis.* 2006;21(2-3):121-37.
34. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology.* 2004;62(1):60-5.
35. Besler HT, Comoğlu S, Okçu Z. Serum levels of antioxidant vitamins and lipid peroxidation in multiple sclerosis. *Nutr Neurosci.* 2002;5(3):215-20.

36. Zhang SM, Hernán MA, Olek MJ, Spiegelman D, Willett WC, Ascherio A. Intakes of carotenoids, vitamin C, and vitamin E and MS risk among two large cohorts of women. *Neurology*. 2001;57(1):75-80.
37. Zhang SM, Willett WC, Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A. Dietary fat in relation to risk of multiple sclerosis among two large cohorts of women. *Am J Epidemiol*. 2000;152(11):1056-64.
38. Nordvik I, Myhr KM, Nyland H, Bjerve KS. Effect of dietary advice and n-3 supplementation in newly diagnosed MS patients. *Acta Neurol Scand*. 2000;102(3):143-9.
39. Valero MA, Hawkins F. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. *REEMO*. 2007;16(4):63-70.
40. Vázquez-Morales A, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Ejercicio físico y suplementos nutricionales; efectos de su uso combinado en las personas mayores de 65 años; una revisión sistemática. *Nutr Hosp*. 2013;28(3):1077-84.
41. Tomás-Caterá V, Sanz-Valero J, Juan-Quilis V. Estudio bibliométrico de la producción científica y de consumo de las revistas sobre nutrición indizadas en la red SciELO. *Nutr Hosp*. 2013;28(3):969-70.
42. Manterola C, Zavando D; Grupo MINCIR. Cómo interpretar los “niveles de evidencia” en los diferentes escenarios clínicos. *Rev Chil Cir*. 2009;61(6):582-95.
43. Sanz-Valero J, Gil Á, Wanden-Berghe C, Martínez de Victoria E; CDC-Nut SENPE. Análisis bibliométrico y temático de la producción científica

sobre ácidos grasos omega-3 indizada en las bases de datos internacionales sobre ciencias de la salud. *Nutr Hosp.* 2012;27( 2):41-8.

44. Franco-López A, Sanz-Valero J, Culebras JM. Publicar en castellano, o en cualquier otro idioma que no sea inglés, negativo para el factor de impacto y citas. *JONNPR.* 2016;1(2):65-70.

45. Cortés J. Web of Science: termómetro de la producción internacional de conocimiento: Ventajas y limitaciones. *Culcyt.* 2008;5(29):5-15.

46. Domingo-Pueyo A, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Efectos sobre la salud de la exposición laboral al cromo y sus compuestos: revisión sistemática. *Arch Prev Riesgos Labor.* 2014;17(3):142-53.

47. Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J, García de Lorenzo A, Martín-Peña G, Cervera M, Luengo L, et al. Efectos adversos de la nutrición parenteral en pacientes oncológicos; revisión sistemática. *Nutr Hosp.* 2012;27(2):409-18.