

## Nutrientes y alimentos en la esclerosis múltiple

*Virginia Sedeño Monge<sup>1</sup>, Eduardo Andrés Fabre Palacios<sup>1</sup>, Cristina López García<sup>1</sup>,  
María de Lourdes Meza Jiménez<sup>2</sup>.*

### **Resumen: Nutrientes y alimentos en la esclerosis múltiple.**

La alimentación influye en la mejora de la sintomatología de cualquier enfermedad, incluida la esclerosis múltiple (EM), la cual, se caracteriza por un proceso inflamatorio crónico, autoinmune del sistema nervioso central generando situaciones como inflamación, alteraciones; digestivas y mentales, discapacidad, y fatiga. El propósito de la presente revisión fue identificar la evidencia científica sobre los aspectos nutricionales que mejoran la progresión de EM. La metodología consistió en la búsqueda de literatura, en bases de datos electrónicas, referente a nutrición y esclerosis múltiple, principalmente entre los años 2015-2020. Entre los resultados de los aspectos nutricionales que mostraron eficacia en mejorar la progresión de EM, se encuentran el zinc, vitamina D, fibra, probióticos, aceite de pescado y de oliva, cacao, cúrcuma, y salmón. Existen evidencias del papel inmunomodulador del Zn y de la vitamina D en la inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias. Niveles bajos de ambos componentes se asocian con mayor riesgo de padecer EM. Otros componentes de interés nutricional son la fibra y probióticos; producen ácidos grasos de cadena corta, con propiedades antiinflamatorias. La primera se conoce por su papel en la motilidad gastrointestinal y los segundos por su acción celular y molecular en procesos inflamatorios, y modulación del microbioma, por mencionar algunos. Los aspectos nutricionales antes mencionados pueden contribuir a modular la inflamación y mejorar la fatiga. Finalmente, este documento genera un panorama importante para continuar con la investigación referente a la influencia de la alimentación en pacientes con EM. **Arch Latinoam Nutr 2020; 70(1): 60-74.**

**Palabras clave:** Componentes nutricionales, esclerosis múltiple, proceso inflamatorio, alimentos.

**Summary: Nutrients and foods in multiple sclerosis.** Diet influences the improvement of the symptoms of any disease, including multiple sclerosis (MS), which is characterized by a chronic, autoimmune inflammatory process of the central nervous system generating situations such as inflammation, mental and digestive alterations, disability and fatigue. The aim of this review was to identify the scientific evidence on the nutritional aspects that improve the progression of MS. The methodology consisted of searching literature, in electronic databases, referring to nutrition and multiple sclerosis, mainly between the years 2015-2020. The results of the nutritional aspects that showed effectiveness in improving the progression of MS, are zinc, vitamin D, fiber, probiotics, fish oil and olive oil, cocoa, turmeric and salmon. There is evidence of the immunomodulatory role of Zn and vitamin D in inhibiting the production of proinflammatory cytokines. Low levels of both components are associated with an increased risk of MS. Other components of nutritional interest are fiber and probiotics; they produce short chain fatty acids, with anti-inflammatory properties. The first is known for its role in gastrointestinal motility and the second one for its cellular and molecular actions in inflammatory processes and the microbiome modulation, to name a few. The nutrition aspects mentioned above, can contribute to modulate inflammation and improve fatigue. Finally, this paper creates an important perspective to continue the investigation concerning the influence of diet in MS patients. **Arch Latinoam Nutr 2020; 70(1): 60-74.**

**Key words:** Nutritional components, multiple sclerosis, inflammatory process, foods.

### **Introducción**

La EM es una enfermedad desmielinizante crónica-inflamatoria que afecta al sistema nervioso central (SNC). El proceso de desmielinización ocurre por mecanismos inmunitarios anormales (1), si la pérdida de mielina es total, la transmisión del impulso nervioso se bloquea completamente, si es parcial los impulsos se transmiten de forma lenta e irregular dando lugar a

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, Pue., México.

<sup>2</sup>Facultad de Nutrición, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, Pue., México.

Autor para la correspondencia: María de Lourdes Meza Jiménez., email: marialourdes.meza@upaep.mx

los síntomas de la enfermedad (2). Los cuales son: deterioro (motor, visual, y cognitivo), problemas sensoriales, dolor, y fatiga (3). Estos se caracterizan por pérdida de las funciones sensoriales y motoras (4, 5), constituyendo la principal causa de discapacidad neurológica, de características no traumáticas en hombres y mujeres, de entre 20 - 40 años (6).

La prevalencia de la EM ha aumentado en la última década, afectando a 2,1 millones de personas en el mundo (7). En países de América Latina, la prevalencia se estima entre 5,05 y 7,7, (Ecuador, Panamá, Perú) (8-11) aunque en una región de Argentina se reportaron hasta 88 casos por 100,000 habitantes (hab) (12).

En México la prevalencia para la enfermedad, varía entre 1,5 y 13 casos por 100 000 hab (13). Se han descrito cuatro formas de evolución de la EM (14). Remitente recurrente (RR) es la forma más común, Secundaria progresiva (SP), Primaria progresiva (PP) y Progresiva recurrente (PR): Diversos factores, entre ellos ambientales (menor exposición a la luz solar, latitud) y genéticos, aumentan el riesgo a padecer EM, la presencia del polimorfismo en el gen HLA.DRB\*1501 se ha relacionado con la misma (15). Otros factores pueden jugar un papel importante en el desarrollo de la enfermedad como, daño al cerebro, infecciones virales previas, inactivación física, obesidad en la niñez y adolescencia, hábitos tabáquicos, bajos niveles de vitamina D y características de la dieta (16).

Se ha demostrado que una alimentación adecuada o dieta saludable, tiene efecto antiinflamatorio y puede mejorar el curso de enfermedades crónicas, como EM, contribuyendo a la mejora de los síntomas. Además, existen reportes que consideran a la dieta un factor importante para determinar el riesgo y la progresión de la enfermedad (17).

Algunos elementos como el zinc participan en la conductividad sináptica, en la corteza cerebral e hipocampo (18). Así mismo, una dieta alta en grasas induce la liberación de marcadores de inflamación cerebral con acciones proinflamatorias en los mismos tejidos. Comorbilidades vasculares y metabólicas como hipertensión y obesidad incluida la hipercolesterolemia están asociadas con un riesgo incrementado de desarrollar EM y su rápida progresión (19).

En la EM, el factor nuclear de transcripción-kB (NF-kB) y la proteína activadora (AP-1) se encuentran activados e inducen la expresión de varios genes y moléculas proinflamatorias, la ingesta de algunos ácidos grasos saturados y trans saturados, considerados como agentes proinflamatorios, favorecen esta

situación; por lo que una dieta hipocalórica puede ser benéfica para quienes padecen esta patología (20).

Considerando la implicación de la alimentación en los procesos inflamatorios, es importante indagar sobre la contribución de los componentes nutricionales en el manejo de la enfermedad. La presente revisión tiene como propósito identificar la evidencia científica sobre los aspectos nutricionales que mejoran la progresión de la EM.

## **Materiales y métodos**

El presente artículo es una investigación de tipo documental, para la cual se consultaron artículos originales publicados en revistas científicas provenientes de bases de datos electrónicas nacionales e internacionales como PubMed, Scielo, y Science Direct, del 2015 al 2020. Las palabras clave utilizadas, en español e inglés, fueron “esclerosis múltiple”, “nutrición”, “componentes nutricionales”, “alimentos” y “síntomas de esclerosis múltiple”.

Se seleccionaron artículos sobre los componentes nutricionales que mostraron algún efecto sobre las bases que subyacen la enfermedad. Se clasificaron de acuerdo al autor, componente nutricional (zinc, cobre, vitamina D, fibra y probióticos) y alimentos (aceite de pescado y de oliva, cacao, cúrcuma y salmón) de acuerdo con la evidencia encontrada.

### *Componentes nutricionales implicados en la EM*

#### *Minerales y Vitaminas*

Las evidencias relacionadas con diversas intervenciones en donde se han utilizado minerales y vitaminas, así como su nivel de significancia en la EM se describen en la Tabla 1.

Los minerales Zn y Cu son importantes en el funcionamiento adecuado del cuerpo, incluido el sistema nervioso central y periférico. El Zn es un metal abundante en el organismo humano, presente en algunos órganos, tejidos y células, es un

Tabla 1. Minerales y vitaminas implicados en la E.M

Componente nutricional	Efecto de la intervención	Relación género y edad	Referencia
Zinc	Niveles significativamente ( $p < 0,05$ ) menores ( $0,77 \pm 0,19$ ) en pacientes ( $n=101$ ) con EM comparados con grupo control ( $n=68$ ) ( $0,99 \pm 0,33$ ). Consumo significativamente más frecuente en pacientes con EM de: margarina, papa, azúcar, mermelada, salchichas, tocino, bebidas sin alcohol, carne enlatada.	En hombres: mayores niveles de Zn y menores de Cu. Débil correlación negativa y significativa: mayor nivel de Zn y menor edad.	(31)
Cociente Zn, Cu	Significativamente mayor en pacientes con EM que en persona sanas.		
Zn, Cu	Niveles significativamente ( $p= 0,0001$ ) menores de Zn ( $40,17 \pm 31$ ) y mayores de Cu $114 \pm 0,05$ ( $p=0,002$ ) en pacientes con EM fase RR ( $n=65$ ) comparados con personas sanas ( $n=60$ ) ( $127,7 \pm 42,2$ , $91,3 \pm 37$ ) respectivamente.	Menores niveles de Zn y mayores de Cu en hombres comparados con mujeres. Pacientes en fase SP menores niveles de Zn comparados con fase RR.	(29)
	Niveles significativamente menores de Zn y Cu en pacientes ( $n=41$ ), respecto a controles ( $n=23$ ).	-----	(34)
	Sin diferencias significativas los niveles de Zn ( $36,7$ nmol/l) y Cu $93,7$ nmol/l) en pacientes ( $n=58$ ), respecto a controles ( $n=39$ ) ( $40$ y $88,9$ respectivamente).	Sin diferencias.	(35)
Zn	Niveles de Zn menores ( $650$ ) en pacientes ( $n=60$ , $49$ en RR y $11$ en SP en comparación con controles ( $795$ ) ( $n=1249$ ).	-----	(33)
Vitamina D	Riesgo de exacerbaciones correlacionó significativamente ( $p=0,007$ ) con niveles altos de vitamina D ( $>100$ nm/l) en $58$ pacientes. Mayores niveles de vitamina D en verano comparado con invierno.	-----	(41)
	Niveles significativamente ( $p=0,02$ ) menores en pacientes con EM RR ( $n=40$ ) en comparación con personas sanas ( $n=40$ ) durante el verano. Menores niveles significativos durante recaída.	-----	(42)
	Niveles significativamente menores ( $47,2 \pm 9$ ) ( $p < 0,0001$ ) en pacientes con EM RR ( $n=132$ ) en comparación con personas sanas ( $61,2 \pm 5,6$ ) ( $n=60$ ), menores niveles durante recaídas.	-----	(43)
	Niveles significativamente ( $p < 0,0002$ ) mayores en pacientes ( $n=126$ ) ( $65,53 \pm 32,4$ ) en fase RR en comparación con la fase SP ( $n=85$ ) ( $51,27 \pm 28,8$ ), no diferencia con $48$ pacientes en fase PP.	-----	(44)
	En modelo animal (ratones) una dieta moderada en vitamina D disminuyó la severidad de EAE, una alta ingesta condujo a una EAE fulminante infiltración de células Th1 y Th17 al SNC.	-----	(45)

SP: secundaria progresiva, RR: remitente recurrente, EAE: encefalomielitis autoinmune experimental, SNC: Sistema nervioso central. ---Información no identificada.

micronutriente esencial, (21). Participa en la respuesta inmune y en procesos inflamatorios (22), el nivel de Zn depende de los niveles de Cu, éste último compite por el Zn para unirse a la metalotioneína, reduciendo su absorción (23). Por ello, el cociente Cu/Zn es considerado como un marcador de estrés oxidativo (24)

El Zn modula la producción de citocinas proinflamatorias ILA-1 $\beta$ , TNF, IL6 (25, 26); se ha probado además que tiene un efecto directo sobre la proteína TPO-1 en la síntesis de mielina en oligodendrocitos (27), y se ha reportado que la ingesta de Zn decreta la síntesis de citocinas inflamatorias (28).

Los niveles de Zn fueron medidos en el suero de pacientes con EM, a través de métodos colorimétricos (29) y otros, encontrando bajos niveles en comparación con el grupo control, ambos estudios se realizaron en una población de iraníes, además reportaron altas concentraciones de Cu, y en ratones una dieta rica en Zn mejoró la condición clínica de la encefalomiélitis autoinmune experimental (EAE) (30), modelo animal más aceptado de la EM. Dos autores consideraron como punto de corte o valor normal de Zn y Cu; 70 g/dl y de 70 a 155 g/dl respectivamente (31, 32).

En una población italiana, (33) se reportaron resultados similares sin diferencia entre pacientes con EM y el grupo control, estudios semejantes han sido mostrados por otros autores (34, 21).

**Vitamina D** La baja exposición a la luz solar (36) y niveles bajos de vitamina D (37), han sido relacionados con el riesgo de adquirir EM. Ambos factores pueden ser interdependientes, considerando que el precursor de la vitamina D, colecalfiferol (vitamina D3) es generado en la piel por exposición a la radiación ultravioleta, de manera alterna puede ser ingerida en la dieta, aunque es considerada una fuente menor (38). Se ha reportado que los pacientes con EM presentan niveles relativamente bajos de vitamina D (normal  $\geq 50$  nmol/l) (39, 40), además reportan que bajas concentraciones séricas incrementan la probabilidad tanto de recaídas, como de un inicio temprano de la progresión de la discapacidad (41), mientras niveles arriba de 70 nm/l se asocian con un menor riesgo de recaídas (44, 45).

La vitamina D ejerce efectos inmunomoduladores en células del sistema inmune innato y adaptativo, los cuales expresan ampliamente receptores de superficie para vitamina D (46).

No obstante existe un estudio que reporta que ratones con EAE alimentados con suplementos con altas dosis de vitamina D manifestaron un curso más severo de EAE, en contraste la administración oral de vitamina D a corto plazo mejoró la condición clínica de EAE (45); para lo cual se ha argumentado que deteriora la migración de monocitos (47) y células T (48) al SNC.

Los hallazgos patológicos reportados en el modelo animal (45) con alta ingesta de vitamina D fueron infiltración inflamatoria incrementada, mayor cantidad de poblaciones de células TH1 y TH17 productoras de IFN-g e IL-17, asociadas con un incremento en la extensión de desmielinización, abundante cantidad de células mieloides, además de cantidades ligeramente menores de células T reguladoras. Por estos hallazgos, se infiere que el efecto benéfico de la vitamina D se consigue a dosis moderadas.

### *Fibra*

La fibra dietética es el material derivado de la pared celular en los alimentos, que resiste la acción de las secreciones del tracto gastrointestinal (49). Su consumo se relaciona con menor riesgo a padecer enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 y mortalidad por cualquier causa, debido a sus efectos en la regulación del peso corporal, menor inflamación y cantidad de lípidos séricos y control glucémico; así como la propiedad bifidogénica de la fibra en la salud intestinal (50).

La fibra posee un alto poder para retener agua y aumenta la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (49). Estos se producen por la degradación de polisacáridos vegetales y son: butirato, propionato y acetato, con propiedades antiinflamatorias y función de sustrato energético de colonocitos, por tanto, implicados en la función barrera de la mucosa intestinal (30). Las personas con EM pueden presentar estreñimiento, un 70 a 90 % de los individuos que la padecen pueden tener problemas para evacuar, ya que las alteraciones del sistema nervioso afectan al aparato digestivo de manera importante, alterando el tránsito intestinal; lo que exacerba la sensación de fatiga característica

Tabla 2. Intervenciones clínicas con fibra, alimentos y su efecto en la EM.

Alimento/ componente evaluado	Aspecto a evaluar	Tipo de estudio	Intervención	Duración	Efecto comparado con placebo	Referencia
Fibra	Microbiota intestinal	Revisión	En ratones, se ha demostrado que los microorganismos intestinales regulan la polarización de las células T <i>helper</i> de Th1-Th17 hasta Th2, la función de las células T reguladoras y la actividad de las células B, participando en la génesis de la EAE, así como en su prevención y tratamiento.	—	Trabajaron con ratones germ free (GF), criados para carecer de microbiota; demostrando que la microbiota es fundamental para la maduración del sistema inmune. Estos ratones presentaron reducción en sus linfocitos Th1 y Th17, balanceando la respuesta inmune T hacia Th2, lo que se revierte al reconstituir en estos la microbiota normal. Otros autores trataron de inducir la EAE en ratones GF y observaron una forma atenuada de la enfermedad, con niveles más bajos de IFN- y de IL-17 a nivel intestinal y medular, con una respuesta inflamatoria Th1/Th17 reducida en el SNC. Demostraron que la colonización con <i>Bacteroides fragilis</i> generaba de nuevo la EAE, acompañada de un aumento de IL-17 en el intestino, y de linfocitos Th17 en el SNC.	(30)
	Propiedades antiinflamatorias	Intervención clínica	Aumento en pacientes con EM respecto a controles sanos de <i>Methanobrevibacteriaceae</i> (Archaea) que se ha relacionado con procesos inflamatorios y una disminución de 2 organismos potencialmente antiinflamatorios, productores de butirato, <i>Butyricimonas</i> (perteneciente al phylum <i>Bacteroidetes</i> ) y la familia <i>Lachnospiraceae</i> (del phylum Firmicutes).	—	Pacientes con EM [no tratados (n = 22), tratados con acetato de glatiramer (n = 13) y tratados con IFN-β (n = 18)] y controles sanos (n = 44) fueron estudiados. Aumento de <i>Methanobrevibacteriaceae</i> en la EM frente a los controles (p < 0,00001). <i>Butyricimonas</i> fue más bajo en EM vs controles y <i>Lachnospiraceae</i> fue menor en no tratados en comparación con los que recibían algún tratamiento.	(55)
Aceite de pescado y de oliva/ Ácidos grasos omega 3	Suplementación con aceite de pescado	Etiqueta abierta	9,6 g de aceite de pescado.	6 meses	La secreción de células inmunes disminuyó comparado con el control (P<0,01) y aumento significativo de omega 3 en las membranas de los glóbulos rojos. Sin diferencias significativas en la calidad de vida.	(62)

Tabla 2. Intervenciones clínicas con fibra, alimentos y su efecto en la EM. (cont.)

Alimento/ componente evaluado	Aspecto a evaluar	Tipo de estudio	Intervención	Duración	Efecto comparado con placebo	Referencia
Aceite de oliva/ Ácidos grasos omega 3	Actividad de la ATPasa mitocondrial y fluidez de membrana.	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego	Aceite de pescado (4g/día) Aceite de oliva (1g/día)	1 año	Índice de fluidez de membrana (P<0,05) y actividad de ATPasa (P<0,05).	(63)
Aceite de oliva/ Ácidos grasos omega 3	Falta de regulación de la homeostasis de glutatión y actividad de la enzima glutatión dependiente, implicados en la inducción y progresión de la enfermedad.	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo.	4 g/día	12 meses	Cambio significativo en el porcentaje de ácido eicosapentaenoico (1,82 ± 2,18 vs 0,30 ± 0,53 P ≤ 0,001), incremento en ácido docosahexaenoico (2,59 ± 1,16 vs 0,13 ± 0,58 P ≤ 0,001).	(68)
Aceite de Pescado/ Ácidos grasos poliinsaturados	Reducción de citocinas (TNF*, IFN*, IL6* e IL-1β)	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego	1g/día de aceite de oliva	12 meses	No hubo diferencias en las mediciones de interleucinas (P>0,05), tampoco hubo diferencias significativas en la escala expandida de discapacidad (P=0,08).	(69)
Cocoa/ Flavonoides	Fatiga	Aleatorizado doble ciego controlado con placebo.	Consumo de bebida alta o baja en flavonoides a base de cocoa (no especifica la cantidad)	6 semanas	Efecto pequeño en la fatiga (DE*=-0,45, 95& IC*-0,18 a 1-07) comparado con placebo.	(73)
Cúrcuma/ curcumina	Patogénesis de la enfermedad, IL-17	Encefalomielitis autoinmune: Modelo animal (ratas) de esclerosis múltiple.	Administración oral de 200 mg/kg/día de curcumina	14 días	Disminución del PCMM de 1,65. La diferencia entre el PCMM de las ratas tratadas con 200 mg/kg comparado con el control fue estadísticamente significativo (p<0,001). Reducción de células inflamatorias e IL-17 en la corteza espinal.	(77)
Cúrcuma/ nanopolimerizado de curcumina (NPC)	Reparación de mielina	Encefalomielitis autoinmune: Modelo animal (ratas) de esclerosis múltiple.	12,4 mg/kg/día de curcumina	29 días	El tratamiento con NPC: a) incrementa la expresión de marcadores genéticos antiinflamatorios, b) mejora los factores neurotróficos, y los mecanismos de reparación, c) modula la expresión de genes de estrés oxidativo e incrementa los factores neutróficos y los mecanismos de reparación.	(78)
Salmón/ Vitamina D	Desmielinización	Encefalomielitis autoinmune: Modelo animal (ratones) de esclerosis múltiple.	Dieta con salmón y ácido graso poliinsaturado, dieta con aceite de hígado de bacalao, y dieta control.	6 semanas	Disminución en la desmielinización en el grupo que consumió dieta con salmón (P<0,0005).	(92)

TNF: Factor de necrosis tumoral, IFN: Interferon, IL: Interleucina, DE: Desviación estándar, IC: Intervalo de confianza, PCMM: puntaje clínico máximo medio.-----Información no identificada.

de la EM (51, 52), por lo que se recomienda consumir fibra a estos pacientes (Tabla 2). La recomendación internacional sobre el consumo promedio de fibra en la dieta por la FAO/WHO, es de 20 y 25 g/día para adultos. La proporción debe ser de 3/1 entre la fracción soluble e insoluble (49). La fibra insoluble, tiene un papel principal en la lucha contra la inflamación de bajo grado asociada con las enfermedades inflamatorias crónicas. Su acción está mediada por la microbiota intestinal y cualquier cambio microbiano inducido por la dieta modifica las interacciones huésped-microbio de manera consecuente, para mejorar la enfermedad (53, 54). La fibra fermentada por la microbiota intestinal produce metabolitos saludables que mejoran el desarrollo de la respuesta inmune y reducen la inflamación sistémica y local (50). Debido a esto se asocia que el consumo de la fibra puede conferir beneficios como coadyuvante en el tratamiento de la EM (Tabla 2).

*Probióticos:* En los últimos años se ha investigado la relación del eje microbiota intestinal-cerebro, que hace referencia a la conexión, tanto aferente como eferente, entre el cerebro y el sistema gastrointestinal mediante señales neuroendocrinas, nutrientes y señales inmunológicas (30). La dieta promueve el desarrollo de la microbiota, por tal razón, las intervenciones dietéticas tienen potencial en la prevención y tratamiento de enfermedades autoinmunes (50). La microbiota contribuye con funciones inmunológicas. En la barrera intestinal previene la colonización y el crecimiento de microorganismos patógenos, madura la barrera inmune, estimula tanto la respuesta innata como adaptativa. También condiciona el desarrollo de células T efectoras y la producción de citocinas, destacando la influencia sobre linfocitos Th17 y Treg implicados en la respuesta autoinmune y su regulación (30). Los probióticos debido a su acción antiinflamatoria y antioxidante han sido probados como parte del tratamiento para EM. Los metabolitos producidos, tras el consumo de probióticos, que tienen funciones antiinflamatorias son conocidos como Ácidos Grasos de Cadena Corta. Estos se unen y activan a los receptores (FFAR2, FFAR3 o GPR109a) en las células del epitelio intestinal para inhibir

la energía nuclear de NF- $\kappa$ B, potenciador de la cadena ligera de la vía de las células B activada para prevenir la inflamación (56). Algunos probióticos a los que se les ha evaluado por sus propiedades en esta patología se mencionan en la Tabla 3. Dónde, de manera general, su efecto en la EM se traduce como benéfico. (57).

#### *Alimentos recomendados*

Existen diversos estudios clínicos (Tabla 2) donde se ha demostrado que ciertos alimentos poseen efectos positivos en la EM, a continuación se mencionan con mayor detalle.

*Aceite de pescado y de oliva:* Su consumo ha mostrado tener efecto en la reducción de diferentes indicadores de inflamación factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 1b (IL-1 $\beta$ ), interleucina 6 (IL-6) y citocinas proinflamatorias), incremento en el nivel de citocinas antiinflamatorias como la interleucina 10 (IL10). Además, la suplementación con aceite de pescado tiene el rol de incrementar enzimas, como el glutatión reductasa (importante en el balance de EM). Evidencias de su efectividad han sido demostradas en pacientes de origen mexicano con EM en fase remitente-recurrente (EM-RR). Dónde los aceites, de pescado y oliva (combinados) (4g/día: 0,8 g EPA y 1,6 g DHA) o aceite de oliva (solo) (1 g de ácido oleico) durante un año mostraron un incremento en la fluidez de la membrana mitocondrial de plaquetas. Además, están directamente relacionados con una disminución en la hidrólisis del ATP y en ambos alimentos son consistentes las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (62-67), (Tabla 2).

*Cacao:* Es un producto alimenticio rico en flavonoides, estos compuestos presentan efecto cardioprotector, inhibidor en la peroxidación de lípidos, afectan al sistema nervioso central, y son relevantes como elementos para contrarrestar la fatiga en pacientes con EM. Lo anterior considerando que la producción de radical oxígeno es predominante en EM. Los flavonoides también inhiben la fagocitosis de mielina (70-72). Debido a su potencial efecto en la EM, Coe, 2019 y colaboradores determinaron su viabilidad y efecto potencial sobre la fatiga y fatigabilidad (Tabla 2) (73).

*Cúrcuma (Curcuma longa):* La cúrcuma contiene curcumina (diferuloimetano). Ésta presenta propiedades antioxidantes, antitumorales y antiinflamatorias reconocidas por ensayos preclínicos para el tratamiento de la inflamación. Para

Tabla 3. Probióticos y su efecto en la EM.

Probiótico	Aspecto a evaluar	Tipo de estudio	Intervención	Duración	Efecto comparado con placebo	Referencia
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> y <i>Lactobacillus fermentum</i> (each 2 x10 <sup>9</sup> UFC/g).	Discapacidad, salud mental y condiciones metabólicas.	Ensayo clínico doble ciego controlado con placebo.	Cápsula probiótica	12 semanas	Mejora en la escala de estado de discapacidad ampliada (-3 ± 0,6 vs. -0,1 ± 0,3, P= 0,001), inventario de depresión de beck (-5,6 ± 4,9 vs. -1,1 ± 3,4, P < 0,001), cuestionario general de salud (-9,1 ± 6,2 vs. -2,6 ± 6,4, P < 0,001 y depresión, ansiedad y escala de estrés (-16,5 ± 12,9 vs. -6,2 ± 11,0, P=0,001).	(57)
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , y <i>Lactobacillus fermentum</i> (2X10 <sup>9</sup> UFC)	Inflamación (expresión de genes), insulina y lípidos	Ensayo clínico doble ciego controlado con placebo.	Cápsula con probióticos	12 semanas	Regulación a la baja de la expresión del gen IL-8(P<0,01) y TNF-α mRNA (P<0,001) en sangre periférica.	(58)
<i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , (10 <sup>9</sup> UFC)	Modulación del microbioma y la respuesta inmune.	Ensayo clínico aleatorizado	Cápsula con probióticos	8 semanas	Disminución de células Th 17 (P = 0,003), sugiriendo un efecto inmunomodulador. No hubo mejora en los síntomas gastrointestinales	(59)
<i>Bifidobacterium bifidum</i> PXN 23, <i>Bifidobacterium breve</i> PXN 25, <i>Bifidobacterium infantis</i> PXN 27, <i>Bifidobacterium longum</i> PXN 30, <i>Lactobacillus acidophilus</i> PXN 35, <i>Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus</i> PXN 39, <i>Lactobacillus casei</i> PXN 37, <i>Lactobacillus plantarum</i> PXN 47, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> PXN 54, <i>Lactobacillus helveticus</i> PXN 45, <i>Lactobacillus salivarius</i> PXN 57, <i>Lactococcus lactis ssp. lactis</i> PXN 63, <i>Streptococcus thermophilus</i> PXN 66) (2x10 <sup>9</sup> UFC).	Salud mental, niveles de FNDC*, FCN*, IL*-6	Ensayo aleatorio paralelo controlado doble ciego	Cápsula con probióticos	6 meses	(-5,31 ± 4,62 vs -1,81 ± 4,23; P = 0,002), inventario Beck de depresión II (-4,81 ± 0,79 vs. -1,90 ± 0,96; P = 0,001), escala de severidad de fatiga (-3,81 ± 6,56 vs. 0,24 ± 5,44; P = 0,007), índice de calificación del dolor (-3,15 ± 4,51 vs. -0,09 ± 3,67; P = 0,004).	(60)



Tabla 3. Probióticos y su efecto en la EM. (Cont.)

Probiótico	Aspecto a evaluar	Tipo de estudio	Intervención	Duración	Efecto comparado con placebo	Referencia
<i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> y <i>Lactobacillus fermentum</i> ( $2 \times 10^9$ UFC).	Salud mental y motor y perfil metabólico	Ensayo aleatorio, doble ciego controlado con placebo	Cápsulas con probióticos	16 semanas	Disminución en la escala de discapacidad expandida ( $-0,52 \pm 0,04$ vs. $+0,16 \pm 0,07$ , $P < 0,001$ ), inventario Beck de depresión II ( $-5,08 \pm 0,71$ vs. $-2,62 \pm 0,78$ , $P=0,026$ ), cuestionario general de salud 28 ( $-6,7 \pm 1,17$ vs. $-3,04 \pm 1,13$ , $P=0,03$ ) y escala de depresión y ansiedad ( $-12,54 \pm 1,81$ vs. $-3,33 \pm 2,26$ , $P=0,003$ ). Reducción de malondialdehído ( $P < 0,001$ ) y 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina ( $P < 0,001$ ). Reducción significativa de IL-6 ( $P=0,01$ ) y sensibilidad alta a para proteína C reactiva ( $P=0,03$ ), y un incremento significativo en IL-10 ( $P < 0,001$ ) y niveles de óxido nítrico ( $P=0,012$ ).	(61)

MMP 9: Matriz metaloproteínasa (incrementa la barrera hematoencefálica), FNDC: Factor neurotrófico derivado del cerebro, FCN:Factor de crecimiento nervioso.

el caso de EM, la curcumina es recomendada específicamente por sus efectos antiinflamatorios y neuroprotectores (74). Estudios (75,76) han mostrado que la curcumina inhibe el efecto de la proliferación y diferenciación de células CD4+ por la disminución en la secreción de citocinas proinflamatorias, incluyendo IL-6, IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ , proteína quimiotáctica de macrófagos -1 (PQM-1), IL17, interferon (IFN)- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-12, e IL-23 (75,76). Sin embargo, considerando los posibles efectos en la enfermedad se requiere continuar con investigaciones al respecto (74-75).

*Salmón:* Según Jakobsen, 2019 (79) la ingesta recomendada de vitamina D es

de 10 a 20  $\mu\text{g}$  al día. El salmón salvaje es fuente importante de esta vitamina con un contenido de 8 a 55  $\mu\text{g}/100\text{g}$ , en contraste con el salmón criado en granjas el cual aporta un rango de 4,2 a 10  $\mu\text{g}/100$  gramos de vitamina D. Debido a la importancia de la vitamina D en la EM, es importante que los pacientes consuman salmón de manera regular (80).

### Discusión

De acuerdo con la búsqueda realizada en la presente investigación los alimentos mencionados cuentan con evidencia científica de su aplicación en la patología de EM (Figura 1). Cada uno ejerce directa o indirectamente un efecto en la fisiopatología de la EM.

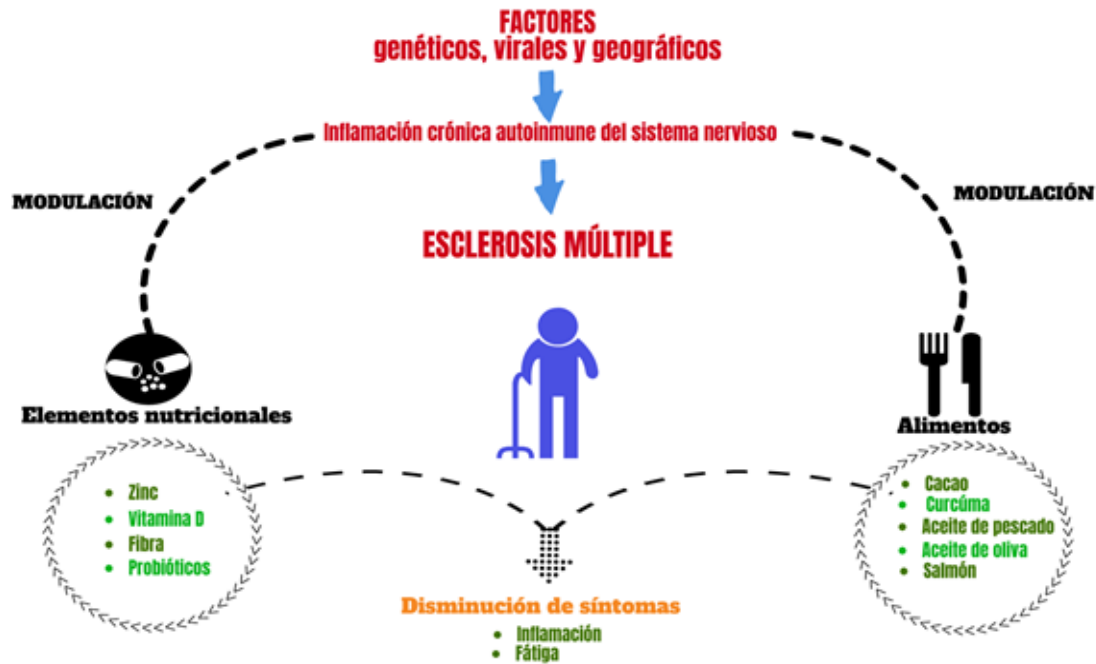


Figura 1. Alimentos y elementos nutricionales en la mejora de la sintomatología de la EM. Se ha demostrado la participación de componentes dietéticos en la disminución de interleucinas proinflamatorias que conducen a una reducción de la fatiga en pacientes con EM.

El Zn está implicado en la liberación de TNF- $\alpha$ , y se ha demostrado que aún, una deficiencia leve puede debilitar el funcionamiento del sistema inmune (32), se ha postulado que los bajos niveles pueden deberse a una mala absorción (81).

Por su parte el cobre puede catalizar las reacciones de Fenton generando especies reactivas de oxígeno que pueden dañar a las macromoléculas y si no son eliminadas podrían generar radical libre oxidrilo (OH), el cual es tóxico para las neuronas (82). A pesar de que se ha demostrado el papel de Zn en los procesos inmunológicos de la EM, sólo tres artículos (34, 29) reportan niveles significativamente bajos en pacientes con EM respecto a personas sanas y resultados benéficos del curso de EAE en ratones tras una ingesta alta de Zn (31). Se ha postulado que la disminución de Zn e incremento de Cu podrían ser parte de la etiología de la EM, causando daño oxidativo (83, 84), y podrían además ser uno de los detonantes de recaídas (84). Se ha mostrado que el cobre es usado en la síntesis de mielina y su deficiencia podría potencialmente causar mielopatía (85, 86) no obstante esto resulta contrastante, ya que se han reportado niveles elevados en pacientes con EM, en comparación con personas sanas (29). Los estudios en animales podrían hacerse extensivos en pacientes con EM

administrando suplementos de Zn para indagar si tiene el mismo efecto en la mejora de la condición clínica, además la realización de estudios con mayor número de pacientes es necesaria para esclarecer su participación.

Por otra parte, la vitamina D ejerce efectos inmunomoduladores en células del sistema inmune innato y adaptativo (46). Algunos autores han demostrado que los pacientes con EM presentan niveles bajos de vitamina D en comparación con sujetos sanos, (42, 43), dichos niveles parecen ser influenciados por la estación del año, tal como lo reportan dos autores (39, 42) aunque con resultados contrastantes, ya que el primero reporta mayores niveles durante el verano, mientras que el segundo, en la misma estación reporta niveles bajos. El riesgo de mayor frecuencia de recaídas relacionado con los bajos niveles de vitamina D es reportado por dos artículos (41, 44). Otro estudio en modelo animal reveló que altas dosis de vitamina D parecen ser un estímulo para la aparición y severidad de EAE; el hallazgo puede ayudar a esclarecer e identificar

la concentración adecuada para obtener acciones terapéuticas, además, podría alertar a los pacientes sobre una ingesta excesiva. En lo referente a la fibra, se ha demostrado que estimula el crecimiento de bifidobacterias, que producen efectos benéficos para la salud (50). Existe evidencia de que la microbiota intestinal puede influenciar el metabolismo y el estado inflamatorio (53).

Sin embargo, los estudios en humanos sobre la microbiota en la EM aún son escasos, una investigación de casos y controles, demostró cambio en el microbioma, con aumento de *Methanobrevibacteriaceae* y disminución de *Lachnospiraceae* y *Butyrivimonas* en la EM (55). El primero conocido por su capacidad de reclutar células inflamatorias y activar las células dendríticas humanas y los segundos por su producción de butirato, un ácido graso de cadena corta (54), que mejora la producción de IL-10 e IL-4 (antiinflamatorias) partir de monocitos estimulados con el marcador de células inmunes CD3 + (por sus siglas en inglés, *cluster differentiation*) llevando al sistema inmune a un estado no inflamatorio (87), por lo que las reducciones de butirato en el colon pueden alterar la función de barrera y promover la inflamación. Así mismo, cambios en la motilidad intestinal o en el sistema nervioso entérico, en pacientes con EM que cursan con estreñimiento, podrían producir condiciones favorables para el crecimiento de *Methanobrevibacteriaceae* (54). Por lo que, sería conveniente el consumo de fibra en estos pacientes, para incrementar la motilidad y conservar el microbioma intestinal.

El microbioma intestinal está constituido por probióticos que influyen en el sistema inmune y han sido implicado en desordenes inmunológicos incluyendo la EM (54). Mostrando cambios en la abundancia relativa de los géneros arqueales y bacterianos produciendo una disbiosis (88).

Dentro de los aspectos analizados referentes a EM y probióticos se encontraron la salud mental, discapacidad, condiciones metabólicas, inflamación, insulina, lípidos, modulación del microbioma, la respuesta inmune, niveles del Factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDc), Factor de crecimiento nervioso (FCN) e interleucina-6(IL-6), motor y

perfil metabólico, interleucinas y fatiga (57-61). El tema de salud mental fue analizado en tres investigaciones (57, 60, 62) utilizando diferentes mezclas de probióticos. En todas las indagaciones, dónde se evaluó la salud mental, se presentó un efecto significativo entre el consumo de probióticos con la EM ( $P < 0.05$ ). Los demás factores analizados en las intervenciones tuvieron diferencias significativas traducidas como beneficio de los probióticos en la EM a excepción de los síntomas gastrointestinales, dónde no se identificaron diferencias.

Cabe resaltar que, existe heterogeneidad importante en los ensayos clínicos analizados, referente a las mezclas de probióticos utilizados, duración de la intervención y tipo de evaluación. Se requiere continuar con la investigación, considerando los efectos producidos por los probióticos en la EM.

En esta revisión también se analizaron componentes presentes en los siguientes alimentos: a) aceite de pescado y oliva; generando un efecto positivo a nivel molecular y celular, reducción en la secreción de células inmunes, aumento de ácidos grasos omega tres, fluidez mitocondrial, disminución de la actividad catabólica de la ATP sintasa, falta de regulación de la homeostasis de glutatión y actividad de la enzima glutatión dependiente y no hubo diferencias en la calidad de vida (65). Con la administración de aceite de pescado no se observó una reducción en los niveles séricos de interleucinas y tampoco mejoró la discapacidad de los pacientes. Se ha demostrado que ingestas de diferentes tipos de ácidos grasos poliinsaturados tienen un rol importante para determinar el estado inflamatorio en el cuerpo humano (89). b) la cocoa se ha probado para reducir la fatiga mostrando un efecto pequeño en la misma (de acuerdo con los autores) (73). Uno de los componentes analizados de la cocoa fueron los flavonoides. Estos pueden disminuir la expresión de citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- $\alpha$ , 1  $\beta$  y COX-2 regulando a la baja los marcadores inflamatorios y previniendo el daño neural (90). c) cúrcuma, es una especie que destaca por su contenido de curcumina, un componente importante por su función antiinflamatoria (74, 91). El último alimento analizado es el salmón que actúa como elemento protector de la desmielinización por su contenido en vitamina D (92).

## Conclusión

La nutrición constituye un complemento al tratamiento farmacológico de la enfermedad, ejerciendo efecto a nivel

inflamatorio, sintomatológico y manejo de la patología. Se requiere continuar con la investigación, de manera uniforme (análisis de variables), para identificar el efecto de los componentes presentes en alimentos de forma independiente que puedan ser empleados como coadyuvantes en la EM y contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.



Virginia Sedeño Monge: <https://orcid.org/0000-0003-4294-9268>  
 Eduardo A. Fabre Palacios: <https://orcid.org/0000-0002-8966-5548>  
 Cristina López García: <https://orcid.org/0000-0001-6048-2687>  
 María de L. Meza Jiménez: <https://orcid.org/0000-0001-6560-0929>

### Referencias

- Bercury KK, Macklin WB. Dynamics and mechanisms of CNS myelination. *Dev Cell*, 2015; 32(4): 447-58.
- Snaidero N, Simons M. Myelination at a glance. *J Cell Sci*. 2014; 127(14): 2999-3004.
- Dendrou CA, Fugger L, Friese MA: Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15: 545-558.
- Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *J Autoimmun*. 2014; 48-49:134-42.
- Hernandez-Ledesma AL, Rodríguez-Méndez AJ, Gallardo-Vidal LS, Trejo-Cruz G, García-Solís P, Dávila-Esquivel FJ. Coping strategies and quality of life in Mexican multiple sclerosis patients: Physical, psychological and social factors relationship. *Mult Scler Relat Disord*. 2018; 25: 22-127.
- Morales-Mora G, Lizardi-Cervera. Esclerosis Múltiple. *Med Sur*. 2004; 11(2):128-132.
- Dilokthornsakul P, Valuck RJ, Nair KV, Corboy JR, Allen RR, Campbell JD. Multiple sclerosis prevalence in the United States commercially insured population. *Neurology*. 2016; 86(11): 1014-21.
- Abad P, Pérez M, Castro E, Alarcón T, Santibáñez R, Díaz F. Prevalencia de esclerosis múltiple en Ecuador. *Neurología*. 2010; 25: 309-313.
- Soto A. VI Latin American conference of multiple sclerosis. *LACTRIMS* 2010; 12-14.
- Gracia F, Castillo LC, Benzadón A, Larreategui M, Villareal F, Triana E, et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Panama (2000-2005). *Neuroepidemiology* 2009; 32: 287-293.
- Vizcarra-Escobar D, Kawano-Castillo J, Castañeda-Barba C, Chereque-Gutierrez A, Tipismana-Barbarán M, Bernabé-Ortiz A, et al. Prevalencia de esclerosis múltiple en Lima, Perú. *Rev Med Hered*. 2009; 2: 146-150.
- Piedrabuena R, Giobellina R, Alvarez D, Abatedaga V. High prevalence of multiple sclerosis in the city of Oliva. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004; 62:13
- Cristiano E, Rojas JI, Romano M, Frider N, Machnicki G, Giunta DH, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Mult Scler*. 2012; 19(7):844-54.
- Martinez-Altarrriba MC, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño IM, Arrieta-Antón E. A review of multiple sclerosis (1). [Presentation of a case]. *Semergen*. 2015; 41(5):261-5.
- O’Gorman C, Lucas R, Taylor B. Environmental risk factors for multiple sclerosis: a review with a focus on molecular mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2012; 13(9):11718-52.
- Dos Passos GR, Sato DG, Becker J, Fujihara K. Th17 Cells Pathways in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Pathophysiological and Therapeutic Implications. *Mediators Inflamm*. 2016; 5314541.
- Marck CH, Neate SL, Taylor KL, Weiland TJ, Jelinek GA, Prevalence of comorbidities, overweight and obesity in an international sample of people with multiple sclerosis and associations with modifiable lifestyle factors 2016. *PloS one*, 11(2), e0148573.
- Kay AR, Toth K. Is zinc a neuromodulator? *Sci Signal*. 2009; 1(19): 1-14.
- Zhornitsky S, McKay KA, Metz LM, Teunissen CE, Rangachari M. Cholesterol and markers of cholesterol turnover in multiple sclerosis: relationship with disease outcomes. *Mult Scler Relat Disord*. 2016; 5:53-65.
- Riccio P, Rossano R. Nutrition facts in multiple sclerosis. *ASN Neuro*. 2015; 7(1).
- Tamburo E, Varrica D, Dongarra G, Edoardo Grimaldi LM, et al. Trace elements in scalp hair samples from patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *PLOS One*. 2015; 10(4): 1-14.
- Wagner S, Breyholz HJ, Faust A, Höltke C, Levkau B, Schober O, et al. Molecular imaging of matrix metalloproteinases in vivo using small molecule inhibitors for SPECT and PET. *Curr Med Chem*. 2006; 13(23):2819-38.
- Milne DB, Canfield WK, Mahalko JR, Sandstead. Effect of oral folic acid supplements on zinc, copper, and iron absorption and excretion. *Am J Clin Nutr*. 1984; 39(4):535-9.
- Guo CH, Wang CL. Effects of zinc supplementation on plasma copper/zinc ratios, oxidative stress, and immunological status in hemodialysis patients. *Int J Med Sci*. 2013; 10(1):79-89.

25. Kallaur AP, Rangel Oliveira S, Colado Simão AN, Alfieri DF, Flauzino T, Lopes J, et al. Cytokine Profile in Patients with Progressive Multiple Sclerosis and Its Association with Disease Progression and Disability. *Mol Neurobiol.* 2017; 54(4):2950-2960.
26. Chang KL, Hung TC, Hsieh BS, Chen YH, Chen TF, Cheng HL, et al. Zinc at pharmacologic concentrations affects cytokine expression and induces apoptosis of human peripheral blood mononuclear cells. *Nutrition.* 2006; 22(5): 465-74.
27. Krueger WH, Gonye GE, Madison DL, Murray KE, Kumar M, Spoerel N, et al. TPO1, a member of a novel protein family, is developmentally regulated in cultured oligodendrocytes. *J Neurochem.* 1997; 69(4):1343-55.
28. Bao B, Prasad AS, Beck FWJ, Fitzgerald JT, Snell D, Bao GW, et al. Zinc decreases C-reactive protein, lipid peroxidation, and inflammatory cytokines in elderly subjects: a potential implication of zinc as an atheroprotective agent. *Am J Clin Nutr* 2010; 91:1634-1641.
29. Ghazavi A, Kianbakht S, Ghasami K, Mosayebi G. High copper and low zinc serum levels in Iranian patients with multiple sclerosis: a case control study. *Clin Lab.* 2012; 58(1-2):161-4.
30. Castillo-Álvarez F, Marzo-Sola ME. Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la esclerosis múltiple. *Neurología.* 2015; 32(3): 175-184.
31. Socha K, Karpińska E, Kochanowicz J, Soroczyńska J, Jakoniuk M, Wilkiel M, et al. Dietary habits; concentration of copper, zinc, and Cu-to-Zn ratio in serum and ability status of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Nutrition.* 2017; 39-40:76-81.
32. Fauci AS, Eugene B, Hauser SL, Longo DL, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York. 2008.
33. Alimonti A, Ristori G, Giubilei F, Stazi MA, Pino A, Visconti A, et al. Serum chemical elements and oxidative status in Alzheimer's disease, Parkinson disease and multiple sclerosis. *Neurotoxicology,* 2007; 28(3):450-6.
34. Giacoppo S, Galuppo M, Calabrò RS, D'Aleo G, Marra A, Sessa E, et al. Heavy metals and neurodegenerative diseases: an observational study. *Biol Trace Elem Res.* 2014; 161(2):151-60.
35. Sedighi B, Ebrahimi HA, Haghdoost AA, Abotorabi M. Comparison of serum levels of copper and zinc among multiple sclerosis patients and control group. *Iran J Neurol.* 2013; 12(4):125-8.
36. Bjornevik K, Riise T, Casetta I, Drulovic J, Granieri E, Holmøy T, et al. Sun exposure and multiple sclerosis risk in Norway and Italy: The EnvIMS study. *Mult Scler.* 2014; 20(8):1042-9.
37. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2010; 9(6): 599-612.
38. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(6):1678S-88S.
39. Laursen JH, Søndergaard HB, Albrechtsen A, Frikke-Schmidt R, Koch-Henriksen N, Sørensen PS, et al. Genetic and environmental determinants of 25-hydroxyvitamin D levels in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015; 21(11):1414-22.
40. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, Forgetta V, Smith GD, Leong A, et al. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLOS Med.* 2015; 12(8): 1-20.
41. Runia TF, Hop WCJ, de Rijke YB, Buljevac D, Hintzen RQ. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology.* 2012; 79(3):261-266.
42. Soilu-Hänninen M, Airas L., Mononen I, Heikkilä A, Viljanen M, Hänninen A. 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2005; 11(3): 266-271.
43. Correale J, Ysrraelit MC, Gaitán MI. Vitamin D-mediated immune regulation in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2011; 311(1-2): 23-31.
44. 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):1220-1224.
45. Hausler D, Torke S, Peelen E, Bertsch T, Djukic M, Nau R, et al. High dose vitamin D exacerbates central nervous system autoimmunity by raising T-cell excitatory calcium. *Brain.* 2019; 142(9):2737-2755.
46. Cantorna M, Deluca HC. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996; 93: 7861-7864.
47. Nashold FE, DJ Miller, Hayes CE. 1,25-dihydroxyvitamin D3 treatment decreases macrophage accumulation in the CNS of mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2000; 103(2):171-9.
48. Mayne CG, Spanier JA, Relland LM, Calvin BW, Hayes CE. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 acts directly on the T lymphocyte vitamin D receptor to inhibit experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur J Immunol.* 2011; 41(3):822-32.
49. García OE, Rodríguez CC. La educación en nutrición: el caso de la fibra en la dieta. *Rev Invest.* 2011; 35(73):11-24.
50. Dai Z, Zhang Y. Does dietary fiber reduce the risk of rheumatoid arthritis? *Fibers.* 2018; 1-4.
51. Yang J, Wang HP, Zhou L, Xu CF. Effect of dietary fiber on constipation: a meta analysis. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(48): 7378-7383.
52. Dahl WJ, Stewart ML. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Health Implications of Dietary Fiber. *J Acad Nutr Diet.* 2015; 115(11): 1861-1870.

53. Riccio P, Rossano R. Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2018; 15(1):75-91.
54. Jangi S, Gandhi R, Cox LM, Li N, Von Glehn F, Yan R, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun*. 2016; 7(1), 1-11.
55. Jhangi S, Gandhi R, Glanz B, Cook S, Nejad P, Ward D, et al. Increased Archae Species and changes with therapy in gut microbiome of multiple sclerosis subjects. *Neurology*. 2014; 82(10), S24.001.
56. Liu Y, Alookaran JJ, Rhoads JM. Probiotics in Autoimmune and Inflammatory Disorders. *Nutrients*. 2018; 10:1-19.
57. Kouchaki E, Tamtaji OR, Salami M, Bahmani F, Daneshvar-Kakhaki R, Akbari E, et al. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2017; 36 (5): 1245-1249.
58. Tamtaji OR, Kouchaki B, Salami M, Aghadavod E, Akbari E, Tajabadi-Ebrahim M, et al. The effects of probiotic supplementation on gene expression related to inflammation, insulin, and lipids in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Nutr*. 2017; 36(8): 660-665.
59. Marighela TF, Arismendi MI, Marvulle V, Brunialti MKC, Salomão R, Kayser, C. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and immune parameters in systemic sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. *Rheumatology*. 2019; 58(11): 1985-1990.
60. Mehran R, Seyed AH, Nastaran M, Mohammad HH, Durdana H. Effects of long-term administration of Multi-Strain Probiotic on circulating levels of BDNF, NGF, IL-6 and mental health in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Nutr Neurosci*. 2020; 1-12.
61. Salami M, Kouchaki E, Asemi Z, Tamtaji O. How probiotic bacteria influence the motor and mental behaviors as well as immunological and oxidative biomarkers in multiple sclerosis? A double blind clinical trial. *J Funct Foods*. 2019; 52: 8-13.
62. Shinto L, Marracci G, Baldauf-Wagner S, Strehlow A, Yadav V, Stuber L, et al. Omega-3 fatty acid supplementation decreases matrix metalloproteinase-9 production in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2019; 80(2-3):131-6.
63. Torres-Sanchez ED, Pacheco-Moisés FP, Macias-Islas MA, Morales-Sánchez EW, Ramírez-Remírez V, Celis de la Rosa AJ, et al. Effect of fish and olive oil on mitochondrial ATPase activity and membrane fluidity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with interferon beta 1-b. *Nutr Hosp*. 2018; 35(1):162-168.
64. AlAmmar WA, Albeesh FH, Ibrahim LM, Algindan YY, Yamani LZ, Khattab RY, et al. Effect of omega-3 fatty acids and fish oil supplementation on multiple sclerosis: a systematic review. *Nutr Neurosci*. 2019; 1-11.
65. Felson DT, Bischoff-Ferrari HA. Dietary fatty acids for the treatment of OA, including fish oil. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(1):1-2.
66. Altowajiri G, Fryman A, Yadav V. Dietary Interventions and Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017; 17-28.
67. Schwingshackl L, Christoph M, Hoffmann G. Effects of Olive Oil on Markers of Inflammation and Endothelial Function-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2015; 7(9):7651-7675.
68. Sorto-Gomez TE, Ortiz GG, Pacheco-Moisés FP, Torres-Sanchez ED, Ramirez-Ramirez V, Macias-Islas MA, et al. Effect of fish oil on glutathione redox system in multiple sclerosis. *J. Neurodegener Dis*. 2016; 5(2): 145.
69. Zandi-Esfahan S, Fazeli M, Shaygannejad V, Hasheminia J, Badihian S, Aghayerashti M, et al. Evaluating the effect of adding Fish oil to Fingolimod on TNF- $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL6, and IFN- $\gamma$  in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017; 163: 173-178.
70. Jaiswal N. Protective effect of Flavonoids in Multiple Sclerosis. *Journal of scientifica and innovative research*. 2013; 509-511.
71. Kannan RR, Rengasamy HK, Shanmugaraj G, Lagoa RJL, Mahoomodally FM, Suroowan ZK, et al. The role of flavonoids in autoimmune diseases: Therapeutic updates. *Pharmacol Ther*. 2019; 194:107-131.
72. Ragonese P. Food of the gods for the treatment of multiple sclerosis related fatigue? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019; 1.
73. Coe S, Cossington J, Collet J, Soundy A, Izadi H, Ovington M, et al. A randomised double-blind placebo-controlled feasibility trial of flavonoid-rich cocoa for fatigue in people with relapsing and remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019; 90(5):507-513.
74. Bright JJ. Curcumin and autoimmune disease. *Adv Exp Med Biol*. 2007; 595: 425-51.
75. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK, Aggarwal BB, Curcumin, a component of golden spice: from bedside to bench and back. *Biotechnol Adv*, 2014; 32(6):1053-64.
76. Ghanaatian F, Lashgari NA, Abdolghaffari AH, Rajaei SM, Panahi Y, Barreto GE, et al. Curcumin as a therapeutic candidate for multiple sclerosis: Molecular mechanisms and targets. *J Cell Physiol*. 2019; 234(8):12237-12248.
77. Xie L, Li XK, Funeshima-Fuji N, Kimura H, Matsumoto Y, Isaka Y, et al. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by

- curcumin treatment through inhibition of IL-17 production. *Int Immunopharmacol.* 2009; 9(5): 575-581.
78. Mohajeri M, Sadeghizadeh M, Najafi F, Javan M. Polymerized nano-curcumin attenuates neurological symptoms in EAE model of multiple sclerosis through down regulation of inflammatory and oxidative processes and enhancing neuroprotection and myelin repair. *Neuropharmacology.* 2015. 99: 156-167.
79. Jakobsen J, Smith K, Bysted A, Cashman KD, et al. Vitamin D in Wild and Farmed Atlantic Salmon (*Salmo Salar*)-What Do We Know? *Nutrients.* 2019; 11(5): 1-14.
80. Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurol Ther.* 2018; 7(1)59-85.
81. Günther P, Baum P, Then BF, Hermann W. Wilson's disease and multiple sclerosis. Co-occurrence. 2010, 81(2):226-228.
82. Agarwal R, Kushwaha SS, Tripathi CB, Singh N, Chhillar N. Serum copper in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Indian J Clin Biochem.* 2008; 23(4): 369-374.
83. Johnson S. The possible role of gradual accumulation of copper, cadmium, lead and iron and gradual depletion of zinc, magnesium, selenium, vitamins B2, B6, D, and E and essential fatty acids in multiple sclerosis. *Med. Hypotheses.* 2000; 55:239-41.
84. Van Horsen J, Witte ME, Schreibelt G, de Vries HE. Radical changes in multiple sclerosis pathogenesis. *BBA-MOL BASIS DIS.* 2011; 1812(2), 141-150.
85. Eliaeson K, Liljeberg M, Bjork A, Kockum I, Skelton A, Lindstrom EJ. Relationships of geochemistry and multiple sclerosis. Gothenburg, SE: Swedish Environmental Research Institute. 2008
86. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology in clinical practice.* Burlington MA: Butterworth-Heinemann. 2004.
87. Bhargava P, Mowry EM. Gut Microbiome and Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014; 14(10): 492.
88. Ochoa-Repáraz, J, Magori K, Kasper LH. The chicken or the egg dilemma: intestinal dysbiosis in multiple sclerosis. *Ann Transl Med.* 2017; 5(6).
89. Labuschagne IL, Blaauw R. An anti-inflammatory approach to the dietary management of multiple sclerosis: a condensed review. *South Afr J Clin Nutr.* 2018; 31(3), 67-73).
90. Spagnuolo C, Moccia S, Russo GL. Anti-inflammatory effects of flavonoids in neurodegenerative disorders. *Eur J Med Chem.* 2018; 153, 105-115.
91. Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017; 57(13): 2889-2895.
92. Torkildsen Ø, Brunborg LA, Milde AM, Mørk SJ, Myhr KM, Bø L. A salmon based diet protects mice from behavioural changes in the cuprizone model for demyelination. *Clin Nutr.* 2009; 28(1): 83-87.

Fecha de recepción: 10/04/2020

Fecha de aceptación: 29/06/2020