



Impacto de la inmunonutrición en la evolución de los pacientes con esclerosis múltiple mayores de 20 años de edad: revisión narrativa

Impact of immunonutrition on the evolution of patients older than 20 years of age with multiple sclerosis: narrative review

Impacto da imunonutrição na evolução dos pacientes com esclerose múltipla maiores de 20 anos: revisão narrativa

José Guillermo Salcedo Hurtado^{1*}, Susana Mireya Álvarez Osorio², Diana Paola Nossa Martínez³, Carmen Cecilia Vergara Jiménez⁴.

Recibido: 15 de marzo de 2023. Aceptado para publicación: 4 de junio de 2023.

Publicado en línea: 5 de junio de 2023.

<https://doi.org/10.35454/rncm.v6n3.522>

Resumen

Introducción: la esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica ocasionada por múltiples factores que afectan al sistema nervioso central (SNC), lo que conlleva discapacidades, principalmente, en los adultos jóvenes. La nutrición está dentro de estos factores patogénicos y más recientemente se incluye la disfunción inmunitaria, local y sistémica que produce la EM en la microbiota intestinal (MBI), y afecta órganos como el cerebro.

Objetivo: en esta revisión narrativa se analizó el impacto de la terapéutica con nutrientes específicos (inmunonutrientes) en los síntomas y la progresión de la enfermedad en pacientes adultos jóvenes con EM.

Método: se realizó una búsqueda de artículos en las plataformas PubMed y MedLine entre enero de 2012 y diciembre de 2022.

Resultados: la EM destruye la mielina, lo que produce áreas de desmielinización en la sustancia blanca. Teniendo en cuenta este componente inflamatorio, la investigación muestra que nutrientes específicos como probióticos, ácidos grasos omega-3 (ω -3) y la vitamina D, por sus efectos favorables en la modulación de la inflamación,

Summary

Introduction: Multiple Sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease caused by multiple factors that affect the central nervous system (CNS), leading to disabilities mainly in young adults. Nutrition is one of these pathogenic factors and, more recently, includes local and systemic immune dysfunction that MS produces in the intestinal microbiota (IMB), affecting organs such as the brain.

Objective: In this narrative review, the impact of therapy with specific nutrients (immunonutrients) on young adult patients with MS was analyzed, by acting on their immune system, the symptoms and the progression of the disease.

Method: A search of articles was carried out on platforms such as PubMed[®] and MedLine[®], using a search period between 2012 and 2022.

Results: MS destroys myelin, producing areas of demyelination in the white matter. Taking this inflammatory component into account, research shows that specific nutrients such as probiotics, ω -3 fatty acids and vitamin D, due to their favorable effects in modulating inflammation, have a positive impact on the symptoms of these patients; not so to stop MS evolution.

Resumo

Introdução: a Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica causada por múltiplos fatores que afetam ao sistema nervoso central (SNC), levando a incapacidades principalmente em adultos jovens. A nutrição é um desses fatores patogênicos e mais recentemente foi incluída a disfunção imune local e sistêmica que a Esclerose Múltipla produz na microbiota intestinal (MBI), afetando órgãos como o cérebro.

Objetivo: nesta revisão narrativa, foi analisado o impacto da terapia com nutrientes específicos (inmunonutrientes) nos sintomas e na progressão da doença em pacientes adultos jovens com Esclerose Múltipla.

Método: foi realizada uma pesquisa de artigos nas plataformas PubMed e MedLine entre janeiro de 2012 e dezembro de 2022.

Resultados: a esclerose múltipla destrói a mielina, produzindo áreas de desmielinização na substância branca. Levando em consideração esse componente inflamatório, a pesquisa mostra que nutrientes específicos como: probióticos, ácidos graxos ω -3 e vitamina D, por seus efeitos favoráveis na modulação da infla-



presentan impactos positivos en los síntomas de estos pacientes; no así para frenar su evolución.

Conclusiones: el uso de suplementación con inmunonutrientes reporta efectos favorables en paciente con EM. Ante la escasa evidencia sobre el tema, con esta revisión se pretende seguir aportando a la literatura en desarrollo sobre el uso de estos nutrientes en pacientes adultos jóvenes con EM.

Palabras clave: dieta de inmunonutrición, esclerosis múltiple, dieta, sistema inmunológico, suplementos dietéticos.

Conclusions: The use of supplementation with immunonutrients reports favorable effects on patients with MS, but due to the scarce current evidence, this review is intended to contribute further to the developing literature on the use of these nutrients in young adult patients with MS.

Keywords: Immunonutrition diet; Multiple Sclerosis; Diet; Immunological system; Dietary supplements.

mação, apresentam impactos positivos nos sintomas desses pacientes; não assim para interromper seu desenvolvimento.

Conclusões: o uso de suplementação de imunonutrientes relata efeitos favoráveis em pacientes com Esclerose Múltipla. Dada a escassa evidência sobre o assunto, esta revisão pretende continuar contribuindo para o desenvolvimento da literatura sobre o uso desses nutrientes em pacientes adultos jovens com Esclerose Múltipla.

Palavras-chave: dieta de imunonutrição, esclerose múltipla, dieta, sistema imunológico, suplementos dietéticos.

¹ Universidad de Cartagena. Unidad Especializada en Nutrición y Heridas Lucas SAS. Cartagena, Colombia.

² Fundación Universitaria San Martín. Facultad de Enfermería, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

³ Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

⁴ Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana. Clínica los Cobos. Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: José Guillermo Salcedo Hurtado. jguille68@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria autoinmune crónica que afecta el sistema nervioso central (SNC) y se caracteriza por la desmielinización, la lesión neuronal y la ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE)⁽¹⁾. La fisiopatología se basa en la activación inmunitaria que ataca las vainas de mielina y causa degeneración axonal progresiva e irreversible; en la última década no se ha obtenido un tratamiento que logre frenar la evolución de la enfermedad, tampoco que tengan un efecto sobre las lesiones ya establecidas⁽²⁾. Esto dado a que la EM cuenta con un patrón clínico variable que depende de la localización de las lesiones desmielinizantes; los síntomas corresponden a la aparición de parestesias, debilidad, diplopía, alteraciones de la visión, nistagmo, disartria, ataxia, alteraciones de la sensibilidad profunda, disfunción vesical, alteraciones emocionales y deterioro cognitivo, los cuales provocan un gran impacto en el ámbito familiar, social, laboral y, por consiguiente, económico⁽³⁾.

La enfermedad puede evolucionar en forma de brotes y presenta un alto potencial discapacitante, principalmente en adultos jóvenes entre los 20 y 40 años^(3,4). La EM se presenta de dos formas principalmente:

1. EM remitente-recurrente (85 %) con inflamación y como patología primaria.

2. EM progresiva primaria (15 %) con neurodegeneración-degeneración axonal como patología primaria⁽⁵⁾.

En los últimos años, ha habido un aumento de la incidencia y la prevalencia de la EM a nivel mundial; afecta a más de 2,3 millones de personas⁽⁶⁾, lo cual está influenciado por factores internos o genéticos como el sexo (afecta mayormente a mujeres jóvenes con una incidencia 2:1)⁽⁷⁾ y externos o ambientales (como la asociación entre la exposición solar y los niveles de vitamina D)⁽⁸⁾.

Dentro de este origen complejo y multifactorial de la EM⁽⁹⁾ se encuentra la nutrición como uno de los factores externos o ambientales implicados en su patogenia⁽¹⁰⁾.

Los estudios que se han realizado sobre el efecto de los nutrientes y los patrones dietéticos en paciente con EM no han permitido comprender el papel de la dieta en la progresión de la enfermedad, ni en la progresión de la discapacidad⁽¹¹⁾. Sin embargo, nutrientes individuales como la vitamina D se utilizan como biomarcador de la EM, ya que se conoce como una vitamina que puede mejorar y mantener un equilibrio inmunológico⁽¹²⁾.

Una dieta baja en grasas complementada con ácidos grasos ω -3 disminuyó la tasa de recaídas y redujo la fatiga en un 60 %, lo cual generó mejoras significativas en la Escala de estado de discapacidad ampliada

(EDSS) y también disminuyó el riesgo de desarrollar la enfermedad⁽¹³⁾.

Hoy conocemos, además, que en la EM hay una disminución de la integridad de la BHE; si hay una alteración de la microbiota intestinal (MBI), se produce una disfunción inmunitaria tanto local como sistémica que, de esta manera, afecta a diferentes órganos, entre ellos el cerebro⁽¹⁴⁾.

Esta MBI son comunidades microbianas diversas y dinámicas que habitan el intestino humano, y las más altas están en el colon⁽¹⁵⁾. La MBI dentro de sus múltiples funciones se encarga de la homeostasis del sistema inmunitario y la prevención de la invasión de patógenos⁽¹⁶⁾. Los cambios del estilo de vida pueden alterar esta estabilidad y provocar disbiosis, la cual se define como cualquier alteración en la composición de la población microbiana comensal que vive en el intestino humano en relación con la población que se encuentra en individuos sanos⁽¹⁷⁾. La disbiosis intestinal produce un impacto negativo en la inmunidad local y sistémica, lo que afecta órganos distantes como riñones, piel, hígado, pulmones y cerebro, entre otros. Esto se ha asociado con trastornos inflamatorios que inducen a enfermedades inflamatorias del intestino, alergia, asma, obesidad, síndrome metabólico, diabetes tipo 1 y tipo 2 y trastornos relacionados con el SNC, entre las cuales se encuentra la EM⁽¹⁸⁾ (Figura 1).

Todo esto hace que las medidas orientadas a paliar la sintomatología de brotes en la EM sean útiles, y es la inmunonutrición una nueva medida que puede mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados; es por ello que en esta revisión narrativa se pretende identificar el impacto de la inmunonutrición en la evolución del paciente con EM.

MÉTODO

Se realizó una revisión de la literatura utilizando dos buscadores: Medlars Online International Literature (MEDLINE) y PubMed. Se restringió la búsqueda a un solo idioma: inglés. Los autores consultaron las bases de datos usando las palabras claves obtenidas del Medical Subject Headings (MeSH): dieta de inmunonutrición, esclerosis múltiple, dieta, sistema inmunológico, suplementos dietéticos; en idioma inglés: *immunonutrition diet, multiple sclerosis, diet, immune system, dietary supplements*, como primera búsqueda; en una segunda búsqueda se usaron en el algoritmo los operadores booleanos con las combinaciones *multiple sclerosis AND immunonutrition diet AND diet OR dietary Supplements AND immune system*. Se escogieron artículos originales, revisiones sistemáticas, estudios controlados y revisiones narrativas teniendo en cuenta los títulos y el resumen y priorizando como criterio de inclusión los que

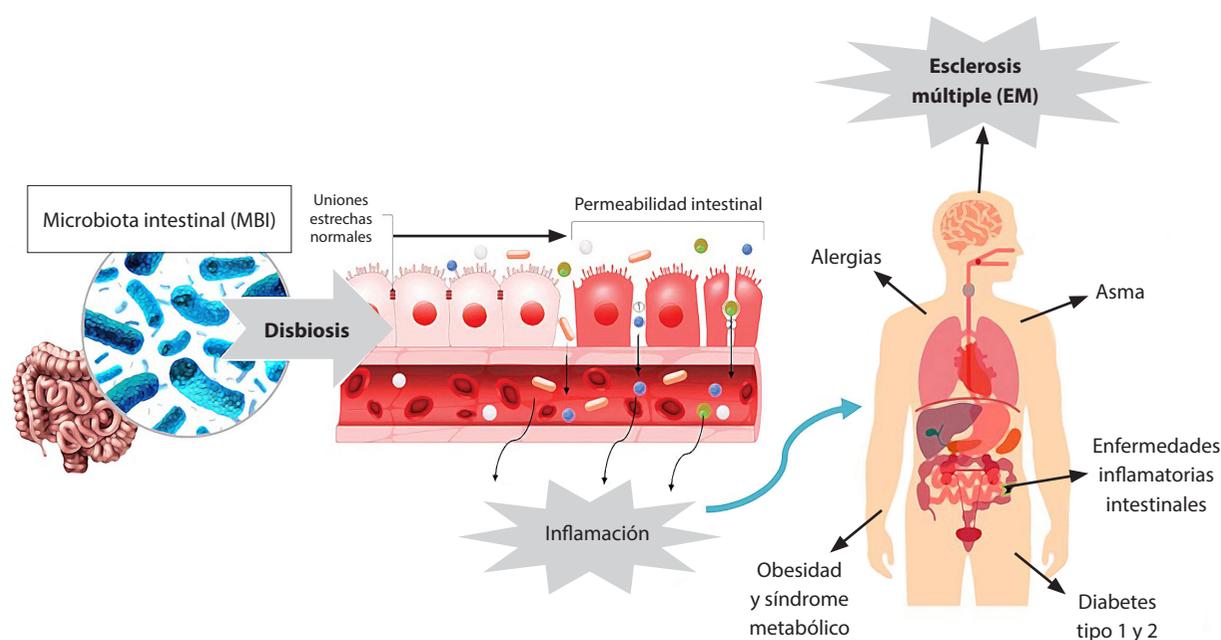


Figura 1. La MBI alterada impacta negativamente órganos distantes, lo que genera enfermedades por inflamación.

estuvieran dentro del período comprendido desde el 1 enero de 2012 hasta el 31 diciembre de 2022, es decir, los últimos diez años, excluyéndose aquellos publicados antes de 2012 y pacientes menores de 20 años o población pediátrica. Los artículos seleccionados se escogieron teniendo en cuenta que respondieran al objetivo trazado para la investigación.

Se obtuvieron 34 artículos, se clasificó la información y se establecieron como análisis las categorías de probióticos y microbiota, vitamina D y ω -3, el sodio dietético y su impacto en la inmunidad del paciente con EM, orientados al impacto de estos nutrientes específicos o inmunonutrientes, en los síntomas y la progresión de la enfermedad.

ANÁLISIS Y RESULTADOS

Probióticos y microbiota

El ser humano tiene cuatro microecosistemas conformados por microorganismos (bacterias, virus, hongos, levaduras, helmintos, protozoos y parásitos), que normalmente se encuentran distribuidas en las cavidades internas del individuo, principalmente en el colon, donde se ubican más del 95 % de ellos. Todos existen en un ecosistema que se conoce como *microbiota*, la que se ubica en el intestino también se le conoce como *flora intestinal*

y cada uno de estos microorganismos con su contenido genómico, proteico, se denomina *microbioma*⁽¹⁹⁾, con un peso total aproximado de 2 kg⁽²⁰⁾. Esta microbiota intestinal en el humano es variable al ser afectada por muchos factores⁽²¹⁾ endógenos y exógenos, entre los que se encuentran los hábitos dietéticos y los alimentos⁽²²⁾.

La MBI se caracteriza por la síntesis de vitaminas del complejo B, vitamina K y ácidos grasos de cadena corta (AGCC); de esta forma, apoya la regulación del sistema inmune, el crecimiento endotelial y el desarrollo del SNC⁽²³⁾, incluyendo al sistema linfoide asociado al intestino (GALT). En este sentido, participa regulando procesos inflamatorios e inmunitarios⁽²⁴⁾.

Por eso, cuando se produce un desequilibrio en la MIB, que se conoce como *disbiosis*, recientemente se ha reportado un deterioro al parecer de las células reguladoras inmunitarias periféricas y las ubicadas en los sitios de inflamación del SNC⁽²⁵⁾. Esto se asocia con varias enfermedades partiendo desde lo local: síndrome de intestino irritable (SII), enfermedades inflamatoria intestinal (EII), incluyendo el cáncer de colon y recto; a nivel sistémico: obesidad, diabetes, desnutrición, síndrome metabólico y artritis reumatoide (AR)⁽²⁶⁾; y a nivel neurológico, enfermedades del SNC: enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Alzheimer y, más recientemente, en la EM⁽²⁷⁾.

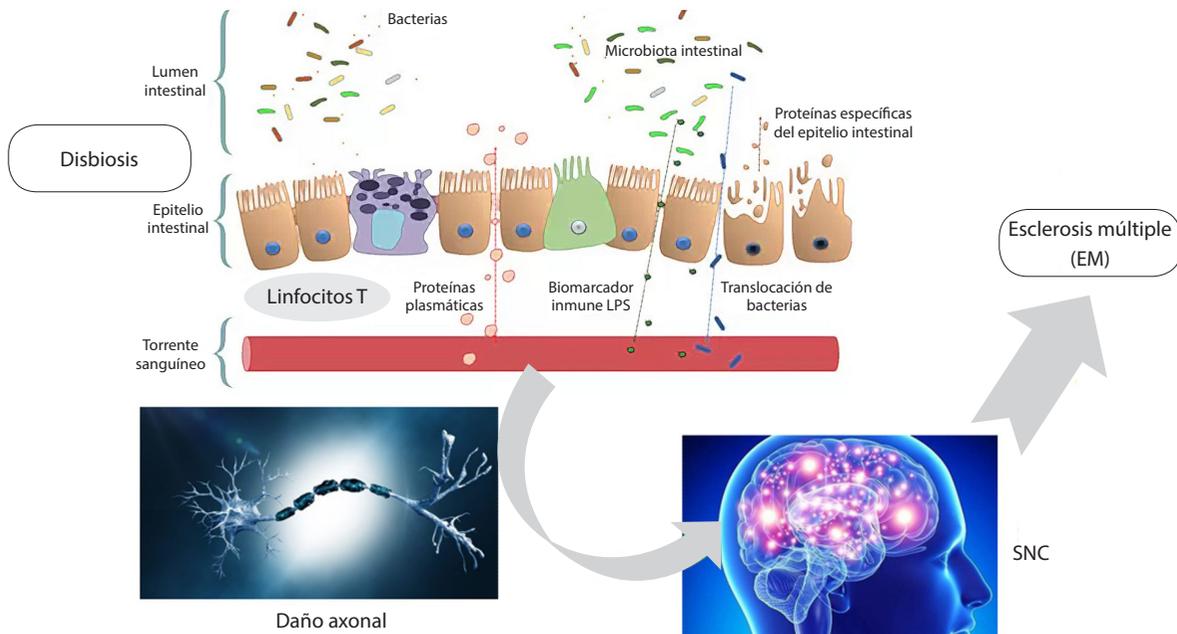


Figura 2. El daño axonal por la disbiosis afecta al SNC en la EM.

La EM es una enfermedad inflamatoria del SNC que conduce a una disminución de la integridad de la BHE, infiltración de células inflamatorias en los tejidos perivasculares, degradación de la vaina de mielina y daño axonal, como se visualiza en la Figura 2⁽²⁸⁾.

En la periferia se produce una expresión elevada de células T CD4+ proinflamatorias (células Th1 y Th17), monocitos, macrófagos, CD inflamatorias y células B, reducción de la expresión de células T CD8+ y FoxP3+ Tregs y disfunción de las Tregs (Linfocitos T reguladores)⁽²⁹⁾.

Esta alteración de la MBI conduce a un desequilibrio entre las poblaciones de células Th17 y Tregs e induce vías inflamatorias, que, a su vez, afectan la respuesta autoinmune en el SNC⁽³⁰⁾.

Además, los comensales intestinales ejercen una actividad protectora contra la EM al mantener la integridad y la función de la barrera intestinal. Después del daño de la barrera intestinal, aumenta la translocación de derivados bacterianos desde la luz intestinal a la circulación sistémica, lo que a su vez puede inducir células T reactivas a la mielina tanto en los tejidos linfoides periféricos como en el cerebro, debido a la existencia de los ejes interorgánicos o comunicaciones entre la MBI y los órganos extraintestinales (pulmones, cerebro, corazón y la piel)^(31,32).

Debido a estos ejes, la MBI interactúa con los órganos extraintestinales, como es el caso del cerebro (eje microbiota-intestino-cerebro)⁽³³⁾, a través del sistema nervioso entérico (SNE); por esta razón, se conoce como *el segundo cerebro*⁽³⁴⁾. Esto ya está establecido el papel que desempeña la MBI en el desarrollo o alivio de enfermedades en estos órganos extraintestinales, lo que proporciona un medio alternativo de empeorar la inflamación o mejorar los síntomas, como en el caso de la EM. Restablecer este equilibrio de la MBI optimiza el funcionamiento del sistema inmune⁽³⁵⁾, y esta capacidad de modular la poseen los bióticos (prebióticos, probióticos, simbióticos y postbióticos), lo que conlleva la homeostasis y mejora el estado de salud del individuo^(36,37).

Gracias a esto, los probióticos han emergido como una estrategia terapéutica, ya que estos microorganismos producen metabolitos microbianos que se asocian a la regulación de diversas enfermedades del SNC al ser administrados solos o combinados en asociación con las terapéuticas tradicionales⁽³⁸⁾ en pacientes con EM. Los más utilizados, con buen resultado, son *L. casei*, *L. acidophilus*, *L. reuteri*, *B. bifidum* y *Streptococcus thermophilus*⁽³⁹⁾, con una mezcla oral de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus* por dos meses. En

pacientes con EM encontraron una disminución de bacterias como *Akkermansia* y *Blautia*, con un aumento en la respuesta antiinflamatoria⁽⁴⁰⁾.

Se han obtenido resultados prometedores al usar probióticos en pacientes con EM, administrando un tratamiento con *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. bifidum* y *L. fermentum* durante 12 semanas, con lo cual se obtuvieron mejoras en la salud general: mejoría de puntajes en las escalas EDDS, depresión, ansiedad y estrés de Beck; regulación beneficiosa de la proteína C-reactiva (PCR) y el óxido nítrico⁽⁴¹⁾; de igual manera, esta mezcla de probióticos bajó la expresión génica de interleucina-8 (IL-8) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en estos pacientes⁽⁴²⁾, lo que logró replicarse en otros pacientes con EM por otros investigadores⁽⁴³⁾.

De esta manera, vemos cómo el consumo de probióticos y sus metabolitos beneficiosos pueden restaurar la MBI, mantener la barrera intestinal, regular la homeostasis de las células inmunitarias y mitigar la inflamación crónica⁽⁴⁴⁾; por lo tanto, pueden ser estrategias preventivas y terapéuticas útiles y prometedoras contra enfermedades inflamatorias y autoinmunes, incluida la EM⁽⁴⁵⁾. Sin embargo, en la actualidad su uso no está recomendado ante la falta de evidencia.

Vitamina D y ω -3

En las últimas décadas ha incrementado el conocimiento de las funciones de la vitamina D a nivel muscular y extramuscular, además de su función en el sistema inmune en la EM; por otro lado, su suplementación puede disminuir el riesgo de padecer esta enfermedad en la población general, inclusive en los hijos de mujeres que fueron suplementadas antes y durante su embarazo⁽⁴⁶⁾.

A pesar de estar clasificada como vitamina liposoluble, a diferencia de estas, actúa como una hormona y se puede sintetizar en la piel gracias a los rayos UVB, cuyo mayor aporte en el ser humano es que la exposición por 20 minutos de todo el cuerpo de individuos de piel clara genera más de 10.000 UI; además, se puede obtener en el tracto gastrointestinal por la dieta (solo 40 a 400 UI) o por suplementos⁽⁴⁷⁾. Su forma activa es 1,25-dihidroxitamina D o calcitriol, lo cual se realiza en el hígado, donde además se almacena, y el riñón. La producción de la vitamina D por la piel se ve alterada por múltiples factores ambientales, como el invierno, latitudes altas y nubosidades, entre otras, sobre todo si las personas viven lejos del ecuador⁽⁴⁸⁾.

La vitamina D se encuentra de manera natural en unos pocos alimentos (por ejemplo, aceite de hígado

de bacalao, pescados azules y carnes grasos, vísceras, huevos, lácteos no desnatados) y está disponible como suplemento dietético, y la forma D₃ es la preferida ya que desempeña una función importante en la absorción del calcio y fosfatos. A nivel del sistema inmune, actúa sobre macrófagos, células dendríticas células T colaboradoras y linfocitos B⁽⁴⁹⁾; por esto, la vitamina D puede sostener y mejorar el equilibrio inmunológico y su déficit se ha asociado a enfermedades autoinmunes, entre las que se encuentra la EM.

Aunque la evidencia es baja y faltan estudios, el mantener los niveles saludables de vitamina D (≥ 30 ng/mL (≥ 75 nmol/L)) en la sangre y consumir suficiente cantidad puede hacer que ciertas personas no padezcan EM⁽⁵⁰⁾.

Estudios realizados por Feng y colaboradores en pacientes con EM que fueron tratados con interferón β -1b en combinación con vitamina D observaron beneficios por la potencialización que hizo la vitamina D sobre este al aumentar la respuesta Th2 y disminuir la respuesta Th1 y Th17⁽⁵¹⁾. Cuando estos pacientes fueron tratados con esta combinación y altos niveles de vitamina D, se obtuvo una progresión más lenta y baja actividad de la EM, en comparación con los que tenían niveles bajos de vitamina D⁽⁵²⁾. Recientemente, un metaanálisis concluyó que suplementar con altas o bajas dosis de vitamina D, la tasa de discapacidad y las recaídas no se afectaron durante el tratamiento de pacientes con EM⁽⁵³⁾.

En un metaanálisis realizado por Tredinnik y Probst, donde se incluyeron 19 revisiones sistemáticas y 43 revisiones narrativas de la literatura, se observó que no hubo suficientes estudios que demuestren una asociación entre la suplementación de vitamina D a dosis de 20 a 40.000 UI/d y la disminución en la tasa de recaídas anuales, cambios en el estatus de discapacidad o hallazgos de nuevas lesiones en la resonancia magnética de estos pacientes. Esto contrasta con el resultado de siete estudios incluidos en este mismo metaanálisis que reportaron una asociación inversa entre los niveles séricos de 25-hidroxicolecalciferol y los resultados en el puntaje de discapacidad. De estos, los estudios de cohorte más largos reportaron una asociación dosis-respuesta con cada aumento de 10 ng/ml de 25-hidroxicolecalciferol, con una disminución subsecuente de la discapacidad en estos pacientes. Otro de estos estudios reportó una disminución en un 50 % del riesgo de recaída en estos pacientes con altas concentraciones séricas de vitamina D⁽⁵⁴⁾.

El otro nutriente específico bastante estudiado son los ácidos grasos ω -3. Este grupo de ácidos grasos

poliinsaturados de cadena larga se encuentran en una alta proporción en el pescado (caballa, sardinas y salmón), ciertos mariscos y en algunas fuentes vegetales tales como el aceite de soja, el aceite de canola, las nueces y las semillas de linaza, usado solo o en combinación con vitamina D o con otra intervención dietaria.

Kouchaki y colaboradores, al administrar una combinación de vitamina D y ácidos grasos ω -3 por 12 semanas en una cohorte de pacientes con EM, lograron disminuir significativamente el puntaje de discapacidad, además mejoraron el control glucémico, la resistencia a la insulina y el perfil lipídico, lo cual generó un impacto positivo sobre algunos biomarcadores de estrés oxidativo, comparado con aquellos que recibían placebo⁽⁵⁵⁾.

En un estudio de casos y controles, el consumo de 30 g de pescado por semana, o lo que equivale a dos porciones por semana, se asoció a una reducción del 18 % de riesgo de presentar desmielinización del SNC, sin diferenciar entre el preparado a la parrilla o frito. Sin embargo, en el caso del atún enlatado esta reducción alcanzó el 41 %, por lo que se concluye que esto se debe a los altos niveles de vitamina D y de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 contenidos en este tipo de pescado⁽⁵⁶⁾.

Una revisión sistemática mostró que la administración de suplementación con ácidos grasos ω -3 asociados a intervenciones dietarias o multivitamínicos tiene un mejor resultado sobre la progresión de la discapacidad de estos pacientes en comparación con la administración de suplementación con ácidos grasos ω -3 sin intervención dietaria⁽⁵⁷⁾.

Sodio dietético y su impacto en la inmunidad del paciente con EM

Esta revisión procura determinar la función del sodio como un factor de riesgo para el desarrollo y curso de la EM, ya que recientemente se ha encontrado que la ingesta elevada de cloruro de sodio influye en el incremento de la incidencia de enfermedades autoinmunes y EM, principalmente en países desarrollados, que han incrementado el cloruro de sodio en la dieta occidental y en las comidas populares o "rápidas". Este aumento de la tonicidad puede estimular al sistema inmune y su mayor captación en los canales de sodio y afectar al sistema inmune innato; por el contrario, la ingesta de una dieta baja en sal (< 5 g/día) podría beneficiar en cuanto a la prevención y el tratamiento de la EM⁽⁵⁸⁾.

Esto sirvió para aumentar la sospecha que se tenía en estudios anteriores con respecto al riesgo que se

adquiriría en cuanto a la aparición y la progresión de la EM por tener un alto consumo de sodio, en grasas saturadas, azúcares añadidos y bajo en ácidos grasos poliinsaturados antiinflamatorios como el ω -3^(59,60).

DISCUSIÓN

La EM es un trastorno autoinmune que afecta más frecuentemente a adultos jóvenes y se caracteriza por la destrucción de la mielina que recubren al cerebro y la médula espinal, lo cual produce áreas de desmielinización en la sustancia blanca⁽⁶¹⁾. En la patogénesis de la EM habría una susceptibilidad genética sobre la que actuarían factores ambientales que contribuyen a la inflamación y la autoinmunidad, entre los que sobresalen: deficiencia de vitamina D por baja exposición a la luz solar y la infección por el virus de Epstein-Barr, el tabaquismo, la obesidad, entre otros⁽⁶²⁾.

En los pacientes con EM se ha encontrado una menor presencia de *Firmicutes*, *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (*L. reuteri*)⁽⁶³⁾; pero una abundante presencia de *Escherichia*, *Shigella* y *Methanobrevibacter*⁽⁶⁴⁾.

Con el surgimiento de estudios de los ejes reguladores interorgánicos, y es el eje microbiota-intestino-cerebro el afectado por la disbiosis intestinal y sus metabolitos resultantes en paciente con EM, se ha creado una oportunidad de estudiar opciones terapéuticas que ayuden a modular la MBI y, de esta forma, tratar enfermedades neurodegenerativas, entre las que está la EM⁽⁶⁵⁾.

Se ha propuesto, además, que un destacado factor ambiental que protegería de la EM sería la vitamina D cuya forma de obtención es por la ingesta en la dieta de pescado, leche y plantas, y mediante la exposición de la piel al sol. Sus dos formas colecalciferol (D_3) y ergocalciferol (D_2) se almacenan en el hígado y son activadas por el riñón, y tienen una función importante en el mantenimiento de los niveles de calcio y fosfatos en el cuerpo, en el metabolismo óseo y como inmunomodulador. Esto ha relacionado a la EM con los niveles de vitamina⁽⁶⁶⁾.

Se ha sugerido desde hace años que la activación de la vitamina D la pueden realizar las células inmunitarias (macrófagos, células dendríticas y linfocitos T y B, que expresan el receptor de vitamina D); de esta manera, controlan el sistema inmunitario adaptativo e innato de forma no genómica⁽⁶⁷⁾. Actualmente la evidencia orienta a mantener unos niveles saludables en el cuerpo para favorecer la actividad inmunológica del organismo. Se cree que la deficiencia de vitamina

D relacionada con el incremento en la prevalencia de la EM genera una alteración en la formación de células inmunitarias (linfocitos T desregulados, linfocitos T citotóxicos, células asesinas naturales), lo cual produce un daño de las neuronas y oligodendrocitos del SNC, que se observa en la EM⁽⁶⁸⁾.

Los estudios observacionales han mostrado una asociación notoria entre los niveles séricos de vitamina D y la disminución del riesgo de progresión de la enfermedad en los pacientes con EM⁽⁶⁹⁾. Un metaanálisis que seleccionó solo ensayos controlados aleatorizados (ECA), donde se informaron las tasas de recaídas, el cambio en la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) y la aparición de nuevos signos radiológicos. Mostró que la suplementación con vitamina D tiene un beneficio al prevenir las tasas de recaída y nuevos signos radiológicos en pacientes con EM. En EDSS, aunque la relación fue fuerte, los cambios no fueron estadísticamente significativos⁽⁷⁰⁾.

Con respecto a la relación de la ingesta de ácidos grasos ω -3 con la EM, en un estudio de cohorte internacional que realizó un análisis variado y multivariado a los 2469 encuestados, de los cuales 1495 (60,5 %) presentaban EM remitente-recurrente, se encontró que aquellos pacientes con mayor ingesta de pescado y ácidos grasos ω -3 presentaban una mejor calidad de vida, una menor actividad de la enfermedad y discapacidad⁽⁷¹⁾.

Los estudios en los cuales se usó una suplementación de ácidos grasos poliinsaturados, principalmente los ácidos grasos ω -3, combinados con una intervención dietaria, obtuvieron mejoras significativas en la discapacidad de los pacientes con EM al compararlos con aquellos en los que la suplementación de ácidos grasos poliinsaturados fue individual⁽⁷²⁻⁷⁵⁾.

CONCLUSIONES

Aunque es poca la evidencia sobre la etiología de la EM, se sabe que se pierden las vainas de mielina por la autorregulación generada por antígenos provenientes del SNC, y que esto ocurre durante la disbiosis intestinal.

Los probióticos desempeñan un papel importante al regular la homeostasis de las células inmunitarias, reparar la MBI y amortiguar la inflamación crónica, ya que esto permite que puedan ser usados como estrategia preventiva y terapéutica contra enfermedades inflamatorias y autoinmunes, como la EM; sin embargo, estas terapéuticas con probióticos, aunque están en investigación, son sin duda una herramienta importante para el tratamiento de enfermedades inflamatorias en un futuro próximo.

Esto augura que, además de los probióticos, sería interesante seguir investigando el uso de posbióticos, lo que le daría una mayor especificidad al tratamiento de las enfermedades; adicional, será necesario evolucionar hacia el campo de los nanonutraceuticos, como los nanoprobóticos, que optimizarían la funcionalidad de los probióticos en su entrega en el intestino.

La suplementación mejora la condición de salud de las personas con EM, ya que la vitamina D y los ácidos grasos ω -3 no los produce el organismo y son fundamentales en procesos de inmunidad, sistema nervioso y la capacidad antiinflamatoria.

En pacientes con EM, la suplementación combinada de ácidos grasos ω -3 y vitamina D puede mejorar la EM al corregir las anomalías metabólicas y atenuar el estrés oxidativo y la inflamación.

El tratamiento con vitamina D podría reducir la pérdida de masa mineral ósea en estos pacientes y la deficiencia de vitamina D, y reducir la incidencia de fracturas. Se ha visto que dosis altas de vitamina D consiguen niveles plasmáticos apropiados de 25(OH)D y son bien tolerados, pero queda por responder si el tratamiento con vitamina D podría mejorar la evolución de los pacientes con EM.

De todo ello se deduce que la deficiencia de vitamina D se propugna como una diana terapéutica prometedora en la población anciana con deterioro cognitivo y otras enfermedades neurodegenerativas, en los que la exposición solar está comprometida.

Se hace necesario respaldar los estudios observacionales a favor de la vitamina D con ensayos clínicos mayores que permitan reforzar esos beneficios encontrados en los pacientes con EM, en su calidad de vida y la progresión de su enfermedad.

Sigue demostrándose que la ingesta excesiva de cloruro de sodio desempeña un papel proinflamatorio en la patogenia de estas enfermedades autoinmunes y neurodegenerativas como la EM, tanto *in vitro* como *in vivo*.

A pesar de la literatura existente y la publicación de algunos beneficios que se obtienen con el uso de nutrientes específicos, se requiere seguir investigando para lograr conceptos más evidentes que nos permitan ver el impacto en la progresión y la evolución de la EM. Esperamos que esta revisión narrativa sirva para motivar al desarrollo de nuevos estudios.

PUNTOS CLAVE

- Como una de las enfermedades crónicas inflamatorias y autoinmunes, del sistema nervioso central,

la esclerosis múltiple (EM) presenta síntomas que afectan la realización de actividades y restricciones en la participación de personas con la enfermedad, principalmente en adultos jóvenes.

- En la actualidad hay medicamentos que pueden modificar la enfermedad, pero ninguno detiene su evolución o progresión.
- Son múltiples los factores que intervienen en la patogenia de la EM, entre los que están la nutrición y, actualmente, la alteración de la microbiota intestinal (MBI).
- Teniendo en cuenta el componente inflamatorio de la EM, la inmunonutrición surge como una nueva estrategia que utiliza nutrientes específicos, que, al modular al sistema inmune de los pacientes, busca impactarlos positivamente.
- Nutrientes específicos o inmunonutrientes como probióticos, ácidos grasos omega-3 (ω -3) y la vitamina D están impactando favorablemente en la calidad de vida de los pacientes con EM, lo cual médicos y nutricionistas deben conocer para impulsar nuevos estudios que evidencian estos beneficios.

Agradecimientos

Agradecemos al grupo de docentes del Diplomado virtual en Nutrición Clínica, a través de la Universidad El Bosque, quienes nos brindaron su asesoría para la realización de este artículo.

Declaración de autoría

Todos los autores contribuyeron al diseño de la investigación, la adquisición y el análisis de los datos y la interpretación de los datos; JG Salcedo-Hurtado contribuyó en la redacción final del manuscrito. Todos los autores revisaron el manuscrito, acordaron ser plenamente responsables de garantizar la integridad y la precisión del trabajo, y leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Fuentes de financiación

El presente estudio no tuvo financiación.

Referencias bibliográficas

1. Qureshi M, Al-Suhaimi EA, Wahid F, Shehzad O, Shehzad A. Therapeutic potential of curcumin for multiple sclerosis.

- Neurol Sci. 2018;39(2):207-14. doi: 10.1007/s10072-017-3149-5
2. Martínez-Altarrriba MC, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño IM, Arrieta-Antón E. Revisión de la esclerosis múltiple (2). Diagnóstico y tratamiento [A review of multiple sclerosis (2). Diagnosis and treatment]. *Semergen*. 2015;41(6):324-8. Spanish. doi: 10.1016/j.semerg.2014.07.011
 3. Shah P. Symptomatic management in multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015;18(Suppl 1):S35-42. doi: 10.4103/0972-2327.164827
 4. Fox RJ, Thompson A, Baker D, Baneke P, Brown D, Browne P, et al. Setting a research agenda for progressive multiple sclerosis: the International Collaborative on Progressive MS. *Mult Scler*. 2012;18(11):1534-40. doi: 10.1177/1352458512458169
 5. Storoni M, Plant GT. The Therapeutic Potential of the Ketogenic Diet in Treating Progressive Multiple Sclerosis. *Mult Scler Int*. 2015;2015:681289. doi: 10.1155/2015/681289
 6. Livingston T, Fay M, Iyer R, Wells W, Pill MW. Quantifying Differences in Health Care Consumption for the Management of Multiple Sclerosis Within Privately and Publicly Insured Health Care Programs. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(12):1385-391. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.12.1385
 7. Dos Passos GR, Sato DK, Becker J, Fujihara K. Th17 Cells Pathways in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Pathophysiological and Therapeutic Implications. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:5314541. doi: 10.1155/2016/5314541
 8. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, Forgetta V, Smith GD, Goltzman D, et al. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS Med*. 2015;12(8):e1001866. doi: 10.1371/journal.pmed.1001866
 9. Wu H, Zhao M, Yoshimura A, Chang C, Lu Q. Critical Link Between Epigenetics and Transcription Factors in the Induction of Autoimmunity: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(3):333-44. doi: 10.1007/s12016-016-8534-y
 10. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;14:35-45. doi: 10.1016/j.msard.2017.03.014
 11. Penesová A, Dean Z, Kollár B, Havranová A, Imrich R, Vlček M, et al. Nutritional intervention as an essential part of multiple sclerosis treatment? *Physiol Res*. 2018;67(4):521-33. doi: 10.33549/physiolres.933694
 12. Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and multiple sclerosis: A comprehensive review. *Neurol Ther*. 2018;7(1):59-85. doi: 10.1007/s40120-017-0086-4
 13. Hadgkiss EJ, Jelinek GA, Weiland TJ, Pereira NG, Marck CH, van der Meer DM. Methodology of an International Study of People with Multiple Sclerosis Recruited through Web 2.0 Platforms: Demographics, Lifestyle, and Disease Characteristics. *Neurol Res Int*. 2013;2013:580596. doi: 10.1155/2013/580596
 14. El Aidy S, Dinan TG, Cryan JF. Immune modulation of the brain-gut-microbe axis. *Front Microbiol*. 2014;5:146. doi: 10.3389/fmicb.2014.00146
 15. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 2016;14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533
 16. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26191. doi: 10.3402/mehd.v26.26191
 17. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol*. 2014;16(7):1024-33. doi: 10.1111/cmi.12308
 18. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):135. doi: 10.1038/s41392-022-00974-4
 19. Shahi SK, Freedman SN, Mangalam AK. Gut microbiome in multiple sclerosis: The players involved and the roles they play. *Gut Microbes*. 2017;8(6):607-15. doi: 10.1080/19490976.2017.1349041
 20. Picca A, Fanelli F, Calvani R, Mulè G, Pesce V, Sisto A, et al. Gut Dysbiosis and Muscle Aging: Searching for Novel Targets against Sarcopenia. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:7026198. doi: 10.1155/2018/7026198
 21. Blum HE. The human microbiome. *Adv Med Sci*. 2017;62(2):414-20. doi: 10.1016/j.advms.2017.04.005
 22. Power SE, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF. Intestinal microbiota, diet and health. *Br J Nutr*. 2014;111(3):387-402. doi: 10.1017/S0007114513002560.
 23. Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MA. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunology*. 2016;5(4):e73. doi: 10.1038/cti.2016.17
 24. Chu F, Shi M, Lang Y, Shen D, Jin T, Zhu J, et al. Gut Microbiota in Multiple Sclerosis and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis: Current Applications and Future Perspectives. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:8168717. doi: 10.1155/2018/8168717
 25. Calahorra L, Camacho-Toledano C, Serrano-Regal MP, Ortega MC, Clemente D. Regulatory Cells in Multiple Sclerosis: From Blood to Brain. *Biomedicines*. 2022;10(2):335. doi: 10.3390/biomedicines10020335
 26. Budhram A, Parvathy S, Kremenutzky M, Silverman M. Breaking down the gut microbiome composition in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(5):628-36. doi: 10.1177/1352458516682105
 27. Parashar A, Udayabanu M. Gut microbiota: Implications in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;38:1-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.02.002
 28. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(9):545-58. doi: 10.1038/nri3871
 29. Rangachari M, Kerfoot SM, Arbour N, Alvarez JI. Editorial: Lymphocytes in MS and EAE: More Than Just a CD4+

- World. *Front Immunol.* 2017;8:133. doi: 10.3389/fimmu.2017.00133
30. van Baarlen P, Wells JM, Kleerebezem M. Regulation of intestinal homeostasis and immunity with probiotic lactobacilli. *Trends Immunol.* 2013;34(5):208-15. doi: 10.1016/j.it.2013.01.005
 31. Antonini M, Lo Conte M, Sorini C, Falcone M. How the Interplay Between the Commensal Microbiota, Gut Barrier Integrity, and Mucosal Immunity Regulates Brain Autoimmunity. *Front Immunol.* 2019;10:1937. doi: 10.3389/fimmu.2019.01937
 32. Kinashi Y, Hase K. Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2021;12:673708. doi: 10.3389/fimmu.2021.673708
 33. Gebrayel P, Nicco C, Al Khodor S, Bilinski J, Caselli E, Comelli EM, et al. Microbiota medicine: towards clinical revolution. *J Transl Med.* 2022;20(1):111. doi: 10.1186/s12967-022-03296-9
 34. Almeida PP, Tavares-Gomes AL, Stockler-Pinto MB. Relaxing the “second brain”: nutrients and bioactive compounds as a therapeutic and preventive strategy to alleviate oxidative stress in the enteric nervous system. *Nutr Rev.* 2022;80(11):2206-224. doi: 10.1093/nutrit/nuac030
 35. Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6(1):39-51. doi: 10.1177/1756283X12459294
 36. Pihurov M, Păcularu-Burada B, Cotârleț M, Vasile MA, Bahrim GE. Novel Insights for Metabiotics Production by Using Artisanal Probiotic Cultures. *Microorganisms.* 2021;9(11):2184. doi: 10.3390/microorganisms9112184
 37. Durazzo A, Nazhand A, Lucarini M, Atanasov AG, Souto EB, Novellino E, et al. An Updated Overview on Nanonutraceuticals: Focus on Nanoprebiotics and Nanoprobiotics. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2285. doi: 10.3390/ijms21072285
 38. Calvo-Barreiro L, Eixarch H, Montalban X, Espejo C. Combined therapies to treat complex diseases: The role of the gut microbiota in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2018;17(2):165-74. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.019
 39. Ojeda J, Ávila A, Vidal PM. Gut Microbiota Interaction with the Central Nervous System throughout Life. *J Clin Med.* 2021;10(6):1299. doi: 10.3390/jcm10061299
 40. Tankou SK, Regev K, Healy BC, Tjon E, Laghi L, Cox LM, et al. A probiotic modulates the microbiome and immunity in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2018;83(6):1147-161. doi: 10.1002/ana.25244
 41. 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):1245-249. doi: 10.1016/j.clnu.2016.08.015
 42. Tamtaji OR, Kouchaki E, Salami M, Aghadavod E, Akbari E, Tajabadi-Ebrahimi 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):660-65. doi: 10.1080/07315724.2017.1347074
 43. Rahimlou M, Hosseini SA, Majdinasab N, Haghhighzadeh MH, Husain D. 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.* 2022;25(2):411-22. doi: 10.1080/1028415X.2020.1758887
 44. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res.* 2020;30(6):492-506. doi: 10.1038/s41422-020-0332-7
 45. Dopkins N, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. The role of gut microbiome and associated metabolome in the regulation of neuroinflammation in multiple sclerosis and its implications in attenuating chronic inflammation in other inflammatory and autoimmune disorders. *Immunology.* 2018;154(2):178-85. doi: 10.1111/imm.12903
 46. Munger K, Åivo J, Hongell K, Soilu-Hänninen M, Surcel H, Ascherio A. Vitamin D status during pregnancy and risk of multiple sclerosis in offspring of women in the Finnish maternity cohort. *JAMA Neurol.* 2016;73(5):515. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4800
 47. Wacker M, Holick M. Vitamin D—effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013;5(1):111-48. doi: 10.3390/nu5010111
 48. Jelinek GA, Marck CH, Weiland TJ, Pereira N, van der Meer DM, Hadgkiss EJ. Latitude, sun exposure and vitamin D supplementation: associations with quality of life and disease outcomes in a large international cohort of people with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2015;15:132. doi: 10.1186/s12883-015-0394-1
 49. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(7):720-55. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011
 50. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients.* 2020;12(7):2097. doi: 10.3390/nu12072097
 51. Feng X, Wang Z, Howlett-Prieto Q, Einhorn N, Causevic S, Reder AT. Vitamin D enhances responses to interferon- β in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6(6):e622. doi: 10.1212/NXI.0000000000000622
 52. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol.* 2014;71(3):306-14. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5993
 53. Hanaei S, Sahraian MA, Mohammadifar M, Ramagopalan SV, Ghajarzadeh M. Effect of Vitamin D Supplements on Relapse Rate and Expanded Disability Status Scale (EDSS) in Multiple

- Sclerosis (MS): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Prev Med.* 2021;12:42. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_208_20
54. Tredinnik AR, Probst YC. Evaluating the Effects of Dietary Interventions on Disease Progression and Symptoms of Adults with Multiple Sclerosis: An Umbrella Review. *Adv Nutr.* 2020;11(6):1603-615. doi: 10.1093/advances/nmaa063
 55. Kouchaki E, Afarini M, Abolhassani J, Mirhosseini N, Bahmani F, Masoud SA, et al. High-dose ω -3 Fatty Acid Plus Vitamin D3 Supplementation Affects Clinical Symptoms and Metabolic Status of Patients with Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Nutr.* 2018;148(8):1380-386. doi: 10.1093/jn/nxy116. Retraction in: *J Nutr.* 2021;151(5):1362.
 56. Black LJ, Zhao Y, Peng YC, Sherriff JL, Lucas RM, van der Mei I, et al. Higher fish consumption and lower risk of central nervous system demyelination. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(5):818-24. doi: 10.1038/s41430-019-0476-z
 57. Pommerich UM, Brincks J, Christensen ME. Is there an effect of dietary intake on MS-related fatigue? - A systematic literature review. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;25:282-91. doi: 10.1016/j.msard.2018.08.017
 58. Zostawa J, Adamczyk J, Sowa P, Adamczyk-Sowa M. The influence of sodium on pathophysiology of multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2017;38(3):389-98. doi: 10.1007/s10072-016-2802-8
 59. Hucke S, Wiendl H, Klotz L. Implications of dietary salt intake for multiple sclerosis pathogenesis. *Mult Scler.* 2016;22(2):133-9. doi: 10.1177/1352458515609431
 60. Jörg S, Grohme DA, Erzler M, Binsfeld M, Haghikia A, Müller DN, et al. Environmental factors in autoimmune diseases and their role in multiple sclerosis. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(24):4611-622. doi: 10.1007/s00018-016-2311-1
 61. Colpitts SL, Kasper EJ, Kever A, Liljenberg C, Kirby T, Magori K, et al. A bidirectional association between the gut microbiota and CNS disease in a biphasic murine model of multiple sclerosis. *Gut Microbes.* 2017;8(6):561-73. doi: 10.1080/19490976.2017.1353843
 62. Sato W, Yamamura T. Multiple sclerosis: Possibility of a gut environment-induced disease. *Neurochem Int.* 2019;130:104475. doi: 10.1016/j.neuint.2019.104475
 63. 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;7:12015. doi: 10.1038/ncomms12015
 64. Horton MK, McCauley K, Fadrosch D, Fujimura K, Graves J, Ness J, et al. Gut microbiome is associated with multiple sclerosis activity in children. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(9):1867-883. doi: 10.1002/acn3.51441
 65. Varela-Trinidad GU, Domínguez-Díaz C, Solórzano-Castaneda K, Íñiguez-Gutiérrez L, Hernández-Flores TJ, Fafutis-Morris M. Probiotics: Protecting Our Health from the Gut. *Microorganisms.* 2022;10(7):1428. doi: 10.3390/microorganisms10071428
 66. Bagur MJ, Murcia MA, Jiménez-Monreal AM, Tur JA, Bibiloni MM, Alonso GL, et al. Influence of Diet in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Adv Nutr.* 2017;8(3):463-72. doi: 10.3945/an.116.014191
 67. Cantorna MT, Zhao J, Yang L. Vitamin D, invariant natural killer T-cells and experimental autoimmune disease. *Proc Nutr Soc.* 2012;71(1):62-6. doi: 10.1017/S0029665111003193
 68. Skrobot A, Demkow U, Wachowska M. Immunomodulatory Role of Vitamin D: A Review. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1108:13-23. doi: 10.1007/5584_2018_246
 69. Fatima M, Lamis A, Siddiqui SW, Ashok T, Patni N, Fadiora OE. Therapeutic Role of Vitamin D in Multiple Sclerosis: An Essentially Contested Concept. *Cureus.* 2022;14(6):e26186. doi: 10.7759/cureus.26186
 70. McLaughlin L, Clarke L, Khalilidehkordi E, Butzkueven H, Taylor B, Broadley SA. Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol.* 2018;265(12):2893-905. doi: 10.1007/s00415-018-9074-6
 71. Jelinek GA, Hadgkiss EJ, Weiland TJ, Pereira NG, Marck CH, van der Meer DM. Association of fish consumption and Ω 3 supplementation with quality of life, disability and disease activity in an international cohort of people with multiple sclerosis. *Int J Neurosci.* 2013;123(11):792-800. doi: 10.3109/00207454.2013.803104
 72. Mische LJ, Mowry EM. The Evidence for Dietary Interventions and Nutritional Supplements as Treatment Options in Multiple Sclerosis: a Review. *Curr Treat Options Neurol.* 2018;20(4):8. doi: 10.1007/s11940-018-0494-5
 73. Crabtree-Hartman E. Advanced Symptom Management in Multiple Sclerosis. *Neurol Clin.* 2018;36(1):197-18. doi: 10.1016/j.ncl.2017.08.015
 74. Altowaijri G, Fryman A, Yadav V. Dietary Interventions and Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(3):28. doi: 10.1007/s11910-017-0732-3
 75. Clafin SB, van der Mei IAF, Taylor BV. Complementary and alternative treatments of multiple sclerosis: a review of the evidence from 2001 to 2016. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(1):34-41. doi: 10.1136/jnnp-2016-314490