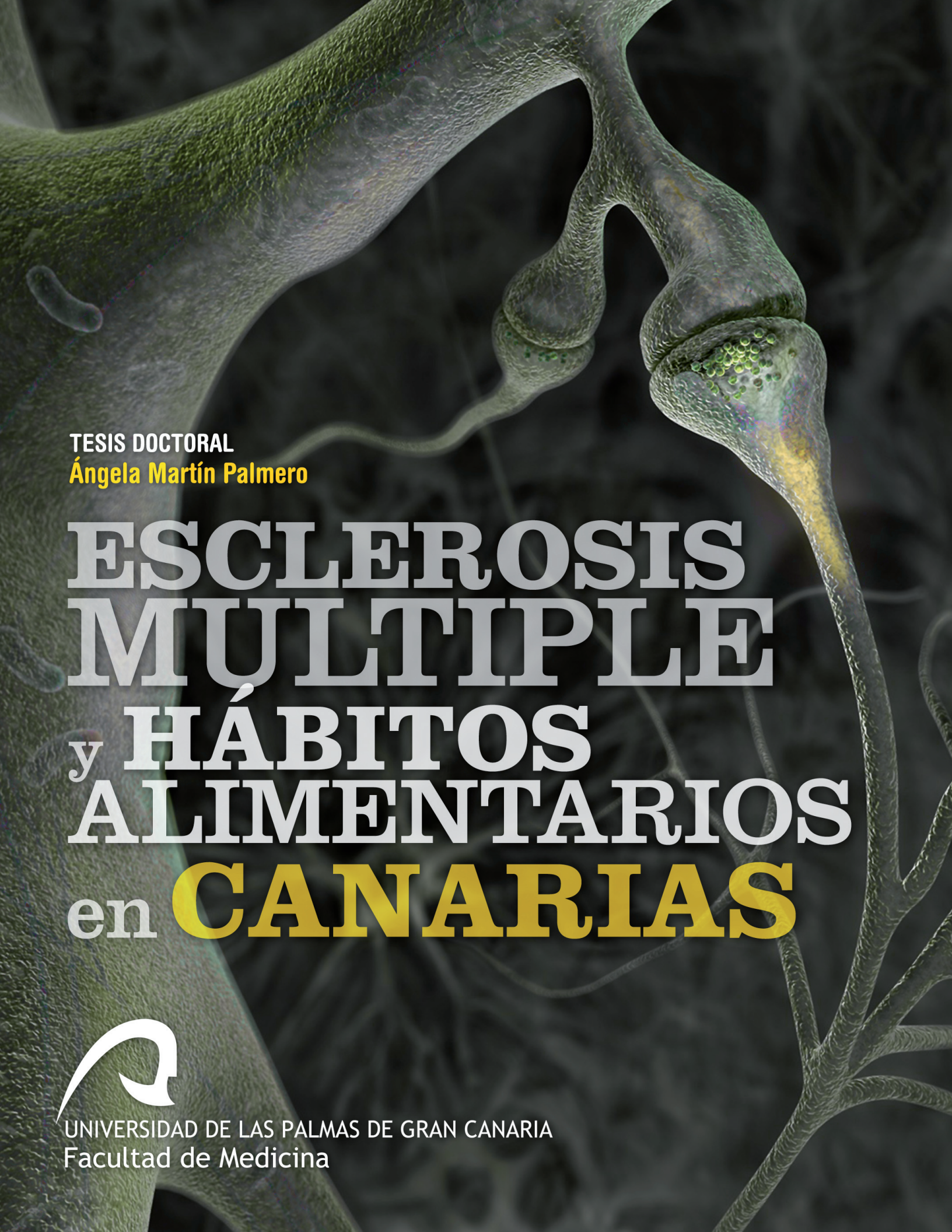




TESIS DOCTORAL
Ángela Martín Palmero

ESCLEROSIS MÚLTIPLE y Hábitos Alimentarios en **CANARIAS**



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
Facultad de Medicina

A mi querido niño Raúl que me animó con sus sonrisas.

Una vez finalizada mi tesis doctoral, tengo la obligación de enfrentarme al capítulo más complicado de este trabajo, que no es otro que el de los agradecimientos. He de sintetizar en unas breves líneas mi sentida y sincera gratitud hacia **las personas que me han ayudado**. Sin ellas, hubiese sido del todo imposible afrontar con éxito la elaboración de este proyecto, en el que tanta ilusión he puesto.

En primer lugar quiero agradecer a los **enfermos de esclerosis múltiple** en general y en especial a los que participaron en este trabajo, su colaboración desinteresada y generosa.

Para mí ha sido un honor contar con la dirección del **Dr. Lluís Serra** que creyó en este proyecto y cuya dirección y valiosos comentarios han conducido la realización de este trabajo.

Al **Dr. Miguel Angel Hernández**, sus profundos conocimientos de la enfermedad objeto de esta tesis han sido muy importantes para esta investigación. Su paciencia, entrega y consejos han sido indispensables para alcanzar los objetivos de esta tesis.

A la **Dra. Eva Elisa Alvarez**, que con total dedicación y calidad humana y científica, me ha orientado en el día a día de la realización de este proyecto.

Tengo una importante deuda con cada uno de ellos y me han distinguido al dirigir este trabajo.

Mi gratitud, para mis **compañeras dietistas de la Unidad de Nutrición del Hospital Universitario Nuestra Sra de la Candelaria**, especialmente, **Toñi y Maricela**, por su inestimable ayuda en la recogida de datos de esta investigación.

Por último, en el apartado personal, quiero mencionar a **mis padres, José Dimas y Angela**, a quienes debo todo lo que soy. A mi hija Ainhoa que ha soportado tantas ausencias y me ha devuelto tanta comprensión. A mi amado Juan Pablo, por su confianza y apoyo incondicional que me acompañan cada día.

1. INTRODUCCIÓN.

- 1.1. Concepto
- 1.2. Curso clínico y diagnóstico.
- 1.3. Patogenia
- 1.4. Epidemiología y factores de riesgo.
- 1.5. Prevalencia e incidencia. Factor geográfico
- 1.6. Raza
- 1.7. Migraciones.
- 1.8. Estudios familiares. Genética.
- 1.9. Nutrición.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

- 3.1 Diseño del estudio.
- 3.2 Población del estudio
- 3.3 Variables utilizadas en el estudio.
 - 3.3.1 Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.
 - 3.3.2 Recordatorio de 24 horas.
 - 3.3.3 Ingesta de energía y nutrientes
 - 3.3.3.1 Patrón de consumo de grasas.
 - 3.3.3.2 Patrón de consumo de vitaminas.
 - 3.3.4 Patrón de consumo de alimentos.
 - 3.3.4.1 Escala de puntuación de adherencia a la dieta mediterránea.
 - 3.3.5 Variables antropométricas.

3.3.6 Variables sociodemográficas del estido de vida
y del estado de salud.

3.3.7 Variables respuesta

3.3.7.1 Varoanños clínicas de la enfermedad.

3.4 Análisis estadístico.

3.4.1 Análisis de regresión logística.

4. RESULTADOS.

4.1. Descripción de la muestra.

4.2. Descripción de los casos y relación entre parámetros clínicos
de la enfermedad y parámetros socioeconómicos y hábitos de vida.

4.3. Relación entre esclerosis múltiple
y el consumo de alimentos y nutrientes.

4.4. Relación entre esclerosis múltiple
y el patrón de consumo de la dieta mediterránea.

4.4.1. Adherencia a la dieta mediterránea
en esclerosis múltiple según variables socioeconómicas
y parámetros clínicos de la enfermedad.

4.4.2. Relación entre esclerosis múltiple y el consumo de grasas.

4.4.2.1. Consumo de grasas en esclerosis múltiple según variables
socioeconómicas y parámetros clínicos de la enfermedad.

4.4.3. Relación entre esclerosis múltiple y el consumo de vitaminas

4.4.3.1. Consumo de vitaminas antioxidantes
en esclerosis múltiple según variables socioeconómicos
y parámetros clínicos de la enfermedad.

5. DISCUSION.

5.1 Discusión sobre la metodología.

5.1.1 Limitaciones y ventajas del cuestionario de frecuencia
de consumo de alimentos y el recordatorio de 24 horas.

5.1.2. Limitaciones del análisis transversal de los datos frente a la historia natural de la esclerosis múltiple.

5.2 Discusión sobre los resultados.

5.2.1 Factores sociodemográficos, del estilo de vida y del estado de salud (excluidos hábitos dietéticos) relaciones con la esclerosis múltiple.

5.2.2 Relación sobre hábitos nutricionales y esclerosis múltiple.

5.2.3 Relación entre esclerosis múltiple y dieta mediterránea en la población canaria.

a. Dieta mediterránea en casos y controles.

b. Dieta mediterránea en casos: relación con variables clínicas.

5.2.4 Relación entre esclerosis múltiple y consumo de grasas en la población canaria.

a. Consumo de grasas en casos y controles.

b. Consumo de grasas: relación con variables clínicas.

5.2.5 Relación entre esclerosis múltiple y consumo de vitaminas en la población canaria.

a. Consumo de vitaminas en casos y controles.

b. Consumo de vitaminas en casos: relación con variables clínicas.

6. CONCLUSIONES.

ANEXO I.

BIBLIOGRAFIA.

Tabla 1. Síntomas de presentación de la Esclerosis Múltiple

Tabla 2. Factores Clínicos de Esclerosis Múltiple

Tabla3. Escala de discapacidad de Kurtzke

Tabla 4. Criterios diagnósticos de poser de esclerosis múltiple

Tabla 5. Criterios Diagnósticos de MacDonald et al

Tabla 6. Distribución variables sociodemográficas y hábitos de vida en casos y control

Tabla7. Descripción características clínicas de los casos

Tabla 8.a. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y hábitos de vida y forma clínica de la enfermedad.

Tabla 8.b. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y hábitos de vida y tiempo de evolución de la enfermedad y nº recaídas en el año previo

Tabla 8.c. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y hábitos de vida y severidad

Tabla8.d. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y hábitos de vida y estar en brote en el momento del estudio.

Tabla 8.e. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y hábitos de vida y estar en tratamiento en el momento del estudio

Tabla 9.a. Frecuencia de consumo (gramos/día) de cereales y féculas incluidos en el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, ajustados por 1000 kcal, en sujetos con o sin Esclerosis Múltiple

Tabla 9.b. Frecuencia de consumo (gramos/día) de frutas y verduras incluidas en el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, ajustados por 1000 kcal, en sujetos con o sin Esclerosis Múltiple

Tabla 9.c. Frecuencia de consumo (gramos/día) de carnes y derivados, pescado y huevos incluidos en el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, ajustados por 1000 kcal, en sujetos con o sin Esclerosis Múltiple

Tabla 9.d. Frecuencia de consumo (gramos/día) de lácteos incluidos en el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, ajustados por 1000 kcal, en sujetos con o sin Esclerosis Múltiple

Tabla 9.e. Frecuencia de consumo (gramos/día) de grasas de adición, sal y frutos secos incluidos en el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, ajustados por 1000 kcal, en sujetos con o sin Esclerosis Múltiple

Tabla 9.f. Frecuencia de consumo (gramos/día) de dulces y bollería incluidos en el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, ajustados por 1000 kcal, en sujetos con o sin Esclerosis Múltiple

Tabla 9.g. Frecuencia de consumo (gramos/día) de bebidas incluidas en el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, ajustados por 1000 kcal, en sujetos con o sin Esclerosis Múltiple

Tabla 10. Ingesta de energía y nutrientes ajustados por 1000 kcal, en sujetos con y sin Esclerosis Múltiple

Tabla 11. Comparación cruda entre casos-control en la escala de adherencia a la Dieta mediterránea y la media de los componentes de la misma ajustados por 1000 kcal

Tabla 11.a. Relación entre dieta mediterránea y variables de la situación clínica de la enfermedad

Tabla 11.b. Relación entre consumo de cereales y variables de la situación clínica de la enfermedad

Tabla 11.c. Relación entre consumo de verduras y variables de la situación clínica de la enfermedad

Tabla 11.d. Relación entre consumo de frutas y variables de la situación clínica de la enfermedad

Tabla 11.e. Relación entre consumo de legumbres y variables de la situación clínica de la enfermedad

Tabla 11.f. Relación entre consumo de pescado y variables de la situación clínica de la enfermedad

Tabla 11.g. Relación entre consumo de frutos secos y variables de la situación clínica de la enfermedad

Tabla 11.h. Relación entre consumo de lácteos y variables de la situación clínica de la enfermedad

Tabla 11.i. Relación entre consumo de carnes y variables de la situación clínica de la enfermedad

Tabla 11.j. Relación entre consumo de aceite de oliva y variables de la situación clínica de la enfermedad

Tabla 12 a. Riesgo de presentar Esclerosis Múltiple según el tercil de puntuación en la escala de adherencia a la Dieta Mediterránea y el consumo de los alimentos que la componen.

Tabla 12 b. Riesgo de presentar Esclerosis Múltiple según el tercil de puntuación en la escala de adherencia a la Dieta Mediterránea y el consumo de los alimentos que la componen

Tabla 13 a. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y la adherencia a la dieta mediterránea

Tabla 13 b. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de cereales por encima del percentil 50

Tabla 13 c. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de frutas por encima del percentil 50

Tabla 13 d. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de verduras y hortalizas por encima del percentil 50

Tabla 13 e. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de pescado por encima del percentil 50

Tabla 13 f. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de carnes rojas por encima del percentil 50

Tabla 13 g. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de aceite de oliva por encima del percentil 50

Tabla 13 h. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de legumbres por encima del percentil 50

Tabla 13 i. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de frutos secos por encima del percentil 50

Tabla 13 j. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de lacteos enteros por encima del percentil 50

Tabla 14 a. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con la adherencia a la dieta mediterránea mayor del percentil 50

Tabla 14 b. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de cereales mayor del percentil 50

Tabla 14 c. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de frutas mayor del percentil 50

Tabla 14 d. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de verduras/hortalizas mayor del percentil 50

Tabla 14 e. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de legumbres mayor del percentil 50

Tabla 14 f. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de pescado mayor del percentil 50

Tabla 14 g. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de carne roja mayor del percentil 50

Tabla 14 h. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de frutos secos mayor del percentil 50

Tabla 14 i. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de lácteos enteros mayor del percentil 50

Tabla 14 j. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de aceite de oliva mayor del percentil 50

Tabla 15. Comparación cruda entre casos control en el consumo de grasas ajustados por 1000 kcal/día

Tabla 15 a. Relación entre el consumo de grasas totales (g/1000 kcal) y variables clínicas de la enfermedad

Tabla 15 b. Relación entre el consumo de ácidos grasos saturados (g/1000 kcal) y variables clínicas de la enfermedad.

Tabla 15 c. Relación entre el consumo de ácidos grasos monoinsaturados (g/1000 kcal) y variables clínicas de la enfermedad

Tabla 15 e. Relación entre el consumo de ácidos grasos poliinsaturados (g/1000 kcal) y variables clínicas de la enfermedad

Tabla 15 f. Relación entre la ratio ácidos grasos insaturados/ácidos grasos saturados (g/1000 kcal/día) y variables clínicas de la enfermedad

Tabla 16. Riesgo de presentar Esclerosis Múltiple según el tercil de consumo de grasas

Tabla 17 a. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de grasas totales por encima del percentil 50 (mediana= 36,4 g/1000 kcal)
n=100

Tabla 17b. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de ácidos grasos saturados por encima del percentil 50

Tabla 17c. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de ácidos grasos monoinsaturados por encima del percentil 50

Tabla 17d. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de ácidos grasos poliinsaturados por encima del percentil 50

Tabla 17e. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de la ratios ácidos grasos insaturados/ácidos grasos saturados por encima del percentil 50

Tabla 18a. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de grasas totales mayor del percentil 50

Tabla 18b. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de ácidos grasos saturados mayor del percentil 50

Tabla 18c. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de ácidos grasos monoinsaturados mayor del percentil 50

Tabla 18d. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de ácidos grasos poliinsaturados mayor del percentil 50

Tabla 18e. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de ácidos grasos poliinsaturados mayor del percentil 50

Tabla 19. Comparación cruda entre casos y control en el consumo de vitaminas ajustado por 1000 kcal

Tabla 20a. Relación entre vitamina A y variables de la situación clínica de la enfermedad

Tabla 20b. Relación entre vitamina C y variables de la situación clínica de la enfermedad

Tabla 20c. Relación entre consumo de vitamina E y variables de la situación clínica de la enfermedad

Tabla 21. Riesgo de presentar Esclerosis Múltiple según el tercil de consumo de vitaminas A, C y E .

Tabla 22a. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de vitamina A por encima del percentil 50

Tabla 22b. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de vitamina C por encima del percentil 50

Tabla 22c. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de vitamina E por encima del percentil 50

Tabla 23a. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de vitamina A mayor del percentil 50

Tabla 23b. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de vitamina C mayor del percentil 50

Tabla 23c. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de vitamina E mayor del percentil 50

Figura 1. Formas clínicas de la enfermedad

Figura 2. Distribución geográfica de la EM

Figura 3. Prevalencia de la EM en países mediterráneos

Figura 4. Distribución del Índice de Masa Corporal (IMC) entre casos y controles

Figura 5. Recaídas en el año previo según el tiempo de evolución

Figura 6. Severidad de la enfermedad (EDSS) según el tiempo de evolución

Fig. 7. Comparación de las características clínicas de la enfermedad en este trabajo y los estudios de Gran Canaria⁸² y La Palma⁸¹

Figura 8. Consumo de tabaco en las distintas formas clínicas de la enfermedad: RR (remitente recidivante) y progresivas (SP/PP).

1.1. Concepto

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central (SNC). Se caracteriza por la aparición de lesiones de carácter inflamatorio en la mielina con preservación total o relativa de las neuronas. De forma secundaria ocurre un fenómeno de reparación, cicatrización o gliosis, configurándose la lesión característica de la enfermedad, la placa, lesión de tamaño variable (1mm a 4 cm) y de localización preferentemente periventricular¹.

La esclerosis múltiple se conoce como entidad clínico patológica desde hace más de 130 años. Las primeras descripciones anatomopatológicas fueron hechas por Cruveilhier (1835) y Carswell (1838), pero fue Charcot quien en 1868, ofreció la primera descripción detallada de los aspectos clínicos y evolutivos de la enfermedad, realizando la correlación anatomoclínica y acuñando el concepto de esclerosis en placas, nombre con el que aún se conoce esta enfermedad en la bibliografía francesa y que hace referencia a los hallazgos anatomopatológicos. Los autores ingleses la denominaron esclerosis diseminada, aludiendo a la diseminación de las lesiones en el sistema nervioso central (SNC) y, posteriormente, los autores norteamericanos la llamaron esclerosis múltiple, siendo esta última denominación la más empleada en la bibliografía actual, dado que alude, por una parte, a la existencia de lesiones múltiples en el SNC y, por otra, a la existencia habitual de episodios múltiples de disfunción neurológica^{2,3}.

1.2. Curso clínico y diagnóstico

El cuadro clínico de la EM es consecuencia de las lesiones anatomopatológicas observadas en el sistema nervioso central: inflamación, desmielinización, degeneración axonal y gliosis.

El proceso de desmielinización produce una alteración en la conducción saltatoria típica de las vías mielinizadas normales, lentificándose la conducción e incluso bloqueándose, lo que da lugar a la aparición de los síntomas de la enfermedad. Otros fenómenos secundarios a la desmielinización son el aumento de la excitabilidad y las transmisiones efápticas cruzadas, que explicarían algunos de los síntomas positivos y paroxísticos de la EM, como las parestesias transitorias, el fenómeno de Lhermitte, el fenómeno de Uhthoff en la neuritis óptica y las mioquimias faciales.

1. INTRODUCCIÓN

Fisiopatológicamente los síntomas permanentes de la EM se deben a bloqueos de la conducción, mientras que los síntomas transitorios reflejan un descenso de la velocidad de conducción por debajo del umbral de seguridad, debido a la dispersión temporal del potencial de acción, que aparece, sobre todo, en los axones parcialmente desmielinizados y en las vías multisinápticas.

La clínica de la EM se caracteriza por su gran variabilidad, no existe un hallazgo único y ningún síntoma o síndrome puede considerarse patognomónico de su inicio. Cualquier episodio de alteración del SNC puede ser la manifestación clínica inicial, aunque las lesiones muestran predilección por ciertas áreas del SNC: periventriculares, nervio y quiasma óptico, tronco encefálico, pedúnculos cerebelosos, médula.

Los síntomas más comunes de EM los exponemos en la tabla I y los factores clínicos más sugestivos de EM en la tabla II.

Tabla I. Síntomas de presentación de la Esclerosis Múltiple

SÍNTOMAS	% MUJERES	% HOMBRES	% TOTAL
Sensitivos en piernas	33,2	25,1	30,7
Pérdida de visión	16,3	15,1	15,9
Motor (subagudo)	8,3	10,4	8,9
Diplopia	6,0	8,5	6,8
Trastornos de la marcha	3,2	8,3	4,8
Motor (agudo)	4,4	4,2	4,3
Problemas de equilibrio	2,5	4,0	2,9
Sensitivo en cara	2,9	2,5	2,8
Signo de Lermite	1,6	2,3	1,8
Vértigo	1,8	1,5	1,7
Problemas de vejiga	0,9	1,1	1,0
Ataxia lóbica	0,9	1,3	1,0
Miopatía transversal aguda	0,8	0,6	0,7
Dolor	0,3	0,8	0,5
Otros	2,6	2,5	2,5
Comienzo polisintomático	14,5	11,9	13,7

Paty D et al. Ann Neurol 1994 . Studyney D et al. J Neurol Rehab 1993.

1. INTRODUCCIÓN

La forma típica de presentación es en un paciente joven adulto con un curso clínico caracterizado por la aparición de dos o más episodios de disfunción del SNC con resolución parcial o total de los mismos

Tabla II. Factores Clínicos de Esclerosis Múltiple

FACTORES SUGESTIVOS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE	FACTORES NO SUGESTIVOS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE
Recaídas y remisiones	Progresión lineal
Edad de comienzo entre 15 y 50 años	Comienzo antes de los 10 o después de los 50
Neuritis óptica	Déficit cortical tal como afasia, apraxia o alexia
Signo de Lhermitte	Rigidez, distonía sostenida
Oftalmoplegia internuclear	Convulsiones
Fatiga	Demencia temprana
Fenómeno de Uhthoff	Déficit desarrollado en minutos

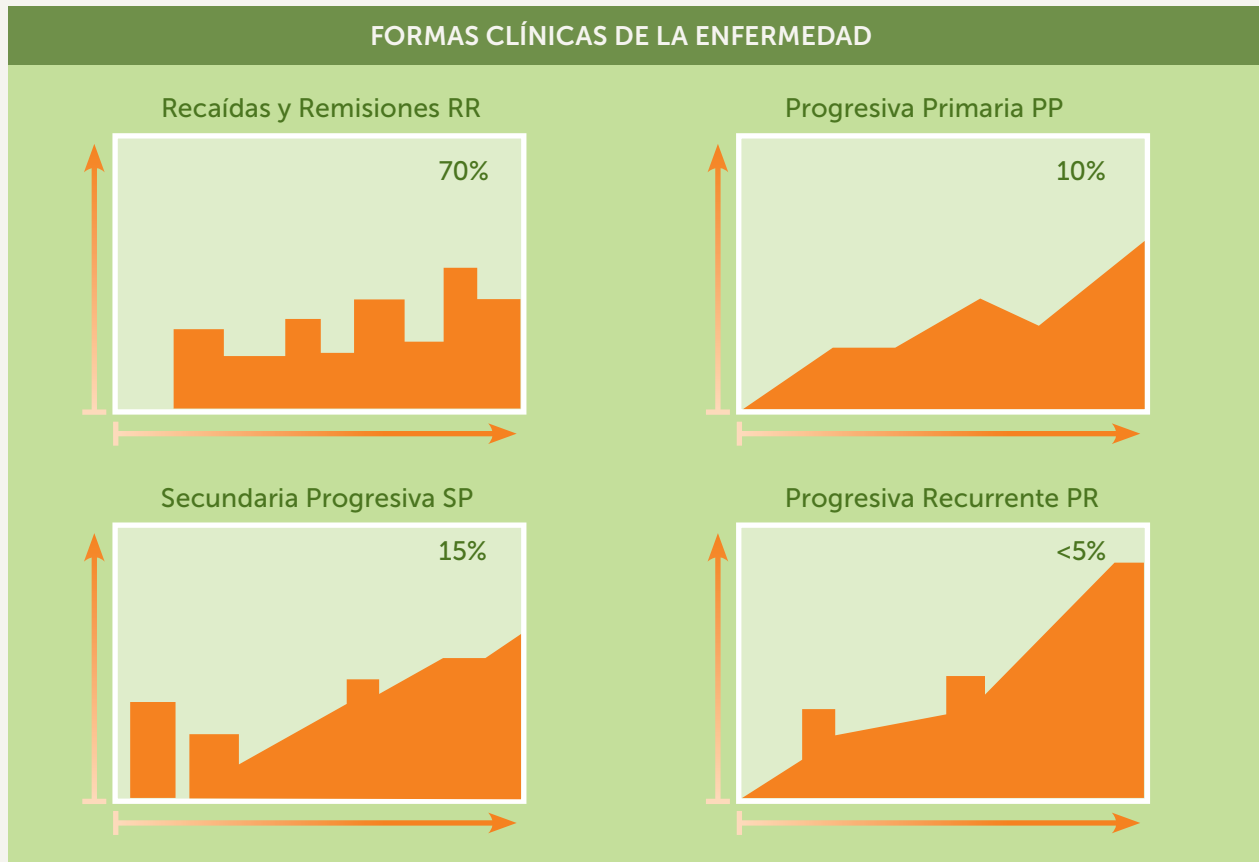
El patrón y curso clínico de la EM ha sido categorizada en las siguientes formas:

- » **RECURRENTE-REMITENTE:** caracterizada por periodos de enfermedad con recuperación completa o con secuelas parcial y déficit residual tras el episodio. No hay progresión de la enfermedad en los periodos libres de la misma. Este tipo de patrón lo vemos en el 85-90% de los casos de debut de EM
- » **PROGRESIVA SECUNDARIA:** comienza como el patrón anterior seguida de progresión con o sin ocasionales recaídas, remisiones y etapas de estabilidad. Este tipo de EM se desarrolla en aproximadamente un 80% de los pacientes con la forma recurrente-remitente y causa la mayor cantidad de discapacidad neurológica
- » **PROGRESIVA PRIMARIA:** se caracteriza por la progresión de la enfermedad desde el comienzo. Representa aproximadamente un 10% de los casos de debut. Estos pacientes presentan una rápida disminución de su capacidad funcional desde el comienzo y nunca tienen ataques agudos. Tienen una mayor tendencia a la distribución por sexos, comienza a edad más tardía y puede tener un peor pronóstico en relación a la discapacidad que en los pacientes con formas recurrentes-recidivantes.

1. INTRODUCCIÓN

- » **PROGRESIVA RECURRENTE:** Enfermedad progresiva desde el principio, con claras recaídas agudas con o sin recuperación completa. La progresión continúa entre los periodos de recaída de la enfermedad.

Figura1: Formas clínicas de la enfermedad



El curso de la EM en cada uno de los pacientes es difícil de predecir, pero el 50% de ellos necesitará ayuda para caminar 15 años después del inicio de la enfermedad^{6,7}.

Para valorar el grado de discapacidad de la enfermedad se utilizan varias escalas entre ellas la mas usada es "escala del estado de discapacidad" (ESS) o la escala ampliada del estado de discapacidad o EAED (su acronimo en ingles EDSS⁸ como es más conocida). Estas escalas utilizan números que van de un rango de 0 para un examen normal a 10 para la muerte (tabla III).

1. INTRODUCCIÓN

Tabla III. Escala de discapacidad de Kurtzke ⁸

0 Examen neurológico normal

1.0 Sin incapacidad, mínimos signos en un sistema funcional (SF)*

1.5 Sin incapacidad, mínimos signos en más de un SF

2.0 Mínima incapacidad en un SF

2.5 Mínima incapacidad en dos SF

3.0 Moderada incapacidad en un SF o leve incapacidad en 3 ó 4 SF

3.5 Totalmente ambulante, pero con moderada incapacidad en un SF y leve incapacidad en uno o dos SF; o moderada en dos SF, o leve en cinco SF

4.0 Completamente ambulante, autosuficiente, a pesar de compromiso grave de un SF o moderado de varios, camina sin ayuda 500 metros

4.5 Completamente ambulante, autosuficiente, puede tener alguna limitación laboral, con compromiso grave de un SF o moderado de varios, camina sin ayuda 300 metros

5.0 Ambulante, capaz de caminar sin ayuda ni apoyo 200 metros; impedido de trabajar jornada completa sin medidas especiales, con acumulación de varios déficit, generalmente con compromiso muy grave de un SF

5.5 Capaz de caminar 100 metros sin ayuda, impedido en parte de las actividades cotidianas

6.0 Ayuda intermitente o constante (bastón, muletas) requeridas para caminar 100 metros

6.5 Ayuda bilateral constante para caminar 20 metros

7.0 Incapaz de caminar 5 metros aún con ayuda, principalmente en silla de ruedas, capaz de trasladarse en silla de ruedas 12 horas al día

7.5 Incapaz de subir pocos peldaños, en silla de ruedas, tiene dificultades para trasladarse sin ayuda en ella

8.0 En cama o silla de ruedas, puede encargarse de su cuidado personal, generalmente conserva el uso efectivo de brazos

8.5 En cama o silla, conserva algo de uso efectivo de brazos, conserva algunas funciones de cuidado personal

9.0 Paciente postrado en cama, puede comunicarse o comer

9.5 Paciente totalmente imposibilitado, incapaz de comunicarse efectivamente o deglutir.

10.0 Fallecimiento por EM

*Sistemas funcionales: piramidal, cerebeloso, tronco, sensitivo, cognitivo, digestivo, urinario, visual.

1. INTRODUCCIÓN

El diagnóstico está basado en criterios clínicos bien establecidos y cuando es necesario parámetros de laboratorio. Avances en el análisis del líquido cefalorraquídeo y en las técnicas de imagen sobre todo en la resonancia magnética, han colaborado a simplificar el proceso diagnóstico. Los criterios mas utilizados en la última década han sido los criterios de Poser⁹

Tabla IV. Criterios diagnósticos de Poser de Esclerosis Múltiple

DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE CON DATOS CLÍNICOS
Dos ataques mas dos lesiones clínicas separadas
Dos ataques mas una lesión clínica o una lesión paraclínica separada
DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE CON PRUEBAS DE LABORATORIO
Dos ataques mas una lesión clínica, mas alteración líquido cefalorraquídeo o bandas oligoclonales o inmunoglobulina G
Dos ataques mas una lesión paraclínica, mas alteración líquido cefalorraquídeo o bandas oligoclonales o inmunoglobulina G
Un ataque, mas dos lesiones clínicas separadas, mas líquido cefalorraquídeo o bandas oligoclonales o inmunoglobulina G
Un ataque, mas una lesión clínica, más una lesión paraclínica, mas líquido cefalorraquídeo o bandas oligoclonales o inmunoglobulina G
DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE PROBABLE CON DATOS CLÍNICOS
Dos ataques mas una lesión clínica
Un ataque mas dos lesiones clínicas separadas
Un ataque mas una lesión clínica, mas una lesión paraclínica
DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE PROBABLE CON DATOS DE LABORATORIO.
Dos ataques mas líquido cefalorraquídeo o bandas oligoclonales o inmunoglobulina G

El panel internacional de expertos de diagnóstico de EM hizo cambios a estos criterios diagnósticos en el 2001 y propuso unos nuevos criterios, denominados criterios de MacDonald y revisados posteriormente en 2005. Algunos de estos cambios se refieren precisamente a la incorporación de los hallazgos de la resonancia magnética.

1. INTRODUCCIÓN

Tabla V. Criterios Diagnósticos de MacDonald et al ¹⁰

PRESENTACIÓN CLÍNICA	DATOS ADICIONALES PARA DIAGNÓSTICO DE EM
Dos o mas ataques; evidencia clínica objetiva de dos o mas lesiones	Ninguno
Dos o mas ataques; evidencia clínica objetiva de una lesión	- Diseminación en espacio, demostrada por resonancia magnética (RMN) - Dos o mas lesiones consistentes con EM y detectadas con RMN más líquido cefalorraquídeo (LCR) positivo ó - Esperar nuevos ataques que impliquen diferentes sistemas ó diseminación en el tiempo demostrada por RMN
Un ataque; evidencia clínica objetiva de dos o mas lesiones	- Diseminación en tiempo demostrada por RMN ó - Segundo ataque clínico
Un ataque; evidencia clínica objetiva de una lesión (presentación monosintomática)	- Diseminación en espacio, demostrada por RMN ó - Dos o mas lesiones detectadas por RMN consistentes con EM y LCR positivo y - Diseminación en tiempo demostrada por RMN ó - Segundo ataque clínico
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM	- LCR positivo y - Diseminación en espacio demostradas por: 1) Nueve o mas lesiones cerebrales en T2 ó 2) Dos o mas lesiones en médula ó 3) Cuatro a ocho lesiones cerebrales mas una en médula ó - Potenciales evocados visuales anómalos asociados con cuatro a ocho lesiones cerebrales o menos de cuatro lesiones cerebrales mas una lesión medular demostrada por RMN y - Diseminación en tiempo demostrada por RMN ó - Progresión continuada durante un año

1.3. Patogenia

Las causas y la patogenia de la EM permanecen desconocidas. A pesar de la descripción de diversas hipótesis y del estudio de diferentes factores etiopatogénicos no se ha podido identificar ninguno que explique adecuadamente la naturaleza del proceso ni su desencadenamiento.

La teoría más aceptada, es que es un desorden inflamatorio autoinmune mediado por células reactivas T dirigidas contra los componentes de mielina^{11, 12}, en individuos con una predisposición genética en conjunción con factores ambientales.

Las evidencias que soportan esta hipótesis incluyen las siguientes observaciones:

01. La inflamación y la disrupción de la barrera hematoencefálica, caracterizada por captación de gadolinio en la resonancia magnética, es vista en fases tempranas de lesiones desmielinizantes en pacientes con EM remitente-recurrente y secundaria progresiva¹³.
02. En exámenes histopatológicos de lesiones de EM en biopsias y autopsias se observan habitualmente células T inflamatorias, células B y macrófagos¹⁴.
03. En los paciente con EM se encuentra un aumento de IgM e IgG en el líquido cefalorraquídeo¹⁵.
04. Células T reactivas contra la mielina, han sido encontradas en placas de EM, líquido cefalorraquídeo y circulación periférica en pacientes con EM^{16,17}.
05. La activación de T-helper tipo I a través de la expresión de interleukina 12, interleukina 18 e interferón gamma, es una característica de las lesiones de EM^{18,19}.
06. El riesgo de desarrollar EM, está relacionado con el complejo mayor de histocompatibilidad clase II (HLC)²⁰, estos locis están involucrados en la activación y regulación de las células T.
07. La actividad de EM ha sido reducida con tratamientos con fármacos inmunomoduladores que reducen la repuesta inmune de Th1 (ej.interferon beta), incremento de la

1. INTRODUCCIÓN

respuesta de Th2 y Th3 (ej, acetato de glatiramero), o bloqueo del paso de células T a través de la sangre en el sistema nervioso central (ej, natalizumab)^{21,22,23}.

- o8. El modelo experimental de EM (encefalomielitis alérgica experimental o EAE) puede ser inducido por antígenos de mielina²⁴, incluyendo proteína básica de mielina, proteínas de proteolípidos, glicoproteína asociada a la mielina y glicoproteína de oligodendrocito de mielina²⁵.

Otras posibles teorías sobre la patogenia de la EM son las siguientes ^{12,26}:

- o1. Una etiología inmune pero no autoinmune debido a infección viral crónica
- o2. Una etiología no inmune no inflamatoria debido a un proceso degenerativo neuroglial determinado genéticamente.

1.4. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO.

La epidemiología puede aportar pistas para determinar posibles factores desencadenantes y agravantes y explicar la variable frecuencia de la enfermedad a nivel mundial.

La EM es la enfermedad neurológica crónica más frecuente en adultos jóvenes en Europa y Norteamérica, que se desarrolla en sujetos genéticamente susceptibles, sobre los que actuaría un factor ambiental, en la infancia, antes de los 15 años, probablemente en forma de una infección inaparente o de carácter banal, que pondría en marcha mecanismos inmunes anómalos que originan los fenómenos inflamatorios y desmielinizantes que caracterizan la enfermedad.

La desigual distribución de la EM en el mundo se conoce desde hace más de 100 años. Muchos de los estudios epidemiológicos no pueden ser comparados debido a falta de criterios diagnósticos reconocidos, comprobación incompleta de datos, poblaciones pobremente definidas, datos de dudosa fiabilidad como los basados en la mortalidad y estudios con análisis de datos administrativos de escaso significado biológico²⁸.

1. INTRODUCCIÓN

La etiología de la esclerosis múltiple es todavía desconocida, ningún estudio clínico o experimental ha podido dar datos concluyentes al respecto. Las principales hipótesis sugieren que la enfermedad es causada por un proceso autoinmune en sujetos con predisposición genética como una consecuencia de la exposición a diversos factores ambientales. De tal manera que la etiopatogenia parece ser multifactorial, comprendiendo tanto factores genéticos como ambientales^{29,30}.

Los estudios epidemiológicos han mantenido estas dos perspectivas de la etiología de la EM:

01. La *teoría ambiental*, dice que es una enfermedad adquirida. Las siguientes observaciones soportan esta teoría.

- a)** La prevalencia de la EM varía con la geografía, generalmente incrementa con la distancia al ecuador³¹.
- b)** Las migraciones pueden afectar el riesgo de padecer la enfermedad y este efecto sobre el riesgo depende de la edad de migración³².
- c)** La descendencia de inmigrantes, tienen tasas de prevalencia similares a las de su nueva residencia y diferentes de las de su lugar de origen³³.
- d)** Las tasas de concordancia en gemelos monocigóticos están lejos del 100% que podría teóricamente esperarse si la EM fuera puramente genética³⁴.
- e)** Han sido descritos focos de la Enfermedad³⁵.
- f)** Epidemias: un incremento significativo debido a una causa con una fuente común²⁹.
- g)** La incidencia, en algunas áreas ha aumentado de forma mas rápida a lo atribuible a causas genéticas³⁶.

02. La *teoría genética*, mantiene que la enfermedad se produce por herencia. Otras observaciones sostienen esta teoría.

- a)** La EM es fundamentalmente una enfermedad de Caucasianos³⁷.

1. INTRODUCCIÓN

- b) Entre los caucasianos ciertos grupos étnicos son vulnerables a la enfermedad, mientras que otros son resistentes³⁸.
- c) La EM es mas frecuente en parientes de pacientes que en la población en general³⁹.
- d) La concordancia de la enfermedad en gemelos monocigóticos, es 6 veces mayor que en gemelos dicigóticos⁴⁰.
- e) La EM está asociada con ciertos genotipos HLA⁴¹.

El papel de los factores ambientales en la etiología de la EM se deduce de estudios epidemiológicos. Estos factores pueden estar relacionados a aspectos socioculturales: clase social y nivel de educación, estado de salud, migraciones, ocupación y exposición a toxinas; aspectos físicos: latitud, altitud, clima, composición del agua y del suelo y agentes físicos y químicos; y aspectos biológicos: agentes infecciosos, vacunas, dieta, mascotas, trauma y stress, embarazo⁴².

Posiblemente el efecto de los factores ambientales dependa de su interacción con muchos factores intrínsecos del huésped tales como, edad, sexo, proceso de maduración del sistema nervioso e inmune, desarrollo celular y modulación hormonal. En este contexto los distintos factores ambientales pueden contribuir a la adquisición de la enfermedad en distintos momentos de la vida, al inicio de la misma o a cambios en su evolución⁴³.

1.5. PREVALENCIA E INCIDENCIA. FACTOR GEOGRÁFICO

La definición actual de prevalencia no incluye a personas que tengan síntomas de la enfermedad pero que aún no hayan sido diagnosticadas, así puede suceder con pacientes que tienen síntomas leves que no acuden al médico o también podría darse el caso de pacientes con alteraciones desmielinizantes y asintomáticos en el momento del estudio. Con objeto de solventar este problema, se ha introducido el concepto de “índice de prevalencia ajustado al inicio”⁴⁴. Se obtiene retrospectivamente contando los individuos que tuvieron el inicio de su enfermedad anterior a la fecha de prevalencia pero que fueron diagnosticados de EM des-

1. INTRODUCCIÓN

pués. Debido a que la latencia media entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico en la mayoría de los países es entre dos y tres años, una retrospectiva de cinco años sería suficiente.

Respecto a la utilidad de los índices de prevalencia en proporcionar datos sobre la adquisición de la enfermedad deberá perfilarse mejor. La prevalencia ajustada al inicio sería el número de casos sintomáticos de EM diagnosticados o no, en una población étnicamente homogénea que hayan vivido hasta la edad de la pubertad en la misma área geográfica.

La importancia de excluir a los inmigrantes del área de estudio que tuvieran síntomas de la enfermedad viene ilustrada por los cambios en la prevalencia en el Condado de Olmsted, Minnesota: en 1978 ⁴⁵ la prevalencia publicada era de 102/100.000 basada en 91 pacientes, pero debido a que 25 de ellos estaban ya sintomáticos cuando emigraron al país, la prevalencia corregida es de sólo 74. De igual forma, la prevalencia publicada en 1991 de 179/100.000 ⁴⁶ incluye a 57 inmigrantes sintomáticos; la prevalencia corregida es de 122.

Se estima, en general, que en los estudios de prevalencia de EM existe siempre una tendencia a la baja respecto a la considerada real⁴⁷. La mayoría de los estudios de prevalencia realizados a lo largo del tiempo en la misma área geográfica han demostrado un aumento de la misma⁴⁸. La prevalencia se ve claramente aumentada con la mejoría de las condiciones de salud de los pacientes con EM que en general ha permitido incrementar la longevidad y esperanza de vida de los mismos. Otro factor que puede influir ha sido la utilización de la RM permitiendo diagnosticar EM a pacientes con diagnóstico incierto varias décadas después del inicio de los síntomas. De igual forma puede contribuir al incremento de la prevalencia la mejoría de los sistemas de registros sanitarios, así como el acceso de la población a los sistemas de salud de forma generalizada. También se han sugerido que cambios en la natalidad de la población deberían ser tenidas en cuenta como posibles modificaciones en la prevalencia de la EM^{49,50}.

Varios estudios epidemiológicos sugieren que la incidencia de la EM está incrementándose a nivel mundial⁴⁷. Un dato significativo son los resultados de Olmstead (USA) un área sanitaria estudiada extensamente desde hace más de dos décadas y dependiente de la investigación de la Clínica Mayo donde han encontrado en una cuidadosa evaluación un incremento real de la incidencia de la EM³⁷. Otros estudios que también han demostrado un incremento

1. INTRODUCCIÓN

real de la incidencia de la EM son los realizados en los condados de Westlock y Barrhead en Alberta, Canadá^{51,52}, . También en México, considerada tradicionalmente como una zona de baja prevalencia, ha sido referido en un estudio un marcado incremento de la enfermedad⁵³. La realización de estudios epidemiológicos de forma rigurosa en áreas tradicionalmente consideradas de baja prevalencia sería de extraordinaria importancia para validar cambios significativos de la incidencia de la enfermedad.

En Europa también se han realizado varios estudios sobre todo de prevalencia donde se ha observado un aumento de la misma, aunque manteniéndose una mayor frecuencia en los países del Norte de Europa⁴⁷. Un caso particular lo constituye Cerdeña donde la frecuencia de la EM ha sido estudiada ampliamente en los últimos 20 años, incluyendo un extenso estudio en una población de cerca de 270.000 habitantes en el Nordeste de la Isla. Se ha observado una media de 2 casos por 100.000 habitantes durante el periodo de 1962 a 1971 a 5 casos durante el periodo de 1977 a 1991⁵⁴. Este hallazgo contrasta con el de otros estudios con similar y cuidada metodología realizados en otras áreas de la Italia peninsular, donde han observado que la incidencia ha permanecido estable durante el periodo de tiempo analizado y una mayor prevalencia atribuida a una prolongación de la supervivencia de los pacientes^{56,57}.

En distintos estudios realizados durante tres décadas en varias áreas de Noruega (Vestfold, Hordaland y Møre og Romsdal) se han mostrado diferentes variaciones de la incidencia de la enfermedad con fases de incremento, estabilización y descenso^{57, 58, 59}. Otros estudios donde se han demostrado variaciones de la incidencia de la enfermedad se han encontrado en la Islas Faroe⁶⁰, Orkneys⁶¹, condados de Dinamarca⁶² y Suecia⁶³. Estas fluctuaciones podrían deberse razonablemente a la influencia de factores y/o agentes exógenos en la población.

Por otro lado, la incidencia de otras enfermedades autoinmunes (especialmente de comienzo juvenil) se está también incrementando como sucede en la Diabetes Mellitus⁶⁴. A diferencia de la EM es difícil que este incremento pueda explicarse solo por la mejor capacidad de diagnóstico.

Desde hace mucho tiempo se sabe que existe relación entre la distribución geográfica de la enfermedad, sobre todo en relación a la latitud, y la prevalencia. Esta relación todavía hoy sigue vigente a pesar de que haya varias excepciones a la regla: "alta latitud - alta prevalencia"³⁸.

1. INTRODUCCIÓN

Inicialmente esta relación se interpretó en el contexto de una posible dependencia con factores ambientales aunque posteriormente se ha valorado que podría tratarse también de la influencia de factores genéticos. Bulman y Ebers⁶⁵ han demostrado de forma concluyente que la alta prevalencia de la EM en los estados del norte de los EE.UU. esta más relacionada con la alta proporción de personas de origen escandinavo. De forma muy general la enfermedad es más frecuente en zonas colonizadas y actualmente habitadas por individuos de origen predominantemente escandinavo: Noruega, Suecia, Dinamarca, Islandia, Norteamérica, las Islas Británicas, Irlanda, Australia y Nueva Zelanda. Sobre esa base, Poser⁶⁶ ha sugerido que la enfermedad pudo haberse introducido en varias zonas del mundo por los vikingos y sus descendientes.

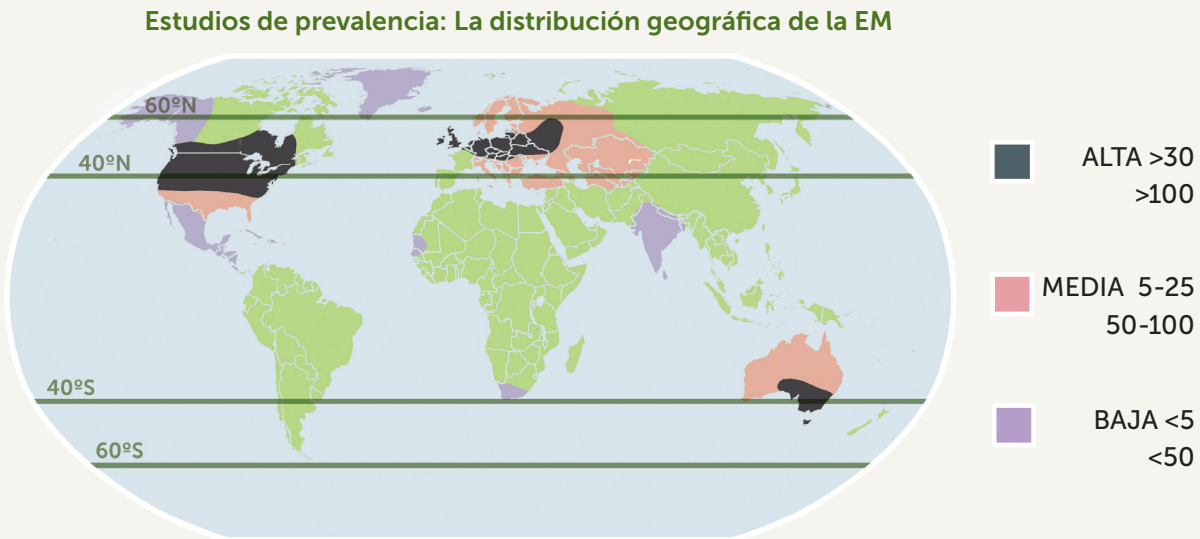
Según Kurtzke⁴⁷ se pueden considerar tres zonas de riesgo en base a la prevalencia :

- » **Zona de alto riesgo:** cuando la prevalencia es mayor o igual a 30 casos por 100.000 habitantes. Estaría comprendida entre las latitudes 43-65 grados latitud norte (incluye poblaciones de norte de Europa y EEUU y Canadá) y entre 33-44 grado latitud sur (incluye poblaciones de Australia y Nueva Zelanda).
- » **Zona de riesgo medio:** cuando la prevalencia es de 5-29 casos por 100.000 habitantes corresponde sureste de EEUU, sur de Europa y zona meridional de Australia.
- » **Zona de bajo riesgo:** corresponde a prevalencia de menos de 5 casos por 100.000 habitantes e incluye a Asia, America Latina, Africa y regiones próximas al Ecuador.

Posteriormente, al repetirse los estudios y al realizar otros más detallados se ha podido apreciar aumentos muy llamativos de las tasas de prevalencia, definiéndose estas zonas de riesgo en >100, 50-100 y <50. A pesar de estas variaciones de prevalencia, siguen manteniéndose las diferencias en la distribución geográfica^{67, 68, 27}.

1. INTRODUCCIÓN

Figura 2. Distribución geográfica de la EM



Son muchos los estudios epidemiológicos que apoyan la existencia de un gradiente de la prevalencia de la EM en función de la latitud: se incrementa la prevalencia con el incremento de la distancia del ecuador tanto hemisferio norte como sur ^{49, 50}. Relacionando este aspecto con la raza se ha visto que la EM es rara entre blancos de Sudafrica (la mayoría de ellos descendientes de ingleses) y en el estado de Queensland (Australia)⁵⁰.

Los estudios de prevalencia en general sugieren que la EM es más frecuente en áreas de clima frío y económicamente desarrollados y que a su vez coinciden en muchas ocasiones con la mayor latitud. Hay una clara evidencia para apoyar la existencia del gradiente latitud-dependiente en países donde las poblaciones son racialmente homogéneas. Sin embargo, cuando la población no es étnicamente homogénea la relación con la latitud no está tan clara.

También se ha observado, que áreas que comparten la misma latitud geográfica pueden tener muy diferente tasa de prevalencia. De tal manera, que estudios simultáneos realizados por el mismo grupo de investigación encontraron marcadas diferencias para la EM en Malta (4/100.000) respecto a Sicilia (53 casos/100.000) encontrándose éstas muy próximas y con similar población étnica⁶⁹.

Por otro lado, regiones con diferentes latitudes geográficas pueden tener muy similar prevalencia. Así en Newfoundland, Canadá presenta una prevalencia de 55.2 /100.000 y Enna

1. INTRODUCCIÓN

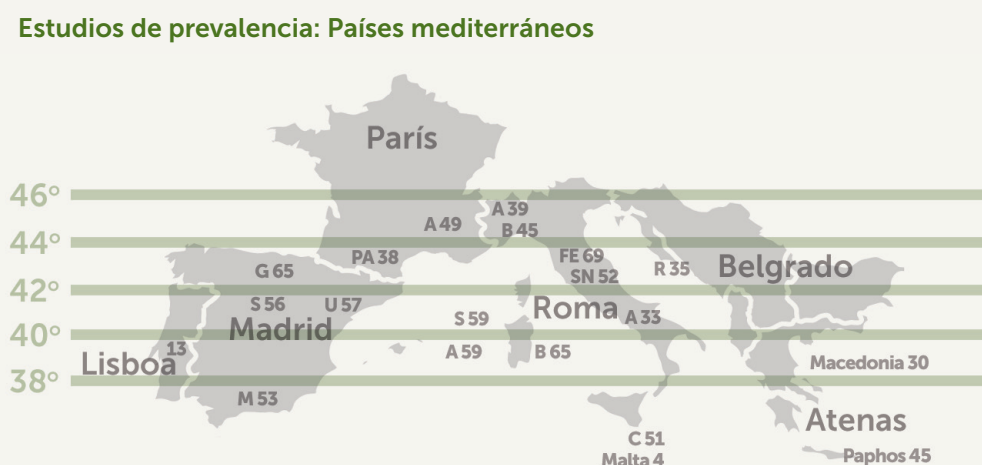
(Sicilia) 53/100.000 ⁵⁰. Estos datos pueden sugerir el componente ambiental, aunque no sería suficiente para explicar adecuadamente los aspectos epidemiológicos de distribución de la EM a nivel mundial.

Más de 150 estudios han sido publicados en los últimos 50 años en Europa. A pesar del considerable esfuerzo científico, la variación encontrada en la distribución de la enfermedad en distintos países europeos puede reflejar al menos en parte diferencias metodológicas en los distintos estudios.

La distribución de la EM en Europa parece ser mucho más compleja de lo que se sospechaba en el pasado con grandes variaciones no sólo entre áreas de la misma latitud, sino dentro de los mismos países. En algunas áreas, la prevalencia es en general mucho más elevada de lo que se había creído anteriormente⁷⁰. No existe homogeneidad, y las zonas de alta prevalencia tienden a acumularse en distintos focos. En Europa la EM es común en el sur de Escandinavia pero no en el Norte; en las islas Orkney y Shetland, pero no en las Faroes o Islandia; en Sardinia pero no en Grecia y en Sicilia pero no en la vecina Malta⁷¹.

En España se han completado 28 estudios, 5 de ellos en la España Insular (Baleares y Canarias). Muchos de estos estudios se han repetido en la misma zona e indican que la prevalencia ha aumentado y que en Canarias estamos en una zona de riesgo medio-alto con prevalencias en un rango de 42 a 79/100.000 habitantes^{72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83}.

Figura 3. Prevalencia de la EM en países mediterráneos



1.6. RAZA.

De las tres razas más importantes de la especie humana (Caucasianos, Negros y Orientales), la prevalencia de EM en Caucasianos del Norte de América y Europa es la más elevada. Entre los Caucasianos, ciertas etnias son aparentemente más vulnerables, mientras que otras son relativamente resistentes a la enfermedad. Los Europeos del Norte, especialmente los Escandinavos y sus descendientes son los mas susceptibles⁸⁴; de tal manera que las zonas de más alto riesgo las encontramos en Suecia, Noruega, Dinamarca, Islandia, Islas Británicas, Irlanda, Estados Unidos, Canadá, Australia y Nueva Zelanda³⁶. Algunas publicaciones sugieren, que la distribución de la esclerosis múltiple puede ser el resultado de las invasiones Vikingas en la edad media, que en esa época introdujeron los genes en la población nativa⁸⁵.

La resistencia racial es la explicación más creíble, para las áreas de baja prevalencia en el mundo, tales como en Africa⁸⁶, India⁸⁷, China⁸⁸, Japón⁸⁹ y Sudeste Asiático⁹⁰. Las diferencias étnicas probablemente también explican el fenómeno de resistencia de la población que reside en zonas de alta prevalencia, incluyendo Indios Americanos, Esquimales, Lapones Noruegos, Gitanos Húngaros, aborígenes Australianos y Maoríes de Nueva Zelanda^{38, 41}.

La tasa de prevalencia de EM en afroamericanos es aproximadamente la mitad que en blancos Americanos, a pesar de la baja frecuencia de la enfermedad en los Negros Africanos^{33, 91}. El riesgo mas alto en los afroamericanos en comparación con el de sus ancestros africanos, puede estar relacionado a una mayor mezcla racial con Caucasianos, por una parte, aunque los factores ambientales, por otra, posiblemente también juegan un importante papel⁴¹. Una situación similar parece existir con los Nativos Americanos, en los cuales sólo tiene lugar la enfermedad en aquellos que tienen una herencia mezclada con Caucasianos Americanos o Europeos, a pesar de que viven en un región de alta prevalencia⁹².

1.7. MIGRACIONES.

Los estudios epidemiológicos en poblaciones que han emigrado de zona de bajo riesgo a zonas de alto riesgo son muy complicados y potencialmente incluyen muchas fuentes de error³⁶.

1. INTRODUCCIÓN

Estos estudios de migración han mostrado que los factores que pueden influir en la adquisición de la EM pueden ser bastante diferentes a aquellos que juegan un papel en determinar el inicio clínico de la enfermedad. La interacción entre influencias genéticas y ambientales ha dado lugar al concepto de que las diferencias de prevalencia de diferentes países pueden ser debidas a factores favorecedores y factores protectores.

La exposición a factores ambientales durante etapas precoces de la vida, en personas genéticamente susceptibles causa EM. En las áreas de alta prevalencia, las personas susceptibles adquieren el riesgo de padecer la enfermedad en la infancia y adolescencia temprana (se estima que antes de los 15 años). La migración a áreas de baja prevalencia antes de los 15 años, donde se supone que los factores ambientales son escasos, reduce el riesgo de padecer la enfermedad. Sin embargo las migraciones desde áreas de alta prevalencia después de esta edad, no afecta el riesgo de EM. Las personas susceptibles que viven en zonas de baja prevalencia, y que no son expuestas a factores causales permanecen vulnerables y pueden padecer la enfermedad a edades medias de la vida²⁹. En estas personas, la exposición en áreas de alta prevalencia puede aumentar el riesgo de enfermedad, pero las evidencias indican que la duración de la exposición ha de ser de dos o más años²⁹.

En estudios realizados en emigrantes ingleses y europeos a Africa del Sur, se observó que no existían diferencias en la tasa de prevalencia con la población de origen: 36/100.000⁸⁵. Sin embargo, la prevalencia en sus descendientes fue de un 11 por 100.000, un tercio menos que la población de origen. Por otro lado, la EM es rara entre inmigrantes Africanos, Asiáticos e Indios en el Reino Unido, pero es habitual en su descendencia³¹.

Además, el análisis de la población inmigrante de Africa del Sur refleja que las personas que emigraron antes de los 15 años de edad tienen menor riesgo de EM³².

Otros estudios realizados en Israel en inmigrantes de Europa y América, muestran que los descendientes tienen una tasa de EM, similar a la de sus padres. Estos hallazgos apuntan más hacia un factor genético que ambiental⁹³.

Un ejemplo de la conjunción de influencias genéticas y ambientales la encontramos en Hawaii. Los individuos de origen japonés nacidos y criados en Hawai⁹⁴ tienen la misma prevalencia que aquellos nacidos y criados en la Costa Oeste de EE.UU.⁹⁵. Dicha prevalencia

1. INTRODUCCIÓN

es unas tres veces mayor que la de Japón⁹⁶. Existe claramente un elemento genético pero también es evidente que tanto en Hawái como en la Costa Oeste de EE.UU. hay un factor favorecedor para las personas de origen Japonés. Por otro lado, los inmigrantes caucasianos a Hawái tienen la misma prevalencia que los de la Costa Oeste, pero los nacidos y criados en Hawái tienen una prevalencia tan sólo un tercio menor: ello sugiere un factor ambiental protector. Es bastante curioso que en un mismo ambiente aparezcan factores tanto protectores como favorecedores que actúan selectivamente.

1.8. ESTUDIOS FAMILIARES. GENÉTICA

Los estudios genéticos de ligamiento y asociación (en realidad estudios casos-control), han identificado como un determinante genético para la EM, al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), localizado en el brazo corto del cromosoma 6. Este complejo codifica los antígenos del sistema de histocompatibilidad (HLA) que presentan los antígenos peptídicos a las células T. La región clase II de este sistema, se asocia fuertemente con la EM, en particular con el alelo DR2 y su correspondiente haplotipo (DRB1*1501, DQA1*0102, DQB1*0602). Aparte de la región HLA, algunos estudios han identificado otros genes, incluyendo la región de la cadena del receptor de la célula T (RCT) en el cromosoma 7, el locus de la cadena pesada de la inmunoglobulina en el cromosoma 19 y en población fina un gen ligado a la proteína básica de mielina en el cromosoma 18.

Los estudios familiares han permitido saber que la EM es de 20-40 veces más frecuente en los parientes de afectos de la enfermedad, que en la población general, dependiendo del grado y el sexo. Este riesgo es mayor entre hermanos^{41, 97}. Aproximadamente el 20% de los pacientes con EM, tienen al menos un pariente afectado⁴⁰.

La concordancia entre gemelos monozigotos es del 30,8%% si se tiene en cuenta el periodo de riesgo y se utiliza RM, frente al 4,7% en gemelos dizigóticos³⁴.

Frente a estos hallazgos, estudios familiares en niños adoptados en familias con miembros

1. INTRODUCCIÓN

afectados de EM, no padecen más la enfermedad que la población en general⁹⁶. Las parejas de afectos de EM tampoco padecen más la enfermedad que la población general⁴⁰.

No parece que exista una herencia autosómica recesiva cuando se observa la frecuencia de la enfermedad en padres de pacientes afectos. Tampoco parece que la mayor frecuencia de la enfermedad en mujeres en una relación 2:1, sea debido a una herencia ligada al cromosoma X, más bien se piensa que este patrón es debido a factores no genéticos ligados al sexo como podría ser el factor hormonal⁴².

Por todo lo anterior se piensa que en la EM existe un factor genético de susceptibilidad, compatible con una herencia poligénica.

1.9. NUTRICIÓN

La nutrición tiene numerosas implicaciones en la EM. Algunas de ellas se relacionan con la malnutrición, ya sea por desnutrición, habitualmente en pacientes con severa discapacidad, o bien la obesidad. Ambas situaciones, empeoran los síntomas de la enfermedad.

El estado nutricional de los pacientes con EM ha sido poco estudiado. Sin embargo hallazgos individuales sugieren que estos pacientes padecen varias formas de malnutrición: obesidad, pérdida de peso y/o deficiencias vitamínicas.

El estado nutricional de los pacientes con EM, va a depender de la etapa de la enfermedad en que se haga esta valoración, de tal manera que si se hace al inicio de la enfermedad, que la discapacidad no está muy evolucionada, posiblemente encontraremos datos comparables a la población general⁹⁸. Sin embargo si esta valoración la hacemos en etapas mas avanzadas de la enfermedad, la proporción de pacientes que sufre malnutrición y pérdida de peso se incrementa⁹⁹, de tal manera que en etapas avanzadas de la enfermedad la desnutrición y la caquexia son hallazgos frecuentes^{100, 101}. Algunos síntomas frecuentes con la evolución de la enfermedad y, a veces, no suficientemente valorados como son la disfagia¹⁰² y la adinamia,

1. INTRODUCCIÓN

o bien la utilización de determinadas drogas que disminuyen el apetito, contribuyen a esta situación de desnutrición.

La obesidad, es también frecuente en pacientes con EM^{100, 103}. La disminución del gasto energético por la inmovilidad, los cambios de estilo de vida, y la utilización frecuente de esteroides y antidepresivos pueden ser algunos de los factores causales.

Tanto la obesidad como la desnutrición pueden agravar los síntomas de la enfermedad, empeorando la evolución de la misma y sobre todo, disminuyendo la calidad de vida de los pacientes.

Por otro lado la dieta se ha relacionado en algunos estudios epidemiológicos con la etiología de la enfermedad y, además, se valoran los efectos de la misma como arma terapéutica en la evolución de la misma¹¹⁵.

La hipótesis de que la modificación en la ingesta de grasa en la EM puede modificar el curso de la enfermedad, está derivada de consideraciones fisiopatológicas, resultados en experimentación animal y estudios epidemiológicos.

Diferentes mecanismos patogénicos están comprendidos en la inmunopatología de la enfermedad, tales como, inflamación mediada por factores inmunológicos, stress oxidativo y excitotoxicidad. El riesgo de desarrollar EM, está asociado con incremento de la ingesta dietética de ácidos grasos saturados. Deficiencia de ácidos grasos poliinsaturados y de antioxidantes se han constatado en paciente con EM, lo que lleva a una disminución de los mecanismos de defensa antioxidante en las células. Además en el modelo animal de EM, encefalomielitis experimental alérgica, el tratamiento con ácidos grasos poliinsaturados y antioxidantes, disminuye los signos clínicos de la enfermedad¹⁰⁴.

No existe ninguna prueba determinante que demuestre los efectos beneficiosos de la dieta sobre la EM. Sin embargo existen numerosos estudios epidemiológicos que muestran algunas evidencias para la relación entre un gran consumo de grasas saturadas y el incremento de la incidencia de la enfermedad.

Los ácidos grasos poliinsaturados tienen efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores y pueden influenciar el curso de la enfermedad¹⁰⁵.

1. INTRODUCCIÓN

Existen numerosas evidencias de que los niveles de ácidos grasos omega-6, especialmente el linolénico y el araquidónico, están disminuidos en el plasma, plaquetas, eritrocitos, leucocitos y líquido cerebroespinal de pacientes con EM. Además existen cambios en la composición en ácidos grasos de la sustancia blanca en estos pacientes^{106, 107, 108}. Sin embargo, en otros estudios se observó que la disminución del ácido linoleico no era específico de los enfermos con EM y ocurría en otros pacientes con enfermedades neurológicas agudas¹⁰⁹. Las diferencias encontradas en los distintos estudios podrían deberse a diferencias étnicas y culturales con patrones de ingestas diferentes en los distintos individuos estudiados, distintas etapas de la enfermedad y diferencias metodológicas.

En el modelo animal experimental EAE, la deficiencia en ácido linoleico exacerba los síntomas de esta enfermedad y la sustitución con ácido linoleico actúa de una manera protectora^{110, 111}. Estas evidencias, junto con los niveles de ácido linoleico disminuidos en el plasma, células sanguíneas y líquido cefalorraquídeo de ácido linoleico en pacientes con EM^{112, 113, 114} y con las obtenidas de estudios epidemiológicos son los que proveen las bases teóricas para estudios clínicos de intervención con ácido linoleico.

Hace mas de 70 años, un estudio realizado en Noruega entre 1935-1948¹¹⁵, evidenció una mayor incidencia de la enfermedad en los condados del interior que en los de la costa. Y esta diferencia se relacionó con que en los condados del interior se consumía mas cantidad de ácidos grasos saturados a base de lácteos y carnes y menos de poliinsaturados, sobre todo derivados de aceite de pescado.

Estudios posteriores realizados en EEUU y 20 países de la organización para la cooperación económica y el desarrollo, encontraron correlación entre las tasas de mortalidad de la enfermedad, la latitud, las bajas temperaturas y el consumo per cápita de leche¹¹⁶, huevos, carne y mantequilla¹¹⁷ y una relación negativa con el consumo de vegetales y pescado.

Otros estudios han insistido en la relación entre el consumo de leche y la prevalencia de EM, demostrando un gradiente paralelo entre consumo de leche y aumento de la prevalencia en Escocia, en Noruega, en Australia y África del Sur y en Japón¹¹⁸.

Vemos, entonces, un patrón de distribución y tasas de mortalidad de la enfermedad, que se relaciona con el consumo de grasas saturadas y con el factor geográfico latitud.

1. INTRODUCCIÓN

Estos factores, en modelos de regresión múltiple, fueron relacionados de forma independiente con la EM^{119, 120, 121}.

En resumen, la mayoría de estos estudios epidemiológicos sugieren una posible relación entre el consumo de grasa saturada y la incidencia de EM aunque no siempre de forma significativa.

Sin embargo, estos resultados no son homogéneos y en algunos estudios casos-control, no se ha podido confirmar la existencia de una relación entre la ingesta de grasa saturada y EM^{122, 123, 124}. Sólo unos pocos estudios casos-control han podido demostrar esta asociación entre ingesta de carne, grasa saturada, grasa de origen animal, productos lácteos e incidencia de EM^{125, 126}. Al observar los diferentes resultados de estos estudios tenemos que tener en cuenta que hay importantes diferencias y algunas deficiencias metodológicas en la realización de los mismos¹¹⁵.

Otro aspecto que se ha intentado relacionar con la incidencia de la enfermedad es la lactancia materna, y en este sentido existen varios estudios con resultados controvertidos^{127, 128}.

La dieta es la principal fuente de ácidos grasos esenciales, que son el alfa-linolénico (omega3) y el ácido linoleico (omega6). En gran medida, los eicosanoides derivan del ácido eicosapentaenoico (EPA) y docosohexaenoico (DHA). Desde estos ácidos grasos se sintetizan otros ácidos grasos poliinsaturados, que serán los principales precursores de leucotrienos y prostaglandinas. Si la ingesta de omega3 aumenta, estos reemplazan parcialmente a los omega6 en las membranas celulares. Además un incremento en la ingesta de omega3 disminuye la producción de leucotrienos y prostaglandinas proinflamatorias derivadas del ácido araquidónico, y una disminución de niveles de citokinas proinflamatorias^{130, 131}. Los omega3, en grandes concentraciones tienen efectos anticoagulantes con posibles complicaciones hemorrágicas.

En la dieta occidental, en general, la ingesta de ácidos grasos omega6 es más alta que la de omega3. La fuente más importante de los ácidos grasos omega3 son algunos aceites vegetales y sobre todo el aceite de pescado.

Se han realizado tres estudios randomizados de intervención con ácido linoleico, utilizando aceite de girasol como fuente^{132, 133, 134}. Los estudios se hicieron con pocos pacientes y con ninguno se obtuvo datos concluyentes que justificaran el tratamiento con ácido linoleico

1. INTRODUCCIÓN

en estos enfermos. En un metanálisis realizado posteriormente con estos tres estudios¹³⁵, se detectaron efectos beneficiosos mas pronunciados en el grupo de pacientes con un grado de discapacidad media (EDSS 0-2). En este grupo, los pacientes que tomaron ácido linoleico mostraron una menor progresión de la discapacidad y menor severidad y duración de las recaídas. Serían necesarios futuros estudios, tras estos resultados prometedores.

En un largo estudio con 292 pacientes, controlado y randomizado, tratados con aceite de pescado (contiene grandes cantidades de omega3) y placebo. Aunque no se observaron diferencias significativas, si se vio una tendencia a la mejoría en todos los resultados en los pacientes tratados con aceite de pescado. En este estudio los resultados pueden quedar enmascarados porque al grupo placebo se le hacían recomendaciones dietéticas para que aumentaran la ingesta dietética de w6¹³⁶. En otro estudio que se sigue aún realizando, y que estudia los efectos de una dieta terapéutica baja en grasa suplementada con w3, los resultados de los primeros 23 pacientes sugieren efectos beneficiosos para los que tienen tratamiento¹³⁷.

En el ámbito de la dieta, además de con las grasas, la EM se ha relacionado con otros muchos nutrientes, como la vitamina D, la vitamina B12 algunos antioxidantes como las vitaminas A,C y E y otros como el selenio, glutatión y ácido alfa lipoico. Otros factores nutricionales que se han vinculado con la EM incluyen: calcio, zinc, magnesio, hierro, fosfato, folato, homocisteína, algunos metales pesados como el mercurio, el triptófano, la carnitina, etc^{138, 139}.

La Vitamina D tiene numerosos efectos inmunomoduladores¹⁴⁰. La vitamina D incrementa la proliferación de linfocitos y reduce la producción de citokinas proinflamatorias¹⁴¹. En el modelo animal experimental, el tratamiento con vitamina D reduce o previene los síntomas de EAE^{142, 143}.

Desde hace muchos años se ha estudiado la relación entre la distribución geográfica de la EM, exposición al sol y metabolismo de la vitamina D. En regiones del Norte a mas de 42° de latitud, en las persona con ingestas bajas de vitamina D, es común detectar deficiencias de la vitamina durante 4 ó 6 meses del año¹⁴⁴. La gente con muchas horas de exposición al sol, reducen el riesgo de EM^{133, 145}. Las recaídas clínicas tanto como las nuevas lesiones en la resonancia magnética, son más frecuentes en primavera cuando las reservas de vitamina D son más bajas¹⁴⁶.

1. INTRODUCCIÓN

La relación entre la ingesta de vitamina D y el riesgo de EM, se ha examinado en un estudio reciente en dos largas cohortes de mujeres del Nurses Health Study I y II, y se ha observado que las mujeres que tomaban suplementos con vitamina D, tenían un 40% menos de riesgo de sufrir la enfermedad, sin embargo, no se vio ninguna asociación entre la ingesta de vitamina D desde los alimentos y la incidencia de EM¹⁴⁷. También se ha visto que al inicio de la enfermedad los niveles de vitamina D en pacientes con EM, en verano, son mas bajos que en los controles y que los niveles de esta vitamina son mas bajos en las etapas de recaída que en remisión¹⁴⁸.

La vitamina B12, se ha relacionado con la incidencia de la EM debido a que esta vitamina es un prerequisite para la síntesis de mielina¹⁴⁹. En algunos estudios se han detectado niveles bajos de vitamina B12 en pacientes con EM¹⁵⁰. Sin embargo, no existen estudios controlados con vitamina B12 y sólo existe un estudio donde se mezcla la vitamina B12 con otras sustancias (lofepramina y L-fenilalanina) donde se observan pequeños beneficios en el tratamiento con altas dosis parenterales de vitamina B12¹⁵¹. Aunque no existen bases científicas para recomendar Vitamina B12 a los pacientes afectados de EM, como ya se ha mencionado, la deficiencia de vitamina B12 en estos pacientes no es inusual, por lo que si parece deseable hacer un screening meticuloso para detectar la deficiencia de esta vitamina y de los signos neurológicos a los que da lugar pues pueden ser imitados o agravados en el caso de EM¹⁵².

El stress oxidativo parece tener un papel importante en la etiopatogenia de la EM¹⁵³. En los eritrocitos de los pacientes con EM, la actividad de la glutathion reductasa, que es un marcador de la capacidad antioxidante, está reducida. Y esto parece ser independiente de los niveles de selenio que aparecen con resultados diversos (elevados o disminuidos), en relación a los controles en los pacientes con EM^{154, 155}. En un estudio de intervención con selenio, vitamina C y E, se incrementó la actividad de la glutathion peroxidasa en varias células sanguíneas de los pacientes tratados, sin observar, por otro lado, ningún beneficio clínico¹⁵⁶.

Un reciente estudio epidemiológico en mujeres¹⁵⁷, mostró que no existía relación entre la ingesta de algunas vitaminas antioxidantes: carotenoides, vitamina C y E y la incidencia de EM. Estos resultados corroboran los de estudios previos que no encontraron correlación entre la ingesta de frutas y vegetales ricos en vitaminas A, C y E y el riesgo de padecer EM¹¹⁰. No existen estudios que demuestren algún efecto beneficioso entre la ingesta de vitaminas A,C y E y la EM.

1. INTRODUCCIÓN

Además de las vitaminas, otros antioxidantes han sido estudiados en la EM, es el caso del ácido lipoico, que fue propuesto como tratamiento de la EM hace mas de 40 años y ha sido estudiado en modelos animales de EM¹⁵⁸. Existe un reciente estudio controlado, con pocos pacientes, que muestra una correlación negativa entre marcadores de actividad de la EM y los niveles de ácido lipoico¹⁵⁹.

En una reciente revisión Cocharane sobre intervenciones dietéticas en EM¹⁶⁰, se valoraron todos los estudios controlados y randomizados comparando intervención dietética específica, plan dietético o suplementación dietética con placebo o ausencia de modificación en la dieta. En relación a los ácidos grasos poliinsaturados, los autores concluyen que parece que estos no tienen efectos importantes sobre las variable clínicas en EM y tampoco sobre el número de recaídas en el periodo de dos años. Pero también advierten que los estudios realizados son insuficientes para evaluar los posibles beneficios o riesgos derivados de la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados. Otra de las conclusiones en esta revisión es que tampoco existen evidencias para valorar el beneficio o el riesgo de suplementar con vitaminas y/o antioxidantes en pacientes con EM.

Por el momento con los resultados de los estudios controlados que tenemos, no podemos hablar de evidencias que nos permitan hacer recomendaciones nutricionales en la EM como terapia primaria. Sin embargo algunos resultados son prometedores y se recomienda la realización de nuevos estudios que permitan evaluar la efectividad de intervenciones dietéticas en esta enfermedad .

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La EM es la enfermedad neurológica mas frecuente en población joven. En Canarias la prevalencia se sitúa en las áreas de moderado alto riesgo. Aunque Canarias está geográficamente cerca de la costa oeste Africana, la prevalencia de la enfermedad se parece mas a la de la España Continental y Europa Mediterránea. Posiblemente esto sea debido a que la población canaria tiene características y hábitos de vida europeos. El factor geográfico y la dieta son factores que se han relacionado con la etiología de la EM. El aspecto dietético mas estudiado está en relación al consumo de grasas, sobre todo a partir de estudios ecológicos y no analíticos, según se ha expuesto en la introducción, que se refieren a la grasa saturada y a la grasa total como un factor de riesgo para EM. Estos resultados no se han confirmado en estudios casos-control, la mayoría de los cuales se llevaron a cabo con metodología poco rigurosa.

Con este estudio se plantea conocer y analizar los hábitos alimentarios de la población canaria y como podrían influir en la epidemiología de EM en nuestro archipiélago.

El objetivo fundamental de este estudio fue conocer los hábitos alimentarios de una muestra de pacientes con EM en relación a los hábitos alimentarios de la población canaria en general, analizando si estos hábitos alimentarios se relacionan con la presencia de EM y con la evolución de la enfermedad.

Los objetivos específicos fueron:

01. Estudiar la relación entre EM y el patrón de adherencia a la dieta Mediterránea en la población canaria.
02. Estudiar la relación entre EM y la ingesta de grasas en la población canaria.
03. Estudiar la relación entre EM y la ingesta de vitaminas antioxidantes en la población canaria.

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Este es un estudio transversal casos-control de una muestra de sujetos procedentes de la Encuesta nutricional de Canarias de la provincia de Santa Cruz de Tenerife (ENCA 97-98) y una muestra constituida por pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple procedentes de la consulta externa de la Unidad de Esclerosis Múltiple (UEM) del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria.

3.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

La población de referencia para la selección de los controles, fue una muestra de 400 individuos participantes en la Encuesta Nutricional de Canarias (ENCA 97-98)

El universo de la ENCA lo constituyeron todos los habitantes de Canarias de edades comprendidas entre los 6 y 75 años de edad, siendo la población origen todos los habitantes de estas edades residentes y censados en los municipios de la Comunidad Canaria. La técnica de muestreo fue estratificada bietápica según el habitat y aleatoria por conglomerados, siendo la unidad primaria de muestreo los municipios de la isla y la última los individuos censados en la misma. Fueron seleccionados 32 municipios, y la muestra se obtuvo a partir de sus padrones.

Con el fin de garantizar un mínimo de 100 individuos para cada grupo de edad y sexo a estudiar, se estimó el tamaño de la muestra en 1.800 personas. Para aumentar la representatividad de las islas menores y paliar el efecto de la no respuesta, se incrementó el tamaño de la muestra hasta los 2.600 sujetos. La muestra se confeccionó de forma proporcional al número de habitantes de cada municipio y al peso específico de cada municipio en la muestra.

En las encuestas dietéticas realizadas en el estudio ENCA participaron finalmente 1.747 individuos (67,2% de la muestra original). Las encuestas dietéticas se realizaron por encuestadores con conocimientos de nutrición, específicamente formados para ello.

De esta población de ENCA se seleccionaron 400 individuos (controles) pareados por edad y sexo con los casos estudiados.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Los casos fueron seleccionados de entre los pacientes que acudían a la unidad de EM (UEM) del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria y ya diagnosticados de esclerosis múltiple según los criterios de Poser⁹. La selección fue consecutiva hasta completar 100 pacientes y no se produjo ningún rechazo. La encuesta fue realizada por personal de la Unidad de Nutrición de este mismo Hospital que había participado en el estudio ENCA.

3.3 VARIABLES UTILIZADAS EN EL ESTUDIO

3.3.1. CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS

Para este estudio se utilizó la información suministrada por el Cuestionario de Frecuencia de Consumo de alimentos (CFCA). El CFCA proporcionó información cualitativa y semicuantitativa sobre el consumo de 81 alimentos incluidos en una lista cerrada. El CFCA está disponible on-line¹⁶¹. Se le preguntó a los sujetos cuántas veces y con qué frecuencia consumían esos productos, seleccionados una de las 5 categorías de frecuencia (desde “nunca” hasta “diario”). Las raciones utilizadas fueron raciones estándar (ej. 1 yogurt) o raciones habituales caseras (ej. 1 vaso, 1 cucharada). La información así recogida hace referencia al consumo habitual en el último año. Esta información permite clasificar a los individuos en categorías de alto, medio y bajo consumo basados, por ejemplo, en tertiles.

El CFCA, fue administrado a los sujetos de ENCA en sus domicilios y a los pacientes de EM en la consulta externa de nutrición. La encuesta fue realizada por encuestadores con conocimientos en nutrición, específicamente formados para ello. Se realizó en una sola ocasión y se refería al consumo habitual de alimentos durante el último año. Una vez informatizado el CFCA, el consumo de cada alimento se transformó en gramos por día. Para evaluar el consumo de diferentes alimentos, se consideraron tanto los alimentos de manera individual como agrupados (cereales, carnes, pescados, etc).

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.3.2 RECORDATORIO DE 24 HORAS

El recordatorio de 24 horas es un método cuantitativo que estima de forma aceptable el consumo de energía y nutrientes en grupos de población. En la totalidad de la muestra y por parte de los encuestadores se llevaron a cabo dos recordatorios de 24 horas en dos días no consecutivos con un intervalo entre ambos de 15 días.

3.3.3. INGESTA DE ENERGÍA Y NUTRIENTES

Se elaboró a partir de la media de consumo de ambos recordatorios de 24 horas. Una vez calculado el consumo de alimentos en gramos/día, la ingesta de energía y macro y micronutrientes, fue calculada utilizando las Tablas de composición de alimentos españoles desarrolladas por Mataix y colaboradores¹⁶², en su 3ª edición. Esta tabla fue revisada y ampliada para alimentos adicionales de la población canaria. Los datos comprenden 26 nutrientes y el cómputo calórico total, para todos los alimentos incluidos en el recordatorio de 24 horas.

Para evitar errores debidos a la infra o sobredeclaración, se ajustó el consumo para cada uno de los nutrientes por 1000 kcal.

3.3.3.1. PATRÓN DE CONSUMO DE GRASAS.

En el patrón de consumo de grasas se ha tenido en cuenta:

01. Consumo total de grasas (g/día)
02. Consumo de ácidos grasos saturados (g/día)
03. Consumo de ácidos grasos monoinsaturados (g/día)
04. Consumo de ácidos grasos poliinsaturados (g/día)

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La ratio ácidos grasos insaturados/ácidos grasos saturados. Los ácidos grasos insaturados se calculan a partir de la suma de los ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados.

Para hacer el cálculo de estos nutrientes, la ingesta referida en raciones se transformó en gramos/día. Se calculó luego el contenido en nutrientes de cada uno de estos alimentos, según las tablas de composición de alimentos. Cada uno de estos nutrientes se estandarizó para 1000 kcal/día. La ingesta estandarizada de grasas se categorizó en tertiles específicos.

3.3.3.2 PATRÓN DE CONSUMO DE VITAMINAS

Se ha tenido en cuenta el consumo de vitaminas antioxidantes:

- 01. Vitamina A
- 02. Vitamina C
- 03. Vitamina E

La ingesta referida en raciones se transformó en gramos/día. Se calculó luego el contenido en nutrientes de cada uno de estos alimentos, según las tablas de composición de alimentos. Cada uno de estos nutrientes se estandarizó para 1000 kcal/día. La ingesta estandarizada de cada una de estas vitaminas se categorizó en tertiles específicos.

3.3.4. PATRÓN DE CONSUMO DE ALIMENTOS.

El cálculo del patrón de consumo de alimentos se realizó a partir del CFCA. A partir de los platos o raciones de alimentos incluidos en el CFCA se calcularon cada uno de los alimentos en gramos/día.

3.3.4.1 ESCALA DE PUNTUACIÓN DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA.

Para analizar la adhesión al patrón de la Dieta Mediterránea, se calculó la ingesta diaria de los siguientes alimentos:

- 01. Cereales: Los códigos del Cuestionario CFCA son g1(pan blanco), g2 (pan integral), g3 (pasta), g4 (arroz hervido), g5(cereales dulces), g6 (gofio de trigo), g7 (gofio de millo), g67(galletas).
- 02. Frutas: Formada por los alimentos del CFCA g24 (manzana), g25 (aguacate), g26 (naranja), g27 (plátanos), g28 (papaya), g29 (zumو natural), g30 (mermelada, fruta en almíbar).
- 03. Verduras y hortalizas: Formada por los ítems g31 (potaje), g32 (lechuga), g33 (verdura sancochada), g34 (tomate crudo), g35 (tomate guisado), g36 (cebolla cruda), g37 (cebolla guisada), g38 (otros).
- 04. Legumbres: Formada por g10 (legumbres)
- 05. Pescado: Formada por los ítems g20 (pescado blanco), g21 (pescado azul), g22 (pulpo, calamar), g23 (marisco).
- 06. Frutos secos: Formada por g62 (frutos secos)
- 07. Productos lácteos ricos en grasa: Formada por los ítems g39 (leche entera), g43 (flan), g44 (yogur), g45 (yogur frutas), g48 (nata), g49 (queso tierno), g50 (queso semi), g51 (queso seco), g52 (mantequilla), g53 (margarina).
- 08. Carne roja: Formada por los ítems g11 (vaca), g12 (cochino), g13 (jamón), g14 (mortadela), g15 (hígado), g16 (vísceras), g18 (cabra, cordero).
- 09. Aceite de oliva: Formada por g54 (aceite de oliva).

La ingesta referida en raciones se transformó en gramos/día de alimentos y se estandarizó por 1000 kcal/día. La ingesta estandarizada se categorizó en tertiles específicos para cada sexo. Los sujetos fueron clasificados, para cada uno de los alimentos incluidos en la escala como

3. MATERIAL Y MÉTODOS

“altos consumidores” (tercer tercil), “consumidores medios” (segundo tercil) y “bajos consumidores” (primer tercil). A continuación se otorgaron puntuaciones a cada tercil. En el caso de cereales, frutas, verduras y hortalizas, legumbres, pescado, frutos secos y aceite de oliva, los sujetos en el tercer tercil recibieron 3 puntos, los sujetos en el segundo tercil recibieron 2 puntos y los sujetos en el primer tercil recibieron 1 punto. En el caso de lácteos ricos en grasa y carnes rojas, la puntuación fue inversa (3 puntos al tercil 1; 2 al tercil 2; y 1 al tercil 3).

Una vez establecida la puntuación de cada sujeto para cada uno de los grupos de alimentos relatados, se sumaba la puntuación total en la Escala de Adherencia al Patrón de Dieta Mediterránea. Esta puntuación podría variar entre 9 (menor adherencia) y 27 (mayor adherencia).

3.3.5. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS.

Durante la primera entrevista se obtuvieron varias medidas antropométricas. En el caso de ENCA se realizaron en el domicilio del encuestados y en los pacientes con esclerosis múltiple en la consulta externa del hospital.

01. Talla (cm). Se utilizó un tallímetro portátil (modelo Kawe) para ENCA y un tallímetro (modelo Seca) en los pacientes con esclerosis múltiple. Todos los sujetos se midieron descalzos.
02. Peso (Kg). Se utilizaron básculas de baño portátiles electrónicas para ENCA y básculas electrónicas (modelo seca) en los pacientes con esclerosis múltiple. En ambos casos las básculas eran periódicamente calibradas
03. Índice de Masa Corporal (unidades). Se calculó mediante la fórmula:

$$[\text{peso (kg)} / \text{talla}^2 \text{ (m)}]$$

3.3.6. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS, DEL ESTILO DE VIDA Y DEL ESTADO DE SALUD

Durante la primera y segunda encuestas, se realizaron preguntas sobre variables sociodemográficas, del estilo de vida y del estado de salud. Todas las variables fueron preguntadas y registradas por el encuestador.

01. Sexo: Hombre, mujer
02. Edad (años). Se utilizaron tres tramos de edad: <30 años; 30-54 años y 55 o + años.
03. Nivel de estudios: Con la pregunta: *¿cuál es el nivel máximo de estudio que ha alcanzado?*, se categorizaba al sujeto en algunas de las siguientes categorías:
 - a) Primarios o inferiores: Si el nivel máximo alcanzado era EGB, ESO o similar.
 - b) Secundarios: Formación profesional (I ó II) o similar; bachillerato; BUP; secundaria o similar; COU o similar.
 - c) Universitarios: Estudios universitarios de grado medio (escuela universitaria); estudios de grado superior (facultad o escuela técnica superior).
04. Situación laboral. Con la pregunta *¿cual es su situación laboral?*, se categorizó en las siguientes categorías:
 - a) Incapacitado
 - b) Parado
 - c) Trabaja: trabajador activo
 - d) Otras: Ama de casa, jubilado, estudiante.
05. Consumo de tabaco. Se obtuvo mediante la combinación de preguntas: *¿fuma en la actualidad?*, *¿ha fumado alguna vez?*, *¿cuándo dejó de fumar?*. En función de sus respuestas, los sujetos fueron clasificados, según las normas de catalogación de la Organización Mundial de la Salud, como:
 - a) No fumadores: Sujetos que no han fumado nunca, y sujetos que no han fumado diariamente durante ≥ 6 meses en el pasado.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

- b) Ex_fumadores: No fuman en la actualidad pero han fumado regularmente en el pasado (más de un cigarrillo al día durante ≥ 6 meses)
 - c) Fumadores: Aquellos sujetos que en el momento de la encuesta fumaban diariamente, y también lo que referían fumar ocasionalmente (< 1 cigarrillo al día).
- o6. Actividad física. Se le preguntaba a los sujetos: *¿qué actividad realiza en el tiempo libre?* Especificando que si la actividad física variaba de una estación a otra debía indicar el grupo más representativo. En función de la respuesta se clasificaba al sujeto como :
- a) Sedentario: lectura, televisión y actividades que no requieren actividad física.
 - b) Ligero: Andar, ir en bicicleta, pescar, jardinería.
 - c) Moderado: correr, nadar, hacer gimnasia, juegos de pelota o deportes vigorosos regularmente.
 - d) Vigoroso: entrenamiento deportivo varias veces a la semana de deportes vigorosos.
- Las dos últimas categorías fueron agrupadas para aumentar el número de sujetos.
- o7. Dieta: El sujeto se clasificó como “en dieta”, si refería haber seguido algún tipo de dieta o régimen alimenticio durante lo último 12 meses (independientemente del motivo).

3.3.7. VARIABLES RESPUESTA**3.3.7.1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE (EM)**

Esta variable fue tratada como variable categórica: presencia o ausencia de EM.

3.3.7.2. VARIABLES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD.

Los datos fueron extraídos de la Historia Clínica de cada uno de los casos de la muestra y revisados de nuevo por un experto en Neurología. Los parámetros clínicos que se utilizaron fueron:

01. Forma clínica. Se clasificó en:

- a)** Remitente Recurrente: RR
- b)** Secundaria Progresiva: SP
- c)** Primaria Progresiva: PP

Posteriormente las dos últimas clasificaciones se agruparon para mejorar el número de la muestra: SP/PP

- 02.** Tiempo de evolución. Se expresó en años, y es el tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad hasta el momento del estudio.
- 03.** Recaídas. Se valoró el número de brotes en el año previo al estudio. Se consideró brote a un déficit neurológico atribuible a EM con una duración de mas de 24 horas
- 04.** Severidad. Para valorar el deterioro neurológico se utilizó la escala de discapacidad expandida de Kurtzke8 (EDSS). Se valora en puntos desde 0 hasta 10.
- 05.** En brote. Se consideró si el paciente estaba en brote o no en el momento del estudio.
- 06.** En tratamiento. Se consideró si el paciente estaba en tratamiento o no en el momento del estudio, sin importar cual.

3. MATERIAL Y MÉTODOS**3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Las variables categóricas se expresan mediante porcentajes. Las diferencias en estas variables entre sujetos con EM y sujetos sin EM se evaluaron mediante la prueba de Chi cuadrado.

Las variables continuas se expresan mediante media (desviación típica) si siguen una distribución normal o mediante medianas (percentiles 25 y 75) si siguen una distribución asimétrica. Las diferencias en estas en sujetos con EM y sin EM se evaluaron mediante el test T de Student para variables normales o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para las no normales.

Para valorar el efecto del patrón dietético considerado (adhesión a la dieta mediterránea, consumo de grasas y consumo de vitaminas), sobre la prevalencia de EM y su evolución, se realizaron varios tipos de análisis multivariante:

3.4.1. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA.**3.4.1.1. Como variable resultado se utilizó:**

- > EM (diagnosticada según criterios de Poser9): Si/No
- > Variables clínicas de la EM: Forma Clínica, N° de recaídas, T° de evolución, Severidad (EDSS), En brote o En tratamiento.

3.4.1.2. Como variables exposición, se utilizaron:

01. Para DIETA MEDITERRÁNEA:
 - a) El Tertil de puntuación total en la escala de adherencia a la Dieta Mediterránea: baja adherencia (tertil 1), adherencia media (tertil 2), alta adherencia (tertil 3).

3. MATERIAL Y MÉTODOS

- b) Los tertiles de consumo de cada alimento incluido en el patrón de Dieta mediterránea: bajo consumo (tertil₁), consumo medio (tertil₂), consumo alto (tertil₃).
- 02. Para GRASAS: el tercil de consumo de grasas totales, ácidos grasos saturados, ácidos grasos monoinsaturados, ácidos grasos poliinsaturados, ratio AGI/AGS.
- 03. Para VITAMINAS: el tercil de consumo de vitamina A, de vitamina C y de vitamina E.

Para todas las variables de exposición dietética, el tercil de referencia fue el primero (bajo consumo).

3.4.1.3.

Cuando la variable de exposición fue, presencia o ausencia de enfermedad, las variables de ajuste fueron: edad, sexo, IMC, actividad física, consumo de tabaco, actividad laboral, realizar dieta en los últimos 12 meses. Además para determinados análisis el consumo de alimentos incluidos en la Dieta Mediterránea fue ajustado por el consumo de los demás alimentos que componen este patrón. El consumo de grasas por el resto de los componentes que valoramos en las grasas y el consumo de vitaminas, por las otras vitaminas consideradas.

Cuando la variable de exposición fueron las variables clínicas de la enfermedad, las variables de ajuste fueron edad, sexo, IMC, consumo de tabaco y todas las variables clínicas de la enfermedad consideradas.

Las variables de ajuste se seleccionaron en base a análisis de correlación, análisis bivariante y al conocimiento a priori de factores asociados con las variables resultado.

Para todos los análisis se consideró como significativo un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el paquete estadístico SPSS (versiones 11.0 a 13.0).

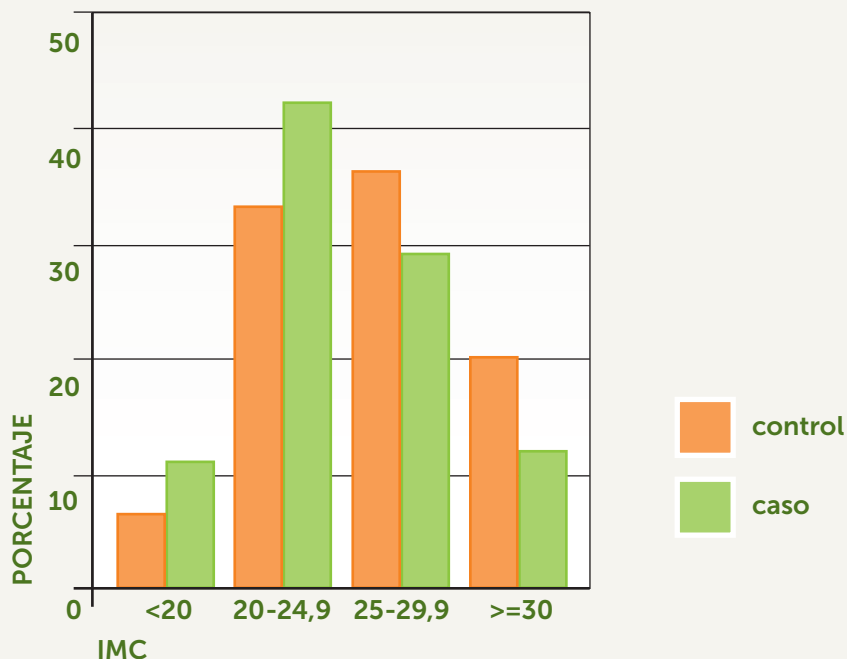
4.1. Descripción de la muestra

La muestra está constituida por 500 individuos entre 18 y 75 años de edad. Del total de la muestra, 100 eran pacientes con esclerosis múltiple (EM) y 400 controles que fueron elegidos, teniendo en cuenta sexo y edad, de entre la población de ENCA.

En la tabla 6 se describen la distribución de las variables sociodemográficas y hábitos de vida. No se encontraron diferencias significativas entre casos y controles en cuanto a sexo y edad media, aunque entre los controles había una ligera infrarrepresentación del estrato etario de 30-54 años. Entre los sujetos de EM había mayor porcentaje de solteros, con mayor nivel de estudios (universitarios o secundarios) y en situación laboral de incapacidad o en paro, respecto a los controles ($p < 0,05$).

Entre los casos hay menos individuos obesos y/o con sobrepeso que en los controles y mas porcentaje de individuos con un IMC por debajo de 20 de forma significativa (figura 4). Los casos fuman más que los controles siendo estadísticamente significativo. No se observaron diferencias en cuanto a si habían hecho algún tipo de dieta en los 12 meses previos al estudio.

Figura 4. Distribución del Índice de Masa Corporal (IMC) entre casos y controles (n=500)



4. RESULTADOS

Tabla 6. Distribución variables sociodemográficas y hábitos de vida en casos y control (n=500)

VARIABLES	CATEGORÍA	CONTROL N(%)	CASOS N(%)	P (SIG)
SEXO	Hombre	177 (44,3)	38(38)	NS
	Mujer	223 (55,8)	62(62)	
EDAD (AÑOS)	Edad media	43,4±15,0	41,3±11,4	NS
ESTADO CIVIL	Soltero	106 (26,6)	42(42)	0,005
	Casado/pareja	255 (63,8)	54(54)	
	Otros	38 (9,5)	4(4)	
ACTIVIDAD FÍSICA	Sedentaria	257 (64)	78(78,8)	0,030
	Ligera	99 (25)	15(15,2)	
	Moderada/vigorosa	40 (10)	6(6,1)	
NIVEL ESTUDIOS	Primarios o inferiores	236 (59,9)	38(38)	0,000
	Secundarios	98 (24,9)	42(42)	
	Universitarios	60 (15,2)	20(20)	
SITUACIÓN LABORAL	SS/PP	146 (36,5)	35(35,4)	0,000
	Trabaja	202 (50,8)	28(28,3)	
	Parado	40 (10,1)	16(16,2)	
	Incapacitado	10 (2,5)	20(20,2)	
IMC (KG/M2)	<20	26 (6,8)	11(11,7)	0,046
	20-24,9	133 (34,6)	42(44,7)	
	25-29,9	145 (37,8)	29(30,9)	
	>=30	80 (20,8)	20,8(12,8)	
TABACO	Fumador	126 (35,8)	40(41,7)	0,010
	Ex_fumador	53 (15,7)	24(25)	
	No fumador	173 (49,1)	32(33,3)	
CON DIETA (1 AÑO)	Si	88 (22,3)	18(18,6)	NS
	No	307 (77,7)	79(81,4)	

NS: No significativo

4.2. Descripción de los casos y relación entre parámetros clínicos de la enfermedad y parámetros socioeconómicos y hábitos de vida

Se estudiaron 100 casos con EM, 38 hombres y 62 mujeres con una edad media de $41,3 \pm 11,4$ años, un tiempo de evolución de $10,15 \pm 7,93$ años, con una puntuación media en la escala de discapacidad de $2,55 \pm 1,77$ puntos y en el año previo al estudio presentaron una media de $1,45 \pm 1,30$ brotes. La forma clínica predominante de la enfermedad fue la remitente recidivante (RR), en el momento del estudio estaban en tratamiento un 32,6% de los pacientes y en brote un 16%.

En la tabla 7 se describen los parámetros clínicos de los pacientes.

Tabla 7. Descripción características clínicas de los casos (n=100)

VARIABLE	CATEGORÍA	%
FORMA CLÍNICA	RR	80,6
	SP/PP	19,4
TIEMPO DE EVOLUCIÓN (AÑOS)	≤ 5 años	33,7
	6-13 años	34,7
	14 ó +	31,6
Nº BROTES AÑO PREVIO	Ninguno	26,6
	1 brote	28,7
	2 brotes	28,7
	3 ó + brotes	16
SEVERIDAD (EDSS)	0	7,9
	1	14,6
	2	23,6
	3	28,1
	4 ó +	25,8
EN BROTE	si	17
	no	83
EN TRATAMIENTO	si	32,6
	no	67,4

NS: No significativo

4. RESULTADOS

En las tablas 8 desde la 8a hasta la 8e se describe la relación entre los parámetros clínicos de la enfermedad y las variables socioeconómicas, antropométricas y hábitos de vida.

Respecto a la FORMA CLINICA, la forma remitente recidivante (RR) era mas frecuente en los menores de 30 años y las formas clínicas progresivas en los mayores de 55. En referencia a la situación laboral los incapacitados eran menos frecuentes en las formas RR. Los no fumadores eran significativamente mas frecuente en la forma RR.

En cuanto al TIEMPO DE EVOLUCIÓN, un mayor tiempo de evolución se asociaba a mayor edad y menor actividad física. Las RECAÍDAS EN EL AÑO PREVIO al estudio fueron menos frecuentes en los universitarios.

Se observó más puntuación en la ESCALA DE DISCAPACIDAD (EDSS), en los incapacitados laboralmente y en los mayores de 55 años, con una correlación significativa ($r=0,43$) entre la escala de discapacidad y edad.

No hubo ninguna diferencia significativa en los pacientes con o sin TRATAMIENTO y en relación a si ESTABAN EN BROTE O NO en el momento del estudio.

El TIEMPO DE EVOLUCIÓN se correlacionó directamente con la severidad de la enfermedad e indirectamente con el número de recaídas (ver figuras 5 y 6).

4. RESULTADOS

Figura 5. Recaídas en el año previo según el tiempo de evolución

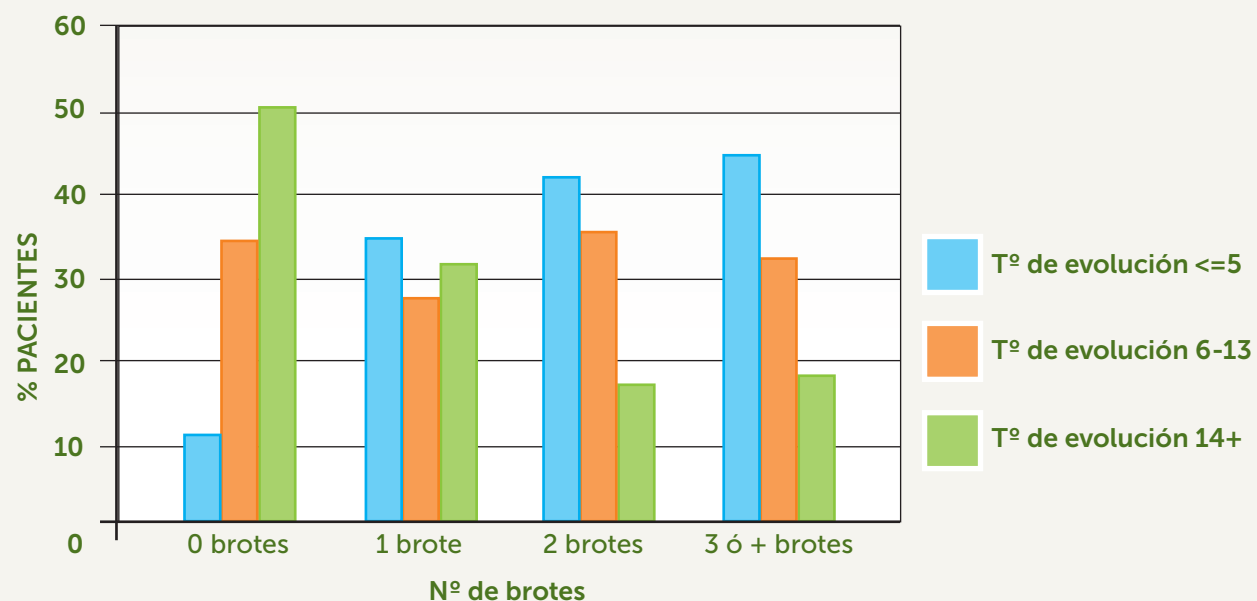
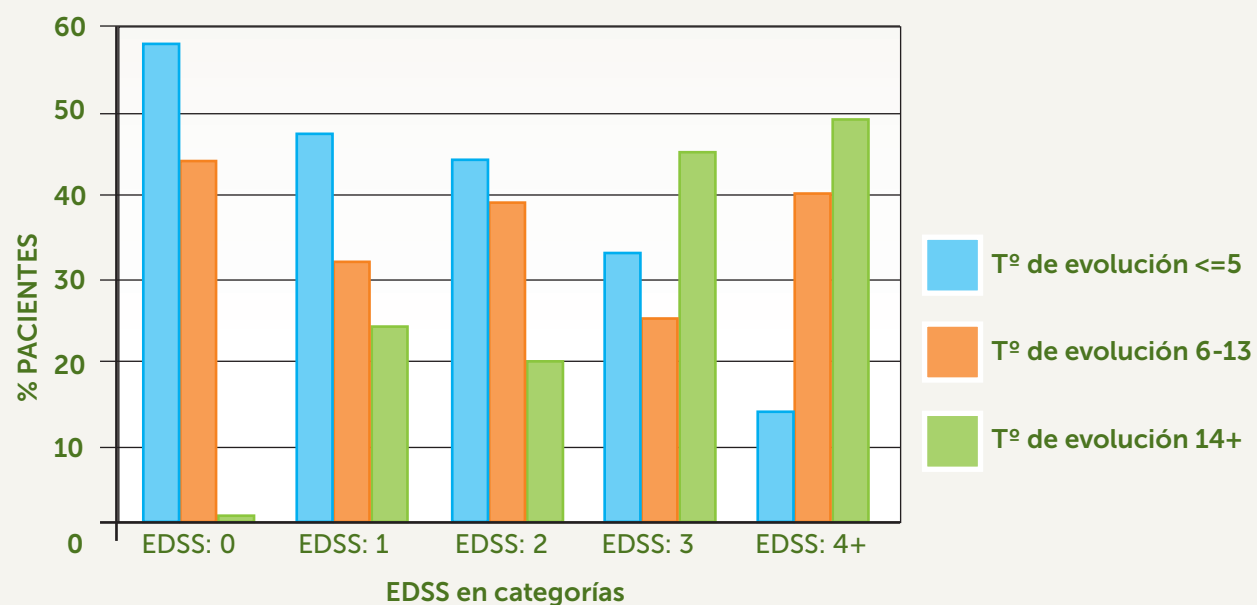


Figura 6. Severidad de la enfermedad (EDSS) según el tiempo de evolución



4. RESULTADOS

Tabla 8a. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y hábitos de vida y forma clínica de la enfermedad. (N=95)

VARIABLES	FORMA CLÍNICA (%)		
	RR	SP/PP	P
SEXO			
Hombre	35	50	
Mujer	65	50	NS
EDAD (AÑOS)			
<30	20	0	
30-54	75	72	
55 o +	5	28	0,004
IMC (KG/M2)			
<20	12	7	
20-24,9	47	43	
25-29,9	30	29	
>30	11	21	NS
ESTADO CIVIL			
Soltero	45	33	
Casado/pareja	52	61	
Otros	3	6	NS
ACTIVIDAD FÍSICA			
Sedentario	74	100	
Ligera	19	0	
Moderada/vigorosa	7	0	NS
CONSUMO DE TABACO			
Fumador	45	28	
Ex fumador	20	55	
No fumador	35	17	0,009
NIVEL DE ESTUDIOS			
Primarios o inferiores	37	39	
Secundarios	46	33	
Universitarios	17	28	NS
SITUACIÓN LABORAL			
SS/PP	43	6	
Trabaja	32	12	
Parado	17	12	
Incapacitado	8	70	0,000
DIETA ACONSEJADA			
Si	19	18	
No	81	82	NS

NS: no significativo

4. RESULTADOS

Tabla 8b. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y hábitos de vida y tiempo de evolución de la enfermedad y nº recaídas en el año previo. (N=100)

VARIABLES	TIEMPO DE EVOLUCIÓN Media (Dt)	P	BROTOS AÑO PREVIO Media (Dt)	P
SEXO				
Hombre	8,5 (6,8)	NS	1,4 (1,0)	NS
Mujer	11,0 (8,4)		1,4 (1,4)	
EDAD (AÑOS)				
<30	4,9(4,9)	0,000	2,0 (1,6)	NS
30-54	9,9 (7,0)		1,4 (1,2)	
55 o +	19,7 (9,2)		0,8 (1,1)	
IMC (KG/M2)				
<20	8,2 (5,8)	NS	0,7 (0,9)	NS
20-24,9	9,8 (6,9)		1,5 (1,3)	
25-29,9	12,3 (10,3)		1,5 (1,2)	
>30	6,1 (4,5)		2,0 (1,2)	
ESTADO CIVIL				
Soltero	8,6 (7,9)	NS	1,5(1,3)	NS
Casado/pareja	11,3 (7,9)		1,4(1,2)	
Otros	9,6 (6,1)		1,3(1,5)	
ACTIVIDAD FÍSICA				
Sedentario	11,2 (8,2)	0,033	1,3 (1,3)	NS
Ligera	5,9 (4,8)		2,1 (1,1)	
Moderada/vigorosa	6,2 (4,7)		0,8 (0,8)	
CONSUMO DE TABACO				
Fumador	10,1 (8,8)	NS	1,2 (1,0)	NS
Ex fumador	12,8 (6,5)		1,2 (1,2)	
No fumador	8,8 (7,7)		1,8 (1,5)	
NIVEL DE ESTUDIOS				
Primarios o inferiores	11,3 (9,4)	NS	1,3 (1,2)	0,035
Secundarios	8,4 (6,3)		1,7 (1,3)	
Universitarios	11,7 (7,5)		0,8 (0,9)	
SITUACIÓN LABORAL				
SS/PP	10,0 (8,2)	NS	1,8 (1,5)	NS
Trabaja	8,6 (7,7)		1,2 (1,0)	
Parado	8,2 (4,9)		1,4 (1,0)	
Incapacitado	13,8 (9,0)		1,0 (1,3)	
DIETA ACONSEJADA				
Si	8,1 (7,0)	NS	1,7 (1,0)	NS
No	10,7 (8,1)		1,3 (1,3)	

NS: no significativo

4. RESULTADOS

Tabla 8c. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y hábitos de vida y severidad (EDSS). (N=100)

VARIABLES	SEVERIDAD (EDSS) Media (Dt)	P
SEXO		
Hombre	2,5 (1,9)	NS
Mujer	2,5 (1,6)	
EDAD (AÑOS)		
<30	1,6 (1,0)	0,001
30-54	2,4 (1,6)	
55 o +	4,4 (2,3)	
IMC (KG/M2)		
<20	2,3 (0,8)	NS
20-24,9	2,2 (1,3)	
25-29,9	2,5 (1,9)	
>30	2,5 (1,5)	
ESTADO CIVIL		
Soltero	2,2 (1,6)	NS
Casado/pareja	2,7 (1,8)	
Otros	3,3 (2,2)	
ACTIVIDAD FÍSICA		
Sedentario	2,7 (1,9)	NS
Ligera	1,9 (1,0)	
Moderada/vigorosa	2,1 (1,0)	
CONSUMO DE TABACO		
Fumador	2,4 (1,4)	NS
Ex fumador	3,2 (2,1)	
No fumador	2,2 (1,6)	
NIVEL DE ESTUDIOS		
Primarios o inferiores	2,6 (2,2)	NS
Secundarios	2,3 (1,3)	
Universitarios	2,8 (1,5)	
SITUACIÓN LABORAL		
SS/PP	2,2 (1,1)	0,000
Trabaja	1,8 (1,4)	
Parado	2,2 (1,2)	
Incapacitado	4,4 (2,3)	
DIETA ACONSEJADA		
Si	2,4 (1,7)	NS
No	2,6 (1,7)	

NS: no significativo

4. RESULTADOS

Tabla 8d. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y hábitos de vida y estar en brote en el momento del estudio. (N=100)

VARIABLES	EN BROTE (%)		P
	SÍ	NO	
SEXO			
Hombre	31%	38%	NS
Mujer	69%	62%	
EDAD (AÑOS)			
<30	19	15	NS
30-54	75	73	
55 o +	6	12	
IMC (KG/M2)			
<20	0%	14%	NS
20-24,9	50%	44%	
25-29,9	38%	28%	
>30	12%	14%	
ESTADO CIVIL			
Soltero	50%	41%	NS
Casado/pareja	50%	55%	
Otros	0%	4%	
ACTIVIDAD FÍSICA			
Sedentario	81%	79%	NS
Ligera	19%	14%	
Moderada/vigorosa	0%	7%	
CONSUMO DE TABACO			
Fumador	38%	40%	NS
Ex fumador	31%	26%	
No fumador	31%	34%	
NIVEL DE ESTUDIOS			
Primarios o inferiores	31%	40%	NS
Secundarios	56%	40%	
Universitarios	13%	20%	
SITUACIÓN LABORAL			
SS/PP	56%	32%	NS
Trabaja	12%	30%	
Parado	12%	17%	
Incapacitado	19%	21%	
DIETA ACONSEJADA			
Si	13%	20%	NS
No	87%	80%	

NS: no significativo

4. RESULTADOS

Tabla 8e. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y hábitos de vida y estar en tratamiento en el momento del estudio. (N=100)

VARIABLES	EN TRATAMIENTO (%)		P
	SÍ	NO	
SEXO			
Hombre	26%	42%	NS
Mujer	74%	58%	
EDAD (AÑOS)			
<30	10	19	NS
30-54	90	65	
55 o +	0	16	
IMC (KG/M2)			
<20	14%	12%	NS
20-24,9	55%	40%	
25-29,9	24%	32%	
>30	7%	17%	
ESTADO CIVIL			
Soltero	39%	44%	NS
Casado/pareja	58%	53%	
Otros	3%	3%	
ACTIVIDAD FÍSICA			
Sedentario	84%	78%	NS
Ligera	13%	16%	
Moderada/vigorosa	3%	6%	
CONSUMO DE TABACO			
Fumador	36%	43%	NS
Ex fumador	35%	22%	
No fumador	29%	35%	
NIVEL DE ESTUDIOS			
Primarios o inferiores	32%	41%	NS
Secundarios	45%	42%	
Universitarios	23%	17%	
SITUACIÓN LABORAL			
SS/PP	35%	37%	NS
Trabaja	23%	30%	
Parado	16%	16%	
Incapacitado	26%	17%	
DIETA ACONSEJADA			
Si	10%	23%	NS
No	90%	77%	

NS: no significativo

4.3. Relación entre esclerosis múltiple y el consumo de alimentos y nutrientes

A partir del cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos se obtuvo el consumo diario de alimentos y del recordatorio de 24 horas el consumo diario de nutrientes. Este consumo fue estandarizado para una ingesta energética de 1000 kilocalorías en sujetos con y sin EM según se muestra en las tablas desde la 9a hasta la 99.

Se puede observar en el grupo de los alimentos con fécula que los sujetos con EM consumen más arroz hervido, cereales dulces, pan integral y papas chips y consumen menos pan blanco y papas guisadas. En el grupo de frutas los pacientes con EM consumen más naranjas y kiwi y en el grupo de las verduras, estos pacientes, consumen más potaje de verduras. En el grupo de los cárnicos los sujetos con EM consumen menos embutidos, hígado y menos pescado blanco y consumen más carne de aves y conejo. En cuanto a los lácteos, observamos que en el grupo de EM se consumen más productos desnatados (leche, yogurt) y menos leches con grasa (leche entera); además en el grupo que padece la enfermedad se consumen más flanes y natillas, quesos frescos y menos nata.

En relación al grupo de las grasas hay mayor consumo de aceite de oliva y menor consumo de aceite de maíz y margarina en el grupo de EM. El consumo de sal, frutos secos, golosinas y agua del grifo es significativamente mayor en el grupo de EM y significativamente menor el de café agua mineral con gas y bebidas alcohólicas (cerveza, "chupitos" y licores) en relación al grupo que no padece la enfermedad.

4. RESULTADOS

Tabla 9a. Frecuencia de consumo (gramos/día) de cereales y féculas incluidos en el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, ajustados por 1000 kcal, en sujetos con o sin Esclerosis Múltiple. (N=500)

ALIMENTOS (g/d)	ESCLEROSIS MÚLTIPLE				
	NO (N 400)		SI (N 100)		P
	Mediana	P (50-75)	Mediana	P(50-75)	
Pan blanco	32,9	14,1-58,8	26,3	13,1-36,2	0,011
Pan integral	0,0	0,0-4,1	0,4	0,0-4,1	0,00
Pasta	4,6	2,8-7,0	5,2	2,8-7,4	NS
Arroz hervido	4,8	3,1-7,2	6,0	3,9-11,1	0,000
Cereales dulces	0,0	0,0-0,0	0,0	0,0-1,2	0,002
Gofio de trigo	0,0	0,0-2,1	0,0	0,0-2,5	NS
Gofio de millo	0,0	0,0-0,0	0,0	0,0-2,1	NS
Papas sancochadas	10,7	6,0-18,2	8,8	5,1-14,9	0,016
Papas chips	1,0	0,0-4,5	3,3	0,8-6,6	0,000
Legumbres	7,8	4,9-13,6	6,8	3,7-12,2	NS

NS: no significativo

4. RESULTADOS

Tabla 9b. Frecuencia de consumo (gramos/día) de frutas y verduras incluidas en el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, ajustados por 1000 kcal, en sujetos con o sin Esclerosis Múltiple. (N=500)

ALIMENTOS (g/d)	ESCLEROSIS MÚLTIPLE				
	NO (N 400)		SI (N 100)		P
	Mediana	P (50-75)	Mediana	P(50-75)	
Manzana	25,6	3,7-86,2	27,1	0,4-86,5	NS
Aguacate	2,8	0,0-11,5	4,10	0,0-13,4	NS
Naranja, kiwi	35,8	8,6-80,5	58,2	11,6-100,3	0,052
Plátanos	14,0	1,6-38,4	15,1	5,0-47,4	NS
Papaya, manga	0,0	0,0-6,6	2,1	0,0-10,4	NS
Zumos fruta naturales	6,5	0,0-34,8	5,2	0,0-38,5	NS
Mermeladas, frutas en conserva	0,0	0,0-2,3	0,0	0,0-2,6	NS
Potaje de verduras	21,4	12,1-37,7	30,1	16,0-59,3	0,002
Lechuga	30,4	13,0-57,5	30,1	13,3-62,9	NS
Verdura sancochada	4,0	0,0-15,3	3,6	0,0-17,5	NS
Tomate crudo	20,3	10,3-52,3	26,7	8,7-50,1	NS
Tomate guisado	0,5	0,0-2,8	1,9	0,0-5,7	0,012
Cebolla, pimientos crudos	9,5	0,0-21,0	7,8	2,3-22,9	NS
Cebolla, pimientos cocidos	2,6	0,0-8,3	6,8	0,0-21,1	0,000
Otras hortalizas	5,7	0,0-13,9	2,1	0,0-13,4	NS

NS: no significativo

4. RESULTADOS

Tabla 9c. Frecuencia de consumo (gramos/día) de carnes y derivados, pescado y huevos incluidos en el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, ajustados por 1000 kcal, en sujetos con o sin Esclerosis Múltiple . (N=500)

ALIMENTOS (g/d)	ESCLEROSIS MÚLTIPLE				
	NO (N 400)		SI (N 100)		P
	Mediana	P (50-75)	Mediana	P(50-75)	
Ternera	8,8	4,2-15,0	8,9	4,9-17,1	NS
Cerdo	2,1	0,0-7,0	1,6	0,0-5,7	NS
Jamón	5,3	1,9-12,9	5,4	1,1-12,7	NS
Otros embutidos	2,0	0,0-5,4	0,5	0,0-3,8	0,005
Hígado	0,0	0,0-1,2	0,0	0,0-0,0	0,027
Otras vísceras	0,0	0,0-0,0	0,0	0,0-0,0	NS
Aves o conejo	8,5	5,2-14,5	10,0	6,0-19,7	0,013
Cabra, cordero	0,0	0,0-0,6	0,0	0,0-0,1	NS
Huevo	9,3	5,0-14,3	10,5	6,0-13,4	NS
Pescado blanco	10,6	5,2-18,4	7,3	2,9-15,9	0,008
Pescado azul	5,7	1,6-10,1	5,5	2,1-13,3	NS
Pulpo, calamar	1,8	0,4-4,3	2,1	0,0-4,5	NS
Marisco	0,5	0,0-1,4	0,4	0,0-1,2	NS

NS: no significativo

4. RESULTADOS

Tabla 9d. Frecuencia de consumo (gramos/día) de lácteos incluidos en el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, ajustados por 1000 kcal, en sujetos con o sin Esclerosis Múltiple . (N=500)

ALIMENTOS (g/d)	ESCLEROSIS MÚLTIPLE				
	NO (N 400)		SI (N 100)		P
	Mediana	P (50-75)	Mediana	P(50-75)	
Leche entera	6,6	0,0-160,8	0,0	0,0-85,3	0,005
Leche semidesnatada	0,0	0,0-0,0	0,0	0,0-0,0	NS
Leche desnatada	0,0	0,0-21,3	0,0	0,0-155,4	0,002
Leche con grasa vegetal	0,0	0,0-0,0	0,0	0,0-0,0	NS
Flan, natilla	1,5	0,0-6,8	3,5	0,0-12,0	0,010
Yogurt natural	0,0	0,0-0,0	0,0	0,0-0,0	NS
Yogures frutas	2,2	0,0-21,1	0,0	0,0-44,0	NS
Yogures desnatados	0,0	0,0-0,0	0,0	0,0-8,0	0,036
Yogures millac	0,0	0,0-0,0	0,0	0,0-0,0	NS
Nata, crema leche	0,0	0,0-0,0	0,0	0,0-0,0	NS
Queso fresco	12,3	2,9-33,5	8,4	0,6-27,4	0,043
Queso semiseco	0,6	0,0-5,0	0,0	0,0-2,7	NS
Queso seco	0,0	0,0-0,6	0,0	0,0-0,5	NS

NS: no significativo

4. RESULTADOS

Tabla 9e. Frecuencia de consumo (gramos/día) de grasas de adición, sal y frutos secos incluidos en el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, ajustados por 1000 kcal, en sujetos con o sin Esclerosis Múltiple. (N=500)

ALIMENTOS (g/d)	ESCLEROSIS MÚLTIPLE				
	NO (N 400)		SI (N 100)		P
	Mediana	P (50-75)	Mediana	P(50-75)	
Mantequilla	0,0	0,0-0,6	0,0	0,0-0,0	NS
Margarina	0,0	0,0-1,5	0,0	0,0-0,4	0,021
Aceite de oliva	4,4	0,5-8,2	5,9	0,0-13,5	0,014
Aceite de girasol	0,0	0,0-1,3	0,0	0,0-4,5	NS
Aceite de maiz	0,0	0,0-0,0	0,0	0,0-0,0	0,038
Mayonesa	0,3	0,0-1,2	0,3	0,0-1,2	NS
Aceitunas	0,8	0,2-2,5	1,0	0,3-2,6	NS
Tocino, manteca de cerdo	0,0	0,0-0,0	0,0	0,0-0,0	NS
Ketchup, mostaza	0,0	0,0-1,1	0,0	0,0-1,2	NS
Sal	1,5	1,0-2,5	2,0	1,3-3,9	0,000
Frutos secos	0,6	0,0-1,8	1,2	0,1-5,4	0,003

NS: no significativo

4. RESULTADOS

Tabla 9f. Frecuencia de consumo (gramos/día) de dulces y bollería incluidos en el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, ajustados por 1000 kcal, en sujetos con o sin Esclerosis Múltiple . (N=500)

ALIMENTOS (g/d)	ESCLEROSIS MÚLTIPLE				
	NO (N 400)		SI (N 100)		P
	Mediana	P (50-75)	Mediana	P(50-75)	
Azúcar	6,2	0,7-12,2	5,3	1,8-12,8	NS
Miel	0,0	0,0-0,1	0,0	0,0-0,1	NS
Bollería	0,6	0,0-3,6	0,7	0,0-3,1	NS
Dulces y pasteles	1,6	0,0-6,2	1,6	0,0-7,6	NS
Galletas	1,6	0,0-5,9	2,9	0,0-7,2	NS
Golosinas	0,0	0,0-0,6	0,5	0,0-1,8	0,000
Chocolate	0,3	0,0-1,5	0,4	0,0-1,7	NS

NS: no significativo

4. RESULTADOS

Tabla 9g. Frecuencia de consumo (gramos/día) de bebidas incluidas en el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, ajustados por 1000 kcal, en sujetos con o sin Esclerosis Múltiple. (N=500)

ALIMENTOS (g/d)	ESCLEROSIS MÚLTIPLE				
	NO (N 400)		SI (N 100)		P
	Mediana	P (50-75)	Mediana	P(50-75)	
Beb. Refrescantes sin gas	10,2	0,0-41,0	6,8	0,0-52,8	NS
Beb. Refrescantes con gas	0,0	0,0-0,0	0,0	0,0-0,0	NS
Café	26,3	1,3-54,1	14,9	0,0-47,5	0,011
Té	0,0	0,0-0,0	0,0	0,0-0,3	NS
Agua del grifo	0,0	0,0-273,4	131,1	0,0-466,1	0,000
Agua mineral sin gas	71,6	0,0-379,8	26,7	0,0-369,4	NS
Agua mineral con gas	0,0	0,0-0,0	0,0	0,0-0,0	0,007
Cerveza	0,0	0,0-15,2	0,0	0,0-4,4	0,011
Vino	0,0	0,0-6,6	0,0	0,0-2,8	0,040
Chupito	0,0	0,0-0,0	0,0	0,0-0,0	0,035
Licores	0,0	0,0-1,0	0,0	0,0-0,0	0,000
Aguardientes	0,0	0,0-0,0	0,0	0,0-0,0	NS

NS: no significativo

Los sujetos con EM consumen menos energía. Una vez estandarizado para 1000 kcal/d, se observa que los sujetos con EM, consumen menos ácidos grasos poliinsaturados, fibra, potasio y vitaminas C, D y E; y por el contrario, los pacientes con EM consumen más calcio fósforo, vitamina D y riboflavina que los que no padecen la enfermedad (tabla 10).

4. RESULTADOS

Tabla 10. Ingesta de energía y nutrientes ajustados por 1000 kcal, en sujetos con y sin Esclerosis Múltiple.

ALIMENTOS (g/d)	ESCLEROSIS MÚLTIPLE				
	NO (N 400)		SI (N 100)		P
	Mediana	P (50-75)	Mediana	P(50-75)	
Energía (kcal/d) ¹	1731,4	1338,1-2172,4	1018,1	666,7-1393,4	0,000
MACRONUTRIENTES (g/d)					
Glúcidos	128,7	110,0-147,1	130,6	95,1-152,2	NS
Proteínas	42,9	35,8-50,0	45,5	35,0-55,9	NS
Lípidos	36,6	28,8-43,1	35,5	26,9-45,7	NS
Colesterol (mg/d)	161,4	115,8-215,4	156,3	94,5-251,7	NS
AG saturados	12,5	9,2-15,8	12,5	8,2-17,8	NS
AG monoinsaturados	14,1	10,3-16,9	13,3	9,9-17,7	NS
AG poliinsaturados	4,5	3,6-6,0	4,1	2,9-5,8	0,030
Fibra	9,1	6,8-11,8	7,4	3,9-10,4	0,000
MINERALES (mg/d)					
Hierro	6,5	5,5-7,6	6,4	5,0-8,0	NS
Sodio	970,3	733,6-1207,0	883,9	650,0-1342,6	NS
Postasio	1769,1	1441,3-2178,4	1648,9	1314,7-2053,1	0,031
Calcio	519,9	374,4-662,8	604,2	454,8-787,1	0,002
Magnesio	153,6	132,2-193,3	156,8	129,3-211,4	NS
Fósforo	772,4	653,3-930,6	838,5	683,9-983,4	0,031
VITAMINAS					
Riboflavina (mg/d)	0,8	0,7-1,1	1,1	0,9-1,5	0,000
Tiamina (mg/d)	0,6	0,5-0,7	0,5	0,4-0,8	NS
Niacina (mg/d)	12,0	9,4-15,6	11,8	8,6-18,1	NS
Vit. B12 (µg/d)	3,7	2,2-7,4	3,5	2,1-5,2	NS
Vit. C (mg/d)	51,5	28,2-85,8	40,6	19,1-85,6	0,059
Vit. A (µg/d)	336,7	226,3-511,4	298,4	174,3-564,7	NS
Vit. D (µg/d)	1,1	0,5-3,1	0,9	0,2-2,4	0,022
Vit. B6 (mg/d)	0,9	0,7-1,2	1,0	0,6-1,3	NS
Vit. E (mg/d)	3,5	2,3-4,9	2,8	1,6-5,2	0,049

1 Energía no ajustado. AG: ácidos grasos. Vit: vitamina

4.4. Relación entre esclerosis múltiple y el patrón de consumo de dieta mediterránea.

No existe una definición universalmente aceptada de “dieta mediterránea”, ni de los alimentos incluidos en esta dieta. Nosotros en este trabajo definimos un patrón de dieta mediterránea según los trabajos de Trichopoulos²¹⁰ y la revisión hecha en la tesis doctoral de Álvarez León. A partir de esta revisión se identificaron un grupo de 9 alimentos (7 positivos y 2 negativos). Estos alimentos son: cereales, frutas, verduras y hortalizas, legumbres, pescados, frutos secos y aceite de oliva; entre los negativos: lácteos enteros y carnes rojas y derivados.

El consumo de estos alimentos se ajustó para 1000 kcal. y se categorizó en tertiles específicos. A partir de estos tertiles se calculó la puntuación en una escala de adherencia al patrón de la dieta mediterránea

La puntuación en la escala de adherencia a la dieta mediterránea puede ir de 9 a 27. Se realizó una comparación cruda entre los sujetos con y sin EM, en la puntuación de la dieta mediterránea y sus componentes.

La puntuación media en la escala de dieta mediterránea de los sujetos que presentan EM (18,6) es significativamente superior a los sujetos sin EM (17,8). Los dos componentes del patrón de dieta mediterránea que muestran diferencias significativas en casos respecto a controles fueron lácteos grasos y aceite de oliva. El consumo de lácteos enteros es significativamente menor en los sujetos con EM en relación a los sujetos que no padecen la enfermedad, mientras que el consumo de aceite de oliva es significativamente superior. En el resto de los componentes de la dieta mediterránea no hubo diferencias significativas entre casos y controles (ver tabla 11).

4. RESULTADOS

Tabla 11. Comparación cruda entre casos-control en la escala de adherencia a la Dieta mediterránea y la media de los componentes de la misma ajustados por 1000 kcal

VARIABLES	CATEGORÍA		P
	Control	Casos	
Dieta mediterránea	17,86 (2,86)	18,61 (2,92)	0,010
Cereales (g/día)	70,85 (33,48)	66,93 (32,44)	NS
Frutas (g/día)	178,32 (119,03)	199,60 (116,48)	NS
Verduras y hortalizas (g/día)	161,93 (139,81)	182,49 (140,96)	NS
Legumbres (g/día)	9,89 (4,91)	9,09 (8,20)	NS
Lácteos con grasa entera (g/día)	145,86 (118,82)	122,91 (114,90)	0,042
Pescado (g/día)	26,24 (19,74)	23,49 (16,44)	NS
Carnes rojas (g/día)	30,22 (17,93)	29,39 (18,29)	NS
Aceite de oliva (g/día)	5,94 (6,08)	7,77 (7,05)	0,010

P sig<0,05; NS: no significativo

En las tablas desde la 11a hasta la 11j se muestra la relación entre parámetros clínicos de la enfermedad y la adherencia a la dieta mediterránea y sus componentes.

En la adherencia a la dieta mediterránea se observó, que los sujetos con mayor escala de discapacidad (mayor puntuación en EDSS) y los que no están en brote en el momento del estudio tienen una puntuación significativamente más alta (tabla 11a).

4. RESULTADOS

Tabla 11a. Relación entre dieta mediterránea y variables de la situación clínica de la enfermedad

VARIABLES	DIETA MEDITERRÁNEA (puntuación 9 a 27)			P
	T1 <18	T2 18-19	T3 >19	
Forma clínica				
RR(n=81)	32%	21%	47%	
SP/PP(n=19)	22%	39%	39%	NS
SEVERIDAD (EDSS)	1,5(1,2)	3,3(1,7)	2,4(1,8)	0,001
Tiempo de evolución (años)	8,4(6,7)	9,4(6,4)	11,3(9,3)	NS
Recaídas en el año previo	1,5(1,0)	1,7(1,6)	1,1(1,0)	NS
En brote				
Si (n=17)	12%	50%	38%	
No (n=83)	35%	19%	46%	0,012
En tratamiento				
Si (n=33)	23%	32%	45%	
No (n=67)	34%	22%	44%	NS

Psig< 0,05; RR: recurrente remitente; SP/PP: secundaria progresiva y primaria

Progresiva; EDSS: escala de discapacidad. N=100

A medida que aumenta el grado de discapacidad (EDSS) y el tiempo de evolución el consumo de cereales tiende a ser menor (Tabla 11b).

4. RESULTADOS

Tabla 11b. Relación entre consumo de cereales y variables de la situación clínica de la enfermedad

VARIABLES	CEREALES (g/1000 kcal)			P
	T1 <52,4	T2 52,4-79,4	T3 >79,4	
Forma clínica				
RR(n=81)	33%	40%	27%	
SP/PP(n=19)	28%	50%	22%	NS
SEVERIDAD (EDSS)	2,8(1,9)	2,8(1,7)	1,7(1,4)	0,036
Tiempo de evolución (años)	10,6(7,0)	12,4(9,1)	5,8(5,0)	0,005
Recaídas en el año previo	1,3(1,3)	1,5(1,4)	1,3(1,0)	NS
En brote				
Si (n=17)	25%	63%	12%	
No (n=83)	36%	36%	28%	NS
En tratamiento				
Si (n=33)	42%	42%	16%	
No (n=67)	30%	40%	30%	NS

Psig< 0,05; RR: recurrente remitente; SP/PP: secundaria progresiva y primaria

Progresiva; EDSS: escala de discapacidad. N=100

Cuando el número de recaídas es mayor el consumo de verduras tiende a ser menor (tabla 11c).

4. RESULTADOS

Tabla 11c. Relación entre consumo de verduras y variables de la situación clínica de la enfermedad

VARIABLES	CEREALES (g/1000 kcal)			P
	T1 <95,4	T2 95,4-177,1	T3 >177,1	
Forma clínica				
RR(n=81)	24%	28%	48%	
SP/PP(n=19)	28%	50%	22%	NS
SEVERIDAD (EDSS)	2,6(2,4)	2,9(1,5)	2,1(1,4)	NS
Tiempo de evolución (años)	7,1(6,2)	11,6(7,0)	10,7(9,0)	NS
Recaídas en el año previo	1,9(1,7)	1,0(0,9)	1,4(1,1)	0,043
En brote				
Si (n=17)	19%	25%	56%	
No (n=83)	26%	34%	40%	NS
En tratamiento				
Si (n=33)	19%	39%	42%	
No (n=67)	26%	30%	44%	NS

Psig< 0,05; RR: recurrente remitente; SP/PP: secundaria progresiva y primaria

Progresiva; EDSS: escala de discapacidad. N=100

No hubo diferencias significativas entre el consumo de frutas, legumbres, pescados, frutos secos, lácteos y carnes y parámetros clínicos de la enfermedad (tablas 11d - 11i).

4. RESULTADOS

Tabla 11d. Relación entre consumo de frutas y variables de la situación clínica de la enfermedad

VARIABLES	CEREALES (g/1000 kcal)			P
	T1 <116,0	T2 116,0-217,6	T3 >217	
Forma clínica				
RR(n=81)	25%	36%	39%	
SP/PP(n=19)	11%	45%	44%	NS
SEVERIDAD (EDSS)	1,8(1,1)	2,8(1,9)	2,6(1,8)	NS
Tiempo de evolución (años)	8,1(7,5)	11,5(9,3)	9,8(6,5)	NS
Recaídas en el año previo	1,4(0,8)	1,4(1,4)	1,4(1,3)	NS
En brote				
Si (n=17)	12%	44%	44%	
No (n=83)	24%	37%	39%	NS
En tratamiento				
Si (n=33)	10%	48%	42%	
No (n=67)	28%	33%	39%	NS

Psig< 0,05; RR: recurrente remitente; SP/PP: secundaria progresiva y primaria

Progresiva; EDSS: escala de discapacidad. N=100

4. RESULTADOS

Tabla 11e. Relación entre consumo de legumbres y variables de la situación clínica de la enfermedad

VARIABLES	CEREALES (g/1000 kcal)			P
	T1 <5,4	T2 5,4-10,6	T3 >10,6	
Forma clínica				
RR(n=81)	40%	31%	29%	
SP/PP(n=19)	33%	28%	39%	NS
SEVERIDAD (EDSS)	2,2(1,5)	2,6(1,7)	2,9(2,0)	NS
Tiempo de evolución (años)	9,2(6,5)	10,0(7,0)	11,4(10,1)	NS
Recaídas en el año previo	1,5(1,1)	1,3(1,1)	1,3(1,6)	NS
En brote				
Si (n=17)	38%	31%	31%	
No (n=83)	40%	29%	31%	NS
En tratamiento				
Si (n=33)	29%	36%	35%	
No (n=67)	44%	28%	28%	NS

Psig< 0,05; RR: recurrente remitente; SP/PP: secundaria progresiva y primaria

Progresiva; EDSS: escala de discapacidad. N=100

4. RESULTADOS

Tabla 11f. Relación entre consumo de pescado y variables de la situación clínica de la enfermedad

VARIABLES	CEREALES (g/1000 kcal)			P
	T1 <16,2	T2 16,2-28-6	T3 >28,6	
Forma clínica				
RR(n=81)	32%	29%	39%	
SP/PP(n=19)	50%	33%	17%	NS
SEVERIDAD (EDSS)	2,5(1,9)	2,5(1,8)	2,5(1,5)	NS
Tiempo de evolución (años)	9,3(6,6)	9,9(8,9)	11,1(8,3)	NS
Recaídas en el año previo	1,3(0,9)	1,4(1,4)	1,6(1,4)	NS
En brote				
Si (n=17)	25%	25%	50%	
No (n=83)	36%	33%	31%	NS
En tratamiento				
Si (n=33)	39%	32%	29%	
No (n=67)	33%	31%	36%	NS

Psig< 0,05; RR: recurrente remitente; SP/PP: secundaria progresiva y primaria

Progresiva; EDSS: escala de discapacidad. N=100

4. RESULTADOS

Tabla 11g. Relación entre consumo de frutos secos y variables de la situación clínica de la enfermedad

VARIABLES	CEREALES (g/1000 kcal)			P
	T1 <0,3	T2 0,3-1,5	T3 >1,5	
Forma clínica				
RR(n=81)	29%	29%	42%	
SP/PP(n=19)	22%	39%	39%	NS
SEVERIDAD (EDSS)	2,0(1,3)	3,0(1,8)	2,5(1,8)	NS
Tiempo de evolución (años)	9,7(6,5)	12,5(9,3)	8,5(7,3)	NS
Recaídas en el año previo	1,8(1,6)	1,4(1,1)	1,2(1,1)	NS
En brote				
Si (n=17)	19%	50%	31%	
No (n=83)	28%	28%	44%	NS
En tratamiento				
Si (n=33)	32%	26%	42%	
No (n=67)	25%	34%	41%	NS

Psig< 0,05; RR: recurrente remitente; SP/PP: secundaria progresiva y primaria

Progresiva; EDSS: escala de discapacidad. N=100

4. RESULTADOS

Tabla 11h. Relación entre consumo de lácteos y variables de la situación clínica de la enfermedad

VARIABLES	CEREALES (g/1000 kcal)			P
	T1 <63,9	T2 63,9-172,4	T3 >172,4	
Forma clínica				
RR(n=81)	40%	37%	23%	
SP/PP(n=19)	50%	33%	17%	NS
SEVERIDAD (EDSS)	2,9(2,0)	2,5(1,5)	1,8(1,3)	NS
Tiempo de evolución (años)	11,2(8,5)	9,1(6,6)	9,7(8,6)	NS
Recaídas en el año previo	1,3(1,0)	1,8(1,5)	1,0(1,1)	NS
En brote				
Si (n=17)	63%	31%	6%	
No (n=83)	37%	36%	27%	NS
En tratamiento				
Si (n=33)	48%	39%	13%	
No (n=67)	38%	34%	28%	NS

Psig< 0,05; RR: recurrente remitente; SP/PP: secundaria progresiva y primaria

Progresiva; EDSS: escala de discapacidad. N=100

4. RESULTADOS

Tabla 11i. Relación entre consumo de carnes y variables de la situación clínica de la enfermedad

VARIABLES	CEREALES (g/1000 kcal)			P
	T1 <20,6	T2 20,6-34,9	T3 >34,9	
Forma clínica				
RR(n=81)	36%	29%	35%	
SP/PP(n=19)	33%	39%	28%	NS
SEVERIDAD (EDSS)	2,5(1,7)	2,8(2,0)	2,2(1,5)	NS
Tiempo de evolución (años)	9,7(7,4)	11,5(8,1)	9,2(8,3)	NS
Recaídas en el año previo	1,5(1,3)	1,1(1,0)	1,5(1,4)	NS
En brote				
Si (n=17)	31%	25%	44%	
No (n=83)	37%	32%	31%	NS
En tratamiento				
Si (n=33)	42%	29%	29%	
No (n=67)	35%	31%	34%	NS

Psig< 0,05; RR: recurrente remitente; SP/PP: secundaria progresiva y primaria

Progresiva; EDSS: escala de discapacidad. N=100

A medida que aumenta la severidad de la enfermedad (EDSS) y cuando el paciente no está en brote, el consumo de aceite de oliva tiende a aumentar (tabla 11j).

4. RESULTADOS

Tabla 11j. Relación entre consumo de aceite de oliva y variables de la situación clínica de la enfermedad

VARIABLES	CEREALES (g/1000 kcal)			P
	T1 <2,7	T2 2,7-6,7	T3 >6,7	
Forma clínica				
RR(n=81)	28%	35%	37%	
SP/PP(n=19)	11%	22%	67%	NS
SEVERIDAD (EDSS)	2,2(1,7)	1,9(1,4)	3,1(1,9)	0,026
Tiempo de evolución (años)	9,0(6,2)	9,8(8,1)	10,9(8,7)	NS
Recaídas en el año previo	1,5(0,9)	1,4(1,2)	1,3(1,5)	NS
En brote				
Si (n=17)	50%	19%	31%	
No (n=83)	21%	33%	46%	0,047
En tratamiento				
Si (n=33)	23%	29%	48%	
No (n=67)	27%	33%	40%	NS

Psig< 0,05; RR: recurrente remitente; SP/PP: secundaria progresiva y primaria; Progresiva; EDSS: escala de discapacidad. N=100

Conocida las diferencias crudas en la adherencia a la dieta mediterránea y sus componentes entre casos y controles y teniendo en cuenta las distintas variables clínicas de la enfermedad, hicimos un análisis de regresión logística, donde la variable resultado fue presencia o ausencia de EM (casos-control), ajustando en tres modelos por variables sociodemográficas, antropométricas, del estilo de vida, y por los alimentos incluidos en la escala de adherencia a la dieta mediterránea. Los resultados se muestran en las tablas que vienen a continuación (tablas 12a y 12b).

4. RESULTADOS

Tabla 12. Riesgo de presentar Esclerosis Múltiple según el tercil de puntuación en la escala de adherencia a la Dieta Mediterránea y el consumo de los alimentos que la componen.

	OR TERTIL 1	OR (IC 95%) TERTIL 2	OR (IC 95%) TERTIL 3
DIETA MEDITERRÁNEA			
OR EM crudo	1,00	1,32 (0,74-2,35)	2,07 (1,17-3,65)*
OR EM mod. 1	1,00	1,15 (0,62-2,15)	2,07 (1,12-3,84)*
OR EM mod. 2	1,00	1,20 (0,56-2,58)	2,52 (1,17-5,44)*
CEREALES			
OR EM crudo	1,00	1,10 (0,66-1,85)	0,61 (0,34-1,07)
OR EM mod. 1	1,00	1,03 (0,59-1,79)	0,61 (0,33-1,11)
OR EM mod. 2	1,00	0,96 (0,48-1,90)	0,64 (0,30-1,33)
OR EM mod. 3	1,00	0,95 (0,45-1,97)	0,76 (0,35-1,66)
FRUTAS			
OR EM crudo	1,00	1,77 (0,99-3,13)	1,90 (1,08-3,36)*
OR EM mod. 1	1,00	1,86 (1,02-3,41)*	2,06 (1,12-3,78)*
OR EM mod. 2	1,00	2,25 (1,09-4,65)*	2,10 (1,01-4,38)*
OR EM mod. 3	1,00	1,83 (0,83-4,02)	1,55 (0,69-3,47)
VERDURAS Y HORTALIZAS			
OR EM crudo	1,00	1,45 (0,81-2,59)	2,00 (1,14-3,49)*
OR EM mod. 1	1,00	1,32 (0,70-2,46)	2,08 (1,12-3,84)*
OR EM mod. 2	1,00	1,34 (0,62-2,90)	2,70 (1,26-5,76)*
OR EM mod. 3	1,00	1,09 (0,47-2,52)	2,18 (0,93-5,14)
LEGUMBRES			
OR EM crudo	1,00	0,76 (0,45-1,30)	0,74 (0,43-1,27)
OR EM mod. 1	1,00	0,67 (0,38-1,19)	0,60 (0,34-1,08)
OR EM mod. 2	1,00	0,75 (0,38-1,48)	0,83 (0,41-1,66)
OR EM mod. 3	1,00	0,68 (0,32-1,43)	0,80(0,38-1,69)

*p<0,05 . Modelo 1: Ajustado por edad, sexo e IMC (índice de masa corporal). Modelo 2: Ajustado como modelo 1 y además estado civil, nivel de estudios, actividad física, actividad laboral, realización de dieta 12 meses previo al estudio y consumo de tabaco. Modelo 3: Ajustado como modelo 2 y además por el resto de alimentos incluidos en la tabla. N=500

4. RESULTADOS

Tabla 12b. Riesgo de presentar Esclerosis Múltiple según el tercil de puntuación en la escala de adherencia a la Dieta Mediterránea y el consumo de los alimentos que la componen.

	OR TERTIL 1	OR (IC 95%) TERTIL 2	OR (IC 95%) TERTIL 3
PESCADOS			
OR EM crudo	1,00	0,79 (0,46-1,35)	0,82 (0,48-1,40)
OR EM mod. 1	1,00	0,78 (0,44-1,39)	0,88 (0,49-1,57)
OR EM mod. 2	1,00	0,91 (0,45-1,81)	1,22 (0,60-2,51)
OR EM mod.3	1,00	0,66 (0,30-1,44)	0,93 (0,41-2,06)
CARNES ROJAS			
OR EM crudo	1,00	0,85 (0,49-1,46)	0,92 (0,54-1,58)
OR EM mod. 1	1,00	0,70 (0,39-1,26)	0,86 (0,48-1,52)
OR EM mod. 2	1,00	0,60 (0,29-1,22)	0,85 (0,41-1,73)
OR EM mod. 3	1,00	0,61 (0,28-1,32)	0,89 (0,42-1,90)
LACTEOS CON GRASA			
OR EM crudo	1,00	0,83 (0,49-1,39)	0,53 (0,30-0,93)*
OR EM mod. 1	1,00	0,80 (0,46-1,40)	0,49 (0,27-0,90)*
OR EM mod. 2	1,00	0,87 (0,43-1,72)	0,59 (0,28-1,22)
OR EM mod. 3	1,00	1,08 (0,50-2,31)	0,77 (0,34-1,72)
FRUTOS SECOS			
OR EM crudo	1,00	1,15 (0,65-2,04)	1,74 (1,01-2,99)*
OR EM mod. 1	1,00	1,05(0,57-1,92)	1,52(0,86-2,67)
OR EM mod. 2	1,00	1,02(0,49-2,14)	2,38(1,18-4,78) *
OR EM mod. 3	1,00	1,41(0,63-3,19)	2,68 (1,26-5,70)*
ACEITE DE OLIVA			
OR EM crudo	1,00	1,27 (0,72-2,25)	1,80 (1,04-3,12)*
OR EM mod. 1	1,00	1,32 (0,72-2,39)	1,77 (0,99-3,19)
OR EM mod. 2	1,00	1,52 (0,74-3,12)	1,39 (0,68-2,83)
OR EM mod. 3	1,00	1,26 (0,56-2,80)	1,25 (0,57-2,73)

*p<0,05 . Modelo 1: Ajustado por edad, sexo e IMC (índice de masa corporal). Modelo 2: Ajustado como modelo 1 y además estado civil, nivel de estudios, actividad física, actividad laboral, realización de dieta 12 meses previo al estudio y consumo de tabaco. Modelo 3: Ajustado como modelo 2 y además por el resto de alimentos incluidos en la tabla. N=500

4. RESULTADOS

El análisis de regresión logística en crudo y una vez ajustadas las variables en los tres modelos, mostró que los sujetos con EM consumían mas dieta mediterránea, que los sujetos sin EMs (OR de EM de 2,5. tabla 12a). Además los sujetos con EM consumían más frutos secos (OR de EM de 2,6. tabla 12b).

Este análisis de regresión logística también mostró que los sujetos con EM referían consumir mayor cantidad de frutas y verduras que los sujetos sin EM (OR de EM > 2 para el tercer tercil de consumo de frutas y verduras frente al primer tercil) cuando se ajustaron las variables según el primer y segundo modelo, sin embargo esta asociación disminuyó de magnitud y dejó de ser significativa cuando se metieron las variables del tercer modelo.

Se constataron además diferencias significativas, en el análisis crudo, con mayor probabilidad de presentar la enfermedad en sujetos grandes consumidores de aceite de oliva (tabla 12b), pero esta significación no se mantuvo en cuanto la variable fue ajustada por cualquiera de los modelos.

4.4.1. Adherencia a la dieta mediterránea en esclerosis múltiple, según variables socioeconómicas y parámetros clínicos de la enfermedad.

Estudiamos la asociación entre variables sociodemográficas, antropométricas y del estado de salud de los pacientes con EM con tener una puntuación superior a la mediana en la adherencia a la dieta mediterránea y sus componentes una vez ajustadas las variables.

En las tablas 13 (anexo 1) se muestra la relación entre consumo de dieta mediterránea y sus componentes y variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida. No se observaron diferencias significativas en la adherencia a la dieta mediterránea, consumo de cereales, de frutas, de verduras y hortalizas, de pescados, de carnes rojas y de aceite de oliva (tablas 13a - 13f ver Anexo I). En sujetos con estudios secundarios el consumo de legumbres por encima de la mediana fue menor (tabla 13g en Anexo I), en pacientes de mas de 55 años el consumo de frutos secos fue menor (tabla 13h en anexo 1) y en pacientes con índice de masa corporal superior a 30 el consumo de lácteos enteros fue menor (tabla 13i en Anexo I),

Para valorar el efecto de diferentes variables clínicas de la enfermedad en la adherencia a dieta mediterránea, se hizo un análisis de regresión logística en el que la variable resultado era adherencia a dieta mediterránea o a sus componentes >mediana o <mediana, y las variables de exposición eran los distintos parámetros clínicos de la enfermedad.

En las tablas desde la 14a hasta la 14j, se muestra este análisis de regresión logística entre parámetros clínicos de la enfermedad y la adherencia a la dieta mediterránea y sus componentes, por encima de la mediana, una vez ajustado por edad, sexo, IMC, consumo de tabaco y todas las variables clínicas de la enfermedad.

En la tabla 14a, se muestra que los sujetos con mayor número de brotes en el año previo mostraban menor adherencia a la dieta mediterránea, siendo significativo a partir de dos brotes. El resto de las variables no mostraron asociación significativas.

4. RESULTADOS

Tabla 14a. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con la adherencia a la dieta mediterránea mayor del percentil 50 (puntuación>18)

VARIABLES	DIETA MEDITERRANEA				
	OR ¹	INF	SUP	p	P tendencia
Forma clínica					
RR	1,00				
SP/PP	0,39	0,06	2,57	NS	
Tiempo de evolución (años)					
<5	1,00				
5-14	0,47	0,09	2,33		
>14	2,17	0,35	13,41	NS	
Brotos año previo					
0	1,00				
1	0,24	0,04	1,45		
2	0,09	0,01	0,82	0,03	
3 ó +	0,06	0,00	0,57	0,01	0,08
SEVERIDAD (EDSS)					
0	1,00				
1	1,98	0,20	19,55		
2	9,99	0,95	104,37		
3	2,00	0,19	20,45		
4 ó +	4,94	0,55	44,13	NS	0,56
En brote					
Si	1,00				
No	0,68	0,12	3,65	NS	
En tratamiento					
Si	1,00				
No	2,35	0,58	9,47	NS	

1 Ajustado por edad, sexo, IMC, consumo de tabaco, forma clínica (RR=recurrente recidivante, SP/PP= secundaria progresiva y primaria progresiva); tiempo de evolución; EDSS: escala de discapacidad; recaídas en el año previo; en tratamiento y/o en brote en el momento del estudio. N=100

En la tabla 14b, se muestra que en los pacientes con mayor puntuación en la escala de discapacidad, el consumo de cereales tiende a ser menor, observándose una tendencia significativa.

4. RESULTADOS

Tabla 14b. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de cereales mayor del percentil 50 (mediana= 66.1 g/1000 kcal)

VARIABLES	CEREALES				
	OR ¹	INF	SUP	p	P tendencia
Forma clínica					
RR	1,00				
SP/PP	3,30	0,46	23,33	NS	
Tiempo de evolución (años)					
<5	1,00				
5-14	0,49	0,09	2,46		
>14	0,76	0,12	4,55	NS	
Brotos año previo					
0	1,00				
1	1,34	0,23	7,77		
2	1,22	0,15	9,59		
3 ó +	1,28	0,16	10,05	NS	
SEVERIDAD (EDSS)					
0	1,00				
1	0,29	0,01	5,00		
2	0,08	0,00	1,22		
3	0,06	0,00	1,00	0,05	
4 ó +	0,31	0,03	3,22		0,01
En brote					
Si	1,00				
No	1,26	0,24	6,46	NS	
En tratamiento					
Si	1,00				
No	3,48	0,73	16,44	NS	

1 Ajustado por edad, sexo, IMC, consumo de tabaco, forma clínica (RR=recurrente recidivante, SP/PP= secundaria progresiva y primaria progresiva); tiempo de evolución; EDSS: escala de discapacidad; recaídas en el año previo; en tratamiento y/o en brote en el momento del estudio. N=100

En la tabla 14c se observa que los sujetos con mayor número de brotes en el año previo, referían menor consumo de frutas, sin embargo, el consumo de frutas se asoció con mayor grado de discapacidad.

4. RESULTADOS

Tabla 14c. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de frutas mayor del percentil 50 (mediana=168,7g /1000 kcal)

VARIABLES	FRUTAS			p	P tendencia
	OR ¹	INF	SUP		
Forma clínica					
RR	1,00			NS	
SP/PP	0,33	0,05	2,10		
Tiempo de evolución (años)					
<5	1,00			NS	
5-14	1,54	0,36	6,63		
>14	0,59	0,10	3,32		
Brotos año previo					
0	1,00				
1	0,15	0,02	0,80	0,02	
2	0,14	0,02	1,03	0,05	
3 ó +	0,14	0,03	1,64		0,20
SEVERIDAD (EDSS)					
0	1,00			0,05	
1	18,48	n.a.	n.a.	0,02	
2	10,34	n.a.	n.a.	0,04	
3	45,29	n.a.	n.a.	0,00	
4 ó +	11,84	n.a.	n.a.	0,02	
En brote					
Si	1,00				
No	1,71	0,35	8,25	NS	
En tratamiento					
Si	1,00				
No	1,18	0,31	4,51	NS	

1 Ajustado por edad, sexo, IMC, consumo de tabaco, forma clínica (RR=recurrente recidivante, SP/PP= secundaria progresiva y primaria progresiva); tiempo de evolución; EDSS: escala de discapacidad; recaídas en el año previo; en tratamiento y/o en brote en el momento del estudio. n.a. = no aplicable por escaso tamaño muestral. N=100

En los pacientes que no estaban en brote en el momento del estudio el consumo de verduras y hortalizas era menor (tabla 14d).

4. RESULTADOS

Tabla 14d. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de verduras/hortalizas mayor del percentil 50 (mediana = 124,9g/ 1000 kcal)

VARIABLES	VERDURAS Y HORTALIZAS			
	OR ¹	INF	SUP	p
Forma clínica				
RR	1,00			NS
SP/PP	2,83	0,36	22,06	
Tiempo de evolución (años)				
<5	1,00			NS
5-14	2,57	0,50	13,11	
>14	2,09	0,35	12,46	NS
Brotos año previo				
0	1,00			NS
1	1,03	0,17	5,97	
2	3,16	0,36	27,52	
3 ó +	0,17	0,01	1,71	
SEVERIDAD (EDSS)				
0	1,00			NS
1	0,26	0,02	3,08	
2	1,60	0,16	15,75	
3	1,61	0,15	16,33	
4 ó +	0,19	0,02	1,96	
En brote				
Si	1,00			
No	0,03	0,00	0,29	0,00
En tratamiento				
Si	1,00			
No	1,39	0,32	6,04	NS

1 Ajustado por edad, sexo, IMC, consumo de tabaco, forma clínica (RR=recurrente recidivante, SP/PP= secundaria progresiva y primaria progresiva); tiempo de evolución; EDSS: escala de discapacidad; recaídas en el año previo; en tratamiento y/o en brote en el momento del estudio. n.a. = no aplicable por escaso tamaño muestral. N=100

Los pacientes que tenían mas recaídas en el año previo referían consumir menos legumbres (tabla 14e).

4. RESULTADOS

Tabla 14e. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de legumbres mayor del percentil 50 (mediana= 7,5g/ 1000 kcal)

VARIABLES	LEGUMBRES			
	OR ¹	INF	SUP	p
Forma clínica				
RR	1,00			NS
SP/PP	1,70	0,27	10,76	
Tiempo de evolución (años)				
<5	1,00			NS
5-14	0,28	0,06	1,32	
>14	0,46	0,08	2,60	
Brotos año previo				
0	1,00			0,04
1	0,09	0,01	0,49	0,00
2	0,19	0,03	1,24	
3 ó +	0,16	0,02	1,04	0,05
SEVERIDAD (EDSS)				
0	1,00			
1	0,14	0,14	19,25	
2	0,12	0,12	11,01	
3	0,20	0,20	19,05	
4 ó +	0,39	0,39	22,62	NS
En brote				
Si	1,00			
No	0,73	0,17	3,01	NS
En tratamiento				
Si	1,00			
No	1,25	0,31	4,91	NS

1 Ajustado por edad, sexo, IMC, consumo de tabaco, forma clínica (RR=recurrente recidivante, SP/PP= secundaria progresiva y primaria progresiva); tiempo de evolución; EDSS: escala de discapacidad; recaídas en el año previo; en tratamiento y/o en brote en el momento del estudio. N=100

En las tablas 14f y 14g observamos que no hubo diferencias significativas en el consumo de pescados ni de carnes en relación con las variables clínicas de la enfermedad.

4. RESULTADOS

Tabla 14f. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de pescado mayor del percentil 50 (mediana= 21,4 g/ 1000 kcal)

VARIABLES	PESCADOS			
	OR ¹	INF	SUP	p
Forma clínica				
RR	1,00			
SP/PP	0,49	0,07	3,26	NS
Tiempo de evolución (años)				
<5	1,00			
5-14	1,98	0,42	9,35	
>14	5,01	0,82	30,41	NS
Brotos año previo				
0	1,00			
1	0,28	0,04	1,74	
2	0,53	0,70	4,14	
3 ó +	0,85	0,11	6,19	NS
SEVERIDAD (EDSS)				
0	1,00			
1	0,64	n.a.	n.a.	
2	4,49	n.a.	n.a.	
3	5,91	n.a.	n.a.	
4 ó +	1,91	n.a.	n.a.	NS
En brote				
Si	1,00			
No	0,57	0,11	2,78	NS
En tratamiento				
Si	1,00			
No	0,96	0,24	3,80	NS

1 Ajustado por edad, sexo, IMC, consumo de tabaco, forma clínica (RR=recurrente recidivante, SP/PP= secundaria progresiva y primaria progresiva); tiempo de evolución; EDSS: escala de discapacidad; recaídas en el año previo; en tratamiento y/o en brote en el momento del estudio. n.a.= no aplicable por escaso tamaño muestral. N=100

4. RESULTADOS

Tabla 14g. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de carne roja mayor del percentil 50 (mediana= 26,4 g/ 1000 kcal)

VARIABLES	CARNES ROJAS			
	OR ¹	INF	SUP	p
Forma clínica				
RR	1,00			
SP/PP	0,89	0,16	4,82	NS
Tiempo de evolución (años)				
<5	1,00			
5-14	2,68	0,67	10,71	
>14	3,31	0,67	16,25	NS
Brotos año previo				
0	1,00			
1	1,20	0,26	5,37	
2	1,14	0,18	6,93	
3 ó +	0,63	0,10	3,73	NS
SEVERIDAD (EDSS)				
0	1,00			
1	0,42	0,04	3,79	
2	0,84	0,11	6,31	
3	0,99	0,13	7,61	
4 ó +	0,60	0,09	3,90	NS
En brote				
Si	1,00			
No	0,93	0,22	3,83	NS
En tratamiento				
Si	1,00			
No	1,67	0,46	6,05	NS

1 Ajustado por edad, sexo, IMC, consumo de tabaco, forma clínica (RR=recurrente recidivante, SP/PP= secundaria progresiva y primaria progresiva); tiempo de evolución; EDSS: escala de discapacidad; recaídas en el año previo; en tratamiento y/o en brote en el momento del estudio. N=100

Los sujetos con más recaídas en el año previo al estudio referían consumir menos frutos secos. Y en los pacientes con más puntuación en la escala de discapacidad (EDSS) el consumo fue significativamente mayor. (tabla 14h).

4. RESULTADOS

Tabla 14g. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de frutos secos mayor del percentil 50 (mediana= 0,7 g/ 1000 kcal)

VARIABLES	FRUTOS SECOS				
	OR ¹	INF	SUP	p	p tendencia
Forma clínica					
RR	1,00				
SP/PP	0,68	0,09	5,02	NS	
Tiempo de evolución (años)					
<5	1,00				
5-14	0,37	0,06	2,04		
>14	0,26	0,03	1,90	NS	
Brotos año previo					
0	1,00			0,03	
1	0,14	0,01	1,54		
2	0,14	0,01	2,12		
3 ó +	0,01	0,00	0,30	0,00	0,03
SEVERIDAD (EDSS)					
0	1,00			0,00	
1	2,99	n.a.	n.a.		
2	94,92	n.a.	n.a.	0,00	
3	5,90	n.a.	n.a.		
4 ó +	62,90	n.a.	n.a.	0,00	
En brote					
Si	1,00				
No	6,15	0,87	43,20	NS	
En tratamiento					
Si	1,00				
No	2,11	0,41	10,77	NS	

1 Ajustado por edad, sexo, IMC, consumo de tabaco, forma clínica (RR=recurrente recidivante, SP/PP= secundaria progresiva y primaria progresiva); tiempo de evolución; EDSS: escala de discapacidad; recaídas en el año previo; en tratamiento y/o en brote en el momento del estudio. n.a.= no aplicable por escaso tamaño muestral. N=100

La tabla 14i, muestra que en los pacientes que no estaban en brote en el momento del estudio referían mayor consumo de lácteos enteros. Los sujetos con mayor tiempo de evolución de la enfermedad referían consumir menos lácteos enteros, siendo significativo a partir de 14 años de evolución.

4. RESULTADOS

Tabla 14i. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de lácteos enteros mayor del percentil 50 (mediana= 103,1g/ 1000 kcal)

VARIABLES	LÁCTEOS ENTEROS			
	OR ¹	INF	SUP	p
Forma clínica				
RR	1,00			
SP/PP	2,15	0,27	16,69	NS
Tiempo de evolución (años)				
<5	1,00			
5-14	0,50	0,08	3,04	
>14	0,11	0,01	0,92	0,04
Brotos año previo				
0	1,00			
1	1,20	0,15	9,62	
2	1,62	0,13	19,02	
3 ó +	2,29	0,20	25,72	NS
SEVERIDAD (EDSS)				
0	1,00			
1	0,11	0,00	1,79	
2	0,06	0,00	0,86	
3	0,50	0,04	5,99	
4 ó +	0,64	0,05	7,08	NS
En brote				
Si	1,00			
No	38,24	n.a.	n.a.	0,00
En tratamiento				
Si	1,00			
No	2,29	0,38	13,66	NS

1 Ajustado por edad, sexo, IMC, consumo de tabaco, forma clínica (RR=recurrente recidivante, SP/PP= secundaria progresiva y primaria progresiva); tiempo de evolución; EDSS: escala de discapacidad; recaídas en el año previo; en tratamiento y/o en brote en el momento del estudio. n.a.= no aplicable por escaso tamaño muestral. N=100

El consumo de aceite de oliva fue significativamente mayor en los pacientes que no estaban en brote en el momento del estudio (tabla 14j).

4. RESULTADOS

Tabla 14j. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de aceite de oliva mayor del percentil 50 (mediana= 26,4 g/ 1000 kcal)

VARIABLES	ACEITE DE OLIVA			
	OR ¹	INF	SUP	p
Forma clínica				
RR	1,00			
SP/PP	0,25	0,03	2,13	NS
Tiempo de evolución (años)				
<5	1,00			
5-14	0,67	0,14	3,19	
>14	0,48	0,08	2,87	NS
Brotes año previo				
0	1,00			
1	1,02	0,16	6,44	
2	0,50	0,05	4,30	
3 ó +	1,94	0,20	18,15	NS
SEVERIDAD (EDSS)				
0	1,00			
1	0,62	0,05	6,65	
2	5,48	0,52	57,33	
3	2,22	0,22	22,13	
4 ó +	2,31	0,22	23,88	NS
En brote				
Si	1,00			
No	10,33	1,66	64,15	0,01
En tratamiento				
Si	1,00			
No	0,35	0,06	1,79	NS

1 Ajustado por edad, sexo, IMC, consumo de tabaco, forma clínica (RR=recurrente recidivante, SP/PP= secundaria progresiva y primaria progresiva); tiempo de evolución; EDSS: escala de discapacidad; recaídas en el año previo; en tratamiento y/o en brote en el momento del estudio. N=100

4. RESULTADOS

4.4.2. Relación entre esclerosis múltiple y el consumo de grasas

Se utilizaron 5 variables en esta valoración: grasas totales, ácidos grasos saturados (AGS), ácidos grasos monoinsaturados (AGM), ácidos grasos poliinsaturados (AGP) y la ratio entre ácidos grasos insaturados (AGM+AGP) y AGS. Todas las variables de consumo se ajustaron por 1000 kcal.

En primer lugar se hizo un análisis crudo para observar las diferencias entre casos y controles en el consumo de grasas. En la tabla 15 se muestran estos resultados. En los casos respecto a los controles, se observó que el consumo de AGP fue significativamente menor. En el resto de las variables no hubo diferencias significativas.

Tabla 15. Comparación cruda entre casos control en el consumo de grasas ajustados por 1000 kcal/día n=500

VARIABLES	Control	Casos	P
Grasas totales (g/día)	36,0(10,2)	37,0(13,7)	NS
AGS (g/día)	12,9(5,3)	13,8(7,1)	NS
AGM (g/día)	14,1(5,0)	14,0(6,5)	NS
AGP (g/día)	4,9(1,9)	4,7(3,4)	0,030
Ratio AGI/AGS	1,6(0,7)	1,6(1,1)	NS

NS: no significativo

Se realizó una comparación entre las variables clínicas de la enfermedad estudiadas y el consumo de grasas. En las tablas desde la 15a hasta la 15f, se muestran los resultados obtenidos. No encontramos diferencias significativas entre la forma clínica de la enfermedad, el tiempo de evolución, las recaídas en el año previo al estudio y si el paciente estaba en brote o en tratamiento en el momento del estudio y los distintos tertiles de consumo de grasas totales, AGS, AGM, AGP y la ratio AGI/AGS.

4. RESULTADOS

Tabla 15a. Relación entre el consumo de grasas totales (g/1000 kcal) y variables clínicas de la enfermedad

VARIABLES	GRASAS TOTALES (g/día)			p
	T1 <31,5	T2 31,5-40,8	T3 >40,8	
Forma clínica				
RR (n=81)	32%	33%	35%	
SP/PP (n=19)	39%	22%	39%	NS
EDSS	2,6(2,1)	2,2(1,6)	2,7(1,5)	NS
Tiempo de evolución (años)	11,1(8,2)	7,8(6,0)	11,2(8,8)	NS
Recaídas en el año previo	1,4(1,5)	1,3(1,0)	1,5(1,3)	NS
En brote				
Si (n=17)	31%	25%	44%	
No (n=83)	33%	32%	35%	NS
En tratamiento				
Si (n=33)	32%	29%	39%	
No (n=67)	33%	33%	34%	NS

NS: no significativo; EDSS: escala de discapacidad. N=100

Tabla 15b. Relación entre el consumo de ácidos grasos saturados (g/1000 kcal) y variables clínicas de la enfermedad

VARIABLES	A.GRASOS SATURADOS (g/día)			p
	T1 <10,2	T2 10,2-14,6	T3 > 14,6	
Forma clínica				
RR (n=81)	35%	25%	40%	
SP/PP (n=19)	28%	39%	33%	NS
EDSS	2,2(1,4)	2,9(2,5)	2,5(1,2)	NS
Tiempo de evolución (años)	11,3(8,7)	9,3(7,2)	9,7(7,8)	NS
Recaídas en el año previo	1,2(1,1)	1,4(1,6)	1,5(1,1)	NS
En brote				
Si (n=17)	31%	25%	44%	
No (n=83)	33%	30%	37%	NS
En tratamiento				
Si (n=33)	39%	26%	35%	
No (n=67)	30%	30%	40%	NS

NS: no significativo; EDSS: escala de discapacidad. N=100

4. RESULTADOS

Tabla 15c. Relación entre el consumo de ácidos grasos monoinsaturados (g/1000 kcal) y variables clínicas de la enfermedad

VARIABLES	A. GRASOS MONOINSATURADOS (g/día)			p
	T1 <11,5	T2 11,5-15,8	T3 >15,8	
Forma clínica				
RR (n=81)	43%	27%	30%	
SP/PP (n=19)	28%	33%	39%	NS
EDSS	2,3(1,7)	2,5(1,9)	2,8(1,6)	NS
Tiempo de evolución (años)	10,5(8,2)	9,5(6,7)	10,2(8,7)	NS
Recaídas en el año previo	1,5(1,4)	1,2(1,1)	1,5(1,2)	NS
En brote				
Si (n=17)	44%	19%	35%	
No (n=83)	38%	31%	31%	NS
En tratamiento				
Si (n=33)	36%	29%	35%	
No (n=67)	40%	30%	30%	NS

NS: no significativo; p sig <0,05; EDSS: escala de discapacidad. N=100

Tabla 15e. Relación entre el consumo de ácidos grasos poliinsaturados (g/1000 kcal) y variables clínicas de la enfermedad

VARIABLES	A. GRASOS POLIINSATURADOS (g/día)			p
	T1 <3,9	T2 3,9-5,3	T3 >5,3	
Forma clínica				
RR (n=81)	47%	20%	33%	
SP/PP (n=19)	44%	17%	39%	NS
EDSS	2,3(1,7)	2,8(2,0)	2,7(1,7)	NS
Tiempo de evolución (años)	9,5(7,8)	12,1(8,6)	9,8(7,6)	NS
Recaídas en el año previo	1,5(1,3)	1,2(1,2)	1,4(1,2)	NS
En brote				
Si (n=17)	44%	12%	44%	
No (n=83)	47%	22%	31%	NS
En tratamiento				
Si (n=33)	36%	19%	45%	
No (n=67)	52%	20%	28%	NS

NS: no significativo; EDSS: escala de discapacidad. N=100

4. RESULTADOS

Tabla 15f. Relación entre la ratio ácidos grasos insaturados / ácidos grasos saturados (g/1000 kcal) y variables clínicas de la enfermedad

VARIABLES	RATIO AGI / AGS			p
	T1 <1,2	T2 1,2-1,7	T3 >1,7	
Forma clínica				
RR (n=81)	45%	25%	30%	
SP/PP (n=19)	44%	17%	39%	NS
EDSS	2,3(1,5)	2,8(1,7)	2,6(2,0)	NS
Tiempo de evolución (años)	9,2(7,2)	10,9(10,1)	10,8(7,1)	NS
Recaídas en el año previo	1,6(1,4)	1,2(1,1)	1,3(1,2)	NS
En brote				
Si (n=17)	37%	38%	25%	
No (n=83)	46%	22%	32%	NS
En tratamiento				
Si (n=33)	42%	26%	32%	
No (n=67)	47%	23%	30%	NS

NS: no significativo; EDSS: escala de discapacidad. N=100

Una vez estudiadas las diferencias crudas en el consumo de grasas entre casos y control y en relación con las variables clínicas de la enfermedad, se hizo un análisis de regresión logística ajustado en tres modelos por variables sociodemográficos, antropométricos, del estilo de vida y por los distintos tipos de grasas. En la tabla 16 mostramos los resultados de este análisis de regresión logística ajustado por las variables mencionadas en tres modelos. En los pacientes con EM, el consumo de AGP fue significativamente menor en el tercil 2 de consumo en el modelo crudo y en el modelo 1, pero esta significación no se mantuvo cuando ajustamos según el modelo 2 y 3.

Llama la atención que entre los sujetos que tienen una ratio de ácidos grasos insaturados respecto a saturados (ratio AGI/AGS) entre 1,2 y 1,7, es decir, los sujetos del tercil 2, hay menor número de casos de EM, siendo la OR ajustada de presentar EM de 0,44. Entre los sujetos con ratio AGI/AGS >1,7 (tercil 3) también hay un menor número de casos de EM (OR 0,65) pero sin alcanzar significación

4. RESULTADOS

Tabla 16. Riesgo de presentar Esclerosis Múltiple según el tertíl de consumo de grasas.

	OR TERTIL 1	OR (IC 95%) TERTIL 2	OR (IC 95%) TERTIL 3
GRASAS TOTALES			
OR EM crudo	1,00	0,88(0,51-1,52)	1,15(0,68-1,96)
OR EM mod. 1	1,00	0,85(0,48-1,53)	1,06(0,60-1,87)
OR EM mod. 2	1,00	0,97(0,48-1,95)	1,09(0,55-2,16)
ACIDOS GRASOS SATURADOS			
OR EM crudo	1,00		
OR EM mod. 1	1,00	0,81(0,45-1,48)	1,23(0,70-2,16)
OR EM mod. 2	1,00	0,90(0,44-1,86)	1,37(0,70-2,68)
OR EM mod. 3	1,00	1,06(0,47-2,13)	1,60(0,74-3,48)
ACIDOS GRASOS MONOINSATURADOS			
OR EM crudo	1,00	0,67(0,39-1,15)	0,80(0,47-1,36)
OR EM mod. 1	1,00	0,68(0,38-1,21)	0,72(0,41-1,26)
OR EM mod. 2	1,00	0,72(0,36-1,43)	0,70(0,36-1,37)
OR EM mod. 3	1,00	0,68(0,32-1,45)	0,63(0,26-1,48)
ACIDOS GRASOS POLIINSATURADOS			
OR EM crudo	1,00	0,36(0,20-0,64)*	0,67(0,40-1,12)
OR EM mod. 1	1,00	0,37(0,20-0,68)*	0,64(0,37-1,11)
OR EM mod. 2	1,00	0,49(0,24-1,02)	0,73(0,38-1,41)
OR EM mod. 3	1,00	0,58(0,27-1,26)	0,90(0,41-1,94)
RATIO AGI/AGS			
OR EM crudo	1,00	0,49(0,28-0,85)*	0,64(0,38-1,08)
OR EM mod. 1	1,00	0,52(0,29-0,94)*	0,62(0,35-1,09)
OR EM mod. 2	1,00	0,44(0,21-0,90)*	0,65(0,33-1,28)

*p<0,05 . Modelo 1: Ajustado por edad, sexo e IMC (índice de masa corporal). Modelo 2: Ajustado como modelo 1 y además estado civil, nivel de estudios, actividad física, actividad laboral, realización de dieta 12 meses previo al estudio y consumo de tabaco. Modelo 3: Ajustado como modelo 2 y además para ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados. N=500

4.4.2.1 Consumo de grasas en esclerosis múltiple según variables socioeconómicas y parámetros clínicos de la enfermedad

En las tablas desde la 17a hasta la 17e (anexo 1) se muestra en pacientes con EM, la relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida y el consumo de grasas por encima de la mediana (bajos y altos consumidores) en un análisis de regresión logística. No hubo diferencias significativas en el consumo de grasas totales, ni en el consumo de AGS (tabla 17a y tabla 17b). En los exfumadores en relación a los fumadores el consumo de AGM fue significativamente mayor (tabla 17c) y en los exfumadores en relación a los fumadores, así como de los no fumadores en relación a los exfumadores el consumo de AGP fue mayor (tabla 17d). En los que tenían estudios secundarios en relación a los primarios la ratio AGI/AGS, fue significativamente mas pequeña (tabla 17e).

Se realizó otro análisis de regresión logística ajustado para conocer cuáles eran las variables clínicas afectadas por el consumo de grasas. En las tablas desde la 18a hasta la 18f se muestra este análisis entre parámetros clínicos de la enfermedad y el consumo de grasas por encima o debajo de la mediana (altos y bajos consumidores), una vez ajustado por edad, sexo, IMC, consumo de tabaco y todas las variables clínicas de la enfermedad consideradas. Se observó que en el consumo de grasas totales, AGS, AGM y la ratio AGI/AGS, no hubo diferencias significativas (tabla 18a, tabla 18b, tabla 18c y tabla 18e). Por el contrario, en los pacientes con mayor número de recaídas en el año previo y los que no estaban en brote en el momento del estudio, el consumo de AGP fue significativamente menor (tabla 18d)

4. RESULTADOS

Tabla 18a. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de grasas totales mayor del percentil 50 (mediana= 36,4 / 1000 kcal)

VARIABLES	GRASAS TOTALES (g)			
	OR ¹	INF	SUP	p
Forma clínica				
RR	1,00			NS
SP/PP	0,70	0,12	3,86	
Tiempo de evolución (años)				
<5	1,00			NS
5-14	0,41	0,09	1,84	
>14	0,28	0,05	1,52	
Brotos año previo (trend 0,28)				
0	1,00			NS
1	0,59	0,11	2,99	
2	2,08	0,34	12,79	
3 ó +	1,10	0,19	6,33	
SEVERIDAD (EDSS)				
0	1,00			NS
1	0,27	0,02	3,18	
2	1,56	0,18	13,17	
3	2,19	0,26	18,31	
4 ó +	1,55	0,23	10,58	
En brote				
Si	1,00			NS
No	0,59	0,14	2,46	
En tratamiento				
Si	1,00			NS
No	1,00	0,25	3,88	

1 Ajustado por edad, sexo, IMC, consumo de tabaco, forma clínica (RR=recurrente recidivante, SP= secundaria progresiva, PP= primaria progresiva); tiempo de evolución; EDSS: escala de discapacidad; recaídas en el año previo; en tratamiento y/o en brote en el momento del estudio. N=100

4. RESULTADOS

Tabla 18b. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de ácidos grasos saturados mayor del percentil 50 (mediana= 12,5g / 1000 kcal)

VARIABLES	ÁCIDOS GRASOS SATURADOS (g)			
	OR ¹	INF	SUP	p
Forma clínica				
RR	1,00			
SP/PP	0,72	0,13	4,07	NS
Tiempo de evolución (años)				
<5	1,00			
5-14	1,01	0,24	4,29	
>14	0,45	0,08	2,30	NS
Brotos año previo (trend 0,13)				
0	1,00			
1	4,96	0,88	25,05	
2	13,95	1,70	113,89	0,01
3 ó +	6,70	0,89	50,11	
SEVERIDAD (EDSS)				
0	1,00			
1	0,27	0,02	2,67	
2	0,50	0,05	4,38	
3	1,36	0,17	10,64	
4 ó +	1,26	0,18	8,69	NS
En brote				
Si	1,00			
No	2,17	0,45	10,40	NS
En tratamiento				
Si	1,00			
No	0,63	0,16	2,50	NS

1 Ajustado por edad, sexo, IMC, consumo de tabaco, forma clínica (RR=recurrente recidivante, SP= secundaria progresiva, PP= primaria progresiva); tiempo de evolución; EDSS: escala de discapacidad; recaídas en el año previo; en tratamiento y/o en brote en el momento del estudio. N=100

4. RESULTADOS

Tabla 18c. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de ácidos grasos monoinsaturados mayor del percentil 50 (mediana= 14,0 g / 1000 kcal)

VARIABLES	ÁCIDOS GRASOS MONOINSATURADOS (g)			
	OR ¹	INF	SUP	p
Forma clínica				
RR	1,00			
SP/PP	0,36	0,06	2,01	NS
Tiempo de evolución (años)				
<5	1,00			
5-14	0,70	0,17	2,87	
>14	1,44	0,30	6,80	NS
Brotos año previo				
0	1,00			
1	0,30	0,06	1,49	
2	0,58	0,09	3,62	
3 ó +	0,60	0,09	3,63	NS
SEVERIDAD (EDSS)				
0	1,00			
1	0,81	0,08	7,87	
2	2,15	0,25	17,82	
3	1,50	0,18	12,13	
4 ó +	0,72	0,10	5,10	NS
En brote				
Si	1,00			
No	0,82	0,18	3,61	NS
En tratamiento				
Si	1,00			
No	1,16	0,30	4,39	NS

1 Ajustado por edad, sexo, IMC, consumo de tabaco, forma clínica (RR=recurrente recidivante, SP= secundaria progresiva, PP= primaria progresiva); tiempo de evolución; EDSS: escala de discapacidad; recaídas en el año previo; en tratamiento y/o en brote en el momento del estudio. N=100

4. RESULTADOS

Tabla 18d. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de ácidos grasos poliinsaturados mayor del percentil 50 (mediana= 4,5/ 1000 kcal)

VARIABLES	ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS (g)			
	OR ¹	INF	SUP	p
Forma clínica				
RR	1,00			
SP/PP	0,58	0,07	4,62	NS
Tiempo de evolución (años)				
<5	1,00			
5-14	3,10	0,54	17,60	
>14	2,77	0,41	18,51	NS
Brotos año previo				
0	1,00			0,04
1	0,07	0,01	0,54	0,01
2	0,05	0,00	0,48	0,00
3 ó +	0,11	0,01	0,99	0,04
SEVERIDAD (EDSS)				
0	1,00			
1	3,13	0,26	37,25	
2	1,66	0,16	17,13	
3	4,68	0,41	53,26	
4 ó +	5,95	0,60	58,55	NS
En brote				
Si	1,00			
No	0,17	0,03	1,03	0,05
En tratamiento				
Si	1,00			
No	3,87	0,73	20,38	NS

1 Ajustado por edad, sexo, IMC, consumo de tabaco, forma clínica (RR=recurrente recidivante, SP= secundaria progresiva, PP= primaria progresiva); tiempo de evolución; EDSS: escala de discapacidad; recaídas en el año previo; en tratamiento y/o en brote en el momento del estudio. N=100

4. RESULTADOS

Tabla 18e. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de ácidos grasos poliinsaturados mayor del percentil 50 (mediana= 1,41g)

VARIABLES	RELACIÓN AGS/AGP (g)			
	IC 95%			p
	OR ¹	INF	SUP	
Forma clínica				
RR	1,00			
SP/PP	0,43	0,07	2,59	NS
Tiempo de evolución (años)				
<5	1,00			
5-14	0,46	0,10	2,11	
>14	0,83	0,16	4,27	NS
Brotos año previo				
0	1,00			
1	0,36	0,07	1,84	
2	0,37	0,05	2,57	
3 ó +	0,45	0,07	2,86	NS
SEVERIDAD (EDSS)				
0	1,00			
1	1,11	0,11	10,90	
2	3,82	0,45	32,50	
3	1,63	0,21	12,44	
4 ó +	0,87	0,13	5,69	NS
En brote				
Si	1,00			
No	0,42	0,08	2,11	NS
En tratamiento				
Si	1,00			
No	1,11	0,27	4,47	NS

1 Ajustado por edad, sexo, IMC, consumo de tabaco, forma clínica (RR=recurrente recidivante, SP= secundaria progresiva, PP= primaria progresiva); tiempo de evolución; EDSS: escala de discapacidad; recaídas en el año previo; en tratamiento y/o en brote en el momento del estudio. N=100

4.4.3. Relación entre esclerosis múltiple y el consumo de vitaminas

Se valoró el consumo de vitaminas antioxidantes: Vitaminas A, C y E. Todas las variables de consumo se ajustaron por 1000 kcal.

En primer lugar se hizo un análisis crudo comparando el consumo entre casos y controles. En la tabla 19 se muestra que en los pacientes con EM en relación a los controles, el consumo de vitamina E fue significativamente menor. No hubo diferencias significativas en el consumo de vitaminas A y C.

Tabla 19. Comparación cruda entre casos y control en el consumo de vitaminas ajustado por 1000 kcal. n=500

VARIABLES	MEDIA (DT)		P
	Control	Casos	
Vitamina C (mg/día)	65,21(56,66)	62,26(64,04)	NS
Vitamina A (µg/día)	490,60(833,60)	454,95(620,93)	NS
Vitamina E (mg/día)	4,03(2,34)	3,94(3,15)	0,049

NS: no significativo

Se hizo un análisis de la relación entre las variables clínicas de la enfermedad consideradas en esta tesis y el consumo de las distintas vitaminas en tertiles de consumo. En las tablas desde la 20a hasta la 20c, se muestran los resultados obtenidos. En relación a la forma clínica de la enfermedad, el tiempo de evolución, la severidad de la misma, las recaídas en el año previo y si el paciente estaba o no, en brote o en tratamiento en el momento del estudio no se observaron diferencias significativas en el consumo de vitaminas A,C y E, (tabla 20a, tabla 20b y tabla 20c)

4. RESULTADOS

Tabla 20a . Relación entre consumo de vitamina A y variables clínicas de la enfermedad

VARIABLES	RATIO AGI / AGS			p
	T1 <255,9	T2 255,9-443,6	T3 >443,6	
Forma clínica				
RR (n=81)	41%	23%	36%	
SP/PP (n=19)	28%	28%	44%	NS
EDSS	2,2(1,3)	3,0(2,1)	2,5(1,9)	NS
Tiempo de evolución (años)	10,3(6,5)	11,0(11,0)	9,3(7,1)	NS
Recaídas en el año previo	1,4(0,9)	1,4(1,6)	1,4(1,3)	NS
En brote				
Si (n=17)	44%	25%	31%	
No (n=83)	37%	23%	40%	NS
En tratamiento				
Si (n=33)	45%	26%	29%	
No (n=67)	36%	22%	42%	

NS: no significativa. RR: recurrente remitente; SP/PP: secundaria progresiva y/o primaria progresiva; EDSS: escala de discapacidad. N=100

Tabla 20b. Relación entre consumo de vitamina C y variables clínicas de la enfermedad

VARIABLES	VITAMINA C (mg/1000kcal)			p
	T1 <33,9	T2 33,9-73,0	T3 >73,0	
Forma clínica				
RR (n=81)	44%	25%	31%	
SP/PP (n=19)	22%	45%	33%	NS
EDSS	2,0(1,6)	3,0(1,6)	2,7(1,9)	NS
Tiempo de evolución (años)	8,9(6,9)	10,4(8,2)	11,4(8,8)	NS
Recaídas en el año previo	1,4(1,1)	1,6(1,2)	1,2(1,5)	NS
En brote				
Si (n=17)	25%	38%	37%	
No (n=83)	44%	27%	29%	NS
En tratamiento				
Si (n=33)	29%	39%	32%	
No (n=67)	47%	23%	30%	NS

NS: no significativa. RR: recurrente remitente; SP/PP: secundaria progresiva y/o primaria progresiva; EDSS: escala de discapacidad. N=100

4. RESULTADOS

Tabla 20c. Relación entre consumo de vitamina E y variables clínicas de la enfermedad

VARIABLES	VITAMINA E (mg/1000 kcal)			p
	T1 <2,6	T2 2,6-4,2	T3 >4,2	
Forma clínica				
RR (n=81)	40%	32%	28%	
SP/PP (n=19)	33%	34%	33%	NS
EDSS	2,3(1,7)	2,8(1,5)	2,5(1,9)	NS
Tiempo de evolución (años)	10,1(6,8)	10,7(8,1)	9,4(9,2)	NS
Recaídas en el año previo	1,4(1,3)	1,5(1,4)	1,3(1,1)	NS
En brote				
Si (n=17)	37%	50%	13%	
No (n=83)	40%	28%	32%	NS
En tratamiento				
Si (n=33)	35%	29%	36%	
No (n=67)	41%	34%	25%	NS

NS: no significativa. RR: recurrente remitente; SP/PP: secundaria progresiva y/o primaria progresiva; EDSS: escala de discapacidad. N=100

Una vez estudiadas las diferencias crudas en el consumo de vitaminas en relación con las variables clínicas de la enfermedad, se hizo un análisis de regresión logística ajustado en relación a la presencia o ausencia de enfermedad, en tres modelos con variables sociodemográficas, antropométricas y del estilo de vida y según el consumo en tertiles de las distintas vitaminas consideradas en este estudio,

En la tabla 21 se muestran los resultados de este análisis de regresión logística ajustado por las variables mencionadas en tres modelos. En general, los casos referían consumir menor cantidad de vitaminas (casi todas las OR fueron <1,0) alcanzando la significación estadística para las vitaminas A y C en el tercil 2 de consumo.

4. RESULTADOS

Tabla 21. Riesgo de presentar Esclerosis Múltiple según el tercil de consumo de vitaminas A, C y E.

	OR TERTIL 1	OR (IC 95%) TERTIL 2	OR (IC 95%) TERTIL 3
VITAMINA C			
OR EM crudo	1,00	0,57(0,33-0,98)*	0,67(0,39-1,13)
OR EM mod. 1	1,00	0,58(0,32-1,04)	0,76(0,43-1,34)
OR EM mod. 2	1,00	0,46(0,23-0,95)*	0,64(0,32-1,28)
OR EM mod. 3	1,00	0,42(0,20-0,88)*	0,63(0,30-1,29)
VITAMINA A			
OR EM crudo	1,00	0,49(0,27-0,86)*	0,83(0,50-1,39)
OR EM mod. 1	1,00	0,40(0,22-0,74)*	0,70(0,40-1,22)
OR EM mod. 2	1,00	0,37(0,18-0,78)*	0,55(0,28-1,10)
OR EM mod. 3	1,00	0,33(0,16-0,70)*	0,56(0,27-1,16)
VITAMINA E			
OR EM crudo	1,00	0,77(0,45-1,30)	0,68(0,40-1,18)
OR EM mod. 1	1,00	0,83(0,47-1,45)	0,59(0,32-1,07)
OR EM mod. 2	1,00	1,07(0,54-2,10)	0,64(0,31-1,31)
OR EM mod. 3	1,00	1,30(0,63-2,66)	0,77(0,36-1,67)

*p<0,05 . Modelo 1: Ajustado por edad, sexo e IMC (índice de masa corporal). Modelo 2: Ajustado como modelo 1 y además estado civil, nivel de estudios, actividad física, actividad laboral, realización de dieta 12 meses previo al estudio y consumo de tabaco. Modelo 3: Ajustado como modelo 2 y además por el resto de las vitaminas estudiadas. N=500

4.4.3.1 Consumo de vitaminas antioxidantes en esclerosis múltiple según variables socioeconómicas y parámetros clínicos de la enfermedad.

En las tablas desde la 22a a la 22c (anexo 1) se muestra un análisis de regresión logística de los pacientes con EM entre variables socioeconómicas, antropométricas y hábitos de vida y el consumo de vitaminas A, C y E en relación a la mediana (altos y bajos consumidores).

No se encontraron diferencias significativas para el consumo de vitamina A (tabla 22a). En los pacientes que realizaban una actividad ligera con respecto a los sedentarios y también en los que tenían estudios universitarios con respecto a los que tenían su nivel de estudios en secundarios, el consumo de vitamina C fue significativamente mayor (tabla 22b). En las mujeres respecto a los hombres y en los no fumadores en relación a los ex fumadores el consumo de vitamina E fue significativamente mayor (tabla 22c).

Se realizó un nuevo análisis de regresión logística ajustado para conocer cuales eran las variables clínicas de la enfermedad afectadas por el consumo de vitaminas. En las tablas desde la 23a hasta la 23c se muestra este análisis de regresión entre parámetros clínicos de la enfermedad y el consumo de vitaminas por encima o por debajo de la mediana, una vez ajustado por edad, sexo, IMC, consumo de tabaco y todas las variables clínicas de la enfermedad consideradas.

En los pacientes con la forma progresiva de la enfermedad y en los pacientes con más recaídas en el año previo, el consumo de vitamina A fue significativamente menor (tabla 23a), al igual que lo que se observa con la vitamina C y E (a mayor número de recaídas menor consumo, significativo sólo para algunas categorías).

4. RESULTADOS

Tabla 23a. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de vitamina A mayor del percentil 50 (mediana=330,8 µg/1000 kcal)

VARIABLES	VITAMINA A (µg/día)			
	OR ¹	INF	SUP	p
Forma clínica				
RR	1,00			
SP/PP	0,06	0,00	0,71	0,02
Tiempo de evolución (años)				
<5	1,00			
5-14	0,44	0,07	2,71	
>14	0,14	0,02	1,06	NS
Brotos año previo				
0	1,00			0,01
1	0,01	0,00	0,18	0,00
2	0,97	0,12	7,39	
3 ó +	0,66	0,09	4,82	
SEVERIDAD (EDSS)				
0	1,00			
1	0,35	0,02	5,21	
2	3,12	0,26	37,06	
3	8,13	0,66	99,30	
4 ó +	1,48	0,16	13,73	NS
En brote				
Si	1,00			
No	1,85	0,34	10,08	NS
En tratamiento				
Si	1,00			
No	1,45	0,26	8,04	NS

1 Ajustado por edad, sexo, IMC, consumo de tabaco, forma clínica (RR=recurrente recidivante, SP= secundaria progresiva, PP= primaria progresiva); tiempo de evolución; EDSS: escala de discapacidad; recaídas en el año previo; en tratamiento y/o en brote en el momento del estudio. N=100

4. RESULTADOS

Tabla 23b. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de vitamina C mayor del percentil 50 (mediana=49,4mg/1000 kcal)

VARIABLES	VITAMINA C (mg)			
	OR ¹	INF	SUP	p
Forma clínica				
RR	1,00			
SP/PP	1,11	0,16	7,55	NS
Tiempo de evolución (años)				
<5	1,00			
5-14	3,83	0,75	19,50	
>14	3,02	0,50	17,97	NS
Brotos año previo				
0	1,00			
1	0,01	0,02	0,64	0,01
2	0,46	0,07	3,10	
3 ó +	0,39	0,06	2,50	
SEVERIDAD (EDSS)				
0	1,00			
1	1,07	0,08	13,66	
2	3,62	0,35	37,53	
3	8,98	0,79	101,32	
4 ó +	3,81	0,44	32,71	NS
En brote				
Si	1,00			
No	0,42	0,09	2,01	NS
En tratamiento				
Si	1,00			
No	0,47	0,11	2,06	NS

1 Ajustado por edad, sexo, IMC, consumo de tabaco, forma clínica (RR=recurrente recidivante, SP= secundaria progresiva, PP= primaria progresiva); tiempo de evolución; EDSS: escala de discapacidad; recaídas en el año previo; en tratamiento y/o en brote en el momento del estudio. N=100

4. RESULTADOS

Tabla 23c. Relación entre variables clínicas de la enfermedad con el consumo de vitamina E mayor del percentil 50 (mediana=3,4 mg/1000 kcal)

VARIABLES	VITAMINA C (mg)			
	OR ¹	INF	SUP	p
Forma clínica				
RR	1,00			
SP/PP	0,16	0,02	1,15	NS
Tiempo de evolución (años)				
<5	1,00			
5-14	0,29	0,05	1,47	
>14	0,87	0,15	5,04	NS
Brotos año previo				
0	1,00			
1	0,13	0,02	0,76	0,02
2	0,14	0,01	1,21	
3 ó +	0,06	0,00	0,58	0,01
SEVERIDAD (EDSS)				
0	1,00			
1	2,15	0,19	23,62	
2	7,54	0,67	83,95	
3	3,20	0,32	31,67	
4 ó +	2,17	0,26	17,51	NS
En brote				
Si	1,00			
No	2,25	0,39	12,72	NS
En tratamiento				
Si	1,00			
No	0,92	0,22	3,74	NS

1 Ajustado por edad, sexo, IMC, consumo de tabaco, forma clínica (RR=recurrente recidivante, SP= secundaria progresiva, PP= primaria progresiva); tiempo de evolución; EDSS: escala de discapacidad; recaídas en el año previo; en tratamiento y/o en brote en el momento del estudio. N=100

5.1 Discusión sobre la metodología

En el presente proyecto se ha estudiado la relación entre los hábitos alimentarios de pacientes canarios con esclerosis múltiple (EM) y los hábitos alimentarios de los individuos participantes en la Encuesta Nutricional de Canarias (ENCA 1997-98)^{163, 164, 165, 166, 167, 168}.

5.1.1. Limitaciones y ventajas del cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos y el recordatorio de 24 horas.

En el estudio se utilizaron dos métodos para la recogida de la información nutricional:

- » **Recordatorio de 24 horas (R24):** Donde se pidió al sujeto que recordara todos los alimentos y bebidas ingeridos en las 24 horas precedentes y se cuantificó su consumo (medidas caseras, raciones estándar, etc.)
- » **Cuestionario de frecuencia de consumo (CFCA):** Donde se utilizó una lista cerrada de 81 alimentos y bebidas y se solicitó al sujeto que informara de la frecuencia (diaria, semanal o mensual) del consumo de cada uno de esos alimentos. La información obtenida así es fundamentalmente cualitativa, pero al incorporar para cada alimento una estimación de la ración habitual (semicuantitativo), permitió cuantificar el consumo de alimentos.

Se ha utilizado la información del CFCA para clasificar a los sujetos en tertiles de consumo de diferentes alimentos o grupos de alimentos y el R24 para conocer el consumo de energía y nutrientes.

El “gold estándar” de los métodos para la evaluación de la ingesta alimentaria es el registro dietético de 7 días con pesada de los alimentos¹⁶⁹. Este método requiere un importante grado de cumplimiento por parte de los individuos que lo realizan y puede interferir con el comportamiento alimentario habitual.

El CFCA, simplifica la recogida de datos y ha sido validado previamente¹⁷⁰. El CFCA es un método ampliamente utilizado para evaluar la relación entre hábitos alimentarios y la presencia de enfermedades. Sin embargo cualquier método de registro de los hábitos alimen-

tarios presenta limitaciones debidas mayoritariamente a la dificultad para medir de manera exacta lo que come realmente el sujeto.

La información proveniente del recordatorio de 24 horas, es mas completa debido a que no restringe el número de alimentos a valorar. Los recordatorios de 24 horas estiman aceptablemente el consumo de energía y nutrientes en grupos de población, adultos y niños, y si bien en ancianos se produce una infraestimación, es el método de elección en los estudios transversales, y ha sido el método utilizado en la gran mayoría de las encuestas alimentarias poblacionales ^{171, 172, 173}.

El CFCA permite clasificar a los sujetos en función de su consumo como grandes, medianos o bajos consumidores y comparar la presencia de la enfermedad en cada uno de estos grupos ^{174, 175}.

Entre las limitaciones del CFCA, está la posibilidad de que existan alimentos que presenten una asociación significativa con la enfermedad a estudio y no se puedan analizar por no haber sido incluidos en la lista de 81 alimentos de este Cuestionario. Sin embargo, los alimentos incluidos fueron seleccionados en función de su alto consumo en la población canaria, y se incluyeron solamente aquellos alimentos que mas contribuyeran a la ingesta de energía y macronutrientes. Además en este estudio lo que se pretende es conocer los hábitos alimentarios de los pacientes con EM mas que referidos a un solo alimento a un patrón dietético caracterizado por el consumo de varios alimentos. Por lo tanto la no inclusión de un alimento en concreto en el CFCA debería tener una relevancia escasa.

Otra limitación es la posibilidad de que exista una mala clasificación de los sujetos en los grupos de consumo (ejemplo: un sujeto que siendo un alto consumidor de lácteos sea clasificado como bajo consumidor), debido por ejemplo a una mala comprensión del cuestionario. Esta posibilidad es mayor si el CFCA es auto-administrado, es decir, el sujeto lo completa por si mismo. En este proyecto de investigación y en el estudio ENCA esta posibilidad se minimizó utilizando encuestadores específicamente formados en esta Encuesta, que realizaron las entrevistas. En caso de surgir alguna duda a la hora de contestar las preguntas del cuestionario, el encuestador podía resolver las dudas directamente. De todos modos, en caso de que existiera algún sesgo de mala clasificación por este hecho es de esperar que el sesgo fuera no diferencial, es decir que afectara por igual a todos los sujetos de la muestra.

5.1.2 Limitaciones del análisis transversal de los datos frente a la historia natural de la esclerosis múltiple.

La principal limitación de los datos presentados en este proyecto es el hecho de que se hayan obtenido de una encuesta nutricional de tipo transversal. Es decir el estudio de los hábitos nutricionales se hacía una vez estaba instaurada la enfermedad. Esto hace que sea imposible observar uno de los criterios fundamentales para establecer asociaciones causales (criterios de causalidad de Hills)¹⁷⁶, que es el hecho de que la exposición (en este caso, los hábitos dietéticos) preceda en el tiempo a la aparición de la esclerosis múltiple (EM).

La EM es una enfermedad, que aparece en las primeras décadas de la vida, raramente lo hace antes de los 15 o después de los 40 años. Se considera que es una enfermedad autoinmune que se desarrolla en individuos con una predisposición genética sobre la que actúan determinados factores ambientales. Uno de los factores ambientales considerado como factor de riesgo de la enfermedad es la dieta. Aunque, sin datos definitivos, y como se ha mencionado previamente, se piensa que estos factores actúan antes de los 15 años, en muchos casos varios años antes del inicio de la enfermedad. Algunos autores hablan incluso de la relación de la enfermedad con la lactancia materna¹⁷⁷. Habría que hacer, por tanto, un seguimiento durante prácticamente toda la vida, para conocer la verdadera influencia de la dieta sobre la enfermedad. Una dificultad añadida es que durante todo ese tiempo no se podría hacer ningún tipo de intervención ni de recomendaciones sobre el estilo de vida o hábitos alimentarios. Esto resulta impensable desde el punto de vista ético, por lo que difícilmente es muy probable que la verdadera influencia de la dieta sobre el curso de la enfermedad no se llegue a conocer.

En relación a la selección de la muestra, nuestros controles fueron elegidos de la población que participó en la Encuesta Nutricional de Canarias (ENCA). Este estudio es representativo de la población canaria general, la distribución por edad, sexo e isla de los sujetos que participaron era muy similar a la distribución de la población canaria en 1991. En este estudio el tamaño muestral inicial se estimó en 1.800 personas que aseguraban un mínimo de 100 individuos por cada grupo de edad y sexo. Con el fin de incrementar la representatividad de algunas islas y paliar el efecto de las no respuestas, se aumentó el tamaño de la muestra en 800 personas, quedando finalmente en 2600. Este aumento fue homogéneo en cuanto a edad

y sexo, para no provocar artificialmente sobre-representación de algún grupo. La participación final fue de 1.747 individuos (aproximadamente 70% de la muestra), similar a la tasa de participación de otras encuestas nutricionales realizadas en la geografía española¹⁷⁸.

Los casos son pacientes diagnosticados de EM según los criterios de Poser⁹ y que acuden a consultas externas del Hospital Universitario de Nuestra Señora de la Candelaria. Los casos fueron pareados con los controles por sexo y edad. La muestra de pacientes se estratificó por los parámetros clínicos más relevantes de la enfermedad: forma clínica, tiempo de evolución, severidad según la escala de discapacidad de Kurtzke (EDSS)⁸ y número de recaídas en el año previo al estudio. Además se tuvo en cuenta si el paciente estaba recibiendo algún tratamiento o se encontraba en brote en el momento del estudio.

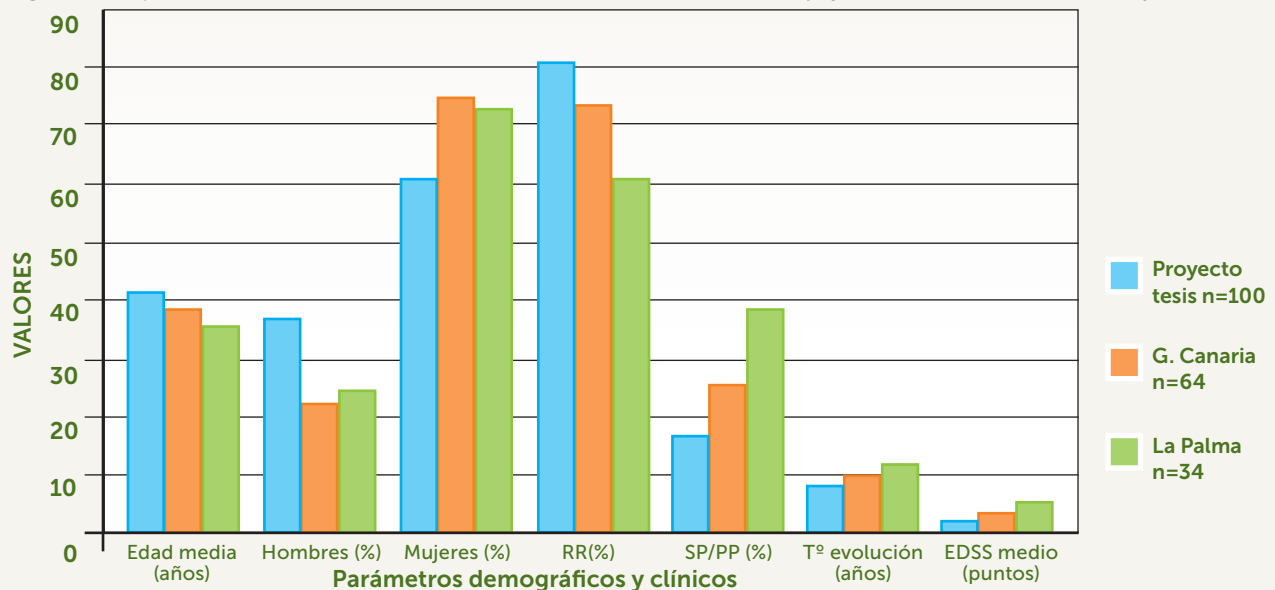
Un sesgo habitual en los estudios transversales es el sesgo de supervivencia, basado en que los sujetos que tienen EM y han sido incluidos en el estudio, pueden no ser representativos de todos los sujetos con EM, sino solamente de aquellos que tienen EM pero no han fallecido por su causa o en los que su estado de salud no es tan precario que les impida participar en la encuesta. Este sesgo podría dar lugar a que aparecieran asociaciones entre EM y exposiciones a las que erróneamente asignaríamos un papel etiológico, cuando realmente estas relaciones podrían deberse a una mayor supervivencia o mejor estado de salud entre los sujetos con EM que las presentan. Esta podría ser la explicación de porqué los sujetos con EM, presentan hábitos dietéticos mas sanos. No se puede obviar, tampoco, la posible existencia de un sesgo debido al entrevistador, ya que los sujetos al responder a preguntas sobre su alimentación tal vez tiendan a dar la respuesta que creen que será socialmente más aceptable, infraestimando la ingesta de alimentos que consideren “perjudiciales” y sobreestimando la de alimentos que consideren “beneficiosos”. Este sesgo se intentó evitar estandarizando al máximo la recogida de datos mediante entrevistadores formados específicamente, para que con sus preguntas o actitud no indujeran ninguna respuesta. Otra manera de disminuir la influencia de este sesgo ha sido mediante la introducción de variables de ajuste que consideran la energía total ingerida por el individuo. Aunque este sesgo de sobredeclaración de alimento “sanos” e infradeclaración de alimentos “perjudiciales”, en caso de que existiera, es difícilmente soslayable, no hay motivos para suponer que en este estudio su influencia fuera significativamente superior a la existente en otros estudios similares con los que comparamos los resultados obtenidos.

5.2. Discusión sobre los resultados

5.2.1 Factores sociodemográficos, del estilo de vida y del estado de salud (excluidos hábitos dietéticos) relacionados con la esclerosis múltiple.

La prevalencia e incidencia de la EM tiene una distribución geográfica a lo largo del planeta, que depende de la latitud y que tiene un eje norte-sur. Las Islas Canarias están situadas en el Noroeste de África, pero su población es de origen europeo. La prevalencia e incidencia de EM en las Islas Canarias ha sido estudiada en distintas épocas. El primer estudio fue realizado en Las Palmas de Gran Canaria en 1983¹⁷⁹ y se obtuvo una prevalencia de 6,2 casos/100.000 habitantes, posteriormente en otro estudio realizado en Lanzarote en 1989¹⁸⁰ mostró una prevalencia de 15/100.000 habitantes. En dos estudios más recientes, realizados 20 años después de los anteriores, se muestran prevalencias más elevadas, 42/100.000 habitantes en la Isla de La Palma⁸¹ y 77,5/100.000 habitantes en un estudio de Gran Canaria⁸². Los datos obtenidos en estos últimos estudios, sitúan a las Islas Canarias en un área de moderada-alta prevalencia (Ver características clínicas en la figura 7), similar a la media hallada en estudios epidemiológicos realizados en la España continental (53-68,6/100.000)^{75, 76, 78, 78} y otros estudios del área mediterránea y del sur de Europa que tienen un origen étnico y un ambiente similar.

Figura 7. Comparación de las características clínicas de la enfermedad en este trabajo y los estudios de Gran Canaria⁸² y La Palma⁸¹



a/ SEXO

La EM es un proceso autoinmune que afecta predominantemente a mujeres. Este predominio y la diferencia en el curso clínico que se da en las mujeres se intenta explicar por la influencia de las hormonas sexuales femeninas^{183, 184, 185}.

En la muestra estudiada encontramos un mayor número de mujeres (62%) en relación al número de hombres (38%). Estas mismas diferencias se han encontrado en los estudios realizados en la población canaria^{82, 82} sobre prevalencia de EM y también en estudios españoles^{181, 186, 83, 76, 79, 78, 77, 187, 73} europeos^{188, 189} y americanos^{190, 191}.

No se observó ninguna diferencia entre sexos en las distintas formas clínicas de la enfermedad, ni en el tiempo de evolución, el número de brotes en el año previo y la escala de discapacidad. Tampoco hubo diferencias en cuanto a si el paciente estaba o no en tratamiento en el momento del estudio y/o si estaba en brote.

b/ EDAD

Aunque la enfermedad puede ser diagnosticada a cualquier edad, raramente se hace antes de los 15 años o después de los 40. Habitualmente se inicia entre los 20 y 40 años de edad, con un pico al final de la década de los 20¹⁹².

En el momento del estudio, la media de edad de los pacientes fue de $41,05 \pm 11,41$ años en hombres y $41,48 \pm 11,55$ años en mujeres. La presencia de enfermedad fue más frecuente en el intervalo de edad entre 30 y 54 años de edad. Estos datos nuevamente coinciden con los publicados en estudios de prevalencia sobre EM realizados en las islas canarias^{82, 82}.

Se encontraron diferencias significativas etarias según la forma clínica de presentación, en los menores de 30 años la forma clínica más frecuente es la remitente recidivante (RR) y en los mayores de 55 las formas progresivas (secundaria progresiva/primaria progresiva: SP/PP). Esto es debido a que la forma habitual en el debut de la enfermedad en las primeras décadas de la vida (20-30 años) es la RR, aunque posteriormente y a lo largo de la evolución esta puede transformarse en otras formas clínicas (SP).

c/ ESTADO CIVIL

En este estudio estaban casados o en pareja 54% de los pacientes con EM, frente a un 63,8% de los controles ($p < 0,05$) mientras que estaban solteros el 42% de los pacientes vs 26,6% de los controles ($p < 0,05$). Sin embargo, un estudio realizado en Álava, Guipúzcoa y Bizkaia ¹⁹³ mostró una prevalencia de pacientes solteros más baja (27%), y en otro estudio realizado en EEUU¹⁹⁴, en una muestra de 739 pacientes, el porcentaje de pacientes emparejados (60,4%) era más alta que en nuestra muestra. Estas diferencias respecto a nuestro estudio pueden estar en relación a que en ambas muestras la edad media de los pacientes es mayor (44,2 y 49,3 años respectivamente frente a 41 en nuestro estudio) y también al mayor porcentaje de mujeres (74% en el estudio español y 77,8% en el estudio americano frente a 62% en nuestro estudio).

No se encontraron diferencias significativas en el estado civil en relación a los parámetros clínicos de la enfermedad.

d/ NIVEL DE ESTUDIOS

Los pacientes con EM de esta muestra tienen mayor nivel de estudios que los controles (62% estudios secundario o universitarios, frente a 40,1% en los controles). En otras publicaciones existe coincidencia en que los pacientes con EM presentan un elevado nivel educacional ^{195,196}.

El número de brotes en el año previo al estudio fue significativamente menor en los pacientes universitarios frente a los que tenían menor nivel de estudios (0,8 brotes/año en pacientes universitarios frente a 1,3 brotes/año en pacientes con estudios primarios $p = 0,03$

e/ SITUACIÓN LABORAL

La incapacidad laboral y el paro son significativamente más elevados en nuestros pacientes de EM en relación a los controles (36,4% vs 12,6% respectivamente, $p < 0,05$). Aunque la tasa de desempleo por incapacidad o paro es mayor que en la población de referencia (ENCA), no es tan alta como la que hemos encontrado en otros estudios con muestras parecidas a la nuestra

5. DISCUSIÓN

(edad, sexo y duración de la enfermedad)^{195, 196}. La diferencia en la tasa de empleo en algunos estudios¹⁹⁷ se relaciona con la forma clínica de la enfermedad, y hay un porcentaje más alto en las formas progresivas que son más invalidantes y condicionan la actividad laboral. En otros estudios^{197, 198} donde la tasa de desempleo es de más del 50%, esta se relaciona positivamente con el grado de discapacidad, la forma clínica de la enfermedad, el tiempo de evolución de la misma y la edad de los pacientes. De hecho se observa que a medida que aumenta la edad de los pacientes disminuye la tasa de empleo¹⁹⁷.

En este proyecto, los resultados fueron similares y la inactividad laboral y el desempleo se relacionaron positivamente con las formas clínicas progresivas de la enfermedad (SP/PP) y con el grado de discapacidad (EDSS) (70% de los pacientes con formas progresivas estaban incapacitados frente a un 8% de los pacientes con la forma RR, $p < 0,05$)

f/ ACTIVIDAD FÍSICA

Un porcentaje importante de los pacientes estudiados eran sedentarios (78,8%). Tenían una actividad ligera un 15% y moderada-vigorosa 6%, con diferencias significativas respecto a los controles (25% y 10% respectivamente).

Otros estudios publicados reportan también una disminución de la actividad física en los pacientes con EM¹⁹⁹. Sin embargo, existen resultados contradictorios y en un estudio realizado en mujeres en Oregon (EEUU), se observa un mayor nivel de actividad física en mujeres con EM²⁰⁰. En este estudio un 65% de las mujeres participaban en una actividad física ligera o moderada que puede estar relacionada con el elevado nivel de movilidad que presentaban las pacientes de su muestra.

En este proyecto de investigación, la actividad física se relacionó negativamente con el tiempo de evolución, pero no mostró relación significativa con el grado de discapacidad (EDSS). Dos publicaciones han mostrado que la actividad física aeróbica mejora la calidad de vida de los pacientes con EM, sobre todo en aquellos mas discapacitados^{201, 202}. Esta recomendación se debe tener en cuenta en el consejo terapéutico en los pacientes con una tasa muy elevada de sedentarismo.

g/ INDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

El índice de masa corporal fue significativamente menor en los casos que en los controles ($24,9 \pm 4,2$ vs $26,4 \pm 5,1$). Además, un 11,7% de los casos tenía un IMC por debajo de 20 vs un 6,8% en la población de referencia. Estos hallazgos son similares a los encontrados en un estudio de incidencia de EM realizado en Noruega en una cohorte de 22.312 personas, en donde se detectaron 87 casos de EM. Estos pacientes presentaron un IMC menor que el de la población general y un 11,3% tenía un IMC por debajo de 20 vs un 4,1% en la población general.

Aunque los pacientes estudiados en este proyecto de investigación, tenían menor actividad física, el consumo de energía fue significativamente menor que en los controles y esto podría ser causa de este bajo IMC. Otra posible causa podría estar relacionada con cambios metabólicos tras el inicio de la enfermedad o con atrofia muscular como resultado de la disminución del nivel de actividad, aunque esto último es poco probable pues la mayoría de estos pacientes deambulaban. Otra explicación es que el IMC bajo esté relacionado con factores etiológicos de la enfermedad ¹²⁶.

h/ TABACO

Entre los pacientes con EM un 41,7% fueron fumadores vs un 35,8% del total de la población ($p < 0,05$). En la serie había un porcentaje mas alto de fumadores en la forma clínica RR vs SP/PP (45% vs 28%), aunque el porcentaje de exfumadores era mucho menor (20% vs 55%).

Son numerosos los estudios publicados que relacionan el tabaco con el riesgo de EM. En un estudio de la asociación de planificación familiar de Oxford ²⁰⁸, la incidencia de EM en mujeres fumadoras de más de 15 cigarrillos/día fue 1,8 veces mayor que en las no fumadoras.

En el estudio Noruego previamente mencionado ²⁰³, un 40 % de los pacientes con EM eran fumadores vs un 36% en la población general.

En "*The Nurses Health Study and the Nurses Health Study II*" la tasa de incidencia de EM en mujeres fumadoras activas fue 1,6 veces mayor que en las que nunca habían fumado, y la incidencia de EM aumentó con la exposición acumulativa al tabaco ²⁰⁵.

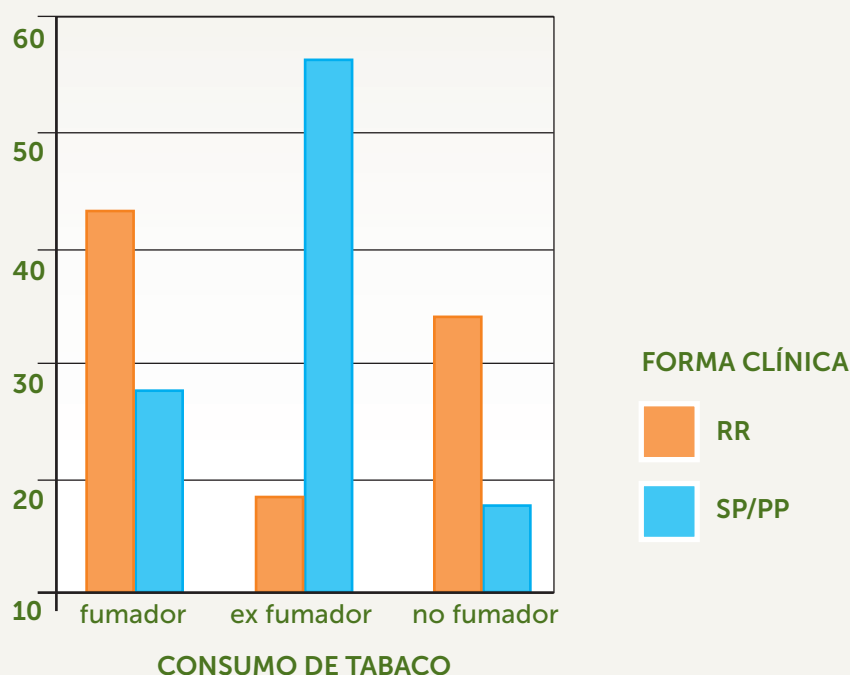
5. DISCUSIÓN

En otro estudio publicado por Hernan MA et al ²⁰⁶, se observó que el tabaco era un factor de riesgo de EM (OR =1,3) en relación a los individuos que no habían fumado nunca. Además, en este mismo estudio, se publicó que la OR para presentar la forma progresiva de la enfermedad era de 3,6 en los pacientes fumadores activos o que habían fumado alguna vez, en relación a los que no han fumado nunca.

En este trabajo de tesis, hay un 83% de casos de EM expuestos al tabaco (fumadores activos y exfumadores) en las formas progresivas, frente a un 65% en la recurrente recidivante (figura 3), coincidiendo estos resultados con los encontrados en el estudio de Hernan MA et al ²⁰⁶.

Todos estos estudios y nuestros propios resultados, sugieren la importancia de insistir en el abandono del tabaco en los pacientes con EM, en donde existe un elevado porcentaje de fumadores a pesar de una alta proporción de pacientes con respecto a los controles que ha abandonado este hábito (figura 8).

Figura 8. Consumo de tabaco en las distintas formas clínicas de la enfermedad: RR (remitente recidivante) y progresivas (SP/PP)



5.2.2 Relación sobre hábitos nutricionales y esclerosis múltiple

La EM es una enfermedad inflamatoria con mecanismos autoinmunes y muchos de los datos epidemiológicos apuntan hacia un importante papel de factores ambientales en su etiología²⁰⁷. En este sentido la dieta es un importante factor de investigación en los estudios epidemiológicos. El interés de los factores dietéticos en relación a la etiología y/o a la evolución²⁰⁸ de la enfermedad han sido extensamente revisados en un trabajo realizado por Ben-Shlomo et al²⁰⁹, que de forma crítica revisa los estudios que implican a las grasas de la dieta en la etiología de la EM. El autor, al no poder llegar a ninguna conclusión, recomienda la realización de más estudios que puedan definir en el futuro el papel de la dieta en la EM. Observamos, por tanto, que el posible papel de la dieta como factor protector o desencadenante de la enfermedad continúa siendo materia de debate.

En este proyecto, en un análisis ajustado para la ingesta energética (tablas 4a-4g), observamos que los pacientes con EM refieren consumir un patrón de alimentación que se puede considerar más “sano” consumiendo significativamente más arroz hervido, potaje de verduras y otras hortalizas, leche y yogures desnatados, aceite de oliva y frutos secos y menos pan blanco, papas sancochadas, embutidos, carne de cabra y cordero, pescado blanco, leche entera, nata y crema de leche, aceite de maíz y sal, respecto a los controles.

Posiblemente este patrón de alimentación “mas sano” en los pacientes, esté relacionado con un cambio en la alimentación experimentado por el paciente tras conocer su enfermedad. En un estudio sobre dieta en EM, dos tercios de los pacientes habían alterado su dieta en el momento del diagnóstico¹⁰⁰. En un posterior apartado de este trabajo discutiremos con mayor profundidad el hábito alimentario dirigido al patrón de consumo objeto de nuestro estudio (dieta mediterránea).

En cuanto a los nutrientes (tabla 10), los pacientes consumen menos energía con respecto a los controles. Esta disminución ocurre por igual en todos los macro-nutrientes. Similares resultados fueron publicados en un estudio realizado en 142 pacientes diagnosticados de EM¹⁰⁰. Sin embargo los resultado en distintos estudios no son homogéneos, así en un estudio prospectivo realizado en Montreal, Canada¹²⁶ sobre factores etiológicos de la EM, la ingesta

5. DISCUSIÓN

energética es significativamente mas alta en casos que en controles y aparece como un factor de riesgo de la enfermedad, con una alta contribución del total de grasas. En otro estudio prospectivo en dos largas cohortes de mujeres¹²⁴, no se encontraron diferencias significativas en el consumo de energía en las pacientes que tenían la enfermedad con respecto a los controles. Otro estudio transversal sobre hábitos alimentarios¹⁰¹, realizado en mujeres diagnosticadas de EM y donde los resultados se comparan con las recomendaciones dietéticas (RDA) tampoco muestra diferencias significativas en el consumo de energía.

Para intentar evitar los sesgos debidos a la infradeclaración que ocurre en individuos con enfermedades crónicas, estandarizamos el consumo por 1000 Kcal. y encontramos que los casos de EM consumían significativamente menos ácidos grasos poliinsaturados, fibra, potasio y vitaminas C, D y E; y más calcio, fósforo, y riboflavina con respecto a los controles. El consumo de vitaminas y ácidos grasos será tratado con más profundidad en próximos apartados de esta tesis.

5.2.3 Relación entre esclerosis múltiple y dieta mediterránea en la población canaria.

a/ Dieta mediterránea en casos y controles

Se utilizó una escala para estimación de la adherencia a la dieta mediterránea modificada de la publicada por Trichopoulos²¹⁰, basada en la recogida de información por medio del cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos. La escala mide nueve grupos de alimentos y se le asigna a cada grupo un valor de 0 a 3, usando los tertiles de consumo de cada grupo. Para los grupos de alimentos considerados beneficiosos (cereales, frutas, verduras y hortalizas, frutos secos, legumbres, pescados y aceite de oliva), se les asigna una puntuación de 1 si están en el tercil 1; de 2 si están en el tercil 2; y de 3 si están en el tercil 3. Para los grupos de alimentos considerados menos sanos (carne y lácteos grasos o enteros) se les asigna una puntuación de 3 si están en el tercil 1; de 2 si están en el tercil 2; y de 1 si están en el tercil 3.

Una vez calculados los tertiles de consumo de los alimentos incluidos en el patrón de dieta mediterránea considerados en este estudio, se realizó el cómputo de la puntuación total en dicha escala. En esta escala los valores se mueven en un rango de 9 a 27 puntos.

5. DISCUSIÓN

Se observó que la adherencia a la dieta mediterránea era mayor en los pacientes con EM que en los controles (18,61 vs 17,86; $p=0,01$). En el modelo crudo de regresión logística, se observó que los sujetos con mayor adherencia a la dieta mediterránea (pertenecientes al tercil 3) presentaban 2 veces más probabilidades de ser casos (con EM) que de ser controles (OR 2,07 de presentar EM entre los sujetos en 3^{er} tercil respecto a 1^{er} tercil de adherencia). Esta asociación se mantuvo significativa incluso cuando se ajustó por el resto de los modelos (ver tabla 12a), de tal manera que los sujetos en 3^{er} tercil de adherencia a dieta mediterránea presentaban una OR de tener EM de 2,52.

Teniendo en cuenta los distintos grupos de alimentos que componen la enfermedad, parece que la mayor adherencia a la dieta mediterránea en los casos se debe fundamentalmente a los frutos secos, que es el único grupo de alimentos que mantiene diferencias con significación tras el ajuste de variables en todos los grupos. El consumo de frutas, verduras y aceite de oliva también fue mayor en los pacientes en relación con los controles, pero la significación no se mantuvo cuando ajustamos el modelo por el resto de los alimentos que componen la dieta mediterránea.

Ya hemos mencionado anteriormente que el patrón de consumo de los pacientes con EM era “más saludable” que el de los controles, por lo que no es de extrañar este resultado. Este es un estudio casos-control, donde el tiempo de evolución medio de los pacientes es de $10,2 \pm 7,9$ años. Como ya han descrito otros autores¹⁰⁰, los sujetos con EM pueden haber cambiado sus hábitos alimenticios subsecuentemente al diagnóstico de su enfermedad. Por otro lado, aunque en las últimas décadas se ha avanzado de forma espectacular en el tratamiento de la EM, no es menos cierto que muchos pacientes perciben que a pesar de las medidas terapéuticas utilizadas, su enfermedad en ocasiones evoluciona desfavorablemente, por lo que la utilización de medidas “alternativas” es frecuente entre estos pacientes¹³⁹. La utilización de dietas especiales y suplementos dietéticos como terapia alternativa en la EM ha sido publicada en numerosos estudios^{212, 212}. Muchos pacientes con EM consideran que los buenos hábitos nutricionales son de vital importancia para mejorar su estado de salud y además la realización de “la dieta” mejora su sensación de control de la enfermedad¹³⁹.

No hemos encontrado estudios donde se relacione directamente la EM con el patrón de consumo de dieta mediterránea. El área mediterránea ha sido descrita como un área de

5. DISCUSIÓN

“prevalencia media” de la EM, excepto en Sicilia donde se ha detectado una alta prevalencia de la enfermedad y Malta con baja prevalencia ¹⁸². Lauer ²¹³ hizo un estudio de tipo ecológico donde valoró el patrón de alimentación en el área mediterránea en relación con la prevalencia de EM, haciendo un diseño de estudio en tres etapas. En primer lugar, se comparó el balance de consumo de alimentos según datos de la Organización de alimentación y agricultura (FAO) de 6 países con riesgo medio de EM (Italia, España, Yugoslavia, Chipre e Israel) y 4 países, también del área mediterránea, con bajo riesgo (Malta, Túnez, Libia y Arabia Saudita). El siguiente paso fue el de comparar los alimentos que habían alcanzado significación, con el riesgo de EM en países de todo el mundo. En la última etapa, se hizo comparando la alimentación entre países del norte y centro de Europa con alto riesgo de EM, y 5 países del área mediterránea del sur de Europa con riesgo medio de EM. Tras completar los tres pasos, fueron 9 los alimentos que se relacionaron significativamente con la prevalencia de EM: proteínas de origen animal, grasas totales, calcio, riboflavina, carnes (total), cerdo, margarina, café y cerveza. Y sólo café, margarina y carnes ahumadas con el gradiente de EM entre Malta (prevalencia del 4/100.000) e Italia (Sicilia) (prevalencia 30-60/100.000 habitantes).

Aunque con diseños diferentes, si observamos algunas coincidencias con nuestros resultados, en donde en relación al consumo de nutrientes, se observó en la comparación cruda entre casos y controles un consumo significativamente mayor de calcio y riboflavina en los pacientes que padecían la enfermedad y también de proteínas y grasas totales, aunque sin diferencias significativas (tabla 10). Sin embargo en relación con los alimentos, nuestros pacientes consumían significativamente menos café y cerveza (tabla 9g); sin diferencias significativas en el consumo de cerdo y margarinas (tabla 9c y 9e).

En distintos estudios casos- control se ha valorado la relación de la dieta con la presencia de EM. En gran parte de estos estudios se le hace recordar al paciente la dieta que llevaba varios años antes del inicio de la enfermedad (10-20 años antes), lo cual nos puede llevar a información errónea con sobreestimación o infraestimación de los resultados, ya que estos dependen de la memoria del paciente. Por otro lado, gran parte de los pacientes han cambiado su dieta desde el inicio de la enfermedad y la dieta que se recuerda está muy influenciada por los hábitos dietéticos actuales ²¹⁴.

Antanovsky et al ²¹⁵ analizaron a un grupo de 241 pacientes israelíes con EM, que en ese

momento representaban un 92% de todos los pacientes de Israel con EM y los compararon con 964 controles. El cuestionario incluyó 43 alimentos y se preguntó por la dieta de 1-2 años antes del comienzo de la enfermedad. La única diferencia encontrada entre pacientes y controles fue la sal añadida, que fue significativamente menor en los pacientes y el consumo de cacao y golosinas que fueron asociados con mayor riesgo de EM. En nuestro estudio en la comparación cruda que los paciente con EM consumían significativamente mas cantidad de sal y golosinas que los controles (tabla 9e y tabla 9f), por el contrario, en el consumo de cacao (chocolate) no hubo diferencias significativas (tabla 9f). En el estudio Israelí no se encontraron diferencias significativas en el consumo de todo tipo de carnes, pescados y productos lácteos, coincidiendo estos datos con nuestros resultados (tabla 12b). Hemos de tener en cuenta, a la hora de valorar las comparaciones que nosotros hemos hecho una valoración de los hábitos dietéticos actuales según se detalla en el apartado de material y métodos, mientras que en el estudio israelí se valoraron los hábitos dietéticos antes del inicio de la enfermedad.

Warren et al²¹⁶ hicieron una comparación entre 100 pacientes consecutivamente hospitalizados con EM y 100 controles hospitalizados con otras enfermedades del sistema nervioso y diferentes enfermedades reumáticas. Utilizaron un registro dietético de una semana, y como ocurrió en nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en el consumo de lácteos y cereales. Además, no encontraron diferencias significativas en el consumo de frutas y verduras. Sin embargo nosotros hemos observado que nuestros pacientes consumían más frutas y más verduras (OR de 1,9 y 2 en el análisis crudo) que los controles. En el estudio de Warren, como en el nuestro se hace un análisis transversal en pacientes donde la enfermedad ya ha evolucionado y los cambios dietéticos resultantes de la enfermedad han podido operar en direcciones difícilmente predecibles, por lo que no podemos hacer, en este caso, una valoración de la dieta como posible factor de riesgo para la enfermedad.

Berr C et al¹²², hicieron un estudio en la zona suroeste francesa como parte de un estudio regional de prevalencia de EM. Estudiaron 91 casos y 91 controles que fueron elegidos teniendo en cuenta edad, sexo y lugar de residencia. Al igual que en nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en el consumo de carnes, leches y derivados y pescados. Y tampoco hubo diferencias significativas en el consumo de frutas y verduras. Las únicas diferencias se encontraron en el consumo de “delicatessen” y bebidas alcohólicas. En

este estudio no se especifican las características clínicas de los casos (forma clínica, tiempo de evolución, escala de discapacidad), ni tampoco relatan como se seleccionaron los controles, por lo que pensamos que es posible que las diferencias encontradas sean debidas al tipo de muestra seleccionada.

En un trabajo realizado por Septic et al ¹²⁵, en una zona montañosa del noroeste de Croacia entre 47 y 92 controles seleccionados teniendo en cuenta sexo, edad, lugar de nacimiento y residencia. Se realizó un cuestionario de frecuencia de consumo con 51 preguntas, haciendo referencia a la dieta desde el nacimiento hasta el inicio de los síntomas de la enfermedad (la media fue 25 años de sus vidas) y el mismo periodo fue utilizado para los controles. Se encontraron diferencias significativas con OR por encima de 20 para leche entera, además de para papas nuevas y un plato típico de la zona, que incluye papas peladas con tocino y carne fresca o ahumada. Por el contrario, en la presente tesis el consumo de lácteos enteros fue menor en los casos que en los controles con diferencias significativas ($p < 0,05$) y en el modelo crudo de regresión logística, así como en el ajustado por edad, sexo e IMC, OR por debajo de 1 (0,53 y 0,49). Las diferencias encontradas para el consumo de lácteos enteros entre el presente trabajo y el de Septic, pueden deberse, al momento en que se consideró el estudio de la dieta en ambos estudios, en el estudio de Septic se valoró la dieta de forma retrospectiva de los primeros 25 años de la vida (hasta antes del inicio de la enfermedad); en esta tesis se valoró la dieta actual teniendo en cuenta los hábitos de consumo del año previo al estudio, cuando los pacientes ya llevaban años de evolución y posiblemente se habían instaurado cambios en la dieta.

En Italia (Ferrara), Tola et al ¹²³ hicieron un estudio casos control con 93 pacientes diagnosticados de EM y 92 controles entre pacientes hospitalizados y 94 de la población general, elegidos teniendo en cuenta edad y sexo. Se hizo un cuestionario de frecuencia de consumo de 42 alimentos haciendo referencia a la dieta de antes y después de los 15 años. Cuando el foco fue la infancia (antes de los 15 años), el pan, la pasta, mantequilla, tocino, "sopa de verduras", carne de caballo, café y té; fueron considerados factores de riesgo, con un riesgo relativo entre 2 y 5. Por encima de los 15 años, un bajo consumo de vino y agua mineral y un consumo alto de huevos fue asociado con riesgo de EM. En nuestro estudio tras ajustar por sexo y edad (resultados no mostrados), el consumo de pasta, mantequilla, tocino, té y agua mineral no fue significativamente diferente al de los controles y el consumo de pan blanco y café

fue significativamente menor con un OR de 0,9 en ambos casos. Estos diferentes resultados posiblemente se relacionen con el momento en que se analiza la dieta, que como ya hemos explicado en nuestro estudio es la dieta actual y en el estudio italiano, el paciente relata la dieta que recuerda antes del inicio de la enfermedad.

En otro estudio casos-control realizado en Rusia ²¹⁷, con 144 pacientes con EM y 150 controles elegidos entre pacientes hospitalizados por enfermedades neurológicas no autoinmunes y entre el personal sanitario, se valoró la dieta con un cuestionario de frecuencia de consumo haciendo referencia a la infancia. Tras un análisis de regresión ajustado por sexo, edad y ocupación (sanitarios o no sanitarios), se encontró que el consumo de carne era un factor de riesgo para padecer la enfermedad, con una OR de 4,5 para los grandes consumidores en relación a los bajos consumidores. El análisis ajustado para el consumo de carne en esta tesis no mostró diferencias significativas de los casos con respecto a los controles. Una vez más, creemos que las diferencias encontradas se deben al momento en el que se hace la valoración de la dieta.

Ghadirian et al ¹²⁶, hicieron un estudio casos control en Montreal, Canadá, en 197 pacientes en el momento que se inició la enfermedad y 202 controles casos que se eligieron de la población general según edad y sexo. Utilizaron un cuestionario de frecuencia de consumo con 164 alimentos. El índice de masa corporal tuvo una asociación inversa con la presencia de la enfermedad con una OR de 0,76. Como ya hemos expuesto en apartados anteriores estos resultados coinciden con los de nuestro estudio donde la OR fue de 0,35 (resultados no presentados). En nuestro estudio la odds ratio en relación a la presencia de enfermedad para calcio (OR=1,93) y riboflavina (OR=3,11) es significativa (resultados no mostrados) y la de fibra y potasio no es significativa; estos resultados no coinciden con los publicados en este estudio canadiense donde se encontró que la fibra dietética, riboflavina, calcio y potasio tenían un efecto protector sobre la presencia de enfermedad.

Zhang et al ¹²⁴, publicaron el único estudio prospectivo que conocemos entre dieta y EM. Se examinó esta asociación en dos largas cohortes de mujeres, "*the nurses health study (NHS)*", en el que se siguieron 92.422 mujeres con 14 años de seguimiento y el "*nurses health study II (NHS II)*", que siguió a 95.389 mujeres durante 4 años. Se documentaron 195 nuevos casos de EM. Las mujeres en cada uno de los estudios completaron bianualmente un cuestionario

de frecuencia de consumo. En el análisis que se hizo con la mezcla de todos los datos obtenidos y ajustado por edad, sexo y consumo de tabaco entre otras, no se observaron diferencias significativas en el consumo por grupos de alimentos de lácteos pobres en grasas y/o ricos en grasa, pescados, carnes rojas, pollo y carnes procesadas. Estos datos coinciden con los resultados de esta tesis en donde tampoco se obtuvieron diferencias significativas en relación a la presencia o no de EM en el consumo por grupos de alimentos, de lácteos ricos en grasa, carnes y pescados. La coincidencia de los resultados hay que interpretarlo con cautela ya que comparamos un estudio prospectivo con un estudio transversal.

b/ Dieta mediterránea en casos: relación con variables clínicas

Cuando valoramos la adherencia a la dieta mediterránea en relación a las distintas variables clínicas de la enfermedad observamos en el análisis ajustado que los pacientes con más recaídas en el año previo al estudio presentaban menor consumo de dieta mediterránea entre algunas categorías, aunque sin diferencias significativas y con una tendencia sin significación estadística (OR de 0,09: 2 brotes vs 1 brote y OR de 0,06: 3 brotes vs 2 brotes) (ver tabla 14a). Se observó mayor tasa de recaídas en los pacientes con menos consumo de legumbres y frutos secos (tablas 14e y 14h). En este sentido estos resultados apuntan hacia que el alto consumo de legumbres y frutos secos podrían ser factores de protección frente a las recaídas en el curso de la EM.

En un estudio realizado por Swank R et al²¹⁸, en 118 pacientes con EM con una dieta baja en grasas (<20g), durante 20 años se observó una disminución significativa en la tasa de recaídas desde el primer año del estudio y en los siguientes 5 años y se mantuvo muy baja en los 14 siguientes. También los bajos consumidores de grasa mostraron menos deterioro neurológico.

La escala de discapacidad (EDSS) se relacionó inversamente con el consumo de cereales en algunas categorías aunque sin significación estadística y sin tendencia significativa. También se observó aumento significativo del consumo de frutas y frutos secos en relación con más puntuación en la escala de discapacidad EDSS. En algunos estudios se ha sugerido la relación entre el consumo de cereales y la EM y se han recomendado dietas sin gluten para el manejo de la enfermedad²¹⁹ sin que existan evidencias de mejora de la enfermedad con

este tipo de dieta. En este sentido, ha de tenerse en cuenta que el deterioro neurológico del paciente se produce a lo largo de muchos años desde el inicio de la enfermedad. Nosotros hemos valorado la dieta en un momento puntual del transcurso de la enfermedad, con lo que no podemos conocer si la dieta ha podido influir, como factor de riesgo o protector, a lo largo de los años, en el deterioro neurológico del paciente.

El patrón de consumo de los pacientes que no estaban en brote en el momento del estudio mostró diferencias significativas con respecto a los que estaban en brote en menor consumo de verduras y hortalizas y mayor consumo de lácteos enteros y aceite de oliva en el modelo ajustado (tablas 14d, 14i y 14j). Con este estudio no podemos determinar si se trata de un hecho casual o si este patrón de consumo tiene alguna relación con la presencia o no de un brote.

5.2.4 Relación entre esclerosis múltiple y consumo de grasas en la población canaria.

b/ Consumo de grasas en casos y controles

El consumo de ácidos grasos poliinsaturados (AGP) fue significativamente menor en los pacientes con EM, no encontramos diferencias significativas en el consumo de grasas totales, ácidos grasos saturados (AGS), ni ácidos grasos monoinsaturados (AGM).

En tres países europeos: Noruega, Dinamarca y Holanda, en el periodo comprendido entre 1935 y 1948, se observó que la disminución del consumo de grasas que había experimentado la población se relacionó estrechamente con la disminución de la incidencia de EM ²²⁰. Este fue uno de los primeros estudios que sugirió que el consumo de grasas puede ser un factor de riesgo para padecer EM. Posteriormente este mismo autor hizo un estudio en 18 condados de Noruega, clasificándolos en área del interior y área de costa. Las áreas del interior con un patrón de consumo de grasas más elevados (productos de granja y lácteos), tenían una prevalencia de EM mas elevada que el área de la costa (consumidores de pescado) ¹¹⁵. En otro estudio ecológico de mortalidad en EM realizado entre 1949-1967, se observó una alta correlación en el rango de 0,8-0,9, con la latitud, bajas temperaturas y consumo per-cápita de leche. Estas tres variables fueron independientemente asociadas con EM en análisis multivariados. El

consumo de pescado y grasa vegetal fue inversamente relacionado con la mortalidad por EM. El mismo autor estudió la situación en 20 países pertenecientes a la organización para la cooperación económica y desarrollo (OECD) y encontró correlación con el consumo de grasas totales, grasa animal, mantequilla y grasa de la carne y una asociación negativa con el consumo de verduras y pescados. Alter et al²²¹, correlacionaron la prevalencia de EM con la alimentación en 22 países utilizando datos de Naciones Unidas. Se excluyeron los países que mostraban una gran intravariabilidad de prevalencia. Se encontró un coeficiente de correlación de 0,7 con grasas totales y calorías de origen animal, mientras que el coeficiente de correlación entre prevalencia de EM y consumo de proteínas y calorías totales fue muy pequeño. Esparza et al¹²¹, confirmaron la correlación global entre mortalidad por EM (1983-1989) con la ingesta per-cápita de AGS y grasas animales restando las grasas procedentes del pescado.

En esta tesis, al aumentar la ratio de ácidos grasos insaturados respecto a saturados (ratio AGI/AGS) disminuía el riesgo de presentar EM. Los sujetos que consumen entre 1,2 y 1,7 veces más AG insaturados respecto a saturados (tertil 2) tienen un riesgo de presentar EM de 0,44. Entre los sujetos con ratio AGI/AGS >1,7 (tertil 3) también hay un menor número de casos de EM (OR 0,65) pero sin alcanzar significación.

El papel de las grasas en la EM tiene particular importancia porque la envoltura de mielina de los nervios está compuesta predominantemente de lípidos. Un balance alterado que afectara a los ácidos grasos esenciales podría afectar la fluidez celular, la mielinización y la síntesis de prostaglandinas y otros compuestos inmunoreguladores²²². También se ha sugerido que las grasas animales pueden inducir la agregación plaquetaria con la consiguiente obstrucción de pequeños vasos, lo cual podría producir placas perivasculares¹¹⁵. Además, deficiencias de AGP han sido encontradas en el cerebro de pacientes con EM¹²⁴.

A diferencia de los estudios referidos anteriormente^{116, 121, 221} en esta tesis no se encontraron diferencias significativas en el consumo de grasas totales.

En este proyecto los resultados están ajustados para un consumo energético de 1000 kcal y esto puede ser una causa de las diferencias encontradas cuando se hace referencia al consumo total de grasas. Además gran parte de los estudios publicados y a los que se ha hecho referencia^{116, 121, 221} son estudios ecológicos y por tanto con un diseño diferente al de este proyecto de tesis.

Pocos estudios casos-control han mostrado una relación entre el consumo de grasas y la prevalencia de EM²²³. En el estudio canadiense¹²⁶, ya citado en este proyecto, sobre factores nutricionales en la etiología de la EM, al contrario de nuestros hallazgos, encontraron una relación positiva significativa entre el consumo de energía y grasas totales y la incidencia de EM, pero no obtuvieron diferencias significativas para el consumo de poliinsaturados. En el estudio canadiense se estudiaron pacientes al inicio de la enfermedad, mientras que en esta tesis los pacientes tenían una media de tiempo de evolución de mas de 10 años, no sabemos como ha podido evolucionar la dieta en todo este tiempo y tampoco los posibles efectos que habrá tenido sobre la aparición de la enfermedad y su evolución.

En otro estudio sobre el riesgo de EM realizado en dos largas cohortes de mujeres¹²⁴, los resultados publicados coinciden con los nuestros, no se observaron diferencias significativas en el consumo de grasas totales, grasas saturadas y grasas monoinsaturadas. El consumo de grasas poliinsaturadas fue menor aunque no significativo.

En general, los hallazgos obtenidos en estudios casos control, que han examinado la ingesta de grasa y de alimentos que contribuyen a esta ingesta en relación al riesgo de EM, son poco consistentes. Numerosos problemas metodológicos han sido publicados en relación a estos estudios casos control²²⁴, lo que se ha de tener en cuenta para la valoración e interpretación de los resultados. La mayoría de estos estudios sugieren que no existe relación con la ingesta de grasa, carne y productos lácteos¹²⁴. En el primero de estos estudios casos control, entre 112 casos y 123 controles elegidos de la población en general, no se encontraron diferencias significativas en el consumo de leche²²⁵. Y contrariamente a lo esperado, el consumo de mantequilla fue menor entre pacientes que entre controles, aunque la diferencia no fue significativa. En el estudio israelí, ya mencionado en el anterior apartado, no se encontraron diferencias significativas entre casos y controles, en la ingesta de productos lácteos, todo tipo de carnes y pescados, huevos y frutos secos²¹⁵. En un estudio polaco, los pacientes con EM tenían menor consumo de grasa y carne comparado con los controles, sin diferencias en el consumo de lácteos²²⁶. En otro estudio francés¹²², al que también hemos hecho alusión en el apartado de dieta mediterránea, el consumo de carne, grasa, leche y derivados y pescado no se relacionó con la prevalencia de EM. Otro estudio italiano¹²³, también aludido anteriormente, relacionó el riesgo de EM con el alto consumo de mantequilla, tocino y carne

de caballo sólo antes de los 15 años y solamente con gran consumo de huevos después de la edad de 15 años.

En resumen, en nuestros resultados, el consumo medio de ácidos grasos poliinsaturados (3,9 a 5,3 g/ 1000 kcal) y la ratio AGI/AGS (1,2 a 1,7), son menores en los paciente con EM, esto apunta a la idea de que el consumo de AGP y una ratio elevada actuarían como factores protectores para la presencia de EM, sin embargo estos resultados muestran la situación de consumo de pacientes evolucionados en la enfermedad y la interpretación en el sentido de factor de riesgo para la enfermedad precisaría de otro tipo de estudios.

b/ Consumo de grasas en casos: relación con variables clínicas

Los pacientes con menor consumo de ácidos grasos poliinsaturados (AGP) presentaron un mayor número de recaídas o de brotes de la enfermedad en el año previo al estudio (tabla 18d). El consumo de grasas totales, AGS, AGM y la relación AGI/AGS no mostró diferencias significativas en relación al número de recaídas en el año previo al estudio (tabla 18a, tabla 18b, tabla 18c y tabla 18e).

En el estudio de Swank^{208, 227} iniciado en el año 1949 y tras más de 20 años de seguimiento se observó que los pacientes que consumían menos de 20 g de grasas totales (de las cuales 15gramos eran saturadas), frente a los que consumían más de 20 gramos, presentaron una menor tasa de recaídas en los primeros 5 años, tasa que se mantuvo más baja a lo largo de todos los años de seguimiento. Además, el deterioro neurológico de los pacientes que consumían menos grasa fue más lento frente a los que consumían más. Estos efectos fueron mas notables en los pacientes que iniciaron el tratamiento bajo en grasas en fases precoces de la enfermedad; en aquellos que iniciaron el tratamiento mas tarde, el curso fue mas suave y con menos recaídas, pero peor en relación a los que iniciaron el tratamiento de forma precoz.

En esta tesis no se encontraron diferencias significativas para el consumo total de grasas o cualquiera de sus componentes en relación al grado de severidad de la enfermedad (EDSS). Estos resultados expresan el patrón de consumo actual de grasas y no se puede evaluar cómo ha sido la evolución del patrón de consumo en los años de evolución de la enfermedad

en que se ha ido produciendo el deterioro neurológico.

Basándose en los resultados de estudios epidemiológicos y bioquímicos se han realizado distintos estudios de intervención utilizando AGP de la serie omega 6 y omega 3. El primer estudio controlado doble ciego fue realizado por Millar et al ¹³³. Fueron valorados 75 pacientes, 36 recibieron diariamente tratamiento con 17,2 g de ácido linoleico y 39 recibieron una dosis diaria de 7,6 g de ácido oleico. Al final de los dos años de seguimiento, el grupo tratado con ácido linoleico presentó menor número de recaídas y éstas fueron menos severas y de menos duración que en el grupo control. Entre los dos grupos no hubo diferencias significativas en la progresión de la enfermedad. Otro estudio de intervención controlado doble ciego fue realizado para comprobar el efecto de la suplementación dietética con linoleico en pacientes con la forma crónica progresiva de la enfermedad ¹³². Los 116 pacientes que participaron en el estudio fueron distribuidos en cuatro grupos de tratamiento. Dos grupos recibieron ácido linoleico, uno con dosis de 2,92 g/día y otro con dosis de 23 g/día y otros dos grupos recibieron ácido oleico (dosis de 4 g/día en un grupo y en el otro 16g/día). No hubo diferencias significativas entre los distintos grupos al final de los dos años que duró el estudio, ni en el curso de deterioro de la enfermedad ni en el número de recaídas; sin embargo, las recaídas fueron menos severas y mas cortas en el grupo de pacientes que recibió las dosis altas de linoleico en relación con los controles, pero no en los que recibieron las dosis mas bajas de linoleico. En un tercer estudio realizado por Patty et al ¹³⁴, utilizando las mismas dosis de linoleico y oleico en el grupo de tratamiento y en el grupo control que en el estudio anterior, se valoraron 76 pacientes en un grupo mezclado con la forma remitente recidivante y la forma progresiva de la enfermedad. No se encontraron beneficios en relación al curso neurológico de la enfermedad, el número de recaídas o la severidad de las mismas. Se realizó un metanálisis con los tres estudios mencionados previamente ¹³⁵. Se incluyeron en este nuevo análisis sólo los pacientes con la forma remitente recidivante de la enfermedad, resultando 172 pacientes que se siguieron por al menos 24 meses, 87 habían recibido tratamiento y 85 actuaron como placebo. Los grupos además, fueron divididos según la escala de Kurtzke ⁸ en aquellos con enfermedad severa (score>2) y enfermedad leve (score<2) y también en relación al tiempo de evolución de la enfermedad (<5 años; 6-10 años y >10 años). Los resultados indicaron que la suplementación con ácido linoleico produce un efecto beneficioso en el curso de la enfermedad y una disminución en el número y la severidad de las recaídas en aquellos pacientes con

mínima discapacidad o ninguna y en los que tienen un corto periodo de evolución.

Otros estudios de intervención han valorado la efectividad de los ácidos grasos omega 3 en relación a la EM. Se analizaron 312 pacientes con la forma remitente recidivante y se completó el estudio durante 2 años¹³⁶. Al grupo control formado por 155 pacientes se les dieron 1,71 g de ácido eicosapentaenoico (EPA) y 1,14 g de ácido docosohexaenoico (DHA) en forma de cápsulas; el grupo control con 157 pacientes recibieron 20 cápsulas con aceite de oliva (72% de ácido oleico por cápsula). Al inicio del estudio todos los pacientes (casos y control) recibieron consejo dietético para evitar la ingesta de grasas saturadas y aumentar el consumo de grasas poliinsaturadas de la serie omega-6. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre casos y control en la evolución de la enfermedad, el número de recaídas y la severidad de las mismas. Otro estudio doble ciego, casos control, fue realizado durante 12 meses en 31 pacientes con la forma remitente recidivante, un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 6,9 años en los casos y 4,6 en los controles y un score medio de 1,9 en los casos y 2 en los controles (EDSS)²²⁸. Se utilizó como tratamiento una dieta baja en grasas (15% de grasas) suplementada con cápsulas de aceite de pescado (1,98g de EPA y 1,32g de DHA por día); en el grupo control a los pacientes se les suministró la dieta recomendada por la "Asociación Americana del Corazón (AHA) en su primer paso que tiene un contenido menor o igual al 30% de grasa. Los resultados mostraron diferencias significativas en la percepción de la salud mental y física de los pacientes a los seis meses, pero no a los doce meses del estudio. El número de recaídas disminuyó en ambos grupos cuando se comparaba a las que tenían en el año previo al estudio.

En una Revisión Cochrane¹⁶⁰, realizada recientemente sobre la intervención dietética en la EM, se concluye diciendo que con los resultados actuales no existe evidencia suficiente para decir que la suplementación con AGP tenga algún efecto beneficioso en el curso neurológico de la enfermedad y/o el riesgo de recaídas, en al menos dos años de seguimiento.

En resumen, en la presente tesis el consumo de AGP (>4,5g/1000kcal) fue menor que el señalado en los estudios anteriores^{133, 134, 135, 136, 136}. En nuestra muestra había pacientes con el curso clínico remitente recidivante (80,6% RR vs 19,4% con formas progresivas de la enfermedad), era por tanto un grupo mixto de pacientes. No hubo diferencias significativas en ninguna de las categorías del consumo de grasas según el tiempo de evolución de los pacientes, el grado

de severidad de la enfermedad (EDSS) o según la forma clínica que presentaran (tablas 15a-e). Nuestros pacientes con EM presentaban mayor grado de discapacidad y un tiempo más prolongado de evolución de la enfermedad en relación a los estudios antes descritos¹³⁵. Todas estas variables, junto con la edad, el sexo, el IMC y el consumo de tabaco se tuvieron en cuenta para ajustar el modelo y los resultados de esta tesis muestran que los pacientes con EM consumen menos AGP y tienen una relación AGI/AGS mas baja que en los controles. Por otra parte, la tasa de recaídas en los pacientes que consumen menos AGP es mayor

5.2.5 Relación entre esclerosis múltiple y consumo de vitaminas en la población canaria.

a/ Consumo de vitaminas en casos y controles

En el análisis crudo se observó un consumo significativamente menor de vitamina E en casos respecto a controles (tabla 19). Pero en el modelo de regresión ajustado los pacientes con EM mostraron consumo significativamente menor en las tres vitaminas, con significación estadística para la vitamina A y C en el tercil 2 de consumo. Este menor consumo de vitaminas A y C en los pacientes con EM, apuntan hacia un papel protector de las vitaminas (tabla 21).

En un estudio prospectivo realizado por Zhang et al¹⁵⁷, en dos largas cohortes de mujeres, se examinó la asociación entre la ingesta de carotenoides, vitamina C y vitamina E y el riesgo de EM en mujeres. Se hizo un seguimiento de 12 años a 81.638 mujeres entre 38 y 63 años y a 95.056 mujeres entre 27 y 44 años durante 6 años. Cada 2 años estas mujeres completaron un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo y se documentaron 214 casos de EM. Tras ajustar los resultados por edad, lugar de nacimiento, consumo de tabaco y el total de energía, los autores no encontraron asociación entre el consumo de frutas y verduras y el riesgo de EM. El uso de vitamina C y vitamina E, así como los suplementos multivitamínicos tampoco se relacionaron con la presencia de EM.

En el estudio de Zhang se utiliza un diseño prospectivo, con un seguimiento a largo plazo, y los resultados reflejan la ingesta de todo este periodo. En los resultados obtenidos para la dieta al inicio, la media acumulada en el seguimiento y la dieta mas reciente del pacientes,

no se observaron diferencias significativas entre casos y controles.

En la presente tesis se estudian individuos con EM de larga evolución (media por encima de 10 años) y se hace referencia a la dieta reciente del paciente, por lo que se trata de estudios con diseños diferentes y los resultados son difíciles de comparar.

En el estudio canadiense casos-control¹²⁶, se observó en el grupo de las mujeres, una asociación inversa significativa entre la ingesta de vitamina C y jugos de fruta y la presencia de enfermedad. El consumo de vitamina E, carotenoides, frutas y vegetales, por el contrario, no se relacionó con la EM.

Los resultados de otros estudios casos-control^{122, 215, 217}, ya detallados en otro capítulo de este trabajo, que han examinado la ingesta de frutas y vegetales y otros alimentos que contribuyen a la ingesta dietética de vitamina A, C y E, no han mostrado ninguna relación con la EM. En todos estos estudios se han valorado pacientes con EM de larga evolución, a los que se les ha preguntado por la dieta del inicio de la enfermedad o la dieta de la infancia o adolescencia, y los resultados van a depender, en gran medida de la memoria individual de cada sujeto. Además habría que tener en cuenta, que el recuerdo de la dieta del pasado, posiblemente esté muy influenciada por la dieta actual. Es por esto que los resultados pueden estar muy limitados por estos aspectos y se interpretarán con cautela.

b/ Consumo de vitaminas en casos: relación con variables clínicas

En esta tesis, los pacientes con más recaídas en el año previo al estudio tenían un consumo significativamente menor de vitamina A. Estos datos fueron obtenidos tras ajustar por las distintas variables de confusión (edad, sexo, IMC y consumo de tabaco). Estos datos sugieren que la vitamina A podría ser un factor protector en la tasa de recaídas de la enfermedad.

No se ha encontrado ningún estudio que valore la relación entre la evolución de la EM y el consumo de vitaminas antioxidantes.

Es muy importante, en relación a los resultados obtenidos en este trabajo, tener en cuenta que todas estas asociaciones por las características de nuestro estudio pueden deberse al azar. El nuestro es un estudio exploratorio que intente establecer hipótesis de trabajo e investigación.

6. Conclusiones

- 01. Los sujetos con EM de este estudio refieren tener unos hábitos alimentarios más saludables que los de los controles. Estos hábitos saludables están caracterizados por una mayor adherencia a la dieta mediterránea, sobre todo por un mayor consumo de frutos secos.
- 02. Los hábitos de vida en los sujetos con EM del estudio difieren en relación a los de los controles:
 - a) Hay mas casos que controles con IMC menor de 20
 - b) Los pacientes fuman mas que los controles
 - c) Los sujetos con EM son mas sedentarios
- 03. Algunos de los hábitos alimentarios de los sujetos con EM han mostrado asociación con parámetros clínicos de la enfermedad. Así:
 - a) Los pacientes que estaban EN BROTE en el momento del estudio referían mayor consumo de verduras y hortalizas y menor consumo de lácteos enteros, respecto a los pacientes sin brote. Sin embargo, referían menor consumo de aceite de oliva.
 - b) Los pacientes que tenían más RECAÍDAS en el año previo referían consumir menos legumbres y menos frutos secos, respecto a los pacientes sin recaídas.
 - c) Los pacientes con MAYOR DISCAPACIDAD referían consumir más legumbres, respecto a los pacientes con menos discapacidad.

6. CONCLUSIONES

o4. El consumo de ácidos grasos (AG) ha mostrado asociación con la EM.

a) Respecto a los ACIDOS GRASOS POLIINSATURADOS:

- i_** Los sujetos con EM refieren menor consumo de AG poliinsaturados, respecto a los controles sanos.
- ii_** Los casos con peor evolución clínica (mayor nº de brotes en el año previo) refieren menor consumo de AG poliinsaturados respecto a los pacientes con menor nº de brotes.
- iii_** Sin embargo, cuando los sujetos están EN BROTE, refieren consumir más AG poliinsaturados.

b) Respecto a la relación entre AG INSATURADOS y SATURADOS:

- i_** Los sujetos con EM refieren una ratio más desfavorable (menor ratio AGI/AGS), comparado con los controles sanos.

o5. El consumo de vitaminas antioxidantes ha mostrado asociación con la EM.

- a)** Los sujetos con EM refieren menores consumos de vitaminas A y C, respecto a los controles sanos.
- b)** Los pacientes con la forma clínica de EM más DESFAVORABLE (forma progresiva) y con más RECAÍDAS en el año previo, referían menor consumo de vitamina A

Son necesarios más estudios de tipo prospectivo que permitan confirmar los hallazgos de este trabajo, y profundizar en el papel de la alimentación en la etiopatogenia y evolución de la EM y que posibiliten diseñar protocolos de intervención nutricional.

Tabla 13a. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y la adherencia a la dieta mediterránea. (N=100)

VARIABLES	IC 95%			
	OR ¹	INF	SUP	P
SEXO				
Hombre				
Mujer	1,21	0,42	3,47	NS
EDAD (AÑOS)				
<30				
30-54	0,59	0,10	3,31	
55 o +	1,09	0,12	9,49	NS
IMC (KG/M2)				
<20				
20-24,9	1,33	0,33	5,42	
25-29,9	0,92	0,18	4,70	
>30	0,52	0,07	3,60	NS
ESTADO CIVIL				
Soltero				
Casado/pareja	0,79	0,21	2,87	
Otros	2,86	0,15	53,25	NS
ACTIVIDAD FISICA				
Sedentario				
Ligera	0,33	0,69	1,59	
Moderada/vigorosa	0,91	0,09	8,87	NS
CONSUMO DE TABACO				
Fumador				
Ex fumador	1,69	0,48	5,95	
No fumador	2,59	0,76	8,82	NS
NIVEL DE ESTUDIOS				
Primarios o inferiores				
Secundarios	0,95	0,32	2,82	
Universitarios	0,94	0,23	3,84	NS
SITUACIÓN LABORAL				
SS/PP				
Trabaja	1,13	0,28	4,56	
Parado	0,21	0,04	1,08	
Incapacitado	0,84	0,20	3,54	NS
DIETA ACONSEJADA				
Si				
No	2,10	0,66	6,71	NS

1 Ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal, estado civil, actividad física en el tiempo libre, nivel de estudios, situación laboral y realización de dieta en el último año

Tabla 13b. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de cereales por encima del percentil 50 (mediana=66,1 g/1000 kcal) n=100

VARIABLES	IC 95%			
	OR ¹	INF	SUP	P
SEXO				
Hombre				
Mujer	0,77	0,26	2,28	NS
EDAD (AÑOS)				
<30				
30-54	0,76	0,13	4,35	
55 o +	0,82	0,08	7,69	NS
IMC (KG/M2)				
<20				
20-24,9	2,68	0,62	11,53	
25-29,9	0,82	0,14	4,65	
>30	1,90	0,25	13,97	NS
ESTADO CIVIL				
Soltero				
Casado/pareja	0,52	0,12	2,13	
Otros	2,26	0,13	37,26	NS
ACTIVIDAD FÍSICA				
Sedentario				
Ligera	0,88	0,18	4,31	
Moderada/vigorosa	0,52	0,04	5,65	NS
CONSUMO DE TABACO				
Fumador				
Ex fumador	1,31	0,32	5,38	
No fumador	3,05	0,90	10,33	NS
NIVEL DE ESTUDIOS				
Primarios o inferiores				
Secundarios	0,84	0,27	2,64	
Universitarios	0,41	0,09	1,79	NS
SITUACIÓN LABORAL				
SS/PP				
Trabaja	0,77	0,19	3,05	
Parado	1,22	0,23	6,40	
Incapacitado	0,17	0,02	1,11	NS
DIETA ACONSEJADA				
Si				
No	0,95	0,28	3,17	NS

1 Ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal, estado civil, actividad física en el tiempo libre, nivel de estudios, situación laboral y realización de dieta en el último año

Tabla 13c. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de frutas por encima del percentil 50 (mediana=168,5 g/1000 kcal) n=100

VARIABLES	IC 95%			
	OR ¹	INF	SUP	P
SEXO				
Hombre				
Mujer	1,62	0,54	4,80	NS
EDAD (AÑOS)				
<30				
30-54	0,58	0,10	3,30	
55 o +	0,75	0,09	6,23	NS
IMC (KG/M2)				
<20				
20-24,9	0,28	0,06	1,21	
25-29,9	0,44	0,08	2,41	
>30	1,73	0,20	14,51	NS
ESTADO CIVIL				
Soltero				
Casado/pareja	0,95	0,25	3,59	
Otros	0,42	0,01	11,88	NS
ACTIVIDAD FÍSICA				
Sedentario				
Ligera	1,19	0,21	6,49	
Moderada/vigorosa				NS
CONSUMO DE TABACO				
Fumador				
Ex fumador	2,91	0,77	11,00	
No fumador	1,25	0,36	4,30	NS
NIVEL DE ESTUDIOS				
Primarios o inferiores				
Secundarios	1,44	0,45	4,54	
Universitarios	4,77	0,98	23,11	NS
SITUACIÓN LABORAL				
SS/PP				
Trabaja	0,28	0,06	1,37	
Parado	0,70	0,13	3,70	
Incapacitado	0,67	0,14	3,07	NS
DIETA ACONSEJADA				
Si				
No	1,96	0,58	6,56	NS

1 Ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal, estado civil, actividad física en el tiempo libre, nivel de estudios, situación laboral y realización de dieta en el último año

Tabla 13d. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de verduras y hortalizas por encima del percentil 50 (mediana=124,9 g/1000 kcal) n=100

VARIABLES	IC 95%			
	OR ¹	INF	SUP	P
SEXO				
Hombre				
Mujer	1,17	0,41	3,30	NS
EDAD (AÑOS)				
<30				
30-54	1,33	0,24	7,15	
55 o +	10,12	0,71	143,50	NS
IMC (KG/M2)				
<20				
20-24,9	0,35	0,09	1,43	
25-29,9	0,56	0,11	2,85	
>30	0,56	0,08	4,01	NS
ESTADO CIVIL				
Soltero				
Casado/pareja	1,31	0,34	5,04	
Otros	0,22	0,01	4,75	NS
ACTIVIDAD FÍSICA				
Sedentario				
Ligera	1,99	0,43	9,22	
Moderada/vigorosa	4,72	0,32	68,60	NS
CONSUMO DE TABACO				
Fumador				
Ex fumador	2,41	0,65	8,87	
No fumador	1,26	0,40	3,99	NS
NIVEL DE ESTUDIOS				
Primarios o inferiores				
Secundarios	1,11	0,38	3,27	
Universitarios	1,16	0,29	4,60	NS
SITUACIÓN LABORAL				
SS/PP				
Trabaja	1,64	0,40	6,58	
Parado	1,29	0,24	6,67	
Incapacitado	1,02	0,21	4,88	NS
DIETA ACONSEJADA				
Si				
No	0,76	0,24	2,40	NS

1 Ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal, estado civil, actividad física en el tiempo libre, nivel de estudios, situación laboral y realización de dieta en el último año

Tabla 13e. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de pescado por encima del percentil 50 (mediana= 21,4 g/1000 kcal) n=100

VARIABLES	IC 95%				
	N	OR ¹	INF	SUP	P
SEXO					
Hombre	31				
Mujer	56	1,30	0,43	3,93	NS
EDAD (AÑOS)					
<30	14				
30-54	63	0,81	0,14	4,69	
55 o +	10	2,24	0,24	20,75	NS
IMC (KG/M2)					
<20	11				
20-24,9	37	2,77	0,64	12,03	
25-29,9	28	2,32	0,40	13,30	
>30	11	7,68	0,83	71,15	NS
ESTADO CIVIL					
Soltero	37				
Casado/pareja	47	0,81	0,21	3,14	
Otros	3	0,00	0,00		NS
ACTIVIDAD FÍSICA					
Sedentario	70				
Ligera	12	1,91	0,36	10,08	
Moderada/vigorosa	5	1,64	0,15	17,16	NS
CONSUMO DE TABACO					
Fumador	37				
Ex fumador	21	0,54	0,14	2,03	
No fumador	29	0,56	0,17	1,84	NS
NIVEL DE ESTUDIOS					
Primarios o inferiores	32				
Secundarios	38	0,80	0,26	2,46	
Universitarios	17	1,82	0,42	7,78	NS
SITUACIÓN LABORAL					
SS/PP	32				
Trabaja	24	0,24	0,05	1,08	
Parado	14	0,34	0,06	1,89	
Incapacitado	17	0,41	0,09	1,80	NS
DIETA ACONSEJADA					
Si	14				
No	73	0,91	0,28	2,93	NS

1 Ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal, estado civil, actividad física en el tiempo libre, nivel de estudios, situación laboral y realización de dieta en el último año

Tabla 13f. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de carnes rojas por encima del percentil 50 (mediana= 26,4 g/1000 kcal) n=100

VARIABLES	IC 95%			
	OR ¹	INF	SUP	P
SEXO				
Hombre				
Mujer	1,26	0,43	3,64	NS
EDAD (AÑOS)				
<30				
30-54	3,52	0,59	20,99	
55 o +	1,00	0,10	9,73	NS
IMC (KG/M2)				
<20				
20-24,9	1,24	0,29	5,19	
25-29,9	2,28	0,41	12,49	
>30	1,55	0,22	11,01	NS
ESTADO CIVIL				
Soltero				
Casado/pareja	0,15	0,03	0,64	0,01
Otros	0,14	0,00	2,53	
ACTIVIDAD FÍSICA				
Sedentario				
Ligera	1,25	0,24	6,36	
Moderada/vigorosa	0,40	0,03	4,50	NS
CONSUMO DE TABACO				
Fumador				
Ex fumador	0,60	0,16	2,15	
No fumador	0,25	0,07	0,86	0,02
NIVEL DE ESTUDIOS				
Primarios o inferiores				
Secundarios	0,90	0,30	2,74	
Universitarios	1,38	0,34	5,58	NS
SITUACIÓN LABORAL				
SS/PP				
Trabaja	1,01	0,24	4,13	
Parado	0,79	0,15	4,22	
Incapacitado	1,15	0,25	5,33	NS
DIETA ACONSEJADA				
Si				
No	1,27	0,39	4,17	NS

1 Ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal, estado civil, actividad física en el tiempo libre, nivel de estudios, situación laboral y realización de dieta en el último año

Tabla 13g. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de aceite de oliva por encima del percentil 50 (mediana= 4,7 g/1000 kcal) n=100

VARIABLES	IC 95%			
	OR ¹	INF	SUP	P
SEXO				
Hombre				
Mujer	1,19	0,40	3,56	NS
EDAD (AÑOS)				
<30				
30-54	2,83	0,46	17,38	
55 o +	20,42	0,95	438,77	NS
IMC (KG/M2)				
<20				
20-24,9	0,36	0,08	1,58	
25-29,9	0,12	0,02	0,78	0,02
>30	0,60	0,07	5,01	
ESTADO CIVIL				
Soltero				
Casado/pareja	2,28	0,56	9,16	
Otros	0,66	0,05	8,28	NS
ACTIVIDAD FÍSICA				
Sedentario				
Ligera	0,35	0,07	1,74	
Moderada/vigorosa	0,38	0,03	4,32	NS
CONSUMO DE TABACO				
Fumador				
Ex fumador	2,67	0,58	12,25	
No fumador	1,93	0,56	6,64	NS
NIVEL DE ESTUDIOS				
Primarios o inferiores				
Secundarios	1,31	0,41	4,16	
Universitarios	5,36	0,96	29,67	NS
SITUACIÓN LABORAL				
SS/PP				
Trabaja	0,29	0,06	1,34	
Parado	0,55	0,10	3,06	
Incapacitado	0,34	0,05	2,10	NS
DIETA ACONSEJADA				
Si				
No	1,31	0,39	4,35	NS

1 Ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal, estado civil, actividad física en el tiempo libre, nivel de estudios, situación laboral y realización de dieta en el último año

Tabla 13h. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de legumbres por encima del percentil 50 (mediana=7,5 g/1000 kcal) n=100

VARIABLES	IC 95%			
	OR ¹	INF	SUP	P
SEXO				
Hombre				
Mujer	2,32	0,82	6,57	NS
EDAD (AÑOS)				
<30				
30-54	0,98	0,17	5,36	
55 o +	1,60	0,20	12,64	NS
IMC (KG/M2)				
<20				
20-24,9	0,53	0,13	2,09	
25-29,9	0,32	0,06	1,61	
>30	0,22	0,03	1,49	NS
ESTADO CIVIL				
Soltero				
Casado/pareja	1,40	0,37	5,29	
Otros	5,64	0,21	150,20	NS
ACTIVIDAD FÍSICA				
Sedentario				
Ligera	4,22	0,86	20,67	
Moderada/vigorosa	1,10	0,10	11,26	NS
CONSUMO DE TABACO				
Fumador				
Ex fumador	1,69	0,49	5,83	
No fumador	0,68	0,20	2,29	NS
NIVEL DE ESTUDIOS				
Primarios o inferiores				
Secundarios	0,32	0,10	0,97	0,04
Universitarios	0,53	0,14	2,05	
SITUACIÓN LABORAL				
SS/PP				
Trabaja	1,16	0,29	4,59	
Parado	1,33	0,25	6,93	
Incapacitado	11,30	0,31	5,47	NS
DIETA ACONSEJADA				
Si				
No	1,00	0,32	3,13	NS

1 Ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal, estado civil, actividad física en el tiempo libre, nivel de estudios, situación laboral y realización de dieta en el último año

Tabla 13i. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de frutos secos por encima del percentil 50 (mediana= 0,7 g/1000 kcal) n=100

VARIABLES	IC 95%			
	OR ¹	INF	SUP	P
SEXO				
Hombre				
Mujer	0,35	0,10	1,18	NS
EDAD (AÑOS)				
<30				
30-54	0,17	0,02	1,12	
55 o +	0,06	0,00	0,73	0,02
IMC (KG/M2)				
<20				
20-24,9	1,11	0,26	4,75	
25-29,9	1,38	0,25	7,63	
>30	0,21	0,02	1,63	NS
ESTADO CIVIL				
Soltero				
Casado/pareja	2,48	0,60	2,13	
Otros	8,66	0,31	238,81	NS
ACTIVIDAD FÍSICA				
Sedentario				
Ligera	0,57	0,10	3,27	
Moderada/vigorosa	8,62	0,35	209,21	NS
CONSUMO DE TABACO				
Fumador				
Ex fumador	1,21	0,30	4,87	
No fumador	3,09	0,78	12,13	NS
NIVEL DE ESTUDIOS				
Primarios o inferiores				
Secundarios	1,11	0,34	3,63	
Universitarios	3,54	0,65	19,28	NS
SITUACIÓN LABORAL				
SS/PP				
Trabaja	3,69	0,73	18,44	
Parado	0,63	0,11	3,42	
Incapacitado	3,24	0,68	15,45	NS
DIETA ACONSEJADA				
Si				
No	2,74	0,81	9,32	NS

1 Ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal, estado civil, actividad física en el tiempo libre, nivel de estudios, situación laboral y realización de dieta en el último año

Tabla 13j. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de lácteos enteros por encima del percentil 50 (mediana= 103,1g/1000 kcal) n=100

VARIABLES	IC 95%			
	OR ¹	INF	SUP	P
SEXO				
Hombre				
Mujer	1,09	0,37	3,22	NS
EDAD (AÑOS)				
<30				
30-54	1,05	0,18	6,16	
55 o +	0,64	0,06	6,09	NS
IMC (KG/M2)				
<20				
20-24,9	0,55	0,14	2,16	
25-29,9	0,30	0,05	1,56	
>30	0,08	0,00	0,70	0,02
ESTADO CIVIL				
Soltero				
Casado/pareja	2,36	0,60	9,28	
Otros	5,42	0,20	143,10	NS
ACTIVIDAD FÍSICA				
Sedentario				
Ligera	1,25	0,24	6,47	
Moderada/vigorosa	3,78	0,40	35,24	NS
CONSUMO DE TABACO				
Fumador				
Ex fumador	0,49	0,13	1,81	
No fumador	0,94	0,29	3,01	NS
NIVEL DE ESTUDIOS				
Primarios o inferiores				
Secundarios	0,96	0,32	2,85	
Universitarios	0,95	0,23	3,88	NS
SITUACIÓN LABORAL				
SS/PP				
Trabaja	0,78	0,19	3,25	
Parado	1,15	0,21	6,28	
Incapacitado	1,86	0,42	8,12	NS
DIETA ACONSEJADA				
Si				
No	0,98	0,31	3,03	NS

1 Ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal, estado civil, actividad física en el tiempo libre, nivel de estudios, situación laboral y realización de dieta en el último año

Tabla 17a. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de grasas totales por encima del percentil 50 (mediana= 36,4 g/1000 kcal) n=100

VARIABLES	IC 95%			
	OR ¹	INF	SUP	P
SEXO				
Hombre				
Mujer	0,94	0,31	2,81	NS
EDAD (AÑOS)				
<30				
30-54	1,67	0,33	8,28	
55 o +	3,02	0,39	23,14	NS
IMC (KG/M2)				
<20				
20-24,9	0,91	0,24	3,40	
25-29,9	0,45	0,91	2,28	
>30	1,67	0,26	10,37	NS
ESTADO CIVIL				
Soltero				
Casado/pareja	0,89	0,24	3,22	
Otros	0,10	0,00	1,78	NS
ACTIVIDAD FÍSICA				
Sedentario				
Ligera	0,91	0,20	4,20	
Moderada/vigorosa	0,14	0,00	2,15	NS
CONSUMO DE TABACO				
Fumador				
Ex fumador	1,29	0,36	4,55	
No fumador	0,42	0,13	1,34	NS
NIVEL DE ESTUDIOS				
Primarios o inferiores				
Secundarios	1,84	0,63	5,37	
Universitarios	0,89	0,23	3,47	NS
SITUACIÓN LABORAL				
SS/PP				
Trabaja	0,66	0,16	2,66	
Parado	1,26	0,26	6,05	
Incapacitado	0,36	0,08	1,58	NS
DIETA ACONSEJADA				
Si				
No	1,08	0,35	3,28	NS

1 Ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal, estado civil, actividad física en el tiempo libre, nivel de estudios, situación laboral y realización de dieta en el último año

Tabla 17c. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de ácidos grasos monoinsaturados por encima del percentil 50 (mediana= 14,0 g/1000 kcal) n=100

VARIABLES	IC 95%			
	OR ¹	INF	SUP	P
SEXO				
Hombre				
Mujer	0,74	0,22	2,44	NS
EDAD (AÑOS)				
<30				
30-54	2,01	0,31	12,77	
55 o +	1,31	0,14	12,45	NS
IMC (KG/M2)				
<20				
20-24,9	1,17	0,21	6,51	
25-29,9	0,54	0,08	3,50	
>30	2,08	0,24	17,56	NS
ESTADO CIVIL				
Soltero				
Casado/pareja	1,61	0,41	6,31	
Otros	0,63	0,03	11,76	NS
ACTIVIDAD FÍSICA				
Sedentario				
Ligera	1,67	0,34	8,09	
Moderada/vigorosa	0,00	0,00		NS
CONSUMO DE TABACO				
Fumador				
Ex fumador	8,48	1,78	40,28	0,00
No fumador	1,97	0,55	7,04	
NIVEL DE ESTUDIOS				
Primarios o inferiores				
Secundarios	0,89	0,26	3,06	
Universitarios	1,89	0,43	8,27	NS
SITUACIÓN LABORAL				
SS/PP				
Trabaja	0,86	0,19	3,83	
Parado	1,60	0,30	8,42	
Incapacitado	0,44	0,08	2,38	NS
DIETA ACONSEJADA				
Si				
No	4,12	0,87	19,35	NS

1 Ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal, estado civil, actividad física en el tiempo libre, nivel de estudios, situación laboral y realización de dieta en el último año

Tabla 17d. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de ácidos grasos poliinsaturados por encima del percentil 50 (mediana= 4,5 g/1000 kcal) n=100

VARIABLES	IC 95%			
	OR ¹	INF	SUP	P
SEXO				
Hombre				
Mujer	0,81	0,25	2,62	NS
EDAD (AÑOS)				
<30				
30-54	0,66	0,12	3,48	
55 o +	0,21	0,02	1,82	NS
IMC (KG/M2)				
<20				
20-24,9	0,49	0,11	2,08	
25-29,9	0,70	0,12	4,07	
>30	0,46	0,06	3,43	NS
ESTADO CIVIL				
Soltero				
Casado/pareja	1,15	0,28	4,60	
Otros	0,67	0,04	9,87	NS
ACTIVIDAD FÍSICA				
Sedentario				
Ligera	2,97	0,59	14,94	
Moderada/vigorosa	1,15	0,14	9,28	NS
CONSUMO DE TABACO				
Fumador				
Ex fumador	5,06	1,29	19,73	0,02
No fumador	4,66	1,40	15,46	0,01
NIVEL DE ESTUDIOS				
Primarios o inferiores				
Secundarios	0,57	0,19	1,70	
Universitarios	1,51	0,39	5,90	NS
SITUACIÓN LABORAL				
SS/PP				
Trabaja	0,75	0,18	3,08	
Parado	2,85	0,52	15,53	
Incapacitado	0,71	0,15	3,29	NS
DIETA ACONSEJADA				
Si				
No	0,73	0,22	2,34	NS

1 Ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal, estado civil, actividad física en el tiempo libre, nivel de estudios, situación laboral y realización de dieta en el último año

Tabla 17e. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de la ratios ácidos grasos insaturados/ácidos grasos saturados por encima del percentil 50 (mediana= 1,41 g/1000 kcal) n=100

VARIABLES	IC 95%			
	OR ¹	INF	SUP	P
SEXO				
Hombre				
Mujer	0,47	0,14	1,55	NS
EDAD (AÑOS)				
<30				
30-54	0,97	1,97	4,81	
55 o +	0,50	0,06	3,80	NS
IMC (KG/M2)				
<20				
20-24,9	1,06	0,27	4,18	
25-29,9	1,80	0,33	9,61	
>30	1,19	0,17	8,36	NS
ESTADO CIVIL				
Soltero				
Casado/pareja	0,92	0,24	3,45	
Otros	0,49	0,02	8,55	NS
ACTIVIDAD FÍSICA				
Sedentario				
Ligera	2,51	0,50	12,49	
Moderada/vigorosa	3,88	0,48	31,12	NS
CONSUMO DE TABACO				
Fumador				
Ex fumador	2,18	0,61	7,78	
No fumador	2,78	0,90	8,62	NS
NIVEL DE ESTUDIOS				
Primarios o inferiores				
Secundarios	0,30	0,10	0,91	0,03
Universitarios	0,64	0,17	2,37	
SITUACIÓN LABORAL				
SS/PP				
Trabaja	0,93	0,23	3,66	
Parado	1,99	0,39	10,07	
Incapacitado	0,91	0,21	3,96	NS
DIETA ACONSEJADA				
Si				
No	0,72	0,23	2,26	NS

1 Ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal, estado civil, actividad física en el tiempo libre, nivel de estudios, situación laboral y realización de dieta en el último año

Tabla 22a. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de vitamina A por encima del percentil 50 (mediana= 330,8 /1000 kcal) n=100

VARIABLES	IC 95%			
	OR ¹	INF	SUP	P
SEXO				
Hombre				
Mujer	0,70	0,25	1,93	NS
EDAD (AÑOS)				
<30				
30-54	5,51	0,95	31,76	
55 o +	3,47	0,42	28,38	NS
IMC (KG/M2)				
<20				
20-24,9	0,76	0,20	2,89	
25-29,9	0,54	0,11	2,58	
>30	0,64	0,10	4,02	NS
ESTADO CIVIL				
Soltero				
Casado/pareja	0,81	0,23	2,83	
Otros	0,38	0,02	5,58	NS
ACTIVIDAD FÍSICA				
Sedentario				
Ligera	0,97	0,22	4,25	
Moderada/vigorosa	1,19	0,15	9,46	NS
CONSUMO DE TABACO				
Fumador				
Ex fumador	0,97	0,28	3,38	
No fumador	1,49	0,48	4,57	NS
NIVEL DE ESTUDIOS				
Primarios o inferiores				
Secundarios	0,92	0,32	2,63	
Universitarios	1,71	0,46	6,31	NS
SITUACIÓN LABORAL				
SS/PP				
Trabaja	0,41	0,10	1,65	
Parado	0,29	0,05	1,53	
Incapacitado	0,79	0,19	3,20	NS
DIETA ACONSEJADA				
Si				
No	0,51	0,16	1,54	NS

1 Ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal, estado civil, actividad física en el tiempo libre, nivel de estudios, situación laboral y realización de dieta en el último año

Tabla 22b. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de vitamina C por encima del percentil 50 (mediana= 49,4 /1000 kcal) n=100

VARIABLES	IC 95%			
	OR ¹	INF	SUP	P
SEXO				
Hombre				
Mujer	1,73	0,49	6,04	NS
EDAD (AÑOS)				
<30				
30-54	1,78	0,26	11,98	
55 o +	1,25	0,13	11,97	NS
IMC (KG/M2)				
<20				
20-24,9	5,24	0,67	40,93	
25-29,9	5,34	0,62	45,88	
>30	1,11	0,09	12,54	NS
ESTADO CIVIL				
Soltero				
Casado/pareja	0,93	0,23	3,75	
Otros	1,28	0,07	21,25	NS
ACTIVIDAD FISICA				
Sedentario				
Ligera	7,90	1,18	52,56	0,03
Moderada/vigorosa	2,77	0,27	27,56	
CONSUMO DE TABACO				
Fumador				
Ex fumador	1,87	0,47	7,49	
No fumador	2,28	0,62	8,29	NS
NIVEL DE ESTUDIOS				
Primarios o inferiores				
Secundarios	0,84	0,26	2,67	
Universitarios	8,22	1,74	38,84	0,00
SITUACIÓN LABORAL				
SS/PP				
Trabaja	0,26	0,05	1,29	
Parado	0,75	0,13	4,22	
Incapacitado	1,48	0,32	6,89	NS
DIETA ACONSEJADA				
Si				
No	2,33	0,51	10,63	NS

1 Ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal, estado civil, actividad física en el tiempo libre, nivel de estudios, situación laboral y realización de dieta en el último año

Tabla 22c. Relación entre variables socioeconómicas, antropométricas y de hábitos de vida en pacientes con esclerosis múltiple y el consumo de vitamina E por encima del percentil 50 (mediana= 3,4 /1000 kcal) n=100

VARIABLES	IC 95%			
	OR ¹	INF	SUP	P
SEXO				
Hombre				
Mujer	4,23	1,13	15,74	0,03
EDAD (AÑOS)				
<30				
30-54	1,58	0,25	10,04	
55 o +	0,74	0,06	8,93	NS
IMC (KG/M2)				
<20				
20-24,9	2,41	0,42	13,75	
25-29,9	1,69	0,25	11,11	
>30	2,35	0,28	19,28	NS
ESTADO CIVIL				
Soltero				
Casado/pareja	0,39	0,09	1,66	
Otros	10,48	0,55	199,87	NS
ACTIVIDAD FÍSICA				
Sedentario				
Ligera	2,68	0,47	15,09	
Moderada/vigorosa	2,46	0,24	24,65	NS
CONSUMO DE TABACO				
Fumador				
Ex fumador	1,05	0,24	4,46	
No fumador	6,05	1,61	22,76	0,008
NIVEL DE ESTUDIOS				
Primarios o inferiores				
Secundarios	0,40	0,12	1,33	
Universitarios	1,34	0,32	5,58	NS
SITUACIÓN LABORAL				
SS/PP				
Trabaja	3,52	0,82	15,11	
Parado	1,41	0,25	7,89	
Incapacitado	2,94	0,55	15,63	NS
DIETA ACONSEJADA				
Si				
No	1,78	0,40	7,82	NS

1 Ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal, estado civil, actividad física en el tiempo libre, nivel de estudios, situación laboral y realización de dieta en el último año

- ¹ Acheson ED. The epidemiology of multiple sclerosis. En McAlpine's Multiple Sclerosis. Churchill Livingstone 1985.
- ² Fernández O. La esclerosis multiple en la provincial de Málaga. Tesis doctoral. Universidad de Málaga, 1990.
- ³ Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodríguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. N Engl J Med 2000; 343(13):938-52.
- ⁴ Paty DW, Li DK. Magnetic resonance imaging in the evaluation of clinical trials in multiple sclerosis..Ann Neurol. 1994;36 Suppl:S95-6.
- ⁵ Lublin, FD, Reingold SC. Defining the clinical course o multiple sclerosis: results of an international survery. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis: Neurology 1996; 46:907
- ⁶ Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. Ann Neurol 1994; 36 Suppl:s6.
- ⁷ Runmarker, B, Angersen, O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence sohort whith twenty-five years of follow-up. Brain 1993; 116(Pt 1):117
- ⁸ Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983; 33: 1444-1452
- ⁹ Poser Ch M et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983; 13: 227-231
- ¹⁰ McDonald, WI, Compston, A, Edan, G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2001; 50:121.
- ¹¹ Weiner, HL. Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. Arch Neurol 2004; 61:1613.
- ¹² Roach, ES. Is multiple sclerosis an autoimmune disorder?. Arch Neurol 2004; 61:1615. Newcombe, J, Hawkins, CP, Henderson, CL, et al.
- ¹³ Histopathology of multiple sclerosis lesions detected by magnetic resonance imaging in unfixed postmortem central nervous system tissue. Brain 1991; 114 (Pt 2):1013.

- ¹⁴ Lunichietti, C, Bruck, W, Parisi, J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47:707
- ¹⁵ Freedman, MS, Thompson, EJ, Deisenhammer, F, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol* 2005; 62:865
- ¹⁶ Oksenberg, JR, Panzara, MA, Begovich, AB, et al. Selection for T-cell receptor V beta-D beta-J beta gene rearrangements with specificity for a myelin basic protein peptide in brain lesions of multiple sclerosis. *Nature* 1993; 362:68
- ¹⁷ Zhang, J, Markovic-Plese, S, Lacet, B, et al. Increased frequency of interleukin 2-responsive T cells specific for myelin basic protein and proteolipid protein in peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 1994; 179:973
- ¹⁸ Windhagen, A, Newcombe, J, Dangond, F, et al. Expression of costimulatory molecules B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), and interleukin 12 cytokine in multiple sclerosis lesions. *J Exp Med* 1995; 182:1985
- ¹⁹ Sorensen, TL, Tani, M, Jensen, J, et al. Expression of specific chemokines and chemokine receptors in the central nervous system of multiple sclerosis patients. *J Clin Invest* 1999; 103:807.
- ²⁰ Compston, A. The genetic epidemiology of multiple sclerosis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354:1623.
- ²¹ Killestein, J, Hintzen, RQ, Uitdehaag, BM, et al. Baseline T cell reactivity in multiple sclerosis is correlated to efficacy of interferon-beta. *J Neuroimmunol* 2002; 133:217
- ²² Salama, HH, Hong, J, Zang, YC, et al. Blocking effects of serum reactive antibodies induced by glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis. *Brain* 2003; 126:2638.
- ²³ Miller, DH, Khan, OA, Sheremata, WA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; 348:15.
- ²⁴ Petry, KG, Boullerne, AI, Pousset, F, et al. Experimental allergic encephalomyelitis animal models for analyzing features of multiple sclerosis. *Pathol Biol (Paris)* 2000; 48:47.
- ²⁵ Steinman, L. Multiple sclerosis. Presenting an odd autoantigen. *Nature* 1995; 375:739.
- ²⁶ Chaudhuri, A, Behan, PO, Multiple sclerosis is not an autoimmune disease. *Arch Neurol* 2004; 61:1610

- ²⁷ Kurtzke JF. Epidemiology of multiple sclerosis. En :Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL,eds. Handbook of Clinical Neurology, vol 3 (Esevier : Amsterdam 1985) 259-287
- ²⁸ Zilber N, Kahana E. Pitfalls in multiple sclerosis epidemiology. En :Frontiers in Multiple Sclerosis. Clinical research and therapy. Edited O.Abramsky, H Ovadia.(Martin Dunitz 1997) :22-28
- ²⁹ Granieri E, Casetta I. Tola MR et al (1993) Multiple sclerosis: Does epidemiology contribute to providing etiological clues? J Neurol Sci 115 (suppl):16-23
- ³⁰ Granieri E (1997) The epidemiological study of exogenous factors in the etiology of multiple sclerosis. Introduction. Neurology 49 (suppl 2): S2-S3
- ³¹ Kurtzke JF. MS epidemiology world wide. One view of current status. Acta Neurol Scand 1995;161:23-33
- ³² Dean G, Kurtzke JF. On the risk of multiple sclerosis according to age at immigration to South Africa. BMJ 1971;3:725-729
- ³³ Elian M, Nightingale S, Dean G: multiple sclerosis among the United Kingdom born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. J Neurol Neurosurg Psychiat 1990; 53: 906-911.
- ³⁴ Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GPA, Bulman D, Hashimoto L, Paty DW, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. Ann neurol 1993;33:281-285
- ³⁵ Sadovnick AD, Ebers GC. Genetics of multiple sclerosis. Neurol Clin 1995 Feb; 13:99-118
- ³⁶ Sadovnick Ad, Ebers GC. Epidemiology of multiple sclerosis : a critical overview. Can J Neurol Sci 1993 ; 20 :17-29 (es el 6)
- ³⁷ Wynn DR, Rodríguez M, O'Fallon et al. A reappraisal of the epidemiology of multiple sclerosis in Olmsted County , Minnesota. Neurology 1990; 40: 780-786
- ³⁸ Kurtzke JF, Beebe GW, Norman JE Jr. Epidemiology of multiple sclerosis in U.S. veterans. 1. Race, sex, and geographic distribution. Neurology 1979; 29:1228-1235
- ³⁹ Poser CM. the epidemiology of multiple sclerosis: a general overview. Ann neurol 1994; 36 (suppl 2): S180-S193

- ⁴⁰ Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH. Multiple sclerosis: updated risks for relatives. *Am J Med Genet* 1988;29:533-541
- ⁴¹ Ebers GC, Sadovnick AD. The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility. *J Neuroimmunol* 1994;54:1-7
- ⁴² Casetta I, Granieri E. Prognosis of multiple sclerosis: environmental factors. *Neurol Sci* (2000) 21: S839-S842
- ⁴³ Ebers GC, Sadovnick AD (1998) Epidemiology. In: Paty DW, Ebers GC (eds) *Multiple sclerosis*, FA Davis, Philadelphia, pp 5-28
- ⁴⁴ Poser C, Benedikz J, Hibberd P: The epidemiology of multiple sclerosis. The Iceland model. *J Neurol Sci* 1992; 111: 143-152
- ⁴⁵ Kranz J, Kurland L, Schuman L et al: Multiple sclerosis in Olmsted and Mower Counties, Minnesota. *Neuroepidemiology* 1983; 2: 206-218
- ⁴⁶ Rodriguez M, Siva A, Ward J et al: Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44: 28-33.
- ⁴⁷ Kurtzke JF. Epidemiological contributions to multiple sclerosis :an overview.*Neurology* 1980 ;30 :61-79
- ⁴⁸ Riise T. Is the incidence of multiple sclerosis increasin ?. En *Multiple Sclerosis.Clinical Challenges and controversies*. De AJ Thompson, C Polman, R Hohlfeld. Martin Duniz 1997 ;1-12
- ⁴⁹ Martyn C. Epidemiology of multiple sclerosis. In Matthews WB, Compston A, Allen IV, Martyn CN eds. *Mc Alpine's Multiple sclerosis*.Edinburgh :Churchill Livingstone 1990
- ⁵⁰ Ebers GC, Sadovnick AD. The geographic distribution of multiple sclerosis :a review. *Neuroepidemiology* 1993 ;23-33
- ⁵¹ Warren S, Warren KG. Prevalence, incidence and characteristics of multiple sclerosis in Westlock, Alberta, Canada. *Neurology* 1993 ;43 :1760-1763
- ⁵² Warren S, Warren KG. Prevalence of multiple sclerosis in Barrhead County, Alberta, Canada.*Can J Neurol Sci* 1992 ;19 :72-75

- ⁵³ Gonzalez O, Sotelo J. Is the frequency of multiple sclerosis increasing in Mexico ? J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995 ;59 :528-530
- ⁵⁴ Rosati G, Aiello I, Pirastru MI et al. Epidemiology of multiple sclerosis in northwestern Sardinia :Further evidence for higher frequency in Sardinians compared to other Italians. Neuroepidemiology 1996 ;15 :10-19
- ⁵⁵ Granieri E, Malagu S, Casetta et al. Multiple sclerosis in Italy. A reappraisal of incidence and prevalence in Ferrara. Arch Neurol 1996 ;53 :793-798
- ⁵⁶ Guidetti D, Cavalletti S, Merelli E et al. Epidemiological survey of multiple sclerosis in the provinces of Reggio Emilia and Modena, Italy. Neuroepidemiology 1995 ;14 :7-13
- ⁵⁷ Edland A, Nyland H , Riise T et al. The epidemiology of multiple sclerosis in the county of Vestfold, Eastern Norway. Acta Neurol Scand 1996 ;3 :104-109 (es el 28
- ⁵⁸ Gronning M, Riise T, Kvale G et al. Incidence of multiple sclerosis in Hordaland, western Norway :a fluctuating pattern. Neuroepidemiology 1991 ;10 :53-61
- ⁵⁹ Midgard R, Riise T, Svanes C et al. Incidence of multiple sclerosis in More and Romsdal, Norway from 1950 to 1991. Brain 1996 ;119 :203-211.
- ⁶⁰ Kurtzke JF, Hyllested K, Heltberg A. Multiple sclerosis in Faroe Islands :transmission across four epidemics. Acta Neurol Scand 1995 ;91 :321-325
- ⁶¹ Cook SD, Cromarty JJ, Tapp W et al. Declining incidence of multiple sclerosis in the Orkney Islands. Neurology 1985 ;35 :545-551
- ⁶² Koch N, Bronnum H, Hyllested K. Incidence of multiple sclerosis in Denmark 1948-1982 : a descriptive nationwide study. Neuroepidemiology 1992 ;11 :1-10
- ⁶³ Svenningsson A, Runmarker B, Lycke J et al. Incidence of MS during two fifteen year periods in Gothenburg region of Sweden. Acta Neurol Scand 1990 ;82 :161-168
- ⁶⁴ Bingley PJ, Gale EAM. Aetiology and pathology of diabetes. Medicine International 1993 ;21 :239-241
- ⁶⁵ Bulman D, Ebers CG. The geography of MS reflects genetic susceptibility. J Trop Geogr Neurol 1992; 2: 66-72.

- ⁶⁶ Poser CM. Viking voyages : the origin of multiple sclerosis ? An eassy in medical history. *Acta Neurol Sacn* 1995 ;161 :43-46
- ⁶⁷ Weinshenker BG. Epidemiology of multiple sclerosis. En Riggs JE ed. *Neurologic Clinics: Neuroepidemiology*. Philadelphia, Saunders 1996;14:291-308.
- ⁶⁸ Weinshenker BG, Rodriguez M. Epidemiology of multiple sclerosis. En: Gorelik PB, Alter M. *Handbook of Neuroepidemiology*. New York, Marcel Decker 1994 .P 533-567
- ⁶⁹ Vassallo L, Elian M , Dean G. Multiple Sclerosis in Southern Europe II. Prevalence in Malta in 1978; *J Epidemiol Comm Heatlh* 1979 ;33 :11-13
- ⁷⁰ Ragonese P, Salemi G, D'Amelio M, Gammino M, et al. Multiple sclerosis in southern Europe : moreale city, Italy. A twenty- year follow-up. *Neuroepidemiology* . Nov-Dec 2004. Vol. 23, Iss. 6; p. 306
- ⁷¹ Pozzilli C, Romano S, Cannoni S. Epidemiology and current treatment of multiple sclerosis in Europe today. *Journal of Rehabilitation Research and Development* . Mar-Apr 2002. Vol. 39, Iss. 2; p. 175
- ⁷² Fernández o. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. En Alfaro A, Palao A, Sancho J, eds. *Neuroepidemiología*. Barcelona MCR SA 1990. p 115-122.
- ⁷³ Fernández o, Luque G, San Román C, Bravo M, Dean G. The prevalence of multiple sclerosis in the sanitary district of Vélez Málaga, southern Spain. *Neurology* 1994; 44 : 425-429
- ⁷⁴ Bufill E, Blesa R, Galan I, Dean G. Prevalence of multiple sclerosis in the region of Osona, Catalonia, northern Spain. *J Neurol Neurosug Psychiatry* 1995;58:577-581
- ⁷⁵ Sempere AP, Clavería LE, Duarte J, Coria F, Cabezas C. Multiple sclerosis in Spain. *Neurology* 1995; 45(1):202
- ⁷⁶ Uría DF, Abad P, Calatayud MT et al. Multiple sclerosis in Gijon health district, Asturias, Northern Spain. *Acta neurol Scand* 1997;96(6):375-379
- ⁷⁷ Modrego pardo PJ, Latorre MA, López A, Errea JM. Prevalence of multiple sclerosis in the province of Teruel, Spain. *J Neurol* 1997; 244(3):182-185
- ⁷⁸ Benito-León J, Martín E, Vela L et al. Multiple sclerosis in Móstoles, Central Spain. *Acta Neurol Scand* 1998; 98(4):238-242

- ⁷⁹ Tola MA, Yugueros MI, Fernández-Buey N, Fernández-Herranz R. prevalence of multiple sclerosis in Valladolid, Northern Spain. *JNeurol* 1999; 246(3):170-174
- ⁸⁰ Mallada-Frechín J, Matías-Guío J, Martín R et al. The prevalence of multiple sclerosis in the Alcoi health district. *Rev Neurol* 2000; 30(12):1131-1134
- ⁸¹ MA Hernández, Epidemiology of multiple sclerosis in the Canary Island (Spain). A study on the island of La Palma. *J Neurol* 2002; 249(10):1378-1381
- ⁸² Aladro Y, Alemany MJ, Perez-Vieitez MC, Amela R, et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Las Palmas, Canary Island, Spain. *Neuroepidemiology* 2005. Vol. 24, Iss. 1-2; p. 70
- ⁸³ M A Pina, J R Ara, P J Modrego, F Morales, J L Capablo. Prevalence of multiple sclerosis in the sanitary district of Calatayud, Northern Spain: Is Spain a zone of high risk for this disease? *Neuroepidemiology*. Basel: Sep/Oct 1998. Vol. 17, Iss. 5; p. 258-265
- ⁸⁴ Page WF, Kurtzke JF, Murphy FM, Norman JE Jr. Epidemiology of multiple sclerosis in U.S. veterans. V. Ancestry and the risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1993;33:632-639
- ⁸⁵ Poser CM. Viking voyages: the origin of multiple sclerosis? An essay in medical history. *Acta Neurol Scand* 1995;161:11-22
- ⁸⁶ Dean G. Annual incidence, prevalence, and mortality of multiple sclerosis in white South-African-born and in white immigrants to South Africa. *BMJ* 1967;2:724-730
- ⁸⁷ Singhal BS. Multiple sclerosis- Indian experience. *Ann Acad Med Singapore* 1985; 14:32-36
- ⁸⁸ Hou JB, Zhang Zx. Prevalence of multiple sclerosis: a door-to-door survey in Lan Cang La Hu Zu Autonomous County, Yunnan Province of China. *Neuroepidemiology* 1992;11:52
- ⁸⁹ Kuroiwa Y, Igata A, Itahara K, Kosijima S, Tsubaki T, Toyokura Y, et al. Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan: clinical analysis of 1,084 cases. *Neurology* 1975;25:845-851
- ⁹⁰ Tan CT. Multiple sclerosis in Malaysia. *Arch Neurol* 1988;45:624-627
- ⁹¹ Ebers GC. Genetics and multiple sclerosis: an overview. *Ann Neurol* 1994;36(suppl 1):S12-S14

- ⁹² Oger J, Lai H. Demyelination and ethnicity: experience at the University of British Columbia Multiple Sclerosis Clinic with special reference to HTLV-I-associated myelopathy in British Columbian natives. *Ann Neurol* 1994;36(suppl1):S22-S24
- ⁹³ Kahana E, Zilber N, Abramson Jh, Biton V, Leibowitz Y, Abramsky O. Multiple sclerosis, genetic versus environmental aetiology: epidemiology in Israel updated. *J Neurol* 1994;241:341-346
- ⁹⁴ Alter M, Okihiro M, Rowley W et al: MS among Orientals and Caucasians in Hawaii. *Neurology* 1971; 21: 122-130
- ⁹⁵ Detels R, Visscher B, Malmgren R et al: Evidence for lower susceptibility to multiple sclerosis among Japanese-Americans. *Am J Epidemiol* 1977; 105:303-310
- ⁹⁶ Kuroiwa Y, Shibasaki H, Ikeda M: Prevalence of MS and North-South gradient in Japan. *Neuroepidemiology* 1983; 2: 62-69
- ⁹⁷ Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ, Canadian Collaborative Study Group. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. *Nature* 1995;377:150-151
- ⁹⁸ Salawta JN, Wilcox AR, McCubbin JA, Nalle DJ, Fox SD, Anderson F. Health behaviors, body composition, and coronary heart disease risk in women with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:1823-1830
- ⁹⁹ Payne A. Nutrition and diet in the clinical management of multiple sclerosis. *J Hum Nutr Diet* 2001;14:349-357
- ¹⁰⁰ Hewson DC, Phillips MA, Simpson KE, Drury P, Crawford MA. Food intake in multiple sclerosis. *Hum Nutr Appl Nutr* 1984;38:355-367
- ¹⁰¹ Timmerman GM, Stuifbergen AK. Eating patterns in women with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 1999;31:152-158
- ¹⁰² Thomas FJ, Wiles CM. Dysphagia and nutritional status in multiple sclerosis. *J Neurol* 1999;246:677-682
- ¹⁰³ Cook AW, Gupta JK, Pertschuk LP, Nidzgorski F. Multiple sclerosis and malabsorption. *Lancet* 1978;I:1366
- ¹⁰⁴ Van Meeteren ME, Teunissen CE, Dijkstra CD, and van Tol EAF. Antioxidants and polyunsaturated fatty acids in multiple sclerosis. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:1347-1361

- ¹⁰⁵ Harbige LS. Dietary n-6 and n-3 fatty acids in immunity and autoimmune disease. *Proc Nutr Soc* 1998;57:555-562
- ¹⁰⁶ T sang WM, Belin J, Monro JA, Smith AD, Thompson RHS and Zilkha KJ. Relationship between plasma and lymphocyte linoleate in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 767-771
- ¹⁰⁷ Fisher M , Johnson MH, Natale AM, et al . Linoleic acid levels in white blood cells, platelets and serum of multiple sclerosis patients. *Acta Neurol scand* 1987; 76:241-245
- ¹⁰⁸ Nightingale S, Woo E, Smith AD et al. Red Blood cell and adipose tissue fatty acids in mild inactive multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1990; 82:43-50
- ¹⁰⁹ Love WC, Cashell A, Reynolds M and Callaghan N. Linoleate and fatty acid patterns of serum lipids in multiple sclerosis and other diseases. *Br Med J* 1974; 3:18-2
- ¹¹⁰ Clausen J, Moller J. Allergic encephalomyelitis induced by brain antigen after deficiency in polyunsaturated fatty acids during myelination. Is multiple sclerosis a nutritive disorder?. *Acta neurol Scand* 1967; 43:375-388
- ¹¹¹ Harbige LS, Layward L, Morris-Downes MM, Dumonde DC, Amor S. The protective effects of omega-6 fatty acids in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) in relation to transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1) upregulation and increased prostaglandin E2 (PGE2) production. *Clin Exp Immunol* 2000;122:445-452
- ¹¹² Neu IS. Essential fatty acids in the serum and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 1983;67:151-163
- ¹¹³ Navarro X, Segura R. Plasma lipids and their fatty acid composition in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1988;78:152-157
- ¹¹⁴ Fisher M, Johnson MH, Natale AM, Levine PH. Linoleic acid level in white blood cells, platelets, and serum of multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 1987;76:241-245
- ¹¹⁵ Swank R, Ierstad O, Strom A, Backer J. Multiple sclerosis in rural Norway: its geographic and occupational incidence in relation to nutrition. *N Engl J Med* 1952;246:721-728
- ¹¹⁶ Agranoff BWA, Goldberg D. Diet and the geographical distribution of multiple sclerosis. *Lancet* 1974;2:1061-1066

- ¹¹⁷ Knox EG. Foods and diseases. *Br J Prev Soc Med* 1977;31:71-80
- ¹¹⁸ Butcher J. The distribution of multiple sclerosis in relation to the dairy industry and milk consumption. *NZ Med J* 1976;83:427-430
- ¹¹⁹ Lauer K. Multiple Sclerosis in the Old World: the new old map. In: Firnhaber W, Lauer K, eds. *Multiple sclerosis in Europe: An epidemiological update*. Alsback/Bergstrasse, Germany: LLTv Press, 1994:14-27
- ¹²⁰ Lauer K. The risk of multiple sclerosis in USA in relation to sociogeographic features: a factor-analytical study. *J Clin Epidemiol* 1994;47:43-48
- ¹²¹ Esparza ML, Sasaki S, Kasteloot H. Nutrition, latitude and multiple sclerosis mortality: an ecologic study. *Am J Epidemiol* 1995;142:733-737
- ¹²² Berr C, Puel J, Clanet M, Ruidavets JB, Mas JL, Alperovitch A. Risk factors in multiple sclerosis: a population-based case-control study in Hautes-Pyrenees, France. *Acta Neurol Scand* 1989;80:46-50
- ¹²³ Tola MR, Granieri E, Malagu S, Caniatti L, Casetta I, Govoni V et al. Dietary habits and multiple sclerosis. A retrospective study in Ferrara, Italy. *Acta Neurol (Napoli)* 1994;16:189-197
- ¹²⁴ Zhang SM, Willwtt WC, Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A. Dietary fat in relation to risk of multiple sclerosis among two large cohorts of women. *Am J epidemiol* 2000;152:1056-1064
- ¹²⁵ Septic J, Mesaros E, Materljan E, Sepic-Grahovac D. Nutritional factors and multiple sclerosis in Gorski Kotar, Croatia. *Neuroepidemiology* 1993;12:234-240
- ¹²⁶ Ghadirian P, Jain M, Ducic S, Shatenstein B, Morisset R. Nutritional factors in the aetiology of multiple sclerosis: a case-control study in Montreal, Canada: *Int J Epidemiol* 1998;27:845-852
- ¹²⁷ Pisacane A, Impagliazzo N, Russo M, Valiani R, Mandarinini A, Florio C et al. Breast feeding and multiple sclerosis. *BMJ* 1994;308:1411-1412
- ¹²⁸ Specely M, Dick G. breast feeding and multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 1982;1:216-222
- ¹²⁹ Simopoulos AP. Omega-3w fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr* 2002;21:495-505

- ¹³⁰ Gallai V, Sarchielli P, Trequattrini A, Franceschini M, Floridi A, Firenze C et al. Cytokine secretion and eicosanoid production in the peripheral blood mononuclear cells of MS patients undergoing dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids. *J neuroimmunol* 1995;56:143-153
- ¹³¹ Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. *Lipids* 2001;38:323-341
- ¹³² Bates D, Fawcett PR, Shaw DA, Weightman D. Polyunsaturated fatty acids in treatment of acute remitting multiple sclerosis. *Br Med J* 1978;2:1390-1391
- ¹³³ Millar Jh, Zilkha Kj, Langman Mj, Wright HP, Smith AD Gelin J et al. Double-blind trial of linoleic acid supplementation of the diet in multiple sclerosis. *Br Med J* 1973;1:765-768
- ¹³⁴ Paty DW, Cousin Hk, Read S, Adlakha K. Linoleic acid in multiple sclerosis :failure to show any therapeutic benefit. *Acta Neurol Scand* 1978;58:53-58
- ¹³⁵ Dworkin RH, Bates D, Millar JH, Paty DW. Linoleic acid and multiple sclerosis: a reanalysis of three double-blind trials. *Neurology* 1984;34:1441-1445
- ¹³⁶ Bates D, Cartlidge NE, French JM, Jackson MJ, Nightingale S, Shaw DA et al. A double-blind controlled trial of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:18-22
- ¹³⁷ Winstock-Guttman B, Baier M, LeeKwen P, Feichter J, Dinehart S, Benkatraman J et al. A randomized study of low fat diet with omega-3 fatty acid supplementation in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2002;58:A461-A462
- ¹³⁸ Agnello E, Palmo A. The efficacy of dietetic intervention in multiple sclerosis. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2004;50(4):317-323
- ¹³⁹ Schwarz S, Leweling H. Multiple sclerosis and nutrition. *Mult Scler.* 2005;11(1)24-32
- ¹⁴⁰ Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, Pedersen LB. the immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol* 2003;49:277-300
- ¹⁴¹ Cantorna M, Humpal-Winter J, DeLuca H. In vivo upregulation of interleukin-4 is one mechanism underlying the immunoregulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Arch Biochem Biophys* 2000;377:135-138
- ¹⁴² Cantorna M, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93:7861-7864

- ¹⁴³ Nashold FE, Miller KJ, Hayes CE. 1,25- Dihydroxivitamin D₃ tratment decreases macrophage accumulation in the CNS of mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurimmunol* 2000;103:171-179
- ¹⁴⁴ Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:373-378
- ¹⁴⁵ Freedman DM, Dosemeci M, Alavanja MC. Mortality from multiple sclerosis and exposure to residential and occupational solar radiation: a case-control study based on death certificates. *Occup Environ Med* 2000;57:418-421
- ¹⁴⁶ Hayes CE. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proc Nutr Soc* 2000; 59:531-535
- ¹⁴⁷ Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernan MA, Olek MJ, Willett WC et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62:60-65
- ¹⁴⁸ Soilu- Hanninen M et al. 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005;11(3)266-271
- ¹⁴⁹ Sandyk R, awerbuch GI. Vitamin B₁₂ and its relationship to age of onset of multiple sclerosis. *Int J Neurosci* 1993;71:93-99
- ¹⁵⁰ Nijst TQ, Wevers RA Schoonderwaldt HC, Hommes OR, de Haan AF. Vitamin B₁₂ and folate concentrations in serum and cerebrospinal fluid of neurological patients with special reference to multiple sclerosis and dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:951-954
- ¹⁵¹ Wade DT, Young CA, Chaudhuri KR, Davidson DL. A rondomised placebo controlled exploratory study of vitamin B-12, lofepramine and L-phenylalanine in the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosug Psychiatry* 2002;73:246-249.
- ¹⁵² Ghezzi A, Zaffaroni M. Neurologiacal manifestations of gastrointestinal disorders, with particular reference to the differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2001; 22:S117-S122
- ¹⁵³ Gilgun-Sherki Y, Melamed E, OffenD. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy. *J Neurol* 2004; 261-268
- ¹⁵⁴ Jensen GE, Gissel-Nielsen G, Clausen J. Leucocyte glutathione peroxidase activity and selenium level in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1980: 48:61-67

- ¹⁵⁵ Szeinberg A, Golan R, Ben-Ezzer J, Sarova- Pinhas I, Kindler D. Glutathione peroxidase activity in various types of blood cells in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1981;63:67-75
- ¹⁵⁶ Jensen C, Clausen J. Glutathione peroxidase activity, associated enzymes and substrates in blood cells from patients with multiple sclerosis – effects of antioxidant supplementation. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1986;59:S450-S453
- ¹⁵⁷ Zhang SM, Hernan MA, Olek MJ, Spiegelman D, Willett WC, Ascherio A. Intakes of carotenoids, vitamin C, and vitamin E and MS risk among two large cohorts of women. *Neurology* 2001;57:75-80
- ¹⁵⁸ Marracci GH et al. Alpha lipoic acid inhibits human T-cell migration: implications for multiple sclerosis. *J Neurosci Res.* 2004 Nov 1; 78(3):362-370
- ¹⁵⁹ Yadav V. et al. Lipoic acid in multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Sclero* 2005;11(2):159-165
- ¹⁶⁰ Farinotti M et al. Dietary interventions for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; Issue q. Art N°: CD004192: DOI: 10.1002/14651858. CD004192.pub2
- ¹⁶¹ Cuestionario de frecuencia de Consumo de Alimentos. ENCA, cuestionario 1. Disponible en: http://www.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/1/plansalud/enca/ppal_enca.htm (Accedido 23 enero 2006)
- ¹⁶² Mataix J, Mañas M, Martínez de Vitoria E. Tabla de composición de alimentos españoles. 3 rd Granada, Universidad de Granada, 1998.
- ¹⁶³ Serra Majem L, Ribas Barba L, Armas Navarro A, Álvarez León E, Sierra López A, en nombre del equipo investigador de ENCA (1997-98). Ingesta de energia y nutrientes y riesgo de ingestas inadecuadas en Canarias (1997-98). *Arch Latinoam Nutr* 2000;50(Supl 1):7-22.
- ¹⁶⁴ Serra Majem L, Cabrera León A, Sierra López A. Conclusiones de la Encuesta de Nutrición de Canarias ENCA (1997-98). Bases para una política de nutrición en Canarias. *Arch Latinoam Nutr* 2000;50(Supl 1):62-70.
- ¹⁶⁵ Serra Majem L, Armas Navarro A, Ribas Barba L. Consumo de alimentos y fuentes alimentarias de energía y nutrientes en Canarias (1997-1998). *Arch Latinoam Nutr* 2000; 50(Supl 1): 23-33
- ¹⁶⁶ Navarro Rodríguez MC, Laínez Sevillano P, Ribas Barba L, Serra Majem L. Valores antropométricos y factores de riesgo cardiovascular en las Islas Canarias (1997-98). *Arch Latinoam Nutr* 2000;50(Supl 1):34-42. -A-

- ¹⁶⁷ Laínez Sevillano P, Navarro Rodríguez MC, Malé Gil ML, Serra Majem L. Conocimientos, opiniones y actitudes de la población de las Islas Canarias en relación con la nutrición. Arch Latinoam Nutr 2000;50(Supl 1):55-61.
- ¹⁶⁸ Henríquez Sánchez P, Díaz Romero C, Rodríguez Rodríguez E, López Blanco F, Alvarez Leon E, Díaz Cremades J, Pastor Ferrer MC, Serra Majem L. Evaluación bioquímica del estado nutricional de la población canaria (1997-98). Arch Latinoam Nutr 2000;50(Supl 1):43-54.
- ¹⁶⁹ Bingham SA. The dietary assessment of individuals; methods, accuracy, new techniques and recommendations. Nutr Abstr Rev 1987; 57:705-742
- ¹⁷⁰ Willet WC et al. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. Am J Epidemiol 1985;122:51-65
- ¹⁷¹ Wright JD, Ervin B, Briefel RR (eds). Consensus workshop on dietary assessment: Nutrition monitoring and tracking the year 2000 objectives. Hyattsville, Md: US department of Health and Human Services, 1994.
- ¹⁷² Serra Majem Ll. Planificación y programación en nutrición comunitaria. En: Serra Majem L, Aranceta J, Mataix J (eds). Nutrición y Salud Pública. Métodos , bases científicas y aplicaciones. Barcelona: Masson, 1995: 318-323
- ¹⁷³ Banegas J, Villar J, Gil J et al. Directrices para la elaboración de estudios poblacionales de nutrición. Rev San Hig Pub, 1994; 68: 117-130.
- ¹⁷⁴ Cameron ME, Van Staveren WA (eds). Manual on methodology for Food Consumption Studies. Oxford: Oxford University Press, 1988
- ¹⁷⁵ Willet W. Nutricional epidemiology. New Cork: Oxford University Press, 1990. Hig publ, 1972; 46:959
- ¹⁷⁶ Bolúmar F. Planificación de una investigación. Estudios descriptivos. UD 2. En: Doménech JM, ed. Diseño de Estudios Sanitarios. Barcelona: Signo, 2002.
- ¹⁷⁷ Golding J, Emmet PM, Rogers JS. Does breast feeding have any impact on non-infectious, non-allergic disorders?. Early Hum Dev. 1997 Oct 29;49 Suppl:S131-42.
- ¹⁷⁸ Álvarez León EE, Henríquez Sánchez P, Serra Majem Ll. La participación en encuestas de nutrición: comentarios en torno a la encuesta nutricional de Canarias (ENCA 1997-98). Rev Esp Nutr Comunitaria

- ¹⁷⁹ Sosa M et al. La esclerosis múltiple en la Provincia de Las Palmas. Archivos de Neurobiología 1983; 46:161-166
- ¹⁸⁰ García JR et al. Prevalence of multiple sclerosis in Lanzarote (Canary Island). Neurology 1989;39:265-267)
- ¹⁸¹ Casquero P et al. Frequency of multiple sclerosis in Menorca, Balearic islands, Spain. Neuroepidemiology 2001;20:129-133
- ¹⁸² Kurtzke JF. Geographic distribution of multiple sclerosis: An update with special reference to Europe and the Mediterranean region. Acta neurol. Scandinav 1980;62:65-80
- ¹⁸³ Trenova AG et al. Folia Med (Plovdiv). 2004; 46(4):11-15
- ¹⁸⁴ El-Etr M et al. Steroid hormones in multiple sclerosis. J Neurol Sci.2005; 233(1-2):49-54
- ¹⁸⁵ Schwendimann RN, et al. Gender issues in multiple esclerosis. In Rev Neurobiol. 2007; 79: 377-92
- ¹⁸⁶ Mallada-Frechín J et al. Prevalencia de la esclerosis múltiple en el área sanitaria de Alcoi. Rev Neurol. 2000; 30(12): 1131-4
- ¹⁸⁷ Modrego PJ et al. Trend in prevalence and incidente of multiple sclerosis in Bajo Aragón, Spain. J Neurol Sci. 2003; 216(1):89-93
- ¹⁸⁸ Ragonese P et al. Multiple sclerosis in southern Europe: Monreale City, Italy. A twenty-year follow-up incidence and prevalence study. Neuroepidemiology. 2004; 23(6): 306-9
- ¹⁸⁹ Granieri E et al. The frecuency of multiple sclerosis in Mediterranean Europe. An incidente and prevalence study in Barbagia, Sardinia, insular Italy. Acta Neurol Scand. 1983; 68(2): 84-9
- ¹⁹⁰ Gupta G et al. Multiple Sclerosis. In: Cudkowicz ME, Irizarry MC (Eds), Neurologic Disorders in Women. Boston, butterworth-Heinemann 1997;85
- ¹⁹¹ Tallin MT et al. Multiple sclerosis in US veterans of the Vietnam era and later military service: Race, sex and geography. Ann Neurol 2004; 55: 65
- ¹⁹² Acheson ED. Epidemiology of multiple sclerosis. Br Med Bull. 1977; 33:9-14

- ¹⁹³ Servicio de Apoyo a Proyectos Fundación EDE FUNDAZIOA. Estudio de los y las asociadas a la fundación EM Eugenio Epalza Fundazioa en colaboración con las asociaciones de Alava, Bizkaia y Guipúzcoa. Bilbao 17 de Octubre de 2003.
- ¹⁹⁴ Chwatiak L et al. Depressive symptoms and severity of lesions in multiple sclerosis: Epidemiologic study of a large community sample. *Am J Psychiatry* 2002; 159(11):1862-1868
- ¹⁹⁵ Martínez Yelamos S. The social and work-related impact of multiple sclerosis. *Neurología* 1999; 14(8):418-420
- ¹⁹⁶ Morales González JM. A systematic approach to analyse health-related quality of life in multiple sclerosis: The GEDMA study. *Mult Scler* 2004; 10(6): 716-17
- ¹⁹⁷ Ford HL et al. Health Status and quality of life of people with Multiple Sclerosis. *Disability and Rehabilitation* 2001; 23(12): 516-521
- ¹⁹⁸ Busche KD et al. Short term predictors of unemployment in multiple sclerosis patients. *Can J Neurol Sci* 2003;30(2):137-142
- ¹⁹⁹ Ng AV et al. Quantification of lower physical activity in persons with multiple sclerosis. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:517-523
- ²⁰⁰ Slawta JN et al. Health Behaviors, Body composition and coronary Heart disease risk in women with multiple sclerosis. *Arch Phy Med Rehabil* 2003; 84:1823-30
- ²⁰¹ Retajan HJ et al. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996 ; 39:432-441
- ²⁰² Mostert S et al. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002;8:161-168
- ²⁰³ Nortvedt MW et al. Multiple sclerosis and lifestyle factors: the Hordaland Health Study. *Neurol Sci* 2005; 26: 334-339.
- ²⁰⁴ Villard- Mackintosh L et al. Oral contraceptives and reproductive factors in multiple sclerosis incidence. *Contraception* 1993; 47:161-168
- ²⁰⁵ Hernan MA et al. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *AM J Epidemiol* 2001; 154:69-74

- ²⁰⁶ Hernan MA et al. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128:1464-1465
- ²⁰⁷ Compston A. Risk factors for multiple sclerosis: race or place? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:821-823
- ²⁰⁸ Swank RL. Multiple sclerosis: fat-oil relationship. *Nutrition* 1991; 7:368
- ²⁰⁹ Ben Sholmo Y et al. Dietary fat in the epidemiology of multiple sclerosis: has the situation been adequately assessed? *Neuroepidemiology* 1992; 11: 214-215
- ²¹⁰ Trichopoulou, A, et al. Adherente to a Mediterranean diet an survival in a greek population. *N Engl J Med*, 2003; 348(26):2599-608
- ²¹¹ Bowling AC et al. Current complementary and alternative therapies for multiple sclerosis. *Current treatment options in neurology* 2003; 5: 55-68
- ²¹² Schwartz CE et al. Utilization of unconventional treatments by persons with MS: is it alternative or complementary?. *Neurology* 1999; 52:626-629
- ²¹³ Lauer K. The food Pattern in geographical relation to the risk of multiple sclerosis in the Mediterranean and Near East region. *J Epidemiol Community Health* 1991; 45:251-252
- ²¹⁴ Friedenreich CM et al. Measurement of past diet: review o previous and propose methods. *Epidmiol Rev* 1992;14:177-196
- ²¹⁵ Antonovsky A et al. Epidemiologic study of multiple sclerosis in Israel. I. An overall review of methods and findings. *Arch Neurol* 1965;13:188-193
- ²¹⁶ Warren SA et al. How multiple sclerosis is related to animal iones, stress and diabetes. *Can Ned Assoc J* 1982; 126: 377-385.
- ²¹⁷ Gusev E et al. Environmental risk factors in MS: a case-control study in Moscow. *Acta Neurol Scand* 1996;94:386-394
- ²¹⁸ Swank RL. Multiple sclerosis: twenty years on low fat diet. *Arch Neurol* 1970;23:460-474
- ²¹⁹ Hewson DC . Is there a role for gluten free dits in multiple sclerosis? *Hum Nutr: Appl Nutr* 1984;38A:417-420

- ²²⁰ Swank RL. Multiple Sclerosis: A correlation of its incidence with dietary fat. Am J Med Sci 1950;220:421-430
- ²²¹ Alter et al. Mutiple esclerosis and nutrition . Arch Neurol 1974; 31:267-272
- ²²² Bates D. Lipids and multiple sclerosis. Biochem Soc Trans 1989; 17:289-291
- ²²³ Granieri E et al. Exogenous risk factors of multiple sclerosis. J of Neurovirol 2000; 6 suppl 2:S141-S146
- ²²⁴ Lauer K. Diet and multiple sclerosis. Neurology 1997; 49 (suppl 2):S55-S61
- ²²⁵ Westlund KB et al. Studies on multiple sclerosis in Winnipeg, Manitoba, and New Orleans, Louisiana. Am J Hyg 1953; 57:397-407
- ²²⁶ Cendrowsky W et al. Epidemiological study of multiple sclerosis in Western Poland. Eur Neurol 1969;2:90-108
- ²²⁷ Swank RL. Multiple sclerosis: twenty years on low fat diet. Arch Neurol 1970; 23: 460-474
- ²²⁸ Weinstock- Guttman B et al. Low fat dietary intervention with omega-3 fatty acid supplementation in multiple sclerosis patients. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2005; 73(5): 397-404