

Relationship between vitamin D deficiency and development of neurodegenerative disorders. Systematic Review

Relación entre déficit de vitamina D y desarrollo de trastornos neurodegenerativos. Revisión Sistemática

Delfina Plaini¹ ✉, María de los Ángeles Baña¹ ✉

¹Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Abierta Interamericana. Argentina.

Submitted: 08-10-2022

Revised: 10-01-2023

Accepted: 17-04-2023

Published: 18-04-2023

How to Cite: Plaini D, de los Ángeles Baña M. Relationship between vitamin d deficiency and development of neurodegenerative disorders. Systematic review. Interamerican Journal of Health Sciences. 2023; 3:154. <https://doi.org/10.59471/ijhsc2023154>

ABSTRACT

Introduction: vitamin D achieved a leading role in areas of biomedical research because it is produced industrially to be used in food and dietary supplements. Its deficit is prevalent in many countries regardless of geographic location or time of year. Beyond its role in calcium and skeletal metabolism, its insufficiency is identified in the pathogenesis of multiple diseases such as Alzheimer's and Parkinson's. Analyzed studies show that low levels of vitamin D in plasma increase the risk of dementia, motor-cognitive impairment and contribute to decreased memory.

Objectives: to determine the relationship between vitamin D deficiency and the development of neurodegenerative diseases such as: Multiple Sclerosis, Parkinson's and Alzheimer's, as well as the possible therapeutic effects of its supplementation to understand its relevance and inform treatment strategies in patients with these pathologies.

Method: a systematic review of the literature was carried out, collecting selected articles on scientific research platforms: PubMed, Google Scholar, SciELO, MedLine Plus, Elsevier.es, Neurología.com, Isanidad.com in order to retrospectively analyze the relationship between vitamin D deficiency and the establishment of neurodegenerative diseases in certain documented study populations with the purpose of encouraging new research that analyzes possible therapeutic effects of Vitamin D supplementation in the course of neurodegenerative pathologies.

KEYWORDS

Vitamin D, Vitamin D and Alzheimer's Disease, Vitamin D and Parkinson's Disease, Vitamin D and Multiple Sclerosis, Preventive and Vitamin D.

RESUMEN

Introducción: la vitamina D logró un papel preponderante en áreas de investigación biomédica debido a que industrialmente se produce para ser utilizada en alimentos y suplementos dietarios. Su déficit es prevalente en muchos países independientemente de la ubicación geográfica o época del año. Más allá de su rol en el metabolismo del calcio y esquelético su insuficiencia es identificada en la patogénesis de múltiples enfermedades como la enfermedad de Alzheimer y Parkinson. Estudios analizados demuestran que los niveles bajos de vitamina D en plasma aumentan el riesgo de demencia, deterioro motor - cognitivo y contribuyen a la disminución de la memoria.

Objetivos: determinar la relación entre la deficiencia de vitamina D y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como: Esclerosis Múltiple, Parkinson y Alzheimer como así también los posibles efectos terapéuticos de su suplementación para comprender su relevancia e informar estrategias de tratamiento en pacientes con estas patologías.

Método: se realiza una revisión sistemática de la literatura recolectando artículos seleccionados en plataformas de investigación científica: PubMed, Google Scholar, SciELO, MedLine Plus, Elsevier.es, Neurología.com, Isanidad.com con el fin de analizar retrospectivamente la relación entre el déficit de vitamina D y el establecimiento de enfermedades neurodegenerativas en determinadas poblaciones de estudio documentadas con el propósito de incentivar nuevas investigaciones que analicen posibles efectos terapéuticos de la suplementación de la Vitamina D en el curso de patologías neurodegenerativas.

PALABRAS CLAVE

Vitamin D, Vitamin D and Alzheimer Disease, Vitamin D and Parkinson Disease, Vitamin D and Sclerosis Multiple, Preventive and Vitamin D.

INTRODUCCIÓN

La vitamina D logró un papel preponderante en muchas áreas de investigación médica y bioquímica debido a que industrialmente se produce para ser utilizada en alimentos y suplementos dietéticos. Su rol va más allá del metabolismo del calcio y su intervención con el sistema esquelético.^(1,2) La importancia que representa la vitamina D en las enfermedades neurodegenerativas ha sido motivo de cuantiosos análisis y estudios.^(1,2,3) Esto se debe a que tanto los receptores de la vitamina D y la enzima α 1- hidroxilasa, que son clave para su activación, se encuentran en diversas áreas del cerebro.

Estudios científicos demostraron que la deficiencia de vitamina D es prevalente en muchos países y en todos los grupos etarios independientemente del estatus social al que pertenecen^(3,4,5) y que afecta de la misma manera a personas enfermas como a personas sin patologías subyacentes.⁽⁶⁾

La metabolización de la vitamina D es mediada por la luz solar (radiación ultravioleta UV) que transforma el 7- dehidrocolesterol en la piel en colecalciferol. La hidroxilación de colecalciferol a nivel hepático conduce a 25-hidroxivitamina D (25 (OH)) y finalmente mediante hidroxilación posterior se produce la forma activa 1,25-dihidroxivitamina D3 en los riñones.⁽⁶⁾

La insuficiencia de vitamina D es claramente identificada en la patogénesis de la Esclerosis Múltiple como así también se presume según diferentes redacciones científicas y análisis de datos que lo es para las enfermedades de Alzheimer y Parkinson.^(7,8,9,10,11)

Los metaanálisis y revisiones analizadas demuestran que los niveles bajos de vitamina D en plasma aumentan el riesgo de demencia, deterioro cognitivo, deterioro de las funciones motoras, como así también se registran datos de que su carencia metabólica contribuye a la disminución de la memoria.^(12,13,14)

Una serie de investigaciones publicadas identificaron que la deficiencia de la vitamina D se relaciona con las caídas por afectación del equilibrio en pacientes con enfermedad de Parkinson.^(8,13,14)

Se comprobó que el aumento de la actividad de los canales de calcio tipo L dependientes de voltaje promueven el envejecimiento celular, así como el aumento de muerte celular en el hipocampo de ciertos animales en ensayos clínicos.^(15,16) Cultivos de células neuronales de roedores demostraron que la hidroxivitamina D o su metabolito activo previenen la neurotoxicidad al disminuir la expresión de los canales de calcio tipo L dependientes de voltaje.⁽¹⁷⁾

Exclusivamente en la Enfermedad de Alzheimer se demostró que la vitamina D medió el aclaramiento de las placas beta amiloides (A β) a través de la activación de los macrófagos. Este aclaramiento (de A β) protegió de la apoptosis la cual generalmente inducía al estrés oxidativo y culminaría con daño cerebral en los pacientes con Alzheimer.⁽¹⁸⁾

Todos los pacientes diagnosticados con Esclerosis Múltiple presentan niveles de Vitamina D séricos ligeramente disminuidos en comparación con las personas que no padecen la enfermedad. Durante las recaídas el dosaje es aún menor en comparación con los niveles que se evidencian cuando los pacientes se encuentran en remisión.^(4,6,7,8,9,10,12,13)

Las personas afectadas por la enfermedad de Parkinson presentan por lo general niveles séricos bajos de vitamina D. Lo antedicho se asocia a la desmineralización ósea que por consiguiente contribuye a los efectos incapacitantes que posee esta enfermedad. La literatura científica publicada determina que los niveles séricos bajos de vitamina D son considerablemente detectados en estos pacientes y que el hallazgo de niveles escasos de vitamina D en suero / plasma puede ser un predictor / marcador del potencial desarrollo de la enfermedad.^(11,12)

El principal factor genético de la enfermedad de Alzheimer es atribuido al alelo épsilon (ϵ 4) de la llamada apolipoproteína E (APOE). Sin embargo, no todos los pacientes con Alzheimer expresan este alelo (APOE ϵ 4) lo que refuerza la conjetura de las investigaciones acerca de la implicancia de otros factores causales como por ejemplo niveles séricos inadecuados de vitamina D (menores a 30 ng/ml) asociado al polimorfismo en el receptor

de vitamina D concluyendo recientemente, aunque aún en marco de investigación, que se encuentran asociados a la presentación de la patología.⁽¹⁶⁾

Según ciertas investigaciones, se reconoce que la vitamina D regula la síntesis de los factores neurotrófico-3 (NT-3) y el neurotrófico derivado de la glía (GDNF) en animales en quienes se ha descrito la mejora de la supervivencia neuronal.^(9,16)

Se puede inferir entonces que los niveles adecuados de vitamina D en el cuerpo ofrecen una acción neuroprotectora y además cumplen un rol importante en las actividades del sistema simpático del hipocampo restaurando potenciales postsinápticos en dicha área por lo cual mantener los valores normales de vitamina D en sangre resulta realmente importante.^(9,14)

MÉTODO

Dentro de los estudios científicos seleccionados y analizados sobre el tema de revisión surge la pregunta de investigación: ¿Existe evidencia científica que respalde la conjetura de que la carencia de vitamina D sérica en determinadas poblaciones de estudio se encuentra en estrecha relación con el desarrollo de Enfermedades Neurodegenerativas?

Las investigaciones (sin aplicar filtros) que aborden los temas: Esclerosis Múltiple, Enfermedad de Parkinson y Enfermedad de Alzheimer por separado y la respectiva correlación con la carencia de vitamina D y aquellos artículos que desarrollen el impacto de mantener niveles séricos adecuados de la vitamina D en función de la prevención y mejora de la calidad de vida tanto en poblaciones sanas como en aquellas afectadas conforman la población de estudio.

La intervención involucra englobar los datos recolectados para la obtención de resultados adecuados que fomenten el interés de los lectores para estimular la continuidad de investigaciones y la posterior implementación en la práctica médica.

Los resultados incluyen averiguar mediante la evaluación exhaustiva de la literatura existente que vincula el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas con el déficit de vitamina D sérico en diferentes estudios desarrollados sobre diversas poblaciones para obtener resultados congruentes y alcanzar el reconocimiento del probable beneficio obtenido por la mantención de niveles séricos normales de vitamina D en la población como medida preventiva y terapéutica.

Para la elaboración de la revisión sistemática se realiza una estrategia de búsqueda bibliográfica basada en el asesoramiento profesional de la tutora aplicando los conocimientos adquiridos en el ámbito universitario.

Se utilizan literaturas de diferentes bases de datos: se interpretan artículos de revisión sistemática, metaanálisis, reporte de caso, artículos de revistas y periódicos publicados sin restricción de idioma. No se aplican filtros por fecha de publicación.

Se emplean el/los términos/s MeSH y el operador booleano AND: Vitamin D; Vitamin D and alzheimer disease [MeSH]; Vitamin D and parkinson disease [MeSH]; Vitamin D and sclerosis multiple [MeSH]; preventive and Vitamin D [MeSH].

La literatura seleccionada en su totalidad se compila en el gestor de citas bibliográficas Zotero. Los textos son clasificados en carpetas adjudicándoles diferentes nombres con la finalidad de optimizar la tarea de selección final de archivos. Se analizan los abstract (resúmenes) de todos los ejemplares de interés, pero solo son inspeccionados los que ofrecen datos de relevancia para confeccionar la revisión sistemática. Luego se procede a leer los artículos disponibles en formato completo.

Todos aquellos datos de relevancia se apuntan en forma de anotaciones en un documento de texto de Word. La selección se enfoca en “la deficiencia de vitamina D sérica en determinadas poblaciones y el impacto que provoca en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas” como tema predominante y a su vez en el enfoque de la pregunta PICO (Población, Intervención, Comparación y Resultados).

El desarrollo de la investigación es realizado entonces mediante el análisis de las notas relevantes extraídas de los artículos seleccionados.

De 24 032 artículos que exhiben la temática de “Enfermedades neurodegenerativas” y “déficit de vitamina D”: 2400 de los apartados corresponden solo a Vitamina D [Mesh]; 1201 a la asociación entre palabras: Vitamina D and Alzheimer Disease [MeSH]; 3133 lecturas relacionan los vocablos: Vitamin D and Parkinson Disease [Mesh]; 1682 textos concatenan: Vitamin D and Sclerosis Multiple [Mesh]; y 8891 relacionan los tesauros: Preventive and Vitamin D [Mesh].

Se preseleccionaron 1711 artículos. La mayoría se descarta por contener información inútil para obtener resultados relevantes en el desarrollo de esta investigación.

Se destacan finalmente 53 artículos de los cuales 19 permiten la construcción del marco teórico y justificación. Las 53 investigaciones analizadas son útiles para generar un concepto universal para la construcción del marco teórico (introducción), el desarrollo de los resultados y la discusión del consecuente trabajo de investigación

(trabajo final de carrera, revisión sistemática de la literatura: Relación entre las enfermedades neurodegenerativas y el déficit de vitamina D (Figura 1).

El objetivo principal de este estudio consiste en recolectar y analizar la literatura avalada científicamente que resulte congruente con el tema de ésta investigación y que aporte información determinante acerca de la relación entre el déficit de vitamina D presente en el cuerpo y su influencia en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas con la finalidad de conseguir resultados adecuados que provean de nuevos conocimientos a los lectores de ésta investigación fomentando así nuevos trabajos que inspiren la instauración de consumo de vitamina D en la población como medida preventiva y terapéutica vinculada al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

Investigar aquellos artículos que vinculan el dosaje carente de vitamina D con pacientes que cursan la enfermedad de Alzheimer.

Indagar en aquellas secciones que reúnan datos sobre pacientes afectados por la enfermedad de Parkinson que vinculen a la escasez de vitamina D como potencial factor etiológico.

Buscar registros de investigaciones basadas en la conjunción de aportes bibliográficos reconocidos que registren un vínculo entre la falta de vitamina D y el desarrollo de Esclerosis Múltiple.

Examinar aquellos textos en los que se han obtenido buenos y malos resultados de acuerdo con investigaciones basadas en los efectos protectores de los niveles adecuados de vitamina D en el cuerpo como factor protector contra determinadas afecciones corresponde a los objetivos concretos.

Se diseña una investigación sobre el tema en cuestión respetando lo aprendido en la materia Investigación Aplicada y Formulación de Proyectos para la confección de una Revisión sistemática de la literatura de carácter analítica, observacional y retrospectiva que provee información sustentable acerca de la relación entre las enfermedades neurodegenerativas y el vínculo con los niveles séricos de vitamina D mediante la evaluación de la literatura que sostiene el efecto benéfico o no de concentraciones séricas adecuadas producto de averiguaciones que abordan el tema de investigación.

El estudio pretende recolectar y analizar datos para la confección de la Revisión Sistemática de la Literatura que involucra a todos los artículos científicos encontrados que mencionen la relación entre las concentraciones séricas de vitamina D y las enfermedades neurodegenerativas.

Se incluyen en este trabajo a los artículos que relatan sobre enfermedades neurodegenerativas, apartados que describan los efectos provocados por la deficiencia de vitamina D en el cuerpo, trabajos que evidencian casos confirmados de desarrollo de enfermedades neurodegenerativas vinculados al déficit de vitamina D y literaturas que evalúan la importancia del dosaje de vitamina D en las poblaciones como factor de prevención.

Se excluyen del análisis los artículos que involucren otros posibles agentes etiológicos del desarrollo de enfermedades neurodegenerativas diferentes al déficit de vitamina D y la literatura que se avoque a otro tipo de alteraciones que no sean las enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson, Esclerosis Múltiple).

La revisión sistemática engloba artículos científicos que abordan diferentes poblaciones en donde se relata la correlación entre el déficit de vitamina D y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. Los artículos seleccionados conforman el tamaño de la muestra. El estudio se realiza utilizando las bases de datos disponibles en internet: PubMed, Google Scholar, SciELO, MedLine Plus, Elsevier.es, Neurología.com, Isanidad.com.

Se analizan los artículos de revisión sistemática, metaanálisis, reporte de caso, series de casos, revisiones, artículos de revistas y periódicos sin aplicar filtros ni restricción de idioma, artículos que describen enfermedades neurodegenerativas como: Alzheimer, Parkinson, Esclerosis Múltiple vinculadas al déficit sérico de vitamina D.

Las categorías para la búsqueda se acomodan a los títulos que mencionan a poblaciones con enfermedades neurodegenerativas y las investigaciones que citan el vínculo entre la literatura basada en estas investigaciones y la carencia de vitamina D con el fin de agrupar todos los datos disponibles.

La elección de los estudios se basa en la normativa PRISMA que comprende cuatro pasos: 1) Identificación, 2) Selección, 3) Elegibilidad 4) Inclusión.

Se analizan los conceptos resultantes de la búsqueda del término MeSH “Enfermedades neurodegenerativas”, se estudian las más prevalentes por subtítulos: etiología, epidemiología, prevalencia, incidencia, diagnóstico, tratamiento. De la misma forma se analizan y vinculan estas enfermedades con la carencia de vitamina D sin aplicar subtítulos de manera tal de hallar el material correcto y concreto para la realización de la investigación. Esta selección es útil principalmente para la construcción de la introducción.

Se realiza una hoja de cálculo en el programa Excel para la extracción de los datos de los estudios. Se citan los artículos útiles para este trabajo de investigación y se discrimina cuáles de ellos contribuyen con variables dependientes y cuales con variables independientes.

La revisión sistemática de la literatura se confecciona en el ámbito universitario. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad Abierta Interamericana.

Las variables dependientes seleccionadas son: deficiencia de Vitamina D: niveles séricos de hidroxivitamina D [(25 (OH) D] por debajo de los 30ng/dl y enfermedades neurodegenerativas: grupo de enfermedades que afectan al sistema nervioso central (SNC) y se caracterizan por una pérdida neuronal progresiva en diferentes áreas

cerebrales. (Enfermedad de Alzheimer; Enfermedad de Parkinson; Esclerosis Múltiple).

Las variables independientes elegidas incluyen: déficit cognitivo: alteraciones en el pensamiento, el aprendizaje, la memoria, el juicio y la toma de decisiones y alteraciones motoras: Anormalidades en el tono muscular, postural, en el movimiento y diferentes habilidades motrices.

Para la recolección de los datos se utilizan:

- Tesoros o palabras MeSH: “Vitamin D”[Mesh]; “Vitamin D and Alzheimer Disease”[Mesh]; “Vitamin D and Parkinson Disease”[Mesh]; “Vitamin D and Sclerosis multiple”[Mesh]; “preventive and Vitamin D”[Mesh].

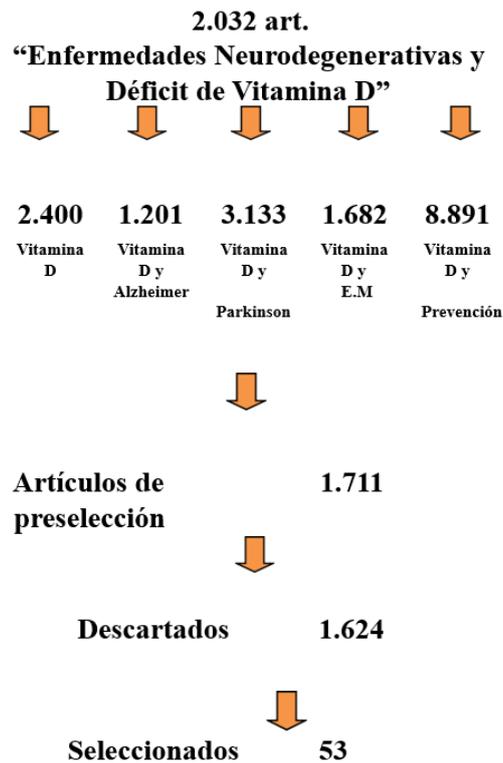


Figure 1. Diagrama de flujo E.M.: Esclerosis Múltiple

Los artículos recogidos detallan la prevalencia y discriminan las manifestaciones neurológicas específicas en las enfermedades neurodegenerativas mencionadas por lo cual se procede a contener a las enfermedades neurodegenerativas en tres variables independientes (Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, Esclerosis Múltiple). De la misma manera se vincula la correlación entre la producción de estas enfermedades y la carencia de vitamina D en literatura que agrupa diferentes poblaciones de estudio (variable dependiente).

Los recursos necesarios para la confección del trabajo final de carrera son: el acompañamiento, asesoramiento, correcciones de la tutora, experta en el tema de investigación y el apoyo de los docentes de la materia “Investigación Aplicada y formulación de proyectos” de la Facultad de Medicina de la Universidad Abierta Interamericana. Constituyéndose estos como recursos humanos. Además, son necesarios recursos materiales como: equipo: computadora., electricidad / internet, bases de datos disponibles en internet, registro en esas bases de datos, acceso a la biblioteca online de la universidad, bibliografía disponible en artículos completos acordes al tema elegido, herramientas para realizar cálculos, Microsoft Word y Excel.

Teniendo en cuenta que el déficit de vitamina D puede ser un agente etiológico importante con fuerte impacto en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas se presume que medir y emitir recomendaciones para mantener niveles normales de vitamina D en la población constituiría una estrategia preventiva de mucha utilidad. Los profesionales de salud autorizados deberían ser capaces de conocer y entender la importancia del dosaje de vitamina D en los pacientes sin distinciones (gracias a los conocimientos adquiridos tanto durante sus estudios universitarios como también durante la práctica médica) para tomar las medidas preventivas o terapéuticas adecuadas y así, mediante esta metodología corregir deficiencias de vitamina D. Los organismos públicos superiores como los ministerios de salud deberían ser responsables de promover acciones de prevención informando a la población con el fin de lograr un mejor impacto en la prevención y mejora de la calidad de vida de las personas mediante la divulgación de la comprensión de la importancia del rol benéfico que otorga el consumo de la vitamina D en concentraciones adecuadas en el cuerpo dirigida por ejemplo a la prevención de las

enfermedades neurodegenerativas.

RESULTADOS

Los artículos científicos evaluados coincidieron en el concepto de que la vitamina D se obtiene mediante la transformación en la piel del 7- deshidroxicolesterol respondiendo a la exposición a la luz solar y a través de la ingesta de los alimentos. Además, expusieron la reconocida función de la vitamina D en su actuación sobre el metabolismo óseo, así como también su intervención en la homeostasis del calcio.

Describieron la cooperación de la vitamina D en los mecanismos de secreción hormonal, la influencia en la respuesta del sistema inmunológico y su participación en el proceso de proliferación y diferenciación celular (Figura 2).^(11,19,20)

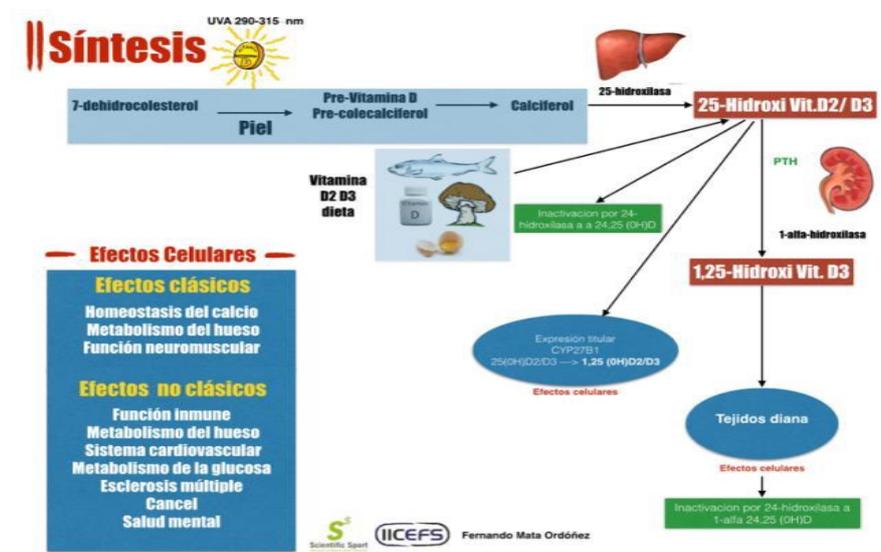


Figure 2. Obtención de vitamina D

Fuente: <http://g-se.com/vitamina-d-bp-W57cfb26d953a0>

Ciertos artículos demostraron la influencia sobre la relación existente entre los niveles corporales óptimos de la vitamina D y la prevención de enfermedades neurológicas. Comentaron que la vitamina D participa en la regulación del estrés oxidativo, en la síntesis de proteínas estructurales sinápticas y en la neurotransmisión. Expusieron que el descubrimiento de cuáles son las enfermedades neurológicas que aparecen por carencia de vitamina D y el análisis de la eficacia de la suplementación de la misma en la dieta podrían proporcionar resultados extraordinarios según una serie de casos controles descriptos.^(20,21)

La conjunción de tres lecturas reveló que el tálamo, el hipotálamo, la sustancia negra, los núcleos subcorticales y el hipocampo poseen receptores de vitamina D que contribuyen a la regulación de la neurotrofina e intervienen con los factores neurotróficos disminuyendo el estrés oxidativo y contribuyendo con el proceso de síntesis de neurotransmisores como la acetilcolina, dopamina y GABA. Además postularon que la vitamina D interviene en el proceso de diferenciación neural y en la maduración a través del control de la síntesis de factores de crecimiento entre otros.^(22,23,24)

Una revisión sistemática y un metaanálisis analizado manifestaron que los niveles séricos deficientes de vitamina D podrían relacionarse con la aparición de algunas enfermedades neurodegenerativas tales como Alzheimer, Parkinson y Esclerosis Múltiple. Los estudios expusieron que, en concentraciones adecuadas, la vitamina D actúa como neuromoduladora y que permite el funcionamiento normal del cerebro y consideraron entonces que ya que la suplementación con vitamina D sería posible y factible surgiría la necesidad de incurrir en una mayor investigación en este ámbito.^(25,26)

La suplementación con vitamina D podría ser una solución segura y económica dada su importancia para el correcto funcionamiento cerebral considerando la relación del desarrollo de enfermedades neurodegenerativas e hipovitaminosis D. Ensayos in vivo e in vitro respaldaron este argumento. En la actualidad, sin embargo, los resultados que devienen de la suplementación con vitamina D en pacientes con trastornos neurológicos y los beneficios clínicos concretos son controversiales.^(27,28)

Ciertos análisis expusieron que el consumo de suplementos de vitamina D disminuye el riesgo de desarrollo de patologías neurológicas e incluso aludieron a la probabilidad de que mejorarían los síntomas. Las investigaciones exhibieron que la vitamina D2 y la vitamina D3 disponibles como suplementos dietéticos contribuirían a mantener

los niveles séricos de vitamina D (25-OH-D). Desarrollaron además que la ingesta de una mono dosis de D2 o D3 provocaría un incremento casi igual en la concentración total de 25-OH-D requerida. Fundamentaron también que la vida media más prolongada de D3 permitiría que la necesidad de dosificación resulte menos frecuente. Postularon que en personas con carencia de vitamina D sería recordable la suplementación con D3 por vía oral una vez por semana durante dos meses. Sin embargo, también manifestaron que la suplementación con vitamina D podría ser insuficiente para cambiar los resultados desde el punto de vista de la carga genética de los pacientes predispuestos y en consecuencia reconocieron la imperiosa necesidad de ampliar la investigación en este campo.^(28,29) Una investigación postuló el requerimiento de mayor número de ensayos controlados y aleatorizados para entender de manera clara la utilidad del tratamiento de suplementación con vitamina D. Constató que en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, Parkinson y Esclerosis Múltiple se halló hipovitaminosis D. El estudio enfatizó en que la vitamina D colabora con la actividad cerebral desde el cerebro embrionario hasta el desarrollo del cerebro adulto, contribuye con el correcto funcionamiento de las conexiones neuronales y modula los circuitos existentes responsables de la locomoción, las emociones y los mecanismos de recompensa colocando a la vitamina D como indispensable para evitar el desarrollo de trastornos neurodegenerativos.^(30,31) Dos investigaciones describieron que la vitamina D representa una fuente de protección tanto en el comienzo como en el progreso de ciertas enfermedades neurológicas. Plantearon que la vitamina D participa en la reducción del estrés oxidativo y en la estimulación de la síntesis de proteínas estructurales sinápticas y factores neurotróficos y destacaron la responsabilidad que produce la carencia de vitamina D en el desarrollo de enfermedades neurológicas centrales y periféricas especialmente en las enfermedades de Parkinson, Alzheimer y Esclerosis Múltiple.^(19,32) Una publicación mostró la convicción de que tanto la vitamina D como sus receptores se encuentran involucrados en el desarrollo de patologías neurodegenerativas. El dosaje deficiente de vitamina D constituyó un factor de riesgo para el desarrollo de Alzheimer, Parkinson y Esclerosis Múltiple. El trabajo comentó además que estudios moleculares revelaron que el tratamiento de suplementación con vitamina D previene la producción de amiloide e incrementa su eliminación de las redes neuronales mejorando el deterioro cognitivo de los pacientes que padecen enfermedades neurodegenerativas.⁽³³⁾ Algunas investigaciones afirmaron que los adultos mayores percibieron mejoras cognitivas a los 15 meses de iniciado el tratamiento supletorio con vitamina D por lo que sostuvieron la existencia de una imperiosa necesidad de mantener las concentraciones de vitamina D para prevenir o mejorar el deterioro neurocognitivo.⁽³⁴⁾

Enfermedad de Parkinson E Hipovitaminosis D

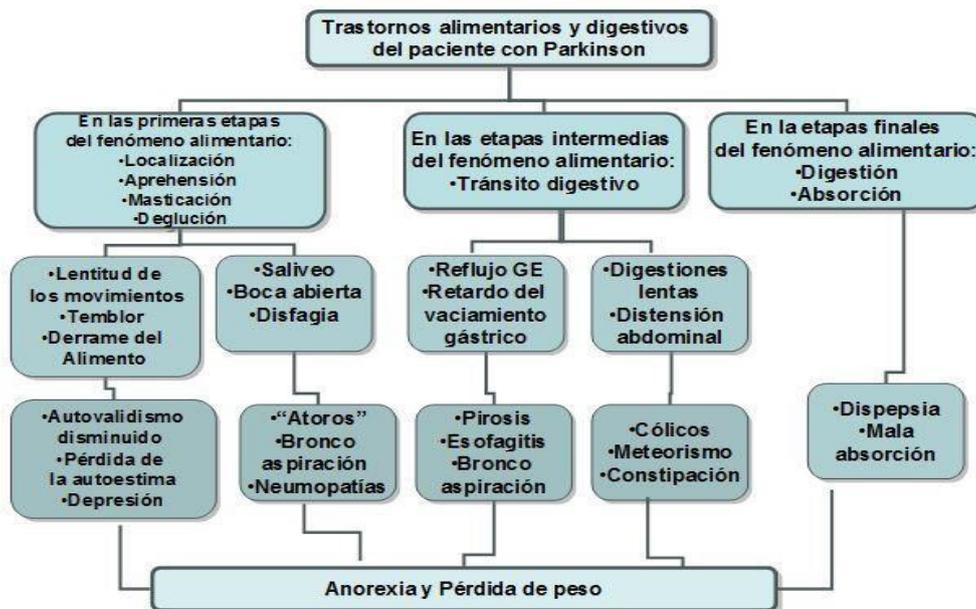


Figura 3. Trastornos del Parkinson

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo que altera la capacidad de la persona para controlar sus movimientos; adquieren temblores, rigidez muscular, hipokinesia y problemas en el equilibrio (Figura 3). Recientemente, los investigadores describieron un vínculo entre la enfermedad de Parkinson y el déficit de vitamina D. Propusieron que la vitamina D se obtiene de los alimentos y que también se produce en la piel mediante la exposición

a la luz solar y vincularon fuertemente a la carencia de vitamina D con el desarrollo de enfermedad de Parkinson. Un estudio realizado por científicos de la Universidad de Harvard encontró que los pacientes con enfermedad de Parkinson tenían niveles significativamente más bajos de vitamina D que los controles. Estos hallazgos sugirieron que la vitamina D podría ayudar a prevenir la enfermedad. La revisión concluyó con que las personas afectadas deberían aumentar su ingesta de vitamina D mediante el consumo de alimentos ricos en esta vitamina, como pescado, huevos, leche y verduras de hoja verde y que los médicos deberían aconsejar a las personas a que obtengan una exposición adecuada a la luz solar para ayudar a aumentar los niveles de vitamina D (Figura 4).



Figura 4. Alimentos ricos en vitamina D

Fuente: <https://nutrición.com/vitamina-d-alimentos-y-complementos-naturales/>

Algunos metaanálisis demostraron que los niveles bajos de vitamina D pueden incrementar el riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson y por lo tanto insinuaron que es importante que las personas con esta afección consuman alimentos ricos en vitamina D y reciban una exposición a la luz solar adecuada.⁽³⁵⁾

Una publicación científica realizada en la Facultad de Medicina de Atlanta, E.E.U.U comparó los niveles de vitamina D sobre un total de doscientos noventa y siete pacientes. El estudio involucró cien pacientes con enfermedad de Parkinson, noventa y siete pacientes con enfermedad de Alzheimer y noventa y nueve personas sanas. El resultado demostró que los pacientes con enfermedad de Parkinson (55 de los 100 pacientes estudiados) tuvieron mayor deficiencia de vitamina D respecto a las personas con Alzheimer (39 de las 97 personas incluidas en el estudio) y las sanas (35 de los 99 contenidos en la investigación) (Figura 5).⁽³⁶⁾

■ Parkinson ■ Alzheimer ■ Sanos

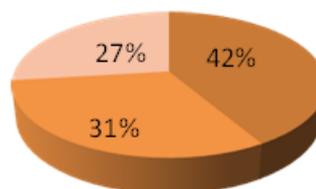


Figura 5. Gráfico comparativo entre pacientes con Enfermedad de Parkinson, Alzheimer, personas sanas y dosaje deficiente de vitamina D

La concentración promedio de vitamina D entre pacientes con Parkinson hallada en dicho estudio fue de 31,9 ng/ml frente a 34,8 ng/ml en los pacientes con Alzheimer y 37 ng/ml en los controles sanos.⁽³⁶⁾

Enfermedad de Alzheimer y Deficiencia de Vitamina D

La enfermedad de Alzheimer se define como un tipo de demencia progresiva cuya aparición tiene una relación directamente proporcional con el incremento de la edad de las personas. Durante la progresión de la enfermedad se presentan nuevos síntomas como alteraciones del lenguaje e inconveniencias emocionales hasta la culminación en demencia. Existe una amplia variabilidad entre los pacientes según las características de cada uno, su estado general de salud y los cuidados que recibe, pero en general el Alzheimer evoluciona en una media de 10 a 12 años (Figura 6).^(37,38,39)

La literatura científica analizada avaló la relación entre la deficiencia de vitamina D y la aparición de la enfermedad de Alzheimer.

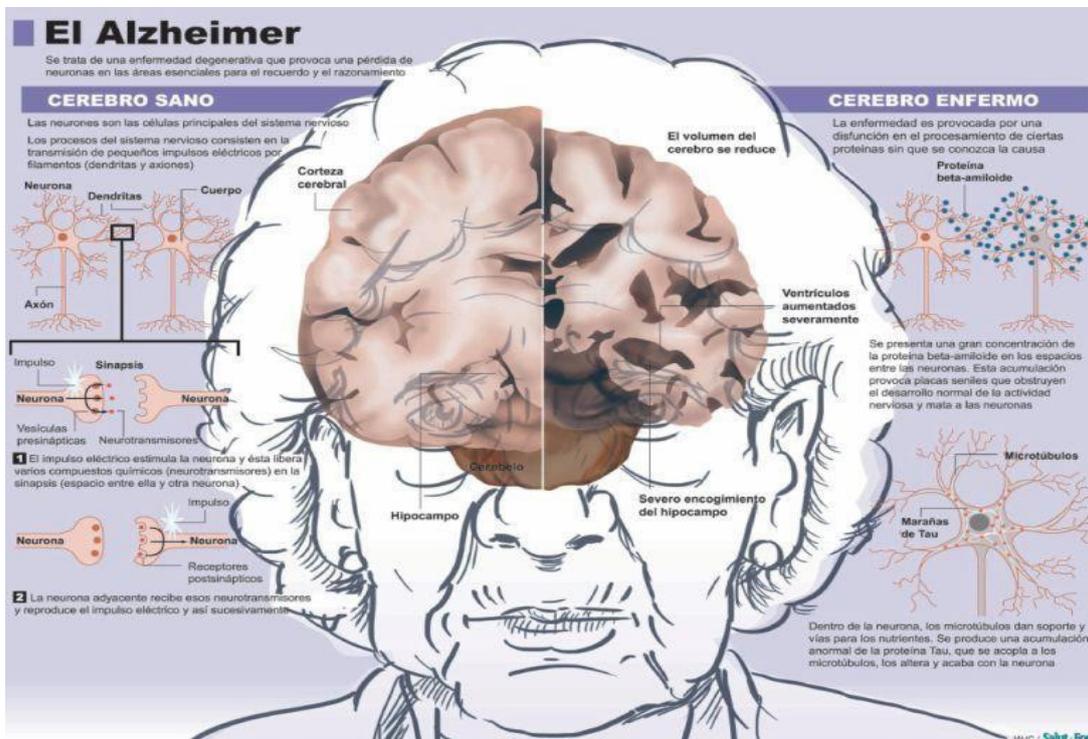


Figura 6. Afectación cerebral en la enfermedad de Alzheimer

Fuente: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763097>

Estos estudios se respaldaron con la afirmación de que los receptores de vitamina D están presentes en todo el cerebro incluyendo las áreas relacionadas con la memoria y científicamente han comprobado la importancia de la vitamina D en relación con la neuro cognición. Cuando la demencia aparece tantos los hábitos higiénico-dietéticos como las actividades fuera del hogar cambian en los pacientes que la padecen lo que deriva, generalmente, en la disminución sérica de la concentración de vitamina D requerida. Un metaanálisis confirma que la hipovitaminosis D se asocia a demencia, deterioro cognitivo y aparición de enfermedad de Alzheimer. Los autores narran que el riesgo se incrementa notablemente cuando las concentraciones de vitamina D sérica se encuentran entre los 25 nmol/L y 50 nmol/L.⁽⁴⁰⁾

Un estudio científico realizado en el año 2014 en Estados Unidos pretendió determinar si la hipovitaminosis D se asociaba al aumento de riesgo de padecer demencia y enfermedad de Alzheimer. La muestra analizada arrojó el resultado de que el peligro de padecimiento de demencia y Alzheimer era mayor en los pacientes con deficiencia de calciferol (25-OH-D). Las personas que demostraron una carencia de vitamina D leve – moderada poseían un riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer en un 51 % mientras que en las personas que tenían un déficit severo dicho riesgo aumentaba al 100 % afianzando así la convicción de que la carencia de vitamina D está asociada al riesgo de desarrollar demencia y enfermedad de Alzheimer. Los autores sugirieron la realización de más estudios para ratificar los resultados y extenderlos a otras poblaciones (Figure 7).⁽⁴¹⁾

Otros análisis se enfocaron en determinar los niveles óptimos de vitamina D ya que hasta la actualidad se mantiene sin establecer con exactitud. Indicaron que la vitamina D ejerce una función neuroprotectora y que el valor de 50 nmol/L es suficiente para disminuir el riesgo de padecer demencia.

Sin embargo, sostuvieron que se debería tener precaución con la suplementación exagerada con vitamina D ya que hallaron que en dosis supra terapéuticas no fue beneficiosa para la función cognitiva debido al descubrimiento de que la hipercalcemia inducida por la ingesta excesiva de vitamina D aumentó el riesgo de demencia y enfermedad de Alzheimer.^(40,41,42) Un artículo publicado en 2018 aseguró que alrededor de 44 millones de personas en el mundo padecen demencia y predijeron que esta cifra se triplicará para el año 2050 debido al envejecimiento acelerado de la población consecuencia del estrés. La comunidad científica ha revelado la asociación entre la carencia de vitamina D y el desarrollo de enfermedad de Alzheimer sobre todo en los adultos mayores de 65 años. Afirmaron además que mientras más temprano se manifiesta la enfermedad los síntomas se exacerban y su progresión es más rápida.^(41,43)

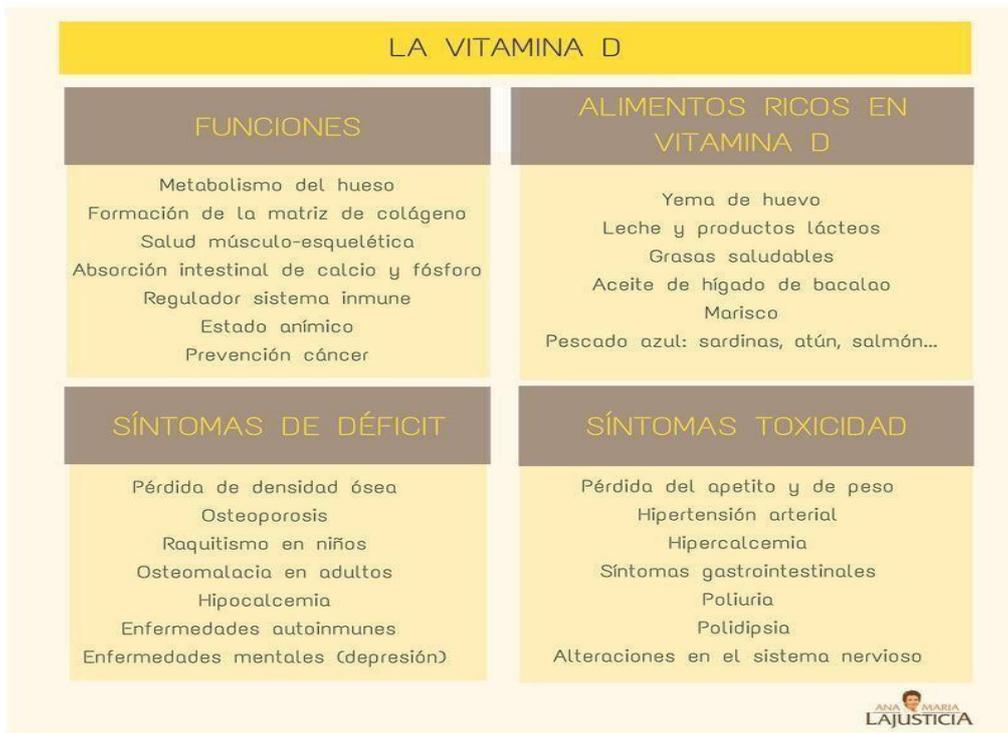


Figura 7. Toxicidad inducida por vitamina D
Fuente: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30294301>

Un estudio realizado en Inglaterra analizó de 1658 pacientes estadounidenses mayores de 65 años sanos durante un periodo de seis años para constatar cuántos de ellos desarrollaban la enfermedad de Alzheimer. Descubrieron que los participantes moderadamente deficientes de vitamina D era un 69 % más propenso a desarrollar la enfermedad mientras que el grupo con deficiencia grave de vitamina D representaba casi un 100 % de riesgo. Se constató que la asociación entre la vitamina D deficiente y la instauración de la enfermedad de Alzheimer representó el doble de lo esperado. Se realizaron ensayos clínicos que investigaron si el consumo de alimentos ricos en vitamina D como la palta, el pescado azul y suplementos era capaz de prevenir la enfermedad y se obtuvieron resultados controversiales.⁽⁴³⁾

Deficiencia de Vitamina D y Esclerosis Múltiple

Estudios observacionales demostraron que los niveles bajos de vitamina D se asociaron con mayor riesgo de desarrollo de Esclerosis Múltiple. Uno de los trabajos de investigación planteó que existe relación entre el área geográfica y la prevalencia de Esclerosis Múltiple. El hallazgo se confirmó con una segunda investigación que confirmó una asociación positiva estadísticamente significativa entre la prevalencia de Esclerosis Múltiple y la latitud geográfica (Figura 8). La explicación que se sugirió fue que a mayor latitud menor exposición a luz del sol lo que se tradujo en la disminución de la síntesis de vitamina D.^(44,45)

Literatura analizada reputó relación entre Esclerosis Múltiple y niveles séricos de 25 (OH) D. Un análisis evidenció que el 48 % de los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple tiene deficiencia de vitamina D. Otros estudios concluyeron que los pacientes que cursan con Esclerosis Múltiple recaída – remisión presentaron niveles muy bajos de 25 (OH) D durante la remisión.^(46,47)

Estudios experimentales han mostrado diferencias entre sexos en el metabolismo de la VD, el cual puede afectarse por los estrógenos permitiendo una explicación estimable para el predominio de la Esclerosis Múltiple observada en el sexo femenino.⁽⁴⁸⁾

Investigaciones epidemiológicas han documentado relación entre la exposición a la luz solar, el consumo de vitamina D y la ocurrencia de Esclerosis Múltiple. Un estudio encontró la presencia de polimorfismo de la vitamina D en pacientes con diagnóstico de la enfermedad y un análisis confirmó que se encontraron niveles diferentes de vitamina D comparando el invierno con el verano.^(49,50,51)

En un estudio de cohorte prospectivo de pacientes con Esclerosis Múltiple los niveles óptimos de vitamina D se asociaron inversamente con las exacerbaciones de la enfermedad durante un periodo de observación de seis meses. Se evidenció que la vitamina D puede modificar el curso de la Esclerosis Múltiple.^(52,53)



Figura 8. Prevalencia de Esclerosis Múltiple según zona geográfica

Fuente: <https://esclerosismultiple.com/>

DISCUSIÓN

La heterogeneidad de los resultados propuestos en los estudios analizados provoca que al momento no exista evidencia concluyente sobre la utilidad de la suplementación con vitamina D como terapia coadyuvante en las enfermedades neurodegenerativas.

Para examinar el impacto de la suplementación con vitamina D como estrategia preventiva y de tratamiento se requerirán nuevos ensayos clínicos y estudios de cohorte que registren la administración de altas dosis de vitamina D a la población que deberá ser monitorizada por equipos multidisciplinarios en diferentes partes del mundo y durante varios años.

Dado que la deficiencia de vitamina D es frecuentemente hallada en los niveles séricos de los pacientes y teniendo en cuenta el bajo costo y las escasas complicaciones que la terapia conlleva podría darse el beneficio de la duda. Esto conseguiría provocar beneficios en otros aspectos como por ejemplo para la mejoría de la salud ósea.

Lo cierto es que hasta la actualidad el tema no se ha desarrollado con fuerte evidencia científica como para poder arribar a una conclusión fehaciente

El tratamiento de suplementación con vitamina D como estrategia preventiva y coadyuvante en el curso de las enfermedades neurodegenerativas parece prometedor sin embargo se requieren más estudios clínicos controlados para valorar esta cuestión la cual, a la fecha continua pendiente y vigente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 de diciembre de 2004;80(6):1689S-1696S.
2. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium Absorption Varies within the Reference Range for Serum 25-Hydroxyvitamin D. *Journal of the American College of Nutrition*. abril de 2003;22(2):142-6.
3. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for Cancer Prevention: Global Perspective. *Annals of Epidemiology*. julio de 2009;19(7):468-83.
4. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*. 19 de julio de 2007;357(3):266-81.
5. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the Vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. enero de 2005;29(1):21-30.
6. Balion C, Griffith LE, Striffler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G, et al. Vitamin D, cognition, and dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 25 de septiembre de 2012;79(13):1397-405.
7. Annweiler C, Llewellyn DJ, Beauchet O. Low Serum Vitamin D Concentrations in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAD*. 10 de enero de 2013;33(3):659-74.
8. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis. *JAMA*. 20 de diciembre de 2006;296(23):2832.

9. Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PHM, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology*. 2 de septiembre de 2014;83(10):920-8.
10. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Alzheimer's & Dementia*. mayo de 2014;10(3):296-302.
11. Peterson AL, Mancini M, Horak FB. The relationship between balance control and vitamin D in Parkinson's disease-a pilot study: Balance and Vitamin D in PD. *Mov Disord*. julio de 2013;28(8):1133-7.
12. Peterson AL, Murchison C, Zabetian C, Leverenz JB, Watson GS, Montine T, et al. Memory, Mood, and Vitamin D in Persons with Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*. 2013;3(4):547-55.
13. Landfield PW, Thibault O, Mazzanti ML, Porter NM, Kerr DS. Mechanisms of neuronal death in brain aging and alzheimer's disease: Role of endocrine- mediated calcium dyshomeostasis. *J Neurobiol*. noviembre de 1992;23(9):1247-60.
14. Brewer LD, Thibault V, Chen KC, Langub MC, Landfield PW, Porter NM. Vitamin D Hormone Confers Neuroprotection in Parallel with Downregulation of L-Type Calcium Channel Expression in Hippocampal Neurons. *J Neurosci*. 1 de enero de 2001;21(1):98-108.
15. Masoumi A, Goldenson B, Ghirmai S, Avagyan H, Zaghi J, Abel K, et al. $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ Interacts with Curcuminoids to Stimulate Amyloid- β Clearance by Macrophages of Alzheimer's Disease Patients. *JAD*. 1 de julio de 2009;17(3):703-17.
16. Mizwicki MT, Menegaz D, Zhang J, Barrientos-Durán A, Tse S, Cashman JR, et al. Genomic and Nongenomic Signaling Induced by $1\alpha,25$ (OH)₂- Vitamin D₃ Promotes the Recovery of Amyloid- β Phagocytosis by Alzheimer's Disease Macrophages. *JAD*. 2 de marzo de 2012;29(1):51-62.
17. Correale J, Ysraelit MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*. 1 de mayo de 2009;132(5):1146-60.
18. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of Nonvertebral Fractures With Oral Vitamin D and Dose Dependency: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med*. 23 de marzo de 2009;169(6):551.
19. Kesby JP, Eyles DW, Burne THJ, McGrath JJ. The effects of vitamin D on brain development and adult brain function. *Molecular and Cellular Endocrinology*. diciembre de 2011;347(1-2):121-7.
20. Pascual ALC. LA VITAMINA D Y SUS EFECTOS "NO CLÁSICOS". *Rev Esp Salud Pública*. 2012;86:7.
21. Leussink VI. Aspekte der Ernährung zur Prävention und Therapie chronisch neurologischer Erkrankungen. *Nervenarzt*. agosto de 2019;90(8):843-57.
22. Landel V, Annweiler C, Millet P, Morello M, Féron F. Vitamin D, Cognition and Alzheimer's Disease: The Therapeutic Benefit is in the D- Tails. Wion D, editor. *JAD*. 13 de julio de 2016;53(2):419-44.
23. Aspell N, Lawlor B, O'Sullivan M. Is there a role for vitamin D in supporting cognitive function as we age? *Proc Nutr Soc*. mayo de 2018;77(2):124-34.
24. Shen L, Ji HF. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: evidence from meta-analysis. *Nutr J*. 1 de agosto de 2015;14:76.
25. Di Somma C, Scarano E, Barrea L, Zhukouskaya V, Savastano S, Mele C, et al. Vitamin D and Neurological Diseases: An Endocrine View. *IJMS*. 21 de noviembre de 2017;18(11):2482.
26. Reichrath J, Lehmann B, Carlberg C, Varani J, Zouboulis C. Vitamins as Hormones. *Horm Metab Res*. febrero de 2007;39(2):71-84.

27. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*. 19 de julio de 2007;357(3):266-81.
28. Moretti R, Morelli ME, Caruso P. Vitamin D in Neurological Diseases: A Rationale for a Pathogenic Impact. *IJMS*. 31 de julio de 2018;19(8):2245.
29. Taghizadeh M, Talaei SA, Djazayeri A, Salami M. Vitamin D supplementation restores suppressed synaptic plasticity in Alzheimer's disease. *Nutritional Neuroscience*. julio de 2014;17(4):172-7.
30. Bivona G, Gambino CM, Iacolino G, Ciaccio M. Vitamin D and the nervous system. *Neurological Research*. 2 de septiembre de 2019;41(9):827-35.
31. DeLuca GC, Kimball SM, Kolasinski J, Ramagopalan SV, Ebers GC. Review: The role of vitamin D in nervous system health and disease: Vitamin D and the brain. *Neuropathol Appl Neurobiol*. agosto de 2013;39(5):458-84.
32. Mpandzou G, Aït Ben Haddou E, Regragui W, Benomar A, Yahyaoui M. Vitamin D deficiency and its role in neurological conditions: A review. *Revue Neurologique*. febrero de 2016;172(2):109-22.
33. Dursun E, Gezen-Ak D. Vitamin D basis of Alzheimer's disease: from genetics to biomarkers. *Hormones*. marzo de 2019;18(1):7-15.
34. Annweiler C. Vitamin D in dementia prevention: Vitamin D and dementia. *Ann NY Acad Sci*. marzo de 2016;1367(1):57-63.
35. Zhou Z, Zhou R, Zhang Z, Li K. The Association Between Vitamin D Status, Vitamin D Supplementation, Sunlight Exposure, and Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 23 de enero de 2019;25:666-74.
36. Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2016;46(4):292-300.
37. Romano MF, Nissen MD, Parquet DCA. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. 2007; Enfermedad de Alzheimer. Guía de práctica clínica [Internet]. [citado 14 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-pdf-S185300281170026X>
38. (1) (PDF) ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL [Internet]. [citado 14 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/341616836_ENFERMEDADES_DEGENERATIVAS_DEL_SISTEMA_NERVIOSO_CENTRAL
39. Cardoso B, Cominetti, Cozzolino. Importance and management of micronutrient deficiencies in patients with Alzheimer's disease. *CIA*. mayo de 2013;531.
40. Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PHM, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology*. 2 de septiembre de 2014;83(10):920-8.
41. Martín Sánchez FJ, Ramírez Díaz SP, Gil Gregorio P. Las enfermedades neurodegenerativas vistas desde la geriatría. Demencias: concepto, clasificación, valoración clinicodiagnóstica y tratamiento. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. enero de 2003;8(108):5786-94.
42. Annweiler C, Allali G, Allain P, Bridenbaugh S, Schott AM, Kressig RW, et al. Vitamin D and cognitive performance in adults: a systematic review. *European Journal of Neurology*. octubre de 2009;16(10):1083-9.
43. White JH. Vitamin D Signaling, Infectious Diseases, and Regulation of Innate Immunity. *Infect Immun*. septiembre de 2008;76(9):3837-43.
44. Kampman MT, Brustad M. Vitamin D: Candidate for the Environmental Effect in Multiple Sclerosis – Observations from Norway. *Neuroepidemiology*. 2008;30(3):140-6.
45. Uría D, Pérez M, Tola-Arribas M. Epidemiología de la esclerosis múltiple. En 2021. p. 321-40.

46. Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, Cosman F, Cantorna MT. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *Journal of Neuroimmunology*. enero de 2003;134(1-2):128-32.
47. Kampman MT, Steffensen LH. The role of vitamin D in multiple sclerosis. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. noviembre de 2010;101(2):137-41.
48. Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Hupperts R. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *Journal of Neuroimmunology*. febrero de 2008;194(1-2):7-17.
49. Orton SM, Ramagopalan SV, Para AE, Lincoln MR, Handunnetthi L, Chao MJ, et al. Vitamin D metabolic pathway genes and risk of multiple sclerosis in Canadians. *Journal of the Neurological Sciences*. junio de 2011;305(1-2):116- 20.
50. Kampman MT, Brustad M. Vitamin D: A Candidate for the Environmental Effect in Multiple Sclerosis – Observations from Norway. *Neuroepidemiology*. 2008;30(3):140-6.
51. Simpson S, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby AL, Pittas F, Tremlett H, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in MS. *Ann Neurol*. 6 de abril de 2010;n/a- n/a.
52. The Australia and New Zealand Multiple Sclerosis Genetics Consortium (ANZgene). Genome-wide association study identifies new multiple sclerosis susceptibility loci on chromosomes 12 and 20. *Nat Genet*. julio de 2009;41(7):824-8.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Delfina Plaini, María de los Ángeles Baña.

Investigación: Delfina Plaini, María de los Ángeles Baña.

Redacción –borrador inicial: Delfina Plaini, María de los Ángeles Baña.

Redacción –revisión y edición: Delfina Plaini, María de los Ángeles Baña.