UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

SAN VICENTE MÁRTIR

Efecto de la Dieta Mediterránea suplementada con los antioxidantes nicotinamida ribósido y pterostilbeno y/o con aceite de coco sobre variables antropométricas en Esclerosis Lateral Amiotrófica: estudio piloto.

Effect of the Mediterranean Diet supplemented with the antioxidants nicotinamide riboside and pterostilbene and/or coconut oil on anthropometric variables in Amyotrophic Lateral Sclerosis: pilot study.

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Dña. Sandra Carrera Juliá

Dirigida por:

Dr. D. Carlos Barrios Pitarque

Dra. Dña. Eraci Drehmer Rieger

Valencia, 2022

DEDICATORIA

Al meus pares.

M'heu transmés un suport incondicional en tot moment. Tot el que sóc ara és gràcies a vosaltres, tant en l'àmbit acadèmic, professional i personal. Gràcies per educar-me en els valors de la constància, esforç i perseverança. Estic molt agraïda per la vostra ajuda i per ensenyar-me a confiar que el temps donaria els seus fruits.

A Enrique.

Gràcies per acompanyar-me, pel teu afecte, confiança i per donar-me la seguretat que he necessitat. Sempre m'has dibuixat un somriure al contagiar-me de l'alegria que et caracteritza, fent que tot fora més fàcil. Gràcies per comprendre la necessitat i la importància del temps dedicat al present estudi.

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que me han acompañado durante esta etapa y que han contribuido en la realización de este trabajo.

En primer lugar, a los pacientes que han participado en este estudio, así como a sus familiares. Siento admiración por vuestra fuerza y capacidad de lucha diaria. Me siento afortunada de que la vida me haya dado la oportunidad de conoceros.

A toda mi familia, especialmente a mis padres, por transmitirme siempre vuestro apoyo, fuerza y amor.

A la Universidad Católica de Valencia por la formación académica recibida y contribución en el aprendizaje durante estos años de doctorado. Quiero agradecer a esta institución y a la Universidad de Valencia por la concesión de fondos económicos para la realización del estudio.

A mi director, el Dr. Carlos Barrios Pitarque. Muchísimas gracias por su atención, disponibilidad, apoyo, consejo y orientación durante todo este proceso.

A mi directora, la Dra. Eraci Drehmer Rieger. Por sus muestras de apoyo durante la elaboración de la tesis y a lo largo de estos años. Agradezco todo lo que me ha enseñado y cómo ha contribuido en mi evolución académica y profesional. Gracias amiga y compañera.

Al Dr. José Estrela y al Dr. José Enrique de la Rubia, por su amabilidad y acompañamiento durante el proyecto de investigación. También quiero dar las gracias a todo el personal y compañeros que han participado en este estudio.

Al Dr. Mario Zacarés, Dr. Germán Martín y Dr. José María Lajara, por su disponibilidad, ayuda, consejo y aprendizaje proporcionado.

A mis amigas y compañeras, la Dra. Mari Luz Moreno, Dra. Mari Ángeles Navarro y Dra. María Jesús Vega, por preocuparse por mí y haberme acompañado siempre que lo he necesitado.

A mis amigos y amigas por animarme y respaldarme. Gracias Ana, Tamara, Carolina, Bego, Lolo, Paco, Lorena e Isabel.

Gracias a las amistades que el doctorado me ha permitido conocer. Al Dr. Ximo Barrachina, la Dra. Marta Garrigues y la futura doctora Dña. Marta Juliá. Grandes profesionales que siempre me habéis acompañado, escuchado y proporcionado mensajes de apoyo.

Também gostaria de agradecer à Dra. Ana Catarina Moreira da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, à Dra. Carla Adriana Santos, ao Dr. Jorge Fonseca e à Enfermeira Cátia Oliveira, profissionais de saúde do Hospital Garcia de Orta de Almada. Muito obrigada a todos por me terem dado a oportunidade de trabalhar convosco e por me receberem com tanta gentileza.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS 15

ÍNDICE DE FIGURAS 17

ÍNDICE DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS 19

RESUMEN / ABSTRACT 25

INTRODUCCIÓN 35

1. MARCO TEÓRICO 43

1.1. Sistema Nervioso y enfermedades de la motoneurona. 45

1.2. Conceptualización y características de la ELA. 50

1.2.1. Conceptualización. 50

1.2.2. Características. 52

1.3. Fenotipos clínicos de la ELA. 54

1.3.1. Fenotipos clínicos según la causa subyacente. 54

1.3.2. Fenotipos clínicos según la sintomatología al inicio de la enfermedad. 57

1.3.3. Fenotipos clínicos según el nivel de implicación neuronal. 58

1.4. Epidemiología de la ELA. 60

1.5. Factores de riesgo para el desarrollo de la ELA. 64

1.6. Mecanismos patogénicos involucrados en la ELA. 68

1.6.1. Estrés oxidativo. 69

1.6.2. Disfunción de la enzima superóxido dismutasa 1. 71

1.6.3. Disfunción mitocondrial. 72

1.6.4. Excitotoxicidad por incremento en el neurotransmisor glutamato. 74

1.6.5. Neuroinflamación. 75

1.7. Cuadro clínico de la ELA. 78

1.7.1. Nivel motor. 78
1.7.2. Nivel respiratorio. 79
1.7.3. Nivel psicológico. 80
1.7.4. Nivel cognitivo. 80
1.8. Sintomatología característica en la ELA. 81
1.9. Repercusión de las alteraciones fisiopatológicas de la ELA sobre el estado nutricional. 82
1.9.1. Pérdida de peso y malnutrición. 83
1.9.2. Hipermetabolismo. 84
1.9.3. Disfagia. 85
1.9.4. Disminución del apetito y alteraciones salivares. 86
1.10. Diagnóstico de la ELA. 87
1.10.1. Criterios diagnósticos estandarizados. 87
1.10.2. Técnicas electrodiagnósticas. 91
1.10.3. Pruebas complementarias. 92
1.11. Tratamiento multidisciplinar de la ELA. 95
1.11.1. Tratamiento farmacológico. 96
1.11.2. Tratamiento dietético-nutricional. 98
1.11.3. Tratamiento rehabilitador. 99
1.11.4. Tratamiento psicológico. 100
1.11.5. Terapia del habla. 101
1.11.6. Soporte respiratorio. 101
1.12. Dieta Mediterránea. 102
1.12.1. Características y propiedades principales. 102
1.12.2. Propiedades antioxidantes. 105
1.12.3. Propiedades antiinflamatorias. 107

1.12.4. Dieta mediterránea y suplementación nutricional con nicotinamida ribósido y pterostilbeno. 107

1.12.5. Dieta Mediterránea cetogénica suplementada con aceite de coco..... 121

2. JUSTIFICACIÓN 133

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS / HYPOTHESIS AND OBJECTIVES 139

4. MATERIAL Y MÉTODO 145

4.1. Contextualización y diseño del estudio. 147

4.2. Aspectos éticos y financiación del estudio. 149

4.3. Muestra del estudio. 150

4.3.1. Tamaño muestral. 150

4.3.2. Identificación y reclutamiento de la muestra de estudio. 151

4.3.3. Asignación de la muestra a los diferentes grupos de estudio.. 153

4.4. Consideraciones generales en los procedimientos aplicados..... 156

4.5. Secuenciación de los procedimientos del área de nutrición y dietética. 156

4.5.1. Anamnesis clínica y dietético-nutricional. 158

4.5.2. Análisis de la ingesta nutricional habitual antes de la intervención. 159

4.5.3. Valoración antropométrica. 160

4.5.4. Diseño del plan de alimentación. 171

4.5.5. Procesado de datos y entrega de documentos. 177

4.5.6. Seguimiento periódico individualizado. 177

4.5.7. Valoración post-intervención. 179

4.6. Análisis estadístico. 179

5. RESULTADOS 181

5.1. Características demográficas y clínicas al inicio de la investigación. 183

5.2. Análisis descriptivo de la ingesta nutricional de la muestra de estudio antes de la intervención. 186

5.3. Efecto de la intervención nutricional sobre las variables antropométricas. 190

5.3.1. Peso. 190

5.3.2. Compartimentos corporales. 192

5.3.3. Pliegues cutáneos. 195

5.3.4. Perímetros corporales. 200

5.3.5. Índices antropométricos. 204

6. DISCUSIÓN 209

6.1. Análisis descriptivo de la ingesta nutricional media habitual de la población total del estudio antes de la intervención. 211

6.1.1. Energía. 212

6.1.2. Macronutrientes. 212

6.1.3. Micronutrientes. 217

6.1.4. Limitaciones del estudio. 225

6.2. Efecto de un plan de alimentación basado en Dieta Mediterránea suplementado con antioxidantes y/o aceite de coco sobre variables antropométricas en pacientes afectados de ELA. 227

6.2.1. Peso corporal. 227

6.2.2. Índice de Masa Corporal. 228

6.2.3. Porcentaje de masa grasa. 229

6.2.4. Porcentaje de masa muscular. 230

6.2.5. Perímetro de la cintura. 232

6.2.6. Ratio Cintura-Talla e Índice Cintura-Cadera. 234

6.2.7. Limitaciones del estudio. 234

7. CONCLUSIONES / CONCLUSIONS 237

8. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA 245

8.1. Artículos científicos. 247

8.2. Participación en congresos. 247

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 249

ANEXOS 391

Anexo 1. Cuestionario para la anamnesis clínica y dietético-nutricional. 393

Anexo 2. Cuestionario de Frecuencia de Consumo Alimentario (CFCA). 400

Anexo 3. Ficha para el registro o diario dietético. 401

Anexo 4. Ficha para el registro de la evaluación antropométrica. 404

Anexo 5. Plan de alimentación basado en el patrón de Dieta Mediterránea. 405

Anexo 6. Plan de alimentación mediterránea cetogénica. 407

Anexo 7. Informe individualizado sobre el estado nutricional y la composición corporal. 409

Anexo 8. Recomendaciones dietético-nutricionales complementarias al plan de alimentación. 411

Anexo 9. Ficha para el seguimiento periódico individualizado..... 412

Anexo 10. Cuestionario de seguimiento y evolución post-intervención. 413

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características principales de la motoneurona superior e inferior 47
Tabla 2. Prevalencia de la Esclerosis Lateral Amiotrófica en población europea y en Estados Unidos 63
Tabla 3. Incidencia de la Esclerosis Lateral Amiotrófica en diferentes regiones..... 64
Tabla 4. Factores de riesgo de la Esclerosis Lateral Amiotrófica 67
Tabla 5. Sintomatología de la Esclerosis Lateral Amiotrófica 82
Tabla 6. Criterios diagnósticos para la Esclerosis Lateral Amiotrófica 89
Tabla 7. Ventajas y desventajas de los precursores de nicotinamida adenina dinucleótido 112
Tabla 8. Composición nutricional del perfil lipídico del aceite de coco 127
Tabla 9. Función, procedimiento y material empleados por el equipo multidisciplinar..... 148
Tabla 10. Descripción de las intervenciones del área de nutrición y dietética. 154
Tabla 11. Variables antropométricas del estudio 171
Tabla 12. Aporte nutricional medio del plan de alimentación basado en Dieta Mediterránea 174
Tabla 13. Composición nutricional del aceite de oliva virgen extra 174
Tabla 14. Aporte nutricional medio del plan de alimentación mediterránea cetogénica 175
Tabla 15. Composición nutricional del aceite de coco 176
Tabla 16. Características demográficas y clínicas de la muestra de estudio al inicio de la investigación 184
Tabla 17. Ingesta nutricional media de la población de estudio antes de la intervención 187
Tabla 18. Análisis de la variación del peso en función tiempo x grupo 191
Tabla 19. Análisis de la variación de la masa grasa y masa muscular en función tiempo x grupo 192

Tabla 20. Análisis Post-Hoc de Tukey de las diferencias de masa grasa y masa muscular en función del grupo 193
Tabla 21. Análisis de la variación de pliegues cutáneos en función tiempo x grupo 196
Tabla 22. Análisis Post-Hoc de Tukey de las diferencias de pliegues cutáneos en función del grupo 197
Tabla 23. Análisis de la variación de perímetros corporales en función tiempo x grupo 201
Tabla 24. Análisis de la variación de indicadores antropométricos en función tiempo x grupo 205

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Afectación de la motoneurona en la ELA..... 49
Figura 2. Reacción metabólica catalizada por la superóxido dismutasa 1 71
Figura 3. Impacto de la microglía en la Esclerosis Lateral Amiotrófica 77
Figura 4. Áreas del tratamiento multidisciplinar de la Esclerosis Lateral Amiotrófica..... 96
Figura 5. Bioconversión y mecanismos de acción de la nicotinamida ribósido 113
Figura 6. Propiedades y mecanismos de acción del pterostilbeno. 117
Figura 7. Diagrama de flujo Consort 2010 seguido en el estudio. 155
Figura 8. Secuenciación de los procedimientos aplicados en el área de nutrición y dietética. 157
Figura 9. Material e instrumental antropométrico utilizado en el estudio. 162
Figura 10. Representación gráfica de la variación de peso en función del grupo. 191
Figura 11. Representación gráfica de la variación de masa grasa en función del grupo 194
Figura 12. Representación gráfica de la variación de masa muscular en función del grupo. 195
Figura 13. Representación gráfica de la variación del pliegue del tríceps en función del grupo. 198
Figura 14. Representación gráfica de la variación del pliegue subescapular en función del grupo. 199
Figura 15. Representación gráfica de la variación del pliegue de la cresta ilíaca en función del grupo. 199
Figura 16. Representación gráfica de la variación del pliegue abdominal en función del grupo. 200
Figura 17. Representación gráfica de la variación del perímetro del brazo relajado en función del grupo. 202

Figura 18. Representación gráfica de la variación del perímetro del brazo contraído en función del grupo 203
Figura 19. Representación gráfica de la variación del perímetro de la cintura en función del grupo 203
Figura 20. Representación gráfica de la variación del perímetro de la cadera en función del grupo. 204
Figura 21. Representación gráfica de la variación del Índice de Masa Corporal en función del grupo 206
Figura 22. Representación gráfica de la variación del Ratio Cintura-Talla en función del grupo 206
Figura 23. Representación gráfica del Índice Cintura-Cadera en función del grupo 207

ÍNDICE DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AESAN	Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición
AGCC	Ácidos Grasos de Cadena Corta
AGPI	Ácidos Grasos Poliinsaturados
ALSAQ-40	Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire
ALSFRS-R	Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rate Scale
AMP	Atrofia Muscular Progresiva
AOVE	Aceite de Oliva Virgen Extra
ARN	Ácido Ribunocleico
ATP	Adenosín Trifosfato
Ca^{2+}	Calcio
CAT	Catalasa
CEER	Criterios de el Escorial Revisados
CFCA	Cuestionario de Frecuencia de Consumo Alimentario
DEXA	Absorciometría de Rayos X de Energía Dual
DHA	Ácido Docosahexanoico
DM	Dieta Mediterránea
DRI	Dietary Reference Intakes
ECV	Enfermedades Cardiovasculares
EMG	Electromiografía

ENIDE	Encuesta Nacional de Ingesta Dietética
ELA	Esclerosis Lateral Amiotrófica
ELAe	Esclerosis Lateral Amiotrófica Esporádica
ELAf	Esclerosis Lateral Amiotrófica Familiar
ELP	Esclerosis Lateral Primaria
EO	Estrés Oxidativo
EPA	Ácido Eicosapentanoico
FAD	Flavina Adenina Dinucleótido
FAQ	Functional Activities Questionnaire
FDA	Food and Drug Administration
FESNAD	Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética
FMN	Flavina Mononucleótido
FUNDELA	Fundación Española para el Fomento de la Investigación de la Esclerosis Lateral Amiotrófica
GAx	Grupo Antioxidantes
GAx+coco	Grupo Antioxidantes + Coco
GCoco	Grupo Coco
GControl	Grupo Control
GO	General Objective
GPx	Glutatión Peroxidasa

GREC	Grupo Español de Cineantropometría
GSH	Glutatión
GSSG	Glutatión Disulfuro
H	Hipótesis
HbA1c	Hemoglobina Glicosilada
HDL-c	Lipoproteínas de Alta Densidad
HNE	4-hidroxi-2-nonenal
H_2O_2	Peróxido de Hidrógeno
IDH2	Isocitrato Deshidrogenasa 2
IDR	Ingestas Dietéticas de Referencia
ICC	Índice Cintura-Cadera
IL-1β	Interleuquina 1 beta
IL-6	Interleuquina 6
IL-18	Interleuquina 18
IMC	Índice de Masa Corporal
ISAK	Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría
K^+	Potasio
LDL-c	Lipoproteínas de Baja Densidad
LPS	Lipopolisacáridos
MDA	Malondialdehído

Mg^{2+}	Magnesio
MRC	Medical Research Council Grading Scale
NA	Ácido Nicotínico
Na^{+}	Sodio
NAD^{+}	Nicotinamida Adenina Dinucleótido
NADH	Nicotinamida Adenina Dinucleótido Reducida
NAM	Nicotinamida
NAMPT	Nicotinamida Fosforribosiltransferasa
NF-Kb	Factor Nuclear Potenciador de las Cadenas Ligeras Kappa de las Células B Activadas
NMN	Nicotinamida Mononucleótido
$NO^{\bullet}$	Radical de Óxido Nítrico
NR	Nicotinamida Ribósido
NRKs	Nicotinamida Ribósido Cinasas
NRK1	Nicotinamida Ribósido Cinasa 1
NRK2	Nicotinamida Ribósido Cinasa 2
O_2	Oxígeno
$O_2^{\bullet-}$	Anión Superóxido
OE	Objetivo Específico
OG	Objetivo General
$OH^{\bullet}$	Radical Hidroxil

$ONOO^-$	Aniones de Peroxinitrito
PARP	Poli ADP Ribosa Polimerasa
PEG	Gastrostomía Endoscópica Percutánea
PGC-1α	Proliferador de Peroxisomas
PNP	Purina Nucleósido Fosforilasa
PPAR-α	Receptor Alfa Activado por Ploriferador de Peroxisomas
PGC- 1α	Coactivador del Receptor Gamma 1-alfa Activado por el Proliferador de Peroxisomas
PTER	Pterostilbeno
RCT	Ratio Cintura-Talla
RL	Radicales Libres
ROS	Especies Reactivas de Oxígeno
SENC	Sociedad Española de Nutrición Comunitaria
SIRT	Sirtuínas
SIRT1	Sirtuína 1
SIRT3	Sirtuína 3
SIRT4	Sirtuína 4
SMDT	Symbol Digit Modalities Test
SN	Sistema Nervioso
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Sistema Nervioso Periférico

SO	Specific Objective
SOD	Superóxido Dismutasa
SOD1	Superóxido Dismutasa 1
SOD2	Superóxido Dismutasa 2
TCL	Triglicéridos de Cadena Larga
TCM	Triglicéridos de Cadena Media
TNF-α	Factor de Necrosis Tumoral Alfa
UCV	Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir
UNESCO	Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura
UV	Universidad de Valencia
VCT	Volumen Calórico Total
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
8-OHdG	8-Hidroxi-2'-Desoxiguanosina

RESUMEN / ABSTRACT

RESUMEN

Introducción: La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa, crónica y progresiva que produce la muerte selectiva de las motoneuronas superiores e inferiores. Esta patología incrementa el riesgo de alteraciones en la composición corporal a través de hipermetabolismo, pérdida de peso y de masa muscular.

Por un lado, se ha determinado que las características de la ingesta nutricional habitual es un factor que condiciona el pronóstico y progresión de la patología. Por otro lado, se ha identificado que determinados mecanismos patogénicos involucrados en el desarrollo de esta enfermedad son el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial.

Debido a ello, la suplementación nutricional con los antioxidantes nicotinamida ribósido y pterostilbeno ha sido propuesta como una estrategia terapéutica para la repleción de los niveles de nicotinamida adenina dinucleótido y disminuir el riesgo de ruptura de la homeostasis redox. Se suma a ello que la administración de aceite de coco se considera un sustrato energético alternativo ante la ineficacia de la vía glucolítica.

Es por eso que, los objetivos de esta investigación fueron: identificar carencias o excesos nutricionales y analizar la adecuación nutricional de la ingesta media de pacientes afectados de ELA. Diseñar un plan de alimentación saludable basado en Dieta Mediterránea, para garantizar un aporte óptimo de energía y nutrientes. Evaluar el efecto de la Dieta Mediterránea suplementada con los antioxidantes nicotinamida ribósido y pterostilbeno y/o con aceite de coco en las variables antropométricas de pacientes afectados por esta enfermedad.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio piloto en humanos, prospectivo, mixto, aleatorizado, analítico y experimental, mediante un ensayo clínico con evaluación pre y post intervención. La muestra estuvo formada por 40 sujetos que fueron aleatorizados para configurar los 4 grupos de estudio.

El Grupo control (GControl), continuó con sus rutinas habituales. El Grupo antioxidantes (GAx) siguió un plan de alimentación mediterránea suplementado con nicotinamida ribósido y pterostilbeno.

Tanto el Grupo aceite de coco (GCoco) como el Grupo antioxidantes + aceite de coco (GAx+coco) siguieron un plan de alimentación mediterránea cetogénica. El primero de ellos recibió suplementación nutricional de aceite de coco y el segundo recibió este mismo aceite, además de los antioxidantes nicotinamida ribósido y pterostilbeno.

En todos los grupos se realizó una anamnesis clínica y dietético-nutricional pre-test que contempló un Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos y un registro o diario dietético. Se llevó a cabo un análisis de la ingesta nutricional antes de la intervención mediante el *software* Nutrición y Salud® versión 2.0 (Universidad de Granada, España) y se comparó con los objetivos nutricionales para la población española, pautados en el consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) y las Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR). El análisis descriptivo de la ingesta nutricional media contempló las siguientes variables: energía, macronutrientes, perfil lipídico, fibra, vitaminas hidrosolubles, vitaminas liposolubles, minerales y oligoelementos.

Se hizo una valoración antropométrica pre y post-test (tras 4 meses) acorde al método implementado por la Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría (ISAK). El efecto de la intervención nutricional sobre la composición corporal fue evaluado a través de variables antropométricas: peso, porcentaje de masa grasa, porcentaje de masa muscular, pliegues cutáneos, perímetros corporales, Índice de Masa Corporal, Ratio Cintura-Talla e Índice Cintura-Cadera.

Para determinar el efecto de las dietas sobre las variables antropométricas, se aplicó la prueba ANOVA a las diferencias post - pre. La normalidad de las variables fue analizada mediante prueba de Saphiro Wilk y gráficos QQ (comparación de cuantiles). La homocedasticidad se contrastó mediante la prueba de Levene.

Se aplicó un Análisis Post-Hoc de Tukey para identificar los grupos con diferencias estadísticamente significativas. Los efectos fueron considerados como significativos cuando se obtuvo un $p \leq 0,05$. Se calculó el tamaño del efecto (eta cuadrado parcial, n^2_p) y la f de Cohen.

Resultados: El análisis descriptivo de las variables nutricionales antes de la intervención determinó que la muestra de estudio (n=40) presentó una ingesta nutricional principalmente deficiente en hidratos de carbono, fibra, biotina y yodo, en comparación a las IDR. El perfil lipídico no cumplió con los objetivos nutricionales, ya que se caracterizó por una ingesta de lípidos totales superior al máximo recomendado, junto con exceso de ácidos grasos poliinsaturados y saturados. La ingesta de niacina, cianocobalamina, sodio, fósforo y selenio fueron superiores a la IDR.

Se identificaron cambios significativos al analizar la interacción tiempo x grupo en el momento post-intervención, en las siguientes variables antropométricas: porcentaje de masa grasa (p = 0,0049), porcentaje de masa muscular (p = 0,0001), pliegue del tríceps (p = 0,0073), pliegue de la cresta ilíaca (p = 0,0354) y pliegue abdominal (p = 0,0003).

En comparación al GControl, el GAx presentó un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje de masa muscular (p = 0,0002), disminución en el porcentaje de masa grasa (p = 0,0045) y en los siguientes pliegues cutáneos: tríceps (p = 0,0077), cresta ilíaca (p = 0,0331) y abdominal (p = 0,0004).

En comparación al GControl, se determinó que el GCoco presentó un aumento significativo en el porcentaje de masa muscular (p = 0,0011) y una reducción en el porcentaje de masa grasa (p = 0,0216), pliegue subescapular (p = 0,0439) y pliegue abdominal (p = 0,0015).

En comparación al GControl, el GAx+coco manifestó un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje de masa muscular (p = 0,0060) y una disminución del pliegue abdominal (p = 0,0115).

Conclusiones: El análisis nutricional de la dieta de los pacientes afectados de ELA antes de la intervención, identificó una alimentación no equilibrada a nivel cuantitativo y cualitativo, caracterizada por un bajo aporte de hidratos de carbono, fibra, vitamina B8 y yodo, junto con un aporte excesivo en ácidos grasos saturados, sodio y fósforo. Por ello, resulta recomendable un aumento del consumo de alimentos saludables, como: verduras, frutas, legumbres, cereales integrales, frutos secos y pescado. Se debe reducir el consumo de productos ultraprocesados ricos en grasas saturadas y sodio, como: bollería, embutidos, aperitivos salados y refrescos.

La Dieta Mediterránea suplementada con nicotinamida ribósido y pterostilbeno y/o con aceite de coco, produce una disminución del porcentaje de masa grasa y un aumento del porcentaje de masa muscular, que deriva en una mejora de la composición corporal del paciente afectado de ELA. Concretamente, la Dieta Mediterránea suplementada con antioxidantes y la Dieta Mediterránea cetogénica suplementada con aceite de coco, son las dos intervenciones nutricionales que han reportado los mayores beneficios sobre las variables antropométricas de la muestra de estudio.

ABSTRACT

Introduction: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a chronic, progressive, neurodegenerative disease that causes selective death of upper and lower motor neurons. This pathology increases the risk of alterations in body composition through hypermetabolism, weight and muscle mass loss.

On the one hand, it has been determined that the characteristics of the usual nutritional intake is a factor that conditions the prognosis and progression of the pathology. On the other hand, oxidative stress and mitochondrial dysfunction have been identified as pathogenic mechanisms involved in the development of this disease.

Nutritional supplementation with the antioxidants nicotinamide riboside and pterostilbene has therefore been proposed as a therapeutic strategy to restore nicotinamide adenine dinucleotide levels and to reduce the risk of redox homeostasis disruption. In addition, the administration of coconut oil is considered as an alternative energy substrate given the inefficiency of the glycolytic pathway.

Therefore, the objectives of this research were: to identify nutritional deficiencies or excesses and to analyse the nutritional adequacy of the average nutritional intake of ALS patients. To design a healthy eating plan based on a Mediterranean Diet, to provide an optimal intake of energy and nutrients. To evaluate the effect of the Mediterranean Diet supplemented with the antioxidants nicotinamide riboside and pterostilbene and/or coconut oil, on anthropometric variables in patients affected by this disease.

Material and methods: A prospective, mixed, randomised, analytical and experimental pilot study in humans was performed by means of a clinical trial with pre and post-intervention assessment. The sample consisted of 40 subjects who were randomised to form the 4 study groups.

The control group (GControl) continued with their usual routines. The antioxidant group (GAx) followed a Mediterranean dietary plan supplemented with nicotinamide riboside and pterostilbene.

Both the coconut oil group (GCoco) and the antioxidants + coconut oil group (GAx+coco) followed a ketogenic Mediterranean diet plan. The first group received nutritional supplementation with coconut oil and the second group received coconut oil, as well as the antioxidants nicotinamide riboside and pterostilbene.

A pre-test clinical and dietary-nutritional anamnesis was performed in all groups, including a Food Consumption Frequency Questionnaire and a dietary record or diary. An analysis of nutritional intake before the intervention was carried out using the software Nutrition and Health® version 2.0 (University of Granada, Spain) and compared with the nutritional objectives for the Spanish population, established in the consensus of the Spanish Society of Community Nutrition (SENC) and the Dietary Reference Intakes (DRI). The descriptive analysis of mean nutritional intake included the following variables: energy, macronutrients, lipid profile, fibre, water-soluble vitamins, fat-soluble vitamins, minerals and trace elements.

A pre and post-test anthropometric assessment (after 4 months) was performed according to the method implemented by the International Society for the Advancement of Kineanthropometry (ISAK). The effect of the nutritional intervention on body composition was evaluated through anthropometric variables: weight, body fat percentage, muscle mass percentage, skin folds, body perimeters, body mass index, waist-to-height ratio and waist-to-hip ratio.

To determine the effect of the diets on the anthropometry variables, the ANOVA test was applied to the post - pre-differences. The normality of the variables was analysed using Saphiro Wilk test and QQ plots (quantile comparison). Homoscedasticity was tested using Levene's test. A Tukey Post-Hoc Analysis was applied to identify groups with statistically significant differences.

Effects were considered significant when a $p \leq 0.05$ was obtained. Effect size (partial eta squared, n^2_p) and Cohen's f were calculated.

Results: The descriptive analysis of nutritional variables before the intervention determined that the nutritional intake of the study sample (n=40) was mainly deficient in carbohydrates, fibre, biotin and iodine, compared to the DRI. The lipid profile did not

conform to the nutritional objectives, as it was characterised by an intake of total lipids above the recommended maximum, together with an excess of polyunsaturated and saturated fatty acids. Intakes of niacin, cyanocobalamin, sodium, phosphorus and selenium were higher than the DRI.

Significant changes were identified when analysing the time x group interaction at post-intervention in the following anthropometric variables: body fat percentage (p = 0.0049), muscle mass percentage (p = 0.0001), triceps skinfold (p = 0.0073), iliac crest skinfold (p = 0.0354) and abdominal skinfold (p = 0.0003).

Compared to the GControl, the GAx showed a statistically significant increase in the muscle mass percentage (p = 0.0002) and a decrease in the body fat percentage (p = 0.0045) and in the following skinfolds: triceps (p = 0.0077), iliac crest (p = 0.0331) and abdominal (p = 0.0004).

Compared to the GCControl, it was determined that the GCoco had a significant increase in the muscle mass percentage (p = 0.0011), and a reduction in the body fat percentage (p = 0.0216), subscapular skinfold (p = 0.0439) and abdominal skinfold (p = 0.0015).

In comparison to the GCControl, the GAx+coco showed a statistically significant increase in the muscle mass percentage (p = 0.0060) and a reduction in abdominal skinfold (p = 0.0115).

Conclusions: The nutritional analysis of the ALS patients' diets before the intervention revealed an unbalanced diet in terms of quantity and quality, characterised by a low intake of carbohydrates, fibre, vitamin B8 and iodine, with an excessive intake of saturated fatty acids, sodium and phosphorus. Therefore, it is advisable to increase the consumption of healthy foods, such as vegetables, fruit, legumes, whole grains, nuts and fish. Consumption of ultra-processed products rich in saturated fats and sodium such as pastries, lunch meats, salty snacks and soft drinks, should be reduced.

The Mediterranean Diet supplemented with nicotinamide riboside and pterostilbene and/or coconut oil produces a decrease in the body fat percentage and an increase in the muscle mass percentage, resulting in an improvement in the body composition of the ALS patient. The Mediterranean Diet supplemented with antioxidants and the ketogenic Mediterranean Diet supplemented with coconut oil specifically are the two nutritional interventions that have reported the greatest benefits on the anthropometric variables of the study sample.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa que ha sido importante a lo largo de la historia. Su primera descripción conocida fue publicada en el año 1830 por el anatomista y fisiólogo Charles Bell, en su trabajo titulado *El sistema nervioso del cuerpo humano*, en el que dio a conocer el caso de una paciente con manifestación clínica bulbar que progresó gradualmente hasta producir afectación en ambos brazos y piernas (Goetz, 2000).

Posteriormente, en el año 1865, el neurólogo francés Jean-Martin Charcot contribuyó a la primera descripción original de la ELA (Tan y Shigaki, 2007). En el periodo comprendido entre 1865 y 1869, las investigaciones de Jean-Martin Charcot y del médico Alexis Joffroy determinaron una correlación entre los signos clínicos, la amiotrofia y las alteraciones en la médula espinal. A finales de este periodo, ambos autores realizaron la primera descripción de las características patológicas de la enfermedad de forma muy similar a los conocimientos que se disponen en la actualidad (Kumar et al., 2011).

Estas investigaciones permitieron identificar la presencia de esclerosis, entendida como el endurecimiento secundario a la cicatrización glial en el tejido nervioso degenerado, acompañada de una afectación lateral en el tracto corticoespinal y de amiotrofia derivada de la inactividad muscular producida por la ausencia de señal nerviosa en los músculos (Niedzielska et al., 2016).

Finalmente, en 1874 se estableció el término de ELA y desde entonces se le conoce universalmente con el epónimo de “enfermedad de Charcot” (Chen et al., 2013). También puede ser reconocida como “enfermedad de Lou Gehrig”, debido al jugador de béisbol profesional de Estados Unidos (Higgins et al., 2019), o como “enfermedad de Stephen Hawking”, en relación al físico y cosmólogo de la Universidad de Cambridge, quienes padecieron esta patología (Dobson, 2002).

La ELA se define como una enfermedad del Sistema Nervioso Central (SNC) caracterizada por la degeneración y disfunción selectiva de las motoneuronas superiores e inferiores, que deriva en una atrofia muscular progresiva (Hulisz, 2018; Oskarsson et al., 2018), motivo por el cual es considerada como la patología neurodegenerativa más devastadora y temida (Strong y Rosenfeld, 2003). Tradicionalmente ha sido considerada como un trastorno únicamente motor, pero, actualmente, se entiende como una enfermedad multisistémica que puede incluir síntomas cognitivos y conductuales que afectan a un alto porcentaje de pacientes (Rusina et al., 2021). Según Goldstein y Abrahams (2013), el deterioro cognitivo se observa hasta en un 65% de los pacientes, mientras que la demencia afecta a un 15%.

Esta patología provoca un gran impacto negativo, el cual es secundario al alto grado de dependencia y discapacidad (Caga et al., 2019; Radunović et al., 2007), que se acompaña de una disminución en la capacidad autónoma, limitando la realización de actividades cotidianas (Prado et al., 2017; Prell et al., 2019; Rosa Silva et al., 2020). Es por eso que la disminución en la calidad de vida se relaciona con una mayor progresión de la enfermedad y menor tasa de supervivencia (Bond et al., 2020). Esta repercusión produce consecuencias negativas a nivel físico, social, emocional, familiar y económico, afectando al paciente, sus familiares y cuidadores (Johnson et al., 2017; Sánchez-López et al., 2014; Trail et al., 2003).

La ELA deriva en un alto impacto económico sobre el sistema sanitario porque es una enfermedad crónica, degenerativa, rápidamente progresiva y con etiología multifactorial (Schepelmann et al., 2010). Al comparar con otras enfermedades neurodegenerativas, la ELA es la que presenta los mayores costes asociados (Gladman y Zinman, 2015), una tasa significativamente más alta de contactos con el sistema sanitario y mayor uso de medicación (Jennum et al., 2013). Estas características se magnifican con la progresión y con el aumento de la severidad de la enfermedad (Oh et al., 2015).

Debido a la grave repercusión que produce sobre el paciente, diferentes investigaciones han tratado de analizar la tendencia epidemiológica de la ELA. En un estudio realizado en 10 regiones geográficas se mostró que el número de casos en todo el mundo en el año 2015 fue de 222.801, con una previsión de aumento a 376.674 en el año 2040, lo que supone un incremento de un 69% (Arthur et al., 2016).

Estudios posteriores han obtenido resultados similares y así, en el Reino Unido, se determinó una prevalencia de 1415 casos en el año 2010, la cual aumentó a 1701 en el año 2020 y cuya previsión es de 2635 casos para el año 2116 (Gowland et al., 2019).

Las principales causas contribuyentes a este aumento guardan relación con el continuo incremento del envejecimiento de la población, un aspecto que influye notoriamente sobre la prevalencia de esta patología (Pandya y Patani, 2020). Al respecto, los estudios epidemiológicos han mostrado que, a nivel mundial, en el año 1990 el porcentaje de individuos mayores de 60 años fue del 9,2%, el cual sufrió un aumento al 11,7% en el 2013 y presenta previsión de alcance a un 21,1% para el año 2050 (Sander et al., 2015).

En investigaciones posteriores se hallaron datos similares. Un 11% de la población mundial presenta una edad superior a los 60 años y para el año 2050 se prevé que la citada edad sea alcanzada por hasta el 22% de la población (Kanasi et al., 2016). De hecho, en la mayoría de los países desarrollados se ha identificado un aumento de la esperanza de vida, sin manifestar signos de desaceleración. Por ejemplo, en Europa occidental, Estados Unidos, Canadá, Australia y Nueva Zelanda han expresado un notable aumento de la esperanza de vida de aproximadamente 30 años, el cual ha sido aún mayor en otras zonas como Japón y en países de Europa occidental, como España e Italia (Christensen et al., 2009). Todos los hallazgos científicos citados revelan el alto impacto y la gran trascendencia presente y futura de la enfermedad.

A pesar de la gran magnitud y complejidad de la ELA, durante un largo periodo de tiempo ha sido una patología desconocida y poco investigada, una situación que ha podido contribuir a que, por el momento, no se disponga de un tratamiento definitivo.

Por esta razón, cobran especial importancia las terapias multidisciplinares actuales, las cuales mejoran la calidad de vida del paciente y de su entorno (Bhattacharya et al., 2019) y ejercen un impacto positivo en el pronóstico e índices de supervivencia (Martin et al., 2017). Por ejemplo, en un estudio en el que se implantó una unidad de atención formada por profesionales de diferentes disciplinas, se determinó un aumento medio de seis meses en la tasa de supervivencia (Julián-Paipa et al., 2019).

Las dos únicas terapias farmacológicas aprobadas son el Riluzol y el Edaravone (Radicava®), las cuales ejercen un efecto modesto sobre el pronóstico de la enfermedad a través de un aumento de la tasa de supervivencia en 2-3 meses (Bhandari et al., 2018; Miller et al., 2012).

En cuanto a su impacto social, la ELA ha manifestado un creciente aumento. Prueba de ello es que en el año 2014 cobró especial relevancia el "reto del cubo de hielo", también conocido como *ice-bucket challenge*, cuyo objetivo fue aumentar la concienciación y lograr mayor financiación para la investigación y la atención a los pacientes. Consecuentemente, la participación de millones de personas en más de 150 países permitió la donación de fondos a las sociedades y fundaciones de ELA para la promoción de la investigación en todo el mundo (Gladman y Zinman, 2015).

Las últimas evidencias y avances científicos han podido dilucidar los principales mecanismos patogénicos involucrados en el desarrollo y progresión de la ELA, contribuyendo a una mejor comprensión de la misma. En consecuencia, las investigaciones han propuesto que la desregulación del metabolismo del ácido ribunocleico (ARN) (Butti y Patten, 2019) y las alteraciones en la proteostasis (Medinas et al., 2017) son clave en la patogénesis de la ELA, junto con la implicación de múltiples factores y vías moleculares. Entre ellos destaca el Estrés Oxidativo (EO) como contribuyente al desarrollo y progresión de la enfermedad (Morgan y Orrell, 2016), ya que se ha identificado una alta producción de Especies Reactivas de Oxígeno (ROS) (Barber et al., 2006), acompañada de una deficiencia en la capacidad antioxidante del organismo. Dicha situación incrementa el riesgo de ruptura de la homeostasis redox (Bonafede y Mariotti, 2017).

Otro mecanismo patogénico identificado es la disfunción mitocondrial, la cual dificulta los procesos de obtención de energía metabólica, deteriora y compromete el aporte de glucosa al cerebro (Harris et al., 2012; Oyarzabal y Marín-Valencia, 2019) e incrementa la producción de ROS (Wu et al., 2019). Todo ello se acompaña de una alteración en el normal funcionamiento de la enzima Superóxido Dismutasa (SOD), excitotoxicidad secundaria al exceso del neurotransmisor glutamato y procesos neuroinflamatorios (Thonhoff et al., 2018).

Cabe añadir que el propio EO es un factor potenciador de todos los mecanismos patogénicos identificados, aspecto que configura un círculo vicioso entre los distintos agentes promotores de ELA (Batra et al., 2019; Bhat et al., 2015; Greco et al., 2019), incremento de la neurodegeneración y mayor riesgo de muerte de las motoneuronas (García et al., 2013).

Ante estos hallazgos, se han estudiado los posibles beneficios asociados a la aplicación de una terapia basada en antioxidantes y en sustancias que promuevan la producción energética en el organismo, para disminuir el EO y el compromiso en la función mitocondrial, respectivamente (Briston y Hicks, 2018; Holecek y Rokyta, 2018).

Recientemente, la suplementación nutricional con Nicotinamida Ribósido (NR) y Pterostilbeno (PTER) se ha identificado como una estrategia antioxidante alternativa en el tratamiento de la ELA, cuyo objetivo es combatir la producción de ROS para minimizar los efectos secundarios al EO (Dellinger et al., 2017; Simic et al., 2020).

Se suma a ello que las investigaciones han analizado posibles estrategias dietéticas para atenuar el deterioro del metabolismo de la glucosa en el cerebro y minimizar la deficiencia energética secundaria a la disfunción mitocondrial (Jensen et al., 2020). Los triglicéridos de cadena media (TCM) se consideran eficaces en la síntesis de cuerpos cetónicos (Veech et al., 2001), los cuales pueden ser empleados por el cerebro como una fuente energética alternativa especialmente útil en casos de disfunción mitocondrial (Morris et al., 2020), tal como se ha demostrado en diferentes investigaciones sobre otras

enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Alzheimer (Włodarek, 2021), la Enfermedad de Parkinson (Zaidi et al., 2020) y la Esclerosis Múltiple (Bahr et al., 2020).

Precisamente, el aceite de coco presenta una composición nutricional caracterizada por un alto aporte de TCM. Por esta razón, la suplementación nutricional con este tipo de aceite podría ser una estrategia adecuada para promover la síntesis de cuerpos cetónicos como sustrato energético alternativo ante la ineficacia de la vía glucolítica identificada en pacientes afectados de ELA (Norgren et al., 2020).

A pesar de todos los avances científicos alcanzados en la última década y de la identificación de suplementos nutricionales y sustancias que podrían ser estrategias alternativas en la terapéutica de la ELA, sigue siendo una enfermedad que alberga numerosas incógnitas sobre su etiopatogenia, evolución, afectación y tratamiento (Lachén-Montes et al., 2020).

1. MARCO TEÓRICO

1. MARCO TEÓRICO

En el presente apartado se describe la información más relevante y actualizada sobre el tema investigado en base a la bibliografía consultada, profundizando en las ideas, conceptos y antecedentes que conforman la base científica de esta investigación.

En primer lugar, se presenta una conceptualización del Sistema Nervioso (SN) y de la repercusión de la alteración del normal funcionamiento de la motoneurona en la ELA. A continuación, se realiza una descripción profunda de la enfermedad, presentando sus fenotipos clínicos y su epidemiología a nivel mundial y en España. En segundo lugar, se describe la principal etiología y los factores de riesgo, así como los mecanismos patogénicos involucrados en el desarrollo y/o progresión de la patología. En tercer lugar, se presenta el cuadro clínico característico y el impacto de la ELA sobre el estado nutricional. En cuarto lugar, se exponen los criterios diagnósticos y las bases fundamentales del tratamiento multidisciplinar, profundizando en la Dieta Mediterránea (DM), la suplementación nutricional basada en antioxidantes (NR y PTER) y la administración de aceite de coco.

1.1. Sistema Nervioso y enfermedades de la motoneurona.

El SN es una red compleja formada por células potencialmente especializadas que constituyen el sistema de control más importante del organismo, cuyo objetivo es la conducción de señales eléctricas para garantizar una correcta regulación de las funciones orgánicas (Farley et al., 2014). Dicho sistema presenta la capacidad de detectar cambios en el medio externo e interno, procesando así una respuesta adaptada a la información recibida y regular las diferentes actividades del organismo (Buchanan y Tranel, 2009).

Entre las funciones principales del SN destaca que permite el procesamiento, integración y memorización de información, la elaboración de pensamientos, la comunicación (Houdart, 2005) y regulación de secreciones de glándulas endocrinas y exocrinas (Pang y Han, 2012).

Además, el SN es especialmente relevante para el movimiento voluntario, ya que la recepción de estímulos y señales permite emitir una respuesta motora apropiada para efectuar la contracción muscular (Zhorne et al., 2016).

Anatómicamente, el SN se divide en dos componentes principales, denominados como SNC y sistema nervioso periférico (SNP). El SNC está compuesto por el encéfalo (formado por cerebro, cerebelo y tallo encefálico), médula espinal, meninges y líquido cefalorraquídeo (Thau et al., 2021). Por otro lado, el SNP está integrado por todos los tejidos nerviosos que se encuentran fuera del SNC, como los pares craneales que surgen desde el encéfalo, los nervios espinales que parten de la médula espinal y los nervios periféricos que inervan músculos y órganos (Catala y Kubis, 2013). Ambas estructuras actúan de forma coordinada para garantizar, entre otros aspectos, el normal funcionamiento del sistema motor y están implicadas en la ejecución de movimientos voluntarios, control del tono muscular, mantenimiento de la postura corporal y del equilibrio (De Rugy et al., 2012).

A nivel celular, el SN está formado por neuronas y neuroglia (células de sostén o células gliales), dos tipos de células especializadas que presentan una alta especificidad en la liberación de reguladores químicos que permiten la conducción de impulsos nerviosos tras la respuesta a estímulos (Peters y Connor, 2014). Su finalidad es la coordinación de acciones y regulación de funciones como el pensamiento, razonamiento o la actividad muscular (Allen y Lyons, 2018). Estas células se presentan en un gran número, puesto que el SNC puede llegar a contener hasta 100.000 millones de neuronas (Herculano-Houzel, 2009).

Las neuronas se pueden clasificar atendiendo a la dirección en la cual conducen los impulsos nerviosos. Así se identifican las neuronas sensoriales o aferentes, que son aquellas que conducen el impulso nervioso desde los receptores sensoriales hacia el SNC, mientras que las neuronas motoras o motoneuronas, son las encargadas de transportar el impulso nervioso hacia los músculos y glándulas (De Carvalho y Swash, 2016).

Las motoneuronas son especialmente relevantes en la producción de estímulos nerviosos que provocan la contracción de los diferentes grupos musculares. Además, su función es única y no puede ser reemplazada por ninguna otra estructura nerviosa (Barkan y Zornik, 2019). De hecho, el organismo humano presenta más de 120.000 motoneuronas capaces de inervar a mínimo 100 millones de fibras musculares, permitiendo así el movimiento de 300 pares de músculos. Debido a ello, las motoneuronas están involucradas en el normal funcionamiento del sistema motor, destacando en las siguientes funciones: movimiento, deglución, habla y respiración (Kanning et al., 2010).

Atendiendo a la ubicación del cuerpo celular, las motoneuronas se dividen en dos categorías: motoneuronas superiores y motoneuronas inferiores. La motoneurona superior se origina en la región pre-motora y motora primaria de la corteza cerebral y emite terminaciones nerviosas que configuran la vía piramidal que conecta con la médula espinal. La motoneurona inferior se localiza en núcleos específicos del tronco cerebral y de la médula espinal y emite terminaciones nerviosas que acceden directamente a los músculos para producir la contracción muscular (Stifani, 2014).

Ambos tipos de motoneuronas se encargan de transportar el impulso nervioso mediante un axón proyectado hasta el músculo (De Carvalho y Swash, 2016). No obstante, presentan unos rasgos diferenciales que son destacables. En la tabla 1 se presentan las principales diferencias entre las motoneuronas superiores e inferiores, atendiendo a características como: localización celular, tipo de neurotransmisor implicado y lugar de señalización.

Tabla 1

Características principales de la motoneurona superior e inferior

	Motoneurona superior	**Motoneurona inferior**
Localización	Corteza cerebral	Tronco cerebral y médula espinal
Neurotransmisor	Glutamato	Acetilcolina
Señalización	Dentro del SNC	Fuera del SNC

Nota. Fuente: Adaptado de Stifani (2014).

Durante el proceso de transmisión de las señales nerviosas, las motoneuronas superiores conectan con las motoneuronas inferiores mediante el neurotransmisor glutamato. A continuación, las motoneuronas inferiores reciben las señales emitidas por las superiores y transmiten el impulso nervioso mediante el neurotransmisor acetilcolina (Stifani, 2014).

En cuanto a los neurotransmisores, el glutamato es un mediador químico cerebral considerado como el principal neurotransmisor con acción excitatoria sobre el SNC (Köles et al., 2016). Se considera necesario para una correcta sinapsis neuronal, cuyo objetivo es la estimulación de las motoneuronas y presenta un papel crítico en la diferenciación neuronal y en el mantenimiento de la plasticidad sináptica (Barnes et al., 2020). Además, contribuye en los procesos de memoria y síntesis del citoesqueleto de la motoneurona (Schousboe, 2019). Este neurotransmisor ejerce su acción fisiológica a través de receptores metabotrópicos, los cuales se activan por una liberación presináptica de glutamato que facilita la entrada de Na^+ y Ca^{2+} en la neurona postsináptica para efectuar la contracción muscular (Tapiero et al., 2002). Por lo tanto, los cambios y factores que afecten al metabolismo del glutamato pueden generar una alteración en el normal funcionamiento del sistema motor (Petroff, 2002).

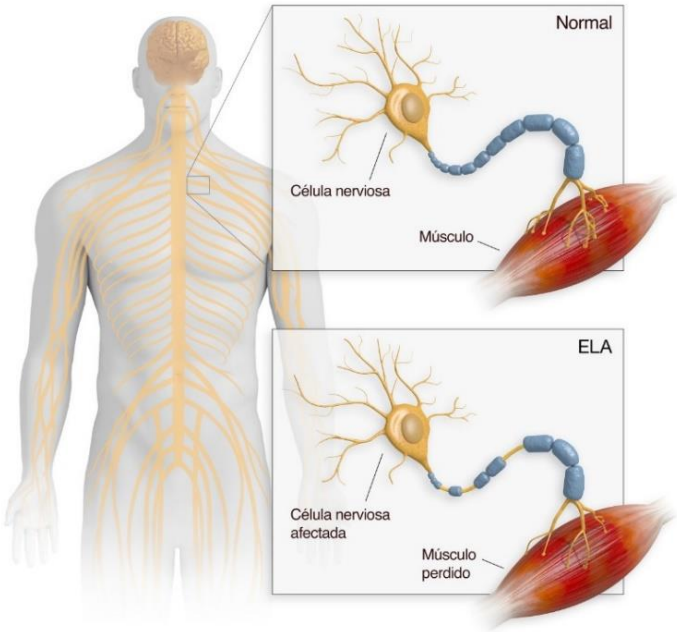
Respecto al neurotransmisor acetilcolina, cabe destacar que también es necesario para garantizar el movimiento voluntario de los músculos porque este mediador químico actúa a través de receptores ionotrópicos, siendo capaz de controlar la excitabilidad neuronal y los procesos de hiperpolarización y despolarización de la motoneurona (Lecomte et al., 2014). De esta manera, regula la liberación presináptica y la magnitud de la respuesta postsináptica (Colangelo et al., 2019). La acetilcolina también está implicada en procesos relacionados con el aprendizaje de nueva información (Hasselmo y Bower, 1993). La correcta transmisión del impulso nervioso requiere de la actuación de ambos neurotransmisores y de una unión neuromuscular, la cual se define como una sinapsis química excitatoria en la que converge la propia motoneurona, su axón y las fibras musculares inervadas (Deschenes, 2011).

De esta manera, se configuran unas condiciones adecuadas para la transmisión del potencial de acción desde el SN hasta el músculo efector, produciendo como resultado la transmisión del impulso nervioso (Lepore et al., 2019) y la consecuente contracción muscular (Ivanhoe y Reistetter, 2004).

En condiciones fisiológicas, las motoneuronas superiores transmiten una señal nerviosa hacia las motoneuronas inferiores y estas a los músculos. De esta manera, las fibras de los músculos esqueléticos reciben la señal nerviosa de las motoneuronas inferiores de la médula espinal efectuando el movimiento muscular (Nishimune y Shigemoto, 2018) (figura 1). Por el contrario, en condiciones patológicas, los músculos no reciben la señal nerviosa procedente de las neuronas motoras, lo que produce apoptosis de esta, degeneración del axón y destrucción de la unión neuromuscular (Nijssen et al., 2017). En consecuencia, las fibras musculares dejan de ser inervadas por ese axón, lo que produce atrofia de la fibra muscular e impedimento en la contracción y movimiento (Buss et al., 2006) (figura 1).

Figura 1

Afectación de la motoneurona en la ELA



Nota. La figura muestra la normal transmisión del impulso nervioso en la motoneurona sana frente a la alteración de este proceso en la motoneurona afectada de Esclerosis Lateral Amiotrófica.

En el inicio de esta afectación, la motoneurona puede reinervar la fibra muscular, pero el mantenimiento de esta situación patológica conducirá al predominio de la denervación frente a la inervación, incrementando el riesgo de neurodegeneración (Tiryaki y Horak, 2014).

Dicha situación patológica se ha observado en las enfermedades de la motoneurona, un grupo de patologías neurológicas progresivas que dificultan o impiden el control de la actividad del músculo esquelético (Valori et al., 2019). Se han identificado diferentes patologías de la motoneurona: Atrofia Muscular Progresiva (AMP), parálisis bulbar progresiva, Esclerosis Lateral Primaria (ELP) y ELA (Regensburger et al., 2018). De todas ellas, la ELA es la más común (Foster y Salajegheh, 2019) y ha sido objeto de estudio en la presente investigación.

1.2. Conceptualización y características de la ELA.

Se procede a una exposición de la definición del concepto de ELA, sus características histopatológicas y principales signos de afectación. Se acompaña de sus particularidades según raza, edad, sexo y datos relativos a su tasa de supervivencia y factores que influyen positiva o negativamente sobre el pronóstico de la citada enfermedad.

1.2.1. Conceptualización.

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa crónica y progresiva del SNC, de tipo neuromuscular, que cursa con degeneración y disfunción selectiva de las motoneuronas superiores de la corteza cerebral y de las motoneuronas inferiores del tronco cerebral y médula espinal (Oskarsson et al., 2018).

En esta patología es característica la pérdida particular de motoneuronas espinales, bulbares y corticales (Ozdinler et al., 2011), acompañado de una activación de la microglía (conjunto de células del tejido nervioso) en el neocórtex de determinados pacientes (Stewart et al., 2006).

A nivel histopatológico, la ELA se caracteriza por una acumulación anormal de neurofilamentos hiperfosforilados en los axones, que provoca desorganización y alteración de la función neuronal, manifestada a través de una interrupción en el transporte axoplásmico (Rothstein, 2009). También destaca por niveles anormalmente elevados de proteína TDP-43, la cual se localiza normalmente en el núcleo y es necesaria para la regulación de la expresión génica y el metabolismo del ARN (De Boer et al., 2020). Los pacientes con ELA presentan deslocalización nuclear de TDP-43 y acumulación de agregados patológicos en el citoplasma de las motoneuronas (Atkinson et al., 2021). La acumulación axonal de esta proteína fomenta la interrupción de la unión neuromuscular, impide la síntesis de proteínas esenciales para la función mitocondrial (Altman et al., 2021) y acelera la degeneración neuronal (Tsuiji et al., 2017).

Esta patología se asocia con procesos degenerativos en el músculo esquelético y en las uniones neuromusculares del SN, que deriva en una amplia variedad de síntomas y signos relacionados (Bäumer et al., 2014). Entre los diferentes signos de afectación, los más característicos son la atrofia y degeneración del normal funcionamiento del músculo esquelético (Brown y Al-Chalabi, 2017; Valko y Ciesla, 2019) y de su capacidad para realizar movimientos voluntarios (manipulación de objetos, caminar, hablar, escribir o vestirse, entre otros), produciendo debilidad muscular, parálisis que amenaza la autonomía motora y alteración de funciones como la comunicación oral, deglución y respiración (Nijssen et al., 2017; Zufiría et al., 2016).

En consecuencia, la ELA presenta un impacto significativamente negativo sobre la salud, debido a la degeneración multisistémica que se manifiesta a nivel clínico, electrofisiológico y neuropatológico, lo que incrementa sustancialmente el grado de dependencia del paciente (Burrell et al., 2016) y configura un pronóstico incapacitante y mortal (Mandrioli et al., 2006; Masrori y Van Damme, 2020).

Sin embargo, se conservan la funcionalidad de las motoneuronas responsables del movimiento ocular, control de esfínteres (micción y defecación), sistema sensorial (vista, olfato, gusto, oído y tacto) y funcionamiento del músculo liso (Fiala et al., 2013).

1.2.2. Características.

En cuanto a las características particulares de la enfermedad, cabe destacar que los estudios multirraciales han resaltado que la ELA puede presentarse en cualquier raza y etnia, con una tasa de afectación uniforme en poblaciones caucásicas y baja en el caso de poblaciones africanas, asiáticas e hispanas (Cronin et al., 2007). En estudios comparativos, se ha determinado que esta enfermedad presenta una mayor incidencia en poblaciones europeas en comparación a poblaciones afroamericanas (Kazamel et al., 2013) y asiáticas (Marín et al., 2017).

En relación a la edad, esta patología suele presentarse en adultos con una edad comprendida entre los 50-60 años (Chiò et al., 2013; Mehta et al., 2018) o entre los 55-65 años (Smith et al., 2019), según la fuente consultada. Algunos autores han matizado que el pico de incidencia de la enfermedad se sitúa entre los 50-75 años (Johansen et al., 2020) y que, en general, los casos en sujetos jóvenes son poco comunes (Bäumer et al., 2014; Ingre et al., 2015; Martin, 2010).

No obstante, en otros estudios se ha determinado un registro creciente de los casos de ELA en pacientes con una edad de inicio temprana. Concretamente, se han identificado inicios de la enfermedad en sujetos con una edad inferior a los 25 años, los cuales son clasificados como ELA juvenil (Liu et al., 2018). Este tipo de presentación es rara y se caracteriza por presentar una progresión más lenta de la patología y una supervivencia más prolongada, en comparación a los sujetos que desarrollan la enfermedad cuando ya han alcanzado la edad adulta (Leblond et al., 2016).

En España son pocos los estudios disponibles sobre las características de presentación de la ELA. Una investigación llevada a cabo en Cataluña (años 1999 a 2001) determinó una edad media de inicio de 64,3 años y un pico de edad entre los 75-79 años (Pradas et al., 2013). No obstante, la mayoría de estudios muestran un claro acuerdo respecto a la edad avanzada, ya que es reconocida como un factor de riesgo de presentación de la ELA, junto con la presencia de antecedentes familiares (Ingre et al., 2015).

Respecto al sexo, la ELA se presenta en mayor proporción en hombres que en mujeres (Logroscino et al., 2010). De hecho, el masculino desarrrolla ELA entre 1,3 y 1,56 veces más que el femenino (Hirtz et al., 2007) y en algunas investigaciones la tasa de incidencia ha sido de 1,6 en hombres frente a 1,2 en mujeres (Pradas et al., 2013).

Tras un análisis de registros clínicos, se determinó una proporción hombre/mujer de 3:2 aproximadamente, la cual tiende a igualarse a medida que aumenta la edad del paciente (Chiò et al., 2013). En una revisión sistemática reciente, se determinó que el número y la incidencia de casos de ELA fueron mayores en los varones en comparación a las mujeres (Fontana et al., 2021). Además, la edad de inicio es más precoz en hombres frente a mujeres (McCombe y Henderson, 2010). Por estos motivos, el sexo masculino también ha sido reconocido como un factor de riesgo para el desarrollo de ELA (Bhattacharya et al., 2019), sugiriéndose que los estrógenos podrían ejercer un papel protector en las mujeres (De Jong et al., 2013).

Esta enfermedad se caracteriza por ser muy heterogénea, motivo por el cual no se han establecido cifras exactas respecto a la tasa de supervivencia, pese a que actualmente esta es cada vez mayor (Arthur et al., 2016). Aún así, la ELA sigue siendo mortal a corto plazo con una tasa media de supervivencia tras el inicio de los síntomas que oscila según la fuente consultada. Determinados estudios exponen que la tasa media de supervivencia está comprendida entre los 2-5 años (Del Aguila et al., 2003; Testa et al., 2004), mientras que otros autores han indicado que varía entre un periodo de 15-22 meses y que solamente un 25% de los pacientes sobrevive a los 5 años tras el diagnóstico y un 5-10%, tras los 10 años (Longinetti y Fang, 2019; Marín, Begui et al., 2016).

En el pronóstico de la enfermedad existen factores que pueden influir positiva o negativamente. Por un lado, la preservación del estado nutricional y de la capacidad respiratoria y motora (Shimizu et al., 2019) se relaciona con un mejor pronóstico y aumento en la tasa de supervivencia (Mitsumoto y Rabkin, 2007), especialmente si el paciente recibe una asistencia clínica multidisciplinar (Karanevich et al., 2018).

Por otro lado, el compromiso respiratorio (Elamin et al., 2011), la pérdida rápida de peso (Moglia et al., 2019), la depresión (De Marchi et al., 2019) y el bajo nivel socioeconómico son factores que empeoran el pronóstico y contribuyen a una disminución en la tasa de supervivencia (Roberts et al., 2016).

1.3. Fenotipos clínicos de la ELA.

Se han identificado diferentes fenotipos clínicos de ELA que pueden clasificarse atendiendo a diversos criterios como: causa principal subyacente, sintomatología predominante al inicio de la enfermedad y nivel de implicación neuronal (Grad et al., 2017). Esta clasificación se considera útil para realizar un correcto diagnóstico diferencial que permita la prescripción de un tratamiento individualizado a cada paciente (Al-Chalabi et al., 2016).

1.3.1. Fenotipos clínicos según la causa subyacente.

Teniendo en cuenta como criterio la causa subyacente, se distinguen la ELA familiar y la ELA esporádica.

1.3.1.1. ELA familiar.

La ELA familiar (ELAf) representa aproximadamente a un 5-10% de los casos y muestra un estrecho vínculo con antecedentes familiares, siendo frecuente que aparezcan otros miembros de la familia con síntomas clínicos propios de la enfermedad (Andersen et al., 2005). Por eso, el riesgo de presentación de la ELAf es mayor en aquellos sujetos con antecedentes familiares. Desde el año 1999 se ha identificado que estos sujetos presentan mayor riesgo de manifestar la enfermedad en edades más tempranas (Camu et al., 1999). Sin embargo, esta tasa de presentación puede estar infravalorada debido a las limitaciones en la sensibilidad y especificidad de los diferentes métodos diagnósticos y a la falta de consenso en la utilización de los test genéticos (Klepek et al., 2019).

Por el momento, se han identificado entre 25-30 genes implicados en el desarrollo de la ELA (Van Damme, 2018) y la mayoría se relacionan con procesos como la autofagia, el estrés oxidativo y la agregación de proteínas (Millecamps et al., 2012), pudiendo contribuir sobre los mecanismos patogénicos responsables de la muerte de las motoneuronas (Renton et al., 2014).

El fenotipo clínico de ELAf se relaciona con mutaciones heterogéneas de un conjunto de genes con herencia autosómica dominante (Mitchell y Borasio, 2007). En el año 1993, se identificaron las mutaciones del gen que codifica la enzima superóxido dismutasa 1 (SOD1) (Rosen et al., 1993) y hasta un 18-20% de los casos se asociaron con esta mutación (Picher-Martel et al., 2016) de herencia autosómica dominante (Andersen y Al-Chalabi, 2011). Posteriormente, en el año 2011 se identificaron las mutaciones de la expansión de hexanucleótidos del gen C9orf72 del cromosoma 9 en el 40-50% de los casos (Renton et al., 2011). Concretamente en España, un estudio determinó que el 27,1% de los casos de ELAf estaban relacionados con la mutación de este último gen (García-Redondo et al., 2013).

Destaca que un 1-5% de los casos se asocian con mutación en el gen FUS y en el gen TARDBP (Deng et al., 2011; Stewart et al., 2012; Wu et al., 2012), el cual codifica la proteína TDP-43 que regula la expresión del ARN y que puede formar depósitos intracelulares (Prasad et al., 2019).

Además, se han identificado diferencias significativas tras comparar las mutaciones genéticas entre afectados de ELAf europeos y asiáticos. Así, los resultados de un meta-análisis que incluyó 111 estudios determinó que, en los europeos, las mutaciones más comunes fueron las expansiones repetidas de C9orf72 (33,7%), SOD1 (14,8%) TARDBP (4,2%) y FUS (2,8%), mientras que en asiáticos las mutaciones más comunes fueron SOD1 (30%), FUS (6,4%), C9orf72 (2,3%) y TARDBP (1,5%) (Zou et al., 2017), lo que podría ser indicativo de que la mutación C9orf72 podría presentar una ascendencia europea (Smith et al., 2013).

Estos 4 tipos de mutaciones explican entre el 60-80% de los casos de ELAf (Renton et al., 2014), pero otros estudios también han identificado otra serie de genes que podrían estar relacionados con la ELAf: ataxina-2, optineurina, ubiquitina-2, genes de la proteína asociada al VAMP tipo B (Mandrioli et al., 2003), MATR3, CHCHD10, TBK1, TUBA4A, NEK1, C21orf2 y CCNF (Chia et al., 2018).

1.3.1.2. ELA esporádica.

La ELA esporádica (ELAe) se presenta hasta en un 90-95% de los casos, pero su origen es aún desconocido y, por el momento, no ha sido dilucidado completamente (Pan et al., 2012). Este fenotipo clínico presenta asociación con la exposición a factores de riesgo ambientales y contaminantes. También guarda relación con el tipo de estilo de vida, la ocupación laboral, el estado nutricional, la presencia de comorbilidades clínicas o el padecimiento de infecciones secundarias a diferentes agentes biológicos (Andersen y Al-Chalabi, 2011).

Los estudios recientes sugieren que la genética también influye notoriamente en la ELAe (Al-Chalabi y Hardiman, 2013) y que esta puede contribuir hasta en un 61% de los casos (Al-Chalabi et al., 2010). Hasta un 5-5,2% de los pacientes con ELAe puede presentar mutaciones genéticas propias de la ELAf, lo que podría indicar que han sido mal diagnosticados (Al-Chalabi y Lewis, 2011). En el año 2002 un estudio español determinó que el 1,2% de los casos de ELAe estaban vinculados con mutación del gen que codifica la enzima SOD1 y el 3,2% con mutaciones de C9orf72 (García-Redondo et al., 2002).

Posteriormente se indicó que las mutaciones de C9orf72 representan alrededor del 7-10% de los casos de ELAe (Renton et al., 2011) y que menos del 1% estaban vinculadas con el gen FUS (Gordon, 2013). Particularmente, en población europea diagnosticada como ELAe, un estudio determinó que un 5,1% de casos estaban relacionados con mutación de C9orf72, un 1,2% con SOD1, un 0,8% de TARDBP y un 0,3% de FUS (Zou et al., 2017).

1.3.2. Fenotipos clínicos según la sintomatología al inicio de la enfermedad.

Los fenotipos clínicos de la ELA se pueden clasificar atendiendo a la primera región del cuerpo que manifiesta síntomas durante el inicio de la enfermedad. Se clasifica en: ELA espinal, ELA bulbar y excepcionalmente ELA de inicio respiratorio (Parakh et al., 2013).

1.3.2.1. ELA espinal.

Se inicia con una clara afectación de las extremidades superiores y/o inferiores, generalmente sobre el lado dominante del cuerpo, con daño asimétrico, sin dolor y con pérdida de fuerza e incremento de la debilidad, que se disemina progresivamente hasta al resto de la musculatura corporal (Kiernan et al., 2011).

Es el tipo de fenotipo clínico más común, que cursa con una afectación predominante de la motoneurona superior y representa aproximadamente al 65-70% de los casos (Hardiman et al., 2011). Su inicio habitual es a los 60 años de edad (Swinnen y Robberecht, 2014) y es un tipo de ELA más común en hombres que en mujeres (Logroscino et al., 2010).

1.3.2.2. ELA bulbar.

Produce su debut con debilidad en los músculos bulbares (control del habla, masticación y deglución) y afectación de los músculos orofaríngeos y orofaciales (Yunusova et al., 2019). Este fenotipo representa aproximadamente al 20% de los casos y se ha relacionado con afectación predominante en las neuronas motoras inferiores, siendo más frecuente en mujeres que en hombres (McCombe y Henderson, 2010) con una edad de aparición más tardía respecto a la ELA espinal (Talbott et al., 2016).

Independientemente de este inicio focalizado, es común que la ELA bulbar avance de manera progresiva hasta producir una pérdida considerable de la movilidad del paciente (Agurto et al., 2019).

La tasa media de supervivencia de la ELA bulbar a corto plazo es de 2 años y a largo plazo (periodo superior a 10 años) es de un 3% (Chiò et al., 2011). En comparación a la ELA espinal, el fenotipo clínico bulbar presenta una tasa de supervivencia inferior (Chiò et al., 2009), porque se asocia con mayor riesgo de broncoaspiración, disfunción respiratoria y malnutrición (Pinto et al., 2007).

1.3.2.3. ELA de inicio respiratorio.

Se presenta en un 3-5% de los pacientes y se inicia a través de un cuadro clínico agresivo y poco común que produce afectación respiratoria que puede estar acompañada o no de signos medulares o bulbares (Tateno et al., 2014).

Este tipo de inicio es más frecuente en varones y se caracteriza por un compromiso de la función respiratoria que produce debilidad diafragmática, disminución de la fuerza inspiratoria, disnea e insuficiente depuración de los bronquios, aumentando así el riesgo de infección respiratoria (Shoesmith et al., 2007).

En comparación a la ELA espinal y a la ELA bulbar, el inicio respiratorio es el fenotipo clínico que cursa con el pronóstico más negativo y con una baja supervivencia del paciente a largo plazo (De Carvalho et al., 2019) siendo la insuficiencia y el fallo respiratorio las principales causas de fallecimiento (Lechtzin et al., 2001).

1.3.3. Fenotipos clínicos según el nivel de implicación neuronal.

En la ELA existe una heterogeneidad que permite la clasificación de esta enfermedad en función de las motoneuronas que están predominantemente afectadas, dando lugar a diferentes fenotipos clínicos, siendo el más común la ELA clásica y como formas atípicas destacan: ELP y AMP. Estas dos formas atípicas se caracterizan por presentar una involucración individual de la motoneurona superior o inferior (Ravits, 2014).

1.3.3.1. ELA clásica.

También conocida como forma clásica de Charcot o enfermedad de Lou Gehrig, presenta una característica neuropatológica típica que cursa con daño sobre las neuronas motoras superiores e inferiores (Grad et al., 2017) con un posible dominio de la afectación de las motoneuronas inferiores (Ravits et al., 2007).

Este fenotipo clínico se caracteriza por presentar un inicio en edades adultas (Turner, Barnwell, et al., 2012), especialmente durante la quinta o sexta década de vida. Puntualmente, se ha determinado ELA clásica en casos de sujetos con edad inferior a los 25 años (ELA juvenil) (Pupillo et al., 2014; Sabatelli et al., 2008). En líneas generales, la ELA clásica es un fenotipo más común en hombres que en mujeres y cuya tasa media de supervivencia es de 2 a 4 años tras el momento del diagnóstico (Logroscino et al., 2010).

1.3.3.2. Esclerosis lateral primaria.

La ELP se clasifica como un trastorno discreto o una variante de la ELA cuya edad de presentación habitual es posteriormente a los 50 años (Singer et al., 2005). Este fenotipo clínico representa el 5% de todos los casos de enfermedades de la motoneurona en el adulto e involucra predominantemente a la degeneración insidiosa de las neuronas motoras superiores, en ausencia, generalmente, de signos clínicos de afectación de la motoneurona inferior (D'Amico, Pasmantier, et al., 2013).

Sin embargo, en estadios avanzados o finales de la enfermedad, la mayoría de los pacientes desarrollan implicación de la motoneurona inferior, particularmente a los 4 años tras el momento del diagnóstico (Gordon et al., 2006; Le Forestier et al., 2001). Esta degeneración progresiva convierte a la ELP en un fenotipo clínico devastador (Ramanathan y Rana, 2018).

1.3.3.3. Atrofia muscular progresiva.

La AMP es un fenotipo atípico de la ELA que representa a un 5% de los pacientes y, al igual que la ELA clásica, presenta una tasa de afectación mayor en los hombres (Rowland, 2010). En este caso, la AMP presenta un inicio más tardío y una progresión más lenta en comparación a los otros fenotipos clínicos identificados (Kim et al., 2009).

La AMP cursa con una afectación predominante de las neuronas motoras inferiores. No obstante, hasta un 30% de los pacientes desarrollan síntomas propios de la afectación de las neuronas motoras superiores 18 meses después del inicio de la enfermedad (Visser et al., 2007). De hecho, determinados autores han indicado que, tras analizar un total de 962 pacientes afectados de AMP, el 22% desarrollaron signos de afectación de la motoneurona superior 61 meses después del diagnóstico (Kim et al., 2009).

Por este motivo, el fenotipo clínico de AMP suele confirmarse si no ha habido manifestación de signos de la motoneurona superior después de 4 años y requiere de un diagnóstico más exhaustivo para poder excluir otros trastornos con fisiopatología similar como la enfermedad de Kennedy, neuropatías, atrofia muscular espinal, entre otros (Sorarù et al., 2010).

1.4. Epidemiología de la ELA.

La determinación de cifras epidemiológicas de la ELA está influenciada por diferentes factores como el área geográfica analizada, la presencia de antecedentes genéticos y la repercusión de factores medioambientales y de estilo de vida (Marín et al., 2017). En términos generales, la ELA se ha establecido como la enfermedad de la motoneurona más común en los adultos, ya que en el año 2016 presentó una prevalencia mundial aproximada de 6 casos por cada 100.000 habitantes (Talbott et al., 2016).

Respecto a su incidencia global, fue de 1-2,6 casos por cada 100.000 habitantes/año (Govoni et al., 2012) en el año 2012 y de 1,9 por cada 100.000 habitantes/año en el año 2013 (Chiò et al., 2013).

En determinadas zonas del pacífico occidental (Isla de Guam), la incidencia es de 50 a 150 veces superior en comparación a otras zonas geográficas del mundo (Kurland y Mulder, 1954). Estas altas tasas podrían estar relacionadas con una predisposición genética a la enfermedad característica de esta población y por una amplia variedad de factores etiológicos como la deficiencia nutricional o la exposición a toxinas y agentes infecciosos, pese a que son necesarios más estudios (Okumura, 2003).

En España son pocos los estudios epidemiológicos que hayan analizado de forma específica a la ELA y la mayoría de las evidencias disponibles muestran datos acerca del conjunto de enfermedades de la motoneurona. Durante el periodo comprendido entre 1951-1990, un estudio cuyo objetivo fue describir los patrones temporales de la enfermedad de la motoneurona, concluyó que la mortalidad mostró una magnitud y una tendencia ascendente similar a la observada en otros países y sugirió agrupaciones estadísticamente significativas para ambos sexos en las regiones costeras del norte y para los varones en las provincias del medio oeste del país (Veiga-Cabo et al., 1997).

Entre 1974-1985, se realizó una investigación sobre enfermedades de la motoneurona en Cantabria, obteniéndose una prevalencia de 3,52 casos por cada 100.000 habitantes, incidencia de 1,01 casos por cada 100.000 habitantes y un ratio hombre-mujer de 1,78:1 (López-Vega et al., 1988).

En 1998 un estudio determinó unos datos epidemiológicos similares en la isla de La Palma (Villagra-Cocco y Villagra-Cocco, 1998). Posteriormente, en 1999, el análisis de la incidencia y mortalidad de las enfermedades de la motoneurona en pacientes residentes en Cantabria y Segovia determinó un patrón de presentación de la patología que varió en función de la edad, alcanzando el pico de afectación entre los 70-79 años, con mayor relevancia en el caso de varones.

Este mismo estudio reveló que en la década de 1960, la ELA mostró un descenso significativo en España, pero desde 1970 identificaron un claro aumento en la prevalencia de la enfermedad (Cuadrado-Gamarra et al., 1999).

En el año 2018, se publicaron unos informes generados por la Fundación Luzón, una organización independiente y sin ánimo de lucro, cuyo objetivo es la mejora de las condiciones de vida de los pacientes con ELA (Fundación Luzón, 2021). Concretamente, estos informes fueron elaborados por el *Observatorio de la ELA*, un documento que presenta la finalidad de contribuir a un mayor conocimiento sobre esta enfermedad. Según los datos publicados, en el año 2018 aproximadamente un total de 4000 personas fueron diagnosticadas de ELA en España. Posteriormente, el informe publicado en 2019 indicó que la prevalencia de ELA en España era de 8 casos por cada 100.000 habitantes, cifra que supone alrededor de 3717 pacientes con esta enfermedad.

En ese mismo año, los datos aportados por las Comunidades Autónomas que participaron en el *Observatorio de la ELA* (2019) de la citada fundación, permitieron conocer la distribución de pacientes en las distintas regiones. Revelaron que Andalucía y la Comunidad de Madrid presentaron el 44% del total de pacientes de España (840 y 677 sujetos, respectivamente).

Se dispone de diferentes estudios epidemiológicos que han analizado la prevalencia y la incidencia de la ELA en diferentes regiones geográficas. En relación a lo citado, se presenta la tabla 2, la cual expone una evolución de los datos sobre la prevalencia de esta enfermedad en población procedente de Europa y de Estados Unidos, clasificando las cifras en diferentes periodos de tiempo.

Tabla 2

Prevalencia de la Esclerosis Lateral Amiotrófica en población europea y en Estados Unidos

Periodo de tiempo	**Región estudiada**	**Prevalencia** (por cada 100.000 habitantes)	**Referencia bibliográfica**
1995-2011	Población europea	5,40	Chiò et al. (2013)
2003	Estados Unidos	4,4	Nelson et al. (2018)
2004	Estados Unidos	4,8	Nelson et al. (2018)
2011-2013	Población europea	2,6 – 3	Huisman et al. (2011) Wittie et al. (2013)
2014	Estados Unidos	5	Mehta et al. (2018)
2015	Estados Unidos	5,2	Mehta et al. (2018)

A continuación, se presenta la tabla 3, la cual permite observar la evolución de la tasa de incidencia de la ELA por cada 100.000 habitantes/año en diferentes regiones estudiadas.

Tabla 3

Incidencia de la Esclerosis Lateral Amiotrófica en diferentes regiones

Periodo de tiempo	Región estudiada	Incidencia (por cada 100.000 habitantes/año)	Referencia bibliográfica
1980-1989	Isla de Guam	7,5	Okumura (2003)
1999-2001	Cataluña (España)	1,4	Pradas et al. (2013)
2000-2015	Noruega	2,1	Benjaminsen et al. (2018)
2002	Estados Unidos	3,7	Nelson et al. (2018)
2002 -2014	Friuli-Venecia Julia (Italia)	2,8	Palese et al. (2019)
2004-2013	España	1,7	Riancho et al. (2016)
2004-2013	España	Hombres: 2,2 Mujeres: 1,2	Riancho et al. (2016)
2006-2010	Turquía	1,9	Turgut et al. (2019)
2010-2015	China	0,8	Zhou et al. (2018)
2011-2015	Corea	1,2	Jun et al. (2019)
2014	Estocolmo	3,8	Longinetti et al. (2018)
2015-2017	Escocia	3,8	Leighton et al. (2019)

1.5. Factores de riesgo para el desarrollo de la ELA.

No se dispone de una evidencia científica que haya identificado a un factor de riesgo como promotor particular del desarrollo de la ELA (Luna et al., 2017) porque las investigaciones relacionadas son difíciles de realizar y pueden proporcionar conclusiones contradictorias y de complicada interpretación (Naganska y Matyja, 2011). Por ello, se requieren más estudios epidemiológicos que permitan dilucidar el rol de cada uno de los factores de riesgo, su vínculo con procesos neurodegenerativos y su compleja interacción con la genética (Trojsi et al., 2013).

Por el momento, se ha establecido que esta enfermedad tiene un mayor riesgo de aparición cuando se asocia con diferentes factores de riesgo como: agentes biológicos, exposición a sustancias contaminantes, tipo de ocupación (Coppedè y Migliore, 2015; Correia et al., 2010; Correia y Moreira, 2010), características clínicas y estilo de vida (Filippini et al., 2020).

En cuanto a los **agentes biológicos**, el más significativo es la presencia de infecciones fúngicas (tabla 4), ya que en diversos estudios se han observado neurotoxinas producidas por hongos en el líquido cefalorraquídeo y tejido cerebral de pacientes afectados de ELA (Alonso et al., 2017; French et al., 2019).

En relación a los **contaminantes**, la exposición a pesticidas (Bonvicini et al., 2010; Weisskopf et al., 2009), insecticidas y/o herbicidas (Kamel et al., 2012; Malek et al., 2012) ha mostrado una relación positiva con el desarrollo de ELA (tabla 4). Parece ser que las sustancias con naturaleza organofosforada (Weiss et al., 2004) son las que presentan un mayor vínculo con el desarrollo de esta enfermedad porque pueden inducir excitotoxicidad y daño cerebral (Chen, 2012).

Resultados similares se han obtenido al analizar la contribución de la exposición a **radiaciones de baja frecuencia** (tabla 4), factor de riesgo que ha sido identificado como promotor del desarrollo de ELA en diversos estudios (Zhou et al., 2012), debido al daño que produce sobre el Ácido Desoxirribunocleico (ADN), fenómeno que aumenta el riesgo de muerte celular (Falone et al., 2008).

En el caso de los **metales pesados** (tabla 4), la acumulación de plomo, mercurio o selenio podrían vincularse con un mayor riesgo de degeneración de la motoneurona (Johnson y Atchison, 2009). Por ejemplo, se han determinado niveles elevados de plomo en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con ELA (Fang et al., 2010).

En el caso del **mercurio**, su acumulación se asocia con compromiso del funcionamiento de células neuronales (astrocitos y microglía), un fenómeno que aumenta la secreción de sustancias proinflamatorias (Bassett et al., 2012).

En cuanto al **selenio**, cabe señalar que forma parte de la glutatión peroxidasa (GPx), una enzima cuyo papel es fundamental en la capacidad antioxidante celular porque es capaz de descomponer los hidroperóxidos lipídicos y el peróxido de hidrógeno (Zoidis et al., 2018). Por ese motivo, una deficiencia en este mineral se relaciona con una disminución de la acción de GPx, fenómeno que condiciona mayor riesgo de daño oxidativo (Tang et al., 2020). Por el contrario, la acumulación de selenio se relaciona con mayor degeneración de las motoneuronas, razón por la que se ha identificado como un posible factor promotor del desarrollo de ELA (Estevez et al., 2012).

La **ocupación laboral** se considera como un factor de riesgo, ya que se ha observado una relación positiva entre la agricultura, la caza, la pesca o el sector de la construcción con un mayor riesgo de ELA debido a que estos tipos de trabajo presentan contacto con los contaminantes citados anteriormente (Dickerson et al., 2018). También se incluyen aquellos trabajos que se relacionan con una actividad física intensa, como es el caso de atletas profesionales o el servicio militar (Luna et al., 2017) (tabla 4).

Entre los **factores clínicos** destaca el estado de la microbiota intestinal porque los resultados preliminares indican que los pacientes con ELA presentan afectación de la misma, un factor de que podría contribuir a incrementar el riesgo de presentación de la enfermedad y potenciar algunos mecanismos patogénicos, pudiendo ser una nueva diana terapéutica a tener en cuenta (Mazzini et al., 2018). Cabe añadir que, en algunos estudios, los niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) han sido considerados como un factor de riesgo (Bandres-Ciga et al., 2019; Zeng y Zhou, 2019) (tabla 4).

Respecto al **estilo de vida**, los hábitos alimenticios han sido un factor de riesgo estudiado y se ha determinado que las dietas ricas en sodio y carne roja (especialmente procesada), acompañadas de hábitos tóxicos como el consumo de tabaco y de alcohol, se podrían relacionar con un mayor riesgo de desarrollo de ELA (Nelson, McGuire, et al., 2000; Yu et al., 2014) en comparación a una dieta saludable que podría considerarse como un factor preventivo, junto con la práctica de ejercicio físico (Kuraszkiewicz et al., 2020) (tabla 4).

En la tabla 4 se presenta un compendio de los principales factores de riesgo asociados con el desarrollo y/o progresión de la ELA.

Tabla 4

Factores de riesgo asociados de la Esclerosis Lateral Amiotrófica

Área	Factor	Referencia bibliográfica
Agentes biológicos	-Infección viral severa -Virus de la inmunodeficiencia humana -Infección fúngica	Alonso et al. (2015; 2017) French et al. (2019) Van Es et al. (2017)
Contaminantes	-Pesticidas -Disolventes -Polución del aire -Diésel -Sílice -Polvo orgánico -Radiaciones electromagnéticas -Campos magnéticos de baja frecuencia -Metales pesados	Bonvicini et al. (2010) Falone et al. (2008) Malek et al. (2012) Peters et al. (2019) Zhou et al. (2012) Zufiría et al. (2016)
Ocupación laboral	-Servicio militar -Atletas profesionales -Granjeros -Electricistas -Agricultores -Cazadores -Guardas forestales -Trabajador de la construcción	Bryan et al. (2016) Dickerson et al. (2018) Lacorte et al. (2016) Luna et al. (2017) Scarmeas et al. (2002)
Clínica	-Elevación lípidos sanguíneos -Lesión cerebral traumática -Diversidad microbiota intestinal	Bandres-Ciga et al. (2019) Mazzini et al. (2018) Wang et al. (2017) Zeng y Zhou (2019)
Estilo de vida	-Hábitos alimenticios no saludables -Exceso de carne roja -Exceso de sodio -Tabaco -Alcohol -Sedentarismo	Nelson, McGuire, et al. (2000) Talbott et al. (2016) Yu et al. (2014)

1.6. Mecanismos patogénicos involucrados en la ELA.

El normal funcionamiento del SNC depende de la integridad química del cerebro (Cordeiro, 2014; Nunomura et al., 2006), el cual está formado principalmente por ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) con alta sensibilidad a la peroxidación lipídica (Carvalho y Moreira, 2018; Moreira et al., 2009; Ronnett et al., 2009). Este órgano representa un 2% del peso corporal total (Mergenthaler et al., 2013) y se caracteriza por una alta tasa metabólica que puede llegar a consumir hasta un 20% del oxígeno total del organismo. Por este motivo, el cerebro es altamente susceptible a la neurodegeneración secundaria al daño oxidativo producido por las ROS (Coimbra-Costa et al., 2017; Michalska y León, 2020; Salim, 2017).

En contraposición, el SNC presenta una deficiente capacidad antioxidante con baja actividad de enzimas protectoras como GPx, catalasa (CAT) o SOD, acompañado de una baja capacidad de regeneración celular (Fischer y Maier, 2015; Formella et al., 2018; Kim et al., 2015). Especialmente, las motoneuronas reúnen una serie de características que las configuran como particularmente vulnerables al EO y a la neurodegeneración (Simpkins y Dykens, 2008). Algunas de estas características son: membranas neuronales ricas en AGPI, presencia de un citoesqueleto que genera una gran actividad metabólica, requerimiento mitocondrial elevado, alta sensibilidad a agentes excitotóxicos y a las alteraciones en los niveles de calcio intracelular y reducida capacidad de respuesta ante los cambios metabólicos (Riancho et al., 2019). Por consiguiente, este conjunto de propiedades determina una particular vulnerabilidad de las motoneuronas a los mecanismos patogénicos de la ELA.

Ante todo lo expuesto cabe destacar que la ELA es una enfermedad que, en general, se presenta en sujetos de edades avanzadas y el propio envejecimiento cerebral se considera como un proceso que disminuye las defensas antioxidantes e incrementa el riesgo de neurodegeneración e inflamación (Federico et al., 2012; Guo et al., 2013). Además, contribuye a la acumulación de mutaciones en ADN mitocondrial, mal funcionamiento de la vía de la fosforilación oxidativa y ruptura del redox homeostasis (Sarasija y Norman, 2018).

Actualmente, los procesos patogénicos que subyacen a la neurodegeneración propia de la ELA no se han aclarado y caracterizado completamente. Por el momento, el EO ha sido identificado como uno de los múltiples mecanismos patogénicos involucrados en el desarrollo de la enfermedad, acompañado de: alteración en el funcionamiento de la enzima SOD1, disfunción mitocondrial, excitotoxicidad causada por el incremento del neurotransmisor glutamato y neuroinflamación (Bond et al., 2020; Papadimitriou et al., 2010; Yusuf et al., 2018).

Otros factores relevantes involucrados son: ruptura de homeostasis de calcio intracelular, estrés del retículo endoplasmático, defecto en la transmisión axonal y en el metabolismo del ARN, apoptosis, anormalidades en el citoesqueleto, interrupción del tráfico de membranas celulares (Blokhuis et al., 2013; Peters et al., 2015). También, el malplegamiento y agregación de proteínas como la TDP-43 y modificaciones de la cisteína como la oxidación o la palmitoilación, que contribuyen a una alteración general de la proteostasis de los residuos de este aminoácido (Valle y Carrì, 2017).

1.6.1. Estrés oxidativo.

En concentraciones fisiológicas, los radicales libres (RL) contribuyen al mantenimiento de la señalización celular, plasticidad sináptica, secreción de neurotransmisores, vascularización, perfusión y vasodilatación cerebral, señalización y control de la supervivencia celular, regulación del tono vascular, transducción de señales de receptores de membrana celulares, renovación de membranas, síntesis y liberación de hormonas, aumento de la transcripción de citoquinas inflamatorias o regulación del sistema inmune (Grochowski et al., 2018; Massaad y Klann, 2011; Neal y Richardson, 2018; Ray et al., 2012).

Por esta razón, el organismo trata de mantener una homeostasis redox entre la producción de RL y la capacidad de eliminación por los sistemas antioxidantes (Zuo et al., 2015). Sin embargo, la ruptura de esta homeostasis deriva en un estado de desequilibrio conocido como EO el cual supone un incremento de ROS frente a las defensas antioxidantes del organismo (Liguori et al., 2018).

El mantenimiento crónico de dicha situación puede producir daño sobre el SNC y las motoneuronas (Dizdaroglu et al., 2002; Yin et al., 2011), afectando la microcirculación cerebral (Freeman y Keller, 2012; Staiculescu et al., 2014), ya que el anión superóxido ($O_2^{\bullet-}$) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) son capaces de producir una alteración en el normal funcionamiento de los vasos sanguíneos cerebrales (Allen y Bayraktutan, 2009). El incremento en los niveles de H_2O_2 se asocian con el aumento de agentes pro-apoptóticos en las células vasculares del cerebro (Li et al., 2003). También se asocia con neuroinflamación, la cual es consecuencia de la producción de citoquinas proinflamatorias (De Silva y Miller, 2016; Hsieh y Yang, 2013; Kehrer y Klotz, 2015), disfunción neuronal, neurodegeneración y muerte celular (Morató et al., 2014; Schieber y Chandel, 2014; Singh et al., 2019).

Por todo ello, las evidencias científicas postulan que la ruptura de la homeostasis redox es un factor asociado con el desarrollo y progresión de la neurodegeneración característica de la ELA (Carrì et al., 2015; Petrov et al., 2017; Smith et al., 2019). De hecho, en las regiones del SNC de sujetos afectados por esta patología, se ha determinado altos niveles de ROS como el H_2O_2, aniones de peroxinitrito ($ONOO^-$) y $O_2^{\bullet-}$ (Golenia et al., 2014; Tabrizi, 2006). Además, en el análisis *post mortem* de tejidos neuronales de pacientes con ELA destaca un aumento de biomarcadores de EO en proteínas, lípidos, ADN (Agar y Durham, 2003; Bozzo et al., 2017; Turner, Bowser, et al., 2013) y también en el líquido cefalorraquídeo, sangre y orina de estos sujetos (Blasco et al., 2017).

Por el momento, no se ha identificado con exactitud si el EO es una causa primaria que induce a la iniciación de la ELA o si es un efecto asociado a la propagación del daño en las células nerviosas (Cunha-Oliveira et al., 2020; Emerit et al., 2004). Cabe destacar que, además del daño que provoca el EO por sí mismo, también es capaz de contribuir a la iniciación y potenciación de otros mecanismos patogénicos involucrados en el proceso neurodegenerativo (Riancho et al., 2019).

En consecuencia, se ha establecido un círculo vicioso entre EO, disfunción mitocondrial y neuroinflamación (Van Giau et al., 2018; Witte et al., 2010). No obstante, siguen siendo necesarios más estudios para establecer de un modo más fidedigno las bases de este mecanismo patogénico (Schetters et al., 2017).

1.6.2. Disfunción de la enzima superóxido dismutasa 1.

La SOD1 es una enzima antioxidante que contiene un átomo de cobre y otro de zinc. Se encarga de catalizar la conversión de $O_2^{\bullet-}$ en H_2O_2 y oxígeno molecular (O_2) (figura 2), siendo clave en la regulación del EO (Li et al., 2011; Mattiazzi et al., 2002), metabolismo energético mitocondrial y respiración celular (Saccon et al., 2013). La SOD1 se localiza principalmente a nivel citosólico, pese a que una pequeña proporción también se dispone en el espacio intermembranal de la mitocondria (Sturtz et al., 2001).

Figura 2

Reacción metabólica catalizada por la superóxido dismutasa 1

$$O_2^{\bullet-} + O_2^{\bullet-} + 2H^+ \xrightarrow{\text{SOD1}} H_2O_2 + O_2$$

La ruptura de la homeostasis redox y la excesiva producción de ROS está particularmente vinculada con las formas mutadas de SOD1 (Angelova y Abramov, 2018; Ferri et al., 2006; Hooten et al., 2015). En pacientes con ELA (especialmente en la ELAf) se ha identificado mutación de esta enzima (Kaur et al., 2016; Pehar et al., 2014), lo que produce ruptura de la homeostasis redox y exceso de ROS, que incrementa el daño oxidativo en células nerviosas como las motoneuronas (Islam, 2017), configurando mayor EO a nivel celular (Robberecht y Philips, 2013). El EO fomenta la oxidación, agregación (Bruijn et al., 2004) y/o malplegamiento de SOD1 mutante, la cual puede formar agregados en el citosol y provocar un efecto tóxico sobre las neuronas.

Todo ello deteriora la capacidad antioxidante de la enzima, disminuye el aclaramiento de ROS (Israelson et al., 2010; Pickles et al., 2013; 2016) y acentúa la disfunción mitocondrial que puede derivar en una disrupción del metabolismo normal de la glucosa (Liu et al., 2004; Vijayvergiya et al., 2005). Además, se ha determinado que la disfunción de SOD1 no solo ocurre cuando está mutada, sino que también puede ocurrir cuando no presenta mutación, pero sí que presenta agregación o malplegamiento (Bosco et al., 2010). Esta última circunstancia también guarda relación con el EO como principal factor etiológico (Vehviläinen et al., 2014). Al respecto, la agregación y malplegamiento de SOD1 ha sido observada en las células y en el líquido cefalorraquídeo de pacientes afectados (Kaur et al., 2016).

Parte de la SOD1 mutada puede ser degradada por el sistema de ubiquitina/proteasoma, pero una continua formación de agregados puede saturar los procesos de digestión proteosomal. Así, una proporción de SOD1 no podrá ser eliminada, lo que conducirá a alteraciones en la proteostasis celular (Bendotti et al., 2012) y a un incremento del estrés en células nerviosas (Höhn et al., 2020).

1.6.3. Disfunción mitocondrial.

El metabolismo oxidativo mitocondrial es el principal responsable de la producción de ROS (Karam et al., 2017), ya que en la cadena de transporte de electrones el O_2 es parcialmente reducido mediante la incorporación de un electrón en su molécula (Venditti et al., 2013). El malfuncionamiento de este proceso se contempla como un punto de convergencia en la neurodegeneración (Kurtishi et al., 2019; Stanga et al., 2020). De hecho, la mayoría de las mutaciones mitocondriales pueden afectar al normal funcionamiento del SNC y de las motoneuronas (Angelova y Abramov, 2018), configurándose como un aspecto clave en el mecanismo patogénico de la ELA (Federico et al., 2012; Lin y Beal, 2006).

La disfunción mitocondrial supone una reducción en la producción metabólica de energía (Martin, 2011), aspecto que compromete el aporte energético de adenosín trifosfato (ATP) a las motoneuronas (Albarracín et al., 2012; Fritz y Petersen, 2013) e incrementa el riesgo de neurodegeneración (Barros et al., 2013) y de producción de ROS, fomentando el daño oxidativo (Van Horssen et al., 2011) y mayor probabilidad de que se produzca la apoptosis celular (Rojas et al., 2015).

Esta situación incrementa el riesgo de lipoperoxidación de las membranas neuronales, produciendo descomposición de AGPI y formando productos finales altamente reactivos, como el malondialdehído (MDA) y el 4-hidroxi-2-nonenal (HNE), que fomentan el daño celular, la apoptosis, las mutaciones genéticas y el estrés metabólico (Selvaraji et al., 2019; Wang et al., 2019). También produce una alteración en los niveles intracelulares de calcio y en el normal funcionamiento de la cadena de transporte de electrones, que contribuye al incremento de ROS y de reacciones en cadena que derivan en mayor daño oxidativo (Harraz et al., 2008), aumentando la susceptibilidad celular frente a la apoptosis (Iverson y Orrenius, 2004). Por tanto, la disfunción mitocondrial afecta negativamente a las motoneuronas y se dispone de evidencias del año 1998 que ya confirmaron este fenómeno, tras la extracción de células nerviosas de pacientes con ELA en las que se identificó una disminución de la actividad del complejo 1 de la cadena de transporte de electrones (Swerdlow et al., 1998).

Los estudios *post mortem* en cerebros de pacientes con enfermedades neurodegenerativas han observado que la disfunción mitocondrial es un evento común que conduce a la neurodegeneración (Bao y Swaab, 2018; Du et al., 2018) y muerte de motoneuronas, afectando negativamente a la médula espinal, neuronas motoras y corteza motora (Cozzolino y Carrì, 2012; Loizzo et al., 2010). Similares conclusiones se han obtenido en el modelo de ratón transgénico de ELA (SOD1G93A), las cuales han permitido establecer una relación entre: EO y disfunción mitocondrial (Jung et al., 2002; Menzies et al., 2002; Pfohl et al., 2015; Xiao et al., 2018).

1.6.4. Excitotoxicidad por incremento en el neurotransmisor glutamato.

La transmisión del impulso nervioso responsable de la normal contracción muscular depende de un control estricto en los niveles de calcio (Ca^{2+}), los cuales están sujetos a una correcta funcionalidad en la secreción del neurotransmisor glutamato (Mehta et al., 2013; Wang y Qin, 2010).

Por ello, el organismo dispone de unos mecanismos homeostáticos responsables de garantizar un equilibrio fisiológico que evite una acumulación de glutamato durante la sinapsis neuronal (Foo et al., 2012; Herman y Jahr, 2007; Vergara et al., 2019; Verkhratsky y Nedergaard, 2016).

La recaptación de este neurotransmisor está mediada por unos transportadores expresados, principalmente, en los astrocitos, unas células gliales encargadas de la eficacia en la transmisión de glutamato (Limbad et al., 2020; Mahmoud et al., 2019). La alteración en los astrocitos o en los procesos que regulan los niveles de glutamato deriva en un fenómeno conocido como excitotoxicidad (Yang et al., 2019), que se define como la persistencia de altos niveles de glutamato en el medio extracelular, debido a una incapacidad de las células gliales en la recaptación del neurotransmisor, lo que conduce a una activación continuada y excesiva de los receptores neuronales (Meldrum, 2000; Pál, 2018).

Todo ello deriva en una entrada masiva de sodio (Na^{+}) y Ca^{2+} en la célula (Grosskreutz et al., 2010), que incrementa el riesgo de neurodegeneración, porque produce una activación de un conjunto enzimático (proteasas y lipasas) que ejerce acciones negativas sobre las neuronas (Tarabal et al., 2001), derivando en degeneración neuronal y axonal (Hernández et al., 2018; King et al., 2016).

Destaca que, desde el año 1996 se dispone de evidencias científicas que relacionan el aumento en los niveles de glutamato con daño en la estructura mitocondrial y mayor producción de ROS (Hugon et al., 1996) secundaria a una alteración de las enzimas involucradas en el funcionamiento de la cadena de transporte de electrones.

Este aspecto aumenta el EO (Rueda et al., 2016) y condiciona un estado neuroinflamatorio (Binvignat y Olloquequi, 2020; Clark y Vissel, 2016; Olmos y Lladó, 2014). Dicho fenómeno es especialmente relevante en las enfermedades neurodegenerativas como la ELA (Levite, 2017; Mironova et al., 2018), porque las motoneuronas presentan alta vulnerabilidad a los estímulos excitotóxicos que derivan del aumento de los niveles de glutamato (Dong et al., 2009; Foran y Trotti, 2009). Se ha observado un aumento de los niveles residuales de este neurotransmisor en el espacio extracelular, lo que provoca una señalización sináptica excesiva que deriva en efectos neurotóxicos y en reacciones neuroinflamatorias que influyen sobre el inicio, desarrollo y progresión de la enfermedad (Iovino et al., 2020; Olloquequi et al., 2018).

1.6.5. Neuroinflamación.

La neuroinflamación es un mecanismo patogénico reconocido en casos de ELA ya que es capaz de alterar la supervivencia de las motoneuronas y estimular los procesos neurodegenerativos (Papadimitriou et al., 2010). Anteriormente se consideraba que los procesos neuroinflamatorios eran una consecuencia secundaria a la muerte neuronal, pero actualmente las evidencias científicas indican que la neuroinflamación se podría comportar como un iniciador de la neurodegeneración (Hooten et al., 2015).

Algunos autores indican que las células del sistema nervioso como la microglía (macrófagos residentes en el cerebro y en las células innatas primarias del SNC) y los astrocitos, podrían comportarse como factores iniciadores de la neuroinflamación, la cual supone una activación de los astrocitos, la microglía y una infiltración periférica de células inmunitarias (Finneran y Nash, 2019). Esta situación contribuye a la disfunción y muerte neuronal (Zhao et al., 2019) y se trata de un proceso que podría presentar nexo con el EO, ya que determinados estudios realizados *in vitro* han indicado que el daño oxidativo sobre las células nerviosas se relaciona con neurodegeneración y neuroinflamación (Pollari et al., 2014).

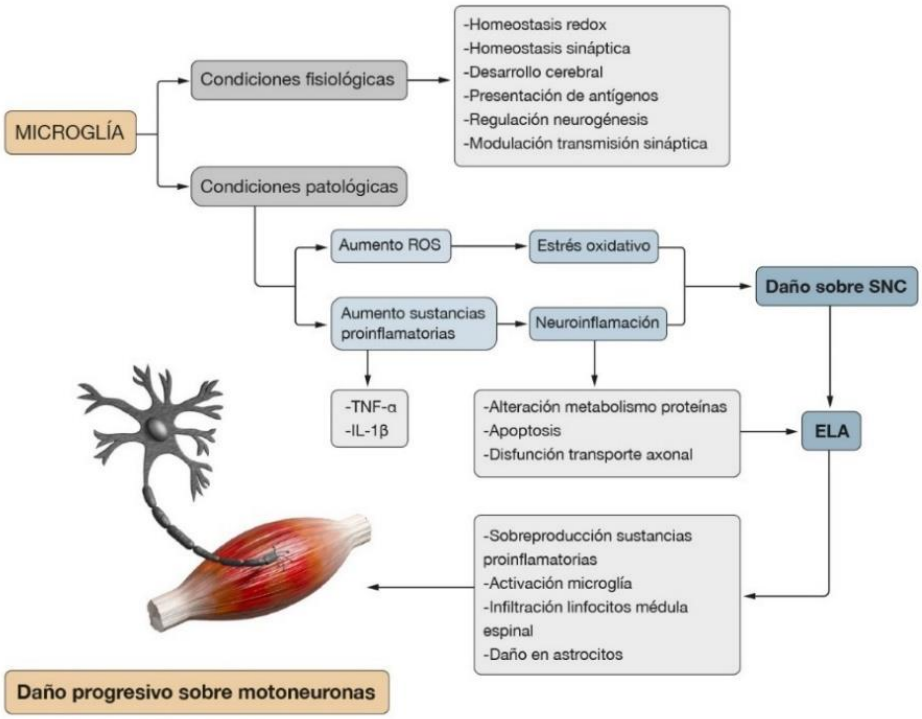
En condiciones fisiológicas, la microglía presenta un importante rol en la regulación de las siguientes funciones: homeostasis redox (Chen et al., 2016), homeostasis sináptica (Nordengen et al., 2019), desarrollo cerebral, presentación de antígenos (Lee et al., 2019), neurogénesis y modulación de transmisiones sinápticas (Sousa et al., 2017) (figura 3).

Sin embargo, en condiciones patológicas, la microglía puede producir la muerte de las motoneuronas debido a un incremento de ROS y aumento de sustancias proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) o la interleuquina 1-ß (Zhao et al., 2019). En consecuencia, una inflamación crónica puede derivar en una respuesta inflamatoria excesiva que produce daño sobre el SNC (Yong et al., 2019), compromete el normal funcionamiento de la microglía, aumenta la producción de sustancias neurotóxicas y potencia la progresión de las enfermedades neurodegenerativas como la ELA (Becher et al., 2017). Además, la exposición continua a la neuroinflamación refuerza otros mecanismos patogénicos involucrados en el desarrollo y progresión de esta patología, tales como: alteración en el metabolismo de las proteínas, incremento de la apoptosis y disfunción en el transporte axonal (Gentleman, 2013) (figura 3).

En pacientes afectados de ELA se ha observado una sobreproducción de sustancias proinflamatorias y una activación de la microglía junto a infiltración de linfocitos en los tejidos de la médula espinal y daño sobre los astrocitos, los cuales se consideran determinantes de la progresión de esta enfermedad y sus respuestas neuroinflamatorias son responsables del daño progresivo sobre las motoneuronas (Liu y Wang, 2017) (figura 3).

Figura 3

Impacto de la microglía en la Esclerosis Lateral Amiotrófica



Nota. ELA: Esclerosis Lateral Amiotrófica; IL-1β: Interleuquina 1 beta; ROS: Especies Reactivas de Oxígeno; SNC: Sistema Nervioso Central; TNF-α: Factor de Necrosis Tumoral Alfa.

Los estudios en el ratón SOD1G93A han identificado presencia de mediadores inflamatorios y ROS que producen daño sobre las motoneuronas (Hensley et al., 2006). Estos hallazgos también se han determinado en las motoneuronas de pacientes con ELAf y ELAe (Yamanaka y Komine, 2018). Todo ello ha permitido establecer asociación entre la neuroinflamación, la neurodegeneración, el EO y la disfunción mitocondrial (Gentleman, 2013).

Destaca que la inmuno-inflamación se considera un mecanismo patogénico de la ELA debido a que se han analizado alteraciones en los linfocitos T, unas células encargadas de controlar la activación de la microglía (Sheean et al., 2018). Los niveles de linfocitos T disminuyen a medida que la enfermedad progresa, produciendo una alteración en el normal funcionamiento de la microglía que fomentará los procesos neuroinflamatorios (Beers et al., 2017).

1.7. Cuadro clínico de la ELA.

Las manifestaciones que configuran el característico cuadro clínico de la ELA son secundarias a la disfunción y muerte de las motoneuronas y dan lugar a un cuadro clínico heterogéneo debido a la complejidad del SNC (Weiduschat et al., 2014), aspectos que derivan en afectación negativa observada principalmente en cuatro niveles: motor, respiratorio, psicológico y cognitivo.

1.7.1. Nivel motor.

A nivel motor, los síntomas más característicos son: atrofia, pérdida de masa muscular (Chiò et al., 2017), aumento de debilidad, fasciculaciones y parálisis progresiva (Dahlqvist et al., 2019; González et al., 2017; Van Damme et al., 2017).

En consecuencia, se incrementa el riesgo de caídas que, al mismo tiempo se relacionan con lesiones que pueden precisar hospitalización e influyen negativamente al producir pérdida funcional de la capacidad de independencia, mayor inactividad y aumento de la morbilidad y mortalidad (Schell et al., 2019). Las caídas en los pacientes con ELA guardan estrecha relación con la afectación a nivel motor, ya que están principalmente vinculadas con la debilidad de las extremidades inferiores, desequilibrio y menor capacidad de coordinación (Cipriany-Dacko et al., 1997).

La afectación motora puede complicarse y deteriorarse de forma progresiva, de manera que produce dificultades a la hora de realizar actividades cotidianas sencillas como vestirse, manipular objetos, comer o realizar tareas de higiene personal (Kim et al., 2009). Este cuadro clínico puede acompañarse de dolor muscular (Hanisch et al., 2015) hasta en un 69-72% de los pacientes, lo que se relaciona significativamente con un empeoramiento de la calidad de vida (Edge et al., 2020), una progresión más rápida de la enfermedad y menor tasa de supervivencia (Bond et al., 2020).

La afectación motora también puede dañar los músculos implicados en la deglución de alimentos, incrementando el riesgo de padecer disfagia, la cual se define como la dificultad en la deglución y en el transporte de los alimentos sólidos y/o líquidos, desde la cavidad bucal hasta el esófago, produciendo un impacto negativo sobre el estado nutricional del paciente (Teismann et al., 2011).

Se observan cuadros de afectación de la musculatura relacionada con la comunicación, concretamente con aquella que permite el control de los músculos de la boca, la lengua, la laringe o las cuerdas vocales, entorpeciendo la articulación de las palabras, un fenómeno conocido como disartria (Bloch y Barnes, 2020; Yunusova et al., 2010). Ésta ha sido identificada hasta en un 25-30% de los casos (Tomik y Guiloff, 2010), dificultando la comunicación oral y participación social del paciente (Yunusova et al., 2019).

1.7.2. Nivel respiratorio.

La ELA afecta a los músculos involucrados en la respiración, produciendo debilidad progresiva del diafragma y menor competencia de la musculatura que rodea a las costillas. Este compromiso diafragmático deriva en una menor fuerza de inspiración que puede provocar fatiga respiratoria e hipoxemia (De Carvalho et al., 2019).

La fatiga complica la realización de actividades diarias, dificulta la conciliación del sueño e impacta negativamente sobre la calidad de vida (Lyall et al., 2001), mientras que la hipoxemia puede dañar la función cognitiva (Newsom-Davis et al., 2001).

La debilidad progresiva y la afectación de la musculatura potencian los problemas respiratorios, que son la principal causa de ingreso hospitalario (Sferrazza-Papa et al., 2018) porque la debilidad de los músculos que se encargan del mecanismo de la tos y/o de la espiración del aire condiciona una mala eliminación de las partículas que deben expulsar los bronquios, situación que puede aumentar la hipoventilación (Corcia et al., 2008) y el riesgo de infección respiratoria o, en caso de padecerla, agravar el pronóstico (De Carvalho et al., 2019).

1.7.3. Nivel psicológico.

Las personas afectadas de ELA pueden desarrollar alteraciones psicológicas y conductuales (Zucchi et al., 2019), acompañadas de un sentimiento de desesperanza que se asocia con mayor disfunción física (Körner et al., 2015).

La depresión y la ansiedad son cuadros de alteración emocional que se pueden presentar en cualquier fenotipo clínico y etapa de la ELA (Rabkin et al., 2009), que afectan negativamente a la calidad de vida del paciente (Pizzimenti et al., 2013), al empeorar la calidad del sueño nocturno, disminuir el apetito e incrementar los sentimientos de desesperanza (Lou et al., 2003). Así, la prevalencia de la ansiedad es mayor en los pacientes con ELA en comparación a la población general (Simmons, 2015).

Hasta un 50% de los pacientes (especialmente los afectados de ELA bulbar) puede padecer síndrome pseudobulbar (Palmieri et al., 2009) que cursa con alteraciones en la manifestación de la afectividad, a través de llantos, risas o respuestas emocionales desproporcionadas que suelen derivar en depresión (Turner et al., 2010).

1.7.4. Nivel cognitivo.

En la mayoría de los casos el paciente mantiene la capacidad cognitiva por lo que es consciente de su situación personal (Turner y Talbot, 2012). No obstante, cada vez se dispone de más evidencia científica que indica que la ELA está asociada con síntomas no motores, como los cambios en el comportamiento y los déficits cognitivos, ya que se ha determinado que entre un 50-75% de los afectados pueden desarrollar deterioro cognitivo y alteraciones psicológicas y conductuales (Strong et al., 2017; Zucchi et al., 2019).

Los pacientes pueden desarrollar signos de demencia frontotemporal, un trastorno que engloba una serie de manifestaciones poco comunes que afectan al lóbulo frontal y temporal del cerebro. Produce cambios en la personalidad y en el lenguaje, comportamientos compulsivos y apatía emocional (Couratier et al., 2017).

Este trastorno presenta cifras de afectación que varían según la fuente consultada, desde un 13-15% (Burrell et al., 2016) hasta un 20-25% (Burgos et al., 2018). Este aspecto es relevante porque el deterioro progresivo del lóbulo frontotemporal puede ser el precedente a la aparición de disfunciones en el habla como la disartria (Trojsi et al., 2021). Así, se ha determinado que tanto la ELA como la demencia frontotemporal comparten la expansión repetida de hexanucleótidos en el gen C9orf72 (Lulé et al., 2018) y acumulación de agregados de proteína TDP-43 (Neumann et al., 2006), siendo ambos factores unas causas importantes en las dos patologías (Renton et al., 2011).

1.8. Sintomatología característica en la ELA.

Los síntomas más habituales se pueden clasificar teniendo en cuenta el tipo de afectación neuronal predominante (Makkonen et al., 2018) o el fenotipo clínico diagnosticado, tal como se muestra en la tabla 5. Pese a esta diferenciación e independientemente del fenotipo clínico, hasta un 80% de los afectados desarrollan antes o después afectación bulbar que podría derivar en anartria, un trastorno del lenguaje que se caracteriza por una pérdida severa de la función motriz de la musculatura bucofacial que impide la articulación del habla (Sancho et al., 2007).

Tabla 5

Sintomatología de la Esclerosis Lateral Amiotrófica

		Sintomatología
Implicación neuronal predominante	**Motoneurona superior**	Espasticidad, hiperreflexia, hipertonía, reflejos tendinosos patológicos, síndrome pseudobulbar, signo de Babinski, signo de Hoffmann
	Motoneurona inferior	Debilidad muscular, atrofia muscular, fasciculaciones, calambres musculares, hiporreflexia, pérdida de la destreza y enlentecimiento de los movimientos
Fenotipo clínico de ELA	**ELA espinal**	Atrofia, debilidad muscular, fasciculaciones, hiperreflexia, hipertonía, dolor, dificultad al caminar, pérdida de destreza, debilidad en manos y brazos, dificultad en levantamiento de hombros y brazos
	ELA bulbar	Problemas de habla, masticación y deglución, fasciculaciones de la lengua, sacudidas bruscas de mandíbula, disfagia, acumulación de secreciones orales, sialorrea, halitosis y disartria

Nota. Elaboración basada en datos de Alonso et al. (2010); Matamala y Kiernan (2017); Van Es et al. (2017); Zufiría et al. (2016).

1.9. Repercusión de las alteraciones fisiopatológicas de la ELA sobre el estado nutricional.

La fisiopatología característica de la ELA es compleja y puede generar una repercusión negativa sobre el estado nutricional. Un estado nutricional saludable permite incrementar la supervivencia a largo plazo y, por tanto, se considera un factor determinante de la evolución de la enfermedad (Desport et al., 2000). Esta patología cursa con unas alteraciones fisiopatológicas que conducen a un deterioro rápido y progresivo del estado nutricional, una situación que empeora el pronóstico, complica la evolución y disminuye la tasa de supervivencia (Zarei et al., 2015).

1.9.1. Pérdida de peso y malnutrición.

Los pacientes afectados de ELA manifiestan pérdida de peso, de masa muscular e incremento de masa grasa (Körner, Hendricks, et al., 2013). La pérdida de peso es secundaria al proceso neurodegenerativo de la enfermedad (Paganoni et al., 2011) y se considera un factor de mal pronóstico en la ELA (López-Gómez et al., 2021; Peter et al., 2017; Zeng et al., 2019).

Siguiendo con lo expuesto, se ha determinado que una disminución del 5% del peso habitual se asocia con un incremento del riesgo de muerte que oscila entre el 14-30% (Héritier et al., 2015; Marín et al., 2011). Así, en 620 sujetos con ELA se determinó que la supervivencia estaba significativamente relacionada con el porcentaje mensual medio de pérdida de peso en el momento del diagnóstico (p < 0,0001) (Moglia et al., 2019).

Otros estudios han indicado que un bajo Índice de Masa Corporal (IMC) incrementa las complicaciones de la enfermedad y empeora el pronóstico, estableciendo así la magnitud del impacto que produce esta patología sobre el estado nutricional e indicando que el IMC está asociado de forma significativa e inversa con la supervivencia de la ELA (Dardiotis et al., 2018; Jawaid, Murthy, et al., 2010; Ngo et al., 2014).

La pérdida de masa muscular también se asocia con menor supervivencia, independientemente del peso corporal (Hobson y McDermott, 2016; Roubeau et al., 2015; Soriani y Desnuelle, 2017). Además, la neurodegeneración es uno de los factores de riesgo determinantes para la calidad muscular (Di Pietro et al., 2017; Moon et al., 2018) y la disfunción del músculo es la antesala a la pérdida de la funcionalidad de la motoneurona, tal como se ha observado en ratones SOD1 G93A (Wier et al., 2019). Ante esta situación, gran parte de los afectados desarrollan malnutrición, la cual produce un impacto negativo sobre la fuerza muscular (Marín, Arcuti, et al., 2016) y la capacidad respiratoria (Salvioni et al., 2014). Por ello, la malnutrición se considera un predictor de la calidad de vida y la supervivencia (Andersen et al., 2005).

A pesar de su alta relevancia, la malnutrición sigue siendo una condición infradiagnosticada, razón por la que condiciona de forma negativa la progresión de la enfermedad (López-Gómez et al., 2021). La etiología de la malnutrición en la ELA es multifactorial, pero se han identificado dos causas como principales contribuyentes: hipermetabolismo que conlleva a un mayor gasto de energía en reposo e ingesta dietética deficiente en calorías y nutrientes, siendo esta última secundaria a situaciones que pueden comprometer la normal ingesta alimentaria (Roubeau et al., 2015).

1.9.2. Hipermetabolismo.

El hipermetabolismo es un estado que se origina como consecuencia del aumento constante de la tasa metabólica y se caracteriza por un incremento anormal del gasto energético basal del organismo (Bouteloup et al., 2009; Desport et al., 2005; Vaisman et al., 2009), el cual incrementa las necesidades energéticas en condiciones de reposo y configura mayor riesgo de carencias de vitaminas y minerales (Burgos et al., 2018).

El proceso neurodegenerativo que subyace a la ELA es un claro factor etiológico del hipermetabolismo (Steyn et al., 2018). Se suman los principales mecanismos patogénicos involucrados en el desarrollo de la patología: EO, disfunción mitocondrial y neuroinflamación (Ferri y Coccurello, 2017).

También se ha identificado que una ingesta dietética deficiente en energía y nutrientes (Salvioni et al., 2014) puede incrementar el riesgo de hipermetabolismo. Este aspecto es importante porque, en pacientes con ELA, se han analizado ingestas deficientes en calorías, proteínas y micronutrientes hasta en un 70% de los casos (Burgos et al., 2018; Genton et al., 2011).

Del mismo modo, las alteraciones en la composición corporal y la malnutrición, pueden incrementar el hipermetabolismo (Desport et al., 2001; Vandoorne et al., 2018), situación que ha sido identificada hasta en un 50-60% de los pacientes con ELA (Salvioni et al., 2014). En un estudio que analizó a 315 personas afectadas por esta enfermedad, determinó que un 55,2% de los sujetos presentaba hipermetabolismo (Jésus et al., 2018).

Esta situación presenta repercusión negativa sobre el estado nutricional debido a que produce un rápido progreso de la disminución funcional y deriva en una tasa de supervivencia más corta (Steyn et al., 2018).

1.9.3. Disfagia.

Son diferentes los factores que influyen perjudicialmente sobre la ingesta alimentaria y que condicionan un mayor compromiso del estado nutricional del paciente, siendo la disfagia uno de los más influyentes, acompañado de pérdida de apetito, dificultades en la masticación, sialorrea e inseguridad y miedo durante las comidas (Braun et al., 2012).

La disfagia supone un incremento de los episodios de atragantamiento y dificultades en la masticación, derivando en inseguridad durante el proceso alimentario (Johnson et al., 2012) y aumento del riesgo de carencias nutricionales (Greenwood, 2013). Se trata de un factor directamente relacionado con la afectación del estado nutricional y la malnutrición, que se manifiesta a través de pérdida de peso (Tabor et al., 2016), deshidratación y aumento del riesgo de neumonía por aspiración (Banfi et al., 2015; Scagnelli et al., 2018).

En general, la ELA bulbar es el fenotipo clínico que presenta mayor riesgo de disfagia debido a la afectación de músculos implicados en los procesos de masticación y deglución (Ruoppolo et al., 2013). La mayoría de los pacientes afectados de ELA bulbar tratan de adaptar la consistencia de los alimentos con la finalidad de mejorar la deglución, pero sin disponer de una prescripción previa de un asesoramiento dietético-nutricional adecuado, lo que deriva en una ingesta alimentaria deficiente en calorías, proteínas y micronutrientes que compromete el estado nutricional (Onesti et al., 2017).

1.9.4. Disminución del apetito y alteraciones salivares.

La disminución del apetito presenta alta prevalencia y se asocia significativamente con mayor riesgo de pérdida de peso y empeoramiento de la progresión de la enfermedad (Ngo et al., 2019). Teniendo en cuenta que la regulación fisiológica del apetito guarda relación con circuitos neuronales encargados del estado emocional y psíquico, los cambios de humor y la depresión pueden contribuir a disminuir el deseo de comer (Sohn et al., 2013).

La ELA puede manifestarse a través de la afectación de la musculatura de las manos y los brazos, aspecto que impide la normal manipulación de los utensilios de cocina, lo que produce una autopercepción negativa en el paciente, disminuyendo su apetito y aumentando considerablemente el tiempo empleado durante las comidas (Tabor et al., 2016). Esta situación incrementa la ansiedad y altera los procesos fisiológicos de la regulación de hambre y saciedad, contribuyendo a disminuir el apetito (Ngo et al., 2017).

La sialorrea o exceso en la producción de saliva, complica la ingesta de alimentos ya que favorece los episodios de atragantamiento, las aspiraciones y el riesgo de neumonía, contribuyendo a una mayor sensación de miedo e inseguridad durante las comidas (Garuti et al., 2019). Además, este exceso en la producción de saliva deriva en halitosis, que refuerza a la autopercepción negativa del paciente, empeorando su estado emocional, que al mismo tiempo puede derivar en disminución del apetito y en consecuencia, mayor afectación del estado nutricional (Pinto et al., 2017).

1.10. Diagnóstico de la ELA.

El diagnóstico de la ELA sigue siendo un desafío debido a su complejidad a nivel fisiopatológico, su amplia variabilidad genética, su heterogeneidad y la variación en la progresión del cuadro clínico (Turner, Hardiman, et al., 2013). Puesto que las enfermedades neuromusculares son un amplio grupo de trastornos que implican una lesión o disfunción de los nervios periféricos o los músculos, los síntomas de la ELA pueden ser similares a los de otras patologías (neuropatías periféricas, ganglionopatías sensoriales, miastenia gravis o distrofia muscular), lo que incrementa el riesgo de sesgo y enlentece un diagnóstico precoz, especialmente en los estadios iniciales (Ludolph y Knirsch, 1999; Morrison, 2016).

Cabe tener en cuenta que, tanto en ELAf como en la ELAe, puede existir afectación de cualquier músculo voluntario, con fenotipo clínico y progresión variable, dificultando así el diagnóstico diferencial (Ghasemi, 2016; Wei et al., 2019). En el caso de la ELP y la AMP, el diagnóstico presenta un debate mantenido sobre los métodos más apropiados para la diferenciación entre estos fenotipos clínicos (Turner et al., 2020). Por este motivo, el tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación del diagnóstico oscila entre los 10-18 meses (Andersen et al., 2005). Por el momento, no se dispone de una herramienta diagnóstica definitiva y principalmente se hace uso de criterios diagnósticos estandarizados, técnicas electrodiagnósticas y una serie de pruebas complementarias (Strong y Rosenfeld, 2003).

1.10.1. Criterios diagnósticos estandarizados.

1.10.1.1. Criterios de El Escorial y Criterios de El Escorial Revisados.

Los Criterios de El Escorial fueron desarrollados en el año 1991 (Brooks, 1994) con fines de investigación por el Grupo de Investigación de la Federación Mundial de Neurología sobre Enfermedades de la Neurona Motriz (Schrooten et al., 2011). Estos criterios diagnósticos permiten la clasificación de la ELA en 4 categorías diferentes: definitiva, probable, posible y sospecha de ELA (tabla 6).

Posteriormente, en 1997 fueron revisados y dieron como resultado los Criterios de El Escorial Revisados (CEER) (Miller et al., 1999; Traynor et al., 2000), los cuales se han consolidado como uno de los criterios diagnósticos más utilizados (Brooks et al., 2000). Determinan la presencia de enfermedad de la neurona motora superior evidenciada clínicamente, y de la neurona motora inferior demostrada clínica o electromiográficamente, clasificando la ELA en 4 categorías (definitiva, probable, probable-apoyo laboratorio y posible) (Agosta et al., 2015; Ludolph et al., 2015), tal como se puede observar en la tabla 6. Los CEER se utilizan principalmente en ensayos clínicos, pero se ha notificado que presentan una precisión y sensibilidad limitada (62%) (Geevasinga, Menon, Scherman, et al., 2016) que puede retrasar el diagnóstico y dificultar la clasificación de la ELA (Traynor et al., 2000).

1.10.1.2. Criterios Awaji-Shima.

Los Criterios Awaji-Shima fueron diseñados con la finalidad de aumentar la sensibilidad en el diagnóstico de la ELA. Presentan una sensibilidad de un 81% (Carvalho y Swash, 2009). Su impacto clínico es relevante porque permiten realizar un diagnóstico más temprano de la enfermedad (Costa et al., 2012; Geevasinga, Menon, Scherman, et al., 2016). Estos criterios (tabla 6) se basan en un análisis neurofisiológico e identificación de fasciculaciones mediante la electromiografía, clasificando la ELA en 3 categorías: definitiva, probable y posible (Van Den Bos et al., 2019).

1.10.1.3. Criterios de la Asociación Médica China.

Los criterios de la Asociación Médica China fueron (tabla 6) desarrollados a partir de los Criterios de Awaji-Shima. Determinados estudios han indicado que presentan una mayor sensibilidad en el proceso diagnóstico, resaltando el potencial de la electromiografía, especialmente si se trata de estadios iniciales de la patología (Petrou et al., 2016). La importancia de la electromiografía reside en que, en algunos casos, la degeneración de la motoneurona inferior solo puede ser detectada mediante el uso de esta prueba médica (Liu et al., 2016). Mediante estos criterios se realiza una clasificación de la ELA en 3 categorías (definitiva, probable y posible).

1.10.1.4. Criterios de Gold Coast.

Debido a las limitaciones de los criterios anteriores, se realizó una revisión para mejorar el proceso diagnóstico de la ELA, especialmente en los primeros estadios con síntomas clínicos mínimos. Se convocó una conferencia de consenso de la Federación Internacional de Neurofisiología Clínica, la Federación Mundial de Neurología, la Asociación de la ELA y la Asociación de Enfermedades de la Motoneurona, para evaluar nuevas directrices y datos que simplifiquen el diagnóstico. Como resultado, se establecen los criterios diagnósticos de Gold Coast (Shefner et al., 2020), incluidos en la tabla 6.

Tabla 6

Criterios diagnósticos para la Esclerosis Lateral Amiotrófica

Criterio diagnóstico	Categoría	Consideraciones
El Escorial (1994)	**ELA definitiva**	Signos de afectación de neurona motora superior e inferior en 3 regiones.
	ELA probable	Signos de neuronas motoras superiores e inferiores en al menos dos regiones con signos de neuronas motoras superiores rostrales y de neuronas motoras inferiores.
	ELA posible	Signos de las neuronas motoras superiores e inferiores en solo una región, signos de las neuronas motoras superiores solo en dos o más regiones, o de las neuronas motoras inferiores por encima de los signos de las neuronas motoras superiores.
	Sospecha de ELA	Solo signos de neurona motora inferior.
El Escorial Revisados (1997)	**ELA definitiva**	Signos de neurona motora superior e inferior en 3 regiones
	ELA probable	Signos de neurona motora superior e inferior en 2 regiones con al menos un signo de neurona motora superior rostral a signos de motoneurona inferior
	ELA probable-Apoyo laboratorio	Signos de neurona motora superior en 1 región o más. Signos de neurona motora inferior en 2 regiones o más, definidas con electromiografía
	ELA posible	Signos de neurona motora superior e inferior en 1 región o signos de neurona motora superior en 2 regiones o más o signos de neurona motora superior e inferior en 2 regiones sin signos de neurona motora rostral a signos de neurona motora inferior

Nota. Fuente: Elaboración basada en datos de Brooks et al. (2000); Shefner et al. (2020); Tao y Wu (2017).

Criterio diagnóstico	Categoría	Consideraciones
Asociación Médica China (2012)	**ELA definitiva**	Evidencia clínica o electrofisiológica de signos de neurona motora superior e inferior en al menos tres regiones.
	ELA probable	Evidencia clínica o electrofisiológica de signos de neurona motora superior e inferior en al menos dos regiones, con algunos signos de neurona motora superior rostral a neurona motora inferior.
	ELA posible	Evidencia clínica o electrofisiológica de signos de neurona motora superior e inferior en una región, o signos de neurona motora superior solo en dos o más regiones.
Awaji- Shima (2008)	**ELA definitiva**	Evidencia clínica o electrofisiológica de signos de neurona motora superior e inferior en la región bulbar y al menos dos regiones espinales, o signos de neurona motora superior e inferior en tres regiones espinales.
	ELA probable	Evidencia clínica o electrofisiológica de signos de neurona motora superior e inferior en al menos dos regiones, con signos de neurona motora superior rostral a neurona motora inferior.
	ELA posible	Evidencia clínica o electrofisiológica de signos de neurona motora superior e inferior solos en dos o más regiones, o signos de neurona motora inferior rostral a neurona motora superior.

Nota. Fuente: Elaboración basada en datos de Brooks et al. (2000); Shefner et al. (2020); Tao y Wu (2017).

Criterio diagnóstico	Categoría	Consideraciones
Gold Coast (2020)	**ELA**	1. Deterioro motor progresivo, documentado por la historia o la evaluación clínica repetida, precedido por una función motora normal. 2. Disfunción de la neurona motora superior[1] e inferior[2] en mínimo una región del cuerpo[3] (en la misma región del cuerpo si solo estaba involucrada una región del cuerpo), o disfunción de la neurona motora inferior en mínimo dos regiones del cuerpo. 3. Exclusión de otros procesos patológicos[4].

Nota. Fuente: Elaboración basada en datos de Brooks et al. (2000); Shefner et al. (2020); Tao y Wu (2017).

[1.] La disfunción de neurona motora superior implica: aumento de reflejos tendinosos profundos, reflejo en músculo clínicamente débil y perdido, o propagación a músculos adyacentes. Reflejos patológicos, signo de Hoffman, signo de Babinski, reflejo del aductor cruzado o reflejo del hocico. Aumento de espasticidad. Movimiento voluntario lento y mal coordinado, no atribuible a debilidad de origen de neurona motora inferior o rasgos parkinsonianos; [2.] La disfunción de la neurona motora inferior en músculo requiere: evidencia en examen clínico de debilidad muscular, y pérdida de masa muscular o anomalías en electromiografía que deben incluir: tanto la evidencia de un cambio neurogénico crónico, con polifasia e inestabilidad de la unidad motora, consideradas como pruebas de apoyo no obligatorias. Denervación en curso, incluyendo potenciales de fibrilación y ondas agudas positivas, o potenciales de fasciculación. [3.] Regiones corporales definidas: bulbar, cervical, torácica y lumbosacra. Para clasificar como región implicada según la afectación de neuronas motoras inferiores, debe haber anormalidades en dos músculos de las extremidades inervados por diferentes nervios, o un músculo bulbar, o un músculo torácico; por examen clínico o electromiografía. [4.] Las investigaciones apropiadas dependen de la presentación clínica, incluyendo: estudio de conducción nerviosa, electromiografía de aguja, resonancia magnética u otras imágenes, estudios de sangre o líquido cefalorraquídeo, u otras pruebas según sea clínicamente necesario.

1.10.2. Técnicas electrodiagnósticas.

Las técnicas electrodiagnósticas son complementarias a los criterios diagnósticos estandarizados (Dengler et al., 2005). De todas ellas, las más utilizadas son la electromiografía, la ultrasonografía muscular y la determinación de hiperexcitabilidad cortical.

La **electromiografía** (EMG) consiste en un registro gráfico de la actividad eléctrica que producen los músculos esqueléticos (Joyce y Carter, 2013; Skrzat et al., 2020). Esta técnica es considerada como el patrón oro porque facilita la exclusión de otras enfermedades que pudiesen sesgar el diagnóstico (Shipe y Zivković, 2004), una identificación temprana de la patología y evaluación cuantitativa de su progresión (Higashihara y Sonoo, 2007). La EMG puede registrar la actividad con electrodos de

superficie que analizan una gran región del músculo, técnica conocida como EMG de superficie. La EMG de aguja inserta un electrodo de aguja en un músculo para analizar las señales eléctricas de las fibras musculares individuales de las unidades motoras, en reposo y durante una contracción voluntaria (Whittaker, 2012). Conjuntamente se puede realizar un **estudio de velocidad de conducción nerviosa** para medir la propagación de la señal eléctrica en nervios periféricos sensitivos o motores (Kazamel y Warren, 2017).

La **ultrasonografía muscular** (técnica de ultrasonido que emplea ondas sonoras para producir imágenes de los músculos, tendones o ligamentos) (Juan et al., 2020) es una técnica diagnóstica capaz de diferenciar entre la ELA y patologías similares debido a su alta sensibilidad y especificidad, tal como evidenció un estudio realizado en 59 pacientes sospechosos de padecer enfermedad de la motoneurona (Arts et al., 2012). Una de sus principales aplicaciones es la determinación de movimientos musculares normales y patológicos, identificando las fasciculaciones. Por ello, facilita la exclusión diagnóstica de otros trastornos nerviosos y musculares alternativos (Pillen y Van Alfen, 2011).

Por último, la **determinación de hiperexcitabilidad cortical** (incremento de la actividad nerviosa en el córtex cerebral) es adecuada para evitar el sesgo diagnóstico y permitir un diagnóstico temprano de la enfermedad, ya que la presencia de hiperexcitabilidad cortical permite diferenciar la ELA de otros trastornos similares (Van Den Bos et al., 2019). Esta técnica emplea la estimulación magnética transcraneal, un método no invasivo que estimula eléctricamente el córtex cerebral para valorar la excitabilidad del córtex motor y del tracto corticoespinal, lo que permite describir alteraciones en el funcionamiento de los circuitos intracorticales (León-Ruiz et al., 2018).

1.10.3. Pruebas complementarias.

En el diagnóstico de la ELA es recomendable realizar pruebas complementarias como una **anamnesis clínica y dietético-nutricional** precoz y periódica, tanto en el momento del diagnóstico como durante toda la evolución de la enfermedad (aproximadamente cada 3 meses) (Burgos et al., 2018).

El objetivo de este método es caracterizar la situación actual del sujeto, identificar comorbilidades clínicas asociadas, evaluar su ingesta nutricional habitual y realizar una valoración continuada del estado nutricional (López-Gómez et al., 2021). Es recomendable analizar la ingesta de alimentos, tanto sólidos como líquidos (Merlos y Bolós, 2009; Soriani y Desnuelle, 2017) mediante métodos como: Recordatorio 24 horas, Diario Dietético y/o Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (Desport et al., 2000).

Este proceso se puede completar con una **valoración de la composición corporal** mediante método antropométrico para evaluar el estado nutricional del paciente, tanto en el momento actual como a lo largo de la progresión de la enfermedad (Salvioni et al., 2015).

Existe la posibilidad de hacer uso de **test genéticos**, especialmente en los casos de sospecha de ELAf (Liu et al., 2016; McLaughlin et al., 2015). Actualmente existen pruebas para la determinación de la mutación del gen SOD1 y la expansión anómala del gen C9orf72 (Klepek et al., 2019), pero no se dispone de un consenso claro sobre su uso (Byrne et al., 2012; Vajda et al., 2017) debido a la variación significativa en las prácticas relacionadas con este tipo de pruebas (Wagner et al., 2018).

Se pueden monitorizar biomarcadores mediante análisis específicos para determinar la progresión de la ELA. Este estudio es necesario porque permite establecer un seguimiento individualizado sobre la evolución de la enfermedad o descartar otras patologías que puedan generar síntomas similares a la afectación de la motoneurona, facilitando el diagnóstico (Turner et al., 2009). Una posibilidad es realizar **valoraciones bioquímicas básicas** como un **hemograma,** pero también es recomendable tener presente otros análisis más específicos. Por ejemplo, la **determinación de neurofilamentos** es uno de los biomarcadores más avanzados y prometedores (Rossi et al., 2018). Las evidencias recientes indican que la concentración de las cadenas ligeras y pesadas fosforiladas de neurofilamentos se presentan en niveles elevados en el líquido cefalorraquídeo y en el suero de pacientes afectados por ELA (Shi et al., 2022).

Dichos niveles se correlacionan con la progresión de la enfermedad y tasa de supervivencia (Brodovitch et al., 2021).

La valoración de la **glucemia** es interesante porque se han determinado anormalidades en la homeostasia de la glucosa y en la secreción de insulina (Pradat et al., 2010). Es por eso que, determinados estudios prospectivos, han observado niveles elevados de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en los afectados, lo que se relaciona con mayor riesgo de mortalidad (Wei et al., 2017).

Respecto al **perfil lipídico** (colesterol total, lipoproteínas de baja y alta densidad y triglicéridos) destaca que requiere monitorización porque la dislipidemia es frecuente en la ELA y existe relación entre los niveles de lípidos sanguíneos y la enfermedad (Chen et al., 2018).

La determinación de parámetros relacionados con el **metabolismo del hierro** (concretamente la ferritina) es útil puesto que se ha identificado como un biomarcador de la pérdida de masa magra, aspecto frecuente en estos pacientes debido a la inmovilidad progresiva (Jésus et al., 2019).

Debido a que la ELA puede producir alteraciones en el sistema inmunitario y estas se pueden relacionar con la progresión de la enfermedad (Murdock et al., 2017), es frecuente la monitorización de **biomarcadores inmunitarios**, tales como: neutrófilos, linfocitos o proteínas del complemento (Kjældgaard et al., 2018).

También se analiza la **función renal** mediante la creatinina en plasma, ya que es un biomarcador necesario para la comprensión sobre la evolución de la ELA (Mitsumoto et al., 2020). Se suma el análisis de la **función hepático-biliar** ya que la ELA presenta asociación con la cirrosis biliar y con la esteatosis hepática, tal como indican diferentes estudios (Izumi et al., 2015; Zhang et al., 2019).

Puede incluirse un **estudio proteómico**, consistente en analizar las proteínas en plasma. Esta prueba se considera conveniente a pesar de que sigue siendo difícil de interpretar (Xu et al., 2018). De igual modo, se puede tener en cuenta la determinación

de **metales pesados** involucrados en la patogénesis del EO (Oggiano et al., 2018). Sí que se disponen de estudios al respecto y, por ejemplo, una investigación determinó un rol protector del selenio debido a su poder antioxidante, mientras que el plomo o el mercurio podrían comportarse como neurotóxicos y promotores del desarrollo de ELA (Ash et al., 2019).

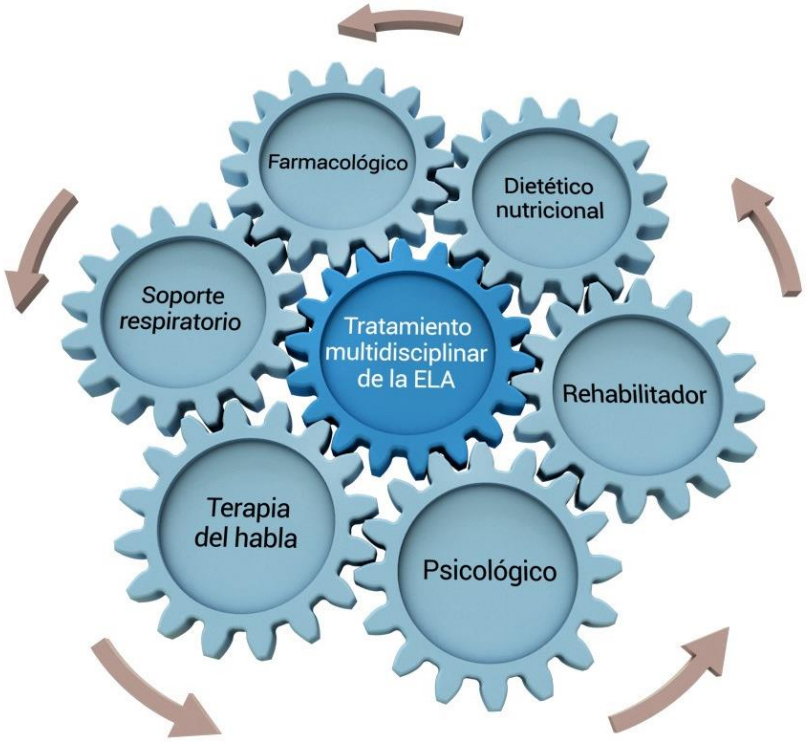
1.11. Tratamiento multidisciplinar de la ELA.

Actualmente no se dispone de una cura definitiva de la ELA y las terapias se limitan a atenuar los síntomas, evitar complicaciones, demorar el avance de la enfermedad (Bhattacharya et al., 2019) y fomentar la capacidad funcional del paciente (Hobson y McDermott, 2016).

La enfermedad produce afectación en diferentes niveles (clínico, nutricional, físico, respiratorio y psicológico) siendo necesario aplicar un tratamiento multidisciplinar (figura 4) lo más temprano posible (Jiménez-García et al., 2015). Este facilita la toma de decisiones clínicamente complejas, contribuyendo a la mejora de la supervivencia (Brizzi et al., 2019), reducción del tiempo de estancia hospitalaria, mejora del curso clínico de la enfermedad (Cordesse et al., 2015) y calidad de vida (Van den Berg et al., 2005), tal como se ha observado en diferentes estudios (Rooney et al., 2015; Traynor et al., 2003). El equipo multidisciplinar está integrado por diferentes profesionales sanitarios y el manejo óptimo del afectado requiere que todos actúen de manera integrada mediante comunicación activa con el paciente, familiares y cuidadores (Soriani y Desnuelle, 2017). Es necesario considerar el estadio de la enfermedad, las circunstancias personales del paciente, su entorno familiar y estilo de vida (Driskell et al., 2019).

Figura 4

Áreas del tratamiento multidisciplinar de la Esclerosis Lateral Amiotrófica



Nota. La figura muestra las principales áreas que forman parte del tratamiento de la ELA y representa la integración de cada una de ellas en un sistema multidisciplinar, cuyo objetivo es optimizar el manejo del paciente afectado por esta enfermedad.

1.11.1. Tratamiento farmacológico.

Las dos únicas terapias farmacológicas aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos, también conocida como *Food and Drug Administration (FDA)*, son el Riluzol y el Edaravone (Jaiswal, 2019; Santaniello, 2018), los cuales pueden incrementar la tasa de supervivencia en 2-3 meses (Dorst et al., 2018; Hodgkinson et al., 2018; Miller et al., 2012).

El **Riluzol** fue aprobado por la FDA a finales del año 1995 (Bensimon et al., 1994). Este fármaco se administra mediante vía oral y se caracteriza por una acción neuroprotectora que evita la liberación incontrolada de glutamato, un neurotransmisor que en niveles excesivos contribuye al desarrollo de ROS y EO (Jaiswal, 2016, 2019).

En los años 1994 y 1996 se publicaron los resultados de dos ensayos controlados aleatorios que mostraron la eficiacia del Riluzol (Lacomblez et al., 1996). Sin embargo, en estudios posteriores se determinó que, a pesar de que este fármaco se utiliza para prolongar la supervivencia, presenta un efecto modesto (Hardiman et al., 2011), ya que en un total de 4 ensayos clínicos, el Riluzol incrementó la supervivencia en 3 meses en el 50% de los pacientes y la probabilidad de sobrevivir 1 año en el 9% de los casos (Miller et al., 2012).

Un metaanálisis mostró una pequeña pero significante mejora de la función bulbar y de las extremidades que fue independiente de la fuerza muscular y otras investigaciones han matizado que, el Riluzol presenta mayor beneficio cuando se administra en fases relativamente tempranas de la enfermedad (Geevasinga, Menon, Ng, et al., 2016) y que solo produce una mejora estadísticamente significativa de la supervivencia de los pacientes en un máximo de 60 días (Dharmadasa y Kiernan, 2018).

Por estos motivos, siguen siendo necesarios más estudios poblacionales para verificar la posible prolongación de la supervivencia tras un tratamiento con Riluzol a largo plazo (Mandrioli et al., 2006) y para determinar nuevas formas de liberación del fármaco que contribuyan a mejorar su efectividad (Dyer y Smith, 2017).

El **Edaravone** (Radicava®) es un fármaco que fue desarrollado por Mitsubishi Tanabe Pharma. En el año 2015 su uso fue aprobado en Japón (Okada et al., 2018) y el 5 de mayo de 2017 fue aprobado por la FDA, tras demostrar su eficacia para detener la progresión de la ELA durante las fases tempranas de la enfermedad (Watanabe et al., 2018).

Se trata de un fármaco antioxidante de bajo peso molecular que se administra mediante vía intravenosa y cuyo mecanismo de acción exacto sigue siendo desconocido (Petrov et al., 2017). Se le atribuye la capacidad de actuar como un erradicador de RL (Cruz, 2018) gracias a sus propiedades anfifílicas que le permiten atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica y acceder al cerebro (Jin et al., 2017).

Presenta capacidad para eliminar los peróxidos lipídicos (Sawada, 2017), motivo por el cual es capaz de proteger frente al daño oxidativo (Abe et al., 2014) y evitar consecuencias negativas sobre las motoneuronas (Ikeda y Iwasaki, 2015). También tiene propiedades antiinflamatorias sobre las neuronas, microglía, astrocitos y oligodendrocitos (Miyamoto et al., 2013).

Aunque son pocos los estudios relacionados con el Edaravone, sí que se ha demostrado su seguridad. Un estudio demostró que este fármaco es capaz de cancelar la progresión de la disfunción motora a través de una reducción del EO en un total de 20 pacientes con ELA (Yoshino y Kimura, 2006). Una investigación, cuyos resultados fueron publicados en 2017, determinó eficacia del fármaco gracias a la disminución de 3-nitrotirosina, una sustancia clasificada como marcador de EO (Sawada, 2017). En un total de 206 pacientes con ELA no se determinaron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones del test *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale* o test ALSFRS-R (escala que determina la progresión y severidad de la enfermedad) (Rooney et al., 2017), tras comparar el grupo tratado con Edaravone frente al grupo que recibió placebo (Abe et al., 2017).

No obstante, al igual que en el caso del Riluzol, siguen siendo necesarias más investigaciones porque las evidencias indican que probablemente solo es beneficioso en los estadios iniciales de la ELA o en subgrupos de pacientes que presentan menor duración de la enfermedad y síntomas más leves (Dash et al., 2018).

1.11.2. Tratamiento dietético-nutricional.

El apoyo dietético-nutricional es una estrategia terapéutica necesaria para retardar el progreso de la ELA, disminuir su mortalidad y mejorar la calidad de vida del paciente (Goyal y Mozaffar, 2014; Park et al., 2015). Existen evidencias que afirman que una dieta adecuada es capaz de modular positivamente las alteraciones metabólicas propias de la ELA, como el hipermetabolismo (Patel y Hamadeh, 2009). Por eso, el dietista-nutricionista debe aplicar una intervención dietético-nutricional individualizada con la finalidad de optimizar el equilibrio energético, satisfacer las necesidades

nutricionales, disminuir el riesgo de malnutrición y déficits dietéticos, así como evitar la deshidratación (Genton et al., 2011; Kellogg et al., 2018).

Se debe tener en cuenta aquellos aspectos que puedan comprometer la seguridad de la ingesta dietética (Fattori et al., 2017). Es por eso que, tras una evaluación de la deglución se determinará cuál es la vía de administración de alimentos más segura para el paciente. En estadios iniciales de disfagia puede ser necesario la adaptación de la consistencia de sólidos y líquidos, uso de espesantes neutros para la ingesta de agua, suplementación nutricional para cubrir necesidades energético-proteicas y medidas higiénicas de posición corporal para favorecer la deglución y minimizar el riesgo de aspiración (Greenwood, 2013).

En estadios avanzados, el paciente puede presentar alto riesgo de atragantamiento (Onesti et al., 2017) y, en ese caso se plantea la administración de alimentos y/o líquidos mediante una Gastrostomía Endoscópica Percutánea (PEG) (Burkhardt et al., 2017).

A pesar de la importancia que presenta la aplicación temprana de un tratamiento dietético-nutricional, es frecuente que su prescripción se descuide o que no se tenga en cuenta la gran relevancia que presenta sobre el tratamiento integral del paciente (Ballesteros-Pomar et al., 2016; Rio y Cawadias, 2007). No obstante, las recomendaciones insisten en la necesidad de instaurar este tratamiento desde el primer momento tras el diagnóstico positivo de ELA (Morassutti et al., 2012).

1.11.3. Tratamiento rehabilitador.

La ELA cursa con disminución de masa muscular, pérdida de fuerza y aumento de la debilidad, motivos por los que es necesario instaurar un plan de ejercicio físico individualizado para mejorar la calidad del sistema músculo-esquelético, maximizar la capacidad funcional del paciente (Bello-Haas, 2018) y procurar una mejor calidad de vida (Maugeri y D'Agata, 2020).

La terapia física y rehabilitadora ha cobrado gran interés, ya que se considera una estrategia segura, efectiva (Clawson et al., 2018) y útil porque el ejercicio físico influye sobre el funcionamiento de la motoneurona (Harwood et al., 2009), potencia la capacidad antioxidante del organismo (Tofas et al., 2019) y atenúa la inflamación de las células neuronales (Mee-Inta et al., 2019; Seo et al., 2019). Debido a todos sus efectos, este tratamiento es altamente relevante para lograr los siguientes beneficios: minimizar el impacto negativo sobre la masa muscular, disminuir los síntomas, retrasar la progresión de la ELA, producir efectos positivos sobre la salud cardiovascular, mejorar la capacidad respiratoria y fomentar la acción del sistema inmunitario (Lisle y Tennison, 2015).

En consecuencia, se recomienda la prescripción de un plan de ejercicio físico basado en un entrenamiento aeróbico o de resistencia (Van Groenestijn et al., 2019), acompañado de ejercicios de fuerza, con la finalidad de mejorar el consumo de oxígeno, fuerza muscular, independencia funcional y contribuir a la disminución de la fatiga (Merico et al., 2018).

1.11.4. Tratamiento psicológico.

La comunicación del diagnóstico de ELA produce un fuerte impacto psicológico y emocional (Santaniello, 2018) que incrementa el riesgo de estrés, depresión y desesperanza (Galin et al., 2018; Paganoni, McDonnell, et al., 2017). Se han identificado cambios físicos, emocionales y sociales en la vida diaria del paciente (Oberstadt et al., 2018) y esta situación requiere asistencia y apoyo mediante estrategias psicológicas (Oechsle et al., 2013).

La aplicación de terapia cognitivo-conductual o de psicoterapéutica individual han reportado reducción de la depresión y la ansiedad (Díaz et al., 2016). Debido a la repercusión de la enfermedad sobre familiares y cuidadores, es recomendable prestar atención psicológica a ambas figuras (Baumann et al., 2019; De Wit et al., 2018; 2020).

1.11.5. Terapia del habla.

Los problemas en el habla disminuyen la calidad de vida del paciente (Allison et al., 2017) y por eso es necesario la actuación de terapeutas y logopedas para mantener la habilidad comunicativa durante el mayor tiempo posible (Lévêque, 2006). Estas terapias son útiles para maximizar la inteligibilidad del habla y preservar el esfuerzo motor (Allison et al., 2019).

Si la comunicación es prácticamente ineficaz se podrá contemplar la utilización de dispositivos de comunicación alternativa (Makkonen et al., 2016) como tableros de comunicación, dispositivos de escritura o de sintetizadores de lenguaje computarizado (Londral et al., 2015; Nobematsu y Takahashi, 2020).

1.11.6. Soporte respiratorio.

La fisioterapia cardiorrespiratoria presenta un rol importante en el equipo multidisciplinar porque permite el diseño de un entrenamiento personalizado para mantener y/o mejorar la fuerza de los músculos implicados en la respiración, control autonómico y capacidad respiratoria (Lechtzin et al., 2018; Panchabhai et al., 2019).

Esta terapia mejora la calidad de vida y en relación, dos revisiones sistemáticas concluyeron que el entrenamiento respiratorio mejoró la capacidad ventilatoria y la fuerza de los músculos (Ferreira et al., 2016; Macpherson y Bassile, 2016). Este resultado también ha sido descrito en revisiones bibliográficas (Sferrazza-Papa et al., 2018) y en estudios realizados con pacientes afectados de enfermedades neuromusculares (Silva et al., 2019) como la ELA (Plowman et al., 2019; Robison et al., 2018).

En casos avanzados de ELA es probable la necesidad de un soporte respiratorio especializado. Se puede aplicar la ventilación no invasiva, una técnica que consiste en introducir oxígeno en el organismo a través de una máscara que cubre nariz o boca y que ha demostrado un impacto positivo sobre la supervivencia y la calidad de vida del paciente (Morelot-Panzini et al., 2019; Niedermeyer et al., 2019; Tilanus et al., 2018).

En casos más graves puede considerarse el uso de soportes de ventilación mecánica, cuya función es inflar y desinflar los pulmones en un proceso artificial que simula la respiración normal y que permite prolongar la tasa de supervivencia (Radunovic et al., 2013).

1.12. Dieta Mediterránea.

1.12.1. Características y propiedades principales.

La DM es un patrón de alimentación propio de los países que rodean al mar Mediterráneo (principalmente España, Grecia, Italia y Francia) (Trichopoulou et al., 2014; Zazpe et al., 2014). Fue nombrada como parte del patrimonio cultural inmaterial por la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO), en el año 2010 (Tuttolomondo et al., 2019).

Es una dieta variada cuya base es un consumo elevado de alimentos de origen vegetal como frutas, verduras y hortalizas (Álvarez-Sala Walther et al., 1996; Gotsis et al., 2015), acompañado de cereales integrales, tubérculos, legumbres, frutos secos, carne magra, pescado y huevos (Davis et al., 2015).

También, un consumo moderado de lácteos (leche, yogur y queso), bajo consumo de carne roja y pequeñas cantidades de vino tinto durante las comidas (Bach-Faig et al., 2011; Martínez-González et al., 2017).

Su composición nutricional destaca por un aporte de lípidos que representan alrededor de un 30-35% del volumen calórico total (VCT). Este perfil lipídico se caracteriza por un bajo aporte de ácidos grasos saturados (AGS), el cual es equivalente a un 7-8% o menos respecto al VCT. El aporte de ácidos grasos monoinsaturados (AGM) supone un 20% del VCT, mientras que el de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) es de un 5% respecto al VCT (Aranceta et al., 2011).

En esta dieta, el aporte de ácidos grasos trans es muy bajo debido a la ausencia del consumo de productos ultraprocesados o industrializados (Giugliano et al., 2006), caracterizados por un elevado aporte calórico, pobre valor nutricional, perfil lipídico no saludable y contribuyente al aumento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (ECV) (Cornwell et al., 2018). En este sentido, la principal fuente de grasa en la DM son los AGM, proporcionados a través del aceite de oliva virgen extra (AOVE) (Mazzocchi et al., 2019).

Es especialmente relevante el aporte de grasas poliinsaturadas, como los ácidos grasos esenciales omega-3, entre los que destaca el ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA) presentes en el pescado (principalmente de tipo azul o de alto contenido en grasa) (Román et al., 2019) y, ácidos grasos omega-6 característicos de semillas y frutos secos (Simopoulos y Dinicolantonio, 2017).

Puesto que este tipo de dieta promueve el consumo de alimentos de origen vegetal, se caracteriza por un alto aporte de fibra dietética, la cual es beneficosa debido a que es capaz de modular la composición y diversidad de la microbiota intestinal (Krznarić et al., 2019). Se ha determinado que la ingesta dietética de hidratos de carbono complejos aportados mediante DM presenta efecto prebiótico sobre la microbiota intestinal, porque este tipo de nutriente no puede ser digerido por el sistema digestivo del huésped, pero sí que puede ser fermentado por las bacterias intestinales para producir ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como el butirato, propionato y acetato (Santos-Marcos et al., 2019). Se dispone de hallazgos que han evidenciado un mayor contenido de AGCC en la materia fecal de sujetos que presentan mayor adherencia a este tipo de dieta (De Filippis et al., 2016; García-Mantrana et al., 2018).

La mayor producción de AGCC es importante porque reporta beneficios para el normal crecimiento de la microbiota intestinal y son considerados como el principal nutriente para el enterocito (Schönfeld y Wojtczak, 2016), aspecto que se establece como un factor claramente determinante de la salud general del sujeto, especialmente para garantizar la competencia del sistema inmunitario (Lin y Zhang, 2017).

Existen diferentes factores capaces de influir sobre la microbiota intestinal: ejercicio físico, estrés o ingesta de medicamentos, entre otros (Gubert et al., 2020). La alimentación ha sido identificada como uno de los principales factores capaces de modular la microbiota intestinal (Pushpanathan et al., 2019), pudiendo promocionar un equilibrio tanto en cantidad como en diversidad microbiana (eubiosis), el cual deriva en homeostasis para el huésped (Panebianco et al., 2018).

Contrariamente, una proporción desbalanceada de bacterias conducirá a una mayor probabilidad de desarrollar una disbiosis intestinal (Weiss y Hennet, 2017) e incompetencia del sistema inmunitario (Levy et al., 2017), dos aspectos que guardan relación con un incremento del riesgo de múltiples enfermedades, tales como: obesidad (Abenavoli et al., 2019), cáncer gastrointestinal (Meng et al., 2018), enfermedades inflamatorias intestinales (Tomasello et al., 2016), diabetes mellitus (Han et al., 2018) y enfermedades neurodegenerativas (Hirschberg et al., 2019), entre otras muchas.

En el caso de la ELA, este fenómeno cobra especial relevancia porque se ha identificado que la disbiosis intestinal puede afectar negativamente al funcionamiento del SNC, ya que una alteración en el eje microbiota-intestino-cerebro se relaciona con inflamación intestinal que puede provocar neuroinflamación (Sun y Shen, 2018; Westfall et al., 2017).

Por tanto, el estado de la microbiota intestinal determinará su papel neuroprotector o, por el contrario, una acción potenciadora de mecanismos patogénicos involucrados en el desarrollo y/o progresión de las enfermedades neurodegenerativas (McGrattan et al., 2019).

Cabe señalar que la DM es un patrón dietético bien estudiado y que se ha considerado como un factor protector de enfermedades crónicas (Romagnolo y Selmin, 2017), especialmente cardiovasculares, síndrome metabólico (Tuttolomondo et al., 2019) o cáncer (Mentella et al., 2019). Los avances científicos han establecido que esta dieta presenta propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (Silva et al., 2019), pudiendo ser un factor neuroprotector para prevenir y/o disminuir la neurodegeneración y mejorar los

procesos cognitivos (Lourida et al., 2013; Martínez-Lapiscina et al., 2013; Van de Rest et al., 2015).

La adherencia a este patrón dietético se asocia con un menor riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas (Gardener y Caunca, 2018; Petersson y Philippou, 2016). Por ejemplo, en la Enfermedad de Alzheimer existe una clara asociación entre el seguimiento de la DM y una mejora del daño cognitivo (Van den Brink et al., 2019). También se han obtenido resultados prometedores en otras patologías neurodegenerativas como la Enfermedad de Parkinson (Maraki et al., 2019), la Esclerosis Múltiple (Sedaghat et al., 2016) y la ELA (Gardener y Caunca, 2018).

1.12.2. Propiedades antioxidantes.

La función antioxidante de la DM es muy destacable, ya que desde el año 1997 existen evidencias científicas que lo avalan (Ghiselli et al., 1997). Destaca, principalmente, por un aporte de compuestos fenólicos (Bonaccio et al., 2017), polifenoles, vitamina E, tocoferoles y carotenoides, que pueden actuar como secuestradores de RL (Hernández-Ruiz et al., 2018). Puesto que la ingesta dietética de estas sustancias es capaz de mejorar las defensas endógenas de antioxidantes y contribuir a prevenir y/o disminuir la oxidación (Caradonna et al., 2020), el seguimiento de una DM genera buenos resultados en las patologías que cursan con altos niveles de EO, como es el caso de la ELA (Armeli et al., 2021).

El AOVE es el alimento que más contribuye a esta propiedad antioxidante porque su composición nutricional es rica en compuestos fenólicos y polifenoles (Angeloni et al., 2017). Este aceite contiene tocoferoles y esteroles en una cantidad equivalente a 26mg/100g y 256mg/100g, respectivamente (Schwartz et al., 2008). Estas sustancias están involucradas en procesos neuronales como el crecimiento, la proliferación y la diferenciación de células nerviosas (Carito et al., 2016). Presentan potencial biológico activo (Stefani y Rigacci, 2013) ya que son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, tal como se ha demostrado en diferentes estudios (D'Angelo et al., 2001; Serra et al., 2012).

Los antioxidantes oleuropeína e hidroxitirosol presentes en el AOVE actúan como secuestradores de ROS (Angeloni et al., 2017) y son capaces de contrarrestar el EO cerebral (Visioli et al., 2002), modular la homeostasis redox celular (Singh et al., 2019) y disminuir los procesos neurodegenerativos (Gardener y Caunca, 2018) debido a su acción directa sobre proteínas, receptores celulares, enzimas y señalización de vías metabólicas (Goszcz et al., 2017; Kim et al., 2014).

La investigación de Oliván et al. (2014) fue realizada en el modelo animal de estudio de la ELA (ratón SOD1G93A) y observó que la ingesta de AOVE retrasó el desarrollo de la enfermedad a través de la reducción del EO y la mejora del estado muscular. Otro estudio llevado a cabo por De Paola et al. (2016) observó que los extractos fenólicos del citado aceite podían inhibir la muerte de las motoneuronas en modelos animales (ratón) de ELA.

En humanos, Dait et al. (2008) determinaron que la adherencia a la DM aumentó de forma significativa ($p < 0,03$) la ratio glutatión/glutatión disulfuro (GSH/GSSG). A todo ello se suma que el AOVE es rico en vitamina E (Piroddi et al., 2017), un nutriente con acción antioxidante que ha mostrado efectos protectores en diferentes estudios observacionales sobre enfermedades neurodegenerativas (Casas et al., 2014).

La significativa capacidad antioxidante de la DM se ha asociado con una mejora en los parámetros antropométricos, metabólicos e inflamatorios (Dinu et al., 2018). Por ejemplo, esta dieta aporta vitaminas del complejo B, como la vitamina B9 (ácido fólico) y la B12 (cianocobalamina). Precisamente, en un estudio transversal en pacientes afectados de ELA se determinó niveles excesivos de homocisteína, un aminoácido que incrementa el daño oxidativo y cuya regulación está sujeta a los niveles de vitamina B9 y B12 (Zoccolella et al., 2008).

1.12.3. Propiedades antiinflamatorias.

La DM es rica en compuestos con potencial antiinflamatorio útiles para reducir la inflamación (Rodríguez-Morató et al., 2016). Concretamente, esta dieta es rica en ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA), dos nutrientes con propiedades antiinflamatorias y presentes principalmente en el pescado azul. El omega-3 puede formar parte de la membrana celular de las neuronas y regular el EO, la excitotoxicidad y la inflamación (Zhang et al., 2011). Es por eso que la adherencia y seguimiento de una DM ejerce acción antiinflamatoria (Mena et al., 2009) al reducir los marcadores de inflamación sistémica como la interleuquina 6 (IL-6) y TNF-α (Casas et al., 2014). Por consiguiente, la DM tiene efecto neuroprotector frente al desarrollo de ELA (Estruch, 2010). De hecho, el análisis de los hábitos alimenticios de 995 sujetos afectados de ELA realizado por Fitzgerald et al. (2014), determinó que la ingesta elevada de omega-3 disminuyó un 34% el riesgo de progresión de la enfermedad ($p < 0{,}001$).

A pesar de que la mayoría de los estudios disponibles han analizado los efectos de los nutrientes de la DM de manera individual, parece ser que es todo el conjunto de la composición nutricional de esta dieta el principal motivo por el que se relaciona con la disminución del riesgo de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa (Van de Rest et al., 2015). Así, las investigaciones que han analizado varios nutrientes de forma simultánea han determinado que la ingesta de antioxidantes, ácidos grasos omega-3 y vitamina E reducen el riesgo de desarrollar ELA (Okamoto et al., 2007, 2009; Veldink et al., 2007).

1.12.4. Dieta mediterránea y suplementación nutricional con nicotinamida ribósido y pterostilbeno.

Las últimas evidencias científicas indican que la DM es un factor neuroprotector que previene la degeneración neuronal y disminuye el riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas como la ELA (Anderson y Nieman, 2016; Chedraui y Pérez-López, 2013; Petersson y Philippou, 2016).

El interés sobre los compuestos antioxidantes como tratamiento de la ELA es cada vez mayor, puesto que su administración se asocia con disminución de EO y neuroinflamación, dos de los principales mecanismos involucrados en la patogénesis de la enfermedad (Jagaraj et al., 2020; Obrador et al., 2020).

Por ese motivo y teniendo en cuenta todo lo expuesto anteriormente, en la presente investigación se ha aplicado un tratamiento nutricional basado en DM suplementada con dos tipos de antioxidantes que actúan de forma sinérgica: NR y PTER. A continuación, se procede a la exposición de la relevancia y utilidad de cada antioxidante como posible estrategia terapéutica en la ELA.

1.12.4.1. Nicotinamida adenina dinucleótido.

La nicotinamida adenina dinucleótido (NAD^+) con forma reducida NADH, es una coenzima que está involucrada en las reacciones redox del metabolismo mitocondrial (Berger et al., 2004; Yoshino et al., 2018) y en las funciones propias del metabolismo cerebral, como los procesos de neurotransmisión y neuroprotección (Araki et al., 2004; Conforti et al., 2007; Gong et al., 2013; Hikosaka et al., 2021). Destaca por ser partícipe en la señalización de vías metabólicas y en funciones específicas como la regulación de la homeostasis del calcio intracelular, los procesos de reparación de daño sobre el ADN y la regulación de la expresión génica (Guarente, 2014; Yaku et al., 2018).

La NAD^+ es cosustrato de la poli ADP ribosa polimerasa (PARP), un conjunto de proteínas vinculadas con la reparación del daño producido sobre el ADN secundario a la acción de las ROS (Shen et al., 2015). También participa en el axis NAD^+/PARP/SIRT1, el cual está vinculado con el envejecimiento (Mendelsohn y Larrick, 2017). En relación, la NAD^+ actúa como un cosustrato para las sirtuínas (SIRT) (Verdin, 2015), un conjunto de enzimas desacetilasas de histona cuya actividad es dependiente de los niveles de NAD^+ (Jęśko et al., 2017; Tang, 2016).

Las SIRT (localizadas en citoplasma, núcleo y mitocondria) (Kupis et al., 2016) se relacionan con el metabolismo mitocondrial (Covington y Bajpeyi, 2016) y son significativamente relevantes en las enfermedades neurodegenerativas vinculadas al EO porque su activación potencia la capacidad antioxidante del organismo a través de un aumento de la detoxificación de las ROS (Salvatori et al., 2017). Por lo tanto, son relevantes para facilitar la reparación del daño oxidativo producido sobre el ADN (Haigis y Sinclair, 2010). Estos efectos son debidos a que la activación de SIRT permite la acción de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa 2 (SOD2), isocitrato deshidrogenasa 2 (IDH2) y CAT (Tennen y Chua, 2011), las cuales atenúan el EO y garantizan el normal funcionamiento del metabolismo mitocondrial (Huang et al., 2010).

Existen diferentes tipos de sirtuínas, pero las más relevantes en las patologías neurodegenerativas son la sirtuína 1 (SIRT1) y la sirtuína 3 (SIRT3). En la ELA, la activación de la sirtuína 1 (SIRT1) produce un incremento de la defensa antioxidante mediante la elevación de los niveles de SOD2 y GSH (Liang y Ward, 2006; Wang et al., 2015; Zhong y Xu, 2008), gracias a su acción sobre la vía del coactivador del receptor gamma 1-alfa activado por el proliferador de peroxisomas (PGC-1α) (Aquilano et al., 2013), que supone una regulación del metabolismo energético (Bayer et al., 2017; Thirupathi y de Souza, 2017) y mitocondrial (Singh et al., 2016).

La activación de la sirtuína 3 (SIRT3) eleva los niveles de SOD2 y CAT y es por ello que promueve la detoxificación de ROS (Kida y Goligorsky, 2016). La SIRT3 también está involucrada en los procesos metabólicos encargados de la regulación de la producción de cuerpos cetónicos y puede contribuir a una regulación del metabolismo mitocondrial (Hasan-Olive et al., 2019).

Recientemente se ha determinado que la sirtuína 4 (SIRT4) presenta efecto protector frente a la excitotoxicidad secundaria al aumento del glutamato, debido a su acción sobre las vías metabólicas encargadas de la regulación de la secreción de este neurotransmisor (Yalçın y Colak, 2020).

Por el contrario, una reducción en la actividad de SIRT se relaciona con disminución de la capacidad antioxidante del organismo (Rodgers et al., 2005), disrupción de la síntesis de ATP, ruptura de la homeostasis del calcio intracelular y, en consecuencia, genera mayor riesgo de excitotoxicidad (Rzheshevsky, 2014). A ello se suma que la disminución en los niveles de NAD^+ produce una deficiencia en la actividad de las SIRT mitocondriales (Frederick et al., 2016) y una alteración en la resistencia neuronal frente al EO y la neurodegeneración (Brown et al., 2014; Lautrup et al., 2019).

Por otro lado, se ha constatado que la mejora en los niveles de NAD^+ confiere resistencia mitocondrial frente al EO a través de la activación de SIRT, que promueven una disminución de la producción de ROS (Yang et al., 2007). Por este motivo, el incremento de los niveles de NAD^+ disminuye el efecto neurotóxico en astrocitos que expresan la mutación SOD1 característica de la ELA (Harlan et al., 2016). Además, el mantenimiento de estos niveles es un factor crítico para el normal funcionamiento del sistema motor porque el NAD^+ es necesario para el mantenimiento de la capacidad contráctil del músculo y para la funcionalidad de la motoneurona (López-Otín et al., 2013; Sasaki et al., 2006).

Debido al curso crónico, deteriorante y progresivo de la ELA, es frecuente que las dificultades en la repleción de los niveles de NAD^+ se acentúen a medida que la patología progresa, derivando en consecuencias secundarias negativas (Cantó et al., 2015; Kulikova et al., 2018). Además, los niveles de NAD^+ disminuyen en edades avanzadas y durante el proceso de envejecimiento (Gilmour et al., 2020), provocando una disminución de la producción de energía en el cerebro y un incremento del estrés metabólico (Zhu et al., 2015).

Precisamente, la baja biodisponibilidad de NAD^+ ha sido identificada en procesos fisiopatológicos neurodegenerativos propios de la ELA (Essa et al., 2013; Johnson y Imai, 2018). En relación, en modelos animales (Han et al., 2012) y en tejidos *post mortem* de pacientes afectados por esta enfermedad se han determinado alteraciones en los niveles de SIRT1 (Körner, Böselt, et al., 2013).

1.12.4.2. Nicotinamida ribósido.

Teniendo en cuenta la importancia que presenta el mantenimiento de unos niveles óptimos de NAD^+, se han analizado diferentes estrategias cuyo objetivo es evitar una depleción de los mismos. Se ha constatado que es preferible el uso de precursores en comparación a la propia administración de NAD^+, porque estos se caracterizan por una mayor estabilidad y capacidad de acceso a las neuronas (Obrador, Salvador-Palmer et al., 2021; Sasaki et al., 2006).

Existen diferentes precursores de NAD^+, tales como: ácido nicotínico (NA), nicotinamida mononucleótido (NMN), nicotinamida (NAM) y nicotinamida ribósido (NR) (Harlan et al., 2016). De todos ellos, la NR es la que presenta una mayor evidencia científica en la repleción de los niveles de NAD^+ (Cantó et al., 2012; Nikiforov et al., 2011). En la tabla 7 se presenta una recopilación de las ventajas y desventajas que caracterizan a los distintos precursores de NAD^+.

Tabla 7

Ventajas y desventajas de los precursores de nicotinamida adenina dinucleótido

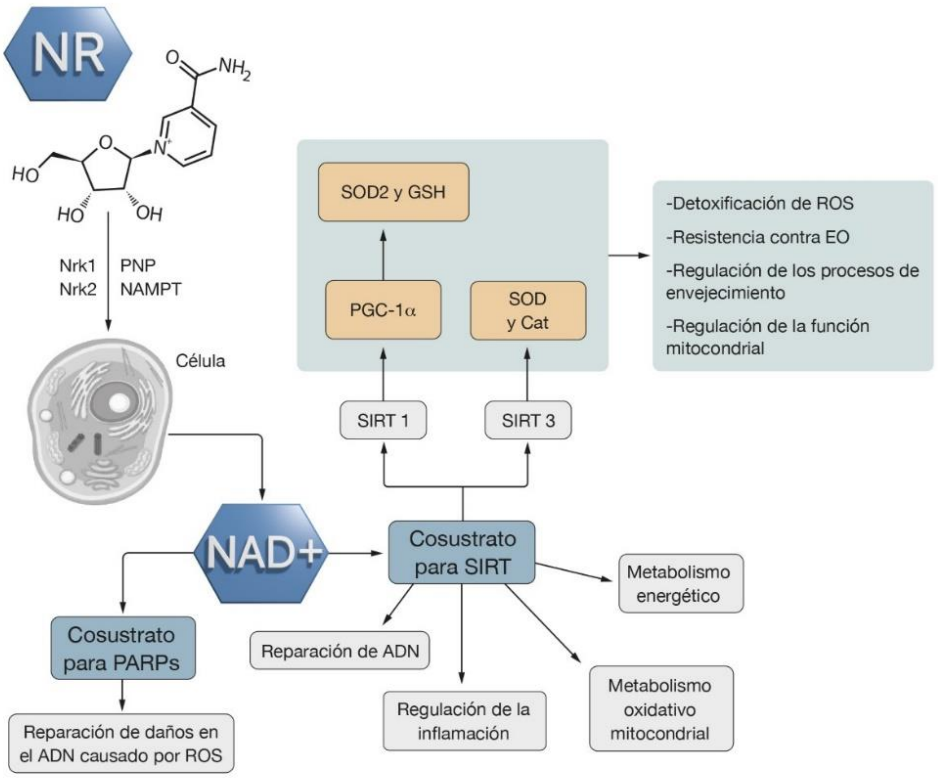
Precursor de NAD^+	Ventajas	Desventajas	Referencia bibliográfica
Ácido nicotínico (NA)	-Previene la pelagra -Regula niveles de lípidos (colesterol total, triglicéridos y LDL)	-Produce enrojecimiento cutáneo -No es precursor de NAD^+ en la mayoría de las células	Davidson (2008) Gille et al. (2008)
Nicotinamida mononucleótido (NMN)	-Uno de los más usados -Ha mostrado incremento de niveles de NAD^+ en la célula	-No está consensuado cómo se transporta a la célula	Grozio et al. (2019) Nikiforov et al. (2011) Schmidt y Brenner (2019)
Nicotinamida (NAM)	-Puede ser un estimulador en células	-Su incremento de NAD^+ es menor en comparación con NR	Cantó et al. (2012)
Nicotinamida ribósido (NR)	-Acción en células de mamíferos -Toxicidad mínima -Alta biodisponibilidad -Alta capacidad de atravesar barrera hematoencefálica -Promueve síntesis del NAD^+ neuronal -Alta capacidad para estimular el incremento de niveles de NAD^+ y precursores intermedios	-No existen evidencias	Airhart et al. (2017) Bogan y Brenner (2008) Cantó et al. (2012) Martens et al. (2018) Trammell et al. (2016) Yang et al. (2007)

Nota. LDL: Lipoproteína de baja densidad; NA: Ácido Nicotínico; NAD^+: Nicotinamida Adenina Dinucleótico; NAM: Nicotinamida; NMN: Nicotinamida mononucleótido; NR: Nicotinamida ribósido. Fuente: Adaptado de Carrera-Juliá et al. (2020).

La NR (vitamina B3 o niacina) (Lanska, 2012) es un nucleósido formado por nicotinamida y un grupo ribosa (Belenky et al., 2007). Se encuentra en diferentes fuentes dietéticas como: vegetales, huevos, pescados, leche (Minto et al., 2017) y productos fortificados (Colbourne et al., 2013). La NR se metaboliza en NAD^+ mediante dos vías metabólicas que requieren diferentes sistemas enzimáticos: nicotinamida ribósido cinasas (NRKs) (Chi y Sauve, 2013), sus dos isoformas (NRK1 y NRK2) (Bieganowski y Brenner, 2004), purina nucleósido fosforilasa (PNP) y nicotinamida fosforribosiltransferasa (NAMPT) (Burgos et al., 2013). Tras su entrada en la célula, la NR puede ser convertida en NAD^+ a través de la NRK1 y NRK2 o mediante la PNP y NAMPT, tal como refleja la figura 5.

Figura 5

Bioconversión y mecanismos de acción de la nicotinamida ribósido



Nota. ADN: Ácido Desoxirribonucleico; Cat: Catalasa; EO: Estrés Oxidativo; GSH: Glutatión; NAD^+: Nicotinamida Adenina Dinucleótido; NAMPT: Nicotinamida Fosforribosiltransferasa; NR: Nicotinamida Ribósido; Nrk1: Nicotinamida Ribósido Cinasa 1; Nrk2: Nicotinamida Ribósido Cinasa 2; PARPs: Poli ADP Ribosa Polimerasa; PGC-1α: Proliferador de Peroxisomas; PNP: Purina Nucleósido Fosforilasa; ROS: Especies Reactivas de Oxígeno; SIRT: Sirtuínas; SIRT 1: Sirtuína 1; SIRT 3: Sirtuína 3; SOD: Superóxido Dismutasa; SOD 2: Superóxido Dismutasa 2. Fuente: Adaptado de Carrera-Juliá et al. (2020).

1.12.4.3. Evidencias científicas de la suplementación nutricional con nicotinamida ribósido.

Los estudios realizados en animales y en humanos han demostrado que la suplementación con NR puede ser un método efectivo y seguro para la repleción de los niveles de NAD^+ (Conze et al., 2016; Marinescu et al., 2020).

En modelos animales la suplementación con NR es capaz de incrementar los niveles de NAD^+ en tejido cerebral, muscular (Braidy et al., 2008) y hepático (Chi y Sauve, 2013). Consecuentemente, este fenómeno puede disminuir la disfunción mitocondrial, el EO (Cantó et al., 2012) y mejorar la función neuronal (Mendelsohn y Larrick, 2017). Además, previene la degeneración de los axones de las neuronas (Wang et al., 2005), mejora la función cognitiva, la plasticidad sináptica (Gong et al., 2013) y, en definitiva, deriva en una mejor protección frente al envejecimiento (Mouchiroud et al., 2013; Poljsak y Milisav, 2016).

La NR presenta impacto sobre el sistema motor porque permite un rejuvenecimiento de las células musculares (Ryu et al., 2016). Esta evidencia se observó en un estudio en ratones a los que se provocó una disminución del 85% del contenido intramuscular de NAD^+. En este estudio de Frederick et al. (2016), el tratamiento con NR mejoró la fuerza y resistencia del músculo esquelético. Destaca que, en el trabajo de Zhang et al. (2016), este tratamiento produjo una regeneración muscular y mejoró la fuerza de agarre en las extremidades de ratones jóvenes y envejecidos.

En la Enfermedad de Alzheimer los estudios realizados en modelos animales por Gong et al. (2013), observaron que la suplementación con NR (250mg/kg peso corporal/día durante 3 meses), produjo una disminución significativa del deterioro cognitivo, un aumento de los niveles de NAD^+ en el córtex cerebral y una mejora de los principales mecanismos patogénicos involucrados en la citada enfermedad (Hou et al., 2018).

En la ELA (ratón SOD1G93A), la investigación de Zhou et al. (2020) determinó que la administración de NR (400mg/kg peso corporal/día) produjo una repleción de los niveles intracelulares de NAD^+, redujo la neurotoxicidad, el EO y mejoró la función mitocondrial de células cerebrales. En otro estudio desarrollado por Harlan et al. (2020) y que empleó la misma dosis y el mismo modelo animal, determinó que la suplementación con NR canceló la degeneración de la motoneurona y disminuyó los marcadores de neuroinflamación.

En humanos se han realizado diferentes ensayos clínicos y todos ellos han concluido que la administración de NR es segura y produce un aumento eficaz de los niveles circulantes de NAD^+. La primera investigación realizada mediante un estudio piloto en un sujeto determinó que la administración de dosis aisladas de NR fue segura y capaz de aumentar hasta 2,7 veces los niveles de NAD^+ en sangre. Posteriormente, se realizó una continuación de este estudio en un total de 12 sujetos e indicaron que las dosis únicas de 100, 300 y 1.000mg de NR inducen aumento de los niveles de NAD^+ de manera dosis dependiente (Trammell et al., 2016).

El segundo ensayo clínico proporcionó información adicional sobre la seguridad de la NR tras administrar a 8 voluntarios sanos 250mg de NR en los días 1 y 2, acompañado de una dosis de 1.000mg 2 veces al día en los días 7 y 8. Airhart et al. (2017) concluyeron que la administración de NR fue segura, no presentó efectos adversos y podría ser una estrategia útil para las enfermedades que cursan con disfunción mitocondrial.

El tercer ensayo, realizado por Martens et al. (2018), determinó seguridad, tolerancia y elevación de niveles de NAD^+ tras la administración de NR (500mg 2 veces al día durante 6 semanas), en hombres y mujeres sanos de mediana y avanzada edad.

El cuarto ensayo llevado a cabo por Dollerup et al. (2018) y realizado en hombres obesos, determinó que la suplementación con NR (2.000 mg al día durante 12 semanas) presentó una tolerancia segura, no produjo efectos secundarios y aumentó los niveles de NAD^+.

Conze et al. (2019) realizaron el quinto ensayo y determinaron que el consumo de 100mg, 300mg y 1.000mg de NR durante 2 semanas produjo un incremento de los niveles en sangre de NAD^+ en un 22%, 51% y 142%, respectivamente. En base a ello, estos investigadores concluyeron que hasta 1.000mg de NR es una dosis segura a través de la administración vía oral.

Por último, la dosis única de 500mg de NR redujo los marcadores de daño oxidativo, aumentó los niveles de NAD^+ y mejoró el rendimiento físico en 12 sujetos con una edad media de 71 años (Dolopikou et al., 2020).

1.12.4.4. Pterostilbeno.

El PTER (trans-3,5-dimetoxi-4 hidroxiestilbeno) es un estilbeno natural dimetilado integrado por 1 grupo hidroxi y 2 grupos metoxi (Traversi et al., 2016). Se trata de una sustancia procedente de la familia de los polifenoles, unos metabolitos que se encuentran ampliamente distribuidos en los alimentos (frutas, verduras, legumbres, cereales enteros, semillas, frutos secos y aceite de oliva virgen extra) (Talhaoui et al., 2016; Vallverdú-Queralt et al., 2015).

Es un componente dietético especialmente presente en los arándanos (Rodríguez-Bonilla et al., 2011) y se considera bioactivo debido a sus múltiples funciones sobre la salud (Renaud y Martinoli, 2019; Szwajgier et al., 2017): propiedades antioxidantes (Hussain et al., 2016; Lange y Li, 2018), antiinflamatorias (Oliviero et al., 2018), neuroprotectoras y de control de la plasticidad sináptica y señalización neuronal (Poulose et al., 2015).

En estudios realizados en ratones y en humanos ha mostrado seguridad y nula toxicidad (Estrela et al., 2013; Riche et al., 2014). Su avalada funcionalidad se debe a que se caracteriza por alta biodisponibilidad oral y vida media, acompañado de alta permeabilidad en tejidos diana que supone un fácil paso a través de la barrera hematoencefálica (Broderick et al., 2020; Yeo et al., 2013).

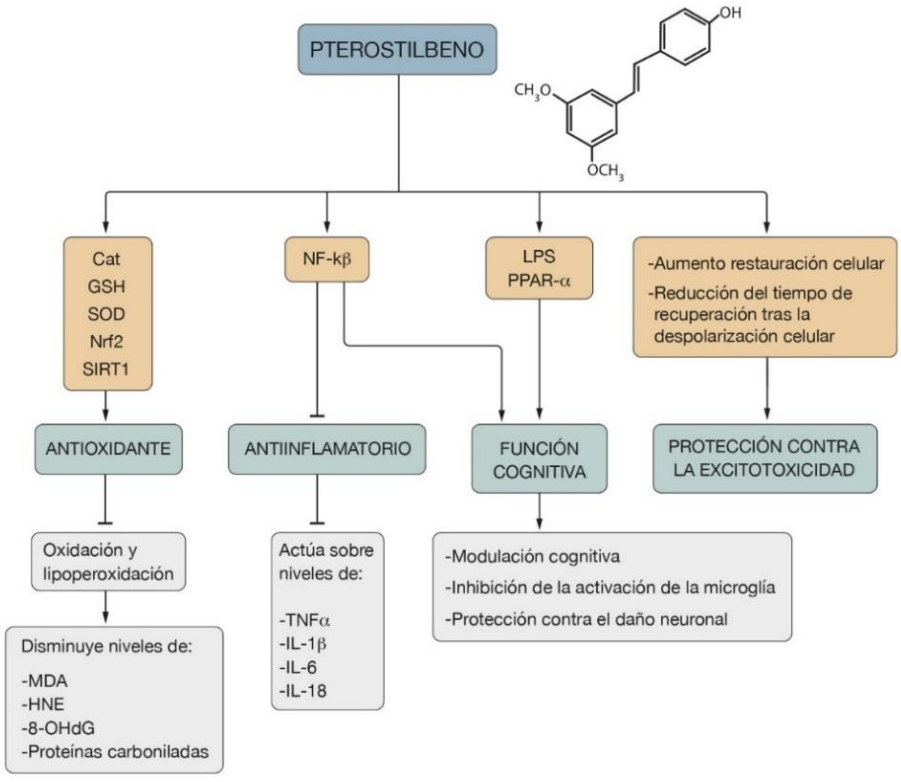
Por lo tanto, el PTER se considera como una sustancia con un elevado potencial biológico y neuroprotector (Chang et al., 2012; Chiou et al., 2011), motivo por el cual podría ser una estrategia terapéutica prometedora en las enfermedades que cursan con EO y daño neurológico, como es el caso de la ELA (Carvalho et al., 2018; Reinisalo et al., 2015).

1.12.4.5. Mecanismos moleculares del pterostilbeno.

El PTER se concibe como una estrategia terapéutica útil frente al desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas (Li et al., 2018) debido a su capacidad de activación de vías metabólicas relacionadas con la protección frente al EO, neuroinflamación, regulación de la excitotoxicidad y preservación de funciones cognitivas (figura 6).

Figura 6

Propiedades y mecanismos de acción del pterostilbeno



Nota. Cat: Catalasa; GSH: Glutatión; HNE: 4-hidroxi-2-nonenal; IL-1β: Interleuquina 1 beta; IL-6: Interleuquina 6; IL-18: Interleuquina 18; LPS: Lipopolisacáridos; NF-kβ: Factor Nuclear Potenciador de las Cadenas Ligeras Kappa de las Células B Activadas; MDA: Malondialdehído; PPAR-α: Receptor Alfa Activado por Proliferador de Peroxisomas; SIRT 1: Sirtuína 1; SOD: Superóxido Dismutasa; TNF-α: Factor de Necrosis Tumoral Alfa; 8-OHdG: 8-Hidroxi-2'-Desoxiguanosina; Fuente: Adaptado de Carrera-Juliá et al. (2020).

a) Capacidad antioxidante.

El PTER presenta una potente acción antioxidante capaz de combatir especies reactivas como el radical hidroxil ($OH^{\bullet}$), el H_2O_2 y el radical de óxido nítrico ($NO^{\bullet}$) (Acharya y Ghaskadbi, 2013; Zhang et al., 2012). Es útil para inhibir la oxidación y la lipoperoxidación (Rimando et al., 2002), disminuyendo así las proteínas carboniladas y productos secundarios del metabolismo oxidativo como el MDA, el HNE y la 8-hidroxi-2' -desoxiguanosina (8-OHdG) (Li et al., 2018) (figura 6). La capacidad antioxidante del PTER se asocia con la activación de la señalización de SIRT1 (Guo et al., 2016; Li et al., 2015; Liu et al., 2017), que produce un incremento en los niveles de las defensas antioxidantes del cerebro (GPx, CAT y SOD) (Naik et al., 2017) (figura 6).

Según Wang et al. (2016) el tratamiento con PTER reduce el daño oxidativo secundario a la excitotoxicidad causada por el incremento del neurotransmisor glutamato a través de un aumento en la función de SOD y GSH, mediante la activación de la vía de señalización Nrf2 en las células neuronales (figura 6). Todos estos mecanismos promueven un efecto protector frente a la disfunción mitocondrial (Yang et al., 2017).

En un estudio realizado en un modelo animal de Enfermedad de Alzheimer, el PTER fue capaz de modular los marcadores de EO mediante una regulación del receptor alfa activado por proliferador de peroxisomas (PPAR-α) (Chang et al., 2012) (figura 6). En otros estudios llevados a cabo con modelos animales, el PTER produjo una atenuación de la disfunción mitocondrial y de las lesiones oxidativas del músculo esquelético mediante la activación de la SIRT1 (Cheng et al., 2016). En células neuronales humanas, la investigación de Song et al. (2015) concluyó que la administración de PTER favoreció la neuroprotección frente a la toxicidad oxidativa.

En base a lo expuesto, el PTER podría ser una sustancia clave en la prevención de las enfermedades neurodegenerativas gracias a la detoxificación de ROS, reducción de las lesiones secundarias al EO y aumento de enzimas antioxidantes (SOD y GSH) en células nerviosas (Bhakkiyalakshmi et al., 2016) (figura 6).

b) Capacidad antiinflamatoria.

Son diversos los estudios que sugieren que el PTER podría ser una estrategia terapéutica útil en la ELA porque es capaz de atenuar las respuestas neuroinflamatorias (Li et al., 2018; Seo et al., 2018). De hecho, este antioxidante ha sido reconocido como un potente agente antiinflamatorio (Kosuru et al., 2016; Remsberg et al., 2008) capaz de inhibir la producción de ROS y proteger las neuronas frente a la neuroinflamación (Shin et al., 2010).

El PTER puede suprimir la acción del TNF-α y de diferentes tipos de citoquinas proiinflamatorias responsables de la neuroinflamación: interleuquina 1 beta (IL-1β), IL-6 o interleuquina 18 (IL-18). Esta acción puede ser llevada a cabo porque el PTER influye sobre el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-Kb), el cual es un complejo de proteínas encargadas del proceso de transcripción del ADN y de regular la respuesta orgánica frente a situaciones de estrés metabólico (Cichocki et al., 2008; El-Sayed et al., 2015; Hou et al., 2014; Paul et al., 2009) (figura 6).

Este fenómeno también ha sido hallado en otras investigaciones que han indicado que el PTER reduce la secreción de IL-6, IL-1β y TNF-α, además de inhibir la neuroinflamación en las células nerviosas mediante la inactivación de la vía metabólica NLRP3/caspasa-1 inflamasoma (Li et al., 2018; Seo et al., 2018) (figura 6).

c) Capacidad de restauración de los niveles de calcio intracelular.

El PTER reduce el tiempo de recuperación tras la despolarización celular y eso permite un aumento de la capacidad de restauración del calcio intracelular (Joseph et al., 2008) (figura 6). De esta manera protege frente a la excitotoxicidad causada por el incremento del neurotransmisor glutamato, aspecto que aumenta la producción de ROS (Rzheshevsky, 2014). Los fenómenos excitotóxicos derivan en daños en la membrana de la célula y en un deterioro en la homeostasis del calcio (Joseph et al., 2010; Thibault et al., 2007).

Tal como se observó en un estudio realizado en ratas, el PTER fue capaz de mejorar la transmisión colinérgica a través de una disminución en la actividad de la acetilcolinesterasa y un aumento de la acción de las ATPasas (Na^+, K^+, Ca^{2+} y Mg^{2+}), lo que permitió el mantenimiento del potencial de la membrana celular, una disminución de la excitotoxicidad y la normal transmisión del impulso nervioso a nivel neuronal (Naik et al., 2017) (figura 6).

d) Preservación de la función cognitiva.

La relación entre el PTER y la función cognitiva se debe a que el funcionamiento de la memoria se relaciona con los niveles de este antioxidante en el hipocampo y es por eso que, una alimentación suplementada con esta sustancia podría ser efectivo gracias a su acción antioxidante y su capacidad para revertir los déficits en el comportamiento cognitivo. En relación a ello, un estudio afirmó que el PTER fue efectivo en la reversión de los efectos secundarios al envejecimiento en ratas tipo Fischer envejecidas (Joseph et al., 2008).

La acción del PTER se asocia con una inhibición de la activación de la microglía, derivando en un efecto protector frente al daño neuronal mediante la atenuación de lipopolisacáridos (LPS) relacionados con el daño en capacidades como el aprendizaje y la memoria (Hou et al., 2014) (figura 6). En el modelo de ratón *Sprague-Dawley*, la administración de PTER redujo la pérdida de memoria (Naik et al., 2017) y en células neuronales humanas SH-SY5Y favoreció la neuroprotección frente a la toxicidad oxidativa mediante su acción sobre la vía de señalización del receptor de estrógeno α (Song et al., 2015).

En las enfermedades neurodegenerativas se ha observado que la suplementación con PTER es capaz de reducir la fosforilación de la proteína Tau (Porquet et al., 2013), la cual se define como la principal proteína asociada a los microtúbulos de una neurona madura (Pîrşcoveanu et al., 2017). También es capaz de mostrar capacidad antioxidante e inhibitoria contra la agregación de placas de ß-amiloide (Li et al., 2016). Ambos aspectos

son mecanismos patogénicos involucrados en el desarrollo de Enfermedad de Alzheimer (Gao et al., 2018; Zhang y Zheng, 2019).

El PTER podría resultar útil en las enfermedades que cursan con pérdida de la función cognitiva porque es un modulador de la cognición y del EO, ya que produce un aumento de la expresión del PPAR-α (figura 6). Un estudio realizado con el modelo de ratón SAMP8 (modelo de envejecimiento acelerado de ELAe) concluyó que el PTER fue capaz de modular los marcadores de estrés celular e inflamación mediante una regulación de la actividad de PPAR-α (Chang et al., 2012) y una supresión de la activación de NF-Kb (Inoue et al., 2003). En base a estos resultados se sugirió que la administración de PTER podría ser una alternativa útil para hacer frente a la pérdida de la función cognitiva característica de determinadas enfermedades neurodegenerativas (Jeong et al., 2012; Li et al., 2016).

1.12.5. Dieta Mediterránea cetogénica suplementada con aceite de coco.

El cerebro requiere una alta tasa de demanda energética para su normal funcionamiento. De hecho, en comparación a otras células, las neuronas son las que presentan un mayor consumo de energía (Howarth et al., 2012). Concretamente, las motoneuronas se caracterizan por un elevado gasto energético dependiente de la glucosa y son especialmente sensibles a los procesos que limitan la correcta disponibilidad de energía (Vergara et al., 2019).

La glucosa es el combustible energético principal para que el cerebro pueda llevar a cabo diferentes funciones vitales como: producción de energía en forma de ATP, síntesis de neurotransmisores y formación de componentes estructurales necesarios para la integridad del SN (Dienel, 2019). En relación, aproximadamente un total de 5,6mg de glucosa son oxidados por cada 100g de tejido cerebral humano por minuto (Erbsloh et al., 1958).

Debido a esta relevancia, el normal funcionamiento cerebral depende de una regulación estricta del metabolismo de la glucosa (Cunnane et al., 2011; Weckmann et al., 2018). Dicha regulación está sujeta a la funcionalidad de las mitocondrias ya que son los principales orgánulos celulares implicados en el metabolismo energético responsable de la síntesis de ATP a partir del piruvato procedente de la vía glucolítica de la glucosa (Vidali et al., 2015).

Durante el envejecimiento se produce afectación de las vías metabólicas cerebrales encargadas de la obtención de energía a partir de la glucosa (Camandola y Mattson, 2017; Ravera et al., 2019). Esta alteración se acentúa en aquellas situaciones patológicas que cursan con disfunción mitocondrial (Kapogiannis y Avgerinos, 2020) porque comporta una alteración en las vías metabólicas de obtención de energía mediante la glucosa. Este fenómeno produce consecuencias críticas sobre el normal funcionamiento del SN a través de una afectación de la integridad de las células nerviosas que incrementa el riesgo de desarrollo y/o progresión de la ELA (Mergenthaler et al., 2013).

Consecuentemente, la alteración en el estado metabólico de la neurona desencadena efectos secundarios negativos y directos sobre la plasticidad sináptica, la función cognitiva y la regulación del EO, unos fenómenos que incrementan la producción de ROS y la hipoxia celular, contribuyendo a la muerte de la motoneurona (Watts et al., 2018).

En regiones cerebrales y en la médula espinal de modelos animales y de pacientes afectados de ELA, se ha determinado una clara disminución en los procesos de captación de glucosa (Browne et al., 2006; Cistaro et al., 2014; Hatazawa et al., 1988; Ludolph et al., 1992; Miyazaki et al., 2012). Por ejemplo, en un estudio realizado en modelos animales de ELA (ratón SOD1G86R) se observó una clara inhibición en la funcionalidad de la vía glucolítica (Palamiuc et al., 2015) que también ha sido identificada en pacientes afectados por esta enfermedad (Pradat y Dib, 2009). Sin embargo, la evidencia científica ha sugerido que en la ELA no se produce alteración en el metabolismo de los cuerpos cetónicos (Tefera et al., 2021; Tefera y Borges, 2016; Vandoorne et al., 2018).

Teniendo en cuenta este hallazgo y con la finalidad de contrarrestar el disbalance energético secundario a la disfunción mitocondrial, se ha propuesto que la activación de vías metabólicas alternativas como la beta oxidación de ácidos grasos, podría ser una estrategia útil para combatir la alta demanda energética de los tejidos neuronales (Panov et al., 2014). Por ello, la síntesis de cuerpos cetónicos se considera actualmente como una fuente energética alternativa a la vía glucolítica deteriorada en los pacientes afectados de ELA (Croteau et al., 2018; Tefera et al., 2017; Tefera y Borges, 2016).

La síntesis de cuerpos cetónicos puede ser inducida mediante un plan de alimentación cetogénico (Włodarek, 2019) y un número sustancial de evidencias indican que este tipo de dieta está ampliamente reconocida como un tratamiento efectivo en el manejo de las enfermedades que afectan al SN (Rawat et al., 2021) como la epilepsia, la Enfermedad de Alzheimer, la Enfermedad de Parkinson (Paoli et al., 2014) y la ELA (Paganoni y Wills, 2013). Por estos motivos, un plan de alimentación cetogénico permite que el cerebro obtenga energía alternativa que minimice el impacto negativo producido por la disfunción del metabolismo oxidativo mitocondrial (Veyrat-Durebex et al., 2018).

Destaca que la síntesis de cuerpos cetónicos puede ser inducida a través de una DM y esta producción parece ser más eficaz en el manejo de las enfermedades neurodegenerativas cuando se consigue mediante este tipo de patrón dietético (Paoli et al., 2011; 2013; Pérez-Guisado et al., 2008). Por todas estas razones, en la presente investigación se diseñó un plan de alimentación basado en una DM cetogénica suplementada con aceite de coco rico en TCM, con la finalidad de lograr la síntesis de cuerpos cetónicos. De esta manera, se contemplaron los beneficios derivados tras la síntesis de cuerpos cetónicos y la evidencia epidemiológica que avala a la DM por su potencial antioxidante y antiinflamatorio necesario para el mantenimiento de las funciones cognitivas (Gardener y Caunca, 2018; Huhn et al., 2015) y para combatir mecanismos patogénicos característicos de la ELA como el EO y la neuroinflamación (Tosti et al., 2018).

1.12.5.1. Cuerpos cetónicos y enfermedades neurodegenerativas.

Los cuerpos cetónicos (acetato, beta-hidroxibutirato y acetona) están involucrados en diversas vías metabólicas como la beta oxidación de ácidos grasos, la gluconeogénesis, el ciclo de Krebs y la lipogénesis de novo (Cahill, 2006; McGarry y Foster, 1980). Todos ellos son producidos en el hígado mediante un proceso de beta oxidación a partir del sustrato acetil-coenzima A (Newman y Verdin, 2014) y posteriormente son transportados a tejidos extrahepáticos para completar el metabolismo oxidativo (Puchalska y Crawford, 2017). En general, los cuerpos cetónicos se sintetizan en situaciones de ayuno o tras el seguimiento de un plan de alimentación con bajo aporte de hidratos de carbono (Robinson y Williamson, 1980). Respecto a su uso en el organismo, pueden ser utilizados por diferentes tejidos orgánicos como el cerebro, el músculo y el corazón (Achanta y Rae, 2017).

En el área de las enfermedades neurodegenerativas los cuerpos cetónicos son una estrategia terapéutica prometedora debido a su acción neuroprotectora, la cual es especialmente útil en aquellas patologías que cursan con alteración del metabolismo mitocondrial, ya que pueden constituir una fuente energética alternativa para las neuronas (Caplliure-Llopis et al., 2019; Edmond et al., 1987; Jensen et al., 2020). Además pueden reestablecer el metabolismo mitocondrial (Tieu et al., 2003; Zhao et al., 2006) y regular la actividad de las SIRT (Song et al., 2013a), mecanismo de acción que deriva en un incremento de la capacidad antioxidante del organismo (Gershuni et al., 2018) mediante el aumento en la producción de enzimas endógenas como la GPx, la CAT y la SOD (Kong et al., 2017; Veech et al., 2017). Por estos motivos, la producción de cuerpos cetónicos se relaciona con una disminución del EO (Islam, 2017) a través de una reducción de ROS (Veech, 2014) que deriva en neuroprotección (Greco et al., 2016).

Los cuerpos cetónicos actúan sobre vías metabólicas encargadas de la regulación de los procesos neuroinflamatorios a través de una mejora en los marcadores de inflamación (Mamelak, 2017; Newman y Verdin, 2014; Rahman et al., 2014). Se suma a ello que participan en las vías metabólicas de regulación del glutamato y ejercen una acción protectora frente a la acumulación del neurotransmisor, contribuyendo en la

prevención frente a la excitotoxicidad (Yudkoff et al., 2004; 2008). Por último, los cuerpos cetónicos han mostrado efectos anabólicos y anti-catabólicos en el músculo esquelético, siendo especialmente relevantes en la ELA, debido al impacto negativo que esta enfermedad produce sobre la masa muscular (Nair et al., 1988; Thompson y Wu, 1991).

1.12.5.2. Triglicéridos de cadena media.

El metabolismo de los TCM requiere menos energía y es más eficiente en comparación al proceso metabólico característico de los triglicéridos de cadena larga (TCL) (Fernando et al., 2015). Los TCM se pueden absorber desde el intestino para trasladarse por vena porta directamente al hígado (Ockner et al., 1972; Ruppin y Middleton, 1980) sin necesidad de circular por vía linfática (St-Onge et al., 2003).

La velocidad de transporte vía portal empleada por los TCM es mayor que la de la circulación vía linfática en los TCL. Además, los TCM son capaces de acceder a la mitocondria sin necesidad de uso del transportador carnitina y la enzima carnitina aciltransferasa, mientras que los TCL requieren de ambos usos (Black y DiRusso, 2003). Estas propiedades metabólicas específicas de los TCM hacen que sean una buena fuente para la producción de cuerpos cetónicos incluso en ausencia de restricción de hidratos de carbono. Por tanto, los TCM pueden ser utilizados como fuente alternativa a los hidratos de carbono al metabolizarse rápidamente en acetil coenzima A y cuerpos cetónicos que pueden atravesar la barrera hematoencefálica y ser re-convertidos en acetil coenzima-A o en precursores de la acetilcolina en las neuronas (Hasselbalch et al., 1994). Así, el acetil coenzima-A es oxidado en la mitocondria produciendo ATP como fuente energética para el cerebro y el músculo (Wallace, 2019).

A nivel neuronal, los cuerpos cetónicos son una energía alternativa especialmente útil en casos de compromiso del metabolismo de la glucosa, un fenómeno que ha sido observado en enfermedades neurodegenerativas como la ELA (Ari et al., 2014; Chatterjee et al., 2020; Farah, 2014; Maynard y Gelblum, 2013).

Se han evidenciado diferentes efectos positivos sobre el metabolismo energético (Guzmán y Blázquez, 2001, 2004) y mitocondrial (Balietti et al., 2010; Studzinski et al., 2008), así como sobre la función neuronal (Nafar et al., 2017) tras la administración de TCM. En un estudio realizado en moscas (modelo *Drosophila* de ELA basada en proteína TDP-43), la administración de TCM permitió una eficaz beta oxidación de lípidos, mejora de los niveles de ATP y restauración del metabolismo energético de las motoneuronas (Manzo et al., 2018). Se suma a ello que los TCM también pueden emplearse en la síntesis de TCL y de esta manera contribuyen al aumento de la disponibilidad energética (Morris, 2005; Sumithran et al., 2013).

Existen diversos tipos de TCM, tales como: ácido caproico, caprílico, cáprico y láurico (tabla 8). A nivel dietético el aceite de coco es un producto rico en los TCM anteriormente citados y por ello se considera como una posible estrategia alternativa útil para la síntesis de energía (Norgren et al., 2020).

1.12.5.3. Composición nutricional del aceite de coco.

El aceite de coco es una grasa vegetal que se obtiene a partir del coco fresco o de la leche de coco (Yeap et al., 2015). Es un aceite seguro para el uso humano (Jer-Ng et al., 2021) y su perfil lipídico está compuesto por un 85,2% de AGS (Moreiras et al., 2013) siendo la mayoría TCM (6-12 átomos de carbono), a diferencia de otras grasas que son ricas en TCL (mínimo 14 átomos de carbono) (Traul et al., 2000). Entre los AGS destacan el ácido láurico, mirístico y palmítico (Lockyer y Stanner, 2016).

Los TCM del aceite de coco pueden llegar a representar hasta un 60-70% de la grasa total (Khaw et al., 2018; Zhuang et al., 2019) y la mayoría de evidencias indican que este aceite es rico en los TCM ácido caproico, caprílico, cáprico y láurico (Ghani et al., 2018). Esta grasa también presenta TCL de carácter insaturado, como el ácido linoleico y linolénico (Fernando et al., 2015). En la tabla 8 se presenta la composición nutricional del perfil lipídico de este aceite.

Tabla 8

Composición nutricional del perfil lipídico del aceite de coco

Ácido graso	% Total de grasa	Tipo de ácido graso	TCM/TCL
Caproico (6:0)	0,6	Saturado	TCM
Caprílico (8:0)	0,8	Saturado	TCM
Cáprico (10:0)	6,4	Saturado	TCM
Láurico (12:0)	48,5	Saturado	TCM
Mirístico (14:0)	17,6	Saturado	TCL
Palmítico (16:0)	8,4	Saturado	TCL
Esteárico (18:0)	2,5	Saturado	TCL
Linoleico (18:2)	6,5	Insaturado	TCL
Linolénico (18:3)	1,5	Insaturado	TCL

Nota. TCM: Triglicérido de cadena media; TCL: Triglicérido de cadena larga. Fuente: Adaptado de Fernando et al. (2015).

1.12.5.4. Ventajas y desventajas del consumo de aceite de coco.

a) Influencia sobre la salud cardiovascular.

El característico perfil lipídico del aceite de coco (rico en AGS) ha sido objeto de estudio en diferentes investigaciones porque, tradicionalmente, una dieta rica en este tipo de grasa se ha asociado con un aumento de las concentraciones sanguíneas de LDL-c y una disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) que a su vez, han sido consideradas como un factor de riesgo cardiovascular que incrementa las probabilidades de enfermedades cardíacas (Eyres et al., 2016). Por este motivo, son diferentes los estudios que han analizado el efecto del consumo de aceite de coco sobre el perfil lipídico y sobre un posible aumento o disminución del riesgo cardiovascular, obteniéndose resultados dispares.

Por un lado, se dispone de evidencias que justifican que el aceite de coco presenta un potencial efecto cardioprotector (Babu et al., 2014). Un estudio comparativo analizó los cambios producidos en el perfil lipídico sanguíneo de 96 sujetos sanos que fueron distribuidos en 3 grupos de intervención suplementados con diferentes tipos de grasa:

aceite de coco, mantequilla o aceite de oliva virgen extra. Tras 4 semanas, se determinó que las concentraciones de LDL-c se incrementaron de forma significativa en el grupo que recibió mantequilla, en comparación a los otros dos grupos. El aceite de coco aumentó de forma significativa las concentraciones séricas de HDL-c en comparación a los otros dos tipos de grasa, pudiendo ser un factor de prevención cardiovascular (Khaw et al., 2018).

Sobre este aspecto, un estudio realizado en pacientes con enfermedad coronaria estable determinó que la suplementación con aceite de coco durante un periodo de 2 años no produjo cambios en el perfil lipídico de los sujetos y tampoco incrementó su riesgo cardiovascular (Vijayakumar et al., 2016).

Por otro lado, diferentes investigaciones han mostrado que el consumo de aceite de coco incrementa de forma significativa los niveles de LDL-c, pudiéndose asociar este fenómeno con efectos negativos sobre la salud cardiovascular (Sankararaman y Sferra, 2018).

Una revisión sistemática determinó que el consumo de aceite de coco provocó un incremento significativo de los niveles de colesterol total, LDL-c y HDL-c, en comparación al aceite de maíz, palma y soja (Jayawardena et al., 2020). Resultados similares se obtuvieron en otras dos revisiones sistemáticas llevadas a cabo por Neelakantan et al. (2020) y Teng et al. (2020), las cuales concluyeron que el aceite de coco provocó un aumento significativo de los niveles de LDL-c y también de HLD-c, respectivamente.

La mayoría de evidencias actuales muestran hallazgos que indican asociación entre el consumo de este aceite y la elevación de HDL-c, pese a que no se ha determinado con exactitud si el aumento de este marcador es un mecanismo beneficioso para la salud cardiovascular (Sacks y Jensen, 2018). Por eso, son necesarios más estudios para poder establecer una conclusión más firme respecto a los efectos clínicos a largo plazo (Santos et al., 2019) y para determinar el efecto de las distintas grasas dietéticas sobre el perfil lipídico sanguíneo, ya que parece ser que esto queda sujeto a otros factores como el método de procesamiento del producto o el patrón dietético habitual del sujeto (Khaw et al., 2018).

b) Propiedades antioxidantes.

El aceite de coco presenta propiedades antioxidantes debido a su contenido en compuestos dietéticos bioactivos (Arunima y Rajamohan, 2013; Marina et al., 2009), como los ácidos fenólicos (Illam et al., 2017), polifenoles (Alves et al., 2015) y vitamina E (Liau et al., 2011). En concreto, el aceite de coco virgen presenta ácido cafeico, ácido cumárico, ácido ferúlico, ácido gálico y quercetina (Deen et al., 2021). Schawartz et al. (2008) indicaron que el aceite de coco virgen contiene una cantidad de tocoferoles equivalente a 0,32 mg/100g. Su contenido en esteroles es de 114mg/100g, el de beta-sitosterol es de 45mg/100g (Schwartz et al., 2008) y el contenido total de compuestos fenólicos del aceite de coco virgen oscila entre los 7,78 – 29,18mg de ácido gálico por cada 100g de producto (Dauqan et al., 2011).

A pesar de que la cantidad de sustancias bioactivas del aceite de coco es inferior en comparación a otros aceites (como el AOVE) (Rele y Mohile, 2003), los compuestos citados anteriormente presentan potencial antioxidante y han sido propuestos como estrategias terapéuticas útiles para combatir el EO y promover la salud neuronal (Arunima y Rajamohan, 2013).

c) Capacidad de síntesis de cuerpos cetónicos.

De todas las fuentes alimentarias el aceite de coco es la que presenta una mayor cantidad de TCM en su composición, los cuales se caracterizan por una alta tasa de oxidación (Dinicolantonio y O'Keefe, 2017) y han sido considerados como la mejor alternativa para la producción de cuerpos cetónicos (McCarty y Dinicolantonio, 2016) y, como una estrategia útil para atenuar la deficiencia energética secundaria a la disfunción mitocondrial característica de la ELA (Gano et al., 2014; Jensen et al., 2020).

En base a los hallazgos expuestos, el aceite de coco se contempla como un compuesto relevante en el área de las enfermedades neurodegenerativas debido a su acción sobre mecanismos patogénicos identificados en el desarrollo de estas patologías, como son la disfunción mitocondrial y el EO (Atlante et al., 2020).

En consecuencia, son diferentes los estudios que han analizado el efecto de la suplementación nutricional con aceite de coco en este grupo de enfermedades, obteniéndose diferentes evidencias científicas al respecto.

1.12.5.5. Evidencias científicas del aceite de coco en las enfermedades neurodegenerativas.

Un estudio piloto realizado en neuronas corticales por parte de Nafar y Mearow (2014), determinó que el tratamiento con aceite de coco permitió la supervivencia de las neuronas y atenuó la alteración mitocondrial. Posteriormente, en un estudio *in vitro* llevado a cabo por Nafar et al. (2017), el aceite de coco protegió las neuronas corticales frente a la toxicidad mediante una mejora de la señalización de las vías de supervivencia celular y disminución de producción de ROS. En ratas alimentadas con una dieta suplementada con aceite de coco, la investigación realizada por Mirzaei et al. (2018) determinó un efecto neuroprotector secundario a la disminución de la toxicidad cerebral y el estudio de Rahim et al. (2017) identificó una reduccción de compuestos oxidativos que fue consecuencia de un incremento en las defensas antioxidantes.

En el caso de la Enfermedad de Alzheimer el aceite de coco se ha considerado como una estrategia potencialmente útil para su prevención y tratamiento. Por ejemplo, Alghamadi (2018) determinó, en un modelo de ratón de esta patología, un incremento en los niveles de defensas antioxidantes como el GSH, tras la ingesta de este aceite. En humanos, un estudio piloto cuyo objetivo fue determinar cambios en la capacidad cognitiva de 44 pacientes con Enfermedad de Alzheimer, concluyó que el seguimiento de una DM suplementada con 40ml de aceite de coco durante 21 días mejoró significativamente la función cognitiva, la capacidad de orientación, memoria y construcción del lenguaje, unas funciones que sufren deterioro durante el transcurso de la patología (De la Rubia Ortí et al., 2017; 2018).

Respecto a la Enfermedad de Parkinson, en modelos animales la administración de aceite de coco (1,42ml/kg/día) durante 30 días provocó mejoras a nivel neuroquímico en las neuronas (Shehata et al., 2020) y la administración de ácido láurico (1ml/kg de peso corporal durante 35 días) procedente de este aceite, mostró acción neuroprotectora mediante la disminución de EO y citoquinas proinflamatorias, contribuyendo a una disminución de los procesos oxidativos y neuroinflamatorios (Zaidi et al., 2020).

En relación a la Esclerosis Múltiple, el aceite de coco también ha sido propuesto como una alternativa útil en el tratamiento de la enfermedad. En un estudio en humanos que fueron suplementados nutricionalmente con 60ml de aceite de coco y con un compuesto antioxidante (epigalocatequina galato), se determinó una mejora de la capacidad funcional (Platero et al., 2020) y una disminución del riesgo cardiovascular (Benlloch et al., 2020), pudiéndose asociar parte de estos resultados al efecto provocado por la síntesis de cuerpos cetónicos.

Por último, en la ELA son pocos los estudios que hayan empleado aceite de coco. En modelos animales de la enfermedad (ratón SOD1G93A) se ha determinado que la suplementación nutricional con ácido caprílico (TCM propio del aceite de coco) contribuyó a disminuir la debilidad progresiva, protegió frente a la pérdida de motoneuronas y mejoró el aporte energético mediante la restauración del metabolismo mitocondrial a través de la síntesis de cuerpos cetónicos (Zhao et al., 2012; Zhao et al., 2006). En este mismo modelo de estudio, Weerasekera et al. (2018) identificaron que la suplementación con aceite de coco (4ml por cada 15-20g de pienso) retrasó la aparición de síntomas, mejoró el rendimiento motor y prolongó la tasa de supervivencia.

Teniendo en cuenta estos hallazgos, el aceite de coco podría ser una estrategia terapéutica útil en los pacientes afectados de ELA gracias a su acción sobre determinados mecanismos patogénicos característicos de la citada patología, como son: el EO y la disfunción energética mitocondrial (Kuraszkiewicz et al., 2020).

2. JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

El interés científico sobre la ELA se encuentra en continuo aumento (Kiernan et al., 2011) y en los últimos 20 años los investigadores clínicos han incrementado las investigaciones sobre la misma, convirtiéndola en un área activa de estudio en el ámbito de las enfermedades neurodegenerativas (Salameh et al., 2015).

Las evidencias han aportado un claro conocimiento sobre la gran problemática que rodea a la citada enfermedad, con especial mención al alto impacto económico que produce sobre el sistema sanitario y las consecuencias negativas que genera sobre la salud del paciente, manifestadas a través de un alto grado de dependencia y discapacidad (Jenkinson et al., 2000; Tramonti et al., 2012).

Además, son diversos los estudios que han previsto un incremento significativo en su prevalencia e incidencia, lo que deriva en un aumento de la preocupación sobre el abordaje clínico de la enfermedad y la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas que actúen sobre los mecanismos patogénicos identificados (Bendotti et al., 2020; Goyal et al., 2020).

A esta situación compleja cabe añadir que la ELA puede acompañarse de determinadas comorbilidades clínicas que pueden complicar sustancialmente el enfoque terapéutico, el pronóstico o agravar la progresión. Algunas de ellas son: dislipidemia, hipertensión arterial o diabetes mellitus (Körner, Kollewe, et al., 2013).

Se debe tener presente que esta patología se caracteriza por una gran heterogeneidad, una particularidad que realza la necesidad y acentúa la relevancia de la puesta en marcha de nuevas investigaciones que logren avances en el conocimiento sobre la planificación de cuidados, abordaje de la enfermedad, búsqueda de un tratamiento definitivo y promoción de programas de prevención y mejora de la calidad de vida de los pacientes (Bastos et al., 2011; Beghi et al., 2007).

Teniendo en cuenta la amplia repercusión clínica de la enfermedad es imprescindible el establecimiento de un tratamiento individualizado y llevado a cabo por un equipo multidisciplinar, con el objetivo de prolongar la calidad de vida el mayor tiempo posible y aumentar la supervivencia (Hogden et al., 2017).

Bajo estas premisas se presenta un estudio piloto en humanos que forma parte de un proyecto de investigación en el que han participado dos instituciones: Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir (UCV) y Universidad de Valencia (UV). Este proyecto ha contado con la participación de un equipo multidisciplinar que ha integrado distintos conocimientos para contribuir a un entendimiento más profundo de la enfermedad que permita afianzar las bases de los posibles ensayos clínicos futuros y la búsqueda de nuevos tratamientos relacionados con los mecanismos patogénicos involucrados, con especial atención al EO y la disfunción mitocondrial.

El pilar fundamental sobre el cual se asienta el objetivo común de esta investigación ha sido la promoción de una atención y seguimiento individualizado de los sujetos afectados con la finalidad de mejorar su calidad de vida. Puesto que se han integrado diferentes estrategias terapéuticas, el presente estudio ha tratado de reportar un beneficio a la sociedad y se considera como una oportunidad para reivindicar la importancia de promocionar la investigación sobre la ELA.

El presente estudio piloto ha tenido en cuenta que las investigaciones epidemiológicas han evidenciado que las características de la ingesta nutricional habitual y el estado de la composición corporal son dos factores que condicionan sustancialmente el pronóstico y progresión de la enfermedad (Leussink, 2019; Park et al., 2015). Debido a ello, cobra importancia la prescripción de una intervención nutricional individualizada que, mediante un plan de alimentación adaptado, garantice un balance energético óptimo y un adecuado aporte de nutrientes (D'Amico, Factor-Litvak, et al., 2013; Hemerková y Vališ, 2021).

Es por eso que en este enfoque multidisciplinar se debe matizar la relevancia de un Dietista-Nutricionista, un profesional sanitario especializado en el diseño de un plan de alimentación saludable que garantice un óptimo aporte energético y nutricional acorde a las necesidades individualizadas de cada paciente (Muscaritoli et al., 2012). La finalidad es minimizar el impacto negativo que la enfermedad produce sobre el estado nutricional y adaptar la alimentación en casos de complicaciones que limiten la normal ingesta de alimentos sólidos y/o líquidos (Genton et al., 2011).

Se ha constatado que existe una estrecha relación entre la ingesta nutricional y la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas (Kim et al., 2020). Al respecto, en esta investigación se ha realizado un estudio consistente en un análisis descriptivo de la ingesta nutricional media habitual de la muestra total del estudio antes de la intervención. Su objetivo ha sido contribuir a la identificación de posibles carencias o excesos nutricionales, prestando especial atención a aquellos nutrientes característicos por su acción sobre el funcionamiento fisiológico y neurológico del SN o involucrados en procesos como el EO o la inflamación.

Las alteraciones fisiopatológicas de la ELA producen impacto negativo sobre el estado nutricional y pueden alterar la composición corporal del paciente, incrementando el riesgo de hipermetabolismo y de pérdida de masa muscular que, a su vez, condiciona mayor probabilidad de desarrollar malnutrición. Esto es relevante porque la pérdida de peso y de masa muscular puede estar asociada a carencias nutricionales, razón que justifica la importancia de la prescripción de un plan de alimentación adecuado (Limousin et al., 2010; Piquet, 2006).

Por todo lo expuesto anteriormente, en este estudio piloto se ha llevado a cabo un análisis del efecto de un tratamiento nutricional basado en DM suplementada con antioxidantes (NR y PTER) y/o aceite de coco, sobre las variables antropométricas de pacientes afectados de ELA.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS / HYPOTHESIS AND OBJECTIVES

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. Hipótesis.

A partir de la revisión bibliográfica efectuada se han planteado las siguientes hipótesis (H):

H.1. El análisis de la ingesta nutricional permitirá identificar carencias o excesos nutricionales y diseñar un plan de alimentación basado en Dieta Mediterránea suplementada con los antioxidantes NR y PTER y/o con aceite de coco, en pacientes afectados de ELA.

H.2. El tratamiento nutricional basado en Dieta Mediterránea suplementada con los antioxidantes NR y PTER y/o con aceite de coco, producirá una mejora de las variables antropométricas (reducción del porcentaje de masa grasa, pliegues cutáneos, perímetro de brazo relajado, cintura y cadera; disminución del Índice Cintura-Cadera y Ratio Cintura-Talla; aumento del porcentaje de masa muscular y perímetro del brazo contraído) en los pacientes de los grupos experimentales, hecho que no sucederá en el grupo control.

3.2. Objetivos generales y específicos.

El **primer objetivo general** (OG) del estudio es:

OG.1. Identificar carencias o excesos nutricionales y analizar la adecuación nutricional de la ingesta media de pacientes afectados de ELA.

Sus **objetivos específicos** (OE) son:

OE.1.1. Describir la ingesta nutricional de macronutrientes y micronutrientes en pacientes afectados de ELA.

OE.1.2. Comparar la ingesta nutricional de pacientes afectados de ELA con las Ingestas Dietéticas de Referencia.

El **segundo objetivo general** es:

OG.2. Diseñar un plan de alimentación saludable basado en Dieta Mediterránea, que garantice un aporte óptimo de energía y nutrientes en el paciente afectado de ELA.

Su **objetivo específico** es:

OE.2.1. Adaptar el plan de alimentación a las necesidades individuales y alteraciones fisiopatológicas características del paciente afectado de ELA.

El **tercer objetivo general** es:

OG.3. Evaluar el efecto de la Dieta Mediterránea suplementada con los antioxidantes NR y PTER y/o con aceite de coco en las variables antropométricas de pacientes afectados de ELA.

Su **objetivo específico** es:

OE.3.1. Analizar los cambios en la composición corporal de pacientes afectados de ELA mediante la valoración de variables antropométricas, como: peso, porcentaje de masa grasa, porcentaje de masa muscular, pliegues cutáneos, perímetros corporales, Índice de Masa Corporal, Ratio Cintura-Talla e Índice Cintura-Cadera.

3. HYPOTHESIS AND OBJECTIVES

3.1. Hypothesis.

Based on the bibliographical review, the following hypothesis (H) have been put forward:

H.1. The analysis of nutritional intake will make it possible to identify, in patients affected by ALS, nutritional deficiencies or excesses and to design a diet plan based on the Mediterranean Diet supplemented with the antioxidants NR and PTER and/or coconut oil.

H.2. Nutritional treatment based on the Mediterranean diet supplemented with the antioxidants NR and PTER and/or coconut oil, will improve the anthropometric variables (reduction in body fat percentage, skin folds, relaxed arm circumference, waist and hip; decrease in the Waist-to-Hip Ratio and Waist-to-Height Ratio; increase in the muscle mass percentage and contracted arm circumference) of the experimental group patients, but not that of the control group.

3.2. General and specific objectives.

The **first general objective (GO)** of the study is:

GO.1. To identify nutritional deficiencies or excesses and to analyse the nutritional adequacy of the nutritional average intake of ALS patients.

Its **specific objectives (SO)** are:

SO.1.1. To describe the nutritional intake of macronutrients and micronutrients in ALS patients.

SO.1.2. To compare the nutritional intake of ALS patients with the Dietary Reference Intakes.

The **second general objective** is:

GO.2. To design a healthy eating plan based on Mediterranean Diet, which guarantees an optimal supply of energy and nutrients in patients with ALS.

Its **specific objective** is:

SO.2.1. To adapt the dietary plan to the individual needs and pathophysiological alterations of the ALS patient.

The **third general objective** is:

GO.3. To evaluate the effect of the Mediterranean Diet supplemented with the antioxidants NR and PTER and/or coconut oil on the anthropometric variables of ALS patients.

Its **specific objective** is:

SO.3.1. To analyse changes in body composition in ALS patients by assessing anthropometric variables, such as: weight, body fat percentage, muscle mass percentage, skin folds, body perimeters, Body Mass Index, Waist-to-Hip Ratio and Waist-to-Height Ratio.

4. MATERIAL Y MÉTODO

4. MATERIAL Y MÉTODO

En este apartado se explican todas las características relacionadas con el estudio piloto realizado en la presente investigación. Primero se detalla la contextualización y diseño del estudio, así como los aspectos éticos y fuentes de financiación. A continuación, se describe el cálculo del tamaño muestral, el proceso de identificación y reclutamiento de la muestra de estudio y su distribución en diferentes grupos experimentales. Posteriormente se presentan todos los procedimientos e intervenciones aplicadas, puntualizando el material e instrumental empleado en cada una de ellas. También se incluye una descripción que refleja el diseño del plan de alimentación llevado a cabo y de la suplementación nutricional administrada. Finalmente se expone el análisis estadístico realizado para el procesamiento y la obtención de resultados.

4.1. Contextualización y diseño del estudio.

El presente estudio piloto formó parte del proyecto de investigación *Impacto de la intervención nutricional con ácidos grasos y antioxidantes en la Esclerosis Lateral Amiotrófica.* Este estudio se basó en el trabajo colaborativo de personal docente e investigador procedente de dos instituciones: UCV y UV. Contó con la participación de personal sanitario especializado en diversas áreas consideradas especialmente relevantes en el tratamiento del paciente afectado de ELA.

Los investigadores colaboradores configuraron un equipo multidisciplinar que permitió el diseño de un modelo de asistencia integral para los participantes. Las áreas de especialización contempladas en este estudio fueron las siguientes: neurología, fisioterapia, nutrición y dietética y psicología.

En la tabla 9 se detallan las funciones de cada área, así como los principales procedimientos aplicados y materiales que fueron empleados durante la investigación.

Tabla 9

Función, procedimiento y material empleados por el equipo multidisciplinar

Área	Función	Procedimiento	Material
Neurología	-Evaluación neurológica y funcional	-ALSFRS-R -Electromiografía de superficie -Seguimiento periódico individualizado	-Dispositivo de medición BTS Free EMG 300, BTS S.P.A., (Milan, Italia)
Fisioterapia	-Evaluación función motora, pulmonar y fuerza muscular	-Espirometría forzada -MRC -Seguimiento periódico individualizado	-Espirómetro táctil Datospir (Sibelmed, Barcelona, España)
Nutrición y dietética	-Evaluación ingesta nutricional -Valoración composición corporal -Elaboración planes de alimentación -Seguimiento y control	-Anamnesis clínica y dietético-nutricional -Valoración antropométrica mediante método de ISAK -Diseño plan de alimentación -Seguimiento periódico individualizado	-Cuestionario anamnesis clínica y dietético-nutricional -CFCA -Ficha diario dietético -Ficha evaluación antropométrica -Material antropométrico -*Software* Nutrición y Salud® versión 2.0 -Cuestionario seguimiento y evolución
Psicología	-Evaluación función cognitivo y conductual -Valoración capacidad funcional	-ALSAQ-40 -FAQ -Inventario de depresión de Beck -Índice de Barthel -SDMT -Seguimiento periódico individualizado	-Test ALSAQ-40 -Test FAQ -Test depresión de Beck -Test Índice de Barthel -Test SDMT -Cuestionario seguimiento y evolución

Nota. ALSAQ-40: Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire; ALSFRS-R: *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rate Scale*; CFCA: Cuestionario de Frecuencia de Consumo Alimentario; EMG: Electromiografía; FAQ: Functional Activities Questionnaire; ISAK: Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría; MRC: Medical Research Council Grading Scale; SMDT: Symbol Digit Modalities Test.

Se procedió a la puesta en marcha de un estudio piloto en humanos, prospectivo, mixto, aleatorizado, analítico y experimental mediante un ensayo clínico. En la presente tesis doctoral, se describen los resultados concernientes a una evaluación previa a la instauración de la intervención (pre-test) y una evaluación tras 4 meses de aplicación de la intervención (post-test).

4.2. Aspectos éticos y financiación del estudio.

Este proyecto de investigación fue aprobado por *University of Valencia Institutional Review Board on Human Studies* y todos los procedimientos relacionados con los participantes fueron aprobados por el Comité Ético de la Universidad de Valencia con número de referencia H1479983999044. Este estudio fue registrado en ClinicalTrials.gov con número NCT03489200. Todas las intervenciones realizadas siguieron las directrices establecidas por la Declaración de Helsinki.

En todo momento se procedió a la comunicación de la información necesaria para que los participantes tuviesen conocimiento sobre el propósito del estudio y de las intervenciones a aplicar. Se proporcionó un documento de consentimiento informado voluntario a cada participante. Los investigadores colaboradores firmaron un documento de compromiso de confidencialidad.

La investigación fue financiada por la UCV con [beca 2017-216-001] y por la UV con [beca OTR2017-18255INVES]. Los compuestos antioxidantes (NR y PTER) probados en el estudio fueron proporcionados por Elysium Health, Inc., Nueva York (Estados Unidos). El suministro de aceite de coco fue facilitado a través de un convenio de colaboración entre la UCV y la Fundación José Navarro, Fomento Alimentación Inteligente, Valencia (España).

4.3. Muestra del estudio.

En los próximos apartados se explican los procedimientos relacionados con la muestra del estudio. Se presenta una descripción del cálculo del tamaño muestral junto con los pasos seguidos para la identificación y reclutamiento de la muestra del estudio y una explicación de los procedimientos aplicados para la distribución de la muestra en diferentes grupos de estudio.

4.3.1. Tamaño muestral.

Con anterioridad a la selección de la muestra se determinó el tamaño muestral. En la realización de este cálculo se tuvo en cuenta que se podrían encontrar dificultades durante el proceso de reclutamiento de participantes y, por tanto, en el establecimiento de un tamaño de muestra grande.

En primer lugar, se contempló que la ELA es una enfermedad heterogénea y compleja que puede condicionar una situación de infradiagnóstico (Turner, Hardiman, et al., 2013). En segundo lugar, cabe resaltar que para la identificación y reclutamiento de la muestra se contactó con pacientes residentes en diferentes comunidades autónomas de España. Este aspecto sí que amplió las posibilidades de reclutar un mayor número de muestra, pero se debe tener en cuenta que los procedimientos e intervenciones aplicados en el presente estudio se realizaron de forma presencial en la ciudad de Valencia. En consecuencia, no todos los participantes potenciales reunían unas condiciones favorables para asumir el coste de desplazamiento desde su lugar de residencia hasta Valencia.

Además, esta enfermedad produce un gran impacto negativo sobre el estado psicológico y emocional de pacientes y familiares (Baumann et al., 2019). En relación, no todos los participantes potenciales presentaban un grado de motivación suficiente que les permitiese generar la adherencia necesaria para una correcta continuidad del estudio. Ante estos condicionantes, se calculó el tamaño muestral considerando la posibilidad de que el tamaño fuese limitado.

Para el cálculo del tamaño muestral se empleó el paquete pwr (Champely, 2018) incluido en el entorno de programación R (R Core Team, 2020). El cálculo se realizó considerando una prueba de análisis de varianza (ANOVA) de un factor y grupos balanceados, con un tamaño de efecto grande (f de Cohen igual a 0,6), una potencia estadística igual a 0,8 y un nivel de significación de 0,05. Las variables de interés fueron el porcentaje de masa grasa y de masa muscular.

Bajo estas condiciones se estimó que 9 participantes por grupo proporcionarían un tamaño apropiado para determinar diferencias en las variables antropométricas entre las mediciones pre y post intervención. Por tanto, fue estimado un tamaño de muestra mínimo de n = 36 sujetos. La presente investigación cuenta con un tamaño muestral de n = 40. El número de participantes según el grupo de estudio oscila entre 9 y 11 sujetos.

4.3.2. Identificación y reclutamiento de la muestra de estudio.

Los directores del estudio contactaron con la Fundación Española para el Fomento de la Investigación de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (FUNDELA), con el objetivo de realizar una identificación y reclutamiento de los posibles participantes. FUNDELA es una organización no gubernamental independiente que fue fundada en el año 2002 y cuyos objetivos son: fomentar la investigación de la ELA en España, divulgar información sobre los avances en el conocimiento científico y establecer colaboración con diversas asociaciones de pacientes del territorio nacional (FUNDELA, 2021).

A través de dicha organización se realizó una convocatoria a las asociaciones de enfermos de ELA de España, haciéndoles llegar a sus afiliados información sobre los aspectos más relevantes del estudio: propósito, duración, procedimientos e intervenciones.

Se reclutaron 60 candidatos potenciales residentes en diferentes Comunidades Autónomas del país. Los candidatos que tras conocer esta información decidieron participar voluntariamente fueron puestos en contacto con los directores del estudio, quienes se encargaron de realizar una entrevista personal a cada participante potencial

para determinar el cumplimiento de los criterios de inclusión o para identificar la existencia de criterios de exclusión.

Los **criterios de inclusión** aplicados en el estudio fueron los siguientes:

- Que fuesen enfermos de ELA con mínimo 18 años de edad.
- Que presentasen diagnóstico probable o definitivo de ELA (familiar o esporádica) determinado por los Criterios de El Escorial.
- Que tuviesen un mínimo de 6 meses de evolución de la enfermedad.

Los **criterios de exclusión** aplicados en el estudio fueron los siguientes:

- Que fuesen mujeres embarazadas, en estado de lactancia o que no usasen un método anticonceptivo eficaz durante el estudio.
- Que presentasen traqueotomía.
- Que necesitasen ventilación invasiva o no invasiva con presión ventilatoria positiva.
- Que hubiesen sido intervenidos de gastrectomía.
- Que utilizasen gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) como vía de alimentación.
- Que presentasen evidencia de demencia.
- Que presentasen evidencia de abuso de alcohol y/o drogas.
- Que hubiesen tenido infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, disritmia cardiaca, síntomas de angina de pecho u otras complicaciones cardiacas similares.
- Que fuesen infectados de hepatitis B o C y/o Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).
- Que presentasen afectación renal con niveles de creatinina 2 veces superior a los marcadores de normalidad.

- Que fuesen pacientes hepáticos con marcadores bioquímicos (alanina transaminasa y aspartato transaminasa) 3 veces superior a los marcadores de normalidad.
- Que fuesen tratados médicamente con anticoagulantes o que presentasen desórdenes en la coagulación sanguínea.
- Que participasen en otras investigaciones con medicamentos o terapias en fase de experimentación.
- Que no dispusiesen de un seguro médico sanitario.

Finalmente, un total de 40 participantes (66,67% de los seleccionables), tanto hombres como mujeres, fueron inscritos en este estudio piloto.

4.3.3. Asignación de la muestra a los diferentes grupos de estudio.

Los 40 participantes seleccionados fueron distribuidos para configurar el grupo control y los 3 grupos experimentales que forman parte de este estudio piloto. Los directores del estudio fueron los encargados de realizar una aleatorización que se estratificó por edad, duración de síntomas y puntuación inicial obtenida en el test ALSFRS-R.

En la tabla 10 se presenta la distribución de los diferentes grupos de estudio, su tamaño y las intervenciones aplicadas en el área de nutrición y dietética.

Tabla 10

Descripción de las intervenciones del área nutrición y dietética

Grupo de estudio	Muestra (n)	Intervención área nutrición y dietética
GControl = Grupo control	10	-Anamnesis clínica y dietético-nutricional -Análisis ingesta nutricional -Valoración antropométrica (pre y post-test) -Sin seguimiento de plan de alimentación -Sin seguimiento de suplementación nutricional
GAx = Grupo antioxidantes	11	-Anamnesis clínica y dietético-nutricional -Análisis ingesta nutricional -Valoración antropométrica (pre y post-test) -Plan de alimentación mediterránea -Suplementación de antioxidantes
GCoco = Grupo aceite de coco	10	-Anamnesis clínica y dietético-nutricional -Análisis ingesta nutricional -Valoración antropométrica (pre y post-test) -Plan de alimentación mediterránea cetogénica -Suplementación de aceite de coco
GAx+coco = Grupo antioxidantes + aceite de coco	9	-Anamnesis clínica y dietético-nutricional -Análisis ingesta nutricional -Valoración antropométrica (pre y post-test) -Plan de alimentación mediterránea cetogénica -Suplementación de antioxidantes y aceite de coco

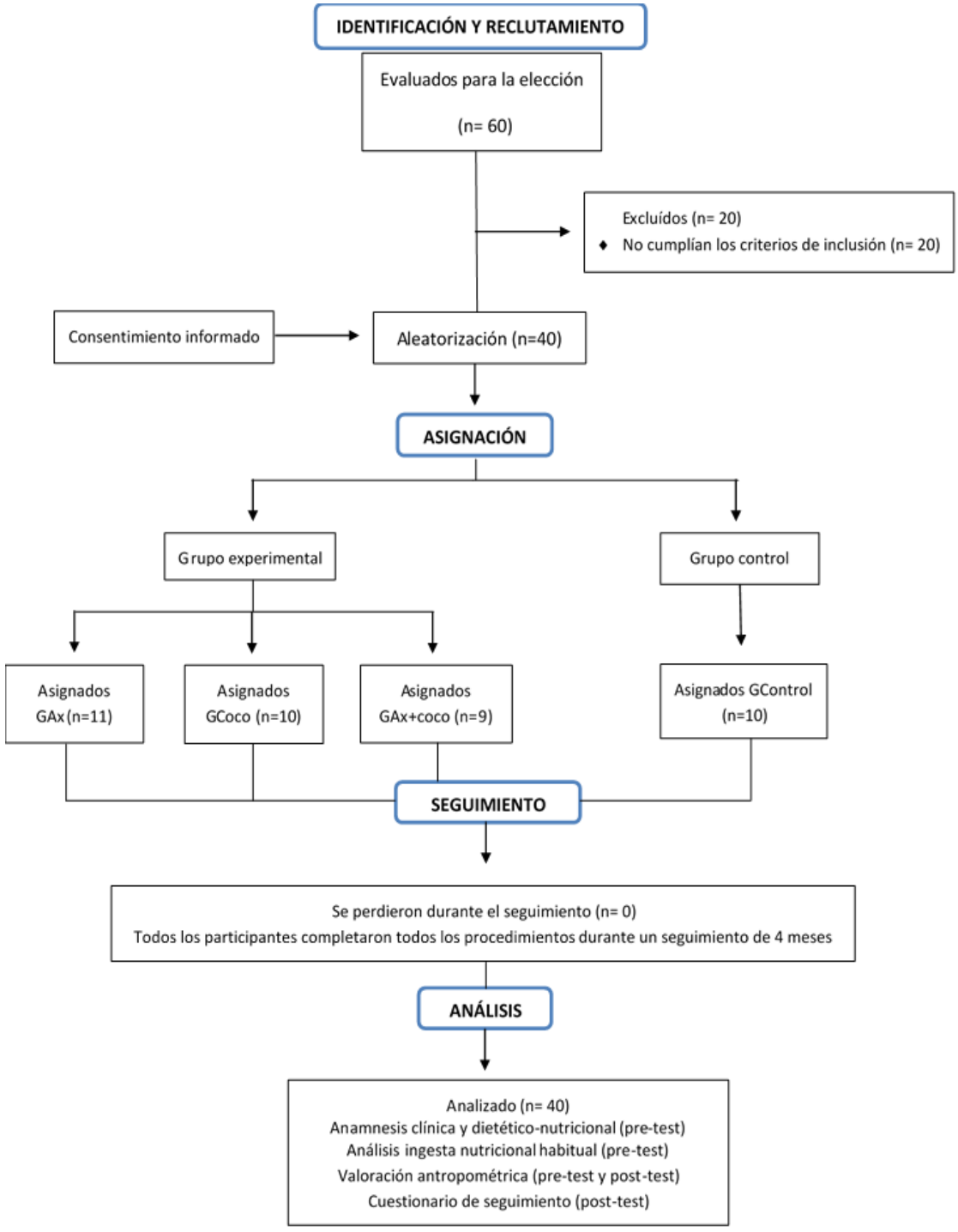
Nota. GAx=Grupo suplementado con antioxidantes; GAx+coco=Grupo suplementado con antioxidantes y aceite de coco; GCoco = Grupo suplementado con aceite de coco; GControl=Grupo Control.

Todos los grupos de estudio realizaron una anamnesis clínica y dietético-nutricional que permitió un análisis de su ingesta nutricional habitual antes de la intervención (pre-test), junto con una valoración antropométrica (pre-test y post-test). Cada grupo realizó un plan de alimentación junto con la suplementación nutricional oportuna, con excepción del GControl, el cual no recibió ninguna de las prescripciones anteriores y continuó con sus hábitos alimenticios habituales. Todos los participantes (n=40) finalizaron el estudio y realizaron las mediciones y valoraciones antes de la intervención (pre-test) y tras 4 meses (post-test).

Los pasos relacionados con el proceso de identificación, reclutamiento y asignación de la muestra de estudio quedan reflejados en la figura 7.

Figura 7

Diagrama de flujo Consort 2010 seguido en el estudio



Nota. Fuente: Adaptado de Cobos-Carbó y Augustovski (2011).

4.4. Consideraciones generales en los procedimientos aplicados.

La realización del estudio se llevo a cabo en instalaciones clínicas situadas en la ciudad de Valencia y adaptadas para la realización del estudio. Todos los procedimientos que fueron aplicados en este estudio piloto precisaron del establecimiento de un plan de acción para garantizar un orden correcto en la realización de las intervenciones de cada área de especialización, con la finalidad de garantizar el carácter multidisciplinar e integral del estudio.

Previamente a cada sesión, se consensuó con antelación un plan de acción en diferentes pasos. Dichas directrices se aplicaron tanto en la medición previa a la intervención (pre-test), como en la medición tras 4 meses de aplicación de la intervención (post-test). De esta manera, los investigadores disponían de antemano del orden y horario de aplicación de los procedimientos.

También, se comunicó a cada paciente la fecha de realización de cada sesión con suficiente antelación para facilitar la organización en su desplazamiento a Valencia. Esto posibilitó establecer una dinámica de trabajo que permitió una optimización en la aplicación de las intervenciones propias de cada área multidisciplinar.

4.5. Secuenciación de los procedimientos del área de nutrición y dietética.

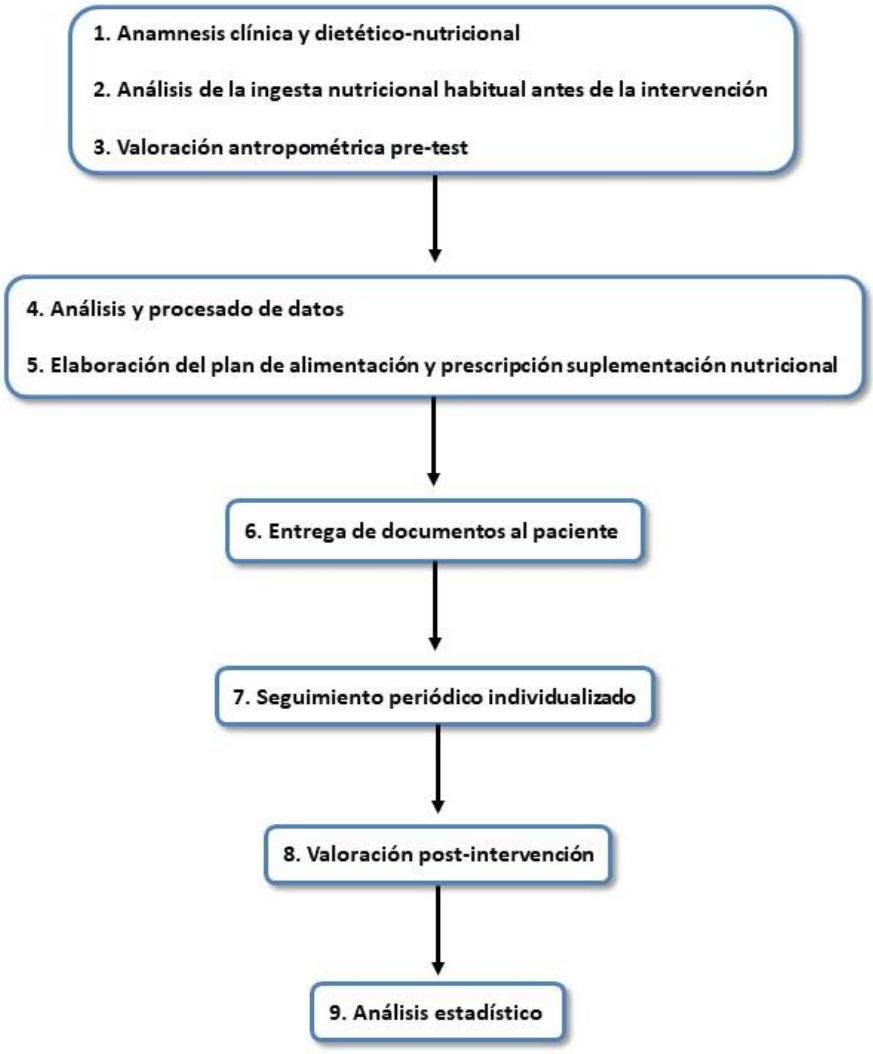
La figura 8 presenta la secuenciación de los procedimientos aplicados por el área de nutrición y dietética. En primer lugar, se llevó a cabo una valoración pre-test en la que se realizó una anamnesis clínica y dietético-nutricional que permitió obtener información sobre el contexto clínico y analizar la ingesta nutricional habitual de cada participante antes de la intervención. En segundo lugar, durante esta valoración pre-test, también se realizó una valoración antropométrica para determinar la composición corporal y el estado nutricional de cada sujeto.

Los datos obtenidos en estos procedimientos fueron analizados para emitir un informe sobre la composición corporal y estado nutricional. A continuación, se diseñó el plan de alimentación y se estableció la administración de la suplementación nutricional oportuna, teniendo en cuenta el grupo experimental. Posteriormente, se llevó a cabo la entrega de documentos a los participantes y se inició la intervención: seguimiento del plan de alimentación y suplementación nutricional, en los casos oportunos.

Durante este proceso, los participantes dispusieron de un seguimiento teléfonico semanal e individualizado. Finalmente, se realizó una valoración post-test (tras 4 meses del inicio de la intervención) en la que se aplicó un cuestionario de seguimiento y una nueva valoración antropométrica. Con todo ello se hizo el análisis estadístico de los datos.

Figura 8

Secuenciación de los procedimientos aplicados en el área de nutrición y dietética



4.5.1. Anamnesis clínica y dietético-nutricional.

El primer procedimiento realizado en la valoración pre-test consistió en una anamnesis clínica y dietético-nutricional, la cual fue aplicada en el GControl y en todos los grupos experimentales (GAx, GCoco y GAx+coco).

Se llevó a cabo una entrevista personal con cada participante para caracterizar su contexto clínico individual y obtener información sobre sus hábitos alimenticios, lo que permitió un posterior análisis de su ingesta nutricional habitual. Esta entrevista tuvo una duración aproximada de 40-60 minutos y el registro de los datos se realizó en una planilla previamente diseñada (anexo 1).

Durante el proceso se preservó la intimidad de los pacientes, así como la confidencialidad de los datos. En determinados casos y previa aceptación del participante, se solicitó la colaboración de un familiar para facilitar la obtención de información.

La anamnesis clínica posibilitó la obtención de variables sociodemográficas y clínicas, tales como: lugar de residencia, edad, tipo de ELA, inicio de los síntomas, fecha de diagnóstico, antecedentes personales, antecedentes familiares, comorbilidades clínicas asociadas, función gástrica e intestinal, presencia de alergias y/o intolerancias alimentarias, grado de tolerancia a alimentos sólidos y líquidos, alteraciones bioquímicas, entre otros.

En la anamnesis dietético-nutricional se emplearon cuestionarios y métodos validados para obtener información sobre los hábitos alimenticios, los cuales fueron:

a) Cuestionario de Frecuencia de Consumo Alimentario (CFCA).

Este cuestionario permitió la valoración general de la frecuencia de consumo de diferentes grupos de alimentos (Trinidad-Rodríguez et al., 2008). Se solicitó información sobre el número de veces a la semana o al mes que se consumían los alimentos indicados en el CFCA (anexo 2).

b) Registro o diario dietético.

Se realizó un registro o diario dietético de la ingesta de alimentos sólidos y líquidos durante 4 días, siendo uno de ellos perteneciente al fin de semana (sábado o domingo). Este periodo de tiempo se consideró adecuado para permitir la obtención de información suficiente sobre la ingesta nutricional habitual del participante y para minimizar el riesgo de sesgo asociado a la elección de solo un día a la semana (Ortega et al., 2015). Se preguntó por el número de ingestas realizadas al día y la cantidad de alimento consumido en cada ingesta. De esta manera, se obtuvo información sobre el tipo de comida, ingredientes y modo de preparación de los platos.

Para facilitar el registro los participantes dispusieron de información sobre el peso de cada porción y medidas caseras estandarizadas por *la Guía de la Alimentación Saludable* de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) (Dapcich et al., 2004). Por ejemplo: una taza, una porción, un vaso, una rebanada, un puñado o un plato. Se trató de obtener la máxima exactitud en cuanto al peso de la comida y volumen de la bebida.

4.5.2. Análisis de la ingesta nutricional habitual antes de la intervención.

A partir de la información obtenida mediante la anamnesis dietético-nutricional (CFCA y registro dietético), se realizó un análisis de la ingesta nutricional habitual antes de la intervención. Los datos fueron introducidos en el *software* Nutrición y Salud® versión 2.0 (Universidad de Granada, España), teniendo en cuenta el peso de las medidas caseras y raciones habituales de consumo (Carbajal y Sánchez-Muniz, 2003). Se obtuvo una caracterización de la ingesta nutricional habitual: promedio diario de energía, macronutrientes (proteínas, hidratos de carbono y lípidos), colesterol, fibra y micronutrientes (vitaminas y minerales).

Posteriormente, se evaluó si la ingesta de los pacientes era o no nutricionalmente adecuada. Para ello se tuvo en cuenta que, por el momento, no se dispone de Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) específicas para pacientes afectados de ELA.

La determinación de los requerimientos energéticos diarios se calculó de manera individualizada, haciendo uso de la ecuación de estimación de Harris-Benedict (Frankenfield et al., 1998) que contempló las siguientes variables: edad (años), peso corporal (kg), talla (m) y coeficiente de actividad física establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En el caso de la distribución porcentual de macronutrientes se hizo uso de los objetivos nutricionales para la población española pautados en el consenso de la SENC (Aranceta et al., 2011). Respecto a los micronutrientes (vitaminas y minerales) se hizo uso de las IDR para población española, establecidas por la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD) en el año 2010.

4.5.3. Valoración antropométrica.

En la valoración antropométrica se tuvieron en cuenta los protocolos y normativas del método antropométrico establecido por la Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría (ISAK) y aceptadas por el Grupo Español de Cineantropometría (GREC) (Stewart y Marfell-Jones, 2011). Previamente a las dos valoraciones (pre-test y post-test) todos los participantes fueron informados de las medidas corporales a realizar.

Las sesiones antropométricas fueron individuales y realizadas por el mismo antropometrista con formación y certificación ISAK, para evitar la variabilidad en la medición y obtener la máxima validez en los resultados. Se contó con el apoyo de un anotador que registró las mediciones en una planilla diseñada para tal fin (anexo 4).

Puntualmente, debido a los problemas de movilidad de algunos participantes, se solicitó previa aceptación, la colaboración de un familiar o de un investigador para facilitar el procedimiento. Para la toma de medidas antropométricas se tuvo presente las siguientes consideraciones (Esparza-Ros et al., 2019):

- Se realizaron en privado, en una estancia amplia, limpia, ordenada y con temperatura confortable.
- Se tuvo en cuenta que cada individuo presenta un área conocida como espacio personal que al ser invadida puede hacerle sentir incómodo.
- Se tuvo en cuenta que las medidas antropométricas pueden sufrir variaciones a lo largo del día. Siempre se realizaron por la mañana y se anotó el día y hora.
- Se solicitó a los pacientes descalzarse y vestir con ropa ligera que no dificultase la disposición corporal o los movimientos necesarios para realizar el estudio.
- Se solicitó evitar llevar accesorios de pelo, bisutería u otros utensilios (teléfono móvil, monedas, cinturón y cartera) que pudiesen entorpecer el proceso o disminuir la fiabilidad de los resultados.

4.5.3.1. Material e instrumental antropométrico.

Se empleó material validado y diseñado específicamente para realizar una valoración antropométrica teniendo en cuenta las directrices establecidas por Alvero-Cruz et al. (2009) y Esparza-Ros et al. (2019). Este material se representa en la figura 9.

- Báscula clínica portátil, modelo SECA con capacidad de 150-200kg y precisión de 100g.
- Báscula silla electrónica con apoyabrazos y apoyapies orientables, modelo SECA 954 con capacidad máxima de 300kg y precisión de 100g.
- Estadiómetro o tallímetro, modelo SECA 220 Hamburg, Germany con precisión de 0,1cm. Su aplicación se realiza mediante una fijación a una báscula de columna y bajando un listón móvil de mínimo 6cm de ancho.
- Lápiz dermográfico color blanco para la señalización de puntos anatómicos y referencias antropométricas.
- Plicómetro mecánico, modelo Holtain LTD Crymych UK, con precisión de 0,2 mm y rango de medición de 0 a 48 mm.

- Cinta antropométrica de acero flexible, modelo Lufkin W606ME. Inextensible, estrecha y con longitud mínima de 1,5m de largo. Con precisión de 0,2mm, espacio sin graduar (zona neutra) de mínimo 4cm antes de la línea del cero y calibrada en centímetros con graduación milimétrica y retracción automática.
- Paquímetro bicondylar para diámetros de huesos pequeños, modelo Holtain con precisión mínima de 1 mm, rango de medición de 0 a 140mm y ramas de mínimo 10cm de largo.
- Cajón antropométrico de 40cm de alto x 50cm de ancho x 30cm de profundidad, modelo Anthropobox. Útil para facilitar la medición de algunas variables. Uno de los lados con una sección recortada para que los pies del sujeto puedan introducirse debajo del cajón y con agarraderas en los lados para facilitar el levantamiento y reorientación del cajón.

Figura 9

Material e instrumental antropométrico utilizado en el estudio

Nota. Elaboración basada en imágenes de Esparza-Ros et al. (2019).

4.5.3.2. Medidas básicas.

Seguidamente se detallan las variables antropométricas básicas tomadas en el estudio.

a) Peso corporal.

El peso corporal es la suma de la masa grasa y magra expresada en kilogramos (Mataix Verdú, 2009). Se verificó que la báscula clínica estuviese bien calibrada y situada sobre suelo rígido y nivelado. El paciente permaneció de pie y descalzo en el centro de la báscula, con mirada al frente, miembros superiores reposando a ambos lados del cuerpo y con el peso distribuido equitativamente en ambos pies. En aquellos pacientes que presentaban movilidad reducida o que precisaban de silla de ruedas para su desplazamiento, se empleó una báscula tipo silla electrónica.

b) Talla.

La talla es la distancia perpendicular entre los planos transversales del punto del vértex y el inferior de los pies (Esparza-Ros et al., 2019). Requiere que el sujeto se coloque en posición de bipedestación con los pies unidos por los talones formando un ángulo de 45 grados. Los miembros superiores a ambos lados del cuerpo y tratando que el peso sea distribuido de forma equitativa en ambos pies.

Es necesario vigilar que los talones, nalgas y parte superior de la espalda entren en contacto con la guía vertical de medición del estadiómetro, el cual debe estar dispuesto sobre una superficie dura y plana. La cabeza debe situarse en el plano de Frankfort, una línea imaginaria que pasa por el borde inferior de la órbita ocular (orbitale®) y el punto más alto del conducto auditivo externo (tragión®), siempre de manera que queden dispuestos en el mismo plano y paralelos al suelo (Frasquet-Pons y Soriano del Castillo, 2006). Cuando están alineados, el vértex® es el punto más elevado del cráneo.

El antropometrista coloca las manos en la mandíbula del paciente y se solicita una inspiración profunda y mantener la respiración. El antropometrista aplica una tracción moderada hacia arriba en los procesos mastoideos.

El anotador desliza la parte superior del estadiómetro hasta tocar la cabeza del sujeto, comprimiendo el cabello. Tras fijar el listón móvil del estadiómetro, se le indica al sujeto que se retire y se procede a la lectura de la medida, expresándose en centímetros.

c) Altura talón-rodilla.

Esta medida solo fue realizada en aquellos sujetos que no pudiesen mantenerse en bipedestación y fuese imposible tomar medida de su talla. El sujeto se colocó en posición supina, sentado sobre el cajón antropométrico, descalzo y con la rodilla y talón formando un ángulo de 90 grados.

El extremo inicial de la cinta antropométrica se dispuso en el epicóndilo externo del fémur y se descendió la cinta de manera paralela a lo largo de la tibia hasta el borde inferior del pie (Guzmán-Hernández et al., 2005; Hernández y Herrera, 2010). En ese último punto se realizó la lectura en centímetros.

Se aplicaron las ecuaciones descritas y validadas por Chumlea para la obtención de la talla, teniendo en cuenta el sexo del paciente, su edad en años y la distancia talón-rodilla expresada en centímetros (Chumlea et al., 1998).

4.5.3.3. Pliegues cutáneos.

En la medición de todos los pliegues cutáneos se contemplaron las siguientes consideraciones pautadas por Esparza-Ros et al. (2019):

- Se comprobó previamente que el plicómetro estuviese limpio y bien calibrado, asegurándose que la aguja de medición estuviese en el cero.
- La medición de los pliegues cutáneos se realizó en el lado derecho del cuerpo.
- Se requirió de la localización previa de determinados puntos anatómicos, los cuales fueron marcados suavemente en la piel mediante un lápiz dermográfico.
- El pliegue cutáneo se tomó aplicando los dedos pulgar e índice de la mano izquierda en el lugar marcado, de manera perpendicular a la orientación del pliegue.

- Se tuvo en cuenta que el tejido adiposo presenta compresibilidad y se tuvo cuidado para no incorporar tejido muscular en la medición.
- La lectura y registro de cada medida se realizó dos segundos después de disponer el plicómetro.
- Las mediciones se repitieron mínimo 2 veces y se contempló la posibilidad de realizar una tercera medición en los casos que así lo requiriesen (cuando hubo una diferencia mayor al 5% entre las dos mediciones). Se respetó un intervalo de tiempo de mínimo 1 minuto entre la toma de una medida y otra.
- Las medidas fueron expresadas en milímetros.

Los pliegues analizados fueron:

a) Pliegue del tríceps.

El sujeto se dispone en posición relajada, de pie y con el brazo derecho reposando a un lado del cuerpo. La medida se realiza sobre el punto medio acromiale-radiale y en la cara posterior del brazo.

b) Pliegue subescapular.

El sujeto, en posición relajada, de pie y con brazos colgando a los lados. Este pliegue se toma a 2cm del punto más bajo del ángulo inferior de la escápula en dirección oblicua hacia abajo y hacia fuera, formando un ángulo de 45 grados con la horizontal.

c) Pliegue de la cresta ilíaca.

El antropometrista se sitúa al lado derecho del paciente y localiza el punto anatómico de medición (iliocristale), el cual se sitúa en la región superior de la cresta ilíaca y perpendicular a la proyección de la línea axilar. La línea del pliegue tomada casi horizontalmente en el punto iliocristale.

d) Pliegue abdominal.

Su medición requiere localizar un punto anatómico situado en el lado derecho y a 5cm del omphalion (punto medio del ombligo). El antropometrista toma el pliegue de manera vertical y paralela al eje longitudinal del cuerpo. Se ha de tener en cuenta que la musculatura de bajo del pliegue puede estar poco desarrollada, lo que puede suponer una subestimación del grosor del tejido subcutáneo.

4.5.3.4. Perímetros corporales.

Para su medición se hizo uso de la cinta antropométrica, expresando las medidas en centímetros. Los perímetros corporales evaluados fueron:

a) Perímetro del brazo relajado.

El antropometrista marca con un lápiz dermográfico dos puntos anatómicos: acromiale (punto en el borde superior de la parte más lateral del acromion) y radiale (punto en el borde proximal y lateral de la cabeza del radio). Se marca el punto medio entre los puntos anteriores. La cinta antropométrica se dispone cruzada sobre el punto medio acromiale-radiale, perpendicular al eje longitudinal del brazo.

b) Perímetro del brazo contraído.

El sujeto permanece de pie, con el brazo derecho flexionado en un ángulo de 90 grados y dispuesto de forma horizontal, con codo flexionado y antebrazo en supinación. Se dispone la cinta antropométrica en el punto medio acromial-radiale anteriormente marcado. Se solicita al paciente que realice una contracción del bíceps y que la mantenga.

c) Perímetro de la cintura.

Punto más estrecho situado entre el borde costal lateral inferior (10ª costilla) y la parte superior de la cresta ilíaca, siempre perpendicular al eje longitudinal del tronco. El sujeto permanece de pie, con abdomen relajado, pies juntos y brazos cruzados sobre el tórax.

La cinta antropométrica se coloca en la zona más estrecha del abdomen y se solicita al paciente que respire de forma normal. La medición se realiza al final de una espiración y con la musculatura abdominal relajada.

d) Perímetro de la cadera.

Es el perímetro de los glúteos a nivel de la prominencia máxima y perpendicular al eje longitudinal del tronco. El sujeto debe permanecer de pie, relajado, con los pies y rodillas juntas, los brazos cruzados suavemente sobre el tórax y la musculatura de los glúteos relajada.

4.5.3.5. Diámetros.

Para la medición de los diámetros óseos pequeños se hizo uso de un paquímetro y se consideraron los siguientes requisitos (Esparza-Ros et al., 2019):

- El paquímetro ha de reposar sobre la superficie dorsal de las manos, los pulgares sobre la parte interior de las ramas del utensilio y los dedos índices estirados sobre el exterior, de manera que los dedos medios queden libres para poder localizar los puntos anatómicos.
- Para realizar la medición se colocó la primera rama del paquímetro sobre el punto antropométrico. Posteriormente, se dispuso la segunda rama en el otro punto, se verificó ausencia de desplazamiento de sitio de medición y se realizó la lectura.
- Las mediciones fueron expresadas en centímetros.

Los diámetros analizados fueron:

a) Húmero.

Es la distancia lineal entre la parte más lateral del epicóndilo lateral y la parte más medial del epicóndilo medial del húmero. Requiere que el sujeto esté relajado, sentado sobre el cajón antropométrico, con el brazo derecho elevado, codo flexionado en ángulo de 90 grados y antebrazo en supinación. El antropometrista utiliza sus dedos medios para localizar los epicóndilos del húmero.

Una vez identificados, ajusta las ramas del paquímetro sobre los epicóndilos y mantiene una suave presión con los dedos hasta que se realiza la lectura.

b) Biestiloideo.

Es la distancia lineal entre la parte más lateral de la apófisis estiloides del radio y la parte más medial de la apófisis estiloides del cúbito. El sujeto debe sentarse sobre el cajón antropométrico y colocar su mano derecha en pronación (palma de la mano hacia abajo) sobre la rodilla derecha. El antropometrista se sitúa al frente del sujeto y mediante los dedos medios localiza los puntos anatómicos, coloca las ramas del paquímetro y efectúa la medida.

c) Fémur.

Se define como la distancia lineal entre la parte más lateral del cóndilo lateral y la más medial del cóndilo medial del fémur. El sujeto ha de mantenerse sentado sobre el cajón antropométrico, relajado, con las manos retiradas de las rodillas y éstas deben estar flexionadas formando un ángulo de 90 grados. El antropometrista palpa los puntos anatómicos del fémur y coloca las ramas del paquímetro, efectuando así la medida.

4.5.3.6. Índices antropométricos.

La realización de las medidas anteriores permitió la determinación de los siguientes índices antropométricos:

a) Índice de Masa Corporal (IMC).

También conocido como Índice de Quetelet, es uno de los indicadores más utilizados para clasificar el estado nutricional en diferentes categorías (peso insuficiente, normopeso, sobrepeso y obesidad). Se calcula a partir del peso corporal expresado en kilogramos y el cuadrado de la talla expresado en metros, aplicando la siguiente fórmula en ambos sexos (Quetelet, 1871):

$$IMC = Peso\ (kg) / Talla\ (m^2)$$

b) Índice Cintura-Cadera (ICC).

Indicador relacionado con el grado de adiposidad central o abdominal. Permite la identificación del patrón de distribución de tejido adiposo y conocer así el riesgo cardiovascular del sujeto. Resulta de dividir el perímetro de la cintura entre el perímetro de la cadera (ambos expresados en centímetros), tal como se presenta en la siguiente fórmula (Huxley et al., 2010):

ICC = perímetro de cintura (cm) / perímetro de cadera (cm)

c) Ratio Cintura-Talla (RCT).

Útil para determinar la presencia de acumulación de tejido adiposo en la zona abdominal. En ambos sexos, se dividió el perímetro de la cintura entre la talla (ambas expresadas en centímetros) (Browning et al., 2010):

RCT = perímetro de cintura (cm) / talla (cm)

4.5.3.7. Compartimentos corporales.

Los compartimentos corporales fueron calculados mediante fórmulas o ecuaciones establecidas. Este cálculo tuvo en cuenta el sexo de cada participante para la elección de la fórmula apropiada.

a) Peso graso.

El peso graso hace referencia a la cantidad de panículo adiposo expresado en kilogramos.

b) Peso muscular.

Se calculó mediante la fórmula de Matiegka (1921), que define al peso muscular como la diferencia entre el peso total y la suma del peso graso, óseo y residual, expresados en kilogramos.

c) Peso óseo.

Fue calculado a partir de la Ecuación de Rocha, teniendo en cuenta las variables antropométricas: talla, perímetro de la muñeca y diámetro del fémur, expresados en metros (Rocha, 1975).

d) Peso residual.

Corresponde al peso de las vísceras y líquidos corporales. Fue calculado mediante la relación propuesta por Würch (1973).

e) Porcentaje de masa grasa.

Se refiere específicamente a los depósitos de grasa expresados en porcentaje. Para su cálculo se hizo uso de la ecuación de Faulkner, teniendo en cuenta el sexo de cada paciente y el sumatorio de 4 pliegues cutáneos (tricipital, subescapular, supraespinal y abdominal) (Faulkner, 1968).

f) Porcentaje de masa muscular.

En ambos sexos, consiste en expresar en porcentaje el peso muscular respecto al peso corporal total.

En la tabla 11 se presenta una recopilación de las variables antropométricas analizadas en la valoración pre-test y post-test.

Tabla 11

Variables antropométricas del estudio

Variables antropométricas	
Medidas básicas	-Peso corporal -Talla -Altura talón-rodilla
Pliegues cutáneos	-Pliegue del tríceps -Pliegue subescapular -Pliegue de la cresta ilíaca -Pliegue supraespinal -Pliegue abdominal
Perímetros corporales	-Brazo relajado -Brazo contraído -Cintura -Cadera
Diámetros	-Húmero -Biestiloideo -Fémur
Índices antropométricos	-Índice de Masa Corporal -Índice Cintura-Cadera -Ratio Cintura-Talla
Compartimentos corporales	-Peso graso -Peso muscular -Peso óseo -Peso residual -Porcentaje de masa grasa -Porcentaje de masa muscular

Nota. Fuente: Adaptado de Esparza-Ros et al. (2019).

4.5.4. Diseño del plan de alimentación.

En el diseño de los planes de alimentación seguidos por los grupos experimentales (GAx, GCoco y GAx+coco) se hizo uso del *software* dietético-nutricional Nutrición y Salud versión 2.0 (Universidad de Granada, España) y de una guía de pesos de medidas caseras y raciones habituales de consumo (Carbajal y Sánchez-Muniz, 2003).

Se elaboró un plan de alimentación de 7 días y se obtuvo el valor nutricional medio semanal. La distribución porcentual de macronutrientes (hidratos de carbono, proteínas y lípidos) se ajustó a los objetivos nutricionales para población española pautados por la SENC (Aranceta et al., 2011). El aporte de micronutrientes (vitaminas y minerales) fue ajustado teniendo en cuenta las IDR pautadas por la FESNAD en el 2010.

Los planes de alimentación se diseñaron teniendo en cuenta las características básicas de la DM (Carbajal y Ortega, 2001; Pérez-Lamas et al., 2001; Sofi et al., 2008).

- Consistieron en una ingesta dividida en 5 comidas al día (desayuno, media mañana, comida, merienda y cena).
- Trataron de promocionar el consumo de alimentos saludables y evitar el aporte de productos ultraprocesados ricos en calorías con baja densidad nutricional, como: bebidas refrescantes, snacks, dulces, helados, gominolas, etc.
- La base de la alimentación fue: verduras, hortalizas, frutas, tubérculos, cereales, arroz, legumbres, lácteos (leche, yogur y queso), carne magra, pescado blanco, pescado azul, huevos y frutos secos.
- Incluyeron alimentos frescos y de temporada.
- Promocionaron el consumo de nutrientes con potencial antioxidante.
- Presentaron propiedades saciantes, debido al bajo consumo de hidratos de carbono simples con alto índice glucémico y un aporte de fibra adecuado.
- Se acompañaron de un bajo aporte de sal y de productos ricos en aditivos.
- Incluyeron como opción el consumo de especias y condimentos suaves: cebolla, ajo, pimentón, limón, hierbas aromáticas, azafrán, laurel, etc.
- Mantuvieron la palatabilidad de los platos para favorecer su seguimiento.

En determinadas ocasiones el plan de alimentación tuvo que adaptarse a las circunstancias personales para facilitar la adherencia al seguimiento. No obstante, se respetó el aporte calórico, la distribución porcentual de macronutrientes y las IDR de micronutrientes. Algunas de las adaptaciones realizadas fueron:

- Eliminación del consumo de alimentos en casos de alergias y/o intolerancias alimentarias.
- Adaptación de la consistencia de los platos en caso de problemas de masticación o ausencia de piezas dentales.
- Uso de texturas blandas tipo puré en casos de disfagia a sólidos.
- Eliminación de alimentos que producen residuo o que puedan favorecer el atragantamiento en casos de dificultades en la deglución.
- Recomendación del uso de espesantes neutros en caso de disfagia a líquidos.
- Eliminación de alimentos que causen aversión.
- Adaptación de las recetas culinarias para facilitar su realización por parte del paciente o de sus familiares.
- Incremento de alimentos ricos en fibra en casos de estreñimiento.

4.5.4.1. Plan de alimentación basado en el patrón de Dieta Mediterránea y suplementado con los antioxidantes Nicotinamida Ribósido y Pterostilbeno.

Llevado a cabo por el grupo experimental **GAx**. Consistió en un plan de alimentación basado en el patrón de DM (anexo 5) y suplementado con los antioxidantes NR y PTER. Aportó aproximadamente 2300 kcal distribuidas en 5 ingestas al día. En la tabla 12 se presenta el aporte nutricional medio de este plan de alimentación.

Tabla 12

Aporte nutricional medio del plan de alimentación basado en Dieta Mediterránea

	Nutriente	Aporte medio semanal	IDR
Macronutrientes	Energía (kcal)	2339	1875-3000
	Hidratos de carbono (%)	51	50-55
	Proteínas (%)	16	10-20
	Lípidos (%)	33	30-35
	Ácidos grasos monoinsaturados (%)	16,58	20
	Ácidos grasos poliinsaturados (%)	7,16	5
	Ácidos grasos saturados (%)	5,64	7-8
	Colesterol (mg)	209,19	300
	Fibra (g)	43,63	25-35

Nota. La distribución porcentual de macronutrientes (hidratos de carbono, proteínas y lípidos) está expresada respecto al volumen calórico total (VCT) del plan de alimentación. El aporte de macronutrientes, fibra y colesterol se ajustó a los objetivos nutricionales para población española estipulados en el Consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). Fuente: Elaboración realizada con *software* Nutrición y Salud® versión 2.0 (Universidad de Granada, España).

Suministró 35ml de **aceite de oliva virgen extra**, distribuidos del siguiente modo: 5ml en el desayuno o en el almuerzo, 15ml en la comida y 15ml en la cena. La composición nutricional de este aceite se presenta en la tabla 13.

Tabla 13

Composición nutricional del aceite de oliva virgen extra

Variable nutricional	100ml de producto	35ml de producto
Energía (kcal)	900	315
Lípidos (g)	100	35
Ácidos grasos monoinsaturados (g)	73,7	25,8
Ácidos grasos poliinsaturados (g)	8,4	8,4
Ácidos grasos saturados (g)	13,5	4,73
Vitamina E (mg)	12,4	4,34

Nota. Fuente: Datos obtenidos del *software* Nutrición y Salud® versión 2.0 (Universidad de Granada, España).

La suplementación nutricional de los **antioxidantes NR** y **PTER** fue aportada a partir del compuesto EH301, una combinación de 1-(beta-D-ribofuranosil) cloruro de nicotinamida y 3,5-dimetoxi-4'-hidroxi-trans-estilbeno. Se administró en formato cápsula y en una dosis de 15mg de NR y 2,5mg de PTER/kg peso corporal/día. Se aportó 1 cápsula del compuesto EH301 por cada 10 kilos de peso corporal del participante. El número total de cápsulas de EH301 se distribuyó en dos ingestas: la mitad por la mañana (media mañana) y la otra mitad por la tarde (merienda). Se tomó junto con agua. Este tipo de suplementación fue seguida por los grupos **GAx** y **GAx+coco.**

4.5.4.2. Plan de alimentación mediterránea cetogénica suplementada con aceite de coco o con aceite de coco y los antioxidantes Nicotinamida Ribósido y Pterostilbeno.

Fue realizado por los grupos experimentales **GCoco** y **GAx+coco**. Consistió en un plan de alimentación mediterránea cetogénica (anexo 6). Suministró 2300kcal repartidas en 5 ingestas al día. En la tabla 14 se puede observar el aporte nutricional medio de este plan de alimentación.

Tabla 14

Aporte nutricional medio del plan de alimentación mediterránea cetogénica

	Nutriente	**Aporte medio semanal**	**IDR**
Macronutrientes	Energía (kcal)	2342	1875-3000
	Hidratos de carbono (%)	40	50-55
	Proteínas (%)	20	10-20
	Lípidos (%)	40	30-35
	Ácidos grasos monoinsaturados (%)	7,10	20
	Ácidos grasos poliinsaturados (%)	5,26	5
	Ácidos grasos saturados (%)	23,21	7-8
	Colesterol (mg)	266,03	300
	Fibra (g)	38,59	25-35

Nota. La distribución porcentual de macronutrientes (hidratos de carbono, proteínas y lípidos) está expresada respecto al volumen calórico total (VCT) del plan de alimentación. El aporte de macronutrientes, fibra y colesterol se ajustó a los objetivos nutricionales para población española estipulados en el Consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). Fuente: Elaboración realizada con *software* Nutrición y Salud® versión 2.0 (Universidad de Granada, España).

Aportó un total de 60ml de **aceite de coco** repartidos del siguiente modo: 20ml en el desayuno, 20ml en la comida y 20ml en la cena o, 30ml en la comida junto con 30ml en la cena. Se recomendó calentar el aceite de coco al baño María previamente a su toma, para facilitar la deglución. Se presentó la opción de tomarlo directamente o de mezclarlo junto con zumo con la finalidad de mejorar la palatabilidad.

El objetivo de la suplementación con este aceite fue generar un estado cetogénico. En la tabla 15 se presenta la composición nutricional del aceite de coco, por cada 100ml y 60ml de producto, siendo ésta última dosis la consumida por los participantes de los grupos experimentales **GCoco** y **GAx+coco**.

Tabla 15

Composición nutricional del aceite de coco

Variable nutricional	**100ml de producto**	**60ml de producto**
Energía (kcal)	900	540
Lípidos (g)	100	60
Ácidos grasos monoinsaturados (g)	5,8	3,48
Ácidos grasos poliinsaturados (g)	1,8	1,08
Ácidos grasos saturados (g)	85,5	51,3
Vitamina E (mg)	0,28	0,17

Nota. Fuente: Datos obtenidos del *software* Nutrición y Salud® versión 2.0 (Universidad de Granada, España).

Como se puede observar, el aceite de coco es un tipo de grasa en la que predomina el aporte de AGS, ya que presenta hasta 85,5 gramos por cada 100ml de producto. Por el contrario, el aporte de AGM y AGPI es significativamente inferior en comparación al de otros tipos de aceites, como el aceite de oliva. Por ese motivo, el perfil lipídico de este plan de alimentación no cumplió con las IDR, ya que éstas no han sido establecidas en función de una dieta que aporte aceite de coco como grasa principal. En consecuencia, el plan de alimentación mediterránea cetógenica se caracterizó por un aporte de AGS superior al máximo recomendado por la IDR y procedentes del aceite de coco.

En el grupo experimental **GAx+coco**, además del aceite de coco, se acompañó de la suplementación con antioxidantes (NR y PTER) siguiendo las directrices citadas anteriormente.

4.5.5. Procesado de datos y entrega de documentos.

Tras analizar toda la información obtenida en la anamnesis clínica, anamnesis dietético-nutricional y valoración antropométrica, se elaboró un informe individualizado sobre el estado nutricional y la composición corporal, el cual se ajustó al modelo adjuntado en el anexo 7.

Se suministró a cada participante el plan de alimentación y la suplementación nutricional a seguir en función del grupo experimental al que perteneciese. Esta prescripción se acompañó de unas recomendaciones dietético-nutricionales individualizadas con el objetivo de mejorar los hábitos alimenticios. Por ejemplo, algunas de ellas consistieron en consejos nutricionales para el aumento del consumo de fibra, disminución del consumo de grasas saturadas o mejora del aporte de proteínas. Otras enfatizaron en generar adherencia hacia una alimentación más saludable, adaptada y adecuada para determinadas situaciones clínicas como: hipertensión arterial, dislipidemia, hipertrigliceridemia, entre otras. En el anexo 8 se adjunta un modelo. Todos los documentos citados fueron enviados a los participantes mediante correo electrónico.

4.5.6. Seguimiento periódico individualizado.

Este estudio piloto se caracterizó por mantener una comunicación accesible, activa y constante con los participantes, sus familiares y cuidadores. De este modo, el participante tuvo acceso a resolver posibles dudas que pudiesen surgir durante el seguimiento de la intervención prescrita. El objetivo general de este proceso fue acompañar al paciente de la forma más próxima posible durante todo el estudio. Para garantizar este aspecto se estableció un seguimiento periódico el cual fue individualizado y se llevó a cabo mediante llamadas telefónicas con frecuencia semanal.

Los investigadores colaboradores de las diferentes áreas de especialización se encargaron de contactar personalmente con el participante y/o con sus familiares para preguntar acerca de su estado y obtener información relevante durante la fase de seguimiento. Los datos obtenidos se registraron en una planilla individual para cada paciente y diseñada de forma específica para cada una de las áreas multidisciplinares de este estudio piloto. Esta planilla queda reflejada en el anexo 9.

En el área de nutrición y dietética también se llevó a cabo lo descrito anteriormente y se prestó especial atención a diferentes aspectos, entre los que destacan:

- Seguimiento y adherencia hacia el plan de alimentación.
- Grado de aceptación del plan de alimentación prescrito.
- Dificultad en la deglución.
- Alteraciones del gusto.
- Grado de saciedad y sensación de plenitud.
- Tolerancia a las diferentes texturas.
- Cambios significativos en el peso corporal.
- Modificación en el ritmo de tránsito intestinal habitual (episodios de diarrea o estreñimiento).

La obtención de esta información fue relevante para conocer la evolución de cada paciente durante el seguimiento del plan de alimentación y suplementación nutricional. Además, se tuvo en cuenta para realizar posibles adaptaciones necesarias en el plan de alimentación para mejorar la adherencia al mismo.

4.5.7. Valoración post-intervención.

A los 4 meses de la instauración del seguimiento del plan de alimentación y suplementación nutricional correspondiente, se realizaron dos valoraciones desde el área de nutrición y dietética: entrevista personal y valoración antropométrica.

La **entrevista personal** fue individualizada y presencial. Su objetivo fue determinar posibles dificultades en el seguimiento del plan de alimentación, ingesta de líquidos, problemas de masticación y/o deglución, episodios de molestias gástricas (distensión abdominal o pirosis), alteraciones del ritmo de tránsito intestinal (estreñimiento y/o diarrea), identificación de posibles mejoras, entre otros. Presentó una duración aproximada de 30-40 minutos y todos los datos obtenidos fueron registrados en un cuestionario de seguimiento que fue diseñado para tal propósito (anexo 10).

A continuación, se llevó a cabo una nueva **valoración antropométrica individualizada**, para identificar y evaluar posibles cambios en la composición corporal y estado nutricional.

Los datos fueron procesados y se elaboró un nuevo informe individualizado sobre la evolución de la composición corporal y estado nutricional (anexo 7). Este documento fue suministrado a cada participante presencialmente tras finalizar la sesión de seguimiento. Se explicó detalladamente la evolución identificada y se resolvieron dudas relacionadas.

4.6. Análisis estadístico.

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo mediante el *software* R (R Core Team, 2020). Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables dependientes del estudio, en función del grupo y de los dos momentos temporales en los que se realizó la evaluación. Los resultados son presentados como media ± desviación estándar o como el número de pacientes respecto al número de muestra total.

Para determinar el efecto de las dietas sobre las variables antropométricas analizadas se aplicó la prueba ANOVA a las diferencias post - pre. La normalidad de las variables fue analizada mediante la prueba de Saphiro Wilk y gráficos QQ (comparación de cuantiles). La homocedasticidad se contrastó mediante la prueba de Levene.

En aquellos casos en los que la variable estudiada no cumplió con los criterios de normalidad y homocedasticidad, se aplicó la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis. Todos los efectos fueron considerados como significativos cuando se obtuvo un *p*-valor ≤ 0,05.

En aquellos casos en los que sí que se determinó la existencia de diferencias entre los grupos de estudio, se procedió a aplicar un Análisis Post-Hoc de Tukey con la finalidad de identificar los grupos con diferencias estadísticamente significativas.

Se calculó el tamaño del efecto (eta cuadrado parcial, n^2_p), siendo interpretado el resultado como pequeño cuando el valor es <0,06, moderado cuando el valor es <0,14 y grande cuando es ≥0,14 (Cohen, 1988). Se calculó la f de Cohen y se interpretó como efecto pequeño (f =0,1), mediano (f=0,25) y grande (f=0,4) (Ellis, 2010).

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

A continuación, se exponen los resultados que derivan del análisis estadístico realizado en la presente investigación. Primeramente, se muestra una descripción de las características demográficas y clínicas de la muestra de estudio al inicio de la investigación, puntualizando cada particularidad en función de los diferentes grupos experimentales. En segundo lugar, se detalla el análisis descriptivo de la ingesta nutricional media habitual seguida por la muestra total del estudio antes de la puesta en marcha de la intervención. Para finalizar, se presentan los resultados obtenidos para cada una de las variables antropométricas analizadas tras la aplicación del tratamiento nutricional basado en DM suplementada con antioxidantes (NR y PTER) y/o aceite de coco.

5.1. Características demográficas y clínicas al inicio de la investigación.

En la tabla 16 se muestran los resultados respectivos a las características demográficas y clínicas al inicio de la investigación. Se presentan los datos relacionados con la muestra total (n=40) y con cada uno de los diferentes grupos que integraron el estudio.

Tabla 16

Características demográficas y clínicas de la muestra de estudio al inicio de la investigación

Variable	GControl (n=10)	GAx (n=11)	GCoco (n=10)	GAx+coco (n=9)	Total (n=40)
Sexo, n					
Hombres	5	8	5	7	25
Mujeres	5	3	5	2	15
Edad (años), media (DE)	48,70 ± 6,50	56,73 ± 12,13	57,90 ± 9,84	55,33 ± 9,97	54,7 ± 10,17
Edad (años), min-máx	37-58	38-80	44-78	45-70	37-80
Procedencia, n					
Comunidad Valenciana	6	2	6	2	16
Otras CC.AA	4	9	4	7	24
Fenotipo clínico ELA, n					
ELA espinal	6	7	6	4	23
ELA bulbar	3	4	1	5	13
ELA familiar	1	0	3	0	4
Tiempo diagnóstico (años), min-máx	0-4	0-3	0-4	1-2	0-4
Duración ELA (años), min-máx	2-6	1-6	1-5	2-8	1-8
Peso (kg), media ± DE	63,33 ± 6,06	68,56 ± 6,61	70,49 ± 12,71	69,69 ± 8,08	67,99 ± 8,85
Talla (cm), media ± DE	164,3 ± 9,12	170,55 ± 7,09	167,30 ± 10,11	169,00 ± 8,83	167,83 ± 8,79
IMC (kg/m^2), media ± DE	23,61 ± 2,23	23,60 ± 1,85	25,01 ± 2,66	24,44 ± 3,52	24,14 ± 2,56
Masa grasa (%), media ± DE	21,74 ± 6,37	20,60 ± 8,63	26,00 ± 6,57	19,03 ± 3,89	21,88 ± 6,94
Masa muscular (%), media ± DE	34,75 ± 6,04	33,94 ± 6,65	31,68 ± 3,87	35,77 ± 3,68	33,99 ± 5,31

Nota. CC.AA: Comunidades Autónomas; DE: Desviación estándar; ELA: Esclerosis Lateral Amiotrófica; GControl: Grupo control; GAx: Grupo antioxidantes; Gcoco: Grupo aceite de Coco; GAx+coco: Grupo antioxidantes y aceite de coco; IMC: Índice de Masa Corporal; máx: máximo; mín: mínimo; n: número de muestra. Los valores del análisis descriptivo se muestran como número de muestra, media ± desviación estándar e intervalo mínimo-máximo. El tiempo diagnóstico (años) hace referencia al tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico, siendo el tiempo mínimo 0 años (confirmación diagnóstica en el mismo año de inicio de los síntomas) y el tiempo máximo 4 años (diagnóstico 4 años después del inicio de los síntomas). La duración de la ELA (años) hace referencia a la duración de la enfermedad desde la identificación de inicio de los síntomas por parte del paciente, hasta el momento de realización del estudio, presentando el tiempo mínimo y máximo transcurrido.

La muestra total del estudio estuvo formada por 40 personas, siendo 25 hombres y 15 mujeres, que representaron al 62,5% y 37,5% respectivamente. En cuanto a la edad media del total de la muestra, esta fue de 54,7 ± 10,17 años, la cual presentó un rango de edad comprendido entre los 37-80 años. Al analizar esta variable en los diferentes grupos, destaca que la edad media más joven se observó en el GControl (48,70 ± 6,50), mientras que la edad media más avanzada se identificó en el GCoco (57,90 ± 9,84). En el caso del GAx, presentó el rango de edad más amplio, comprendido entre los 38 y 80 años.

En relación al lugar de procedencia, el 40% de la muestra total (16 sujetos) residía en la Comunidad Valenciana, mientras que el 60% restante (24 sujetos) procedió de otras Comunidades Autónomas del país, tales como: Andalucía, Aragón, Extremadura y Castilla y León, entre otras.

El análisis del fenotipo clínico revela que el predominante fue el espinal, ya que se identificó en un total de 23 sujetos, que representaron al 57,5% de la muestra. Hasta 13 sujetos (32,5%) presentaron fenotipo bulbar y 4 participantes (10%) el fenotipo familiar. En el GAx+coco, el fenotipo clínico mayoritario fue el bulbar, al ser identificado en 5 sujetos.

Respecto al tiempo transcurrido hasta el momento del diagnóstico, se puede observar que en esta muestra de estudio el tiempo mínimo fue de 0 años, lo que es indicativo de que la confirmación diagnóstica se realizó en el mismo año de aparición de los síntomas. El tiempo máximo fue de 4 años. Por tanto, determinados participantes obtuvieron un diagnóstico positivo de ELA 4 años después de la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad.

En cuanto a la duración de la ELA, en esta muestra de estudio se determinó que el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el momento de realización del presente estudio osciló entre un tiempo mínimo de 1 año y máximo de 8 años. Se observa que el GAx+coco fue el que presentó el rango de duración de enfermedad más amplio, comprendido entre los 2 y 8 años.

Los grupos de estudio fueron homogéneos respecto al peso (p = 0,166) e IMC (p = 0,551) al inicio de la investigación. En el caso del peso corporal al inicio de la investigación, la muestra total presentó una media de peso (kg) de 67,99 ± 8,85 y una talla media (cm) de 167,83 ± 8,79. Por ello, la media de IMC (kg/m^2) fue de 24,14 ± 2,56 y, teniendo en cuenta su escala de clasificación (Salas-Salvadó et al., 2007), se determinó una situación de normopeso. Los grupos de estudio fueron homogéneos respecto al porcentaje de masa grasa (p = 0,141) y masa muscular (p = 0,387). La muestra total presentó una media de masa grasa (%) de 21,88 ± 6,94, siendo el GCoco el que presentó el porcentaje de masa grasa más elevado (26,00 ± 6,57). En cuanto al porcentaje de masa muscular, la muestra total presentó una media equivalente a 33,99 ± 5,31. En este caso, el GAx+coco fue el que presentó el mayor porcentaje de masa muscular (35,77 ± 3,68).

5.2. Análisis descriptivo de la ingesta nutricional de la muestra de estudio antes de la intervención.

En la tabla 17 se presenta el análisis de la ingesta nutricional media habitual de la muestra total del estudio (n = 40) antes de la intervención. Se especifican los valores (media y desviación estándar) de las variables nutricionales: energía, macronutrientes, perfil lipídico, fibra, vitaminas hidrosolubles y liposolubles, minerales y oligoelementos.

Cada nutriente se acompaña de su IDR, de manera que se puede determinar si la ingesta media identificada fue nutricionalmente adecuada o no.

Tabla 17

Ingesta nutricional media de la población de estudio antes de la intervención

Variable nutricional	Media ± DE	IDR
Energía (kcal/día)	2212 ± 305,86	1875 - 3000
Hidratos de carbono (%/día)	40,18 ± 4,20	50-55
Proteína (%/día)	18,58 ± 2,43	10-20
Lípidos (%/día)	41,23 ± 3,91	30-35
Ácidos grasos monoinsaturados (%/día)	13,32 ± 2,12	20
Ácidos grasos poliinsaturados (%/día)	10,07 ± 2,59	5
Ácidos grasos saturados (%/día)	11,23 ± 2,60	7-8
Colesterol (mg/día)	351,14 ± 214,11	<300
Fibra (g/día)	21,31 ± 6,33	25-35
B1-Tiamina (mg/día)	1,48 ± 0,61	1-1,2
B2-Riboflavina (mg/día)	2,16 ± 1,06	1,2-1,6
B3-Niacina (mg/día)	31,75 ± 7,82	14-18
B5-Ácido pantoténico (mg/día)	5,67 ± 1,31	5
B6-Piridoxina (mg/día)	2,40 ± 1,66	1,2 – 1,6
B8-Biotina (µg/día)	8,06 ± 5,04	30
B9-Ácido fólico (µg/día)	275,89 ± 91,67	300
B12-Cianocobalamina (µg/día)	8,03 ± 5,36	2
C-Ácido ascórbico (mg/día)	94,60 ± 50,00	60-70
A (µg/día)	837,53 ± 637,53	600-700
D (µg/día)	5,11 ± 3,17	5-10
E (mg/día)	17,68 ± 3,88	15
Sodio (mg/día)	2255,10 ± 528,80	1200-1500
Potasio (mg/día)	2998,29 ± 779,89	3100
Calcio (mg/día)	941,57± 283,98	900-1000
Fósforo (mg/día)	1384,26 ± 290,11	700
Magnesio (mg/día)	330,71 ± 109,26	300-350
Hierro (mg/día)	16,55 ± 6,29	9-18
Zinc (mg/día)	10,40 ± 5,06	7-10
Yodo (µg/día)	84,49 ± 29,55	150
Selenio (µg/día)	78,51 ± 25,98	55

Nota. Los valores del análisis descriptivo se muestran como Media ± DE (Desviación estándar). El porcentaje de macronutrientes (hidratos de carbono, proteína y lípidos) está expresado en referencia al volumen calórico total de la dieta. Las calorías están expresadas como la cantidad diaria a consumir, teniendo en cuenta la edad (años), el peso (kg), la talla (m) y el coeficiente de actividad física. Se compara la ingesta nutricional media de cada macronutriente, fibra y colesterol frente a los objetivos nutricionales para población española estipulados en el Consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). Se compara la ingesta nutricional media de cada micronutriente (vitaminas, minerales y oligoelementos) frente a la Ingesta Dietética de Referencia (IDR) estipulada por la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD).

De acuerdo con los datos obtenidos, la **ingesta media calórica** presentó un valor de 2212 kcal, el cual está comprendido entre el mínimo y el máximo estipulado por la IDR (1875-3000 kcal).

En cuanto a la distribución porcentual media de los macronutrientes respecto al VCT de la dieta, destaca que la ingesta media de **hidratos de carbono** (40,18%) no fue nutricionalmente adecuada, ya que resultó inferior al mínimo recomendado para este nutriente (50%). En el caso de las **proteínas**, su ingesta nutricional media fue de 18,58%, la cual sí que cumplió con las recomendaciones (10-20%), siendo un valor cercano al máximo recomendado.

La ingesta media de **lípidos totales** fue de 41,23%, la cual se establece como superior al máximo recomendado (35%). Tras realizar un análisis cualitativo de los diferentes AG que integran el **perfil lipídico** se puede observar que se caracterizó por una ingesta media de AGM de 13,32%, la cual es inferior a la recomendada (20%). Por el contrario, la ingesta media de AGPI fue de 10,07% y la de AGS fue de 11,23%, las cuales son superiores a las recomendaciones, siendo estas de 5% y 7-8%, respectivamente. En cuanto al colesterol, su ingesta media fue 351,14mg, que es ligeramente superior a su IDR (<300mg).

Respecto a la **fibra** cabe destacar que su ingesta media (21,31g) no alcanzó el valor mínimo recomendado (25g).

En relación a las **vitaminas hidrosolubles**, se presentó una ingesta media de tiamina o vitamina B1 de 1,48 mg, un valor ligeramente superior al máximo estipulado por la IDR (1,2mg). Se observa una situación similar en el caso de la riboflavina (B2), ácido pantoténico (B5) y piridoxina o vitamina B6. En todas ellas, la ingesta nutricional media analizada fue superior respecto a lo recomendado.

La ingesta media de niacina (B3) fue de 31,75mg, un valor superior a su IDR (18mg). En el caso de la cianocobalamina (B12) y ácido ascórbico (vitamina C) se presenta un hallazgo similar, ya que sus ingestas medias fueron 8,03µg y 94,60mg. Ambos valores son superiores a la IDR (2µg y 60-70mg, respectivamente).

Contrariamente, la ingesta nutricional media de biotina (B8) fue de 8,06µg y la de ácido fólico (B9) resultó igual a 275,89µg. En los dos casos son inferiores a las recomendaciones (30µg y 300µg, respectivamente).

En referencia a las **vitaminas liposolubles**, cabe matizar que se obtuvo una ingesta media de vitamina A de 837,53µg, la cual se establece como superior al máximo recomendado (700µg). La vitamina E presentó una ingesta media (17,68mg) ligeramente superior a la IDR, la cual es de 15mg. Sin embargo, la vitamina D se caracterizó por una ingesta media de 5,11µg, que sí cumple con la IDR, aunque con un valor muy ajustado al mínimo recomendado (5µg).

En lo concerniente a **minerales**, se observó una ingesta media de sodio de 2255,10mg, la cual es claramente superior al máximo recomendado (1500mg). La ingesta media de fósforo (1384,26mg) también presentó un valor mayor que su IDR (700mg). En contraposición, el análisis de la ingesta media de potasio reveló un valor de 2998,29mg, que se considera ligeramente inferior a la recomendación (3100mg). Los resultados revelan que el calcio y el magnesio son los dos únicos minerales que sí presentaron unas ingestas medias acordes a las recomendaciones establecidas para cada uno de estos nutrientes, aunque son ajustadas al mínimo estipulado por la IDR.

Por último, en relación a los **oligoelementos**, el hierro sí presentó una ingesta media (16,55mg) que cumplió con su IDR de 9-18mg. La ingesta media de zinc (10,40mg) también cumplió con su recomendación (10mg). En cuanto al selenio, presentó una ingesta media de 78,51µg, un valor que sí es superior a su IDR establecida en 55µg. Sin embargo, la ingesta media de yodo (84,49µg) fue inferior a las recomendaciones (150µg).

5.3. Efecto de la intervención nutricional sobre las variables antropométricas.

En este apartado se exponen los resultados obtenidos tras el análisis estadístico de las variables antropométricas analizadas. En primer lugar, se presentan los datos relativos al peso. Posteriormente se detallan los compartimentos corporales, diferenciando entre el porcentaje de masa grasa y de masa muscular. A continuación, se muestran los datos relativos a los pliegues cutáneos analizados: tríceps, subescapular, cresta ilíaca y abdominal. Seguidamente se exponen los perímetros corporales: brazo relajado, brazo contraído, cintura y cadera. Finalmente, se pueden observar los resultados pertinentes a los índices antropométricos (IMC, RCT e ICC).

Para cada una de estas variables antropométricas se muestran los datos relativos al análisis descriptivo, en el que se indica la media y desviación estándar en los momentos pre y post intervención. Se acompaña del *p*-valor, junto con los resultados de los efectos generales a través del eta cuadrado parcial (n^2_p) y f de Cohen.

En el caso de las variables antropométricas que sí que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, se detallan los resultados derivados del análisis Post-Hoc de Tukey. También se expone una figura que representa el análisis de varianzas obtenido entre el momento pre y post intervención.

5.3.1. Peso.

En la tabla 18 se muestran los resultados obtenidos para la variable antropométrica peso. Se presenta un análisis descriptivo con media y desviación estándar, antes y después de la intervención, acompañado del análisis de variación en función tiempo x grupo. El análisis del **peso** revela que todos los grupos de estudio presentan un comportamiento similar respecto a esta variable antropométrica, ya que en todos los casos las variaciones de peso que se observan son muy leves, sin presentar grandes cambios. Al comparar los grupos de estudio, se puede identificar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los mismos (p = 0,5459) y que el tamaño del efecto es pequeño.

Tabla 18

Análisis de la variación del peso en función tiempo x grupo

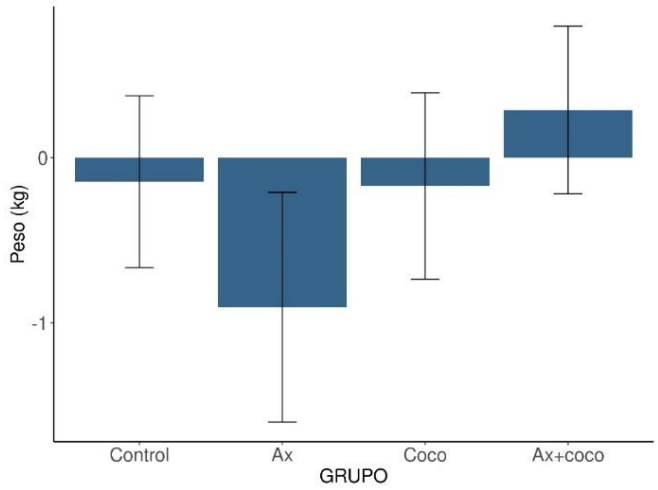
Variable	Grupo (n)	Pre-test Media ± DE	Post-test Media ± DE	Post – Pre-test Media ± DE	Diferencia entre grupos		
					p-valor	η^2_p	f
Peso (kg)	GControl (10)	63,33 ± 6,06	63,18 ± 6,26	-0,15 ± 1,64	0,5459	0,0567	0,2452
	GAx (11)	68,56 ± 6,61	67,66 ± 6,08	-0,90 ± 2,30			
	GCoco (10)	70,49 ± 12,71	70,31 ± 12,19	-0,18 ± 1,78			
	GAx+coco (9)	69,69 ± 8,08	69,98 ± 7,70	0,29 ± 1,52			

Nota. GControl: Grupo control; GAx: Grupo antioxidantes; GCoco: Grupo aceite de coco; GAx+coco: Grupo antioxidantes y aceite de coco; DE: Desviación Estándar; n: número de muestra. Los valores del análisis descriptivo se muestran como Media ± DE (Desviación estándar). Todos los efectos son considerados como significativos con *p*-valor ≤ 0,05. η^2_p = tamaño del efecto, eta cuadrado parcial. f = f de Cohen. En el tamaño del efecto, los límites <0,06 son considerados pequeños; <0,14 son considerados moderados; ≥0,14 son considerados grandes. En la f de Cohen, el efecto fue pequeño (f=0,1), mediano (f=0,25) o grande (f=0,4).

La figura 10 representa los efectos generales del análisis de varianza para la variable peso. Se aprecia que en los grupos GControl, GAx y GCoco se ha producido una leve pérdida de peso, siendo el GAx el que presenta la disminución más acusada. Por el contrario, el GAx+coco es el único en el que se observa un aumento de peso, el cual es muy ligero.

Figura 10

Representación gráfica de la variación de peso en función del grupo



Nota. Variación de la variable antropométrica peso (kg) en los distintos grupos de estudio. Nivel de significación: ****p*-valor ≤ 0,001 ***p*-valor ≤ 0,01; **p*-valor ≤ 0,05.

5.3.2. Compartimentos corporales.

Los hallazgos respecto a los compartimentos corporales (porcentaje de masa grasa y masa muscular) quedan expuestos en la tabla 19. En ella, se presentan los datos relativos a la media y desviación estándar, junto con el análisis de la variación de ambas variables, teniendo en cuenta el tiempo y el grupo de estudio.

Se puede apreciar la existencia de un efecto de interacción significativo tras la comparación de los grupos, tanto en el caso de la masa grasa (p = 0,0049), como en el de la masa muscular (p = 0,0001), junto con un tamaño de efecto grande.

Tabla 19

Análisis de la variación de la masa grasa y masa muscular en función tiempo x grupo

					Diferencia entre grupos		
Variable	**Grupo (n)**	**Pre-test Media ± DE**	**Post-test Media ± DE**	**Post – Pre-test Media ± DE**	***p*-valor**	**η^2_p**	**f**
Masa grasa (%)	GControl (10)	21,74 ± 6,37	23,30 ± 7,11	1,56 ± 1,14	0,0049	0,2973	0,6504
	GAx (11)	20,60 ± 8,63	18,19 ± 5,83	-2,41 ± 3,56			
	GCoco (10)	26,00 ± 6,57	24,16 ± 6,00	-1,84 ± 2,93			
	GAx+coco (9)	19,03 ± 3,89	18,37 ± 3,84	-0,66 ± 1,00			
Masa muscular (%)	GControl (10)	34,75 ± 6,04	33,14 ± 6,26	-1,61 ± 1,12	0,0001	0,4280	0,8650
	GAx (11)	33,94 ± 6,65	35,35 ± 4,83	1,41 ± 2,00			
	GCoco (10)	31,68 ± 3,87	32,78 ± 3,53	1,10 ± 1,38			
	GAx+coco (9)	35,77 ± 3,68	36,53 ± 3,77	0,76 ± 1,06			

Nota. GControl: Grupo control; GAx: Grupo antioxidantes; GCoco: Grupo aceite de coco; GAx+coco: Grupo antioxidantes y aceite de coco; DE: Desviación Estándar; n: número de muestra. Los valores del análisis descriptivo se muestran como Media ± DE (Desviación estándar). Todos los efectos son considerados como significativos con p-valor ≤ 0,05. η^2_p = tamaño del efecto, eta cuadrado parcial. f = f de Cohen. En el tamaño del efecto, los límites <0,06 son considerados pequeños; <0,14 son considerados moderados; ≥0,14 son considerados grandes. En la f de Cohen, el efecto fue pequeño (f=0,1), mediano (f=0,25) o grande (f=0,4).

El análisis Post-Hoc de Tukey (tabla 20) permite determinar la existencia de efectos estadísticamente significativos y la determinación de un comportamiento similar tras comparar los distintos grupos de estudio (GAx, GCoco y GAx+coco), frente al GControl.

El GAx y el GCoco presentaron una disminución del **porcentaje de masa grasa** que resultó estadísticamente significativa (p = 0,0045 y p = 0,0216, respectivamente), en comparación al GControl. En el caso del **porcentaje de masa muscular** se puede identificar que, tras comparar los distintos grupos frente al GControl, el GAx (p = 0,0002), GCoco (p = 0,0011) y GAx+coco (p = 0,0060), mostraron un aumento significativo en este compartimento corporal.

Por tanto, se puede confirmar la existencia de efectos estadísticamente significativos para la interacción tiempo x grupo, tanto en el porcentaje de masa grasa como en el de masa muscular.

Tabla 20

Análisis Post-Hoc de Tukey de las diferencias de masa grasa y masa muscular en función del grupo

Variable	Comparación	Diferencia	IC 95% (Inferior)	IC 95% (Superior)	*p-valor*
Masa grasa (%)	GControl - GAx	3,9679	1,0315	6,9043	**0,0045**
	GControl - GCoco	3,3970	0,3915	6,4025	**0,0216**
	GControl - GAx+coco	2,2170	-0,8709	5,3049	0,2323
	GAx - GCoco	0,5709	-2,3655	3,5073	0,9528
	GAx - GAx+coco	1,7509	-1,2697	4,7716	0,4130
	GCoco - GAx+coco	-1,1800	-4,2679	1,9079	0,7336
Masa muscular (%)	GControl - GAx	-3,0263	-4,7516	-1,3010	**0,0002**
	GControl - GCoco	-2,7130	-4,4789	-0,9471	**0,0011**
	GControl - GAx+coco	-2,3823	-4,1966	-0,5680	**0,0060**
	GAx - GCoco	-0,3133	-2,0386	1,4120	0,9610
	GAx - GAx+coco	-0,6439	-2,4187	1,1309	0,7632
	GCoco - GAx+coco	0,3307	-1,4836	2,1450	0,9606

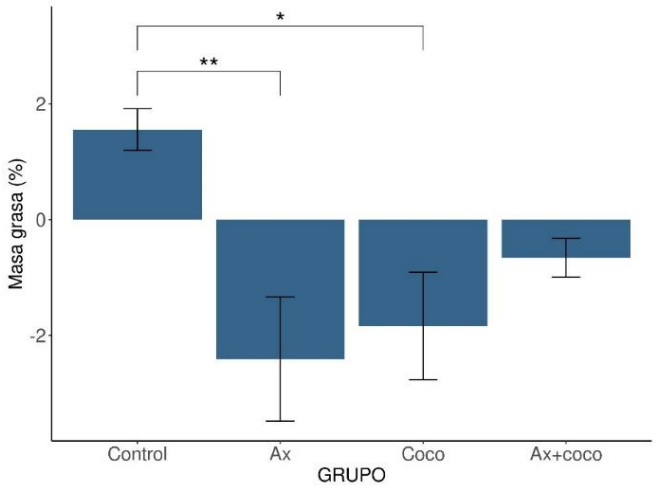
Nota. Se representa la diferencia entre las medias de cada grupo y los límites del intervalo de confianza para la diferencia entre las medias de los grupos. Todos los efectos son considerados como significativos con p-valor ≤ 0,05. GControl: Grupo control; GAx: Grupo antioxidantes; GCoco: Grupo aceite de coco; GAx+coco: Grupo antioxidantes y aceite de coco; n: número de muestra.

En la figura 11 se refleja gráficamente el análisis de la variación del **porcentaje de masa grasa**. Se puede identificar que los grupos GAx, GCoco y GAx+coco muestran pérdida en este compartimento corporal. De todos ellos, el GAx es el que expresa una mayor disminución, seguido del GCoco y GAx+coco, respectivamente.

Por el contrario, el GControl es el único en presentar un aumento en la citada variable antropométrica. Sí que hay una mejora significativa a favor del GAx y GCoco, para la masa grasa.

Figura 11

Representación gráfica de la variación de masa grasa en función del grupo

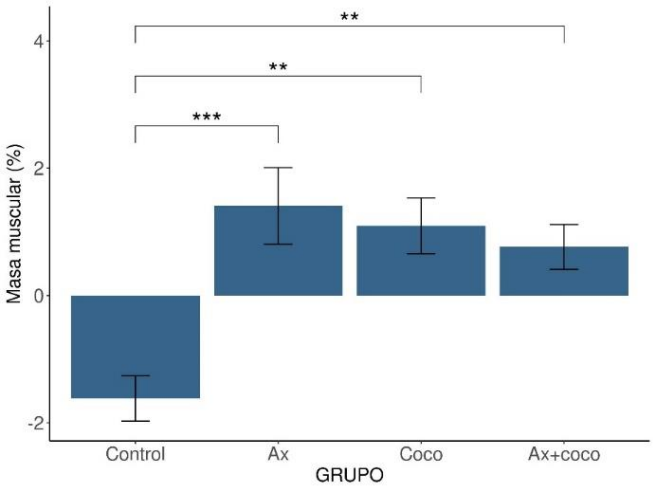


Nota. Variación de la variable antropométrica masa grasa (%) en los distintos grupos de estudio. Nivel de significación: ****p*-valor ≤ 0,001; ***p*-valor ≤ 0,01; **p*-valor ≤ 0,05.

En la figura 12 se muestra gráficamente el análisis del **porcentaje de masa muscular**. Los grupos GAx, GCoco y GAx+coco presentan aumento en esta variable antropométrica, siendo el GAx el que muestra una mayor ganancia. Contrariamente, el GControl es el único en manifestar pérdida de músculo. Además, se identifican mejoras significativas en el GAx, GCoco y GAx+coco.

Figura 12

Representación gráfica de la variación de masa muscular en función del grupo



Nota. Variación de la variable antropométrica masa muscular (%) en los distintos grupos de estudio. Nivel de significación: ****p*-valor ≤ 0,001; ***p*-valor ≤ 0,01; **p*-valor ≤ 0,05.

5.3.3. Pliegues cutáneos.

El análisis de las variaciones de los pliegues cutáneos analizados queda expuesto en la tabla 21, la cual permite identificar que para el **pliegue del tríceps** sí que se observan efectos de interacción significativos (p = 0,0073) y un tamaño de efecto grande.

En relación al **pliegue subescapular** no se presentan efectos de interacción significativos, ya que el p-valor muestra un valor muy ajustado (p = 0,0553), pero se observa un tamaño de efecto grande.

En el **pliegue de la cresta ilíaca** se pueden determinar efectos de interacción significativos (p = 0,0354) y un tamaño de efecto grande.

De igual modo, en el caso del **pliegue abdominal**, también se determina la existencia de efectos de interacción significativos (p = 0,0003), junto con un tamaño de efecto grande.

Tabla 21

Análisis de la variación de los pliegues cutáneos en función tiempo x grupo

Variable	Grupo (n)	Pre-test Media ± DE	Post-test Media ± DE	Post – Pre-test Media ± DE	Diferencia entre grupos		
					p-valor	η^2_p	f
Pliegue tríceps (mm)	GControl (10)	17,52 ± 9,23	18,80 ± 9,39	1,28 ± 1,05	0,0073	0,2589	0,5911
	GAx (11)	16,69 ± 8,89	15,07 ± 6,57	-1,62 ± 2,77			
	GCoco (10)	18,44 ± 7,79	18,04 ± 7,45	-0,40 ± 1,15			
	GAx+coco (9)	14,07 ± 2,33	13,18 ± 2,80	-0,89 ± 2,10			
Pliegue subescapular (mm)	GControl (10)	14,64 ± 5,57	15,40 ± 6,08	0,76 ± 2,50	0,0553	0,1839	0,4748
	GAx (11)	14,44 ± 5,90	13,31 ± 3,97	-1,13 ± 2,40			
	GCoco (10)	19,34 ± 6,24	16,88 ± 6,33	-2,46 ± 3,75			
	GAx+coco (9)	17,02 ± 7,65	16,76 ± 7,28	-0,26 ± 0,95			
Pliegue cresta ilíaca (mm)	GControl (10)	22,14 ± 5,81	24,54 ± 5,86	2,4 ± 2,23	0,0354	0,2096	0,5150
	GAx (11)	23,25 ± 9,68	21,36 ± 7,46	-1,89 ± 3,82			
	GCoco (10)	29,60 ± 10,01	28,30 ± 8,45	-1,3 ± 3,37			
	GAx+coco (9)	21,24 ± 8,20	21,33 ± 6,54	0,09 ± 4,02			
Pliegue abdominal (mm)	GControl (10)	24,74 ± 7,46	27,94 ± 9,15	3,20 ± 3,61	0,0003	0,4042	0,8236
	GAx (11)	27,36 ± 9,09	23,36 ± 6,73	-4,00 ± 4,05			
	GCoco (10)	34,50 ± 6,00	31,00 ± 5,14	-3,50 ± 3,27			
	GAx+coco (9)	25,22 ± 7,38	22,82 ± 7,06	-2,40 ± 3,81			

Nota. GControl: Grupo control; GAx: Grupo antioxidantes; GCoco: Grupo aceite de coco; GAx+coco: Grupo antioxidantes y aceite de coco; DE: Desviación Estándar; n: número de muestra. Los valores del análisis descriptivo se muestran como Media ± DE (Desviación estándar). Todos los efectos son considerados como significativos con *p*-valor ≤ 0,05. η^2_p = tamaño del efecto, eta cuadrado parcial. f = f de Cohen. En el tamaño del efecto, los límites <0,06 son considerados pequeños; <0,14 son considerados moderados; ≥0,14 son considerados grandes. En la f de Cohen, el efecto fue pequeño (f=0,1), mediano (f=0,25) o grande (f=0,4).

En la tabla 22 se exponen los datos derivados del Análisis Post-Hoc de Tukey, que han permitido determinar que, en el **pliegue del tríceps**, el GAx es el único que presenta una disminución estadísticamente significativa (*p* = 0,0077), tras ser comparado frente al GControl.

El análisis del **pliegue subescapular** muestra que, en comparación al GControl, solo se identifica una reducción significativa de este pliegue en el GCoco (*p* = 0,0439).

Para el **pliegue de la cresta ilíaca**, se ha determinado una pérdida significativa en el GAx (*p* = 0,0331), frente al GControl.

Por último, el **pliegue abdominal** muestra el mayor número de efectos significativos. Concretamente, tras la comparación frente al GControl se refleja una disminución significativa de este pliegue en el GAx (p = 0,0004), GCoco (p = 0,0015) y GAx+coco (p = 0,0115). A la vista de estos resultados sí que se puede observar la existencia de efectos estadísticamente significativos en la interacción tiempo x grupo en todos los pliegues cutáneos analizados.

Tabla 22

Análisis Post-Hoc de Tukey para las diferencias de pliegues cutáneos en función del grupo

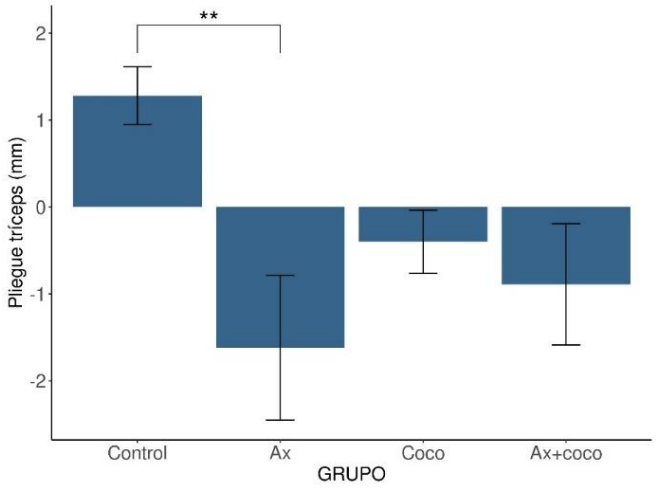
Variable	Comparación	Diferencia	IC 95% (Inferior)	IC 95% (Superior)	*p*-valor
Pliegue tríceps (mm)	GControl - GAx	2,8982	0,6314	5,1650	**0,0077**
	GControl - GCoco	1,6800	-0,6401	4,0001	0,2258
	GControl - GAx+coco	2,1689	-0,2148	4,5526	0,0856
	GAx - GCoco	1,2182	-1,0486	3,4850	0,4791
	GAx - GAx+coco	0,7293	-1,6025	3,0611	0,8339
	GCoco - GAx+coco	0,4889	-1,8948	2,8726	0,9453
Pliegue subescapular (mm)	GControl - GAx	1,8873	-1,1939	4,9684	0,3647
	GControl - GCoco	3,2200	0,0663	6,3737	**0,0439**
	GControl - GAx+coco	1,0267	-2,2134	4,2668	0,8285
	GAx - GCoco	-1,3327	-4,4139	1,7484	0,6524
	GAx - GAx+coco	0,8606	-2,3090	4,0302	0,8839
	GCoco - GAx+coco	-2,1933	-5,4334	1,0468	0,2794
Pliegue cresta ilíaca (mm)	GControl - GAx	4,2909	0,2628	8,3190	**0,0331**
	GControl - GCoco	3,7000	-0,4229	7,8229	0,0919
	GControl - GAx+coco	2,3111	-1,9247	6,5470	0,4660
	GAx - GCoco	0,5909	-3,4372	4,6190	0,9788
	GAx - GAx+coco	1,9798	-2,1638	6,1234	0,5771
	GCoco - GAx+coco	-1,3889	-5,6247	2,8470	0,8136
Pliegue abdominal (mm)	GControl - GAx	7,2000	2,8408	11,5592	**0,0004**
	GControl - GCoco	6,7000	2,2382	11,1618	**0,0015**
	GControl - GAx+coco	5,6000	1,0159	10,1841	**0,0115**
	GAx - GCoco	0,5000	-3,8592	4,8592	0,9896
	GAx - GAx+coco	1,6000	-2,8843	6,0843	0,7722
	GCoco - GAx+coco	-1,1000	-5,6841	3,4841	0,9162

Nota. Se representa la diferencia entre las medias de cada grupo y los límites del intervalo de confianza para la diferencia entre las medias de los grupos. Todos los efectos son considerados como significativos con *p*-valor ≤ 0,05. GControl: Grupo control; GAx: Grupo antioxidantes; GCoco: Grupo aceite de coco; GAx+coco: Grupo antioxidantes y aceite de coco; n: número de muestra.

La representación gráfica del análisis de la diferencia del **pliegue del tríceps** se expone en la figura 13. Permite identificar disminución de este pliegue en todos los grupos de estudio a excepción del GControl, el cual es el único en el que se observa un aumento del mismo. El GAx es el que manifiesta la mayor pérdida y en el que sí se pueden identificar mejoras significativas.

Figura 13

Representación gráfica de la variación del pliegue del tríceps en función del grupo

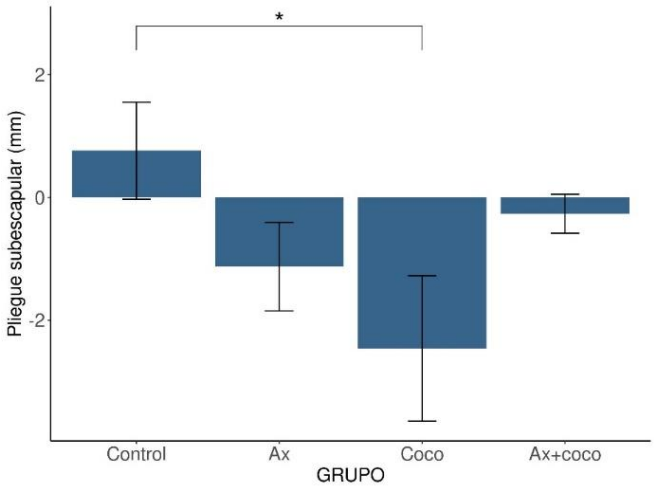


Nota. Variación de la variable antropométrica pliegue del tríceps (mm) en los distintos grupos de estudio. Nivel de significación: ****p*-valor ≤ 0,001; ***p*-valor ≤ 0,01; **p*-valor ≤ 0,05.

En relación al **pliegue subescapular** (figura 14), se observa un comportamiento similar al citado anteriormente ya que el GControl es el único que manifiesta aumento del mismo, mientras que el resto de grupos de estudio muestran disminución del pliegue. En este caso el GCoco es el que experimenta la mayor pérdida y una mejora significativa.

Figura 14

Representación gráfica de la variación del pliegue subescapular en función del grupo

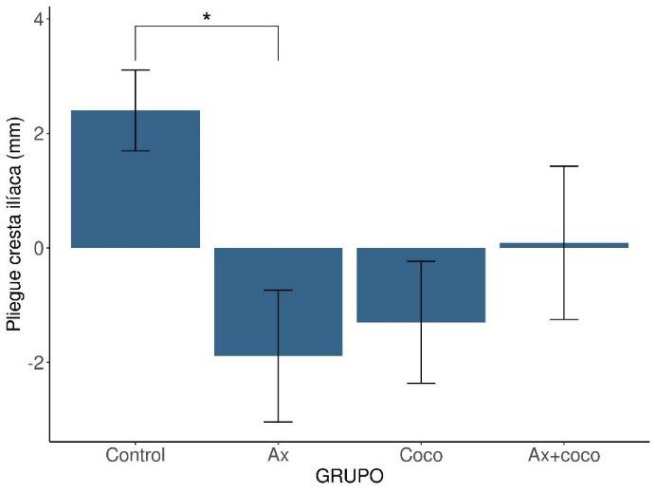


Nota. Variación de la variable antropométrica pliegue subescapular (mm) en los distintos grupos de estudio. Nivel de significación: ****p*-valor ≤ 0,001; ***p*-valor ≤ 0,01; **p*-valor ≤ 0,05.

En la figura 15 se representa la variación analizada en el **pliegue de la cresta ilíaca**. Se identifica la mayor disminución en el GAx, seguido del GCoco. El GControl presenta un claro aumento en esta variable, mientras que el GAx sí que muestra una mejora significativa.

Figura 15

Representación gráfica de la variación del pliegue de la cresta ilíaca en función del grupo

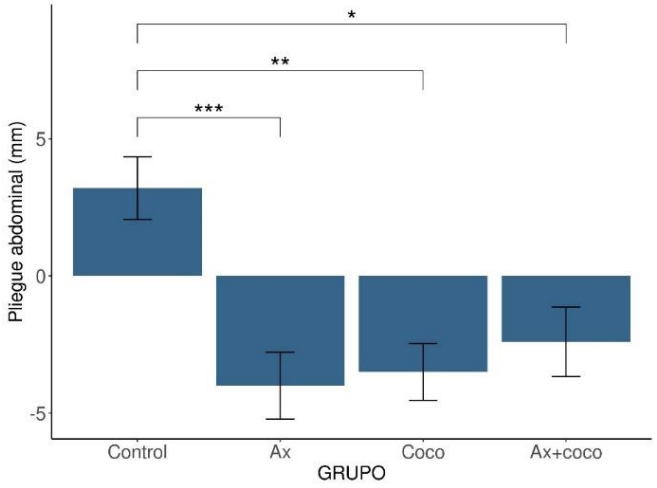


Nota. Variación de la variable antropométrica pliegue de la cresta ilíaca (mm) en los distintos grupos de estudio. Nivel de significación: ****p*-valor ≤ 0,001; ***p*-valor ≤ 0,01; **p*-valor ≤ 0,05.

La figura 16 muestra los efectos relativos al **pliegue abdominal**, el cual manifiesta disminución y mejoras significativas en el GAx, GCoco y GAx+coco. Destaca que el GAx es el que presenta la mayor pérdida en este pliegue cutáneo.

Figura 16

Representación gráfica de la variación del pliegue abdominal en función del grupo



Nota. Variación de la variable antropométrica pliegue abdominal (mm) en los distintos grupos de estudio. Nivel de significación: ****p*-valor ≤ 0,001; ***p*-valor ≤ 0,01; **p*-valor ≤ 0,05.

5.3.4. Perímetros corporales.

Los datos relativos al análisis de los perímetros corporales (media, desviación estándar y análisis de la variación en función tiempo x grupo) quedan reflejados en la tabla 23.

Tras analizar la variación entre el momento pre y post-intervención se puede observar que, en el caso del **perímetro del brazo relajado**, las variaciones son en general, muy leves y no permiten la identificación de efecto de interacción significativo (p = 0,2419). Para esta variable antropométrica el tamaño del efecto es pequeño - mediano. En cuanto al **perímetro del brazo contraído** se presentan pocos cambios que no reflejan efectos de interacción (p = 0,0678), pero sí un tamaño de efecto grande.

En relación al **perímetro de la cintura** no se observan efectos de interacción significativos al disponer de un *p*-valor igual a 0,1266, aunque se acompaña de un efecto grande. Las variaciones producidas en el **perímetro de la cadera** son leves. Estos resultados no permiten determinar la existencia de efectos estadísticamente significativos (*p* = 0,3427) y el tamaño del efecto se considera moderado - mediano.

Por tanto, para las citadas variables antropométricas no se identifica la existencia de diferencias significativas intergrupales.

Tabla 23

Análisis de la variación de perímetros corporales en función tiempo x grupo

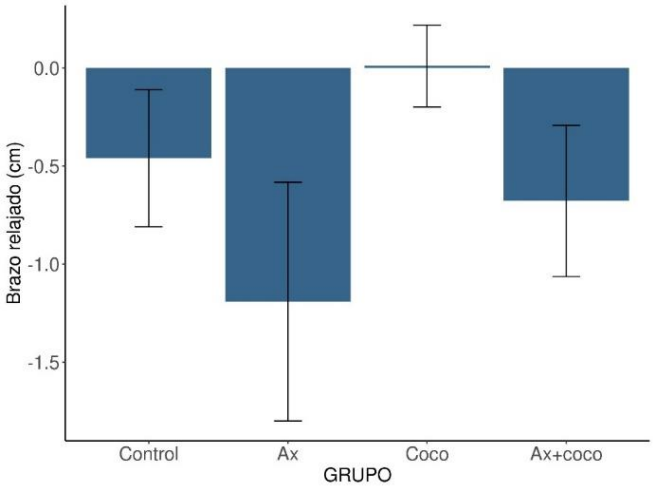
Variable	Grupo (n)	Pre-test Media ± DE	Post-test Media ± DE	Post – Pre-test Media ± DE	Diferencia entre grupos		
					p-valor	η^2_p	f
Brazo relajado (cm)	GControl (10)	29,18 ± 2,87	28,72 ± 3,18	-0,46 ± 1,10	0,2419	0,1054	0,3432
	GAx (11)	28,25 ± 3,81	27,06 ± 2,56	-1,19 ± 2,02			
	GCoco (10)	28,15 ± 3,25	28,16 ± 3,52	0,01 ± 0,66			
	GAx+coco (9)	28,40 ± 3,31	27,72 ± 2,84	-0,68 ± 1,16			
Brazo contraído (cm)	GControl (10)	30,39 ± 3,04	30,20 ± 2,95	-0,19 ± 0,33	0,0678	0,1776	0,4647
	GAx (11)	28,68 ± 2,54	28,09 ± 2,37	-0,59 ± 0,66			
	GCoco (10)	28,64 ± 3,80	28,83 ± 3,83	0,19 ± 0,90			
	GAx+coco (9)	28,69 ± 3,95	28,72 ± 4,11	0,03 ± 0,71			
Cintura (cm)	GControl (10)	84,50 ± 11,08	85,25 ± 11,36	0,75 ± 2,14	0,1266	0,1448	0,4116
	GAx (11)	88,82 ± 9,63	86,18 ± 9,94	-2,64 ± 3,44			
	GCoco (10)	92,95 ± 9,30	92,40 ± 10,85	-0,55 ± 3,89			
	GAx+coco (9)	89,61 ± 13,71	87,11 ± 10,55	-2,5 ± 4,70			
Cadera (cm)	GControl (10)	94,92 ± 5,12	95,56 ± 5,61	0,64 ± 1,08	0,3427	0,0874	0,3094
	GAx (11)	96,00 ± 5,80	96,00 ± 4,45	0,00 ± 2,65			
	GCoco (10)	101,50 ± 5,08	100,55 ± 4,74	-0,95 ± 1,60			
	GAx+coco (9)	96,80 ± 3,70	96,22 ± 3,19	-0,58 ± 2,42			

Nota. GControl: Grupo control; GAx: Grupo antioxidantes; GCoco: Grupo aceite de coco; GAx+coco: Grupo antioxidantes y aceite de coco; DE: Desviación Estándar; n: número de muestra. Los valores del análisis descriptivo se muestran como Media ± DE (Desviación estándar). Todos los efectos son considerados como significativos con *p*-valor ≤ 0,05. η^2_p = tamaño del efecto, eta cuadrado parcial. f = f de Cohen. En el tamaño del efecto, los límites <0,06 son considerados pequeños; <0,14 son considerados moderados; ≥0,14 son considerados grandes. En la f de Cohen, el efecto fue pequeño (f=0,1), mediano (f=0,25) o grande (f=0,4).

En la figura 17 se puede observar que todos los grupos presentan disminución del **perímetro del brazo relajado**, a excepción del GCoco en el que la variación es muy leve y este perímetro corporal se mantiene prácticamente estable. Cabe destacar que, el GAx es el que presenta la mayor disminución en este perímetro, en comparación el resto de grupos.

Figura 17

Representación gráfica de la variación del perímetro del brazo relajado en función del grupo

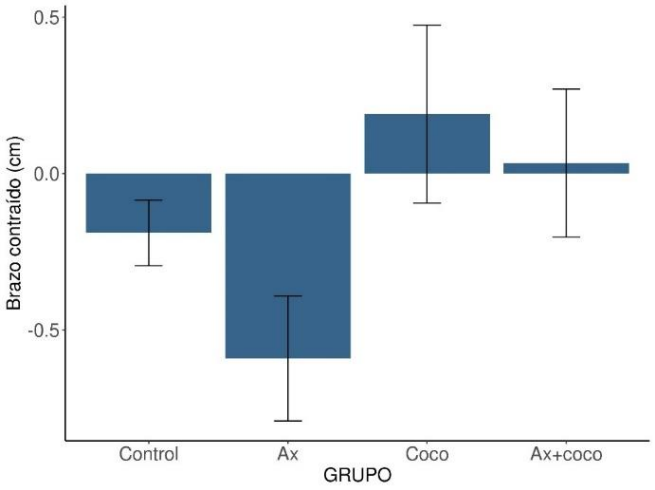


Nota. Variación de la variable antropométrica perímetro del brazo relajado (cm) en los distintos grupos de estudio. Nivel de significación: ****p*-valor ≤ 0,001; ***p*-valor ≤ 0,01; **p*-valor ≤ 0,05.

En el **perímetro del brazo contraído** (figura 18) se observan pocos cambios, ya que la variación en el GControl y GAx es muy leve. De igual modo, el aumento en el GCoco y GAx+coco es poco destacable, ya que se trata de una variación muy ligera.

Figura 18

Representación gráfica de la variación del perímetro del brazo contraído en función del grupo

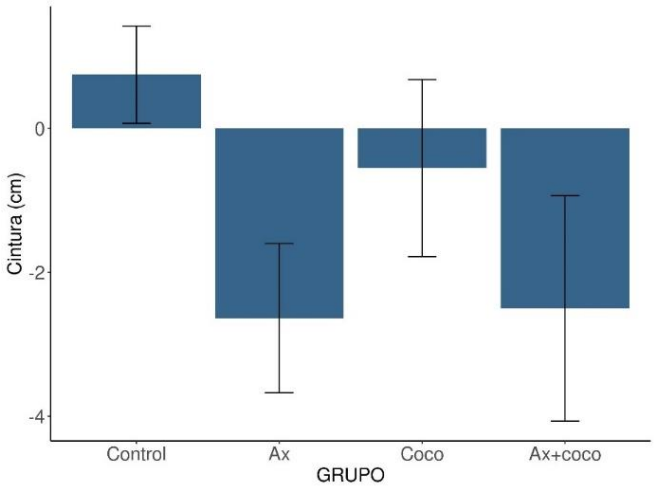


Nota. Variación de la variable antropométrica perímetro del brazo contraído (cm) en los distintos grupos de estudio. Nivel de significación: ****p*-valor ≤ 0,001; ***p*-valor ≤ 0,01; **p*-valor ≤ 0,05.

En la figura 19 se representa gráficamente los efectos hallados en la variación del **perímetro de la cintura**. Sí que se observa una disminución relevante en el caso del GAx y GAx+coco. Por el contrario, el GCoco no muestra cambios destacables y el GControl se caracteriza por ser el único en el que se presenta un aumento en esta variable antropométrica.

Figura 19

Representación gráfica de la variación del perímetro de la cintura en función del grupo

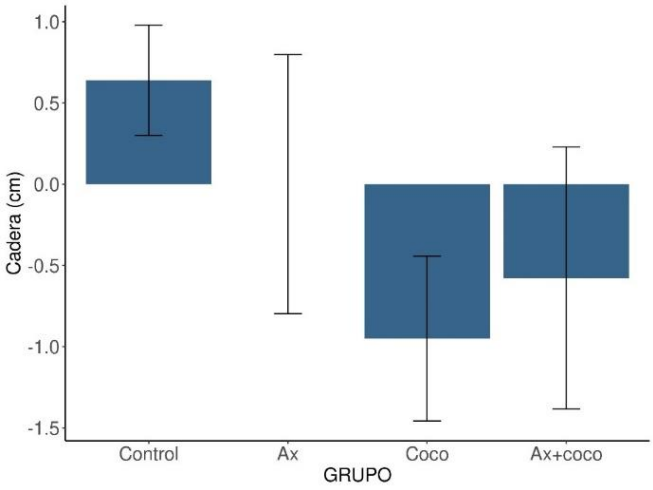


Nota. Variación de la variable antropométrica perímetro de la cintura (cm) en los distintos grupos de estudio. Nivel de significación: ****p*-valor ≤ 0,001; ***p*-valor ≤ 0,01; **p*-valor ≤ 0,05.

Las variaciones producidas en el **perímetro de la cadera** (figura 20) son leves. El GControl es el único que presenta un ligero aumento en esta variable y el GAx no muestra variación. Por el contrario, los grupos GCoco y GAx+coco sí que presentan variación, a través de una pequeña disminución en esta medida antropométrica.

Figura 20

Representación gráfica de la variación del perímetro de la cadera en función del grupo



Nota. Variación de la variable antropométrica perímetro de la cadera (cm) en los distintos grupos de estudio. Nivel de significación: ****p*-valor ≤ 0,001; ***p*-valor ≤ 0,01; **p*-valor ≤ 0,05.

5.3.5. Índices antropométricos.

La tabla 24 muestra la media y desviación estándar de la variable índices antropoméricos y los resultados del análisis de la variación en función tiempo x grupo.

Tras comparar los distintos grupos de estudio, ninguno de los índices antropométricos analizados muestra efecto de interacción ($p > 0,05$). En el IMC el tamaño de efecto es pequeño, pero en el RCT e ICC sí se observa un tamaño de efecto grande.

Tabla 24

Análisis de la variación de índices antropométricos en función tiempo x grupo

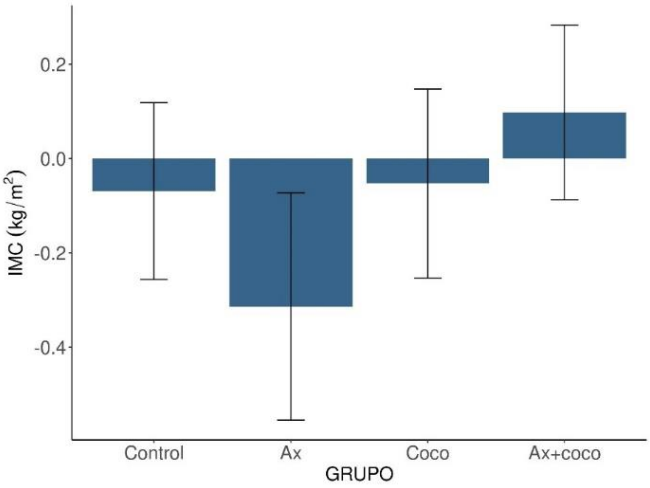
Variable	Grupo (n)	Pre-test Media ± DE	Post-test Media ± DE	Post – Pre-test Media ± DE	Diferencia entre grupos		
					p-valor	η^2_p	f
IMC (kg/m²)	GControl (10)	23,61 ± 2,23	23,54 ± 2,37	-0,07 ± 0,59	0,5703	0,0536	0,2380
	GAx (11)	23,60 ± 1,85	23,29 ± 1,60	-0,31 ± 0,80			
	GCoco (10)	25,01 ± 2,66	24,95 ± 2,35	-0,06 ± 0,63			
	GAx+coco (9)	24,44 ± 3,52	24,54 ± 3,44	0,10 ± 0,56			
RCT	GControl (10)	0,51 ± 0,07	0,52 ± 0,07	0,01 ± 0,01	0,1300	0,1434	0,4092
	GAx (11)	0,52 ± 0,07	0,51 ± 0,06	-0,01 ± 0,02			
	GCoco (10)	0,56 ± 0,04	0,55 ± 0,05	-0,01 ± 0,02			
	GAx+coco (9)	0,53 ± 0,09	0,52 ± 0,07	-0,01 ± 0,03			
ICC	GControl (10)	0,89 ± 0,11	0,89 ± 0,11	0,00 ± 0,02	0,1255	0,1453	0,4123
	GAx (11)	0,93 ± 0,13	0,90 ± 0,13	-0,03 ± 0,03			
	GCoco (10)	0,92 ± 0,11	0,92 ± 0,13	0,00 ± 0,04			
	GAx+coco (9)	0,92 ± 0,12	0,90 ± 0,10	-0,02 ± 0,04			

Nota. GControl: Grupo control; GAx: Grupo antioxidantes; GCoco: Grupo aceite de coco; GAx+coco: Grupo antioxidantes y aceite de coco; IMC: Índice de Masa Corporal; ICC: Índice Cintura Cadera; RCT: Ratio Cintura Talla; DE: Desviación Estándar; n: número de muestra. Los valores del análisis descriptivo se muestran como Media ± DE (Desviación estándar). Todos los efectos son considerados como significativos con *p*-valor ≤ 0,05. η^2_p = tamaño del efecto, eta cuadrado parcial. f = f de Cohen. En el tamaño del efecto, los límites <0,06 son considerados pequeños; <0,14 son considerados moderados; ≥0,14 son considerados grandes. En la f de Cohen, el efecto fue pequeño (f=0,1), mediano (f=0,25) o grande (f=0,4).

El análisis de la variación del **IMC** se aprecia en la figura 21. La tendencia de este indicador antropométrico presenta un comportamiento muy similar en todos los grupos de estudio. Se observa estabilidad en este índice antropométrico porque las variaciones entre el momento pre y post intervención son muy leves.

Figura 21

Representación gráfica de la variación del Índice de Masa Corporal en función del grupo

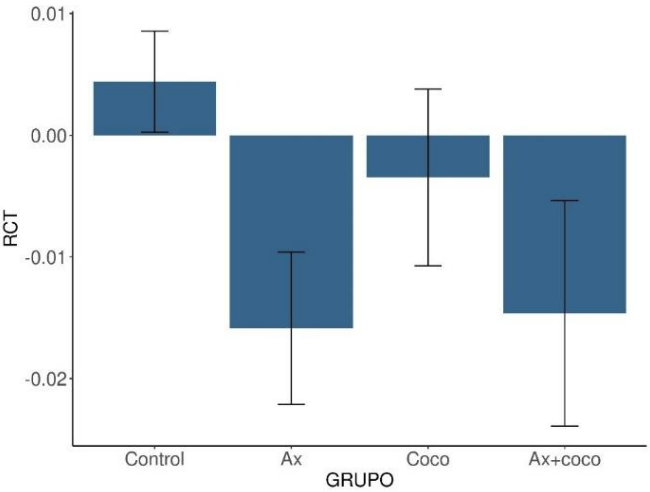


Nota. Variación de la variable antropométrica Índice de Masa Corporal (kg/m^2) en los distintos grupos de estudio. Nivel de significación: ****p*-valor ≤ 0,001; ***p*-valor ≤ 0,01; **p*-valor ≤ 0,05.

En lo concerniente al **RCT** (figura 22), solo se observa aumento de este índice en el caso del GControl, mientras que el resto de grupos de estudio sí que presentan disminución en esta variable.

Figura 22

Representación gráfica de la variación del Ratio Cintura-Talla en función del grupo

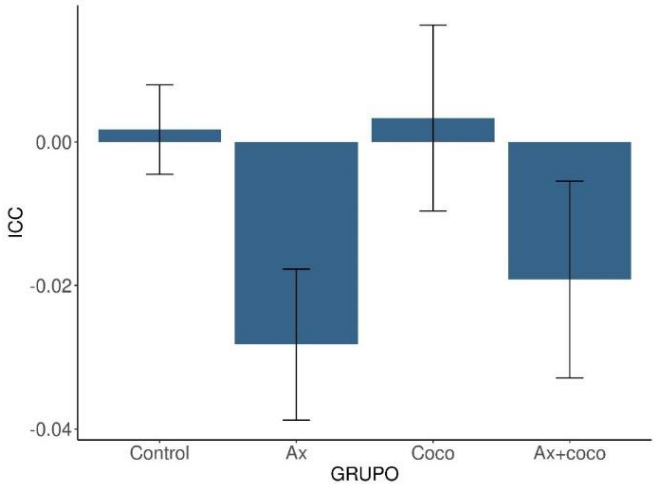


Nota. Variación de la variable antropométrica Ratio Cintura-Talla en los distintos grupos de estudio. Nivel de significación: ****p*-valor ≤ 0,001; ***p*-valor ≤ 0,01; **p*-valor ≤ 0,05.

En la figura 23 se aprecia gráficamente los efectos generales del análisis de varianza relacionado con el **ICC.** Este indicador antropométrico experimenta una disminución en los grupos GAx y GAx+coco, mientras que no se aprecian variaciones en el GControl y GCoco entre antes y después de la intervención.

Figura 23

Representación gráfica de la variación del Índice Cintura-Cadera en función del grupo



Nota. Variación de la variable antropométrica Índice Cintura-Cadera en los distintos grupos de estudio. Nivel de significación: ****p*-valor ≤ 0,001; ***p*-valor ≤ 0,01; **p*-valor ≤ 0,05.

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

En el presente apartado se procede a realizar una discusión sobre los principales resultados obtenidos en el estudio. En primer lugar, se expone la discusión relacionada con el análisis descriptivo de la ingesta nutricional media habitual de la población total del estudio antes de la intervención. En este caso se contrastan los hallazgos identificados con su relevancia e impacto a nivel nutricional sobre la ELA.

En segundo lugar, se presenta la discusión acerca del análisis del efecto que produce el plan de alimentación basado en DM suplementado con antioxidantes y/o aceite de coco sobre las variables antropométricas de pacientes afectados de ELA. Al respecto, se debate cada una de las variaciones antropométricas identificadas en el estudio, con especial atención a la importancia e influencia que estos cambios pueden presentar sobre el estado nutricional y de salud en casos de ELA. Se acompaña de una discusión sobre la contribución de los antioxidantes (NR y PTER) y el aceite de coco en la obtención de los resultados analizados.

6.1. Análisis descriptivo de la ingesta nutricional media habitual de la población total del estudio antes de la intervención.

Desde el año 1997 se dispone de investigaciones epidemiológicas que han determinado que la ingesta nutricional es un factor a tener en cuenta en la ELA, ya que influye en los mecanismos patogénicos involucrados en su desarrollo (Yasui et al., 1997). A pesar de esta relevancia son pocos los estudios que han descrito la ingesta dietética de pacientes afectados por esta enfermedad, al igual que son escasas las evidencias que han comparado la ingesta media habitual con las recomendaciones nutricionales estipuladas (Nelson, McGuire, et al., 2000; Okamoto et al., 2007). Debido a la importancia de la relación entre alimentación, nutrición y ELA, se realizó un análisis descriptivo de la ingesta nutricional previa a la intervención, cuya finalidad fue la identificación de carencias o excesos nutricionales relevantes en esta enfermedad.

6.1.1. Energía.

El análisis de la ingesta nutricional antes de la intervención determinó que el aporte de **energía** fue el adecuado y cumplió con la IDR, lo que podría relacionarse con el normopeso que presentó la muestra de estudio al inicio de la investigación, ya que la ingesta energética es un factor clave que condiciona el peso corporal y el estado nutricional del paciente con ELA (Vaisman et al., 2009). La ingesta de los afectados de ELA suele ser crónicamente deficiente y hasta un 70% inferior respecto a las IDR (Genton et al., 2011). Sin embargo, el aporte calórico de la muestra de estudio fue superior al descrito en investigaciones previas en las que la ingesta de energía fue inferior a las recomendaciones (Longnecker et al., 2000; Nieves et al., 2016).

El cumplimiento de la IDR de energía se podría considerar beneficioso porque una ingesta adecuada se asocia con preservación del estado nutricional, mantenimiento del IMC y disminución del riesgo de malnutrición, unos factores que condicionan una tasa de supervivencia más larga (Desport et al., 2005; Paganoni et al., 2011). Contrariamente, la restricción calórica reduce de forma significativa la supervivencia, tal como se observó en estudios realizados en modelos animales de ELA (ratón SOD1G93A) (Hamadeh et al., 2005; Pedersen y Mattson, 1999).

6.1.2. Macronutrientes.

El análisis cualitativo reveló que la ingesta de macronutrientes como hidratos de carbono y lípidos, no cumplió con las recomendaciones. En base a ello se puede considerar que la alimentación habitual de los pacientes antes de la intervención no era equilibrada. A continuación, se presenta un análisis de cada uno de los macronutrientes estudiados.

6.1.2.1. Hidratos de carbono.

El aporte de **hidratos de carbono** fue inferior al mínimo recomendado, un resultado en consonancia con el estudio de Nieves et al. (2016) y de Carrera-Juliá et al. (2021), los cuales también identificaron un consumo deficiente en este nutriente.

La ingesta deficiente identificada en el presente estudio es un resultado relevante porque el tejido neuronal presenta alta demanda energética que depende, principalmente, de un aporte continuado de glucosa (Mergenthaler et al., 2013). De hecho, las neuronas requieren un suministro estable y adecuado de glucosa y se ha determinado que un aporte disminuido podría afectar al rendimiento cerebral, así como repercutir negativamente sobre las funciones del SN (Sünram-Lea y Owen, 2017).

Por el contrario, en una investigación que incluyó 153 pacientes con ELA (Okamoto et al., 2007) se determinó una ingesta de hidratos de carbono superior a las recomendaciones, un resultado que también fue identificado en un estudio posterior que incluyó a 20 sujetos (Lopes da Silva et al., 2017). A la luz de estos resultados, los investigadores determinaron que un consumo excesivo en hidratos de carbono podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de la ELA (Nieves et al., 2016).

6.1.2.2. Proteínas.

Respecto a las **proteínas**, la ingesta nutricional (18,58% respecto al VCT) sí que cumplió con la IDR, un resultado similar al identificado en estudios previos en pacientes con ELA en los que se determinó que este nutriente representó al 15,95% (Nieves et al., 2016), 18,99% (Lopes da Silva et al., 2017) y 16,15% (Pupillo et al., 2018), respecto al VCT. Aunque no se ha estipulado un nivel superior de ingesta tolerable para las proteínas (Otten et al., 2006), este resultado se podría considerar positivo porque en otras investigaciones sí que se ha determinado asociación entre un consumo excesivo de proteínas y mayor riesgo de desarrollar ELA, aunque siguen siendo necesarias evidencias más concluyentes al respecto (Pupillo et al., 2018).

6.1.2.3. Lípidos.

En relación a los **lípidos**, la ingesta fue claramente superior al máximo recomendado, un resultado acorde a lo observado en estudios previos (Carrera-Juliá et al., 2021; Huisman et al., 2015; Nieves et al., 2016). Esto es destacable porque se dispone de evidencias científicas que han determinado un incremento del riesgo de desarrollo de ELA tras un consumo excesivo de lípidos (Huisman et al., 2015; Nelson, Matkin, et al., 2000; Okamoto et al., 2009).

Por un lado, se ha identificado que la grasa dietética es capaz de modular el perfil lipídico sanguíneo, un aspecto importante porque la dislipidemia y la elevación de las LDL-c son factores que pueden aumentar el riesgo de desarrollo de ELA (Bandres-Ciga et al., 2019; Zeng y Zhou, 2019). Por esta razón, el perfil lipídico se considera como un biomarcador potencial (González De Aguilar, 2019), ya que el consumo excesivo de grasa se relaciona con dos de los principales mecanismos patogénicos involucrados: EO e inflamación (Drehmer et al., 2019).

Por otro lado, diferentes autores han indicado que una ingesta elevada de lípidos se asocia de forma inversa con el riesgo de presentar ELA (Okamoto et al., 2007) al justificar que las grasas podrían ejercer efecto neuroprotector sobre el SN (Beeharry et al., 2003; Luyer et al., 2005), motivo que sustenta que las dietas ricas en calorías procedentes de la grasa podrían ser una estrategia terapéutica útil (Paganoni y Wills, 2013).

En relación a lo anterior, en el ratón SOD1G93A, una dieta consistente en un 38% de hidratos de carbono, 47% de lípidos y 15% de proteínas (respecto al VCT) aumentó el tiempo medio de supervivencia en un 90% (Mattson et al., 2007). En ese mismo modelo animal de ELA, el aporte de una dieta con un 60% de lípidos respecto al VCT demostró mejora en el rendimiento motor (Zhao et al., 2006).

6.1.2.4. Perfil lipídico: tipos de ácidos grasos.

El **tipo de AG** consumido parece presentar un mayor impacto sobre la salud en comparación a la ingesta de lípidos totales, especialmente en las respuestas inflamatorias del organismo humano (Basu et al., 2006; Lee et al., 2010). La mayoría de evidencias científicas han atribuido efectos beneficiosos asociados al consumo de grasa cuando el perfil lipídico presenta equilibrio entre los diferentes tipos de AG, aspecto que no ha sido observado en el presente estudio.

El consumo de **AGS** fue superior a la IDR, un resultado que cobra especial importancia ya que su exceso es capaz de potenciar los mecanismos inflamatorios relacionados con un aumento del riesgo de progresión de la ELA (Fritsche, 2015).

En contraste, se han identificado resultados dispares porque un estudio epidemiológico prospectivo encontró una tendencia a la reducción del riesgo de ELA con el aumento de la ingesta de carne grasa y alimentos fritos, dos fuentes dietéticas que son ricas en AGS (Morozova et al., 2008).

En el presente estudio piloto también se determinó una ingesta nutricional de **AGPI** superior a las recomendaciones. Por un lado, se han atribuido efectos negativos cuando existe una ingesta elevada de AGPI, ya que desde el año 1993 se ha notificado que esta grasa podría modular el perfil lipídico de la membrana celular del tejido cerebral (Bourre et al., 1993) e incrementar el riesgo de peroxidación lipídica (Liu, 1996; Pénzes et al., 1993).

Por otro lado, se han asociado efectos positivos en casos de ingestas altas de AGPI, las cuales pueden asociarse con un 34% (Fitzgerald et al., 2014) y un 60% de reducción del riesgo de ELA (Veldink et al., 2007), en comparación a las ingestas más bajas. Además, se ha postulado que los AGPI podrían presentar efecto neuroprotector al disminuir la excitotoxicidad causada por el neurotransmisor glutamato (Lauritzen et al., 2000).

Respecto a los **AGM**, su consumo fue inferior a la IDR. Existe discrepancia entre las investigaciones y parece ser que la asociación de los AGM con la ELA es de menor magnitud (Nelson, McGuire, et al., 2000). En este caso, se podría recomendar un mayor consumo de AOVE, alimento esencial de la DM, el cual es rico en AGM como el ácido oleico (Yubero-Serrano et al., 2019).

6.1.2.5. Colesterol.

El **colesterol** presentó una ingesta nutricional ligeramente superior a las recomendaciones, un resultado en línea con lo descrito por Carrera-Juliá et al. (2021). Por el momento, no se dispone de evidencias concluyentes sobre la relación entre el consumo de colesterol y la ELA (Pupillo et al., 2018), pero este nutriente se considera importante porque forma parte de la membrana axonal y por ello, es especialmente relevante en las enfermedades neurodegenerativas (Vance et al., 2000).

Una ingesta excesiva de colesterol contribuye a un mayor riesgo de desarrollo de dislipidemia, que a su vez se considera un factor de riesgo de ELA (Bandres-Ciga et al., 2019; Zeng y Zhou, 2019). Aun así, algunas investigaciones epidemiológicas en humanos han mostrado que los niveles elevados de colesterol podrían ser beneficiosos al asociarse con mayor supervivencia, motivo por el cual la dislipidemia podría ser un factor protector en esta enfermedad (Dupuis et al., 2008).

6.1.2.6. Fibra.

La **fibra** es importante en la ELA porque esta patología se asocia con mayor riesgo de alteraciones en el tránsito intestinal, especialmente a través de estreñimiento (Winge et al., 2003). El consumo de este nutriente es relevante porque una ingesta adecuada presenta relación inversamente proporcional con el riesgo de ELA (Nelson, McGuire, et al., 2000). Sin embargo, la ingesta media de fibra fue inferior al mínimo recomendado, un resultado en línea con lo descrito por otros autores (Carrera-Juliá et al., 2021; Lopes da Silva et al., 2017; Pupillo et al., 2018; Yu et al., 2020) y que se podría vincular con la ingesta deficiente de hidratos de carbono, porque los alimentos que presentan este

macronutriente se caracterizan por aportar fibra dietética: cereales integrales, legumbres, verduras, hortalizas y frutas (Slavin y Lloyd, 2012).

Este nutriente reduce la absorción de toxinas relacionadas con el desarrollo de la ELA (Matt et al., 2018) y las concentraciones de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, TNF-α, IL-1 e IL-6) (Chuang et al., 2011; 2012; Park et al., 2011; Qi et al., 2006). Cabe resaltar que su fermentación produce AGCC que modulan la microbiota intestinal, un aspecto clave en la fisiopatología de la enfermedad (Roy Sarkar y Banerjee, 2019) porque los pacientes con ELA producen menor butirato en comparación a individuos sanos, lo que condiciona mayor riesgo de desarrollo de disbiosis intestinal (Fang et al., 2016; Rowin et al., 2017).

6.1.3. Micronutrientes.

Varios estudios exponen la importancia que presenta la alimentación sobre el tejido nervioso y como la deficiencia de micronutrientes puede aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades neurológicas (Bourre, 2006; Prado y Dewey, 2014). Tanto las vitaminas como los minerales se conciben como unos micronutrientes fundamentales para el desarrollo del SN y su deficiencia es un factor de riesgo de ELA (Blasco et al., 2015; Paganoni, Macklin, et al., 2017; Wang et al., 2011). Por ejemplo, las vitaminas del grupo B son necesarias en las vías metabólicas cerebrales (Kumar, 2010), en la síntesis de neurotransmisores (Kennedy, 2016) y de mielina (Sechi et al., 2016).

6.1.3.1. Vitaminas hidrosolubles.

La ingesta de las vitaminas B1, B2, B5 y B6 fue ligeramente superior respecto a la IDR, mientras que las vitaminas B3, B12 y ácido ascórbico (vitamina C), presentaron una ingesta que sí fue superior a las recomendaciones, un dato acorde a lo identificado en otros análisis realizados en sujetos con esta enfermedad (Nieves et al., 2016). No obstante, estos resultados son difíciles de interpretar y también es complicado establecer un nexo con la ELA ya que no se dispone de evidencias que hayan analizado el efecto de ingestas superiores a la IDR.

La **vitamina B1** (tiamina) es importante porque participa en el metabolismo de los hidratos de carbono que aportan energía para el SN (Ortigoza-Escobar et al., 2017). Su déficit se asocia con alteraciones neurológicas y, en estudios realizados en enfermedades neurodegenerativas como la Esclerosis Múltiple, se ha determinado una relación inversamente proporcional entre la tiamina y la depresión (Ortí et al., 2020; Zhang et al., 2013), la cual es una afectación psicológica frecuente en la ELA (Roos et al., 2016).

En cuanto a la **vitamina B2** (riboflavina), destaca por su efecto antioxidante protector contra el EO y la disfunción mitocondrial al ser un precursor de la flavina mononucleótido (FMN) y flavina adenina dinucleótido (FAD), dos coenzimas indispensables para la cadena de transporte de electrones a nivel mitocondrial y para la regeneración de la enzima glutatión reductasa (Powers, 2003).

Respecto a la **vitamina B3** (niacina), su ingesta adecuada se podría considerar protectora porque es precursora de la NAD^+, sustancia que se presenta en déficit en la ELA (Makarov et al., 2019). En este caso, su consumo fue superior al máximo estipulado por la IDR, lo que también sucede en población española sana según datos de la Encuesta Nacional de Ingesta Dietética (ENIDE) realizada en el año 2012 por la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) (AESAN, 2012).

Pese a que es poco frecuente presentar déficits dietéticos de **vitamina B8** (biotina), determinados autores han indicado que una ingesta deficiente condiciona valores inadecuados en el plasma que inducen a un mayor riesgo de degeneración de los axones del SNC (Via, 2012). En este estudio sí que se identificó una ingesta media de biotina notablemente inferior a su IDR, un resultado acorde a otros estudios (Carrera-Juliá et al., 2021).

Esta vitamina es un cofactor de las carboxilasas que permite la producción de ATP necesario para cubrir la alta demanda energética de las neuronas, oligodendrocitos y síntesis de mielina (Sedel et al., 2015), un proceso que está afectado de forma negativa por la disfunción mitocondrial y que se asocia con ruptura de la homeostasis de la glucosa que incrementa el riesgo de anormalidades en el metabolismo cerebral (Pindolia et al., 2012; Tong, 2013).

Los niveles séricos de **vitamina B9** (ácido fólico) disminuyen a medida que la ELA avanza, alcanzando niveles deficientes en los estadios finales, lo que resalta la importancia de su ingesta dietética (Michal Freedman et al., 2013; Zhang et al., 2010). En este caso se determinó una ligera deficiencia respecto a la IDR, un resultado similar al identificado en el trabajo de Carrera-Juliá et al. (2021) y que es destacable porque el ácido fólico participa en la mielinización, garantiza el funcionamiento adecuado del SN (Sechi et al., 2016) y está implicado, junto con la B12, en el mantenimiento de la membrana celular y la producción de acetilcolina (Lam et al., 2013).

Por ejemplo, en el ratón SOD1G93A, la ingesta de ácido fólico protege las motoneuronas frente a la neuroinflamación y la apoptosis (Zhang et al., 2008). Además, una ingesta dietética adecuada regula los niveles de homocisteína en sangre (Zoccolella et al., 2010), cuyo exceso se relaciona con daño sobre la función cognitiva (Lehmann et al., 1999) y mayor riesgo de desarrollo de ELA (Wang et al., 2020).

La **vitamina B12** o cianocobalamina es relevante para el SN porque participa en la síntesis de mielina y su déficit se asocia con desmielinización que degenera los axones (Playas Pérez et al., 2002). En este estudio la ingesta de B12 fue superior a la IDR. Esto se podría relacionar con que ninguno de los participantes fue vegano, un patrón alimentario que sí que puede condicionar una limitación en el consumo de esta vitamina, ya que se encuentra en alimentos de origen animal (Watanabe, 2007).

La ingesta nutricional media de **vitamina C** o ácido ascórbico, fue superior al máximo recomendado, un resultado similar al identificado en otros análisis (Longnecker et al., 2000; Nieves et al., 2016; Pupillo et al., 2018) y que podría deberse a que la ingesta de alimentos ricos en este micronutriente fue, en términos generales, adecuada. La vitamina C presenta acción contra el EO y desde 1994 se considera que este micronutriente forma parte de la defensa antioxidante del cerebro (Cohen, 1994). Las ingestas de ácido ascórbico superiores a la IDR parecen no presentar influencia sobre la enfermedad (Fitzgerald et al., 2013).

6.1.3.2. Vitaminas liposolubles.

Las vitaminas liposolubles A y E destacan porque su ingesta dietética puede modular los niveles de antioxidantes en el organismo, ejerciendo un rol protector especialmente útil en las enfermedades que cursan con EO (Tan et al., 2018).

Concretamente, la ingesta de **vitamina A** es relevante por sus propiedades inmunomoduladoras relacionadas con el normal funcionamiento de la microglía (Farso et al., 2011; Kim, 2011; Mora et al., 2008; Ross et al., 2011). Pese a ello, son pocos los estudios disponibles sobre el consumo de este micronutriente a través de alimentos en casos de pacientes con ELA, porque la mayoría de investigaciones han prestado atención a la suplementación nutricional en forma de carotenos y carotenoides.

El aporte de vitamina A en forma de carotenos vegetales se asocia con mayor puntuación en el test ALSFRS-R (Nieves et al., 2016) y con menor riesgo de ELA (Fitzgerald et al., 2013). Se debe matizar que no se ha observado relación entre altas ingestas de vitamina A, sus proformas y el riesgo de ELA en humanos (Michal Freedman et al., 2013; Molina et al., 1999; Okamoto et al., 2007). Destaca que en el ratón modelo de estudio de ELA, una ingesta dietética excesiva (administrada mediante suplementación nutricional) disminuyó su tasa de supervivencia (Crochemore et al., 2009).

La importancia de la **vitamina E** se debe a su acción antioxidante sobre la membrana celular de la neurona al actuar como un potente neutralizador de ROS y presentar una posible acción reguladora de la inflamación (Ricciarelli et al., 2001; Zingg y Azzi, 2004). En este estudio piloto se determinó un consumo de vitamina E (17,68 mg) ligeramente superior al recomendado. Se puede considerar como un resultado interesante porque la ingesta dietética comprendida entre 18-22mg se asocia con un 60% de disminución del riesgo de ELA (Veldink et al., 2007). La ingesta media del presente estudio resultó muy similar a la determinada por Veldink et al. (2007) pero fue superior a la descrita por otros autores (Longnecker et al., 2000; Michal Freedman et al., 2013; Nieves et al., 2016).

La **vitamina D** es fundamental en las enfermedades neurodegenerativas (Balden et al., 2012; Burton y Costello, 2015; Miller et al., 2015; Shen y Ji, 2015a; 2015b) y se considera como un factor pronóstico en la ELA (Camu et al., 2014) porque confiere protección a las motoneuronas frente al daño neuronal, aumenta la producción de factores neurotróficos, potencia la regeneración de los axones y disminuye la neuroinflamación de la microglía (Karam y Scelsa, 2011).

La ingesta media de vitamina D sí que cumplió con la IDR, pero con un valor muy ajustado al mínimo recomendado, un resultado en línea con lo descrito por Nieves et al. (2016) pero superior al identificado por (Pupillo et al., 2018). En otros análisis descriptivos de la ingesta nutricional de pacientes con ELA residentes en Lisboa (Portugal), sí que se ha determinado un consumo de vitamina D muy deficiente en comparación al mínimo recomendado por la IDR (Carrera-Juliá et al., 2021).

Una ingesta dietética deficiente en esta vitamina condiciona concentraciones séricas inadecuadas que pueden empeorar el pronóstico de la enfermedad (Balion et al., 2012; Kojima et al., 2012; Mowry et al., 2012; Suzuki et al., 2012), un aspecto relevante porque los niveles de esta vitamina son significativamente menores en los pacientes con ELA, en comparación a los sujetos sanos (Camu et al., 2014; Libonati et al., 2017; Long y Nguyễn, 2013).

6.1.3.3. Minerales.

La ingesta media de **sodio** fue superior al máximo estipulado por la IDR, aspecto que se podría considerar perjudicial porque un consumo excesivo procedente de los alimentos y de la sal de cocinado, puede afectar a órganos del SN como el cerebro, produciendo sensibilización de las neuronas que puede derivar en una contracción excesiva del músculo esquelético (Farquhar et al., 2015). La ingesta de sodio y la ELA muestra asociación significativa incluso cuando se cumplen las IDR (Pupillo et al., 2018).

Además, el exceso de sodio se relaciona con mayor riesgo de hipertensión arterial (Grillo et al., 2019), una comorbilidad clínica que contribuye a complicar el pronóstico de la ELA (Moreau et al., 2012). Las ingestas elevadas de sodio también han sido obtenidas en otros estudios realizados en estos pacientes (Carrera-Juliá et al., 2021).

El **calcio** es necesario para la contracción muscular y, en este caso, su consumo sí que cumplió con la IDR aunque con un valor cercano al mínimo recomendado, un resultado similar al descrito en investigaciones anteriores (Longnecker et al., 2000; Pupillo et al., 2018). No se ha dilucidado de forma clara la relación entre la ingesta del mineral y la ELA pero su correcta homeostasis es fundamental para el normal funcionamiento de la mitocondria de las neuronas (Kawamata y Manfredi, 2010). Esto explicaría que en el año 1991 la deficiencia de calcio se identificó como un posible factor de riesgo de desarrollo de ELA (Williams y Windebank, 1991). Su ingesta adecuada previene enfermedades como la osteomalacia y la osteoporosis que son más frecuentes en las enfermedades neurodegenerativas (Roos, 2014). Precisamente, los sujetos con ELA muestran mayor deterioro de la salud ósea en comparación a población sana (Caplliure-Llopis et al., 2020).

La ingesta de **magnesio** fue analizada porque determinados autores identificaron que los pacientes con ELA presentaban una cantidad inferior de este mineral en sus huesos y ligamentos en comparación a los controles sanos, un fenómeno que fue vinculado con una posible ingesta dietética deficiente (Yasui et al., 1997).

Las ingestas alimentarias deficientes en magnesio se han asociado con un mayor riesgo de desarrollo de ELA, mientras que el consumo adecuado se ha relacionado con un modesto efecto protector de disminución del desarrollo de la enfermedad (Longnecker et al., 2000). Posteriormente, se ha determinado que la ingesta de magnesio no presenta un efecto protector sobre la ELA (Fondell et al., 2013). La ingesta de magnesio de los pacientes objeto de estudio presentó un valor que sí que cumplió con la IDR, un resultado diferente al identificado en otros análisis realizados en pacientes portugueses en los que sí que se determinó una ingesta deficiente en este mineral (Carrera-Juliá et al., 2021). No obstante, son necesarias más investigaciones al respecto para obtener conclusiones más firmes.

La ingesta de **fósforo** fue superior al máximo recomendado, un resultado que también fue identificado en otros estudios (Pupillo et al., 2018) y que podría presentar efecto negativo porque una ingesta excesiva puede contribuir a mayor disbalance entre el fósforo y el calcio, dos minerales críticos para la función neuromuscular y para la mineralización (Civitelli y Ziambaras, 2011; Takeda et al., 2004; Van Abel et al., 2005). Su exceso puede fomentar la ruptura de la homeostasis del metabolismo fosfo-cálcico, un fenómeno que produce consecuencias negativas en el músculo esquelético (Sun et al., 2020). En este caso, el aporte de fósforo podría deberse a que el consumo de alimentos ultraprocesados fue superior al recomendado, especialmente a costa de derivados cárnicos como el fiambre, refrescos azucarados o edulcorados a los que se adiciona ácido fosfórico como conservante (Hruby y Hu, 2015; Watanabe et al., 2016).

6.1.3.4. Oligoelementos.

La ingesta media de **hierro** sí que cumplió con la IDR, un resultado que se podría considerar positivo porque una ingesta dietética excesiva en este mineral puede acumularse en diferentes partes del SN (Qureshi et al., 2008), interrumpir el normal funcionamiento de la microglía y producir muerte neuronal secundaria al EO o neuroinflamación (Takao, 2012). El exceso de hierro incrementa el riesgo de padecer una enfermedad neurodegenerativa e influye negativamente sobre su pronóstico (Levi y Finazzi, 2014; Su et al., 2015; Thomsen et al., 2015).

El **zinc** es indispensable para el SNC porque participa en la neurogénesis, la neurotransmisión y presenta capacidad antioxidante, antiinflamatoria e inmunomoduladora (Smith y Lee, 2007; Tyszka-Czochara et al., 2014). Este mineral presentó una ingesta media ligeramente superior al máximo recomendado, un resultado similar al descrito por Pupillo et al. (2018), pero superior al de Lopes da Silva et al. (2017).

Las ingestas inadecuadas de zinc condicionan deficiencias séricas que incrementan el riesgo de padecer una enfermedad neurodegenerativa (Mocchegiani et al., 2005; Szewczyk, 2013) y es frecuente que los pacientes con ELA presenten una disrupción de su homeostasis, la cual condiciona peor pronóstico. De hecho, en el citado estudio de Lopes Da Silva et al (2017), se determinó mayor prevalencia de ingesta inadecuada de zinc en los sujetos con ELA en comparación a los controles sanos.

La ingesta de **yodo** destacó por ser inferior a la IDR, pero la literatura científica respecto al mineral y la ELA es muy escasa. Tradicionalmente la deficiencia de yodo se ha relacionado con alteraciones de la glándula tiroides (Feyrer et al., 2017). También se ha vinculado con enfermedades neurodegenerativas porque los estudios en ratones han indicado que la deficiencia del mineral se asocia con síntesis limitada de mielina, retraso en la maduración neuronal y reducción del peso cerebral (Foster, 1987). Puesto que estas evidencias no son recientes se requieren más estudios al respecto.

Por último, el **selenio** fue analizado por su acción antioxidante catalizada a través del GPx, razón por la cual una ingesta deficiente del mineral puede provocar mayor EO (Vaz et al., 2018). Sin embargo, el consumo de selenio fue superior a las recomendaciones, un hallazgo en línea con otros estudios (Carrera-Juliá et al., 2021). Esto es importante ya que un aumento en los niveles séricos de selenio incrementa la producción de RL debido a que es capaz de oxidar los grupos sulfhidrilos endógenos (Vaz et al., 2018). El exceso de selenio presenta toxicidad selectiva contra las motoneuronas (Filippini et al., 2018; Vinceti et al., 2014) y puede perjudicar la estructura del citoesqueleto celular, motivo por el cual se ha propuesto como un posible factor desencadenante de ELA (Mandrioli et al., 2017).

6.1.4. Limitaciones del estudio.

Las limitaciones del presente estudio son las siguientes:

El análisis de la ingesta nutricional media antes de la intervención se realizó mediante el diario o registro dietético de 4 días. Existen evidencias que indican que este periodo de tiempo es adecuado para obtener información sobre la ingesta nutricional habitual y minimizar el riesgo de sesgo (Aranceta et al., 2015). No obstante, se debe tener en cuenta que este registro se realizó solo una vez, lo que podría no reflejar la ingesta dietética a largo plazo. Se considera que podría haber sido interesante cumplimentar varios diarios dietéticos antes de la intervención con la finalidad de obtener información sobre la ingesta nutricional durante un periodo de tiempo más extenso.

No existen IDR específicas para pacientes afectados de ELA y para poder determinar si la ingesta media era nutricionalmente adecuada o no se comparó con las recomendaciones estipuladas por la SENC y la FESNAD para población española sana. Todos los pacientes de este estudio eran españoles, pero el uso de unas recomendaciones estándar para población saludable podría limitar la interpretación de los resultados. Los pacientes con ELA podrían presentar unas necesidades nutricionales específicas, ya que determinadas carencias y excesos nutricionales se han identificado como posibles promotores del desarrollo y/o progresión de la patología.

No se dispone de literatura científica que haya analizado la ingesta nutricional de pacientes españoles afectados por ELA, motivo por el cual los resultados fueron comparados con los hallados en estudios previos realizados en otras áreas geográficas como: Estados Unidos, Corea, Japón, Portugal, entre otros. Determinados nutrientes sí que mostraron un comportamiento similar al de las investigaciones previas, pero se debe tener en cuenta que se trata de poblaciones que presentan un patrón alimentario y una cultura gastronómica diferente. Los hábitos alimenticios pueden diferir incluso en el mismo país, aspecto que también se debería tener presente ya que los participantes de este estudio procedían de diferentes Comunidades Autónomas de España.

Una limitación a tener en cuenta en la interpretación de los resultados es que los pacientes podrían haber recibido consejo dietético-nutricional previo a la intervención, lo que generaría mayor conciencia sobre el impacto de una alimentación saludable en esta enfermedad. Este aspecto podría haber contribuido a la mejora de sus hábitos alimenticios durante la progresión de la ELA.

El *software* dietético-nutricional empleado no permite la obtención de información respecto al consumo de hidratos de carbono simples. En futuras investigaciones se debería tener en cuenta esta ingesta porque su consumo, especialmente a través de productos ultraprocesados, se caracteriza por aportar calorías carentes de nutrientes indispensables como las vitaminas, minerales o fibra. El consumo de hidratos de carbono simples procedentes de ultraprocesados aumenta los niveles de glucosa en sangre (Iadecola, 2015) y produce cambios en la microbiota intestinal (Martínez-Leo y Segura-Campos, 2020), dos aspectos que contribuyen al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. Su consumo excesivo aumenta el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (Srour et al., 2020), una comorbilidad clínica que complica el pronóstico de la ELA.

Respecto a la vitamina D, solo se tuvo en cuenta su aporte dietético y no se contempló la exposición solar como fuente de obtención, pese a que la radiación ultravioleta es la principal vía de síntesis del micronutriente (Saraff y Shaw, 2016). En futuras investigaciones se debería contemplar el tiempo de exposición solar de cada paciente.

Por último, en próximos estudios resultaría útil disponer de análisis bioquímicos sobre los valores serológicos de vitaminas y minerales, ya que se han identificado diferencias séricas en los pacientes afectados de ELA en comparación a sujetos sanos (Wang et al., 2020). Este conocimiento podría permitir la adaptación del plan de alimentación y/o de los suplementos nutricionales, una orientación clínica individualizada y mejor comprensión de la repercusión de la ingesta nutricional sobre la enfermedad.

6.2. Efecto de un plan de alimentación basado en Dieta Mediterránea suplementado con antioxidantes y/o aceite de coco sobre variables antropométricas en pacientes afectados de ELA.

El objetivo del presente estudio fue analizar el efecto de una intervención nutricional suplementada con antioxidantes y/o aceite de coco sobre determinadas variables antropométricas en pacientes afectados de ELA. Por el momento, no se dispone de literatura científica que trate sobre el efecto concreto de una suplementación con NR, PTER y/o aceite de coco sobre la composición corporal de estos pacientes, ya que la mayor parte de los estudios disponibles se han realizado en el modelo animal de esta enfermedad (ratón SOD1G93A) (Harlan et al., 2020; Obrador et al., 2021; Weerasekera et al., 2018; Zhou et al., 2020).

Por este motivo, la comparación del presente estudio con otros anteriores realizados en humanos es difícil de establecer. No obstante, sí que se dispone de investigaciones que han analizado la repercusión de la variación de parámetros antropométricos sobre el pronóstico y tasa de supervivencia.

Por tanto, se considera que este estudio es el primero en investigar los efectos que produce la citada suplementación sobre las variables antropométricas y composición corporal de sujetos que padecen ELA.

6.2.1. Peso corporal.

La literatura científica ha resaltado la importancia del mantenimiento del **peso corporal** durante el transcurso de la ELA, ya que su disminución es un evento muy frecuente (Dupuis et al., 2011; Fasano et al., 2017; Kellogg et al., 2018; Kiernan et al., 2011; Körner, Hendricks, et al., 2013) que se asocia con progresión más rápida de la patología (Calvo et al., 2017; Jawaid, Murthy, et al., 2010), peor pronóstico (Jawaid et al., 2018) e incremento del riesgo de mortalidad (Marín et al., 2011).

En el presente estudio piloto todos los grupos presentaron estabilidad en el peso corporal, ya que el análisis de variación entre el momento pre y post-test reveló que los cambios no fueron significativos.

Este resultado se podría considerar beneficioso ya que el mantenimiento del peso es un claro indicador de disminución del hipermetabolismo característico de la patología (Körner, Hendricks, et al., 2013), además de relacionarse con disminución del avance de la ELA y con un pronóstico más favorable (Peter et al., 2017).

6.2.2. Índice de Masa Corporal.

Puesto que el peso corporal no presentó variaciones, tampoco se identificaron cambios significativos en índices antropométricos relacionados como el **IMC.** Este parámetro se mantuvo prácticamente constante en todos los grupos de estudio y fue indicativo de normopeso (18,5 – 24,9 kg/m^2) en todos los casos, lo que se considera positivo porque los pacientes con ELA con IMC inferior a 18,5kg/m^2 o superior a 35kg/m^2, presentan menor tasa de supervivencia (Paganoni et al., 2011).

Este resultado es relevante ya que el normopeso o el mantenimiento del IMC son indicativos de buen estado nutricional y de mejor pronóstico de la ELA (Ngo et al., 2014; Shimizu et al., 2019), porque se asocian con mayor reserva energética, la cual es indispensable para compensar las necesidades calóricas incrementadas a causa del hipermetabolismo (Héritier et al., 2015).

Por el contrario, su reducción puede ser indicativo de atrofia muscular (Jawaid, Salamone, et al., 2010) que se relaciona de forma independiente con una disminución drástica de la supervivencia (Paganoni et al., 2015; Shimizu et al., 2012; Van Deerlin et al., 2008). Cabe señalar que otros autores han observado una reducción del riesgo de ELA en pacientes que presentan sobrepeso u obesidad (O'Reilly et al., 2013).

6.2.3. Porcentaje de masa grasa.

El IMC es un indicador antropométrico que ha sido cuestionado debido a su alta especificidad (97%) y baja sensibilidad (42%) (Romero-Corral et al., 2008), ya que su análisis puede no abordar de forma específica el impacto que presentan los compartimentos corporales sobre la enfermedad objeto de estudio (Salvioni et al., 2015). Por esta razón, se procedió a un análisis de la masa grasa y de la masa muscular.

Respecto al tejido adiposo, se observó que todos los grupos (a excepción del GControl) presentaron disminución en el **porcentaje de masa grasa**, lo que se podría considerar protector para la ELA ya que sí que existe consenso entre los autores al afirmar que la reducción de la grasa corporal se relaciona con disminución en la producción de citoquinas proinflamatorias, como la IL-6 y el TNF-α, (You y Nicklas, 2006), dos sustancias involucradas en el mecanismo patogénico de inflamación que subyace a la enfermedad. Contrariamente, una investigación reciente indicó que la pérdida de masa grasa se relaciona con progresión más rápida de la enfermedad (Lee et al., 2021).

Particularmente el grupo GAx fue el que presentó la mayor pérdida en el porcentaje de masa grasa, un fenómeno que podría relacionarse con evidencias científicas que indican que el seguimiento de un plan de alimentación basado en la DM se asocia con disminución en este compartimento corporal (Boghossian et al., 2013) que, a su vez, disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias que deriva en una reducción de la inflamación sistémica de bajo grado (Casas et al., 2014).

Además, los polifenoles parecen presentar acción sobre el tejido adiposo (Meydani y Hasan, 2010) y concretamente el PTER presenta capacidad para reducir la lipogénesis en el tejido adiposo e incrementar la oxidación de AG en el hígado (Gómez-Zorita et al., 2017), lo que podría contribuir a la pérdida de tejido adiposo. Pese a ello, las evidencias citadas deben interpretarse con cautela porque han sido obtenidas en modelos animales.

En investigaciones previas se ha determinado que la administración vía oral de TCM aumenta la señalización del tejido adiposo (Liu et al., 2011; 2012) e incrementa la lipólisis, dos aspectos que se han identificado como responsables de la mejora de la composición corporal a través de una disminución de masa grasa. Los TCM aportados por el aceite de coco presentan una alta tasa de oxidación que les convierte en candidatos de ser empleados como fuente de energía en lugar de ser almacenados en el tejido adiposo, un fenómeno que se relacionaría con la pérdida de masa grasa a largo plazo (Dinicolantonio y O'Keefe, 2017). Estos motivos podrían justificar que el GCoco fue el segundo grupo en presentar la mayor pérdida en el porcentaje de masa grasa.

Pese a ello, son necesarias más investigaciones porque estos estudios han sido realizados en ratones y porque persiste la discrepancia respecto al rol que la masa grasa presenta en la ELA, ya que determinados autores han indicado que este compartimento corporal podría presentar un papel beneficioso en esta enfermedad, al asociarse con una mejora en la tasa de supervivencia (Lee et al., 2021; Lindauer et al., 2013). Cabe matizar que este hallazgo asume que los mecanismos que median la obtención de energía a través de la grasa permanecen intactos, situación que no es propia de la fisiopatología de la ELA (Ngo et al., 2014).

6.2.4. Porcentaje de masa muscular.

El cuadro clínico de esta enfermedad cursa con catabolismo y con balance energético negativo, dos factores que dificultan considerablemente el mantenimiento y/o la síntesis de masa muscular (Héritier et al., 2015). Pese a esta complejidad, todos los grupos de intervención (a excepción del GControl) aumentaron el **porcentaje de masa muscular.**

Este resultado presenta efecto protector porque se ha evidenciado que el estado muscular repercute sobre la salud de todo el organismo y por ello, la mejora en este compartimento corporal se asocia con atenuación de la velocidad de progresión de esta enfermedad (Scaricamazza et al., 2021).

La suplementación con NR reestablece la actividad de las sirtuínas y los niveles de NAD^+, dos efectos que se relacionan con la mejora de la capacidad oxidativa del músculo que deriva en disminución del riesgo de pérdida de masa muscular (Conley et al., 2000). También se ha evidenciado que la repleción de los niveles de NAD^+ mejora la función muscular en casos de distrofia (Ryu et al., 2016). Este fenómeno se podría relacionar con que el GAx fue el que presentó el mayor aumento en el porcentaje de masa muscular, aunque se debe tener en cuenta que los efectos de la administración de NR sobre el músculo esquelético en humanos no se ha dilucidado completamente (De Guia et al., 2019).

De hecho, en las enfermedades neurodegenerativas no se dispone de estudios que hayan analizado el impacto que produce la suplementación con NR y PTER sobre la masa muscular en humanos, aunque sí que se ha determinado un aumento significativo de la masa libre de grasa tras la administración de 1000mg/día de NR durante 6 semanas en 13 hombres y mujeres sanos con sobrepeso u obesidad (Remie et al., 2020).

Se debe tener presente que el grupo GAx realizó un plan de alimentación basado en DM. Por el momento, la investigación sobre el impacto de esta dieta sobre la masa muscular es escaso, pero la adherencia a este tipo de patrón dietético se puede considerar como un factor protector de la masa muscular especialmente en adultos de mediana edad y durante el proceso de envejecimiento (Granic et al., 2019; Kelaiditi et al., 2016; Tian et al., 2017). La pérdida de la homeostasis de NAD^+ promueve la degeneración del músculo esquelético y, por tanto, la suplementación nutricional con NR sería beneficiosa al evitar dicha depleción (Frederick et al., 2016).

Respecto al aceite de coco, son pocos los estudios disponibles acerca del impacto que este producto produce sobre la masa muscular, aunque los TCM que contiene pueden producir mejoras en la composición corporal (Bhavsar y St-Onge, 2016). En estudios previos se ha determinado que el consumo de aceite de coco favorece el incremento de la masa magra (Korrapati et al., 2019), un efecto que podría deberse a que los AGS presentes en este aceite contribuyen al aumento de los niveles de cuerpos cetónicos que compensan la disfunción mitocondrial y la ineficiente producción de

energía, generando un impacto positivo sobre el metabolismo (Johnstone et al., 2005; Volek et al., 2009) y facilitando la biodisponibilidad energética para garantizar los procesos anabólicos en la masa muscular (Weerasekera et al., 2018). Estos motivos podrían explicar que el GCoco fue el segundo en mostrar el mayor aumento en el porcentaje de la masa muscular.

El resultado hallado en el GCoco muestra concordancia con el descrito en investigaciones realizadas en otras enfermedades neurodegenerativas como la Esclerosis Múltiple, en la que también se administró una DM cetogénica suplementada con 60ml de aceite de coco y con la misma distribución porcentual de macronutrientes que la aplicada en la presente investigación.

La diferencia frente a la presente investigación es que los pacientes con EM fueron suplementados con otra sustancia antioxidante derivada del té verde (epigalocatequina galato). En la EM la pauta dietética citada produjo aumento de la masa muscular y disminución de la masa grasa, tras 4 meses de tratamiento (Benlloch et al., 2019; 2020; Platero et al., 2021).

Contrariamente, en el GControl se produjo una disminución del porcentaje de masa muscular, situación que presenta connotación negativa porque la pérdida de masa muscular condiciona menor capacidad de los músculos encargados de la inspiración (Lanfranconi et al., 2017), lo que influye negativamente sobre la mortalidad del sujeto y que se podría relacionar con la ausencia del seguimiento de un plan de alimentación junto con suplementación nutricional (Roubeau et al., 2015).

6.2.5. Perímetro de la cintura.

Entre los perímetros corporales destacan los resultados obtenidos en el caso de la medición del **perímetro de la cintura**. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas pero los resultados requieren ser resaltados porque el perímetro de la cintura es un marcador que permite determinar la adiposidad abdominal (Huxley et al., 2010; Ross et al., 2020), la cual se relaciona con ECV e incremento del riesgo cardíaco en

adultos (Song et al., 2013b; Zhang et al., 2008). El exceso de tejido adiposo en la región abdominal se vincula con producción de citoquinas proinflamatorias que conducen a mayor riesgo de inflamación sistémica de bajo grado (Ah y Pe, 2005; Lau et al., 2005), un evento que se ha observado en las ECV y también en las alteraciones que afectan al funcionamiento del SNC (Kioumourtzoglou et al., 2016).

Por el momento, las evidencias disponibles sobre la asociación entre la ELA y las ECV son poco concluyentes pero sí que se ha reconocido que la neuroinflamación característica de las patologías que cursan con neurodegeneración es un factor que puede incidir sobre los mecanismos que inducen mayor riesgo cardiovascular (Seelen et al., 2014; Rajendran et al., 2019; Turner, Wotton, et al., 2012). Además, la inflamación sistémica de bajo grado es relevante porque se relaciona con mayor progresión de la neurodegeneración (Perry et al., 2007), disminución de la capacidad funcional en las enfermedades neurodegenerativas (Perry et al., 2010) y en el caso de la ELA, se asocia con la apoptosis celular (Dahlke et al., 2015; Hensley et al., 2002).

Por tanto, la disminución del perímetro de la cintura observada en el presente estudio se puede considerar como un efecto beneficioso porque la reducción en este parámetro disminuye la morbilidad (Snijder et al., 2003), la mortalidad (Song et al., 2013b) y el riesgo cardiovascular (Labraña et al., 2017), tal como se ha observado en estudios previos (Zhang et al., 2007). Esto es importante porque si bien la disfunción respiratoria es la principal causa de muerte en la ELA, otra etiología bastante común en estos pacientes son los problemas cardíacos y las ECV (Corcia et al., 2008; Gil et al., 2008).

Cabe añadir que la acumulación de tejido adiposo a nivel abdominal se relaciona con mayor riesgo de insulinorresistencia (Yudkin, 2003) y de comorbilidades clínicas como la diabetes mellitus, que podría complicar el pronóstico de la ELA.

6.2.6. Ratio Cintura-Talla e Índice Cintura-Cadera.

La disminución en el perímetro de la cintura comportó reducción en los índices antropométricos relacionados, como el **RCT** y el **ICC**. Todos los grupos de estudio presentaron un RCT superior a 0,5 en la valoración pre-test, un valor considerado no saludable (Nevill et al., 2020). Si bien el RCT continuó siendo superior a 0,5 en la medición post-test, la reducción identificada en el GAx, GCoco y GAx+coco guarda relación con la disminución de la adiposidad abdominal que conduce a un menor riesgo cardiovascular.

Se considera necesario puntualizar que los pacientes de este estudio presentaban normopeso sin gran acumulación de tejido adiposo en la región abdominal. Además, el perímetro de la cadera no manifestó diferencias importantes entre la medición pre y post-test. Estos dos motivos justificarían que no se observasen grandes cambios en el ICC. En relación, el GControl y el GCoco mantuvieron estable este indicador antropométrico mientras que el GAx y el GAx+coco sí que presentaron disminución en el ICC.

La reducción en este indicador se considera positivo porque es un predictor de adiposidad abdominal (De Koning et al., 2007) y su disminución comporta menor riesgo de ECV.

6.2.7. Limitaciones del estudio.

La aplicación de esta intervención nutricional, así como la interpretación de sus resultados presenta diversas limitaciones, las cuales son:

Sí que se han observado resultados beneficiosos para los pacientes afectados de ELA, pero el limitado tamaño muestral es insuficiente para la determinación de conclusiones definitivas y son necesarias más investigaciones. De igual modo, la propia heterogeneidad de la enfermedad es un factor que influye en la interpretación de las evidencias halladas.

Por el momento se dispone de poca evidencia científica respecto a las intervenciones nutricionales empleadas y su efecto sobre las variables antropométricas en humanos afectados por esta patología, lo que dificulta la consulta y la comparación directa de resultados.

Es necesario tener en cuenta que los pacientes no sólo recibieron atención nutricional, sino que también fueron asistidos mediante un equipo multidisciplinar. Este aspecto condiciona cierta dificultad para discernir el alcance específico que presenta el tratamiento dietético-nutricional pautado, ya que las pautas aplicadas por el resto de profesionales sanitarios también influyen en los resultados obtenidos.

Otra condición que dificulta la interpretación de los datos es la prescripción simultánea del plan de alimentación junto con suplementación nutricional, debido a que esta terapéutica conjunta limita conocer cuál de las dos estrategias es la que más contribuye a la producción de los beneficios identificados o si se trata de la suma de ambos.

También se podría considerar el tiempo de progresión de la enfermedad en cada sujeto, con la finalidad de analizar si el tratamiento aplicado presenta diferencias en su efecto al tener en cuenta este condicionante.

Puesto que la ELA no afecta de forma simétrica a las extremidades, diferentes autores han indicado que las metodologías que no se basan en un supuesto que integre una distribución simétrica podrían ser las más apropiadas en la valoración de los compartimentos corporales en estos sujetos. Por este motivo, la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) o densitometría ósea podría ser el método más apropiado (Ioannides et al., 2017).

En próximas investigaciones con un tamaño de muestra superior, resultaría relevante considerar el sexo del paciente en los análisis específicos del perímetro de la cintura, ICC y RCT, ya que son parámetros que pueden presentar diferentes efectos en función de esta variable.

7. CONCLUSIONES / CONCLUSIONS

7. CONCLUSIONES

A partir de los objetivos planteados y de los resultados obtenidos, se presentan las siguientes conclusiones:

En relación con el **OG.1** del estudio:

• El análisis nutricional de la dieta de los pacientes afectados de ELA antes de la intervención, revela que se trata de una alimentación no equilibrada a nivel cuantitativo y cualitativo, debido a un bajo aporte de hidratos de carbono y de fibra, junto con una ingesta excesiva de lípidos, especialmente ácidos grasos saturados. Por ese motivo, resulta recomendable el incremento del consumo de verduras, frutas, legumbres y cereales integrales, además de la reducción de bollería, embutidos o productos ultraprocesados ricos en grasas saturadas.

• El análisis de micronutrientes de la dieta de los pacientes afectados de ELA antes de la intervención, identificó una ingesta nutricional deficiente en vitamina B8 y en yodo y, una ingesta de sodio y fósforo superior a las recomendaciones. Por ello, es conveniente el aumento del consumo de verduras, frutas, legumbres, frutos secos y pescado, en detrimento del consumo de productos ahumados, salazones, carnes procesadas como el fiambre, aperitivos salados y refrescos.

Respecto al **OG.2** del estudio:

• El plan de alimentación diseñado se ha basado en Dieta Mediterránea suplementada con NR y PTER y/o con aceite de coco, lo que ha permitido un aporte óptimo de energía y nutrientes a pacientes afectados de ELA.

En cuanto al **OG.3** del estudio:

• La Dieta Mediterránea suplementada con NR y PTER y/o con aceite de coco, produce una mejora de la composición corporal, mediante una disminución del porcentaje de masa grasa y un aumento del porcentaje de masa muscular, en pacientes afectados de ELA.

• La reducción del RCT identificada en los grupos GAx, GCoco y GAx+coco se relaciona con un menor grado de adiposidad abdominal que deriva en una disminución del riesgo cardiovascular de pacientes afectados de ELA.

• La Dieta Mediterránea suplementada con NR y PTER y la Dieta Mediterránea cetogénica suplementada con aceite de coco, son las dos intervenciones nutricionales que han reportado los mayores beneficios y mejoras en la composición corporal de pacientes afectados de ELA.

Estas conclusiones permiten confirmar el cumplimento de las hipótesis planteadas en el presente estudio. En relación a la hipótesis 1, se confirma que el análisis de la ingesta nutricional permite identificar carencias o excesos nutricionales, contribuye al diseño de un plan de alimentación mediterránea suplementada con NR y PTER y/o con aceite de coco, garantiza un aporte energético y nutricional óptimo y facilita la adaptación de la alimentación a las alteraciones fisiopatológicas características del paciente afectado de ELA.

Respecto a la hipótesis 2, se puede confirmar que el seguimiento de una Dieta Mediterránea suplementada con NR y PTER y/o con aceite de coco, produce una mejora de las variables antropométricas y de la composición corporal de pacientes afectados de ELA.

Este estudio piloto ha presentado diversas limitaciones: tamaño muestral limitado, no disponibilidad de IDR específicas para ELA, escasa literatura científica sobre el impacto de la intervención nutricional en variables antropométricas, entre otras. Es importante que todas ellas sean consideradas en futuras investigaciones para ampliar el alcance científico de los resultados.

7. CONCLUSIONS

Based on the defined objectives and the results obtained, the following conclusions are drawn:

In relation to **GO.1** of the study:

• The nutritional analysis of the diet of ALS patients before the intervention reveals that it is an unbalanced diet both in quantity and in quality due to a low intake of carbohydrates and fibre, together with an excessive intake of lipids, especially saturated fatty acids. Thus, it is advisable to increase the consumption of vegetables, fruit, legumes and wholegrain cereals, and to reduce the consumption of pastries, lunch meats and ultra-processed products rich in saturated fats.

• Micronutrient analysis of ALS patients' diets before the intervention revealed vitamin B8 and iodine deficiency and an intake of sodium and phosphorus higher than the recommendations. Therefore, it is advisable to increase the consumption of vegetables, fruits, legumes, nuts and fish, to the detriment of smoked products, salted meats, processed meats such as cold cuts, salty snacks and soft drinks.

Regarding the **GO.2** of the study:

• The dietary plan designed was based on a Mediterranean Diet supplemented with NR and PTER and/or coconut oil, allowing an optimal supply of energy and nutrients to ALS patients.

Regarding to the **GO.3** of the study:

• The Mediterranean Diet supplemented with NR and PTER and/or coconut oil, improves the body composition through a decrease in the body fat percentage and an increase in the muscle mass percentage, in patients affected by ALS.

• The reduction in Waist-to-Height Ratio identified in the GAx, GCoco and GAx+coco groups is related to a lower degree of abdominal adiposity that results in a decrease in cardiovascular risk in ALS patients.

• The Mediterranean Diet supplemented with NR and PTER and the ketogenic Mediterranean Diet supplemented with coconut oil are the two nutritional interventions that have reported the greatest benefits and improvements in body composition in ALS patients.

These findings confirm the fulfilment of the hypotheses of the present study. In relation to hypothesis 1, it is confirmed that the analysis of nutritional intake allows the identification of nutritional deficiencies or excesses, contributes to the design of a Mediterranean dietary plan supplemented with NR and PTER and/or coconut oil, guarantees an optimal energy and nutritional intake and facilitates the adaptation of the diet to the pathophysiological alterations of ALS patients.

With regard to hypothesis 2, it can be confirmed that following a Mediterranean Diet supplemented with NR and PTER and/or coconut oil leads to an improvement in anthropometric variables and body composition in ALS patients.

This pilot study has had several limitations: limited sample size, unavailability of specific DRI for ALS, limited scientific literature on the impact of nutritional intervention on anthropometric variables, among others. It is important that all of them are considered in future research to extend the scientific scope of the results.

8. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

8. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

La producción científica derivada de la tesis consta de tres artículos científicos. Uno deriva de la estancia de investigación en el Hospital Garcia de Orta (Portugal). También, un póster en un congreso sobre enfermedades neurodegenerativas.

8.1. Artículos científicos.

De la Rubia, J.E., Drehmer, E., Platero, J.L., Benlloch, M., Caplliure-Llopis, J., Villaron-Casales, C., de Bernardo, N., Alarcón, J., Fuente, C., Carrera, S., Sancho, D., García-Pardo, P., Pascual, R., Juárez, M., Cuerda-Ballester, M., Forner, A., Sancho-Castillo, S., Barrios, C., Obrador, E., … Estrela, J.M. (2019). Efficacy and tolerability of EH301 for amyotrophic lateral sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled human pilot study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 20 (1-2). https://doi: 10.1080/21678421.2018.1536152.

Carrera-Juliá, S., Moreno, M. L., Barrios, C., de la Rubia Ortí, J. E., y Drehmer, E. (2020). Antioxidant Alternatives in the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Comprehensive Review. *Frontiers in Physiology*, *11*, 63. https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00063

Carrera-Juliá, S., Catarina-Moreira, A., Adriana-Santos, C., Fonseca, J., y Drehmer, E. (2021). Ingesta nutricional en pacientes afectados de esclerosis lateral amiotrófica una consulta ambulatoria de nutrición artificial en Portugal. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética,* 25(4). https://doi: 10.14306/renhyd.25.4.1308

8.2. Participación en congresos.

Carerra-Juliá, S., Moreno, M.L., y Drehmer, E. (2020, del 2 al 5 de abril). Effect of diet supplementation with antioxidants and coconut oil on body composition in amyotrophic lateral sclerosis patients [póster]. *Advances in Alzheimer's and Parkinson's therapies and AAT-AD/PD™ Focus Meeting,* Viena, Austria. *https://aat-adpd.kenes.com/*

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abe, K., Itoyama, Y., Sobue, G., Tsuji, S., Aoki, M., Doyu, M., Hamada, C., Kondo, K., Yoneoka, T., Akimoto, M., Yoshino, H., & Edaravone ALS Study Group. (2014). Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of Edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, *15*(7-8), 610-617. https://doi.org/10.3109/21678421.2014.959024

Abe, K., Itoyama, Y., Tsuji, S., Sobue, G., Aoki, M., Doyu, M., Hamada, C., Sasaki, S., Takei, A., Yamashita, Y., Imai, T., Nakano, I., Okamoto, K., Maruki, Y., Mishimi, S., Nishimiya, J., Iwasaki, Y., Yamazaki, M., Takahashi, Y., … Yoshino, H. (2017). Exploratory double-blind, parallel-group, placebo-controlled extension study of Edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, *18*(supl1), 20-31. https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1362000

Abenavoli, L., Scarpellini, E., Colica, C., Boccuto, L., Salehi, B., Sharifi-Rad, J., Aiello, V., Romano, B., De Lorenzo, A., Izzo, A. A., & Capasso, R. (2019). Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients*, *11*(11), E2690. https://doi.org/10.3390/nu11112690

Achanta, L. B., & Rae, C. D. (2017). β-Hydroxybutyrate in the Brain: One Molecule, Multiple Mechanisms. *Neurochemical Research*, *42*(1), 35-49. https://doi.org/10.1007/s11064-016-2099-2

Acharya, J. D., & Ghaskadbi, S. S. (2013). Protective effect of Pterostilbene against free radical mediated oxidative damage. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *13*, 238. https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-238

Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). (2012). Evaluación Nutricional de la Dieta Española. Datos de la Encuesta Nacional de Ingesta Dietética (ENIDE). http://www.cibr.es/ka/apps/cibr/docs/estudio-enide-1.pdf

Agar, J., & Durham, H. (2003). Relevance of oxidative injury in the pathogenesis of motor neuron diseases. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders: Official Publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases*, *4*(4), 232-242. https://doi.org/10.1080/14660820310011278

Agosta, F., Al-Chalabi, A., Filippi, M., Hardiman, O., Kaji, R., Meininger, V., Nakano, I., Shaw, P., Shefner, J., Van den Berg, L. H., Ludolph, A., & WFN Research Group on ALS/MND. (2015). The El Escorial criteria: Strengths and weaknesses. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, *16*(1-2), 1-7. https://doi.org/10.3109/21678421.2014.964258

Agurto, C., Ahmad, O., Cecchi, G. A., Norel, R., Pietrowicz, M., Eyigoz, E. K., Mosmiller, E., Baxi, E., Rothstein, J. D., Roy, P., Berry, J., & Maragakis, N. J. (2019). Analyzing progression of motor and speech impairment in ALS. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference*, *2019*, 6097-6102. https://doi.org/10.1109/EMBC.2019.8857300

Ah, B., & Pe, S. (2005). Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circulation Research*, *96*(9). https://doi.org/10.1161/01.RES.0000163635.62927.34

Airhart, S. E., Shireman, L. M., Risler, L. J., Anderson, G. D., Nagana Gowda, G. A., Raftery, D., Tian, R., Shen, D. D., & O'Brien, K. D. (2017). An open-label, non-randomized study of the pharmacokinetics of the nutritional supplement nicotinamide riboside (NR) and its effects on blood NAD+ levels in healthy volunteers. *PloS One*, *12*(12), e0186459. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186459

Albarracín, S. L., Stab, B., Casas, Z., Sutachan, J. J., Samudio, I., Gonzalez, J., Gonzalo, L., Capani, F., Morales, L., & Barreto, G. E. (2012). Effects of natural antioxidants in neurodegenerative disease. *Nutritional Neuroscience*, *15*(1), 1-9. https://doi.org/10.1179/1476830511Y.0000000028

Al-Chalabi, A., Fang, F., Hanby, M. F., Leigh, P. N., Shaw, C. E., Ye, W., & Rijsdijk, F. (2010). An estimate of amyotrophic lateral sclerosis heritability using twin data. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *81*(12), 1324-1326. https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.207464

Al-Chalabi, A., & Hardiman, O. (2013). The epidemiology of ALS: A conspiracy of genes, environment and time. *Nature Reviews. Neurology*, *9*(11), 617-628. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.203

Al-Chalabi, A., Hardiman, O., Kiernan, M. C., Chiò, A., Rix-Brooks, B., & Van den Berg, L. H. (2016). Amyotrophic lateral sclerosis: Moving towards a new classification system. *The Lancet. Neurology*, *15*(11), 1182-1194. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30199-5

Al-Chalabi, A., & Lewis, C. M. (2011). Modelling the effects of penetrance and family size on rates of sporadic and familial disease. *Human Heredity*, *71*(4), 281-288. https://doi.org/10.1159/000330167

Alghamdi, B. S. A. (2018). Possible prophylactic anti-excitotoxic and anti-oxidant effects of virgin coconut oil on aluminium chloride-induced Alzheimer's in rat models. *Journal of Integrative Neuroscience*, *17*(3-4), 593-607. https://doi.org/10.3233/JIN-180089

Allen, C. L., & Bayraktutan, U. (2009). Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, *4*(6), 461-470. https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2009.00387.x

Allen, N. J., & Lyons, D. A. (2018). Glia as architects of central nervous system formation and function. *Science (New York, N.Y.)*, *362*(6411), 181-185. https://doi.org/10.1126/science.aat0473

Allison, K. M., Yunusova, Y., Campbell, T. F., Wang, J., Berry, J. D., & Green, J. R. (2017). The diagnostic utility of patient-report and speech-language pathologists' ratings for detecting the early onset of bulbar symptoms due to ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, *18*(5-6), 358-366. https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1303515

Allison, K. M., Yunusova, Y., & Green, J. R. (2019). Shorter Sentence Length Maximizes Intelligibility and Speech Motor Performance in Persons With Dysarthria Due to Amyotrophic Lateral Sclerosis. *American Journal of Speech-Language Pathology*, *28*(1), 96-107. https://doi.org/10.1044/2018_AJSLP-18-0049

Alonso, A., Logroscino, G., Jick, S. S., & Hernán, M. A. (2010). Association of smoking with amyotrophic lateral sclerosis risk and survival in men and women: A prospective study. *BMC Neurology*, *10*, 6. https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-6

Alonso, R., Pisa, D., Fernández-Fernández, A. M., Rábano, A., & Carrasco, L. (2017). Fungal infection in neural tissue of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Disease*, *108*, 249-260. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.09.001

Alonso, R., Pisa, D., Marina, A. I., Morato, E., Rábano, A., Rodal, I., & Carrasco, L. (2015). Evidence for fungal infection in cerebrospinal fluid and brain tissue from patients with amyotrophic lateral sclerosis. *International Journal of Biological Sciences*, *11*(5), 546-558. https://doi.org/10.7150/ijbs.11084

Altman, T., Ionescu, A., Ibraheem, A., Priesmann, D., Gradus-Pery, T., Farberov, L., Alexandra, G., Shelestovich, N., Dafinca, R., Shomron, N., Rage, F., Talbot, K., Ward, M.E., Dori, A., Krüger, M., & Perlson, E. (2021). Axonal TDP-43 condensates drive neuromuscular junction disruption through inhibition of local synthesis of nuclear encoded mitochondrial proteins. *Nature Communications*, 12, 6914. https://doi.org/10.1038/s41467-021-27221-8

Álvarez-Sala Walther, L. A., Millán Núñez-Cortés, J., y de Oya Otero, M. (1996). [The Mediterranean diet in Spain. Legend or reality? (II). Other elements in the Mediterranean diet: vegetables and fruits, fish. Evolution of the diet and cardiovascular diseases in Spain in the last decades]. *Revista Clínica Española*, *196*(9), 636-646. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8966325/

Alvero-Cruz, J.R., Cabañas-Armesilla, M.D., Herrero de Lucas, A., Martínez-Riaza, L., Moreno-Pascual, C., Porta-Manzañido, J., Sillero-Quintana, M., y Sirvent-Belando, J.E. (2009). Protocolo de valoración de la composición corporal para el reconocimiento médico-deportivo. Documento de consenso del grupo español de cineantropometría de la federación española de medicina del deporte. *Archivos de Medicina del Deporte, 26*(131):166-179. http://femede.es/documentos/ConsensoCine131.pdf

Alves, N. F. B., Porpino, S. K. P., Monteiro, M. M. O., Gomes, E. R. M., & Braga, V. A. (2015). Coconut oil supplementation and physical exercise improves baroreflex sensitivity and oxidative stress in hypertensive rats. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, *40*(4), 393-400. https://doi.org/10.1139/apnm-2014-0351

Andersen, P. M., & Al-Chalabi, A. (2011). Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: What do we really know? *Nature Reviews. Neurology*, *7*(11), 603-615. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.150

Andersen, P. M., Borasio, G. D., Dengler, R., Hardiman, O., Kollewe, K., Leigh, P. N., Pradat, P.-F., Silani, V., Tomik, B., & EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis. (2005). EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: Guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. *European Journal of Neurology*, *12*(12), 921-938. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2005.01351.x

Anderson, J. J. B., & Nieman, D. C. (2016). Diet Quality-The Greeks Had It Right! *Nutrients*, *8*(10), E636. https://doi.org/10.3390/nu8100636

Angeloni, C., Malaguti, M., Barbalace, M. C., & Hrelia, S. (2017). Bioactivity of Olive Oil Phenols in Neuroprotection. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(11), E2230. https://doi.org/10.3390/ijms18112230

Angelova, P. R., & Abramov, A. Y. (2018). Role of mitochondrial ROS in the brain: From physiology to neurodegeneration. *FEBS Letters*, *592*(5), 692-702. https://doi.org/10.1002/1873-3468.12964

Aquilano, K., Baldelli, S., Pagliei, B., & Ciriolo, M. R. (2013). Extranuclear localization of SIRT1 and PGC-1α: An insight into possible roles in diseases associated with mitochondrial dysfunction. *Current Molecular Medicine*, *13*(1), 140-154.

Araki, T., Sasaki, Y., & Milbrandt, J. (2004). Increased nuclear NAD biosynthesis and SIRT1 activation prevent axonal degeneration. *Science (New York, N.Y.)*, *305*(5686), 1010-1013. https://doi.org/10.1126/science.1098014

Aranceta, J., Serra-Majem, L., Arija-Val, V., Gil-Hernández, A., Martínez de Vitoria, E., Ortega-Anta, R., Peña-Quintana, L., Pérez-Rodrigo, C., Quiles-Izquierdo, J., Salas i Salvadó, J., Tur-Marí, J.A., Varela-Moreiras, G., Ribas-Barba, L., Rodríguez-Martín, A., Salvador-Castell, G., y de Torres Aured, M.L. (2011). Objetivos nutricionales para la población española. Consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria 2011. *Revista Española de Nutrición Comunitaria*, 17(4):178-199.

Aranceta, J., Varela-Moreiras, G., Serra-Majem, L., Pérez-Rodrigo, C., Abellana, R., Ara., I., Arija, V., Aznar, S., Ávila, J.M., Belmonte, S., Blasco, R., Caldeiro, J., Carrillo, L., Corella, D., López, M.L., Garaulet, M., García-Luna, P.P., García-Perea, A., Gil., A., … Zamora, S. (2015). Documento de consenso y conclusiones. La metodología de las encuestas alimentarias, estudios nutricionales, de estimación de la actividad física y otros estilos de vida. *Revista Española de Nutrición Comunitaria, 21*(Supl.1),7-8. https://doi.org/10.14642/RENC.2015.21.sup1.5044

Ari, C., Poff, A. M., Held, H. E., Landon, C. S., Goldhagen, C. R., Mavromates, N., & D'Agostino, D. P. (2014). Metabolic therapy with Deanna Protocol supplementation delays disease progression and extends survival in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) mouse model. *PloS One*, *9*(7), e103526. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103526

Armeli, F., Bonucci, A., Maggi, E., Pinto, A., & Businaro, R. (2021). Mediterranean Diet and Neurodegenerative Diseases: The Neglected Role of Nutrition in the Modulation of the Endocannabinoid System. *Biomolecules*, *11*(6), 790. https://doi.org/10.3390/biom11060790

Arthur, K. C., Calvo, A., Price, T. R., Geiger, J. T., Chiò, A., & Traynor, B. J. (2016). Projected increase in amyotrophic lateral sclerosis from 2015 to 2040. *Nature Communications*, *7*, 12408. https://doi.org/10.1038/ncomms12408

Arts, I. M. P., Overeem, S., Pillen, S., Kleine, B. U., Boekestein, W. A., Zwarts, M. J., & Jurgen Schelhaas, H. (2012). Muscle ultrasonography: A diagnostic tool for amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *123*(8), 1662-1667. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.11.262

Arunima, S., & Rajamohan, T. (2013). Effect of virgin coconut oil enriched diet on the antioxidant status and paraoxonase 1 activity in ameliorating the oxidative stress in rats—A comparative study. *Food y Function*, *4*(9), 1402-1409. https://doi.org/10.1039/c3fo60085h

Ash, P. E. A., Dhawan, U., Boudeau, S., Lei, S., Carlomagno, Y., Knobel, M., Al Mohanna, L. F. A., Boomhower, S. R., Newland, M. C., Sherr, D. H., & Wolozin, B. (2019). Heavy Metal Neurotoxicants Induce ALS-Linked TDP-43 Pathology. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, *167*(1), 105-115. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy267

Atkinson, R., Leung, J., Bender, J., Kirkcaldie, M., Vickers, J., & King, A. (2021). TDP-43 mislocalization drives neurofilament changes in a model of TDP-43 proteinopathy. *Diseases Models & Mechanisms, 14*(2)*:*dmm047548. https://doi.org/10.1242/dmm.047548

Atlante, A., Amadoro, G., Bobba, A., & Latina, V. (2020). Functional Foods: An Approach to Modulate Molecular Mechanisms of Alzheimer's Disease. *Cells*, *9*(11), 2347. https://doi.org/10.3390/cells9112347

Babu, A. S., Veluswamy, S. K., Arena, R., Guazzi, M., & Lavie, C. J. (2014). Virgin coconut oil and its potential cardioprotective effects. *Postgraduate Medicine*, *126*(7), 76-83. https://doi.org/10.3810/pgm.2014.11.2835

Bach-Faig, A., Berry, E. M., Lairon, D., Reguant, J., Trichopoulou, A., Dernini, S., Medina, F. X., Battino, M., Belahsen, R., Miranda, G., Serra-Majem, L., & Mediterranean Diet Foundation Expert Group. (2011). Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutrition*, *14*(12A), 2274-2284. https://doi.org/10.1017/S1368980011002515

Bahr, L. S., Bock, M., Liebscher, D., Bellmann-Strobl, J., Franz, L., Prüß, A., Schumann, D., Piper, S. K., Kessler, C. S., Steckhan, N., Michalsen, A., Paul, F., & Mähler, A. (2020). Ketogenic diet and fasting diet as Nutritional Approaches in Multiple Sclerosis (NAMS): Protocol of a randomized controlled study. *Trials*, *21*(1), 3. https://doi.org/10.1186/s13063-019-3928-9

Balden, R., Selvamani, A., & Sohrabji, F. (2012). Vitamin D deficiency exacerbates experimental stroke injury and dysregulates ischemia-induced inflammation in adult rats. *Endocrinology*, *153*(5), 2420-2435. https://doi.org/10.1210/en.2011-1783

Balietti, M., Giorgetti, B., Di Stefano, G., Casoli, T., Platano, D., Solazzi, M., Bertoni-Freddari, C., Aicardi, G., Lattanzio, F., & Fattoretti, P. (2010). A ketogenic diet increases succinic dehydrogenase (SDH) activity and recovers age-related decrease in numeric density of SDH-positive mitochondria in cerebellar Purkinje cells of late-adult rats. *Micron (Oxford, England: 1993)*, *41*(2), 143-148. https://doi.org/10.1016/j.micron.2009.08.010

Balion, C., Griffith, L. E., Strifler, L., Henderson, M., Patterson, C., Heckman, G., Llewellyn, D. J., & Raina, P. (2012). Vitamin D, cognition, and dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, *79*(13), 1397-1405. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826c197f

Ballesteros-Pomar, M. D., Suárez-Gutiérrez, A., Calleja-Fernández, A., Pintor de la Maza, B., Urioste-Fondo, A., Vidal-Casariego, A., Villar-Taibo, R., Otero-Redondo, C., Herrero-Moratiel, M., Cano-Rodríguez, I., y Burón-Llamazares, J. L. (2016). Impacto de una adecuada codificación de la desnutrición relacionada con la enfermedad en los índices hospitalarios. *Nutricion Hospitalaria*, *33*(1), 86-90. https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v33n1/16_original15.pdf

Bandres-Ciga, S., Noyce, A. J., Hemani, G., Nicolas, A., Calvo, A., Mora, G., Tienari, P. J., Stone, D. J., Nalls, M. A., Singleton, A. B., Chiò, A., & Traynor, B. J. (2019). Shared polygenic risk and causal inferences in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology*, *85*(4), 470-481. https://doi.org/10.1002/ana.25431

Banfi, P., Ticozzi, N., Lax, A., Guidugli, G. A., Nicolini, A., & Silani, V. (2015). A review of options for treating sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis. *Respiratory Care*, *60*(3), 446-454. https://doi.org/10.4187/respcare.02856

Bao, A.-M., & Swaab, D. F. (2018). The art of matching brain tissue from patients and controls for post mortem research. *Handbook of Clinical Neurology*, *150*, 197-217. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63639-3.00015-3

Barber, S. C., Mead, R. J., & Shaw, P. J. (2006). Oxidative stress in ALS: A mechanism of neurodegeneration and a therapeutic target. *Biochimica Et Biophysica Acta*, *1762*(11-12), 1051-1067. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2006.03.008

Barkan, C. L., & Zornik, E. (2019). Feedback to the future: Motor neuron contributions to central pattern generator function. *The Journal of Experimental Biology*, *222*(Pt 16), jeb193318. https://doi.org/10.1242/jeb.193318

Barnes, J. R., Mukherjee, B., Rogers, B. C., Nafar, F., Gosse, M., & Parsons, M. P. (2020). The Relationship Between Glutamate Dynamics and Activity-Dependent Synaptic Plasticity. *The Journal of Neuroscience*, *40*(14), 2793-2807. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1655-19.2020

Barros, L. F., San Martín, A., Sotelo-Hitschfeld, T., Lerchundi, R., Fernández-Moncada, I., Ruminot, I., Gutiérrez, R., Valdebenito, R., Ceballo, S., Alegría, K., Baeza-Lehnert, F., & Espinoza, D. (2013). Small is fast: Astrocytic glucose and lactate metabolism at cellular resolution. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *7*, 27. https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00027

Bassett, T., Bach, P., & Chan, H. M. (2012). Effects of methylmercury on the secretion of pro-inflammatory cytokines from primary microglial cells and astrocytes. *Neurotoxicology*, *33*(2), 229-234. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.10.003

Bastos, A. F., Orsini, M., Machado, D., Mello, M. P., Nader, S., Silva, J. G., da Silva Catharino, A. M., de Freitas, M. R. G., Pereira, A., Pessoa, L. L., Sztajnbok, F. R., Leite, M. A., Nascimento, O. J. M., & Bastos, V. H. (2011). Amyotrophic lateral sclerosis: One or multiple causes? *Neurology International*, *3*(1), e4. https://doi.org/10.4081/ni.2011.e4

Basu, A., Devaraj, S., & Jialal, I. (2006). Dietary factors that promote or retard inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *26*(5), 995-1001. https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000214295.86079.d1

Batra, G., Jain, M., Singh, R. S., Sharma, A. R., Singh, A., Prakash, A., & Medhi, B. (2019). Novel therapeutic targets for amyotrophic lateral sclerosis. *Indian Journal of Pharmacology*, *51*(6), 418-425. https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_823_19

Baumann, L., Klösch, M., Greger, M., Dieplinger, A., & Lorenzl, S. (2019). Amyotrophic Lateral Sclerosis—Challenges of Family Caregivers. *Fortschritte Der Neurologie-Psychiatrie*, *87*(9), 476-482. https://doi.org/10.1055/a-0934-6163

Bäumer, D., Talbot, K., & Turner, M. R. (2014). Advances in motor neurone disease. *Journal of the Royal Society of Medicine*, *107*(1), 14-21. https://doi.org/10.1177/0141076813511451

Bayer, H., Lang, K., Buck, E., Higelin, J., Barteczko, L., Pasquarelli, N., Sprissler, J., Lucas, T., Holzmann, K., Demestre, M., Lindenberg, K. S., Danzer, K. M., Boeckers, T., Ludolph, A. C., Dupuis, L., Weydt, P., & Witting, A. (2017). ALS-causing mutations differentially affect PGC-1α expression and function in the brain vs. Peripheral tissues. *Neurobiology of Disease*, *97*(Pt A), 36-45. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.11.001

Becher, B., Spath, S., & Goverman, J. (2017). Cytokine networks in neuroinflammation. *Nature Reviews. Immunology*, *17*(1), 49-59. https://doi.org/10.1038/nri.2016.123

Beeharry, N., Lowe, J. E., Hernandez, A. R., Chambers, J. A., Fucassi, F., Cragg, P. J., Green, M. H. L., & Green, I. C. (2003). Linoleic acid and antioxidants protect against DNA damage and apoptosis induced by palmitic acid. *Mutation Research*, *530*(1-2), 27-33. https://doi.org/10.1016/s0027-5107(03)00134-9

Beers, D. R., Zhao, W., Wang, J., Zhang, X., Wen, S., Neal, D., Thonhoff, J. R., Alsuliman, A. S., Shpall, E. J., Rezvani, K., & Appel, S. H. (2017). ALS patients' regulatory T lymphocytes are dysfunctional, and correlate with disease progression rate and severity. *JCI Insight*, *2*(5), e89530. https://doi.org/10.1172/jci.insight.89530

Beghi, E., Mennini, T., Bendotti, C., Bigini, P., Logroscino, G., Chiò, A., Hardiman, O., Mitchell, D., Swingler, R., Traynor, B. J., & Al-Chalabi, A. (2007). The heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: A possible explanation of treatment failure. *Current Medicinal Chemistry*, *14*(30), 3185-3200. https://doi.org/10.2174/092986707782793862

Belenky, P., Racette, F. G., Bogan, K. L., McClure, J. M., Smith, J. S., & Brenner, C. (2007). Nicotinamide riboside promotes Sir2 silencing and extends lifespan via Nrk and Urh1/Pnp1/Meu1 pathways to NAD+. *Cell*, *129*(3), 473-484. https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.03.024

Bello-Haas, V. D. (2018). Physical therapy for individuals with amyotrophic lateral sclerosis: Current insights. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*, *8*, 45-54. https://doi.org/10.2147/DNND.S146949

Bendotti, C., Bonetto, V., Pupillo, E., Logroscino, G., Al-Chalabi, A., Lunetta, C., Riva, N., Mora, G., Lauria, G., Weishaupt, J. H., Agosta, F., Malaspina, A., Basso, M., Greensmith, L., Van Den Bosch, L., Ratti, A., Corbo, M., Hardiman, O., Chiò, A., … Beghi, E. (2020). Focus on the heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, *21*(7-8), 485-495. https://doi.org/10.1080/21678421.2020.1779298

Bendotti, C., Marino, M., Cheroni, C., Fontana, E., Crippa, V., Poletti, A., & De Biasi, S. (2012). Dysfunction of constitutive and inducible ubiquitin-proteasome system in amyotrophic lateral sclerosis: Implication for protein aggregation and immune response. *Progress in Neurobiology*, *97*(2), 101-126. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.10.001

Benjaminsen, E., Alstadhaug, K. B., Gulsvik, M., Baloch, F. K., & Odeh, F. (2018). Amyotrophic lateral sclerosis in Nordland county, Norway, 2000-2015: Prevalence, incidence, and clinical features. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *19*(7-8), 522-527. https://doi.org/10.1080/21678421.2018.1513534

Benlloch, M., Cuerda Ballester, M., Drehmer, E., Platero, J. L., Carrera-Juliá, S., López-Rodríguez, M. M., Ceron, J. J., Tvarijonaviciute, A., Navarro, M. Á., Moreno, M. L., & De la Rubia Ortí, J. E. (2020). Possible Reduction of Cardiac Risk after Supplementation with Epigallocatechin Gallate and Increase of Ketone Bodies in the Blood in Patients with Multiple Sclerosis. A Pilot Study. *Nutrients*, *12*(12), E3792. https://doi.org/10.3390/nu12123792

Benlloch, M., López-Rodríguez, M. M., Cuerda-Ballester, M., Drehmer, E., Carrera, S., Ceron, J. J., Tvarijonaviciute, A., Chirivella, J., Fernández-García, D., & De la Rubia Ortí, J. E. (2019). Satiating Effect of a Ketogenic Diet and Its Impact on Muscle Improvement and Oxidation State in Multiple Sclerosis Patients. *Nutrients*, *11*(5), E1156. https://doi.org/10.3390/nu11051156

Bensimon, G., Lacomblez, L., & Meininger, V. (1994). A controlled trial of Riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *The New England Journal of Medicine*, *330*(9), 585-591. https://doi.org/10.1056/NEJM199403033300901

Berger, F., Ramírez-Hernández, M. H., & Ziegler, M. (2004). The new life of a centenarian: Signalling functions of NAD(P). *Trends in Biochemical Sciences*, *29*(3), 111-118. https://doi.org/10.1016/j.tibs.2004.01.007

Bhakkiyalakshmi, E., Dineshkumar, K., Karthik, S., Sireesh, D., Hopper, W., Paulmurugan, R., & Ramkumar, K. M. (2016). Pterostilbene-mediated Nrf2 activation: Mechanistic insights on Keap1:Nrf2 interface. *Bioorganic y Medicinal Chemistry*, *24*(16), 3378-3386. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.05.011

Bhandari, R., Kuhad, A., & Kuhad, A. (2018). Edaravone: A new hope for deadly amyotrophic lateral sclerosis. *Drugs of Today*, *54*(6), 349-360. https://doi.org/10.1358/dot.2018.54.6.2828189

Bhat, A. H., Dar, K. B., Anees, S., Zargar, M. A., Masood, A., Sofi, M. A., & Ganie, S. A. (2015). Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight. *Biomedicine y Pharmacotherapy*, *74*, 101-110. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2015.07.025

Bhattacharya, R., Harvey, R. A., Abraham, K., Rosen, J., & Mehta, P. (2019). Amyotrophic lateral sclerosis among patients with a Medicare Advantage prescription drug plan; prevalence, survival and patient characteristics. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, *20*(3-4), 251-259. https://doi.org/10.1080/21678421.2019.1582674

Bhavsar, N., & St-Onge, M.-P. (2016). The diverse nature of saturated fats and the case of medium-chain triglycerides: How one recommendation may not fit all. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *19*(2), 81-87. https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000249

Bieganowski, P., & Brenner, C. (2004). Discoveries of nicotinamide riboside as a nutrient and conserved NRK genes establish a Preiss-Handler independent route to NAD+ in fungi and humans. *Cell*, *117*(4), 495-502. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00416-7

Binvignat, O., & Olloquequi, J. (2020). Excitotoxicity as a Target Against Neurodegenerative Processes. *Current Pharmaceutical Design*, *26*(12), 1251-1262. https://doi.org/10.2174/1381612826666200113162641

Black, P. N., & DiRusso, C. C. (2003). Transmembrane movement of exogenous long-chain fatty acids: Proteins, enzymes, and vectorial esterification. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, *67*(3), 454-472. https://doi.org/10.1128/MMBR.67.3.454-472.2003

Blasco, H., Garcon, G., Patin, F., Veyrat-Durebex, C., Boyer, J., Devos, D., Vourc'h, P., Andres, C. R., & Corcia, P. (2017). Panel of Oxidative Stress and Inflammatory Biomarkers in ALS: A Pilot Study. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, *44*(1), 90-95. https://doi.org/10.1017/cjn.2016.284

Blasco, H., Madji Hounoum, B., Dufour-Rainfray, D., Patin, F., Maillot, F., Beltran, S., Gordon, P. H., Andres, C. R., & Corcia, P. (2015). Vitamin D is Not a Protective Factor in ALS. *CNS Neuroscience y Therapeutics*, *21*(8), 651-656. https://doi.org/10.1111/cns.12423

Bloch, S., & Barnes, S. (2020). Dysarthria and other-initiated repair in everyday conversation. *Clinical Linguistics y Phonetics*, *34*(10-11), 977-997. https://doi.org/10.1080/02699206.2019.1705915

Blokhuis, A. M., Groen, E. J. N., Koppers, M., Van den Berg, L. H., & Pasterkamp, R. J. (2013). Protein aggregation in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathologica*, *125*(6), 777-794. https://doi.org/10.1007/s00401-013-1125-6

Bogan, K. L., & Brenner, C. (2008). Nicotinic acid, nicotinamide, and nicotinamide riboside: A molecular evaluation of NAD+ precursor vitamins in human nutrition. *Annual Review of Nutrition*, *28*, 115-130. https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.28.061807.155443

Boghossian, N. S., Yeung, E. H., Mumford, S. L., Zhang, C., Gaskins, A. J., Wactawski-Wende, J., Schisterman, E. F., & BioCycle Study Group. (2013). Adherence to the Mediterranean diet and body fat distribution in reproductive aged women. *European Journal of Clinical Nutrition*, *67*(3), 289-294. https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.4

Bonaccio, M., Pounis, G., Cerletti, C., Donati, M. B., Iacoviello, L., de Gaetano, G., & MOLI-SANI Study Investigators. (2017). Mediterranean diet, dietary polyphenols and low grade inflammation: Results from the MOLI-SANI study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *83*(1), 107-113. https://doi.org/10.1111/bcp.12924

Bonafede, R., & Mariotti, R. (2017). ALS Pathogenesis and Therapeutic Approaches: The Role of Mesenchymal Stem Cells and Extracellular Vesicles. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *11*, 80. https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00080

Bond, L., Bowen, G., Mertens, B., Denson, K., Jordan, K., Vidakovic, B., & Mitchell, C. S. (2020). Associations of Patient Mood, Modulators of Quality of Life, and Pharmaceuticals with Amyotrophic Lateral Sclerosis Survival Duration. *Behavioral Sciences (Basel, Switzerland)*, *10*(1), E33. https://doi.org/10.3390/bs10010033

Bonvicini, F., Marcello, N., Mandrioli, J., Pietrini, V., & Vinceti, M. (2010). Exposure to pesticides and risk of amyotrophic lateral sclerosis: A population-based case-control study. *Annali Dell'Istituto Superiore Di Sanita*, *46*(3), 284-287. https://doi.org/10.4415/ANN_10_03_10

Bosco, D. A., Morfini, G., Karabacak, N. M., Song, Y., Gros-Louis, F., Pasinelli, P., Goolsby, H., Fontaine, B. A., Lemay, N., McKenna-Yasek, D., Frosch, M. P., Agar, J. N., Julien, J.-P., Brady, S. T., & Brown, R. H. (2010). Wild-type and mutant SOD1 share an aberrant conformation and a common pathogenic pathway in ALS. *Nature Neuroscience*, *13*(11), 1396-1403. https://doi.org/10.1038/nn.2660

Bourre, J. M. (2006). Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: Update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. *The Journal of Nutrition, Health y Aging*, *10*(5), 377-385. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17066209/

Bourre, J. M., Bonneil, M., Clément, M., Dumont, O., Durand, G., Lafont, H., Nalbone, G., & Piciotti, M. (1993). Function of dietary polyunsaturated fatty acids in the nervous system. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, *48*(1), 5-15. https://doi.org/10.1016/0952-3278(93)90003-f

Bouteloup, C., Desport, J.C., Clavelou, P., Guy, N., Derumeaux-Burel, H., Ferrier, A., & Couratier, P. (2009). Hypermetabolism in ALS patients: An early and persistent phenomenon. *Journal of Neurology*, *256*(8), 1236-1242. https://doi.org/10.1007/s00415-009-5100-z

Bozzo, F., Mirra, A., & Carrì, M. T. (2017). Oxidative stress and mitochondrial damage in the pathogenesis of ALS: New perspectives. *Neuroscience Letters*, *636*, 3-8. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.04.065

Braidy, N., Guillemin, G., & Grant, R. (2008). Promotion of cellular NAD(+) anabolism: Therapeutic potential for oxidative stress in ageing and Alzheimer's disease. *Neurotoxicity Research*, *13*(3-4), 173-184. https://doi.org/10.1007/BF03033501

Braun, M. M., Osecheck, M., & Joyce, N. C. (2012). Nutrition assessment and management in amyotrophic lateral sclerosis. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, *23*(4), 751-771. https://doi.org/10.1016/j.pmr.2012.08.006

Briston, T., & Hicks, A. R. (2018). Mitochondrial dysfunction and neurodegenerative proteinopathies: Mechanisms and prospects for therapeutic intervention. *Biochemical Society Transactions*, *46*(4), 829-842. https://doi.org/10.1042/BST20180025

Brizzi, K., Paganoni, S., Zehm, A., De Marchi, F., & Berry, J. D. (2019). Integration of a palliative care specialist in an amyotrophic lateral sclerosis clinic: Observations from one center. *Muscle y Nerve*, *60*(2), 137-140. https://doi.org/10.1002/mus.26607

Broderick, T. L., Rasool, S., Li, R., Zhang, Y., Anderson, M., Al-Nakkash, L., Plochocki, J. H., Geetha, T., & Babu, J. R. (2020). Neuroprotective Effects of Chronic Resveratrol Treatment and Exercise Training in the 3xTg-AD Mouse Model of Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(19), E7337. https://doi.org/10.3390/ijms21197337

Brodovitch, A., Broucaut, J., Delmont, E., Parlanti, A., Grapperon, A.M., Attarian, S., & Verschueren, A. (2021). Combination of serum and CSF neurofilament-light and neuroinflammatory biomarkers to evaluate ALS. Scientific Reports, *11*(1):703. https://doi.org/10.1038/s41598-020-80370-6

Brooks, B. R. (1994). El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial «Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis» workshop contributors. *Journal of the Neurological Sciences*, *124 Suppl*, 96-107. https://doi.org/10.1016/0022-510x(94)90191-0

Brooks, B. R., Miller, R. G., Swash, M., Munsat, T. L., & World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. (2000). El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*, *1*(5), 293-299. https://doi.org/10.1080/146608200300079536

Brown, K. D., Maqsood, S., Huang, J. Y., Pan, Y., Harkcom, W., Li, W., Sauve, A., Verdin, E., & Jaffrey, S.R. (2014). Activation of SIRT3 by the NAD^+ precursor nicotinamide riboside protects from noise-induced hearing loss. *Cell Metabolism*, *20*(6), 1059-1068. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.11.003

Brown, R. H., & Al-Chalabi, A. (2017). Amyotrophic Lateral Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, *377*(2), 162-172. https://doi.org/10.1056/NEJMra1603471

Browne, S. E., Yang, L., DiMauro, J. P., Fuller, S. W., Licata, S. C., & Beal, M. F. (2006). Bioenergetic abnormalities in discrete cerebral motor pathways presage spinal cord pathology in the G93A SOD1 mouse model of ALS. *Neurobiology of Disease*, *22*(3), 599-610. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.01.001

Browning, L. M., Hsieh, S. D., & Ashwell, M. (2010). A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0·5 could be a suitable global boundary value. *Nutrition Research Reviews*, *23*(2), 247-269. https://doi.org/10.1017/S0954422410000144

Bruijn, L. I., Miller, T. M., & Cleveland, D. W. (2004). Unraveling the mechanisms involved in motor neuron degeneration in ALS. *Annual Review of Neuroscience*, *27*, 723-749. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144244

Bryan, L., Kaye, W., Antao, V., Mehta, P., Muravov, O., & Horton, D. K. (2016). Preliminary Results of National Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Registry Risk Factor Survey Data. *PloS One*, *11*(4), e0153683. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153683

Buchanan, T. W., & Tranel, D. (2009). Central and peripheral nervous system interactions: From mind to brain to body. *International Journal of Psychophysiology*, *72*(1), 1-4. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.09.002

Burgos, E. S., Vetticatt, M. J., & Schramm, V. L. (2013). Recycling nicotinamide. The transition-state structure of human nicotinamide phosphoribosyltransferase. *Journal of the American Chemical Society*, *135*(9), 3485-3493. https://doi.org/10.1021/ja310180c

Burgos, R., Bretón, I., Cereda, E., Desport, J. C., Dziewas, R., Genton, L., Gomes, F., Jésus, P., Leischker, A., Muscaritoli, M., Poulia, K.-A., Preiser, J. C., Van der Marck, M., Wirth, R., Singer, P., & Bischoff, S. C. (2018). ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clinical Nutrition, 37*(1), 354-396. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.09.003

Burkhardt, C., Neuwirth, C., Sommacal, A., Andersen, P. M., & Weber, M. (2017). Is survival improved by the use of NIV and PEG in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)? A post mortem study of 80 ALS patients. *PloS One*, *12*(5), e0177555. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177555

Burrell, J. R., Halliday, G. M., Kril, J. J., Ittner, L. M., Götz, J., Kiernan, M. C., & Hodges, J. R. (2016). The frontotemporal dementia-motor neuron disease continuum. *Lancet*, *388*(10047), 919-931. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00737-6

Burton, J. M., & Costello, F. E. (2015). Vitamin D in multiple sclerosis and central nervous system demyelinating disease—A review. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, *35*(2), 194-200. https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000256

Buss, R. R., Gould, T. W., Ma, J., Vinsant, S., Prevette, D., Winseck, A., Toops, K. A., Hammarback, J. A., Smith, T. L., & Oppenheim, R. W. (2006). Neuromuscular development in the absence of programmed cell death: Phenotypic alteration of motoneurons and muscle. *The Journal of Neuroscience*, *26*(52), 13413-13427. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3528-06.2006

Butti, Z., & Patten, S.A. (2019). RNA dysregulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Frontiers in Genetics,* 9:712. https://doi.org/ 10.3389/fgene.2018.00712

Byrne, S., Elamin, M., Bede, P., & Hardiman, O. (2012). Absence of consensus in diagnostic criteria for familial neurodegenerative diseases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *83*(4), 365-367. https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301530

Caga, J., Hsieh, S., Lillo, P., Dudley, K., & Mioshi, E. (2019). The Impact of Cognitive and Behavioral Symptoms on ALS Patients and Their Caregivers. *Frontiers in Neurology*, *10*, 192. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00192

Cahill, G. F. (2006). Fuel metabolism in starvation. *Annual Review of Nutrition*, *26*, 1-22. https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.26.061505.111258

Calvo, A., Moglia, C., Lunetta, C., Marinou, K., Ticozzi, N., Ferrante, G. D., Scialo, C., Sorarù, G., Trojsi, F., Conte, A., Falzone, Y. M., Tortelli, R., Russo, M., Chiò, A., Sansone, V. A., Mora, G., Silani, V., Volanti, P., Caponnetto, C., … Mandrioli, J. (2017). Factors predicting survival in ALS: A multicenter Italian study. *Journal of Neurology*, *264*(1), 54-63. https://doi.org/10.1007/s00415-016-8313-y

Camandola, S., & Mattson, M. P. (2017). Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. *The EMBO Journal*, *36*(11), 1474-1492. https://doi.org/10.15252/embj.201695810

Camu, W., Khoris, J., Moulard, B., Salachas, F., Briolotti, V., Rouleau, G. A., & Meininger, V. (1999). Genetics of familial ALS and consequences for diagnosis. French ALS Research Group. *Journal of the Neurological Sciences*, *165(Suppl 1)*, 21-26. https://doi.org/10.1016/s0022-510x(99)00022-2

Camu, W., Tremblier, B., Plassot, C., Alphandery, S., Salsac, C., Pageot, N., Juntas-Morales, R., Scamps, F., Daures, J. P., & Raoul, C. (2014). Vitamin D confers protection to motoneurons and is a prognostic factor of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Aging*, *35*(5), 1198-1205. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.11.005

Cantó, C., Houtkooper, R. H., Pirinen, E., Youn, D. Y., Oosterveer, M. H., Cen, Y., Fernández-Marcos, P. J., Yamamoto, H., Andreux, P. A., Cettour-Rose, P., Gademann, K., Rinsch, C., Schoonjans, K., Sauve, A. A., & Auwerx, J. (2012). The NAD+ precursor nicotinamide riboside enhances oxidative metabolism and protects against high-fat diet induced obesity. *Cell metabolism*, *15*(6), 838-847. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.022

Cantó, C., Menzies, K., & Auwerx, J. (2015). NAD+ metabolism and the control of energy homeostasis—A balancing act between mitochondria and the nucleus. *Cell metabolism*, *22*(1), 31-53. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.05.023

Caplliure-Llopis, J., Escrivá, D., Benlloch, M., De la Rubia Ortí, J. E., Estrela, J. M., & Barrios, C. (2020). Poor Bone Quality in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, *11*, 599216. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.599216

Caplliure-Llopis, J., Peralta-Chamba, T., Carrera-Juliá, S., Cuerda-Ballester, M., Drehmer-Rieger, E., López-Rodriguez, M. M., & De la Rubia Ortí, J. E. (2019). Therapeutic alternative of the ketogenic Mediterranean diet to improve mitochondrial activity in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): A Comprehensive Review. *Food Science y Nutrition*, *8*(1), 23-35. https://doi.org/10.1002/fsn3.1324

Caradonna, F., Consiglio, O., Luparello, C., & Gentile, C. (2020). Science and Healthy Meals in the World: Nutritional Epigenomics and Nutrigenetics of the Mediterranean Diet. *Nutrients*, *12*(6), E1748. https://doi.org/10.3390/nu12061748

Carbajal, A., y Ortega, R. (2001). La dieta mediterránea como modelo de dieta pruedente y saludable. *Revista Chilena de Nutrición, 28*(2), 224-236. https://www.ucm.es/data/cont/docs/458-2013-07-24-CarbajalOrtegaRevChilNutr2001.pdf

Carbajal, A., y Sánchez-Muniz, F.J. (2003). Guía de prácticas. Pesos de medidas caseras y raciones habituales de consumo. En García-Arias, M.T., y García-Fernández, M.C. (Eds.). *Nutrición y Dietética* (pp. 1a-130a). Secretariado de Publicaciones y Medios Audiovisuales. Universidad de León.

Carito, V., Ceccanti, M., Tarani, L., Ferraguti, G., Chaldakov, G. N., & Fiore, M. (2016). Neurotrophins' Modulation by Olive Polyphenols. *Current Medicinal Chemistry*, *23*(28), 3189-3197. https://doi.org/10.2174/0929867323666160627104022

Carrera-Juliá, S., Catarina-Moreira, A., Adriana-Santos, C., Fonseca, J., y Drehmer, E. (2021). Ingesta nutricional en pacientes afectados de esclerosis lateral amiotrófica una consulta ambulatoria de nutrición artificial en Portugal. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética,* 25(4). https://doi: 10.14306/renhyd.25.4.1308

Carrera-Juliá, S., Moreno, M. L., Barrios, C., de la Rubia Ortí, J. E., & Drehmer, E. (2020). Antioxidant Alternatives in the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Comprehensive Review. *Frontiers in Physiology*, *11*, 63. https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00063

Carrì, M. T., Valle, C., Bozzo, F., & Cozzolino, M. (2015). Oxidative stress and mitochondrial damage: Importance in non-SOD1 ALS. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *9*, 41. https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00041

Carvalho, C., & Moreira, P. I. (2018). Oxidative Stress: A Major Player in Cerebrovascular Alterations Associated to Neurodegenerative Events. *Frontiers in Physiology*, *9*, 806. https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00806

Carvalho, J. C. T., Fernandes, C. P., Daleprane, J. B., Alves, M. S., Stien, D., & Dhammika Nanayakkara, N. P. (2018). Role of Natural Antioxidants from Functional Foods in Neurodegenerative and Metabolic Disorders. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2018*, 1459753. https://doi.org/10.1155/2018/1459753

Carvalho, M. D., & Swash, M. (2009). Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS diagnosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, *10*(1), 53-57. https://doi.org/10.1080/17482960802521126

Casas, R., Sacanella, E., & Estruch, R. (2014). The immune protective effect of the Mediterranean diet against chronic low-grade inflammatory diseases. *Endocrine, Metabolic y Immune Disorders Drug Targets*, *14*(4), 245-254. https://doi.org/10.2174/1871530314666140922153350

Catala, M., & Kubis, N. (2013). Gross anatomy and development of the peripheral nervous system. *Handbook of Clinical Neurology*, *115*, 29-41. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52902-2.00003-5

Champely, S. (2018). pwr: Basic Functions for Power Analysis. R package version 1.2-2. https://CRAN.R-project.org/package=pwr

Chang, J., Rimando, A., Pallas, M., Camins, A., Porquet, D., Reeves, J., Shukitt-Hale, B., Smith, M. A., Joseph, J. A., & Casadesus, G. (2012). Low-dose pterostilbene, but not resveratrol, is a potent neuromodulator in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *33*(9), 2062-2071. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.08.015

Chatterjee, P., Fernando, M., Fernando, B., Dias, C. B., Shah, T., Silva, R., Williams, S., Pedrini, S., Hillebrandt, H., Goozee, K., Barin, E., Sohrabi, H. R., Garg, M., Cunnane, S., & Martins, R. N. (2020). Potential of coconut oil and medium chain triglycerides in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Mechanisms of Ageing and Development*, *186*, 111209. https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111209

Chedraui, P., & Pérez-López, F. R. (2013). Nutrition and health during mid-life: Searching for solutions and meeting challenges for the aging population. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*, *16(Suppl 1)*, 85-95. https://doi.org/10.3109/13697137.2013.802884

Chen, S., Sayana, P., Zhang, X., & Le, W. (2013). Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: An update. *Molecular Neurodegeneration*, *8*, 28. https://doi.org/10.1186/1750-1326-8-28

Chen, W.-W., Zhang, X., & Huang, W.-J. (2016). Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Molecular Medicine Reports*, *13*(4), 3391-3396. https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4948

Chen, X., Yazdani, S., Piehl, F., Magnusson, P. K. E., & Fang, F. (2018). Polygenic link between blood lipids and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Aging*, *67*, 202.e1-202.e6. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.03.022

Chen, Y. (2012). Organophosphate-induced brain damage: Mechanisms, neuropsychiatric and neurological consequences, and potential therapeutic strategies. *Neurotoxicology*, *33*(3), 391-400. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2012.03.011

Cheng, Y., Di, S., Fan, C., Cai, L., Gao, C., Jiang, P., Hu, W., Ma, Z., Jiang, S., Dong, Y., Li, T., Wu, G., Lv, J., & Yang, Y. (2016). SIRT1 activation by pterostilbene attenuates the skeletal muscle oxidative stress injury and mitochondrial dysfunction induced by ischemia reperfusion injury. *Apoptosis: An International Journal on Programmed Cell Death*, *21*(8), 905-916. https://doi.org/10.1007/s10495-016-1258-x

Chi, Y., & Sauve, A. A. (2013). Nicotinamide riboside, a trace nutrient in foods, is a vitamin B3 with effects on energy metabolism and neuroprotection. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *16*(6), 657-661. https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32836510c0

Chia, R., Chiò, A., & Traynor, B. J. (2018). Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: Diagnostic and clinical implications. *The Lancet. Neurology*, *17*(1), 94-102. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30401-5

Chiò, A., Calvo, A., Moglia, C., Mazzini, L., Mora, G., & PARALS study group. (2011). Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: A population based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *82*(7), 740-746. https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.235952

Chiò, A., Logroscino, G., Hardiman, O., Swingler, R., Mitchell, D., Beghi, E., Traynor, B. G., & Eurals Consortium. (2009). Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotrophic Lateral Sclerosis, 10*(5-6), 310-323. https://doi.org/10.3109/17482960802566824

Chiò, A., Logroscino, G., Traynor, B. J., Collins, J., Simeone, J. C., Goldstein, L. A., & White, L. A. (2013). Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology*, *41*(2), 118-130. https://doi.org/10.1159/000351153

Chiò, A., Mora, G., & Lauria, G. (2017). Pain in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet. Neurology*, *16*(2), 144-157. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30358-1

Chiou, Y. S., Tsai, M. L., Nagabhushanam, K., Wang, Y. J., Wu, C. H., Ho, C. T., & Pan, M. H. (2011). Pterostilbene is more potent than resveratrol in preventing azoxymethane (AOM)-induced colon tumorigenesis via activation of the NF-E2-related factor 2 (Nrf2)-mediated antioxidant signaling pathway. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *59*(6), 2725-2733. https://doi.org/10.1021/jf2000103

Christensen, K., Doblhammer, G., Rau, R., & Vaupel, J. W. (2009). Ageing populations: The challenges ahead. *Lancet*, *374*(9696), 1196-1208. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61460-4

Chuang, S.-C., Norat, T., Murphy, N., Olsen, A., Tjønneland, A., Overvad, K., Boutron-Ruault, M. C., Perquier, F., Dartois, L., Kaaks, R., Teucher, B., Bergmann, M. M., Boeing, H., Trichopoulou, A., Lagiou, P., Trichopoulos, D., Grioni, S., Sacerdote, C., Panico, S., … Vineis, P. (2012). Fiber intake and total and cause-specific mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *96*(1), 164-174. https://doi.org/10.3945/ajcn.111.028415

Chuang, S. C., Vermeulen, R., Sharabiani, M. T. A., Sacerdote, C., Fatemeh, S. H., Berrino, F., Krogh, V., Palli, D., Panico, S., Tumino, R., Athersuch, T. J., & Vineis, P. (2011). The intake of grain fibers modulates cytokine levels in blood. *Biomarkers: Biochemical Indicators of Exposure, Response, and Susceptibility to Chemicals*, *16*(6), 504-510. https://doi.org/10.3109/1354750X.2011.599042

Chumlea, W.C., Guo, S.S., Wholihan, K., Cockram, D., Kuczmarski, R.J., & Johnson, C.L. (1998). Stature prediction equations for elderly non-Hipanic white, non-Hipanic black, and Mexican-American persons developed from NHANES III data. *Journal of the American Dietetic Association,98*(2),137-142. https://doi.org/10.1016/S0002-8223(98)00036-4

Cichocki, M., Paluszczak, J., Szaefer, H., Piechowiak, A., Rimando, A. M., & Baer-Dubowska, W. (2008). Pterostilbene is equally potent as resveratrol in inhibiting 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate activated NFkappaB, AP-1, COX-2, and iNOS in mouse epidermis. *Molecular Nutrition y Food Research*, *52 Suppl 1*, S62-70. https://doi.org/10.1002/mnfr.200700466

Cipriany-Dacko, L. M., Innerst, D., Johannsen, J., & Rude, V. (1997). Interrater reliability of the Tinetti Balance Scores in novice and experienced physical therapy clinicians. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *78*(10), 1160-1164. https://doi.org/10.1016/s0003-9993(97)90145-3

Cistaro, A., Pagani, M., Montuschi, A., Calvo, A., Moglia, C., Canosa, A., Restagno, G., Brunetti, M., Traynor, B. J., Nobili, F., Carrara, G., Fania, P., Lopiano, L., Valentini, M. C., & Chiò, A. (2014). The metabolic signature of C9orf72-related ALS: FDG PET comparison with nonmutated patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *41*(5), 844-852. https://doi.org/10.1007/s00259-013-2667-5

Civitelli, R., & Ziambaras, K. (2011). Calcium and phosphate homeostasis: Concerted interplay of new regulators. *Journal of Endocrinological Investigation*, *34*(7 Suppl), 3-7.

Clark, I. A., & Vissel, B. (2016). Excess cerebral TNF causing glutamate excitotoxicity rationalizes treatment of neurodegenerative diseases and neurogenic pain by anti-TNF agents. *Journal of Neuroinflammation*, *13*(1), 236. https://doi.org/10.1186/s12974-016-0708-2

Clawson, L. L., Cudkowicz, M., Krivickas, L., Brooks, B. R., Sanjak, M., Allred, P., Atassi, N., Swartz, A., Steinhorn, G., Uchil, A., Riley, K. M., Yu, H., Schoenfeld, D. A., Maragakis, N. J., & neals consortium. (2018). A randomized controlled trial of resistance and endurance exercise in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *19*(3-4), 250-258. https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1404108

Cobos-Carbó, A., y Augustovski, F. (2011). Declaración CONSORT 2010: Actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. *Medicina Clínica*, *137*(5), 213-215. https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.09.034

Cohen, G. (1994). Enzymatic/nonenzymatic sources of oxyradicals and regulation of antioxidant defenses. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *738*, 8-14. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb21784.x

Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Lawrence Earlbaum Associates Publishers. http://www.utstat.toronto.edu/~brunner/oldclass/378f16/readings/CohenPower.pdf

Coimbra-Costa, D., Alva, N., Duran, M., Carbonell, T., & Rama, R. (2017). Oxidative stress and apoptosis after acute respiratory hypoxia and reoxygenation in rat brain. *Redox Biology*, *12*, 216-225. https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.02.014

Colangelo, C., Shichkova, P., Keller, D., Markram, H., & Ramaswamy, S. (2019). Cellular, Synaptic and Network Effects of Acetylcholine in the Neocortex. *Frontiers in Neural Circuits*, *13*, 24. https://doi.org/10.3389/fncir.2019.00024

Colbourne, J., Baker, N., Wang, P., Liu, L., Tucker, C., & Roebothan, B. (2013). Adequacy of niacin, folate, and vitamin B12 intakes from foods among Newfoundland and Labrador adults. *Canadian Journal of Dietetic Practice and Research, 74*(2), 63-68. https://doi.org/10.3148/74.2.2013.63

Conforti, L., Fang, G., Beirowski, B., Wang, M. S., Sorci, L., Asress, S., Adalbert, R., Silva, A., Bridge, K., Huang, X. P., Magni, G., Glass, J. D., & Coleman, M. P. (2007). NAD(+) and axon degeneration revisited: Nmnat1 cannot substitute for Wld(S) to delay Wallerian degeneration. *Cell Death and Differentiation*, *14*(1), 116-127. https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401944

Conley, K. E., Jubrias, S. A., & Esselman, P. C. (2000). Oxidative capacity and ageing in human muscle. *The Journal of Physiology*, *526(Pt 1)*, 203-210. https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00203.x

Conze, D. B., Crespo-Barreto, J., & Kruger, C. L. (2016). Safety assessment of nicotinamide riboside, a form of vitamin B3. *Human y Experimental Toxicology*, *35*(11), 1149-1160. https://doi.org/10.1177/0960327115626254

Conze, D., Brenner, C., & Kruger, C. L. (2019). Safety and Metabolism of Long-term Administration of NIAGEN (Nicotinamide Riboside Chloride) in a Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Clinical Trial of Healthy Overweight Adults. *Scientific Reports*, *9*(1), 9772. https://doi.org/10.1038/s41598-019-46120-z

Coppedè, F., & Migliore, L. (2015). DNA damage in neurodegenerative diseases. *Mutation Research*, *776*, 84-97. https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2014.11.010

Corcia, P., Pradat, P. F., Salachas, F., Bruneteau, G., Forestier, N. l, Seilhean, D., Hauw, J. J., & Meininger, V. (2008). Causes of death in a post mortem series of ALS patients. *Amyotrophic Lateral Sclerosis, 9*(1), 59-62. https://doi.org/10.1080/17482960701656940

Cordeiro, R. M. (2014). Reactive oxygen species at phospholipid bilayers: Distribution, mobility and permeation. *Biochimica Et Biophysica Acta*, *1838*(1 Pt B), 438-444. https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2013.09.016

Cordesse, V., Sidorok, F., Schimmel, P., Holstein, J., & Meininger, V. (2015). Coordinated care affects hospitalization and prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: A cohort study. *BMC Health Services Research*, *15*, 134. https://doi.org/10.1186/s12913-015-0810-7

Cornwell, B., Villamor, E., Mora-Plazas, M., Marín, C., Monteiro, C. A., & Baylin, A. (2018). Processed and ultra-processed foods are associated with lower-quality nutrient profiles in children from Colombia. *Public Health Nutrition*, *21*(1), 142-147. https://doi.org/10.1017/S1368980017000891

Correia, S. C., Carvalho, C., Cardoso, S., Santos, R. X., Santos, M. S., Oliveira, C. R., Perry, G., Zhu, X., Smith, M. A., & Moreira, P. I. (2010). Mitochondrial preconditioning: A potential neuroprotective strategy. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *2*(138). https://doi.org/10.3389/fnagi.2010.00138

Correia, S. C., & Moreira, P. I. (2010). Hypoxia-inducible factor 1: A new hope to counteract neurodegeneration? *Journal of Neurochemistry*, *112*(1), 1-12. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06443.x

Costa, J., Swash, M., & de Carvalho, M. (2012). Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis:a systematic review. *Archives of Neurology*, *69*(11), 1410-1416. https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.254

Couratier, P., Corcia, P., Lautrette, G., Nicol, M., & Marín, B. (2017). ALS and frontotemporal dementia belong to a common disease spectrum. *Revue Neurologique*, *173*(5), 273-279. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.04.001

Covington, J. D., & Bajpeyi, S. (2016). The sirtuins: Markers of metabolic health. *Molecular Nutrition y Food Research*, *60*(1), 79-91. https://doi.org/10.1002/mnfr.201500340

Cozzolino, M., & Carrì, M. T. (2012). Mitochondrial dysfunction in ALS. *Progress in Neurobiology*, *97*(2), 54-66. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.06.003

Crochemore, C., Virgili, M., Bonamassa, B., Canistro, D., Pena-Altamira, E., Paolini, M., & Contestabile, A. (2009). Long-term dietary administration of valproic acid does not affect, while retinoic acid decreases, the lifespan of G93A mice, a model for amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle y Nerve*, *39*(4), 548-552. https://doi.org/10.1002/mus.21260

Cronin, S., Hardiman, O., & Traynor, B. J. (2007). Ethnic variation in the incidence of ALS: A systematic review. *Neurology*, *68*(13), 1002-1007. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000258551.96893.6f

Croteau, E., Castellano, C.-A., Richard, M. A., Fortier, M., Nugent, S., Lepage, M., Duchesne, S., Whittingstall, K., Turcotte, É. E., Bocti, C., Fülöp, T., & Cunnane, S. C. (2018). Ketogenic Medium Chain Triglycerides Increase Brain Energy Metabolism in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease, 64*(2), 551-561. https://doi.org/10.3233/JAD-180202

Cruz, M. P. (2018). Edaravone (Radicava): A Novel Neuroprotective Agent for the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*, *43*(1), 25-28.

Cuadrado-Gamarra, J. I., Sevillano-García, M. D., & de Pedro-Cuesta, J. (1999). Motoneuron disease in Spain: Differential epidemiological features. *Revista De Neurologia*, *29*(9), 887-889. https://www.neurologia.com/articulo/99346/eng

Cunha-Oliveira, T., Montezinho, L., Mendes, C., Firuzi, O., Saso, L., Oliveira, P. J., & Silva, F. S. G. (2020). Oxidative Stress in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Pathophysiology and Opportunities for Pharmacological Intervention. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2020*, 5021694. https://doi.org/10.1155/2020/5021694

Cunnane, S., Nugent, S., Roy, M., Courchesne-Loyer, A., Croteau, E., Tremblay, S., Castellano, A., Pifferi, F., Bocti, C., Paquet, N., Begdouri, H., Bentourkia, M., Turcotte, E., Allard, M., Barberger-Gateau, P., Fulop, T., & Rapoport, S. I. (2011). Brain fuel metabolism, aging, and Alzheimer's disease. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, *27*(1), 3-20. https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.07.021

Dahlke, C., Saberi, D., Ott, B., Brand-Saberi, B., Schmitt-John, T., & Theiss, C. (2015). Inflammation and neuronal death in the motor cortex of the wobbler mouse, an ALS animal model. *Journal of Neuroinflammation*, *12*, 215. https://doi.org/10.1186/s12974-015-0435-0

Dahlqvist, J. R., Oestergaard, S. T., Poulsen, N. S., Knak, K. L., Thomsen, C., & Vissing, J. (2019). Muscle contractility in spinobulbar muscular atrophy. *Scientific Reports*, *9*, 4680. https://doi.org/10.1038/s41598-019-41240-y

Dai, J., Jones, D. P., Goldberg, J., Ziegler, T. R., Bostick, R. M., Wilson, P. W., Manatunga, A. K., Shallenberger, L., Jones, L., & Vaccarino, V. (2008). Association between adherence to the Mediterranean diet and oxidative stress. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *88*(5), 1364-1370. https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26528

D'Amico, E., Factor-Litvak, P., Santella, R. M., & Mitsumoto, H. (2013). Clinical perspective on oxidative stress in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Free Radical Biology y Medicine*, *65*, 509-527. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.06.029

D'Amico, E., Pasmantier, M., Lee, Y.-W., Weimer, L., & Mitsumoto, H. (2013). Clinical evolution of pure upper motor neuron disease/dysfunction (PUMMD). *Muscle y Nerve*, *47*(1), 28-32. https://doi.org/10.1002/mus.23496

D'Angelo, S., Manna, C., Migliardi, V., Mazzoni, O., Morrica, P., Capasso, G., Pontoni, G., Galletti, P., & Zappia, V. (2001). Pharmacokinetics and metabolism of hydroxytyrosol, a natural antioxidant from olive oil. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, *29*(11), 1492-1498.

Dapcich, V., Salvador Castell, G., Ribas Barba, L., Pérez Rodrigo., Aranceta Bartrina, J., y Serra Majem, L. (2004). Guía de la Alimentación Saludable de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). https://www.nutricioncomunitaria.org/es/noticia/guias-alimentarias-senc-2016

Dardiotis, E., Siokas, V., Sokratous, M., Tsouris, Z., Aloizou, A.-M., Florou, D., Dastamani, M., Mentis, A.-F. A., & Brotis, A. G. (2018). Body mass index and survival from amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis. *Neurology. Clinical Practice*, *8*(5), 437-444. https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000521

Dash, R. P., Babu, R. J., & Srinivas, N. R. (2018). Two Decades-Long Journey from Riluzole to Edaravone: Revisiting the Clinical Pharmacokinetics of the Only Two Amyotrophic Lateral Sclerosis Therapeutics. *Clinical Pharmacokinetics*, *57*(11), 1385-1398. https://doi.org/10.1007/s40262-018-0655-4

Dauqan, E., Abdullah Sani, H., Abdullah, A., & Mohd Kasim, Z. (2011). Effect of Different Vegetable Oils (Red Palm Olein, Palm Olein, Corn Oil and Coconut Oil) on Lipid Profile in Rat. *Food and Nutrition Sciences,* 2-253-258. https://doi.org/10.4236/fns.2011.24036

Davidson, M. H. (2008). Niacin use and cutaneous flushing: Mechanisms and strategies for prevention. *The American Journal of Cardiology*, *101*(8A), 14B-19B. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.02.028

Davis, C., Bryan, J., Hodgson, J., & Murphy, K. (2015). Definition of the Mediterranean Diet: A Literature Review. *Nutrients*, *7*(11), 9139-9153. https://doi.org/10.3390/nu7115459

De Boer, E.V.J., Orie, V.K., Williams, T., Baker, M.R., De Oliveira, H.M., Polvikoski, T., Silsby, M., Menon, P., Van Den Bos, M., Halliday, G.M., Van Den Berg, L., Van Den Bosch, L., Van Damme, P., Kiernan, M., Van Es, M.A., Vucic, E. (2020). TDP-43 proteinopathies: a new wave of neurodegenerative diseases. *Journal of Neurology Neurosuergy and Psychiatry, 92*(1):86-95. https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-322983

De Carvalho, M., & Swash, M. (2016). Lower motor neuron dysfunction in ALS. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *127*(7), 2670-2681. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.03.024

De Carvalho, M., Swash, M., & Pinto, S. (2019). Diaphragmatic Neurophysiology and Respiratory Markers in ALS. *Frontiers in Neurology*, *10*, 143. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00143

De Filippis, F., Pellegrini, N., Vannini, L., Jeffery, I. B., La Storia, A., Laghi, L., Serrazanetti, D. I., Di Cagno, R., Ferrocino, I., Lazzi, C., Turroni, S., Cocolin, L., Brigidi, P., Neviani, E., Gobbetti, M., O'Toole, P. W., & Ercolini, D. (2016). High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*, *65*(11), 1812-1821. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309957

De Guia, R. M., Agerholm, M., Nielsen, T. S., Consitt, L. A., Søgaard, D., Helge, J. W., Larsen, S., Brandauer, J., Houmard, J. A., & Treebak, J. T. (2019). Aerobic and resistance exercise training reverses age-dependent decline in NAD+ salvage capacity in human skeletal muscle. *Physiological Reports*, *7*(12), e14139. https://doi.org/10.14814/phy2.14139

De Jong, S., Huisman, M., Sutedja, N., Van der Kooi, A., de Visser, M., Schelhaas, J., van der Schouw, Y., Veldink, J., & Van den Berg, L. (2013). Endogenous female reproductive hormones and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*, *260*(2), 507-512. https://doi.org/10.1007/s00415-012-6665-5

De Koning, L., Merchant, A. T., Pogue, J., & Anand, S. S. (2007). Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: Meta-regression analysis of prospective studies. *European Heart Journal*, *28*(7), 850-856. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm026

De la Rubia Ortí, J. E., García-Pardo, M. P., Drehmer, E., Sancho Cantus, D., Julián Rochina, M., Aguilar, M. A., & Hu Yang, I. (2018). Improvement of Main Cognitive Functions in Patients with Alzheimer's Disease after Treatment with Coconut Oil Enriched Mediterranean Diet: A Pilot Study. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *65*(2), 577-587. https://doi.org/10.3233/JAD-180184

De la Rubia Ortí, J. E., Sánchez Álvarez, C., Selvi Sabater, P., Bueno Cayo, A. M., Sancho Castillo, S., Rochina, M. J., & Hu Yang, I. (2017). How does coconut oil affect cognitive performance in alzheimer patients? *Nutricion Hospitalaria*, *34*(2), 352-356. https://doi.org/10.20960/nh.780

De Marchi, F., Sarnelli, M. F., Solara, V., Bersano, E., Cantello, R., & Mazzini, L. (2019). Depression and risk of cognitive dysfunctions in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, *139*(5), 438-445. https://doi.org/10.1111/ane.13073

De Paola, M., Sestito, S. E., Mariani, A., Memo, C., Fanelli, R., Freschi, M., Bendotti, C., Calabrese, V., & Peri, F. (2016). Synthetic and natural small molecule TLR4 antagonists inhibit motoneuron death in cultures from ALS mouse model. *Pharmacological Research*, *103*, 180-187. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.11.020

De Rugy, A., Loeb, G. E., & Carroll, T. J. (2012). Muscle Coordination Is Habitual Rather than Optimal. *The Journal of Neuroscience*, *32*(21), 7384-7391. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5792-11.2012

De Silva, T. M., & Miller, A. A. (2016). Cerebral Small Vessel Disease: Targeting Oxidative Stress as a Novel Therapeutic Strategy? *Frontiers in Pharmacology*, *7*, 61. https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00061

De Wit, J., Beelen, A., Drossaert, C. H. C., Kolijn, R., Van den Berg, L. H., Visser-Meily, J. M. A., & Schröder, C. D. (2018). A blended psychosocial support program for partners of patients with amyotrophic lateral sclerosis and progressive muscular atrophy: Protocol of a randomized controlled trial. *BMC Psychology*, *6*(1), 20. https://doi.org/10.1186/s40359-018-0232-5

De Wit, J., Beelen, A., Van den Heerik, M. S., Van den Berg, L. H., Visser-Meily, J. M. A., & Schröder, C. D. (2020). Psychological distress in partners of patients with amyotrophic lateral sclerosis and progressive muscular atrophy: What's the role of care demands and perceived control?. *Psychology, Health y Medicine*, *25*(3), 319-330. https://doi.org/10.1080/13548506.2019.1686646

Deen, A., Visvanathan, R., Wickramarachchi, D., Marikkar, N., Nammi, S., Jayawardana, B. C., & Liyanage, R. (2021). Chemical composition and health benefits of coconut oil: An overview. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, *101*(6), 2182-2193. https://doi.org/10.1002/jsfa.10870

Del Aguila, M. A., Longstreth, W. T., McGuire, V., Koepsell, T. D., & van Belle, G. (2003). Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: A population-based study. *Neurology*, *60*(5), 813-819. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000049472.47709.3b

Dellinger, R. W., Santos, S. R., Morris, M., Evans, M., Alminana, D., Guarente, L., & Marcotulli, E. (2017). Repeat dose NRPT (nicotinamide riboside and pterostilbene) increases NAD+ levels in humans safely and sustainably: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *NPJ Aging and Mechanisms of Disease*, *3*, 17. https://doi.org/10.1038/s41514-017-0016-9

Deng, H. X., Chen, W., Hong, S.-T., Boycott, K. M., Gorrie, G. H., Siddique, N., Yang, Y., Fecto, F., Shi, Y., Zhai, H., Jiang, H., Hirano, M., Rampersaud, E., Jansen, G. H., Donkervoort, S., Bigio, E. H., Brooks, B. R., Ajroud, K., Sufit, R. L., … Siddique, T. (2011). Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia. *Nature*, *477*(7363), 211-215. https://doi.org/10.1038/nature10353

Dengler, R., von Neuhoff, N., Bufler, J., Krampfl, K., Peschel, T., & Grosskreutz, J. (2005). Amyotrophic lateral sclerosis: New developments in diagnostic markers. *Neuro-Degenerative Diseases*, *2*(3-4), 177-184. https://doi.org/10.1159/000089623

Deschenes, M. R. (2011). Motor unit and neuromuscular junction remodeling with aging. *Current Aging Science*, *4*(3), 209-220. https://doi.org/10.2174/1874609811104030209

Desport, J. C., Preux, P. M., Magy, L., Boirie, Y., Vallat, J. M., Beaufrère, B., & Couratier, P. (2001). Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *74*(3), 328-334. https://doi.org/10.1093/ajcn/74.3.328

Desport, J. C., Preux, P. M., Truong, C. T., Courat, L., Vallat, J. M., & Couratier, P. (2000). Nutritional assessment and survival in ALS patients. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders, 1*(2), 91-96. https://doi.org/10.1080/14660820050515386

Desport, J.-C., Torny, F., Lacoste, M., Preux, P.-M., & Couratier, P. (2005). Hypermetabolism in ALS: Correlations with clinical and paraclinical parameters. *Neuro-Degenerative Diseases*, *2*(3-4), 202-207. https://doi.org/10.1159/000089626

Dharmadasa, T., & Kiernan, M. C. (2018). Riluzole, disease stage and survival in ALS. *The Lancet. Neurology*, *17*(5), 385-386. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30091-7

Di Pietro, L., Baranzini, M., Berardinelli, M. G., Lattanzi, W., Monforte, M., Tasca, G., Conte, A., Logroscino, G., Michetti, F., Ricci, E., Sabatelli, M., & Bernardini, C. (2017). Potential therapeutic targets for ALS: MIR206, MIR208b and MIR499 are modulated during disease progression in the skeletal muscle of patients. *Scientific Reports*, *7*(1), 9538. https://doi.org/10.1038/s41598-017-10161-z

Díaz, J. L., Sancho, J., Barreto, P., Bañuls, P., Renovell, M., & Servera, E. (2016). Effect of a short-term psychological intervention on the anxiety and depression of amyotrophic lateral sclerosis patients. *Journal of Health Psychology*, *21*(7), 1426-1435. https://doi.org/10.1177/1359105314554819

Dickerson, A. S., Hansen, J., Kioumourtzoglou, M. A., Specht, A. J., Gredal, O., & Weisskopf, M. G. (2018). Study of occupation and amyotrophic lateral sclerosis in a Danish cohort. *Occupational and Environmental Medicine*, *75*(9), 630-638. https://doi.org/10.1136/oemed-2018-105110

Dienel, G. A. (2019). Brain Glucose Metabolism: Integration of Energetics with Function. *Physiological Reviews*, *99*(1), 949-1045. https://doi.org/10.1152/physrev.00062.2017

Dinicolantonio, J. J., & O'Keefe, J. H. (2017). Good Fats versus Bad Fats: A Comparison of Fatty Acids in the Promotion of Insulin Resistance, Inflammation, and Obesity. *Missouri Medicine*, *114*(4), 303-307.

Dinu, M., Pagliai, G., Casini, A., & Sofi, F. (2018). Mediterranean diet and multiple health outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, *72*(1), 30-43. https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.58

Dizdaroglu, M., Jaruga, P., Birincioglu, M., & Rodriguez, H. (2002). Free radical-induced damage to DNA: Mechanisms and measurement. *Free Radical Biology y Medicine*, *32*(11), 1102-1115. https://doi.org/10.1016/s0891-5849(02)00826-2

Dobson, R. (2002). An exceptional man. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *324*(7352), 1478. https://doi.org/10.1136/bmj.324.7352.1478

Dollerup, O. L., Christensen, B., Svart, M., Schmidt, M. S., Sulek, K., Ringgaard, S., Stødkilde-Jørgensen, H., Møller, N., Brenner, C., Treebak, J. T., & Jessen, N. (2018). A randomized placebo-controlled clinical trial of nicotinamide riboside in obese men: Safety, insulin-sensitivity, and lipid-mobilizing effects. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *108*(2), 343-353. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy132

Dolopikou, C. F., Kourtzidis, I. A., Margaritelis, N. V., Vrabas, I. S., Koidou, I., Kyparos, A., Theodorou, A. A., Paschalis, V., & Nikolaidis, M. G. (2020). Acute nicotinamide riboside supplementation improves redox homeostasis and exercise performance in old individuals: A double-blind cross-over study. *European Journal of Nutrition*, *59*(2), 505-515. https://doi.org/10.1007/s00394-019-01919-4

Dong, X., Wang, Y., & Qin, Z. (2009). Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacologica Sinica*, *30*(4), 379-387. https://doi.org/10.1038/aps.2009.24

Dorst, J., Ludolph, A. C., & Huebers, A. (2018). Disease-modifying and symptomatic treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, *11*, 1756285617734734. https://doi.org/10.1177/1756285617734734

Drehmer, E., Navarro-Moreno, M. Á., Carrera, S., Villar, V. M., & Moreno, M. L. (2019). Oxygenic metabolism in nutritional obesity induced by olive oil. The influence of vitamin C. *Food y Function*, *10*(6), 3567-3580. https://doi.org/10.1039/c8fo02550a

Driskell, L. D., York, M. K., Heyn, P. C., Sanjak, M., & MacAdam, C. (2019). A Guide to Understanding the Benefits of a Multidisciplinary Team Approach to Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Treatment. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *100*(3), 583-586. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.05.002

Du, Y., Wu, H. T., Qin, X. Y., Cao, C., Liu, Y., Cao, Z. Z., & Cheng, Y. (2018). Post mortem Brain, Cerebrospinal Fluid, and Blood Neurotrophic Factor Levels in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Molecular Neuroscience: MN*, *65*(3), 289-300. https://doi.org/10.1007/s12031-018-1100-8

Dupuis, L., Corcia, P., Fergani, A., Gonzalez De Aguilar, J. L., Bonnefont-Rousselot, D., Bittar, R., Seilhean, D., Hauw, J. J., Lacomblez, L., Loeffler, J. P., & Meininger, V. (2008). Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, *70*(13), 1004-1009. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000285080.70324.27

Dupuis, L., Pradat, P. F., Ludolph, A. C., & Loeffler, J. P. (2011). Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet. Neurology*, *10*(1), 75-82. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70224-6

Dyer, A. M., & Smith, A. (2017). Riluzole 5 mg/mL oral suspension: For optimized drug delivery in amyotrophic lateral sclerosis. *Drug Design, Development and Therapy*, *11*, 59-64. https://doi.org/10.2147/DDDT.S123776

Edge, R., Mills, R., Tennant, A., Diggle, P. J., Young, C. A., & Tonic study group. (2020). Do pain, anxiety and depression influence quality of life for people with amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease? A national study reconciling previous conflicting literature. *Journal of Neurology*, *267*(3), 607-615. https://doi.org/10.1007/s00415-019-09615-3

Edmond, J., Robbins, R. A., Bergstrom, J. D., Cole, R. A., & de Vellis, J. (1987). Capacity for substrate utilization in oxidative metabolism by neurons, astrocytes, and oligodendrocytes from developing brain in primary culture. *Journal of Neuroscience Research*, *18*(4), 551-561. https://doi.org/10.1002/jnr.490180407

Elamin, M., Phukan, J., Bede, P., Jordan, N., Byrne, S., Pender, N., & Hardiman, O. (2011). Executive dysfunction is a negative prognostic indicator in patients with ALS without dementia. *Neurology*, *76*(14), 1263-1269. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318214359f

Ellis, P.D. (2010). *The essential Guide to effect sizes: Statistical Power, Meta-Analysis and the Interpretation of Research Results.* Cambridge University Press.https://books.google.es/books/about/The_Essential_Guide_to_Effect_Sizes.html?id=5obZnfK5pbsC&redir_esc=y

El-Sayed, E. S. M., Mansour, A. M., & Nady, M. E. (2015). Protective effects of pterostilbene against acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, *29*(1), 35-42. https://doi.org/10.1002/jbt.21604

Emerit, J., Edeas, M., & Bricaire, F. (2004). Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Biomedicine y Pharmacotherapy*, *58*(1), 39-46. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2003.11.004

Erbsloh, F., Bernsmeier, A., & Hillesheim, H. (1958). The glucose consumption of the brain y its dependence on the liver. *Archiv Fur Psychiatrie Und Nervenkrankheiten, Vereinigt Mit Zeitschrift Fur Die Gesamte Neurologie Und Psychiatrie*, *196*(6), 611-626. https://doi.org/10.1007/BF00344388

Esparza-Ros., F., Vaquero-Cristóbal, R., y Marfell-Jones, M. (2019). *Protocolo internacional para la valoración antropométrica. Perfil restringido.* Cátedra Internacional de Cineantropometría. Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM).

Essa, M. M., Subash, S., Braidy, N., Al-Adawi, S., Lim, C. K., Manivasagam, T., & Guillemin, G. J. (2013). Role of NAD(+), Oxidative Stress, and Tryptophan Metabolism in Autism Spectrum Disorders. *International Journal of Tryptophan Research, 6*(Suppl 1), 15-28. https://doi.org/10.4137/IJTR.S11355

Estevez, A. O., Mueller, C. L., Morgan, K. L., Szewczyk, N. J., Teece, L., Miranda-Vizuete, A., & Estevez, M. (2012). Selenium induces cholinergic motor neuron degeneration in Caenorhabditis elegans. *Neurotoxicology*, *33*(5), 1021-1032. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2012.04.019

Estrela, J. M., Ortega, A., Mena, S., Rodriguez, M. L., & Asensi, M. (2013). Pterostilbene: Biomedical applications. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, *50*(3), 65-78. https://doi.org/10.3109/10408363.2013.805182

Estruch, R. (2010). Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: The experience of the PREDIMED study. *The Proceedings of the Nutrition Society*, *69*(3), 333-340. https://doi.org/10.1017/S0029665110001539

Eyres, L., Eyres, M. F., Chisholm, A., & Brown, R. C. (2016). Coconut oil consumption and cardiovascular risk factors in humans. *Nutrition Reviews*, *74*(4), 267-280. https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw002

Falone, S., Mirabilio, A., Carbone, M. C., Zimmitti, V., Di Loreto, S., Mariggiò, M. A., Mancinelli, R., Di Ilio, C., & Amicarelli, F. (2008). Chronic exposure to 50Hz magnetic fields causes a significant weakening of antioxidant defence systems in aged rat brain. *The International Journal of Biochemistry y Cell Biology*, *40*(12), 2762-2770. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.05.022

Fang, F., Kwee, L. C., Allen, K. D., Umbach, D. M., Ye, W., Watson, M., Keller, J., Oddone, E. Z., Sandler, D. P., Schmidt, S., & Kamel, F. (2010). Association between blood lead and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *American Journal of Epidemiology*, *171*(10), 1126-1133. https://doi.org/10.1093/aje/kwq063

Fang, X., Wang, X., Yang, S., Meng, F., Wang, X., Wei, H., & Chen, T. (2016). Evaluation of the Microbial Diversity in Amyotrophic Lateral Sclerosis Using High-Throughput Sequencing. *Frontiers in Microbiology*, *7*, 1479. https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01479

Farah, B. A. (2014). Effects of caprylic triglyceride on cognitive performance and cerebral glucose metabolism in mild Alzheimer's disease: A single-case observation. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*, 133. https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00133

Farley, A., Johnstone, C., Hendry, C., & McLafferty, E. (2014). Nervous system: Part 1. *Nursing Standard Royal College of Nursing*, *28*(31), 46-51. https://doi.org/10.7748/ns2014.04.28.31.46.e7004

Farquhar, W. B., Edwards, D. G., Jurkovitz, C. T., & Weintraub, W. S. (2015). Dietary sodium and health: More than just blood pressure. *Journal of the American College of Cardiology*, *65*(10), 1042-1050. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.12.039

Farso, M. C., Krantic, S., Rubio, M., Sarfati, M., & Quirion, R. (2011). The retinoid, 6-[3-adamantyl-4-hydroxyphenyl]-2-napthalene carboxylic acid, controls proliferative, morphological, and inflammatory responses involved in microglial activation without cytotoxic effects. *Neuroscience*, *192*, 172-184. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.06.053

Fasano, A., Fini, N., Ferraro, D., Ferri, L., Vinceti, M., Errals, & Mandrioli, J. (2017). Percutaneous endoscopic gastrostomy, body weight loss and survival in amyotrophic lateral sclerosis: A population-based registry study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *18*(3-4), 233-242. https://doi.org/10.1080/21678421.2016.1270325

Fattori, B., Siciliano, G., Mancini, V., Bastiani, L., Bongioanni, P., Caldarazzo Ienco, E., Barillari, M. R., Romeo, S. O., & Nacci, A. (2017). Dysphagia in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Relationships between disease progression and Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing. *Auris, Nasus, Larynx*, *44*(3), 306-312. https://doi.org/10.1016/j.anl.2016.07.002

Faulkner, J. (1968). Physiology of swimming and diving. En Falls, H. (Ed.). *Exercise Physiology*. Baltimore: Academic Press.

Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD). (2010). *Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) para la población española.* EUNSA.

Federico, A., Cardaioli, E., Da Pozzo, P., Formichi, P., Gallus, G. N., & Radi, E. (2012). Mitochondria, oxidative stress and neurodegeneration. *Journal of the Neurological Sciences*, *322*(1-2), 254-262. https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.05.030

Fernando, W. M. A. D. B., Martins, I. J., Goozee, K. G., Brennan, C. S., Jayasena, V., & Martins, R. N. (2015). The role of dietary coconut for the prevention and treatment of Alzheimer's disease: Potential mechanisms of action. *The British Journal of Nutrition*, *114*(1), 1-14. https://doi.org/10.1017/S0007114515001452

Ferreira, G. D., Costa, A. C. C., Plentz, R. D. M., Coronel, C. C., & Sbruzzi, G. (2016). Respiratory training improved ventilatory function and respiratory muscle strength in patients with multiple sclerosis and lateral amyotrophic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*, *102*(3), 221-228. https://doi.org/10.1016/j.physio.2016.01.002

Ferri, A., & Coccurello, R. (2017). What is «Hyper» in the ALS Hypermetabolism?. *Mediators of Inflammation*, *2017*, 7821672. https://doi.org/10.1155/2017/7821672

Ferri, A., Cozzolino, M., Crosio, C., Nencini, M., Casciati, A., Gralla, E. B., Rotilio, G., Valentine, J. S., & Carrì, M. T. (2006). Familial ALS-superoxide dismutases associate with mitochondria and shift their redox potentials. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(37), 13860-13865. https://doi.org/10.1073/pnas.0605814103

Feyrer, J., Politi, D., & Weil, D. N. (2017). The Cognitive Effects of Micronutrient Deficiency: Evidence from Salt Iodization in the United States. *Journal of the European Economic Association*, *15*(2), 355-387. https://doi.org/10.1093/jeea/jvw002

Fiala, M., Mizwicki, M. T., Weitzman, R., Magpantay, L., & Nishimoto, N. (2013). Tocilizumab infusion therapy normalizes inflammation in sporadic ALS patients. *American Journal of Neurodegenerative Disease*, *2*(2), 129-139.

Filippini, T., Fiore, M., Tesauro, M., Malagoli, C., Consonni, M., Violi, F., Arcolin, E., Iacuzio, L., Oliveri Conti, G., Cristaldi, A., Zuccarello, P., Zucchi, E., Mazzini, L., Pisano, F., Gagliardi, I., Patti, F., Mandrioli, J., Ferrante, M., & Vinceti, M. (2020). Clinical and Lifestyle Factors and Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population-Based Case-Control Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(3), 857. https://doi.org/10.3390/ijerph17030857

Filippini, T., Michalke, B., Mandrioli, J., Tsatsakis, A., Weuve, J., & Vinceti, M. (2018). *Selenium Neurotoxicity and Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Epidemiologic Perspective* (pp. 231-248). https://doi.org/10.1007/978-3-319-95390-8_12

Finneran, D. J., & Nash, K. R. (2019). Neuroinflammation and fractalkine signaling in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, *16*, 30. https://doi.org/10.1186/s12974-019-1412-9

Fischer, R., & Maier, O. (2015). Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: Role of TNF. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2015*, 610813. https://doi.org/10.1155/2015/610813

Fitzgerald, K. C., O'Reilly, É. J., Falcone, G. J., McCullough, M. L., Park, Y., Kolonel, L. N., & Ascherio, A. (2014). Dietary ω-3 polyunsaturated fatty acid intake and risk for amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurology*, *71*(9), 1102-1110. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1214

Fitzgerald, K. C., O'Reilly, É. J., Fondell, E., Falcone, G. J., McCullough, M. L., Park, Y., Kolonel, L. N., & Ascherio, A. (2013). Intakes of vitamin C and carotenoids and risk of amyotrophic lateral sclerosis: Pooled results from 5 cohort studies. *Annals of Neurology*, *73*(2), 236-245. https://doi.org/10.1002/ana.23820

Fondell, E., O'Reilly, E. J., Fitzgerald, K. C., Falcone, G. J., McCullough, M. L., Park, Y., Kolonel, L. N., & Ascherio, A. (2013). Magnesium intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis: Results from five large cohort studies. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *14*(5-6), 356-361. https://doi.org/10.3109/21678421.2013.803577

Fontana, A., Marín, B., Luna, J., Beghi, E., Logroscino, G., Boumédiene, F., Preux, P.-M., Couratier, P., & Copetti, M. (2021). Time-trend evolution and determinants of sex ratio in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A dose-response meta-analysis. *Journal of Neurology*, *268*(8), 2973-2984. https://doi.org/10.1007/s00415-021-10464-2

Foo, K., Blumenthal, L., & Man, H. Y. (2012). Regulation of neuronal bioenergy homeostasis by glutamate. *Neurochemistry International*, *61*(3), 389-396. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2012.06.003

Foran, E., & Trotti, D. (2009). Glutamate transporters and the excitotoxic path to motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Antioxidants y Redox Signaling*, *11*(7), 1587-1602. https://doi.org/10.1089/ars.2009.2444

Formella, I., Svahn, A. J., Radford, R. A. W., Don, E. K., Cole, N. J., Hogan, A., Lee, A., Chung, R. S., & Morsch, M. (2018). Real-time visualization of oxidative stress-mediated neurodegeneration of individual spinal motor neurons in vivo. *Redox Biology*, *19*, 226-234. https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.08.011

Foster, H. D. (1987). Disease family trees: The possible roles of iodine in goitre, cretinism, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's and Parkinson's diseases and cancers of the thyroid, nervous system and skin. *Medical Hypotheses*, *24*(3), 249-263. https://doi.org/10.1016/0306-9877(87)90072-7

Foster, L. A., & Salajegheh, M. K. (2019). Motor Neuron Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *The American Journal of Medicine*, *132*(1), 32-37. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.07.012

Frankenfield, D. C., Muth, E. R., & Rowe, W. A. (1998). The Harris-Benedict studies of human basal metabolism: History and limitations. *Journal of the American Dietetic Association*, *98*(4), 439-445. https://doi.org/10.1016/S0002-8223(98)00100-X

Frasquet-Pons, I., y Soriano del Castillo, J.M. (2006). Evaluación antropométrica y global. En Soriano del Castillo, J.M. (Ed.). Nutrición básica humana (pp. 365-427). PUV. Universitat de València.

Frederick, D. W., Loro, E., Liu, L., Davila, A., Chellappa, K., Silverman, I. M., Quinn, W. J., Gosai, S. J., Tichy, E. D., Davis, J. G., Mourkioti, F., Gregory, B. D., Dellinger, R. W., Redpath, P., Migaud, M. E., Nakamaru-Ogiso, E., Rabinowitz, J. D., Khurana, T. S., & Baur, J. A. (2016). Loss of NAD Homeostasis Leads to Progressive and Reversible Degeneration of Skeletal Muscle. *Cell Metabolism*, *24*(2), 269-282. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.07.005

Freeman, L. R., & Keller, J. N. (2012). Oxidative stress and cerebral endothelial cells: Regulation of the blood-brain-barrier and antioxidant based interventions. *Biochimica Et Biophysica Acta*, *1822*(5), 822-829. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.12.009

French, P. W., Ludowyke, R., & Guillemin, G. J. (2019). Fungal Neurotoxins and Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurotoxicity Research*, *35*(4), 969-980. https://doi.org/10.1007/s12640-018-9980-5

Fritsche, K. L. (2015). The science of fatty acids and inflammation. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, *6*(3), 293S-301S. https://doi.org/10.3945/an.114.006940

Fritz, K. S., & Petersen, D. R. (2013). An overview of the chemistry and biology of reactive aldehydes. *Free Radical Biology y Medicine*, *59*, 85-91. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.06.025

Fundación Española para el Fomento de la Investigación de la Esclerosis Lateral Amiotrófica [FUNDELA]. (2021, 3 de septiembre). Quienes somos. https://www.fundela.es/fundela/quienes-somos/

Fundación Luzón. Unidos contra la ELA [Fundación Luzón]. (2021, 19 de septiembre). Misión, visión y valores. https://www. ffluzon.org/fundacion/

Fundación Luzón. Unidos contra la ELA. (2018). Informe de resultados. Observatorio ELA Fundación Luzón. https://ffluzon.org/wp-content/uploads/2020/02/Observatorio-Luzo%CC%81n-ELA-2018.pdf

Fundación Luzón. Unidos contra la ELA. (2019). Informe de resultados. Observatorio ELA Fundación Luzón. https://ffluzon.org/wp-content/uploads/2020/12/Informe-de-Resultados.-Observatorio.-Fundacio%CC%81n-Luzo%CC%81n.pdf

Galin, S., Heruti, I., Barak, N., & Gotkine, M. (2018). Hope and self-efficacy are associated with better satisfaction with life in people with ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *19*(7-8), 611-618. https://doi.org/10.1080/21678421.2018.1476546

Gano, L. B., Patel, M., & Rho, J. M. (2014). Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. *Journal of Lipid Research*, *55*(11), 2211-2228. https://doi.org/10.1194/jlr.R048975

Gao, Y., Tan, L., Yu, J. T., & Tan, L. (2018). Tau in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Current Alzheimer Research*, *15*(3), 283-300. https://doi.org/10.2174/1567205014666170417111859

García, M. L., Fernández, A., & Solas, M. T. (2013). Mitochondria, motor neurons and aging. *Journal of the Neurological Sciences*, *330*(1-2), 18-26. https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.03.019

García-Mantrana, I., Selma-Royo, M., Alcantara, C., & Collado, M. C. (2018). Shifts on Gut Microbiota Associated to Mediterranean Diet Adherence and Specific Dietary Intakes on General Adult Population. *Frontiers in Microbiology*, *9*, 890. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00890

García-Redondo, A., Bustos, F., Juan Y Seva, B., Del Hoyo, P., Jiménez, S., Campos, Y., Martín, M. A., Rubio, J. C., Cañadillas, F., Arenas, J., & Esteban, J. (2002). Molecular analysis of the superoxide dismutase 1 gene in Spanish patients with sporadic or familial amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle y Nerve*, *26*(2), 274-278. https://doi.org/10.1002/mus.10193

García-Redondo, A., Dols-Icardo, O., Rojas-García, R., Esteban-Pérez, J., Cordero-Vázquez, P., Muñoz-Blanco, J. L., Catalina, I., González-Muñoz, M., Varona, L., Sarasola, E., Povedano, M., Sevilla, T., Guerrero, A., Pardo, J., López de Munain, A., Márquez-Infante, C., de Rivera, F. J. R., Pastor, P., Jericó, I., … Lleó, A. (2013). Analysis of the C9orf72 gene in patients with amyotrophic lateral sclerosis in Spain and different populations worldwide. *Human Mutation*, *34*(1), 79-82. https://doi.org/10.1002/humu.22211

Gardener, H., & Caunca, M. R. (2018). Mediterranean Diet in Preventing Neurodegenerative Diseases. *Current Nutrition Reports*, *7*(1), 10-20. https://doi.org/10.1007/s13668-018-0222-5

Garuti, G., Rao, F., Ribuffo, V., & Sansone, V. A. (2019). Sialorrhea in patients with ALS: Current treatment options. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*, *9*, 19-26. https://doi.org/10.2147/DNND.S168353

Geevasinga, N., Menon, P., Ng, K., Van Den Bos, M., Byth, K., Kiernan, M. C., & Vucic, S. (2016). Riluzole exerts transient modulating effects on cortical and axonal hyperexcitability in ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *17*(7-8), 580-588. https://doi.org/10.1080/21678421.2016.1188961

Geevasinga, N., Menon, P., Scherman, D. B., Simon, N., Yiannikas, C., Henderson, R. D., Kiernan, M. C., & Vucic, S. (2016). Diagnostic criteria in amyotrophic lateral sclerosis: A multicenter prospective study. *Neurology*, *87*(7), 684-690. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002988

Gentleman, S. M. (2013). Review: Microglia in protein aggregation disorders: friend or foe? *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *39*(1), 45-50. https://doi.org/10.1111/nan.12017

Genton, L., Viatte, V., Janssens, J.-P., Héritier, A.-C., & Pichard, C. (2011). Nutritional state, energy intakes and energy expenditure of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *Clinical Nutrition, 30*(5), 553-559. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.06.004

Gershuni, V. M., Yan, S. L., & Medici, V. (2018). Nutritional Ketosis for Weight Management and Reversal of Metabolic Syndrome. *Current Nutrition Reports*, *7*(3), 97-106. https://doi.org/10.1007/s13668-018-0235-0

Ghani, N. A. A., Channip, A., Chok Hwee Hwa, P., Ja'afar, F., Yasin, H. M., & Usman, A. (2018). Physicochemical properties, antioxidant capacities, and metal contents of virgin coconut oil produced by wet and dry processes. *Food Science y Nutrition*, *6*(5), 1298-1306. https://doi.org/10.1002/fsn3.671

Ghasemi, M. (2016). Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes. *Iranian Journal of Neurology*, *15*(2), 85-91.

Ghiselli, A., D'Amicis, A., & Giacosa, A. (1997). The antioxidant potential of the Mediterranean diet. *European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, *6 Suppl 1*, S15-19. https://doi.org/10.1097/00008469-199703001-00004

Gil, J., Funalot, B., Verschueren, A., Danel-Brunaud, V., Camu, W., Vandenberghe, N., Desnuelle, C., Guy, N., Camdessanche, J. P., Cintas, P., Carluer, L., Pittion, S., Nicolas, G., Corcia, P., Fleury, M.-C., Maugras, C., Besson, G., Le Masson, G., & Couratier, P. (2008). Causes of death amongst French patients with amyotrophic lateral sclerosis: A prospective study. *European Journal of Neurology*, *15*(11), 1245-1251. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02307.x

Gille, A., Bodor, E. T., Ahmed, K., & Offermanns, S. (2008). Nicotinic acid: Pharmacological effects and mechanisms of action. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *48*, 79-106. https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094746

Gilmour, B. C., Gudmundsrud, R., Frank, J., Hov, A., Lautrup, S., Aman, Y., Røsjø, H., Brenner, C., Ziegler, M., Tysnes, O.-B., Tzoulis, C., Omland, T., Søraas, A., Holmøy, T., Bergersen, L. H., Storm-Mathisen, J., Nilsen, H., & Fang, E. F. (2020). Targeting NAD+ in translational research to relieve diseases and conditions of metabolic stress and ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*, *186*, 111208. https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111208

Giugliano, D., Ceriello, A., & Esposito, K. (2006). The effects of diet on inflammation: Emphasis on the metabolic syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, *48*(4), 677-685. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.052

Gladman, M., & Zinman, L. (2015). The economic impact of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. *Expert Review of Pharmacoeconomics y Outcomes Research*, *15*(3), 439-450. https://doi.org/10.1586/14737167.2015.1039941

Goetz, C. G. (2000). Amyotrophic lateral sclerosis: Early contributions of Jean-Martin Charcot. *Muscle y Nerve*, *23*(3), 336-343. https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(200003)23:3<336::aid-mus4>3.0.co;2-l

Goldstein, L.H., & Abrahams, S. (2013). Changes in cognition and behaviour in amyotrophic lateral sclerosis: Nature of impairment and implications for assessment. *Lancet Neurology, 12*(4)*,* 368-380. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70026-7

Golenia, A., Leśkiewicz, M., Regulska, M., Budziszewska, B., Szczęsny, E., Jagiełła, J., Wnuk, M., Ostrowska, M., Lasoń, W., Basta-Kaim, A., & Słowik, A. (2014). Catalase activity in blood fractions of patients with sporadic ALS. *Pharmacological Reports: PR*, *66*(4), 704-707. https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.02.021

Gómez-Zorita, S., Belles, C., Briot, A., Fernández-Quintela, A., Portillo, M. P., & Carpéné, C. (2017). Pterostilbene Inhibits Lipogenic Activity similar to Resveratrol or Caffeine but Differently Modulates Lipolysis in Adipocytes. *Phytotherapy Research: PTR*, *31*(8), 1273-1282. https://doi.org/10.1002/ptr.5852

Gong, B., Pan, Y., Vempati, P., Zhao, W., Knable, L., Ho, L., Wang, J., Sastre, M., Ono, K., Sauve, A. A., & Pasinetti, G. M. (2013). Nicotinamide riboside restores cognition through an upregulation of proliferator-activated receptor-γ coactivator 1α regulated β-secretase 1 degradation and mitochondrial gene expression in Alzheimer's mouse models. *Neurobiology of aging*, *34*(6), 1581-1588. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.12.005

Gonzalez, D., Contreras, O., Rebolledo, D. L., Espinoza, J. P., Van Zundert, B., & Brandan, E. (2017). ALS skeletal muscle shows enhanced TGF-β signaling, fibrosis and induction of fibro/adipogenic progenitor markers. *PloS One*, *12*(5), e0177649. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177649

González De Aguilar, J. L. (2019). Lipid Biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, *10*, 284. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00284

Gordon, P. H. (2013). Amyotrophic Lateral Sclerosis: An update for 2013 Clinical Features, Pathophysiology, Management and Therapeutic Trials. *Aging and Disease*, *4*(5), 295-310. https://doi.org/10.14336/AD.2013.0400295

Gordon, P. H., Cheng, B., Katz, I. B., Pinto, M., Hays, A. P., Mitsumoto, H., & Rowland, L. P. (2006). The natural history of primary lateral sclerosis. *Neurology*, *66*(5), 647-653. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000200962.94777.71

Goszcz, K., Duthie, G. G., Stewart, D., Leslie, S. J., & Megson, I. L. (2017). Bioactive polyphenols and cardiovascular disease: Chemical antagonists, pharmacological agents or xenobiotics that drive an adaptive response? *British Journal of Pharmacology*, *174*(11), 1209-1225. https://doi.org/10.1111/bph.13708

Gotsis, E., Anagnostis, P., Mariolis, A., Vlachou, A., Katsiki, N., & Karagiannis, A. (2015). Health benefits of the Mediterranean Diet: An update of research over the last 5 years. *Angiology*, *66*(4), 304-318. https://doi.org/10.1177/0003319714532169

Govoni, V., Cesnik, E., Casetta, I., Tugnoli, V., Tola, M. R., & Granieri, E. (2012). Temporal trend of amyotrophic lateral sclerosis incidence in southern Europe: A population study in the health district of Ferrara, Italy. *Journal of Neurology*, *259*(8), 1623-1631. https://doi.org/10.1007/s00415-011-6390-5

Gowland, A., Opie-Martin, S., Scott, K. M., Jones, A. R., Mehta, P. R., Batts, C. J., Ellis, C. M., Leigh, P. N., Shaw, C. E., Sreedharan, J., & Al-Chalabi, A. (2019). Predicting the future of ALS: The impact of demographic change and potential new treatments on the prevalence of ALS in the United Kingdom, 2020-2116. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *20*(3-4), 264-274. https://doi.org/10.1080/21678421.2019.1587629

Goyal, N. A., Berry, J. D., Windebank, A., Staff, N. P., Maragakis, N. J., Van den Berg, L. H., Genge, A., Miller, R., Baloh, R. H., Kern, R., Gothelf, Y., Lebovits, C., & Cudkowicz, M. (2020). Addressing heterogeneity in amyotrophic lateral sclerosis CLINICAL TRIALS. *Muscle y Nerve*, *62*(2), 156-166. https://doi.org/10.1002/mus.26801

Goyal, N. A., & Mozaffar, T. (2014). Respiratory and nutritional support in amyotrophic lateral sclerosis. *Current Treatment Options in Neurology*, *16*(2), 270. https://doi.org/10.1007/s11940-013-0270-5

Grad, L. I., Rouleau, G. A., Ravits, J., & Cashman, N. R. (2017). Clinical Spectrum of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *7*(8), a024117. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a024117

Granic, A., Sayer, A. A., & Robinson, S. M. (2019). Dietary Patterns, Skeletal Muscle Health, and Sarcopenia in Older Adults. *Nutrients*, *11*(4), 745. https://doi.org/10.3390/nu11040745

Greco, T., Glenn, T. C., Hovda, D. A., & Prins, M. L. (2016). Ketogenic diet decreases oxidative stress and improves mitochondrial respiratory complex activity. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *36*(9), 1603-1613. https://doi.org/10.1177/0271678X15610584

Greco, V., Longone, P., Spalloni, A., Pieroni, L., & Urbani, A. (2019). Crosstalk Between Oxidative Stress and Mitochondrial Damage: Focus on Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *1158*, 71-82. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8367-0_5

Greenwood, D. I. (2013). Nutrition management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nutrition in Clinical Practice, 28*(3), 392-399. https://doi.org/10.1177/0884533613476554

Grillo, A., Salvi, L., Coruzzi, P., Salvi, P., & Parati, G. (2019). Sodium Intake and Hypertension. *Nutrients*, *11*(9), 1970. https://doi.org/10.3390/nu11091970

Grochowski, C., Litak, J., Kamieniak, P., & Maciejewski, R. (2018). Oxidative stress in cerebral small vessel disease. Role of reactive species. *Free Radical Research*, *52*(1), 1-13. https://doi.org/10.1080/10715762.2017.1402304

Grosskreutz, J., Van Den Bosch, L., & Keller, B. U. (2010). Calcium dysregulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Calcium*, *47*(2), 165-174. https://doi.org/10.1016/j.ceca.2009.12.002

Grozio, A., Mills, K. F., Yoshino, J., Bruzzone, S., Sociali, G., Tokizane, K., Lei, H. C., Cunningham, R., Sasaki, Y., Migaud, M. E., & Imai, S. I. (2019). Slc12a8 is a nicotinamide mononucleotide transporter. *Nature Metabolism*, *1*(1), 47-57. https://doi.org/10.1038/s42255-018-0009-4

Guarente, L. (2014). Linking DNA damage, NAD(+)/SIRT1, and aging. *Cell Metabolism*, *20*(5), 706-707. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.10.015

Gubert, C., Kong, G., Renoir, T., & Hannan, A. J. (2020). Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiology of Disease*, *134*, 104621. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104621

Guo, C., Sun, L., Chen, X., & Zhang, D. (2013). Oxidative stress, mitochondrial damage and neurodegenerative diseases. *Neural Regeneration Research*, *8*(21), 2003-2014. https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5374.2013.21.009

Guo, Y., Zhang, L., Li, F., Hu, C. P., & Zhang, Z. (2016). Restoration of sirt1 function by pterostilbene attenuates hypoxia-reoxygenation injury in cardiomyocytes. *European Journal of Pharmacology*, *776*, 26-33. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.02.052

Guzmán, M., & Blázquez, C. (2001). Is there an astrocyte-neuron ketone body shuttle? *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, *12*(4), 169-173. https://doi.org/10.1016/s1043-2760(00)00370-2

Guzmán, M., & Blázquez, C. (2004). Ketone body synthesis in the brain: Possible neuroprotective effects. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, *70*(3), 287-292. https://doi.org/10.1016/j.plefa.2003.05.001

Guzmán-Hernández, C., Reinoza-Calderón, G., y Hernández-Hernández, R.A. (2005). Estimación de la estatura a partir de la longitud de pierna medida con cinta métrica. *Nutrición Hos*pitalaria, 20(5), 358-363. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112005000700009

Haigis, M. C., & Sinclair, D. A. (2010). Mammalian sirtuins: Biological insights and disease relevance. *Annual Review of Pathology*, *5*, 253-295. https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092250

Hamadeh, M. J., Rodriguez, M. C., Kaczor, J. J., & Tarnopolsky, M. A. (2005). Caloric restriction transiently improves motor performance but hastens clinical onset of disease in the Cu/Zn-superoxide dismutase mutant G93A mouse. *Muscle y Nerve*, *31*(2), 214-220. https://doi.org/10.1002/mus.20255

Han, H., Li, Y., Fang, J., Liu, G., Yin, J., Li, T., & Yin, Y. (2018). Gut Microbiota and Type 1 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(4), E995. https://doi.org/10.3390/ijms19040995

Han, S., Choi, J. R., Soon Shin, K., & Kang, S. J. (2012). Resveratrol upregulated heat shock proteins and extended the survival of G93A-SOD1 mice. *Brain Research*, *1483*, 112-117. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.09.022

Hanisch, F., Skudlarek, A., Berndt, J., & Kornhuber, M. E. (2015). Characteristics of pain in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain and Behavior*, *5*(3), e00296. https://doi.org/10.1002/brb3.296

Hardiman, O., Van den Berg, L. H., & Kiernan, M. C. (2011). Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews. Neurology*, *7*(11), 639-649. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.153

Harlan, B. A., Killoy, K. M., Pehar, M., Liu, L., Auwerx, J., & Vargas, M. R. (2020). Evaluation of the NAD+ biosynthetic pathway in ALS patients and effect of modulating NAD+ levels in hSOD1-linked ALS mouse models. *Experimental Neurology*, *327*, 113219. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113219

Harlan, B. A., Pehar, M., Sharma, D. R., Beeson, G., Beeson, C. C., & Vargas, M. R. (2016). Enhancing NAD+ Salvage Pathway Reverts the Toxicity of Primary Astrocytes Expressing Amyotrophic Lateral Sclerosis-linked Mutant Superoxide Dismutase 1 (SOD1). *The Journal of Biological Chemistry*, *291*(20), 10836-10846. https://doi.org/10.1074/jbc.M115.698779

Harraz, M. M., Marden, J. J., Zhou, W., Zhang, Y., Williams, A., Sharov, V. S., Nelson, K., Luo, M., Paulson, H., Schöneich, C., & Engelhardt, J. F. (2008). SOD1 mutations disrupt redox-sensitive Rac regulation of NADPH oxidase in a familial ALS model. *The Journal of Clinical Investigation*, *118*(2), 659-670. https://doi.org/10.1172/JCI34060

Harris, J. J., Jolivet, R., & Attwell, D. (2012). Synaptic energy use and supply. *Neuron*, *75*(5), 762-777. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.019

Harwood, C. A., McDermott, C. J., & Shaw, P. J. (2009). Physical activity as an exogenous risk factor in motor neuron disease (MND): A review of the evidence. *Amyotrophic Lateral Sclerosis, 10*(4), 191-204. https://doi.org/10.1080/17482960802549739

Hasan-Olive, M. M., Lauritzen, K. H., Ali, M., Rasmussen, L. J., Storm-Mathisen, J., & Bergersen, L. H. (2019). A Ketogenic Diet Improves Mitochondrial Biogenesis and Bioenergetics via the PGC1α-SIRT3-UCP2 Axis. *Neurochemical Research*, *44*(1), 22-37. https://doi.org/10.1007/s11064-018-2588-6

Hasselbalch, S. G., Knudsen, G. M., Jakobsen, J., Hageman, L. P., Holm, S., & Paulson, O. B. (1994). Brain metabolism during short-term starvation in humans. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *14*(1), 125-131. https://doi.org/10.1038/jcbfm.1994.17

Hasselmo, M. E., & Bower, J. M. (1993). Acetylcholine and memory. *Trends in Neurosciences*, *16*(6), 218-222. https://doi.org/10.1016/0166-2236(93)90159-j

Hatazawa, J., Brooks, R. A., Dalakas, M. C., Mansi, L., & Di Chiro, G. (1988). Cortical motor-sensory hypometabolism in amyotrophic lateral sclerosis: A PET study. *Journal of Computer Assisted Tomography*, *12*(4), 630-636. https://doi.org/10.1097/00004728-198807000-00019

Hemerková, P., & Vališ, M. (2021). Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Antioxidant Metalloenzymes and Therapeutic Strategies. *Biomolecules*, *11*(3), 437. https://doi.org/10.3390/biom11030437

Hensley, K., Abdel-Moaty, H., Hunter, J., Mhatre, M., Mou, S., Nguyen, K., Potapova, T., Pye, Q. N., Qi, M., Rice, H., Stewart, C., Stroukoff, K., & West, M. (2006). Primary glia expressing the G93A-SOD1 mutation present a neuroinflammatory phenotype and provide a cellular system for studies of glial inflammation. *Journal of Neuroinflammation*, *3*, 2. https://doi.org/10.1186/1742-2094-3-2

Hensley, K., Floyd, R. A., Gordon, B., Mou, S., Pye, Q. N., Stewart, C., West, M., & Williamson, K. (2002). Temporal patterns of cytokine and apoptosis-related gene expression in spinal cords of the G93A-SOD1 mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurochemistry*, *82*(2), 365-374. https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.00968.x

Herculano-Houzel, S. (2009). The human brain in numbers: A linearly scaled-up primate brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, *3*, 31. https://doi.org/10.3389/neuro.09.031.2009

Héritier, A. C., Janssens, J. P., Adler, D., Ferfoglia, R. I., & Genton, L. (2015). Should patients with ALS gain weight during their follow-up? *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, *31*(11-12), 1368-1371. https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.06.005

Herman, M. A., & Jahr, C. E. (2007). Extracellular glutamate concentration in hippocampal slice. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *27*(36), 9736-9741. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3009-07.2007

Hernández, D. E., Salvadores, N. A., Moya-Alvarado, G., Catalán, R. J., Bronfman, F. C., & Court, F. A. (2018). Axonal degeneration induced by glutamate excitotoxicity is mediated by necroptosis. *Journal of Cell Science*, *131*(22), jcs214684. https://doi.org/10.1242/jcs.214684

Hernández, R.A., y Herrera, H.A. (2010). Longitud de la pierna medida con cinta métrica: Una alternativa para estimar la estatura. *Antropo,21*.1-8. http://www.didac.ehu.es/antropo/21/21-1/Hernandez.pdf

Hernández-Ruiz, A., García-Villanova, B., Guerra-Hernández, E., Amiano, P., Sánchez, M.-J., Dorronsoro, M., & Molina-Montes, E. (2018). Comparison of the Dietary Antioxidant Profiles of 21 a priori Defined Mediterranean Diet Indexes. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, *118*(12), 2254-2268.e8. https://doi.org/10.1016/j.jand.2018.01.006

Higashihara, M., & Sonoo, M. (2007). [Electrodiagnosis of ALS]. *Brain and Nerve = Shinkei Kenkyu No Shinpo*, *59*(10), 1031-1041.

Higgins, N., Lin, B., & Monteiro, M. J. (2019). Lou Gehrig's Disease (ALS): UBQLN2 Mutations Strike Out of Phase. *Structure (London, England: 1993)*, *27*(6), 879-881. https://doi.org/10.1016/j.str.2019.05.006

Hikosaka, K., Yaku, K., Okabe, K., & Nakagawa, T. (2021). Implications of NAD metabolism in pathophysiology and therapeutics for neurodegenerative diseases. *Nutritional Neuroscience*, *24*(5), 371-383. https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1637504

Hirschberg, S., Gisevius, B., Duscha, A., & Haghikia, A. (2019). Implications of Diet and The Gut Microbiome in Neuroinflammatory and Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(12), E3109. https://doi.org/10.3390/ijms20123109

Hirtz, D., Thurman, D. J., Gwinn-Hardy, K., Mohamed, M., Chaudhuri, A. R., & Zalutsky, R. (2007). How common are the «common» neurologic disorders? *Neurology*, *68*(5), 326-337. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3

Hobson, E. V., & McDermott, C. J. (2016). Supportive and symptomatic management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews. Neurology*, *12*(9), 526-538. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.111

Hodgkinson, V. L., Lounsberry, J., Mirian, A., Genge, A., Benstead, T., Briemberg, H., Grant, I., Hader, W., Johnston, W. S., Kalra, S., Linassi, G., Massie, R., Melanson, M., O'Connell, C., Schellenberg, K., Shoesmith, C., Taylor, S., Worley, S., Zinman, L., & Korngut, L. (2018). Provincial Differences in the Diagnosis and Care of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, *45*(6), 652-659. https://doi.org/10.1017/cjn.2018.311

Hogden, A., Foley, G., Henderson, R. D., James, N., & Aoun, S. M. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis: Improving care with a multidisciplinary approach. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, *10*, 205-215. https://doi.org/10.2147/JMDH.S134992

Höhn, A., Tramutola, A., & Cascella, R. (2020). Proteostasis Failure in Neurodegenerative Diseases: Focus on Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2020*, 5497046. https://doi.org/10.1155/2020/5497046

Holecek, V., & Rokyta, R. (2018). Possible etiology and treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuro Endocrinology Letters*, *38*(8), 528-531.

Hooten, K. G., Beers, D. R., Zhao, W., & Appel, S. H. (2015). Protective and Toxic Neuroinflammation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, *12*(2), 364-375. https://doi.org/10.1007/s13311-014-0329-3

Hou, Y., Lautrup, S., Cordonnier, S., Wang, Y., Croteau, D. L., Zavala, E., Zhang, Y., Moritoh, K., O'Connell, J. F., Baptiste, B. A., Stevnsner, T. V., Mattson, M. P., & Bohr, V. A. (2018). NAD+ supplementation normalizes key Alzheimer's features and DNA damage responses in a new AD mouse model with introduced DNA repair deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *115*(8), E1876-E1885. https://doi.org/10.1073/pnas.1718819115

Hou, Y., Xie, G., Miao, F., Ding, L., Mou, Y., Wang, L., Su, G., Chen, G., Yang, J., & Wu, C. (2014). Pterostilbene attenuates lipopolysaccharide-induced learning and memory impairment possibly via inhibiting microglia activation and protecting neuronal injury in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology y Biological Psychiatry*, *54*, 92-102. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.03.015

Houdart, R. (2005). [Memory: A view of the history of central nervous system]. *L'Encephale*, *31*(3), 317-322. https://doi.org/10.1016/s0013-7006(05)82396-6

Howarth, C., Gleeson, P., & Attwell, D. (2012). Updated energy budgets for neural computation in the neocortex and cerebellum. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *32*(7), 1222-1232. https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.35

Hruby, A., & Hu, F. B. (2015). The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *PharmacoEconomics*, *33*(7), 673-689. https://doi.org/10.1007/s40273-014-0243-x

Hsieh, H. L., & Yang, C. M. (2013). Role of redox signaling in neuroinflammation and neurodegenerative diseases. *BioMedical Research International*, *2013*, 484613. https://doi.org/10.1155/2013/484613

Huang, J. Y., Hirschey, M. D., Shimazu, T., Ho, L., & Verdin, E. (2010). Mitochondrial sirtuins. *Biochimica Et Biophysica Acta*, *1804*(8), 1645-1651. https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2009.12.021

Hugon, J., Vallat, J. M., & Dumas, M. (1996). Role of glutamate and excitotoxicity in neurologic diseases. *Revue Neurologique*, *152*(4), 239-248.

Huhn, S., Kharabian Masouleh, S., Stumvoll, M., Villringer, A., & Witte, A. V. (2015). Components of a Mediterranean diet and their impact on cognitive functions in aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *7*, 132. https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00132

Huisman, M. H. B., De Jong, S. W., Van Doormaal, P. T. C., Weinreich, S. S., Schelhaas, H. J., Van der Kooi, A. J., De Visser, M., Veldink, J. H., & Van den Berg, L. H. (2011). Population based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis using capture-recapture methodology. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *82*(10), 1165-1170. https://doi.org/10.1136/jnnp.2011.244939

Huisman, M. H. B., Seelen, M., Van Doormaal, P. T. C., De Jong, S. W., De Vries, J. H. M., Van der Kooi, A. J., De Visser, M., Schelhaas, H. J., Van den Berg, L. H., & Veldink, J. H. (2015). Effect of Presymptomatic Body Mass Index and Consumption of Fat and Alcohol on Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurology*, *72*(10), 1155-1162. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1584

Hulisz, D. (2018). Amyotrophic lateral sclerosis: Disease state overview. *The American Journal of Managed Care*, *24*(15 Suppl), S320-S326.

Hussain, T., Tan, B., Yin, Y., Blachier, F., Tossou, M. C. B., & Rahu, N. (2016). Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2016*, 7432797. https://doi.org/10.1155/2016/7432797

Huxley, R., Mendis, S., Zheleznyakov, E., Reddy, S., & Chan, J. (2010). Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk—A review of the literature. *European Journal of Clinical Nutrition*, *64*(1), 16-22. https://doi.org/10.1038/ejcn.2009.68

Iadecola, C. (2015). Sugar and Alzheimer's disease: A bittersweet truth. *Nature Neuroscience*, *18*(4), 477-478. https://doi.org/10.1038/nn.3986

Ikeda, K., & Iwasaki, Y. (2015). Edaravone, a Free Radical Scavenger, Delayed Symptomatic and Pathological Progression of Motor Neuron Disease in the Wobbler Mouse. *PloS One*, *10*(10), e0140316. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140316

Illam, S. P., Narayanankutty, A., & Raghavamenon, A. C. (2017). Polyphenols of virgin coconut oil prevent pro-oxidant mediated cell death. *Toxicology Mechanisms and Methods*, *27*(6), 442-450. https://doi.org/10.1080/15376516.2017.1320458

Ingre, C., Roos, P. M., Piehl, F., Kamel, F., & Fang, F. (2015). Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Epidemiology*, *7*, 181-193. https://doi.org/10.2147/CLEP.S37505

Inoue, H., Jiang, X. F., Katayama, T., Osada, S., Umesono, K., & Namura, S. (2003). Brain protection by resveratrol and fenofibrate against stroke requires peroxisome proliferator-activated receptor alpha in mice. *Neuroscience Letters*, *352*(3), 203-206. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.09.001

Ioannides, Z. A., Steyn, F. J., Henderson, R. D., Mccombe, P. A., & Ngo, S. T. (2017). Anthropometric measures are not accurate predictors of fat mass in ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *18*(7-8), 486-491. https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1317811

Iovino, L., Tremblay, M. E., & Civiero, L. (2020). Glutamate-induced excitotoxicity in Parkinson's disease: The role of glial cells. *Journal of Pharmacological Sciences*, *144*(3), 151-164. https://doi.org/10.1016/j.jphs.2020.07.011

Islam, M. T. (2017). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurological Research*, *39*(1), 73-82. https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1251711

Israelson, A., Arbel, N., Da Cruz, S., Ilieva, H., Yamanaka, K., Shoshan-Barmatz, V., & Cleveland, D. W. (2010). Misfolded mutant SOD1 directly inhibits VDAC1 conductance in a mouse model of inherited ALS. *Neuron*, *67*(4), 575-587. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.07.019

Ivanhoe, C. B., & Reistetter, T. A. (2004). Spasticity: The misunderstood part of the upper motor neuron syndrome. *American Journal of Physical Medicine y Rehabilitation*, *83*(10 Suppl), S3-9. https://doi.org/10.1097/01.phm.0000141125.28611.3e

Iverson, S. L., & Orrenius, S. (2004). The cardiolipin-cytochrome c interaction and the mitochondrial regulation of apoptosis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, *423*(1), 37-46. https://doi.org/10.1016/j.abb.2003.12.002

Izumi, Y., Takamatsu, N., Muguruma, N., Ukimoto, K., Nishio, S., Oda, M., Nodera, H., & Kaji, R. (2015). Frequent hepatic steatosis in ALS: Implication for systemic involvement. *Neurology*, *84*(14 Supplement). https://n.neurology.org/content/84/14_Supplement/P6.098

Jagaraj, C. J., Parakh, S., & Atkin, J. D. (2020). Emerging Evidence Highlighting the Importance of Redox Dysregulation in the Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *14*, 581950. https://doi.org/10.3389/fncel.2020.581950

Jaiswal, M. K. (2016). Riluzole But Not Melatonin Ameliorates Acute Motor Neuron Degeneration and Moderately Inhibits SOD1-Mediated Excitotoxicity Induced Disrupted Mitochondrial Ca2+ Signaling in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *10*, 295. https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00295

Jaiswal, M. K. (2019). Riluzole and Edaravone: A tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs. *Medicinal Research Reviews*, *39*(2), 733-748. https://doi.org/10.1002/med.21528

Jawaid, A., Khan, R., Polymenidou, M., & Schulz, P. E. (2018). Disease-modifying effects of metabolic perturbations in ALS/FTLD. *Molecular Neurodegeneration*, *13*(1), 63. https://doi.org/10.1186/s13024-018-0294-0

Jawaid, A., Murthy, S. B., Wilson, A. M., Qureshi, S. U., Amro, M. J., Wheaton, M., Simpson, E., Harati, Y., Strutt, A. M., York, M. K., & Schulz, P. E. (2010). A decrease in body mass index is associated with faster progression of motor symptoms and shorter survival in ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis, 11*(6), 542-548. https://doi.org/10.3109/17482968.2010.482592

Jawaid, A., Salamone, A. R., Strutt, A. M., Murthy, S. B., Wheaton, M., McDowell, E. J., Simpson, E., Appel, S. H., York, M. K., & Schulz, P. E. (2010). ALS disease onset may occur later in patients with pre-morbid diabetes mellitus. *European Journal of Neurology*, *17*(5), 733-739. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02923.x

Jayawardena, R., Swarnamali, H., Lanerolle, P., & Ranasinghe, P. (2020). Effect of coconut oil on cardio-metabolic risk: A systematic review and meta-analysis of interventional studies. *Diabetes y Metabolic Syndrome*, *14*(6), 2007-2020. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.09.033

Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., Swash, M., Peto, V., & ALS-HPS Steering Group. (2000). The ALS Health Profile Study: Quality of life of amyotrophic lateral sclerosis patients and carers in Europe. *Journal of Neurology*, *247*(11), 835-840. https://doi.org/10.1007/s004150070069

Jennum, P., Ibsen, R., Pedersen, S. W., & Kjellberg, J. (2013). Mortality, health, social and economic consequences of amyotrophic lateral sclerosis: A controlled national study. *Journal of Neurology*, *260*(3), 785-793. https://doi.org/10.1007/s00415-012-6706-0

Jensen, N. J., Wodschow, H. Z., Nilsson, M., & Rungby, J. (2020). Effects of Ketone Bodies on Brain Metabolism and Function in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(22), E8767. https://doi.org/10.3390/ijms21228767

Jeong, J. K., Moon, M. H., Bae, B. C., Lee, Y. J., Seol, J. W., Kang, H. S., Kim, J. S., Kang, S. J., & Park, S. Y. (2012). Autophagy induced by resveratrol prevents human prion protein-mediated neurotoxicity. *Neuroscience Research*, *73*(2), 99-105. https://doi.org/10.1016/j.neures.2012.03.005

Jer Ng, Y., En Tham, P., Shiong Khoo, K., & Kui Cheng, C. (2021). A comprehensive review on the techniques for coconut oil extraction and its application. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, *44*(9). https://doi.org/10.1007/s00449-021-02577-9

Jęśko, H., Wencel, P., Strosznajder, R. P., & Strosznajder, J. B. (2017). Sirtuins and Their Roles in Brain Aging and Neurodegenerative Disorders. *Neurochemical Research*, *42*(3), 876-890. https://doi.org/10.1007/s11064-016-2110-y

Jésus, P., Blasco, H., Patin, F., Bakkouche, S. E., Beltran, S., Andrés, C. R., Vourc'h, P., Maillot, F., & Corcia, P. (2019). Ferritin and LDL-cholesterol as biomarkers of fat-free mass loss in ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *20*(5-6), 441-444. https://doi.org/10.1080/21678421.2019.1597126

Jésus, P., Fayemendy, P., Nicol, M., Lautrette, G., Sourisseau, H., Preux, P. M., Desport, J. C., Marín, B., & Couratier, P. (2018). Hypermetabolism is a deleterious prognostic factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal of Neurology*, *25*(1), 97-104. https://doi.org/10.1111/ene.13468

Jiménez García, I., Sala Moya, N., Riera Munt, M., Herrera Rodríguez, M. V., Povedano Panadés, M., & Virgili Casas, M. N. (2015). The patient's opinion matters: Experience in the nutritional care in an ALS multidisciplinary team. *Nutricion Hospitalaria*, *31 Suppl 5*, 56-66. https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.sup5.9132

Jin, Q., Cai, Y., Li, S., Liu, H., Zhou, X., Lu, C., Gao, X., Qian, J., Zhang, J., Ju, S., & Li, C. (2017). Edaravone-Encapsulated Agonistic Micelles Rescue Ischemic Brain Tissue by Tuning Blood-Brain Barrier Permeability. *Theranostics*, *7*(4), 884-898. https://doi.org/10.7150/thno.18219

Johansen, M., Svenstrup, K., Mortensen, Ó., Andorsdóttir, G., Á Steig, B., Joensen, P., Hansen, T., & Petersen, M. S. (2020). Amyotrophic lateral sclerosis in the Faroe Islands—A genealogical study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, 1-5. https://doi.org/10.1080/21678421.2020.1813311

Johnson, F. O., & Atchison, W. (2009). The role of environmental mercury, lead and pesticide exposure in development of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology*, *30*(5), 761-765. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2009.07.010

Johnson, J., Leigh, P. N., Shaw, C. E., Ellis, C., Burman, R., & Al-Chalabi, A. (2012). Eating-derived pleasure in amyotrophic lateral sclerosis as a predictor of non-oral feeding. *Amyotrophic Lateral Sclerosis, 13*(6), 555-559. https://doi.org/10.3109/17482968.2012.704925

Johnson, S., Alonso, B., Faulkner, K., Roberts, H., Monroe, B., Lehman, L., & Kearney, P. (2017). Quality of Life Perspectives of People With Amyotrophic Lateral Sclerosis and Their Caregivers. *The American Journal of Occupational Therapy*, *71*(3), 7103190010p1-7103190010p7. https://doi.org/10.5014/ajot.2017.024828

Johnson, S., & Imai, S. I. (2018). NAD^+ biosynthesis, aging, and disease. *F1000Research*, *7*, 132. https://doi.org/10.12688/f1000research.12120.1

Johnstone, A. M., Murison, S. D., Duncan, J. S., Rance, K. A., & Speakman, J. R. (2005). Factors influencing variation in basal metabolic rate include fat-free mass, fat mass, age, and circulating thyroxine but not sex, circulating leptin, or triiodothyronine. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *82*(5), 941-948. https://doi.org/10.1093/ajcn/82.5.941

Joseph, J. A., Fisher, D. R., Cheng, V., Rimando, A. M., & Shukitt-Hale, B. (2008). Cellular and behavioral effects of stilbene resveratrol analogues: Implications for reducing the deleterious effects of aging. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *56*(22), 10544-10551. https://doi.org/10.1021/jf802279h

Joseph, J. A., Shukitt-Hale, B., Brewer, G. J., Weikel, K. A., Kalt, W., & Fisher, D. R. (2010). Differential protection among fractionated blueberry polyphenolic families against DA-, Abeta(42)- and LPS-induced decrements in $Ca(^{2+})$ buffering in primary hippocampal cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *58*(14), 8196-8204. https://doi.org/10.1021/jf100144y

Joyce, N. C., & Carter, G. T. (2013). Electrodiagnosis in persons with amyotrophic lateral sclerosis. *PM y R: The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation*, *5*(5 Suppl), S89-95. https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2013.03.020

Juan, W., Fang, L., Qi, W., Jing, M., Shan, H., Jing, Z., Xueli, C., Wei, Z., & Junhong, G. (2020). Muscle ultrasonography in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurological Research*, *42*(6), 458-462. https://doi.org/10.1080/01616412.2020.1738100

Julián-Paipa, A., Povedano, M., Barceló, A., Domínguez, R., Saez, M., Turon, J., Prats, E., Farrero, E., Virgili, N., Martínez, J.A., & Corbella, X. (2019). Survival benefit of multidisciplinary care in amyotrophic lateral sclerosis in Spain: association with noninvasive mechanical ventilation. *Journal of Multidisciplinary Healthcare, 19;*12:465-470. https://doi.org/10.2147/JMDH.S205313

Jun, K. Y., Park, J., Oh, K. W., Kim, E. M., Bae, J. S., Kim, I., & Kim, S. H. (2019). Epidemiology of ALS in Korea using nationwide big data. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *90*(4), 395-403. https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318974

Jung, C., Higgins, C. M. J., & Xu, Z. (2002). Mitochondrial electron transport chain complex dysfunction in a transgenic mouse model for amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurochemistry*, *83*(3), 535-545. https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.01112.x

Kamel, F., Umbach, D. M., Bedlack, R. S., Richards, M., Watson, M., Alavanja, M. C. R., Blair, A., Hoppin, J. A., Schmidt, S., & Sandler, D. P. (2012). Pesticide exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology*, *33*(3), 457-462. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2012.04.001

Kanasi, E., Ayilavarapu, S., & Jones, J. (2016). The aging population: Demographics and the biology of aging. *Periodontology 2000*, *72*(1), 13-18. https://doi.org/10.1111/prd.12126

Kanning, K. C., Kaplan, A., & Henderson, C. E. (2010). Motor neuron diversity in development and disease. *Annual Review of Neuroscience*, *33*, 409-440. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135722

Kapogiannis, D., & Avgerinos, K. I. (2020). Brain glucose and ketone utilization in brain aging and neurodegenerative diseases. *International Review of Neurobiology*, *154*, 79-110. https://doi.org/10.1016/bs.irn.2020.03.015

Karam, C., & Scelsa, S. N. (2011). Can vitamin D delay the progression of ALS? *Medical Hypotheses*, *76*(5), 643-645. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.01.021

Karam, C., Yi, J., Xiao, Y., Dhakal, K., Zhang, L., Li, X., Manno, C., Xu, J., Li, K., Cheng, H., Ma, J., & Zhou, J. (2017). Absence of physiological Ca2+ transients is an initial trigger for mitochondrial dysfunction in skeletal muscle following denervation. *Skeletal Muscle*, *7*(1), 6. https://doi.org/10.1186/s13395-017-0123-0

Karanevich, A. G., Weisbrod, L. J., Jawdat, O., Barohn, R. J., Gajewski, B. J., He, J., & Statland, J. M. (2018). Using automated electronic medical record data extraction to model ALS survival and progression. *BMC Neurology*, *18*(1), 205. https://doi.org/10.1186/s12883-018-1208-z

Kaur, S. J., McKeown, S. R., & Rashid, S. (2016). Mutant SOD1 mediated pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Gene*, *577*(2), 109-118. https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.11.049

Kawamata, H., & Manfredi, G. (2010). Mitochondrial dysfunction and intracellular calcium dysregulation in ALS. *Mechanisms of Ageing and Development*, *131*(7-8), 517-526. https://doi.org/10.1016/j.mad.2010.05.003

Kazamel, M., & Warren, P.P. (2017). History of electromyography and nerve conduction studies: A tribute to the founding fathers. Journal of Clinical Neuroscience, *43*:54-60. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.05.018

Kazamel, M., Cutter, G., Claussen, G., Alsharabati, M., Oh, S. J., Lu, L., & King, P. H. (2013). Epidemiological features of amyotrophic lateral sclerosis in a large clinic-based African American population. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *14*(5-6), 334-337. https://doi.org/10.3109/21678421.2013.770030

Kehrer, J. P., & Klotz, L. O. (2015). Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease: Implications for Health. *Critical Reviews in Toxicology*, *45*(9), 765-798. https://doi.org/10.3109/10408444.2015.1074159

Kelaiditi, E., Jennings, A., Steves, C. J., Skinner, J., Cassidy, A., MacGregor, A. J., & Welch, A. A. (2016). Measurements of skeletal muscle mass and power are positively related to a Mediterranean dietary pattern in women. *Osteoporosis International, 27*(11), 3251-3260. https://doi.org/10.1007/s00198-016-3665-9

Kellogg, J., Bottman, L., Arra, E. J., Selkirk, S. M., & Kozlowski, F. (2018). Nutrition management methods effective in increasing weight, survival time and functional status in ALS patients: A systematic review. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *19*(1-2), 7-11. https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1360355

Kennedy, D. O. (2016). B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy. A Review. *Nutrients*, *8*(2), 68. https://doi.org/10.3390/nu8020068

Khaw, K. T., Sharp, S. J., Finikarides, L., Afzal, I., Lentjes, M., Luben, R., & Forouhi, N. G. (2018). Randomised trial of coconut oil, olive oil or butter on blood lipids and other cardiovascular risk factors in healthy men and women. *BMJ Open*, *8*(3), e020167. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020167

Kida, Y., & Goligorsky, M. S. (2016). Sirtuins, cell senescence, and vascular aging. *The Canadian journal of cardiology*, *32*(5), 634-641. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.11.022

Kiernan, M. C., Vucic, S., Cheah, B. C., Turner, M. R., Eisen, A., Hardiman, O., Burrell, J. R., & Zoing, M. C. (2011). Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*, *377*(9769), 942-955. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61156-7

Kim, B., Jin, Y., Kim, S. H., & Park, Y. (2020). Association between macronutrient intake and amyotrophic lateral sclerosis prognosis. *Nutritional Neuroscience*, *23*(1), 8-15. https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1466459

Kim, C. H. (2011). Retinoic acid, immunity, and inflammation. *Vitamins and Hormones*, *86*, 83-101. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386960-9.00004-6

Kim, G. H., Kim, J. E., Rhie, S. J., & Yoon, S. (2015). The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Experimental Neurobiology*, *24*(4), 325-340. https://doi.org/10.5607/en.2015.24.4.325

Kim, H. S., Quon, M. J., & Kim, J. A. (2014). New insights into the mechanisms of polyphenols beyond antioxidant properties; lessons from the green tea polyphenol, epigallocatechin 3-gallate. *Redox Biology*, *2*, 187-195. https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.12.022

Kim, W. K., Liu, X., Sandner, J., Pasmantier, M., Andrews, J., Rowland, L. P., & Mitsumoto, H. (2009). Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. *Neurology*, *73*(20), 1686-1692. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c1dea3

King, A. E., Woodhouse, A., Kirkcaldie, M. T. K., & Vickers, J. C. (2016). Excitotoxicity in ALS: Overstimulation, or overreaction?. *Experimental Neurology*, *275(1)*, 162-171. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.09.019

Kioumourtzoglou, M. A., Seals, R. M., Gredal, O., Mittleman, M. A., Hansen, J., & Weisskopf, M. G. (2016). Cardiovascular disease and diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: A population based study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, *17*(7-8), 548-554. https://doi.org/10.1080/21678421.2016.1208247

Kjældgaard, A. L., Pilely, K., Olsen, K. S., Pedersen, S. W., Lauritsen, A. Ø., Møller, K., & Garred, P. (2018). Amyotrophic lateral sclerosis: The complement and inflammatory hypothesis. *Molecular Immunology*, *102*, 14-25. https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.06.007

Klepek, H., Nagaraja, H., Goutman, S. A., Quick, A., Kolb, S. J., & Roggenbuck, J. (2019). Lack of consensus in ALS genetic testing practices and divergent views between ALS clinicians and patients. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *20*(3-4), 216-221. https://doi.org/10.1080/21678421.2019.1582670

Kojima, G., Bell, C., Abbott, R. D., Launer, L., Chen, R., Motonaga, H., Ross, G. W., Curb, J. D., & Masaki, K. (2012). Low dietary vitamin D predicts 34-year incident stroke: The Honolulu Heart Program. *Stroke*, *43*(8), 2163-2167. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.651752

Köles, L., Kató, E., Hanuska, A., Zádori, Z. S., Al-Khrasani, M., Zelles, T., Rubini, P., & Illes, P. (2016). Modulation of excitatory neurotransmission by neuronal/glial signalling molecules: Interplay between purinergic and glutamatergic systems. *Purinergic Signalling*, *12*(1), 1-24. https://doi.org/10.1007/s11302-015-9480-5

Kong, G., Huang, Z., Ji, W., Wang, X., Liu, J., Wu, X., Huang, Z., Li, R., & Zhu, Q. (2017). The Ketone Metabolite β-Hydroxybutyrate Attenuates Oxidative Stress in Spinal Cord Injury by Suppression of Class I Histone Deacetylases. *Journal of Neurotrauma*, *34*(18), 2645-2655. https://doi.org/10.1089/neu.2017.5192

Körner, S., Böselt, S., Thau, N., Rath, K. J., Dengler, R., & Petri, S. (2013). Differential sirtuin expression patterns in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) post mortem tissue: Neuroprotective or neurotoxic properties of sirtuins in ALS?. *Neuro-Degenerative Diseases*, *11*(3), 141-152. https://doi.org/10.1159/000338048

Körner, S., Hendricks, M., Kollewe, K., Zapf, A., Dengler, R., Silani, V., & Petri, S. (2013). Weight loss, dysphagia and supplement intake in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS): Impact on quality of life and therapeutic options. *BMC Neurology*, *13*, 84. https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-84

Körner, S., Kollewe, K., Abdulla, S., Zapf, A., Dengler, R., & Petri, S. (2015). Interaction of physical function, quality of life and depression in Amyotrophic lateral sclerosis: Characterization of a large patient cohort. *BMC Neurology*, *15*, 84. https://doi.org/10.1186/s12883-015-0340-2

Körner, S., Kollewe, K., Ilsemann, J., Müller-Heine, A., Dengler, R., Krampfl, K., & Petri, S. (2013). Prevalence and prognostic impact of comorbidities in amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal of Neurology*, *20*(4), 647-654. https://doi.org/10.1111/ene.12015

Korrapati, D., Jeyakumar, S. M., Putcha, U. K., Mendu, V. R., Ponday, L. R., Acharya, V., Koppala, S. R., & Vajreswari, A. (2019). Coconut oil consumption improves fat-free mass, plasma HDL-cholesterol and insulin sensitivity in healthy men with normal BMI compared to peanut oil. *Clinical Nutrition, 38*(6), 2889-2899. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.12.026

Kosuru, R., Rai, U., Prakash, S., Singh, A., & Singh, S. (2016). Promising therapeutic potential of pterostilbene and its mechanistic insight based on preclinical evidence. *European Journal of Pharmacology*, *789*, 229-243. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.07.046

Krznarić, Ž., Vranešić Bender, D., & Meštrović, T. (2019). The Mediterranean diet and its association with selected gut bacteria. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *22*(5), 401-406. https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000587

Kulikova, V. A., Gromyko, D. V., & Nikiforov, A. A. (2018). The Regulatory Role of NAD in Human and Animal Cells. *Biochemistry, 83*(7), 800-812. https://doi.org/10.1134/S0006297918070040

Kumar, D. R., Aslinia, F., Yale, S. H., & Mazza, J. J. (2011). Jean-Martin Charcot: The Father of Neurology. *Clinical Medicine y Research*, *9*(1), 46-49. https://doi.org/10.3121/cmr.2009.883

Kumar, N. (2010). Neurologic presentations of nutritional deficiencies. *Neurologic Clinics*, *28*(1), 107-170. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2009.09.006

Kupis, W., Pałyga, J., Tomal, E., & Niewiadomska, E. (2016). The role of sirtuins in cellular homeostasis. *Journal of Physiology and Biochemistry*, *72*(3), 371-380. https://doi.org/10.1007/s13105-016-0492-6

Kuraszkiewicz, B., Goszczyńska, H., Podsiadły-Marczykowska, T., Piotrkiewicz, M., Andersen, P., Gromicho, M., Grosskreutz, J., Kuźma-Kozakiewicz, M., Petri, S., Stubbendorf, B., Szacka, K., Uysal, H., & de Carvalho, M. (2020). Potential Preventive Strategies for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Frontiers in Neuroscience*, *14*, 428. https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00428

Kurland, L. T., & Mulder, D. W. (1954). Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis. I. Preliminary report on geographic distribution, with special reference to the Mariana Islands, including clinical and pathologic observations. *Neurology*, *4*(5), 355-378. https://doi.org/10.1212/wnl.4.5.355

Kurtishi, A., Rosen, B., Patil, K. S., Alves, G. W., & Møller, S. G. (2019). Cellular Proteostasis in Neurodegeneration. *Molecular Neurobiology*, *56*(5), 3676-3689. https://doi.org/10.1007/s12035-018-1334-z

Labraña, A. M., Durán, E., Martínez, M. A., Leiva, A. M., Garrido-Méndez, A., Díaz, X., Salas, C., & Celis-Morales, C. (2017). Effects of a lower body weight or waist circumference on cardiovascular risk. *Revista Médica De Chile*, *145*(5), 585-594. https://doi.org/10.4067/S0034-98872017000500005

Lachén-Montes, M., Mendizuri, N., Ausin, K., Andrés-Benito, P., Ferrer, I., Fernández-Irigoyen, J., & Santamaría, E. (2020). Amyotrophic Lateral Sclerosis Is Accompanied by Protein Derangements in the Olfactory Bulb-Tract Axis. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(21), 8311. https://doi.org/10.3390/ijms21218311

Lacomblez, L., Bensimon, G., Leigh, P. N., Guillet, P., & Meininger, V. (1996). Dose-ranging study of Riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet (London, England)*, *347*(9013), 1425-1431. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)91680-3

Lacorte, E., Ferrigno, L., Leoncini, E., Corbo, M., Boccia, S., & Vanacore, N. (2016). Physical activity, and physical activity related to sports, leisure and occupational activity as risk factors for ALS: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *66*, 61-79. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.04.007

Lam, J. R., Schneider, J. L., Zhao, W., & Corley, D. A. (2013). Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*, *310*(22), 2435-2442. https://doi.org/10.1001/jama.2013.280490

Lanfranconi, F., Ferri, A., Corna, G., Bonazzi, R., Lunetta, C., Silani, V., Riva, N., Rigamonti, A., Maggiani, A., Ferrarese, C., & Tremolizzo, L. (2017). Inefficient skeletal muscle oxidative function flanks impaired motor neuron recruitment in Amyotrophic Lateral Sclerosis during exercise. *Scientific Reports*, *7*(1), 2951. https://doi.org/10.1038/s41598-017-02811-z

Lange, K. W., & Li, S. (2018). Resveratrol, pterostilbene, and dementia. *BioFactors (Oxford, England)*, *44*(1), 83-90. https://doi.org/10.1002/biof.1396

Lanska, D. J. (2012). The discovery of niacin, biotin, and pantothenic acid. *Annals of Nutrition y Metabolism*, *61*(3), 246-253. https://doi.org/10.1159/000343115

Lau, D. C. W., Dhillon, B., Yan, H., Szmitko, P. E., & Verma, S. (2005). Adipokines: Molecular links between obesity and atheroslcerosis. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, *288*(5), H2031-2041. https://doi.org/10.1152/ajpheart.01058.2004

Lauritzen, I., Blondeau, N., Heurteaux, C., Widmann, C., Romey, G., & Lazdunski, M. (2000). Polyunsaturated fatty acids are potent neuroprotectors. *The EMBO Journal*, *19*(8), 1784-1793. https://doi.org/10.1093/emboj/19.8.1784

Lautrup, S., Sinclair, D. A., Mattson, M. P., & Fang, E. F. (2019). NAD+ in Brain Aging and Neurodegenerative Disorders. *Cell Metabolism*, *30*(4), 630-655. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.09.001

Le Forestier, N., Maisonobe, T., Piquard, A., Rivaud, S., Crevier-Buchman, L., Salachas, F., Pradat, P. F., Lacomblez, L., & Meininger, V. (2001). Does primary lateral sclerosis exist? A study of 20 patients and a review of the literature. *Brain: A Journal of Neurology*, *124*(Pt 10), 1989-1999. https://doi.org/10.1093/brain/124.10.1989

Leblond, C. S., Webber, A., Gan-Or, Z., Moore, F., Dagher, A., Dion, P. A., & Rouleau, G. A. (2016). De novo FUS P525L mutation in Juvenile amyotrophic lateral sclerosis with dysphonia and diplopia. *Neurology. Genetics*, *2*(2), e63. https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000063

Lechtzin, N., Cudkowicz, M. E., de Carvalho, M., Genge, A., Hardiman, O., Mitsumoto, H., Mora, J. S., Shefner, J., Van den Berg, L. H., & Andrews, J. A. (2018). Respiratory measures in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *19*(5-6), 321-330. https://doi.org/10.1080/21678421.2018.1452945

Lechtzin, N., Wiener, C. M., Clawson, L., Chaudhry, V., & Diette, G. B. (2001). Hospitalization in amyotrophic lateral sclerosis: Causes, costs, and outcomes. *Neurology*, *56*(6), 753-757. https://doi.org/10.1212/wnl.56.6.753

Lecomte, M. J., Bertolus, C., Santamaria, J., Bauchet, A. L., Herbin, M., Saurini, F., Misawa, H., Maisonobe, T., Pradat, P. F., Nosten-Bertrand, M., Mallet, J., & Berrard, S. (2014). Selective disruption of acetylcholine synthesis in subsets of motor neurons: A new model of late-onset motor neuron disease. *Neurobiology of Disease*, *65*, 102-111. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.01.014

Lee, I., Kazamel, M., McPherson, T., McAdam, J., Bamman, M., Amara, A., Smith, D. L., & King, P. H. (2021). Fat mass loss correlates with faster disease progression in amyotrophic lateral sclerosis patients: Exploring the utility of dual-energy x-ray absorptiometry in a prospective study. *PloS One*, *16*(5), e0251087. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251087

Lee, J. Y., Zhao, L., & Hwang, D. H. (2010). Modulation of pattern recognition receptor-mediated inflammation and risk of chronic diseases by dietary fatty acids. *Nutrition Reviews*, *68*(1), 38-61. https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00259.x

Lee, S. W., de Rivero Vaccari, J. P., Truettner, J. S., Dietrich, W. D., & Keane, R. W. (2019). The role of microglial inflammasome activation in pyroptotic cell death following penetrating traumatic brain injury. *Journal of Neuroinflammation*, *16*(1), 27. https://doi.org/10.1186/s12974-019-1423-6

Lehmann, M., Gottfries, C. G., & Regland, B. (1999). Identification of cognitive impairment in the elderly: Homocysteine is an early marker. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *10*(1), 12-20. https://doi.org/10.1159/000017092

Leighton, D. J., Newton, J., Stephenson, L. J., Colville, S., Davenport, R., Gorrie, G., Morrison, I., Swingler, R., Chandran, S., Pal, S., & Care-mnd Consortium. (2019). Changing epidemiology of motor neurone disease in Scotland. *Journal of Neurology*, *266*(4), 817-825. https://doi.org/10.1007/s00415-019-09190-7

León-Ruiz, M., Rodríguez-Sarasa, M.L., Sanjuán-Rodriguez, L., Benito-León, J., García-Albea Ristol, E., y Arce-Arce, S. (2018). Current evidence on transcranial magnetic stimulation and its potential usefulness in post-stroke neurorehabilitation: Opening new doors to the treatment of cerebrovascular disease. Neurología, *33*(7):459-472. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.03.008

Lepore, E., Casola, I., Dobrowolny, G., & Musarò, A. (2019). Neuromuscular Junction as an Entity of Nerve-Muscle Communication. *Cells*, *8*(8), 906. https://doi.org/10.3390/cells8080906

Leussink, V. I. (2019). Aspects of nutrition for prevention and treatment of chronic neurological diseases. *Der Nervenarzt*, *90*(8), 843-857. https://doi.org/10.1007/s00115-019-0756-9

Lévêque, N. (2006). Speech therapy guidelines in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Revue Neurologique*, *162*(2), 269-272.

Levi, S., & Finazzi, D. (2014). Neurodegeneration with brain iron accumulation: Update on pathogenic mechanisms. *Frontiers in Pharmacology*, *5*, 99. https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00099

Levite, M. (2017). Glutamate, T cells and multiple sclerosis. *Journal of Neural Transmission, 124*(7), 775-798. https://doi.org/10.1007/s00702-016-1661-z

Levy, M., Kolodziejczyk, A. A., Thaiss, C. A., & Elinav, E. (2017). Dysbiosis and the immune system. *Nature Reviews. Immunology*, *17*(4), 219-232. https://doi.org/10.1038/nri.2017.7

Li, D., Song, T., Yang, L., Wang, X., Yang, C., & Jiang, Y. (2016). Neuroprotective actions of pterostilbene on hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats through upregulation of heme oxygenase-1. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *54*, 22-31. https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2016.08.005

Li, J., Li, W., Su, J., Liu, W., Altura, B. T., & Altura, B. M. (2003). Hydrogen peroxide induces apoptosis in cerebral vascular smooth muscle cells: Possible relation to neurodegenerative diseases and strokes. *Brain Research Bulletin*, *62*(2), 101-106. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2003.08.011

Li, L., Sun, Q., Li, Y., Yang, Y., Yang, Y., Chang, T., Man, M., & Zheng, L. (2015). Overexpression of SIRT1 Induced by Resveratrol and Inhibitor of miR-204 Suppresses Activation and Proliferation of Microglia. *Journal of Molecular Neuroscience, 56*(4), 858-867. https://doi.org/10.1007/s12031-015-0526-5

Li, Q., Chen, L., Liu, X., Li, X., Cao, Y., Bai, Y., & Qi, F. (2018). Pterostilbene inhibits amyloid-β-induced neuroinflammation in a microglia cell line by inactivating the NLRP3/caspase-1 inflammasome pathway. *Journal of Cellular Biochemistry*, *119*(8), 7053-7062. https://doi.org/10.1002/jcb.27023

Li, Q., Spencer, N. Y., Pantazis, N. J., & Engelhardt, J. F. (2011). Alsin and SOD1(G93A) proteins regulate endosomal reactive oxygen species production by glial cells and proinflammatory pathways responsible for neurotoxicity. *The Journal of Biological Chemistry*, *286*(46), 40151-40162. https://doi.org/10.1074/jbc.M111.279711

Li, Y., Qiang, X., Li, Y., Yang, X., Luo, L., Xiao, G., Cao, Z., Tan, Z., & Deng, Y. (2016). Pterostilbene-O-acetamidoalkylbenzylamines derivatives as novel dual inhibitors of cholinesterase with anti-β-amyloid aggregation and antioxidant properties for the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorganic y Medicinal Chemistry Letters*, *26*(8), 2035-2039. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.02.079

Li, Y. R., Li, S., & Lin, C. C. (2018). Effect of resveratrol and pterostilbene on aging and longevity. *BioFactors, 44*(1), 69-82. https://doi.org/10.1002/biof.1400

Liang, H., & Ward, W. F. (2006). PGC-1alpha: A key regulator of energy metabolism. *Advances in Physiology Education*, *30*(4), 145-151. https://doi.org/10.1152/advan.00052.2006

Liau, K. M., Lee, Y. Y., Chen, C. K., & Rasool, A. H. G. (2011). An open-label pilot study to assess the efficacy and safety of virgin coconut oil in reducing visceral adiposity. *ISRN Pharmacology*, *2011*, 949686. https://doi.org/10.5402/2011/949686

Libonati, L., Onesti, E., Gori, M. C., Ceccanti, M., Cambieri, C., Fabbri, A., Frasca, V., & Inghilleri, M. (2017). Vitamin D in amyotrophic lateral sclerosis. *Functional Neurology*, *32*(1), 35-40. https://doi.org/10.11138/fneur/2017.32.1.035

Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*, *13*, 757-772. https://doi.org/10.2147/CIA.S158513

Limbad, C., Oron, T. R., Alimirah, F., Davalos, A. R., Tracy, T. E., Gan, L., Desprez, P.-Y., & Campisi, J. (2020). Astrocyte senescence promotes glutamate toxicity in cortical neurons. *PloS One*, *15*(1), e0227887. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227887

Limousin, N., Blasco, H., Corcia, P., Gordon, P. H., De Toffol, B., Andres, C., & Praline, J. (2010). Malnutrition at the time of diagnosis is associated with a shorter disease duration in ALS. *Journal of the Neurological Sciences*, *297*(1-2), 36-39. https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.06.028

Lin, L., & Zhang, J. (2017). Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunology*, *18*(1), 2. https://doi.org/10.1186/s12865-016-0187-3

Lin, M. T., & Beal, M. F. (2006). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*, *443*(7113), 787-795. https://doi.org/10.1038/nature05292

Lindauer, E., Dupuis, L., Müller, H.-P., Neumann, H., Ludolph, A. C., & Kassubek, J. (2013). Adipose Tissue Distribution Predicts Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PloS One*, *8*(6), e67783. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067783

Lisle, S., & Tennison, M. (2015). Amyotrophic lateral sclerosis: The role of exercise. *Current Sports Medicine Reports*, *14*(1), 45-46. https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000122

Liu, D. (1996). The roles of free radicals in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Molecular Neuroscience, 7*(3), 159-167. https://doi.org/10.1007/BF02736837

Liu, J., Lillo, C., Jonsson, P. A., Vande Velde, C., Ward, C. M., Miller, T. M., Subramaniam, J. R., Rothstein, J. D., Marklund, S., Andersen, P. M., Brännström, T., Gredal, O., Wong, P. C., Williams, D. S., & Cleveland, D. W. (2004). Toxicity of familial ALS-linked SOD1 mutants from selective recruitment to spinal mitochondria. *Neuron*, *43*(1), 5-17. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.06.016

Liu, J., & Wang, F. (2017). Role of Neuroinflammation in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Cellular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Frontiers in Immunology*, *8*, 1005. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01005

Liu, M. S., Niu, J. W., Li, Y., Guan, Y. Z., & Cui, L. Y. (2016). Quantitating Changes in Jitter and Spike Number Using Concentric Needle Electrodes in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients. *Chinese Medical Journal*, *129*(9), 1036-1040. https://doi.org/10.4103/0366-6999.180533

Liu, Q., Shu, S., Wang, R. R., Liu, F., Cui, B., Guo, X. N., Lu, C. X., Li, X. G., Liu, M. S., Peng, B., Cui, L. Y., & Zhang, X. (2016). Whole-exome sequencing identifies a missense mutation in hnRNPA1 in a family with flail arm ALS. *Neurology*, *87*(17), 1763-1769. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003256

Liu, X., Yang, X., Han, L., Ye, F., Liu, M., Fan, W., Zhang, K., Kong, Y., Zhang, J., Shi, L., Chen, Y., Zhang, X., & Lin, S. (2017). Pterostilbene alleviates polymicrobial sepsis-induced liver injury: Possible role of SIRT1 signaling. *International Immunopharmacology*, *49*, 50-59. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.05.022

Liu, Y., Xue, C., Zhang, Y., Xu, Q., Yu, X., Zhang, X., Wang, J., Zhang, R., Gong, X., & Guo, C. (2011). Triglyceride with medium-chain fatty acids increases the activity and expression of hormone-sensitive lipase in white adipose tissue of C57BL/6J mice. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, *75*(10), 1939-1944. https://doi.org/10.1271/bbb.110321

Liu, Y., Zhang, Y., Xu, Q., Yu, X., Zhang, X., Wang, J., Xue, C., Yang, X., Zhang, R., & Xue, C. (2012). Increased norepinephrine by medium-chain triglyceride attributable to lipolysis in white and brown adipose tissue of C57BL/6J mice. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, *76*(6), 1213-1218. https://doi.org/10.1271/bbb.120079

Liu, Z. J., Lin, H. X., Liu, G. L., Tao, Q. Q., Ni, W., Xiao, B. G., & Wu, Z. Y. (2018). The investigation of genetic and clinical features in Chinese patients with juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Genetics*, *92*(3), 267-273. https://doi.org/10.1111/cge.13015

Lockyer, S., & Stanner, S. (2016). Coconut oil - a nutty idea?. *British Nutrition Foundation, Nutrition Bulletin, 41*(1),42-54. https://doi.org/10.1111/nbu.12188

Logroscino, G., Traynor, B. J., Hardiman, O., Chiò, A., Mitchell, D., Swingler, R. J., Millul, A., Benn, E., Beghi, E., & EURALS. (2010). Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *81*(4), 385-390. https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.183525

Loizzo, S., Pieri, M., Ferri, A., Carrì, M. T., Zona, C., Fortuna, A., & Vella, S. (2010). Dynamic NAD(P)H post-synaptic autofluorescence signals for the assessment of mitochondrial function in a neurodegenerative disease: Monitoring the primary motor cortex of G93A mice, an amyotrophic lateral sclerosis model. *Mitochondrion*, *10*(2), 108-114. https://doi.org/10.1016/j.mito.2009.11.001

Londral, A., Pinto, A., Pinto, S., Azevedo, L., & De Carvalho, M. (2015). Quality of life in amyotrophic lateral sclerosis patients and caregivers: Impact of assistive communication from early stages. *Muscle y Nerve*, *52*(6), 933-941. https://doi.org/10.1002/mus.24659

Long, K. vinh quốc, & Nguyễn, L. T. H. (2013). Roles of vitamin D in amyotrophic lateral sclerosis: Possible genetic and cellular signaling mechanisms. *Molecular Brain*, *6*, 16. https://doi.org/10.1186/1756-6606-6-16

Longinetti, E., & Fang, F. (2019). Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: An update of recent literature. *Current Opinion in Neurology*, *32*(5), 771-776. https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000730

Longinetti, E., Regodón Wallin, A., Samuelsson, K., Press, R., Zachau, A., Ronnevi, L.-O., Kierkegaard, M., Andersen, P. M., Hillert, J., Fang, F., & Ingre, C. (2018). The Swedish motor neuron disease quality registry. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *19*(7-8), 528-537. https://doi.org/10.1080/21678421.2018.1497065

Longnecker, M. P., Kamel, F., Umbach, D. M., Munsat, T. L., Shefner, J. M., Lansdell, L. W., & Sandler, D. P. (2000). Dietary intake of calcium, magnesium and antioxidants in relation to risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology*, *19*(4), 210-216. https://doi.org/10.1159/000026258

Lopes da Silva, H. F., Brito, A. N. A., Freitas, E. P. S. de, Dourado, M. E. T., Sena-Evangelista, K. C. M., & Leite Lais, L. (2017). Dietary intake and zinc status in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Nutricion Hospitalaria*, *34*(5), 1361-1367. https://doi.org/10.20960/nh.1004

López-Gómez, J. J., Ballesteros-Pomar, M. D., Torres-Torres, B., De la Maza, B. P., Penacho-Lázaro, M. Á., Palacio-Mures, J. M., Abreu-Padín, C., López-Guzmán, A., & De Luis-Román, D. A. (2021). Malnutrition at diagnosis in amyotrophic lateral sclerosis (als) and its influence on survival: Using glim criteria. *Clinical Nutrition, 40*(1), 237-244. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.05.014

López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, *153*(6), 1194-1217. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039

López-Vega, J. M., Calleja, J., Combarros, O., Polo, J. M., & Berciano, J. (1988). Motor neuron disease in Cantabria. *Acta Neurologica Scandinavica*, *77*(1), 1-5. https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1988.tb06965.x

Lou, J.-S., Reeves, A., Benice, T., & Sexton, G. (2003). Fatigue and depression are associated with poor quality of life in ALS. *Neurology*, *60*(1), 122-123. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000042781.22278.0a

Lourida, I., Soni, M., Thompson-Coon, J., Purandare, N., Lang, I. A., Ukoumunne, O. C., & Llewellyn, D. J. (2013). Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: A systematic review. *Epidemiology, 24*(4), 479-489. https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3182944410

Ludolph, A. C., & Knirsch, U. (1999). Problems and pitfalls in the diagnosis of ALS. *Journal of the Neurological Sciences*, *165(1)*, 14-20. https://doi.org/10.1016/s0022-510x(99)00021-0

Ludolph, A. C., Langen, K. J., Regard, M., Herzog, H., Kemper, B., Kuwert, T., Böttger, I. G., & Feinendegen, L. (1992). Frontal lobe function in amyotrophic lateral sclerosis: A neuropsychologic and positron emission tomography study. *Acta Neurologica Scandinavica*, *85*(2), 81-89. https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1992.tb04003.x

Ludolph, A., Drory, V., Hardiman, O., Nakano, I., Ravits, J., Robberecht, W., Shefner, J., & WFN Research Group On ALS/MND. (2015). A revision of the El Escorial criteria—2015. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *16*(5-6), 291-292. https://doi.org/10.3109/21678421.2015.1049183

Lulé, D., Böhm, S., Müller, H.-P., Aho-Özhan, H., Keller, J., Gorges, M., Loose, M., Weishaupt, J. H., Uttner, I., Pinkhardt, E., Kassubek, J., Del Tredici, K., Braak, H., Abrahams, S., & Ludolph, A. C. (2018). Cognitive phenotypes of sequential staging in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *101*, 163-171. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.01.004

Luna, J., Logroscino, G., Couratier, P., & Marín, B. (2017). Current issues in ALS epidemiology: Variation of ALS occurrence between populations and physical activity as a risk factor. *Revue Neurologique*, *173*(5), 244-253. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.03.035

Luyer, M. D., Greve, J. W. M., Hadfoune, M., Jacobs, J. A., Dejong, C. H., & Buurman, W. A. (2005). Nutritional stimulation of cholecystokinin receptors inhibits inflammation via the vagus nerve. *The Journal of Experimental Medicine*, *202*(8), 1023-1029. https://doi.org/10.1084/jem.20042397

Lyall, R. A., Donaldson, N., Polkey, M. I., Leigh, P. N., & Moxham, J. (2001). Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology*, *124*(Pt 10), 2000-2013. https://doi.org/10.1093/brain/124.10.2000

Macpherson, C. E., & Bassile, C. C. (2016). Pulmonary Physical Therapy Techniques to Enhance Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review. *Journal of Neurologic Physical Therapy, 40*(3), 165-175. https://doi.org/10.1097/NPT.0000000000000136

Mahmoud, S., Gharagozloo, M., Simard, C., & Gris, D. (2019). Astrocytes Maintain Glutamate Homeostasis in the CNS by Controlling the Balance between Glutamate Uptake and Release. *Cells*, *8*(2), 184. https://doi.org/10.3390/cells8020184

Makarov, M. V., Trammell, S. A. J., & Migaud, M. E. (2019). The chemistry of the vitamin B3 metabolome. *Biochemical Society Transactions*, *47*(1), 131-147. https://doi.org/10.1042/BST20180420

Makkonen, T., Korpijaakko-Huuhka, A.-M., Ruottinen, H., Puhto, R., Hollo, K., Ylinen, A., & Palmio, J. (2016). Oral motor functions, speech and communication before a definitive diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Communication Disorders*, *61*, 97-105. https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2016.04.002

Makkonen, T., Ruottinen, H., Puhto, R., Helminen, M., & Palmio, J. (2018). Speech deterioration in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) after manifestation of bulbar symptoms. *International Journal of Language y Communication Disorders*, *53*(2), 385-392. https://doi.org/10.1111/1460-6984.12357

Malek, A. M., Barchowsky, A., Bowser, R., Youk, A., & Talbott, E. O. (2012). Pesticide exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis of epidemiological studies: pesticide exposure as a risk factor for ALS. *Environmental Research*, *117*, 112-119. https://doi.org/10.1016/j.envres.2012.06.007

Mamelak, M. (2017). Energy and the Alzheimer brain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *75*, 297-313. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.02.001

Mandrioli, J., Faglioni, P., Merelli, E., & Sola, P. (2003). The epidemiology of ALS in Modena, Italy. *Neurology*, *60*(4), 683-689. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000048208.54755.78

Mandrioli, J., Faglioni, P., Nichelli, P., & Sola, P. (2006). Amyotrophic lateral sclerosis: Prognostic indicators of survival. *Amyotrophic Lateral Sclerosis, 7*(4), 211-220. https://doi.org/10.1080/17482960600947648

Mandrioli, J., Michalke, B., Solovyev, N., Grill, P., Violi, F., Lunetta, C., Conte, A., Sansone, V. A., Sabatelli, M., & Vinceti, M. (2017). Elevated Levels of Selenium Species in Cerebrospinal Fluid of Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients with Disease-Associated Gene Mutations. *Neuro-Degenerative Diseases*, *17*(4-5), 171-180. https://doi.org/10.1159/000460253

Manzo, E., O'Conner, A. G., Barrows, J. M., Shreiner, D. D., Birchak, G. J., & Zarnescu, D. C. (2018). Medium-Chain Fatty Acids, Beta-Hydroxybutyric Acid and Genetic Modulation of the Carnitine Shuttle Are Protective in a *Drosophila* Model of ALS Based on TDP-43. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *11*, 182. https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00182

Maraki, M. I., Yannakoulia, M., Stamelou, M., Stefanis, L., Xiromerisiou, G., Kosmidis, M. H., Dardiotis, E., Hadjigeorgiou, G. M., Sakka, P., Anastasiou, C. A., Simopoulou, E., & Scarmeas, N. (2019). Mediterranean diet adherence is related to reduced probability of prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders, 34*(1), 48-57. https://doi.org/10.1002/mds.27489

Marín, B., Arcuti, S., Jesus, P., Logroscino, G., Copetti, M., Fontana, A., Nicol, M., Raymondeau, M., Desport, J. C., Preux, P. M., Couratier, P., & French register of ALS in Limousin (FRALim). (2016). Population-Based Evidence that Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis is Related to Weight Loss at Diagnosis. *Neuro-Degenerative Diseases*, *16*(3-4), 225-234. https://doi.org/10.1159/000442444

Marín, B., Beghi, E., Vial, C., Bernard, E., Lautrette, G., Clavelou, P., Guy, N., Lemasson, G., Debruxelles, S., Cintas, P., Antoine, J. C., Camdessanche, J. P., Logroscino, G., Preux, P. M., Couratier, P., & EURECALS consortium. (2016). Evaluation of the application of the European guidelines for the diagnosis and clinical care of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients in six French ALS centres. *European Journal of Neurology*, *23*(4), 787-795. https://doi.org/10.1111/ene.12941

Marín, B., Boumédiene, F., Logroscino, G., Couratier, P., Babron, M. C., Leutenegger, A. L., Copetti, M., Preux, P. M., & Beghi, E. (2017). Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, *46*(1), 57-74. https://doi.org/10.1093/ije/dyw061

Marín, B., Desport, J. C., Kajeu, P., Jesus, P., Nicolaud, B., Nicol, M., Preux, P. M., & Couratier, P. (2011). Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *82*(6), 628-634. https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.211474

Marina, A. M., Man, Y. B. C., Nazimah, S. A. H., & Amin, I. (2009). Antioxidant capacity and phenolic acids of virgin coconut oil. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, *60*(2), 114-123. https://doi.org/10.1080/09637480802549127

Marinescu, A. G., Chen, J., Holmes, H. E., Guarente, L., Mendes, O., Morris, M., & Dellinger, R. W. (2020). Safety Assessment of High-Purity, Synthetic Nicotinamide Riboside (NR-E) in a 90-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study, With a 28-Day Recovery Arm. *International Journal of Toxicology*, *39*(4), 307-320. https://doi.org/10.1177/1091581820927406

Martens, C. R., Denman, B. A., Mazzo, M. R., Armstrong, M. L., Reisdorph, N., McQueen, M. B., Chonchol, M., & Seals, D. R. (2018). Chronic nicotinamide riboside supplementation is well-tolerated and elevates NAD+ in healthy middle-aged and older adults. *Nature Communications*, *9*(1), 1286. https://doi.org/10.1038/s41467-018-03421-7

Martin, L. J. (2010). Mitochondrial pathobiology in Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *20*(2), S335-356. https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100348

Martin, L. J. (2011). Mitochondrial pathobiology in ALS. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, *43*(6), 569-579. https://doi.org/10.1007/s10863-011-9395-y

Martin, S., Trevor-Jones, E., Khan, S., Shaw, K., Marchment, D., Kulka, A., Ellis, C. E., Burman, R., Turner, M. R., Carroll, L., Mursaleen, L., Leigh, P. N., Shaw, C. E., Pearce, N., Stahl, D., & Al-Chalabi, A. (2017). The benefit of evolving multidisciplinary care in ALS: A diagnostic cohort survival comparison. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *18*(7-8), 569-575. https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1349151

Martínez-Leo, E. E., & Segura-Campos, M. R. (2020). Effect of ultra-processed diet on gut microbiota and thus its role in neurodegenerative diseases. *Nutrition, 71*, 110609. https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110609

Martínez-González, M. Á., Hershey, M. S., Zazpe, I., & Trichopoulou, A. (2017). Transferability of the Mediterranean Diet to Non-Mediterranean Countries. What Is and What Is Not the Mediterranean Diet. *Nutrients*, *9*(11), E1226. https://doi.org/10.3390/nu9111226

Martínez-Lapiscina, E. H., Clavero, P., Toledo, E., Estruch, R., Salas-Salvadó, J., San Julián, B., Sanchez-Tainta, A., Ros, E., Valls-Pedret, C., & Martinez-Gonzalez, M. Á. (2013). Mediterranean diet improves cognition: The PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *84*(12), 1318-1325. https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304792

Masrori, P., & Van Damme, P. (2020). Amyotrophic lateral sclerosis: A clinical review. *European Journal of Neurology*, *27*(10), 1918-1929. https://doi.org/10.1111/ene.14393

Massaad, C. A., & Klann, E. (2011). Reactive oxygen species in the regulation of synaptic plasticity and memory. *Antioxidants y Redox Signaling*, *14*(10), 2013-2054. https://doi.org/10.1089/ars.2010.3208

Mataix Verdú, J. (Ed.). (2009). *Nutrición y alimentación humana. II. Situaciones fisiológicas y patológicas* (2nd ed.). Ergon Editorial.

Matamala, J. M., & Kiernan, M. C. (2017). Natural history and the dawning of a new era for familial ALS. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *88*(2), 95-96. https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313898

Matiegka, J. (1921). The testing of physical efficiency. *American Journal of Physical Anthropology,4*(3),223-230. https://doi.org/10.1002/ajpa.1330040302

Matt, S. M., Allen, J. M., Lawson, M. A., Mailing, L. J., Woods, J. A., & Johnson, R. W. (2018). Butyrate and Dietary Soluble Fiber Improve Neuroinflammation Associated With Aging in Mice. *Frontiers in Immunology*, *9*, 1832. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01832

Mattiazzi, M., D'Aurelio, M., Gajewski, C. D., Martushova, K., Kiaei, M., Beal, M. F., & Manfredi, G. (2002). Mutated human SOD1 causes dysfunction of oxidative phosphorylation in mitochondria of transgenic mice. *The Journal of Biological Chemistry*, *277*(33), 29626-29633. https://doi.org/10.1074/jbc.M203065200

Mattson, M. P., Cutler, R. G., & Camandola, S. (2007). Energy intake and amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromolecular Medicine*, *9*(1), 17-20. https://doi.org/10.1385/nmm:9:1:17

Maugeri, G., & D'Agata, V. (2020). Effects of Physical Activity on Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*, *5*(2), E29. https://doi.org/10.3390/jfmk5020029

Maynard, S. D., & Gelblum, J. (2013). Retrospective case studies of the efficacy of caprylic triglyceride in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *9*, 1629-1635. https://doi.org/10.2147/NDT.S49895

Mazzini, L., Mogna, L., De Marchi, F., Amoruso, A., Pane, M., Aloisio, I., Cionci, N. B., Gaggìa, F., Lucenti, A., Bersano, E., Cantello, R., Di Gioia, D., & Mogna, G. (2018). Potential Role of Gut Microbiota in ALS Pathogenesis and Possible Novel Therapeutic Strategies. *Journal of Clinical Gastroenterology*, *52*(1), 68-70. https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001042

Mazzocchi, A., Leone, L., Agostoni, C., & Pali-Schöll, I. (2019). The Secrets of the Mediterranean Diet. Does Only Olive Oil Matter? *Nutrients*, *11*(12), E2941. https://doi.org/10.3390/nu11122941

McCarty, M. F., & DiNicolantonio, J. J. (2016). Lauric acid-rich medium-chain triglycerides can substitute for other oils in cooking applications and may have limited pathogenicity. *Open Heart*, *3*(2), e000467. https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000467

McCombe, P. A., & Henderson, R. D. (2010). Effects of gender in amyotrophic lateral sclerosis. *Gender Medicine*, *7*(6), 557-570. https://doi.org/10.1016/j.genm.2010.11.010

McGarry, J. D., & Foster, D. W. (1980). Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Annual Review of Biochemistry*, *49*, 395-420. https://doi.org/10.1146/annurev.bi.49.070180.002143

McGrattan, A. M., McGuinness, B., McKinley, M. C., Kee, F., Passmore, P., Woodside, J. V., & McEvoy, C. T. (2019). Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. *Current Nutrition Reports*, *8*(2), 53-65. https://doi.org/10.1007/s13668-019-0271-4

McLaughlin, R. L., Vajda, A., & Hardiman, O. (2015). Heritability of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Insights From Disparate Numbers. *JAMA Neurology*, *72*(8), 857-858. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.4049

Medinas, D.B., Valenzuela, V., Hetz, C. (2017). Proteostasis disturbance in amyotrophic lateral sclerosis. *Human Molecular Genetics,26*(R2):R91-R104. https://doi.org/10.1093/hmg/ddx274

Mee-Inta, O., Zhao, Z. W., & Kuo, Y. M. (2019). Physical Exercise Inhibits Inflammation and Microglial Activation. *Cells*, *8*(7), E691. https://doi.org/10.3390/cells8070691

Mehta, A., Prabhakar, M., Kumar, P., Deshmukh, R., & Sharma, P. L. (2013). Excitotoxicity: Bridge to various triggers in neurodegenerative disorders. *European Journal of Pharmacology*, *698*(1-3), 6-18. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.10.032

Mehta, P., Kaye, W., Raymond, J., Punjani, R., Larson, T., Cohen, J., Muravov, O., & Horton, K. (2018). Prevalence of Amyotrophic Lateral Sclerosis United States, 2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, *67*(46), 1285-1289. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6746a1

Meldrum, B. S. (2000). Glutamate as a neurotransmitter in the brain: Review of physiology and pathology. *The Journal of Nutrition*, *130*(4S Suppl), 1007S-15S. https://doi.org/10.1093/jn/130.4.1007S

Mena, M. P., Sacanella, E., Vazquez-Agell, M., Morales, M., Fitó, M., Escoda, R., Serrano-Martínez, M., Salas-Salvadó, J., Benages, N., Casas, R., Lamuela-Raventós, R. M., Masanes, F., Ros, E., & Estruch, R. (2009). Inhibition of circulating immune cell activation: A molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *89*(1), 248-256. https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26094

Mendelsohn, A. R., & Larrick, J. W. (2017). The NAD+/PARP1/SIRT1 Axis in Aging. *Rejuvenation Research*, *20*(3), 244-247. https://doi.org/10.1089/rej.2017.1980

Meng, C., Bai, C., Brown, T. D., Hood, L. E., & Tian, Q. (2018). Human Gut Microbiota and Gastrointestinal Cancer. *Genomics, Proteomics y Bioinformatics*, *16*(1), 33-49. https://doi.org/10.1016/j.gpb.2017.06.002

Mentella, M. C., Scaldaferri, F., Ricci, C., Gasbarrini, A., & Miggiano, G. A. D. (2019). Cancer and Mediterranean Diet: A Review. *Nutrients*, *11*(9), E2059. https://doi.org/10.3390/nu11092059

Menzies, F. M., Ince, P. G., & Shaw, P. J. (2002). Mitochondrial involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurochemistry International*, *40*(6), 543-551. https://doi.org/10.1016/s0197-0186(01)00125-5

Mergenthaler, P., Lindauer, U., Dienel, G. A., & Meisel, A. (2013). Sugar for the brain: The role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends in neurosciences*, *36*(10), 587-597. https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.07.001

Merico, A., Cavinato, M., Gregorio, C., Lacatena, A., Gioia, E., Piccione, F., y Angelini, C. (2018). Effects of combined endurance and resistance training in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A pilot, randomized, controlled study. *European Journal of Translational Myology*, *28*(1), 7278. https://doi.org/10.4081/ejtm.2018.7278

Merlos, A., y Bolós, R. (2009). Revisión del manejo dietético y nutricional de los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. *Actividad dietética, 13*(1), 10-16. https://doi.org/10.1016/S1138-0322(09)71393-8

Meydani, M., & Hasan, S. T. (2010). Dietary polyphenols and obesity. *Nutrients*, *2*(7), 737-751. https://doi.org/10.3390/nu2070737

Michal Freedman, D., Kuncl, R. W., Weinstein, S. J., Malila, N., Virtamo, J., & Albanes, D. (2013). Vitamin E serum levels and controlled supplementation and risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *14*(4), 246-251. https://doi.org/10.3109/21678421.2012.745570

Michalska, P., & León, R. (2020). When It Comes to an End: Oxidative Stress Crosstalk with Protein Aggregation and Neuroinflammation Induce Neurodegeneration. *Antioxidants, 9*(8), E740. https://doi.org/10.3390/antiox9080740

Millecamps, S., Boillée, S., Le Ber, I., Seilhean, D., Teyssou, E., Giraudeau, M., Moigneu, C., Vandenberghe, N., Danel-Brunaud, V., Corcia, P., Pradat, P.-F., Le Forestier, N., Lacomblez, L., Bruneteau, G., Camu, W., Brice, A., Cazeneuve, C., Leguern, E., Meininger, V., & Salachas, F. (2012). Phenotype difference between ALS patients with expanded repeats in C9orf72 and patients with mutations in other ALS-related genes. *Journal of Medical Genetics*, *49*(4), 258-263. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100699

Miller, J. W., Harvey, D. J., Beckett, L. A., Green, R., Farias, S. T., Reed, B. R., Olichney, J. M., Mungas, D. M., & DeCarli, C. (2015). Vitamin D Status and Rates of Cognitive Decline in a Multiethnic Cohort of Older Adults. *JAMA Neurology*, *72*(11), 1295-1303. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.2115

Miller, R. G., Mitchell, J. D., & Moore, D. H. (2012). Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *3*, CD001447. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001447.pub3

Miller, R. G., Munsat, T. L., Swash, M., & Brooks, B. R. (1999). Consensus guidelines for the design and implementation of clinical trials in ALS. World Federation of Neurology committee on Research. *Journal of the Neurological Sciences*, *169*(1-2), 2-12. https://doi.org/10.1016/s0022-510x(99)00209-9

Minto, C., Vecchio, M. G., Lamprecht, M., & Gregori, D. (2017). Definition of a tolerable upper intake level of niacin: A systematic review and meta-analysis of the dose-dependent effects of nicotinamide and nicotinic acid supplementation. *Nutrition Reviews*, *75*(6), 471-490. https://doi.org/10.1093/nutrit/nux011

Mironova, Y. S., Zhukova, I. A., Zhukova, N. G., Alifirova, V. M., Izhboldina, O. P., & Latypova, A. V. (2018). Parkinson's disease and glutamate excitotoxicity. *Zhurnal Nevrologii I Psikhiatrii Imeni S.S. Korsakova*, *118*(2), 50-54. https://doi.org/10.17116/jnevro201811806250

Mirzaei, F., Khazaei, M., Komaki, A., Amiri, I., & Jalili, C. (2018). Virgin coconut oil (VCO) by normalizing NLRP3 inflammasome showed potential neuroprotective effects in Amyloid-β induced toxicity and high-fat diet fed rat. *Food and Chemical Toxicology, 118*, 68-83. https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.04.064

Mitchell, J. D., & Borasio, G. D. (2007). Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet, 369*(9578), 2031-2041. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60944-1

Mitsumoto, H., Garofalo, D. C., Santella, R. M., Sorenson, E. J., Oskarsson, B., Fernandes, J. A. M., Andrews, H., Hupf, J., Gilmore, M., Heitzman, D., Bedlack, R. S., Katz, J. S., Barohn, R. J., Kasarskis, E. J., Lomen-Hoerth, C., Mozaffar, T., Nations, S. P., Swenson, A. J., & Factor-Litvak, P. (2020). Plasma creatinine and oxidative stress biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *21*(3-4), 263-272. https://doi.org/10.1080/21678421.2020.1746810

Mitsumoto, H., & Rabkin, J. G. (2007). Palliative care for patients with amyotrophic lateral sclerosis: prepare for the worst and hope for the best. *JAMA*, *298*(2), 207-216. https://doi.org/10.1001/jama.298.2.207

Miyamoto, N., Maki, T., Pham, L. D. D., Hayakawa, K., Seo, J. H., Mandeville, E. T., Mandeville, J. B., Kim, K. W., Lo, E. H., & Arai, K. (2013). Oxidative stress interferes with white matter renewal after prolonged cerebral hypoperfusion in mice. *Stroke*, *44*(12), 3516-3521. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002813

Miyazaki, K., Masamoto, K., Morimoto, N., Kurata, T., Mimoto, T., Obata, T., Kanno, I., & Abe, K. (2012). Early and progressive impairment of spinal blood flow-glucose metabolism coupling in motor neuron degeneration of ALS model mice. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 32*(3), 456-467. https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.155

Mocchegiani, E., Bertoni-Freddari, C., Marcellini, F., & Malavolta, M. (2005). Brain, aging and neurodegeneration: Role of zinc ion availability. *Progress in Neurobiology*, *75*(6), 367-390. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.04.005

Moglia, C., Calvo, A., Grassano, M., Canosa, A., Manera, U., D'Ovidio, F., Bombaci, A., Bersano, E., Mazzini, L., Mora, G., & Chiò, A. (2019). Early weight loss in amyotrophic lateral sclerosis: Outcome relevance and clinical correlates in a population-based cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *90*(6), 666-673. https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319611

Molina, J. A., de Bustos, F., Jiménez-Jiménez, F. J., Esteban, J., Guerrero-Sola, A., Zurdo, M., Ortí-Pareja, M., Gasalla, T., Gómez-Escalonilla, C., Ramírez-Ramos, C., Guillamón, F., & Arenas, J. (1999). Serum levels of beta-carotene, alpha-carotene, and vitamin A in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, *99*(5), 315-317. https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1999.tb00682.x

Moon, Y., Choi, Y. J., Kim, J. O., & Han, S. H. (2018). Muscle profile and cognition in patients with Alzheimer's disease dementia. *Neurological Sciences, 39*(11), 1861-1866. https://doi.org/10.1007/s10072-018-3505-0

Mora, J. R., Iwata, M., & Von Andrian, U. H. (2008). Vitamin effects on the immune system: Vitamins A and D take centre stage. *Nature Reviews. Immunology*, *8*(9), 685-698. https://doi.org/10.1038/nri2378

Morassutti, I., Giometto, M., Baruffi, C., Marcon, M. L., Michieletto, S., Giometto, B., Spinella, N., & Paccagnella, A. (2012). Nutritional intervention for amyotrophic lateral sclerosis. *Minerva Gastroenterologica E Dietologica*, *58*(3), 253-260.

Morató, L., Bertini, E., Verrigni, D., Ardissone, A., Ruiz, M., Ferrer, I., Uziel, G., & Pujol, A. (2014). Mitochondrial dysfunction in central nervous system white matter disorders. *Glia*, *62*(11), 1878-1894. https://doi.org/10.1002/glia.22670

Moreau, C., Brunaud-Danel, V., Dallongeville, J., Duhamel, A., Laurier-Grymonprez, L., de Reuck, J., Wiart, A. C., Perez, T., Richard, F., Amouyel, P., Bordet, R., Defebvre, L., Destée, A., & Devos, D. (2012). Modifying effect of arterial hypertension on amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis, 13*(2), 194-201. https://doi.org/10.3109/17482968.2011.610110

Moreira, P. I., Duarte, A. I., Santos, M. S., Rego, A. C., & Oliveira, C. R. (2009). An integrative view of the role of oxidative stress, mitochondria and insulin in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *16*(4), 741-761. https://doi.org/10.3233/JAD-2009-0972

Moreiras, O., Carbajal, A., & Cuadrado, C. (2013). *Tablas de Composición de Alimentos. Guía de Prácticas* (19ª ed.). Pirámide.

Morelot-Panzini, C., Bruneteau, G., & Gonzalez-Bermejo, J. (2019). NIV in amyotrophic lateral sclerosis: The «when» and «how» of the matter. *Respirology, 24*(6), 521-530. https://doi.org/10.1111/resp.13525

Morgan, S., & Orrell, R. W. (2016). Pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *British Medical Bulletin*, *119*(1), 87-98. https://doi.org/10.1093/bmb/ldw026

Morozova, N., Weisskopf, M. G., McCullough, M. L., Munger, K. L., Calle, E. E., Thun, M. J., & Ascherio, A. (2008). Diet and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiology*, *19*(2), 324-337. https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181632c5d

Morris, A. A. M. (2005). Cerebral ketone body metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *28*(2), 109-121. https://doi.org/10.1007/s10545-005-5518-0

Morris, G., Maes, M., Berk, M., Carvalho, A. F., & Puri, B. K. (2020). Nutritional ketosis as an intervention to relieve astrogliosis: Possible therapeutic applications in the treatment of neurodegenerative and neuroprogressive disorders. *European Psychiatry, 63*(1), e8. https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2019.13

Morrison, B. M. (2016). Neuromuscular Diseases. *Seminars in Neurology*, *36*(5), 409-418. https://doi.org/10.1055/s-0036-1586263

Mouchiroud, L., Houtkooper, R. H., Moullan, N., Katsyuba, E., Ryu, D., Cantó, C., Mottis, A., Jo, Y. S., Viswanathan, M., Schoonjans, K., Guarente, L., & Auwerx, J. (2013). The NAD(+)/Sirtuin Pathway Modulates Longevity through Activation of Mitochondrial UPR and FOXO Signaling. *Cell*, *154*(2), 430-441. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.06.016

Mowry, E. M., Waubant, E., McCulloch, C. E., Okuda, D. T., Evangelista, A. A., Lincoln, R. R., Gourraud, P. A., Brenneman, D., Owen, M. C., Qualley, P., Bucci, M., Hauser, S. L., & Pelletier, D. (2012). Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, *72*(2), 234-240. https://doi.org/10.1002/ana.23591

Murdock, B. J., Zhou, T., Kashlan, S. R., Little, R. J., Goutman, S. A., & Feldman, E. L. (2017). Correlation of Peripheral Immunity With Rapid Amyotrophic Lateral Sclerosis Progression. *JAMA Neurology*, *74*(12), 1446-1454. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2255

Muscaritoli, M., Kushta, I., Molfino, A., Inghilleri, M., Sabatelli, M., & Rossi Fanelli, F. (2012). Nutritional and metabolic support in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Nutrition*, *28*(10), 959-966. https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.01.011

Nafar, F., Clarke, J. P., & Mearow, K. M. (2017). Coconut oil protects cortical neurons from amyloid beta toxicity by enhancing signaling of cell survival pathways. *Neurochemistry International*, *105*, 64-79. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.01.008

Nafar, F., & Mearow, K. M. (2014). Coconut oil attenuates the effects of amyloid-β on cortical neurons in vitro. *Journal of Alzheimer's Disease, 39*(2), 233-237. https://doi.org/10.3233/JAD-131436

Naganska, E., & Matyja, E. (2011). Amyotrophic lateral sclerosis—Looking for pathogenesis and effective therapy. *Folia Neuropathologica*, *49*(1), 1-13.

Naik, B., Nirwane, A., & Majumdar, A. (2017). Pterostilbene ameliorates intracerebroventricular streptozotocin induced memory decline in rats. *Cognitive Neurodynamics*, *11*(1), 35-49. https://doi.org/10.1007/s11571-016-9413-1

Nair, K. S., Welle, S. L., Halliday, D., & Campbell, R. G. (1988). Effect of beta-hydroxybutyrate on whole-body leucine kinetics and fractional mixed skeletal muscle protein synthesis in humans. *The Journal of Clinical Investigation*, *82*(1), 198-205. https://doi.org/10.1172/JCI113570

Neal, M., & Richardson, J. R. (2018). Time to get Personal: A Framework for Personalized Targeting of Oxidative Stress in Neurotoxicity and Neurodegenerative Disease. *Current Opinion in Toxicology*, *7*, 127-132. https://doi.org/10.1016/j.cotox.2018.02.003

Neelakantan, N., Seah, J. Y. H., & Van Dam, R. M. (2020). The Effect of Coconut Oil Consumption on Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Circulation*, *141*(10), 803-814. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043052

Nelson, L. M., Matkin, C., Longstreth, W. T., & McGuire, V. (2000). Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. II. Diet. *American Journal of Epidemiology*, *151*(2), 164-173. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010184

Nelson, L. M., McGuire, V., Longstreth, W. T., & Matkin, C. (2000). Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. I. Cigarette smoking and alcohol consumption. *American Journal of Epidemiology*, *151*(2), 156-163. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010183

Nelson, L. M., Topol, B., Kaye, W., Williamson, D., Horton, D. K., Mehta, P., & Wagner, T. (2018). Estimation of the Prevalence of Amyotrophic Lateral Sclerosis in the United States Using National Administrative Healthcare Data from 2002 to 2004 and Capture-Recapture Methodology. *Neuroepidemiology*, *51*(3-4), 149-157. https://doi.org/10.1159/000488798

Neumann, M., Sampathu, D. M., Kwong, L. K., Truax, A. C., Micsenyi, M. C., Chou, T. T., Bruce, J., Schuck, T., Grossman, M., Clark, C. M., McCluskey, L. F., Miller, B. L., Masliah, E., Mackenzie, I. R., Feldman, H., Feiden, W., Kretzschmar, H. A., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. Y. (2006). Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science, 314*(5796), 130-133. https://doi.org/10.1126/science.1134108

Nevill, A. M., Stewart, A. D., Olds, T., & Duncan, M. J. (2020). A new waist-to-height ratio predicts abdominal adiposity in adults. *Research in Sports Medicine, 28*(1), 15-26. https://doi.org/10.1080/15438627.2018.1502183

Newman, J. C., & Verdin, E. (2014). Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends in Endocrinology and Metabolism, 25*(1), 42-52. https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.09.002

Newsom-Davis, I. C., Lyall, R. A., Leigh, P. N., Moxham, J., & Goldstein, L. H. (2001). The effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): A prospective study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *71*(4), 482-487. https://doi.org/10.1136/jnnp.71.4.482

Ngo, S. T., Mi, J. D., Henderson, R. D., McCombe, P. A., & Steyn, F. J. (2017). Exploring targets and therapies for amyotrophic lateral sclerosis: Current insights into dietary interventions. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*, *7*, 95-108. https://doi.org/10.2147/DNND.S120607

Ngo, S. T., Steyn, F. J., & McCombe, P. A. (2014). Body mass index and dietary intervention: Implications for prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, *340*(1-2), 5-12. https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.02.035

Ngo, S. T., Van Eijk, R. P. A., Chachay, V., Van den Berg, L. H., McCombe, P. A., Henderson, R. D., & Steyn, F. J. (2019). Loss of appetite is associated with a loss of weight and fat mass in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *20*(7-8), 497-505. https://doi.org/10.1080/21678421.2019.1621346

Niedermeyer, S., Murn, M., & Choi, P. J. (2019). Respiratory Failure in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Chest*, *155*(2), 401-408. https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.06.035

Niedzielska, E., Smaga, I., Gawlik, M., Moniczewski, A., Stankowicz, P., Pera, J., & Filip, M. (2016). Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Molecular Neurobiology*, *53*(6), 4094-4125. https://doi.org/10.1007/s12035-015-9337-5

Nieves, J. W., Gennings, C., Factor-Litvak, P., Hupf, J., Singleton, J., Sharf, V., Oskarsson, B., Fernandes Filho, J. A. M., Sorenson, E. J., D'Amico, E., Goetz, R., Mitsumoto, H., & Amyotrophic Lateral Sclerosis Multicenter Cohort Study of Oxidative Stress (ALS COSMOS) Study Group. (2016). Association Between Dietary Intake and Function in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurology*, *73*(12), 1425-1432. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.3401

Nijssen, J., Comley, L. H., & Hedlund, E. (2017). Motor neuron vulnerability and resistance in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathologica*, *133*(6), 863-885. https://doi.org/10.1007/s00401-017-1708-8

Nikiforov, A., Dölle, C., Niere, M., & Ziegler, M. (2011). Pathways and subcellular compartmentation of NAD biosynthesis in human cells: From entry of extracellular precursors to mitochondrial NAD generation. *The Journal of Biological Chemistry*, *286*(24), 21767-21778. https://doi.org/10.1074/jbc.M110.213298

Nishimune, H., & Shigemoto, K. (2018). Practical Anatomy of the Neuromuscular Junction in Health and Disease. *Neurologic Clinics*, *36*(2), 231-240. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.009

Nobematsu, A., & Takahashi, K. (2020). Timing of Communication Device Introduction Defined by ALSFRS-R Score in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Progress in Rehabilitation Medicine*, *5*, 20200013. https://doi.org/10.2490/prm.20200013

Nordengen, K., Kirsebom, B.-E., Henjum, K., Selnes, P., Gísladóttir, B., Wettergreen, M., Torsetnes, S. B., Grøntvedt, G. R., Waterloo, K. K., Aarsland, D., Nilsson, L. N. G., & Fladby, T. (2019). Glial activation and inflammation along the Alzheimer's disease continuum. *Journal of Neuroinflammation*, *16*(1), 46. https://doi.org/10.1186/s12974-019-1399-2

Norgren, J., Sindi, S., Sandebring-Matton, A., Kåreholt, I., Daniilidou, M., Akenine, U., Nordin, K., Rosenborg, S., Ngandu, T., & Kivipelto, M. (2020). Ketosis After Intake of Coconut Oil and Caprylic Acid-With and Without Glucose: A Cross-Over Study in Healthy Older Adults. *Frontiers in Nutrition*, *7*, 40. https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00040

Nunomura, A., Honda, K., Takeda, A., Hirai, K., Zhu, X., Smith, M. A., & Perry, G. (2006). Oxidative damage to RNA in neurodegenerative diseases. *Journal of Biomedicine y Biotechnology*, *2006*(3), 82323. https://doi.org/10.1155/JBB/2006/82323

Oberstadt, M. C. F., Esser, P., Classen, J., & Mehnert, A. (2018). Alleviation of Psychological Distress and the Improvement of Quality of Life in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: Adaptation of a Short-Term Psychotherapeutic Intervention. *Frontiers in Neurology*, *9*, 231. https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00231

Obrador, E., Salvador, R., López-Blanch, R., Jihad-Jebbar, A., Vallés, S. L., & Estrela, J. M. (2020). Oxidative Stress, Neuroinflammation and Mitochondria in the Pathophysiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Antioxidants, 9*(9), E901. https://doi.org/10.3390/antiox9090901

Obrador, E., Salvador-Palmer, R., López-Blanch, R., Dellinger, R.W, & Estrela, J.M. (2021). NAD^+ precursors and antioxidants for the treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Biomedicines, 9(8),1000. https://doi: 10.3390/biomedicines9081000.

Obrador, E., Salvador, R., Marchio, P., López-Blanch, R., Jihad-Jebbar, A., Rivera, P., Vallés, S. L., Banacloche, S., Alcácer, J., Colomer, N., Coronado, J. A., Alandes, S., Drehmer, E., Benlloch, M., & Estrela, J. M. (2021). Nicotinamide Riboside and Pterostilbene Cooperatively Delay Motor Neuron Failure in ALS SOD1G93A Mice. *Molecular Neurobiology*, *58*(4), 1345-1371. https://doi.org/10.1007/s12035-020-02188-7

Ockner, R. K., Manning, J. A., Poppenhausen, R. B., & Ho, W. K. (1972). A binding protein for fatty acids in cytosol of intestinal mucosa, liver, myocardium, and other tissues. *Science*, *177*(4043), 56-58. https://doi.org/10.1126/science.177.4043.56

Oechsle, K., Goerth, K., Bokemeyer, C., & Mehnert, A. (2013). Symptom burden in palliative care patients: Perspectives of patients, their family caregivers, and their attending physicians. *Supportive Care in Cancer*, *21*(7), 1955-1962. https://doi.org/10.1007/s00520-013-1747-1

Oggiano, R., Solinas, G., Forte, G., Bocca, B., Farace, C., Pisano, A., Sotgiu, M. A., Clemente, S., Malaguarnera, M., Fois, A. G., Pirina, P., Montella, A., & Madeddu, R. (2018). Trace elements in ALS patients and their relationships with clinical severity. *Chemosphere*, *197*, 457-466. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.01.076

Oh, J., An, J. W., Oh, S. I., Oh, K. W., Kim, J. A., Lee, J. S., & Kim, S. H. (2015). Socioeconomic costs of amyotrophic lateral sclerosis according to staging system. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *16*(3-4), 202-208. https://doi.org/10.3109/21678421.2014.999791

Okada, M., Yamashita, S., Ueyama, H., Ishizaki, M., Maeda, Y., & Ando, Y. (2018). Long-term effects of Edaravone on survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurological Sciences*, *11*, 11-14. https://doi.org/10.1016/j.ensci.2018.05.001

Okamoto, K., Kihira, T., Kobashi, G., Washio, M., Sasaki, S., Yokoyama, T., Miyake, Y., Sakamoto, N., Inaba, Y., & Nagai, M. (2009). Fruit and vegetable intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. *Neuroepidemiology*, *32*(4), 251-256. https://doi.org/10.1159/000201563

Okamoto, K., Kihira, T., Kondo, T., Kobashi, G., Washio, M., Sasaki, S., Yokoyama, T., Miyake, Y., Sakamoto, N., Inaba, Y., & Nagai, M. (2007). Nutritional status and risk of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. *Amyotrophic Lateral Sclerosis, 8*(5), 300-304. https://doi.org/10.1080/17482960701472249

Okumura, H. (2003). Epidemiological and clinical patterns of western pacific amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in Guam and sporadic ALS in Rochester, Minnesota, U.S.A. and Hokkaido, Japan: A comparative study. *The Hokkaido Journal of Medical Science*, *78*(3), 187-195.

Oliván, S., Martínez-Beamonte, R., Calvo, A. C., Surra, J. C., Manzano, R., Arnal, C., Osta, R., & Osada, J. (2014). Extra virgin olive oil intake delays the development of amyotrophic lateral sclerosis associated with reduced reticulum stress and autophagy in muscle of SOD1G93A mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *25*(8), 885-892. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.04.005

Oliviero, F., Scanu, A., Zamudio-Cuevas, Y., Punzi, L., & Spinella, P. (2018). Anti-inflammatory effects of polyphenols in arthritis. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, *98*(5), 1653-1659. https://doi.org/10.1002/jsfa.8664

Olloquequi, J., Cornejo-Córdova, E., Verdaguer, E., Soriano, F. X., Binvignat, O., Auladell, C., & Camins, A. (2018). Excitotoxicity in the pathogenesis of neurological and psychiatric disorders: Therapeutic implications. *Journal of Psychopharmacology, 32*(3), 265-275. https://doi.org/10.1177/0269881118754680

Olmos, G., & Lladó, J. (2014). Tumor necrosis factor alpha: A link between neuroinflammation and excitotoxicity. *Mediators of Inflammation*, *2014*, 861231. https://doi.org/10.1155/2014/861231

Onesti, E., Schettino, I., Gori, M. C., Frasca, V., Ceccanti, M., Cambieri, C., Ruoppolo, G., & Inghilleri, M. (2017). Dysphagia in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Impact on Patient Behavior, Diet Adaptation, and Riluzole Management. *Frontiers in Neurology*, *8*, 94. https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00094

O'Reilly, É. J., Wang, H., Weisskopf, M. G., Fitzgerald, K. C., Falcone, G., McCullough, M. L., Thun, M., Park, Y., Kolonel, L. N., & Ascherio, A. (2013). Premorbid body mass index and risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *14*(3), 205-211. https://doi.org/10.3109/21678421.2012.735240

Organización Mundial de la Salud (OMS)., Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO). (1985). Energy and Protein Requirements. Technical Reports Series 724. Ginebra: WHO/OMS. 1985. http://www.fao.org/3/AA040E/AA040E00.htm

Ortega, R.M., Pérez-Rodrigo, C., y López-Sobaler, A.A. (2015). Métodos de evaluación de la ingesta actual: registro o diario dietético. *Revista Española de Nutrición Comunitaria, 21*(1), 34-41. https://doi.org10.14642/RENC.2015.21.sup1.5048

Ortí, J. E. de la R., Cuerda-Ballester, M., Drehmer, E., Carrera-Juliá, S., Motos-Muñoz, M., Cunha-Pérez, C., Benlloch, M., & López-Rodríguez, M. M. (2020). Vitamin B1 Intake in Multiple Sclerosis Patients and its Impact on Depression Presence: A Pilot Study. *Nutrients*, *12*(9), E2655. https://doi.org/10.3390/nu12092655

Ortigoza-Escobar, J. D., Alfadhel, M., Molero-Luis, M., Darin, N., Spiegel, R., de Coo, I. F., Gerards, M., Taylor, R. W., Artuch, R., Nashabat, M., Rodríguez-Pombo, P., Tabarki, B., Pérez-Dueñas, B., & Thiamine Deficiency Study Group. (2017). Thiamine deficiency in childhood with attention to genetic causes: Survival and outcome predictors. *Annals of Neurology*, *82*(3), 317-330. https://doi.org/10.1002/ana.24998

Oskarsson, B., Gendron, T. F., & Staff, N. P. (2018). Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Update for 2018. *Mayo Clinic Proceedings*, *93*(11), 1617-1628. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.04.007

Otten, J.J., Pitzi Hellwig, J., & Meyers, L.D. (2006). *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*. Washington, DC: The National Academies Press. https://doi.org/10.17226/11537

Oyarzabal, A., & Marín-Valencia, I. (2019). Synaptic energy metabolism and neuronal excitability, in sickness and health. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *42*(2), 220-236. https://doi.org/10.1002/jimd.12071

Ozdinler, P. H., Benn, S., Yamamoto, T. H., Güzel, M., Brown, R. H., & Macklis, J. D. (2011). Corticospinal motor neurons and related subcerebral projection neurons undergo early and specific neurodegeneration in hSOD1G93A transgenic ALS mice. *The Journal of Neuroscience, 31*(11), 4166-4177. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4184-10.2011

Paganoni, S., Deng, J., Jaffa, M., Cudkowicz, M. E., & Wills, A. M. (2011). Body mass index, not dyslipidemia, is an independent predictor of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle y Nerve*, *44*(1), 20-24. https://doi.org/10.1002/mus.22114

Paganoni, S., Hyman, T., Shui, A., Allred, P., Harms, M., Liu, J., Maragakis, N., Schoenfeld, D., Yu, H., Atassi, N., Cudkowicz, M., & Miller, T. M. (2015). Pre-morbid type 2 diabetes mellitus is not a prognostic factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*, *52*(3), 339-343. https://doi.org/10.1002/mus.24688

Paganoni, S., Macklin, E. A., Karam, C., Yu, H., Gonterman, F., Fetterman, K. A., Cudkowicz, M., Berry, J., & Wills, A. M. (2017). Vitamin D levels are associated with gross motor function in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*, *56*(4), 726-731. https://doi.org/10.1002/mus.25555

Paganoni, S., McDonnell, E., Schoenfeld, D., Yu, H., Deng, J., Atassi, H., Sherman, A., Yerramilli-Rao, P., Cudkowicz, M., & Atassi, N. (2017). Functional Decline is Associated with Hopelessness in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Journal of Neurology & Neurophysiology*, *8*(2), 423. https://doi.org/10.4172/2155-9562.1000423

Paganoni, S., & Wills, A.-M. (2013). High-fat and ketogenic diets in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Child Neurology*, *28*(8), 989-992. https://doi.org/10.1177/0883073813488669

Pál, B. (2018). Involvement of extrasynaptic glutamate in physiological and pathophysiological changes of neuronal excitability. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, *75*(16), 2917-2949. https://doi.org/10.1007/s00018-018-2837-5

Palamiuc, L., Schlagowski, A., Ngo, S. T., Vernay, A., Dirrig-Grosch, S., Henriques, A., Boutillier, A.-L., Zoll, J., Echaniz-Laguna, A., Loeffler, J. P., & René, F. (2015). A metabolic switch toward lipid use in glycolytic muscle is an early pathologic event in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *EMBO Molecular Medicine*, *7*(5), 526-546. https://doi.org/10.15252/emmm.201404433

Palese, F., Sartori, A., Verriello, L., Ros, S., Passadore, P., Manganotti, P., Barbone, F., & Pisa, F. E. (2019). Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Friuli-Venezia Giulia, North-Eastern Italy, 2002-2014: A retrospective population-based study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *20*(1-2), 90-99. https://doi.org/10.1080/21678421.2018.1511732

Palmieri, A., Abrahams, S., Sorarù, G., Mattiuzzi, L., D'Ascenzo, C., Pegoraro, E., & Angelini, C. (2009). Emotional Lability in MND: Relationship to cognition and psychopathology and impact on caregivers. *Journal of the Neurological Sciences*, *278*(1-2), 16-20. https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.10.025

Pan, L., Yoshii, Y., Otomo, A., Ogawa, H., Iwasaki, Y., Shang, H.F., & Hadano, S. (2012). Different human copper-zinc superoxide dismutase mutants, SOD1G93A and SOD1H46R, exert distinct harmful effects on gross phenotype in mice. *PloS One*, *7*(3), e33409. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033409

Panchabhai, T. S., Mireles Cabodevila, E., Pioro, E. P., Wang, X., Han, X., & Aboussouan, L. S. (2019). Pattern of lung function decline in patients with amyotrophic lateral sclerosis: Implications for timing of noninvasive ventilation. *ERJ Open Research*, *5*(3), 00044-02019. https://doi.org/10.1183/23120541.00044-2019

Pandya, V. A., & Patani, R. (2020). Decoding the relationship between ageing and amyotrophic lateral sclerosis: A cellular perspective. *Brain: A Journal of Neurology*, *143*(4), 1057-1072. https://doi.org/10.1093/brain/awz360

Panebianco, C., Potenza, A., Andriulli, A., & Pazienza, V. (2018). Exploring the microbiota to better understand gastrointestinal cancers physiology. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *56*(9), 1400-1412. https://doi.org/10.1515/cclm-2017-1163

Pang, Z. P., & Han, W. (2012). Regulation of synaptic functions in central nervous system by endocrine hormones and the maintenance of energy homoeostasis. *Bioscience Reports*, *32*(5), 423-432. https://doi.org/10.1042/BSR20120026

Panov, A., Orynbayeva, Z., Vavilin, V., & Lyakhovich, V. (2014). Fatty acids in energy metabolism of the central nervous system. *BioMedical Research International*, *2014*, 472459. https://doi.org/10.1155/2014/472459

Paoli, A., Bianco, A., Damiani, E., & Bosco, G. (2014). Ketogenic diet in neuromuscular and neurodegenerative diseases. *BioMedical Research International*, *2014*, 474296. https://doi.org/10.1155/2014/474296

Paoli, A., Bianco, A., Grimaldi, K. A., Lodi, A., & Bosco, G. (2013). Long term successful weight loss with a combination biphasic ketogenic Mediterranean diet and Mediterranean diet maintenance protocol. *Nutrients*, *5*(12), 5205-5217. https://doi.org/10.3390/nu5125205

Paoli, A., Cenci, L., & Grimaldi, K. A. (2011). Effect of ketogenic Mediterranean diet with phytoextracts and low carbohydrates/high-protein meals on weight, cardiovascular risk factors, body composition and diet compliance in Italian council employees. *Nutrition Journal*, *10*, 112. https://doi.org/10.1186/1475-2891-10-112

Papadimitriou, D., Le Verche, V., Jacquier, A., Ikiz, B., Przedborski, S., & Re, D. B. (2010). Inflammation in ALS and SMA: Sorting out the good from the evil. *Neurobiology of Disease*, *37*(3), 493-502. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.10.005

Parakh, S., Spencer, D. M., Halloran, M. A., Soo, K. Y., & Atkin, J. D. (2013). Redox regulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2013*, 408681. https://doi.org/10.1155/2013/408681

Park, Y., Park, J., Kim, Y., Baek, H., & Kim, S. H. (2015). Association between nutritional status and disease severity using the amyotrophic lateral sclerosis (ALS) functional rating scale in ALS patients. *Nutrition, 31*(11-12), 1362-1367. https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.05.025

Park, Y., Subar, A. F., Hollenbeck, A., & Schatzkin, A. (2011). Dietary fiber intake and mortality in the NIH-AARP diet and health study. *Archives of Internal Medicine*, *171*(12), 1061-1068. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.18

Patel, B. P., & Hamadeh, M. J. (2009). Nutritional and exercise-based interventions in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Nutrition, 28*(6), 604-617. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.06.002

Paul, S., Rimando, A. M., Lee, H. J., Ji, Y., Reddy, B. S., & Suh, N. (2009). Anti-inflammatory action of pterostilbene is mediated through the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in colon cancer cells. *Cancer Prevention Research*, *2*(7), 650-657. https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-08-0224

Pedersen, W. A., & Mattson, M. P. (1999). No benefit of dietary restriction on disease onset or progression in amyotrophic lateral sclerosis Cu/Zn-superoxide dismutase mutant mice. *Brain Research*, *833*(1), 117-120. https://doi.org/10.1016/s0006-8993(99)01471-7

Pehar, M., Beeson, G., Beeson, C. C., Johnson, J. A., & Vargas, M. R. (2014). Mitochondria-targeted catalase reverts the neurotoxicity of hSOD1G^{93}A astrocytes without extending the survival of ALS-linked mutant hSOD1 mice. *PloS One*, *9*(7), e103438. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103438

Pénzes, L., Fischer, H. D., & Noble, R. C. (1993). Some aspects on the relationship between lipids, neurotransmitters, and aging. *Zeitschrift Fur Gerontologie*, *26*(2), 65-69.

Pérez-Guisado, J., Muñoz-Serrano, A., & Alonso-Moraga, A. (2008). Spanish Ketogenic Mediterranean Diet: A healthy cardiovascular diet for weight loss. *Nutrition Journal*, *7*, 30. https://doi.org/10.1186/1475-2891-7-30

Pérez-Llamas, F., Mataix, J., y Zamora, S. (2001). Una nueva interpretación de la dieta mediterránea. *Revista Chilena de Nutrición, 28*(2):237-243

Perry, V. H., Cunningham, C., & Holmes, C. (2007). Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nature Reviews. Immunology*, *7*(2), 161-167. https://doi.org/10.1038/nri2015

Perry, V. H., Nicoll, J. A. R., & Holmes, C. (2010). Microglia in neurodegenerative disease. *Nature Reviews. Neurology*, *6*(4), 193-201. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.17

Peter, R. S., Rosenbohm, A., Dupuis, L., Brehme, T., Kassubek, J., Rothenbacher, D., Nagel, G., & Ludolph, A. C. (2017). Life course body mass index and risk and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis: Results from the ALS registry Swabia. *European Journal of Epidemiology*, *32*(10), 901-908. https://doi.org/10.1007/s10654-017-0318-z

Peters, D. G., & Connor, J. R. (2014). Introduction to cells comprising the nervous system. *Advances in Neurobiology*, *9*, 33-45. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1154-7_2

Peters, O. M., Ghasemi, M., & Brown, R. H. (2015). Emerging mechanisms of molecular pathology in ALS. *The Journal of Clinical Investigation*, *125*(5), 1767-1779. https://doi.org/10.1172/JCI71601

Peters, S., Visser, A. E., D'Ovidio, F., Beghi, E., Chiò, A., Logroscino, G., Hardiman, O., Kromhout, H., Huss, A., Veldink, J., Vermeulen, R., van den Berg, L. H., & Euro-MOTOR Consortium. (2019). Associations of Electric Shock and Extremely Low-Frequency Magnetic Field Exposure With the Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *American Journal of Epidemiology*, *188*(4), 796-805. https://doi.org/10.1093/aje/kwy287

Petersson, S. D., & Philippou, E. (2016). Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence. *Advances in Nutrition*, *7*(5), 889-904. https://doi.org/10.3945/an.116.012138

Petroff, O. A. C. (2002). GABA and glutamate in the human brain. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, *8*(6), 562-573. https://doi.org/10.1177/1073858402238515

Petrou, P., Gothelf, Y., Argov, Z., Gotkine, M., Levy, Y. S., Kassis, I., Vaknin-Dembinsky, A., Ben-Hur, T., Offen, D., Abramsky, O., Melamed, E., & Karussis, D. (2016). Safety and Clinical Effects of Mesenchymal Stem Cells Secreting Neurotrophic Factor Transplantation in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: Results of Phase 1/2 and 2a Clinical Trials. *JAMA Neurology*, *73*(3), 337-344. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4321

Petrov, D., Mansfield, C., Moussy, A., & Hermine, O. (2017). ALS Clinical Trials Review: 20 Years of Failure. Are We Any Closer to Registering a New Treatment?. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *9*, 68. https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00068

Pfohl, S. R., Halicek, M. T., & Mitchell, C. S. (2015). Characterization of the Contribution of Genetic Background and Gender to Disease Progression in the SOD1 G93A Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Meta-Analysis. *Journal of Neuromuscular Diseases*, *2*(2), 137-150. https://doi.org/10.3233/JND-140068

Picher-Martel, V., Valdmanis, P. N., Gould, P. V., Julien, J. P., & Dupré, N. (2016). From animal models to human disease: A genetic approach for personalized medicine in ALS. *Acta Neuropathologica Communications*, *4*(1), 70. https://doi.org/10.1186/s40478-016-0340-5

Pickles, S., Destroismaisons, L., Peyrard, S. L., Cadot, S., Rouleau, G. A., Brown, R. H., Julien, J.-P., Arbour, N., & Vande Velde, C. (2013). Mitochondrial damage revealed by immunoselection for ALS-linked misfolded SOD1. *Human Molecular Genetics*, *22*(19), 3947-3959. https://doi.org/10.1093/hmg/ddt249

Pickles, S., Semmler, S., Broom, H. R., Destroismaisons, L., Legroux, L., Arbour, N., Meiering, E., Cashman, N. R., & Vande Velde, C. (2016). ALS-linked misfolded SOD1 species have divergent impacts on mitochondria. *Acta Neuropathologica Communications*, *4*(1), 43. https://doi.org/10.1186/s40478-016-0313-8

Pillen, S., & Van Alfen, N. (2011). Skeletal muscle ultrasound. Neurological Research, 33(10):1016:24. https://doi.org/ 10.1179/1743132811Y.0000000010

Pindolia, K., Chen, J., Cardwell, C., Cui, X., Chopp, M., & Wolf, B. (2012). Neurological deficits in mice with profound biotinidase deficiency are associated with demylination and axonal degeneration. *Neurobiology of Disease*, *47*(3), 428-435. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.04.016

Pinto, S., Gromicho, M., & de Carvalho, M. (2017). Sialorrhoea and reversals in ALS functional rating scale. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *88*(2), 187-188. https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313614

Pinto, S., Pinto, A., & De Carvalho, M. (2007). Do bulbar-onset amyotrophic lateral sclerosis patients have an earlier respiratory involvement than spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis patients?. *Europa Medicophysica*, *43*(4), 505-509.

Piquet, M. A. (2006). Nutritional approach for patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Revue Neurologique*, *162*(2), 177-187.

Piroddi, M., Albini, A., Fabiani, R., Giovannelli, L., Luceri, C., Natella, F., Rosignoli, P., Rossi, T., Taticchi, A., Servili, M., & Galli, F. (2017). Nutrigenomics of extra-virgin olive oil: A review. *BioFactors, 43*(1), 17-41. https://doi.org/10.1002/biof.1318

Pîrşcoveanu, D. F. V., Pirici, I., Tudorică, V., Bălşeanu, T. A., Albu, V. C., Bondari, S., Bumbea, A. M., & Pîrşcoveanu, M. (2017). Tau protein in neurodegenerative diseases—A review. *Romanian Journal of Morphology and Embryology, 58*(4), 1141-1150.

Pizzimenti, A., Aragona, M., Onesti, E., & Inghilleri, M. (2013). Depression, pain and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A cross-sectional study. *Functional Neurology*, *28*(2), 115-119. https://doi.org/10.11138/FNeur/2013.28.2.115

Platero, J. L., Cuerda-Ballester, M., Ibáñez, V., Sancho, D., Lopez-Rodríguez, M. M., Drehmer, E., & Ortí, J. E. de la R. (2020). The Impact of Coconut Oil and Epigallocatechin Gallate on the Levels of IL-6, Anxiety and Disability in Multiple Sclerosis Patients. *Nutrients*, *12*(2), E305. https://doi.org/10.3390/nu12020305

Platero, J. L., Cuerda-Ballester, M., Sancho-Cantus, D., Benlloch, M., Ceron, J. J., Peres Rubio, C., García-Pardo, M. P., López-Rodríguez, M. M., & de la Rubia Ortí, J. E. (2021). The Impact of Epigallocatechin Gallate and Coconut Oil Treatment on Cortisol Activity and Depression in Multiple Sclerosis Patients. *Life*, *11*(4), 353. https://doi.org/10.3390/life11040353

Playas Pérez, G., Orozco Paredes, J., López Ruiz, M., Ramos Ramírez, R., Collazo Jaloma, J., y Amavisca Espinosa, R. (2002). Degeneración combinada subaguda de la médula espinal por deficiencia de vitamina B12. *Revista Médica del Hospital General de México, 65*(2), 88-92. https://www.medigraphic.com/pdfs/h-gral/hg-2002/hg022f.pdf

Plowman, E. K., Tabor-Gray, L., Rosado, K. M., Vasilopoulos, T., Robison, R., Chapin, J. L., Gaziano, J., Vu, T., & Gooch, C. (2019). Impact of expiratory strength training in amyotrophic lateral sclerosis: Results of a randomized, sham-controlled trial. *Muscle y Nerve*, *59*(1), 40-46. https://doi.org/10.1002/mus.26292

Poljsak, B., & Milisav, I. (2016). NAD+ as the Link Between Oxidative Stress, Inflammation, Caloric Restriction, Exercise, DNA Repair, Longevity, and Health Span. *Rejuvenation Research*, *19*(5), 406-415. https://doi.org/10.1089/rej.2015.1767

Pollari, E., Goldsteins, G., Bart, G., Koistinaho, J., & Giniatullin, R. (2014). The role of oxidative stress in degeneration of the neuromuscular junction in amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *8*, 131. https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00131

Porquet, D., Casadesús, G., Bayod, S., Vicente, A., Canudas, A. M., Vilaplana, J., Pelegrí, C., Sanfeliu, C., Camins, A., Pallàs, M., & del Valle, J. (2013). Dietary resveratrol prevents Alzheimer's markers and increases life span in SAMP8. *Age, 35*(5), 1851-1865. https://doi.org/10.1007/s11357-012-9489-4

Poulose, S. M., Thangthaeng, N., Miller, M. G., & Shukitt-Hale, B. (2015). Effects of pterostilbene and resveratrol on brain and behavior. *Neurochemistry International*, *89*, 227-233. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2015.07.017

Powers, H. J. (2003). Riboflavin (vitamin B-2) and health. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *77*(6), 1352-1360. https://doi.org/10.1093/ajcn/77.6.1352

Pradas, J., Puig, T., Rojas-García, R., Viguera, M. L., Gich, I., Logroscino, G., & ALS-CAT Group. (2013). Amyotrophic lateral sclerosis in Catalonia: A population based study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *14*(4), 278-283. https://doi.org/10.3109/21678421.2012.749915

Pradat, P. F., Bruneteau, G., Gordon, P. H., Dupuis, L., Bonnefont-Rousselot, D., Simon, D., Salachas, F., Corcia, P., Frochot, V., Lacorte, J. M., Jardel, C., Coussieu, C., Le Forestier, N., Lacomblez, L., Loeffler, J. P., & Meininger, V. (2010). Impaired glucose tolerance in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, *11*(1-2), 166-171. https://doi.org/10.3109/17482960902822960

Pradat, P. F., & Dib, M. (2009). Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis: Facts and future horizons. *Molecular Diagnosis & Therapy*, *13*(2), 115-125. https://doi.org/10.1007/BF03256320

Prado, E. L., & Dewey, K. G. (2014). Nutrition and brain development in early life. *Nutrition Reviews*, *72*(4), 267-284. https://doi.org/10.1111/nure.12102

Prado, L. de G. R., Bicalho, I. C. S., Vidigal-Lopes, M., Prado, V. de G. R., Gomez, R. S., de Souza, L. C., & Teixeira, A. L. (2017). Depression and anxiety in a case series of amyotrophic lateral sclerosis: Frequency and association with clinical features. *Einstein, 15*(1), 58-60. https://doi.org/10.1590/S1679-45082017AO3870

Prasad, A., Bharathi, V., Sivalingam, V., Girdhar, A., & Patel, B. K. (2019). Molecular Mechanisms of TDP-43 Misfolding and Pathology in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *12*, 25. https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00025

Prell, T., Gaur, N., Stubendorff, B., Rödiger, A., Witte, O. W., & Grosskreutz, J. (2019). Disease progression impacts health-related quality of life in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, *397*, 92-95. https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.12.035

Puchalska, P., & Crawford, P. A. (2017). Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metabolism*, *25*(2), 262-284. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.12.022

Pupillo, E., Bianchi, E., Chiò, A., Casale, F., Zecca, C., Tortelli, R., Beghi, E., SLALOM Group, PARALS Group, & SLAP Group. (2018). Amyotrophic lateral sclerosis and food intake. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *19*(3-4), 267-274. https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1418002

Pupillo, E., Messina, P., Logroscino, G., Beghi, E., & SLALOM Group. (2014). Long-term survival in amyotrophic lateral sclerosis: A population-based study. *Annals of Neurology*, *75*(2), 287-297. https://doi.org/10.1002/ana.24096

Pushpanathan, P., Mathew, G. S., Selvarajan, S., Seshadri, K. G., & Srikanth, P. (2019). Gut microbiota and its mysteries. *Indian Journal of Medical Microbiology*, *37*(2), 268-277. https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_19_373

Qi, L., van Dam, R. M., Liu, S., Franz, M., Mantzoros, C., & Hu, F. B. (2006). Whole-grain, bran, and cereal fiber intakes and markers of systemic inflammation in diabetic women. *Diabetes Care*, *29*(2), 207-211. https://doi.org/10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1903

Quetelet, L. (1871). Recherches sur le poids de l'homme aux different aˆ ges. Nouveaux Memoire de l'Academie Royale des Sciences et Belles-Lettres de Bruxelles. 1832, t. VII

Qureshi, M., Brown, R. H., Rogers, J. T., & Cudkowicz, M. E. (2008). Serum ferritin and metal levels as risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *The Open Neurology Journal*, *2*, 51-54. https://doi.org/10.2174/1874205X00802010051

R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. https://www.R-project.org/.

Rabkin, J. G., Albert, S. M., Rowland, L. P., & Mitsumoto, H. (2009). How common is depression among ALS caregivers? A longitudinal study. *Amyotrophic lateral sclerosis, 10*(5-6), 448-455. https://doi.org/10.3109/17482960802459889

Radunovic, A., Annane, D., Rafiq, M. K., & Mustfa, N. (2013). Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *3*, CD004427. https://doi.org/10.1002/14651858.CD004427.pub3

Radunović, A., Mitsumoto, H., & Leigh, P. N. (2007). Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology*, *6*(10), 913-925. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70244-2

Rahim, N. S., Lim, S. M., Mani, V., Abdul Majeed, A. B., & Ramasamy, K. (2017). Enhanced memory in Wistar rats by virgin coconut oil is associated with increased antioxidative, cholinergic activities and reduced oxidative stress. *Pharmaceutical Biology*, *55*(1), 825-832. https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1280688

Rahman, M., Muhammad, S., Khan, M. A., Chen, H., Ridder, D. A., Müller-Fielitz, H., Pokorná, B., Vollbrandt, T., Stölting, I., Nadrowitz, R., Okun, J. G., Offermanns, S., & Schwaninger, M. (2014). The β-hydroxybutyrate receptor HCA2 activates a neuroprotective subset of macrophages. *Nature Communications*, *5*, 3944. https://doi.org/10.1038/ncomms4944

Rajendran, P. S., Hanna, P., Zhu, C., & Shivkumar, K. (2019). Neuroinflammation as a mechanism for cardiovascular diseases. *International Journal of Cardiology*, *288*, 128-129. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.04.003

Ramanathan, R. S., & Rana, S. (2018). Demographics and clinical characteristics of primary lateral sclerosis: Case series and a review of literature. *Neurodegenerative Disease Management*, *8*(1), 17-23. https://doi.org/10.2217/nmt-2017-0051

Ravera, S., Podestà, M., Sabatini, F., Dagnino, M., Cilloni, D., Fiorini, S., Barla, A., & Frassoni, F. (2019). Discrete Changes in Glucose Metabolism Define Aging. *Scientific Reports*, *9*, 10347. https://doi.org/10.1038/s41598-019-46749-w

Ravits, J. (2014). Focality, stochasticity and neuroanatomic propagation in ALS pathogenesis. *Experimental Neurology*, *262 Pt B*, 121-126. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.07.021

Ravits, J., Laurie, P., Fan, Y., & Moore, D. H. (2007). Implications of ALS focality: Rostral-caudal distribution of lower motor neuron loss post mortem. *Neurology*, *68*(19), 1576-1582. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000261045.57095.56

Rawat, K., Singh, N., Kumari, P., & Saha, L. (2021). A review on preventive role of ketogenic diet (KD) in CNS disorders from the gut microbiota perspective. *Reviews in the Neurosciences*, *32*(2), 143-157. https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0078

Ray, P. D., Huang, B. W., & Tsuji, Y. (2012). Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cellular Signalling*, *24*(5), 981-990. https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.01.008

Regensburger, M., Weidner, N., & Kohl, Z. (2018). [Motor neuron diseases: Clinical and genetic differential diagnostics]. *Der Nervenarzt*, *89*(6), 658-665. https://doi.org/10.1007/s00115-018-0524-2

Reinisalo, M., Kårlund, A., Koskela, A., Kaarniranta, K., & Karjalainen, R. O. (2015). Polyphenol Stilbenes: Molecular Mechanisms of Defence against Oxidative Stress and Aging-Related Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2015*, 340520. https://doi.org/10.1155/2015/340520

Rele, A. S., & Mohile, R. B. (2003). Effect of mineral oil, sunflower oil, and coconut oil on prevention of hair damage. *Journal of Cosmetic Science*, *54*(2), 175-192.

Remie, C. M. E., Roumans, K. H. M., Moonen, M. P. B., Connell, N. J., Havekes, B., Mevenkamp, J., Lindeboom, L., de Wit, V. H. W., van de Weijer, T., Aarts, S. A. B. M., Lutgens, E., Schomakers, B. V., Elfrink, H. L., Zapata-Pérez, R., Houtkooper, R. H., Auwerx, J., Hoeks, J., Schrauwen-Hinderling, V. B., Phielix, E., & Schrauwen, P. (2020). Nicotinamide riboside supplementation alters body composition and skeletal muscle acetylcarnitine concentrations in healthy obese humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *112*(2), 413-426. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa072

Remsberg, C. M., Yáñez, J. A., Ohgami, Y., Vega-Villa, K. R., Rimando, A. M., & Davies, N. M. (2008). Pharmacometrics of pterostilbene: Preclinical pharmacokinetics and metabolism, anticancer, antiinflammatory, antioxidant and analgesic activity. *Phytotherapy Research, 22*(2), 169-179. https://doi.org/10.1002/ptr.2277

Renaud, J., & Martinoli, M. G. (2019). Considerations for the Use of Polyphenols as Therapies in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(8), E1883. https://doi.org/10.3390/ijms20081883

Renton, A. E., Chiò, A., & Traynor, B. J. (2014). State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nature Neuroscience*, *17*(1), 17-23. https://doi.org/10.1038/nn.3584

Renton, A. E., Majounie, E., Waite, A., Simón-Sánchez, J., Rollinson, S., Gibbs, J. R., Schymick, J. C., Laaksovirta, H., Van Swieten, J. C., Myllykangas, L., Kalimo, H., Paetau, A., Abramzon, Y., Remes, A. M., Kaganovich, A., Scholz, S. W., Duckworth, J., Ding, J., Harmer, D. W., … Traynor, B. J. (2011). A hexanucleotide repeat expansion in C9orf72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*, *72*(2), 257-268. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.010

Riancho, J., Gonzalo, I., Ruiz-Soto, M., & Berciano, J. (2019). Why do motor neurons degenerate? Actualization in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurologia, 34*(1), 27-37. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.12.001

Riancho, J., Lozano-Cuesta, P., Santurtún, A., Sánchez-Juan, P., López-Vega, J. M., Berciano, J., & Polo, J. M. (2016). Amyotrophic Lateral Sclerosis in Northern Spain 40 Years Later: What Has Changed?. *Neuro-Degenerative Diseases*, *16*(5-6), 337-341. https://doi.org/10.1159/000445750

Ricciarelli, R., Zingg, J. M., & Azzi, A. (2001). Vitamin E: Protective role of a Janus molecule. *FASEB Journal, 15*(13), 2314-2325. https://doi.org/10.1096/fj.01-0258rev

Riche, D. M., Riche, K. D., Blackshear, C. T., McEwen, C. L., Sherman, J. J., Wofford, M. R., & Griswold, M. E. (2014). Pterostilbene on metabolic parameters: A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM*, *2014*, 459165. https://doi.org/10.1155/2014/459165

Rimando, A. M., Cuendet, M., Desmarchelier, C., Mehta, R. G., Pezzuto, J. M., & Duke, S. O. (2002). Cancer chemopreventive and antioxidant activities of pterostilbene, a naturally occurring analogue of resveratrol. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *50*(12), 3453-3457. https://doi.org/10.1021/jf0116855

Rio, A., & Cawadias, E. (2007). Nutritional advice and treatment by dietitians to patients with amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease: A survey of current practice in England, Wales, Northern Ireland and Canada. *Journal of Human Nutrition and Dietetics, 20*(1), 3-13. https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2007.00745.x

Robberecht, W., & Philips, T. (2013). The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neuroscience*, *14*(4), 248-264. https://doi.org/10.1038/nrn3430

Roberts, A. L., Johnson, N. J., Chen, J. T., Cudkowicz, M. E., & Weisskopf, M. G. (2016). Race/ethnicity, socioeconomic status, and ALS mortality in the United States. *Neurology*, *87*(22), 2300-2308. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003298

Robinson, A. M., & Williamson, D. H. (1980). Physiological roles of ketone bodies as substrates and signals in mammalian tissues. *Physiological Reviews*, *60*(1), 143-187. https://doi.org/10.1152/physrev.1980.60.1.143

Robison, R., Tabor-Gray, L. C., Wymer, J. P., & Plowman, E. K. (2018). Combined respiratory training in an individual with C9orf72 amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *5*(9), 1134-1138. https://doi.org/10.1002/acn3.623

Rocha, M.S.L (1975). Peso ósseo do brasileiro de ambos os sexos de 17 a 25 años. *Arquivos de Anatomía e Antropología*, *1*, 445-451.

Rodgers, J. T., Lerin, C., Haas, W., Gygi, S. P., Spiegelman, B. M., & Puigserver, P. (2005). Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1alpha and SIRT1. *Nature*, *434*(7029), 113-118. https://doi.org/10.1038/nature03354

Rodríguez-Bonilla, P., López-Nicolás, J. M., Méndez-Cazorla, L., & García-Carmona, F. (2011). Development of a reversed phase high performance liquid chromatography method based on the use of cyclodextrins as mobile phase additives to determine pterostilbene in blueberries. *Journal of Chromatography, 879*(15-16), 1091-1097. https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2011.03.025

Rodríguez-Morató, J., Boronat, A., Kotronoulas, A., Pujadas, M., Pastor, A., Olesti, E., Pérez-Mañá, C., Khymenets, O., Fitó, M., Farré, M., & de la Torre, R. (2016). Metabolic disposition and biological significance of simple phenols of dietary origin: Hydroxytyrosol and tyrosol. *Drug Metabolism Reviews*, *48*(2), 218-236. https://doi.org/10.1080/03602532.2016.1179754

Rojas, F., Gonzalez, D., Cortes, N., Ampuero, E., Hernández, D. E., Fritz, E., Abarzua, S., Martinez, A., Elorza, A. A., Alvarez, A., Court, F., & Van Zundert, B. (2015). Reactive oxygen species trigger motoneuron death in non-cell-autonomous models of ALS through activation of c-Abl signaling. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *9*, 203. https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00203

Romagnolo, D. F., & Selmin, O. I. (2017). Mediterranean Diet and Prevention of Chronic Diseases. *Nutrition Today*, *52*(5), 208-222. https://doi.org/10.1097/NT.0000000000000228

Román, G. C., Jackson, R. E., Gadhia, R., Román, A. N., & Reis, J. (2019). Mediterranean diet: The role of long-chain ω-3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease. *Revue Neurologique*, *175*(10), 724-741. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.08.005

Romero-Corral, A., Somers, V. K., Sierra-Johnson, J., Thomas, R. J., Collazo-Clavell, M. L., Korinek, J., Allison, T. G., Batsis, J. A., Sert-Kuniyoshi, F. H., & López-Jimenez, F. (2008). Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *International Journal of Obesity, 32*(6), 959-966. https://doi.org/10.1038/ijo.2008.11

Ronnett, G. V., Ramamurthy, S., Kleman, A. M., Landree, L. E., & Aja, S. (2009). AMPK in the brain: Its roles in energy balance and neuroprotection. *Journal of Neurochemistry*, *109*(1), 17-23. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.05916.x

Rooney, J., Burke, T., Vajda, A., Heverin, M., & Hardiman, O. (2017). What does the ALSFRS-R really measure? A longitudinal and survival analysis of functional dimension subscores in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *88*(5), 381-385. https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314661

Rooney, J., Byrne, S., Heverin, M., Tobin, K., Dick, A., Donaghy, C., & Hardiman, O. (2015). A multidisciplinary clinic approach improves survival in ALS: A comparative study of ALS in Ireland and Northern Ireland. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *86*(5), 496-501. https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309601

Roos, E., Mariosa, D., Ingre, C., Lundholm, C., Wirdefeldt, K., Roos, P. M., & Fang, F. (2016). Depression in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, *86*(24), 2271-2277. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002671

Roos, P. M. (2014). Osteoporosis in neurodegeneration. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 28*(4), 418-421. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.08.010

Rosa Silva, J. P., Santiago Júnior, J. B., Dos Santos, E. L., de Carvalho, F. O., de França Costa, I. M. P., & Mendonça, D. M. F. (2020). Quality of life and functional independence in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *111*, 1-11. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.12.032

Rosen, D. R., Siddique, T., Patterson, D., Figlewicz, D. A., Sapp, P., Hentati, A., Donaldson, D., Goto, J., O'Regan, J. P., & Deng, H. X. (1993). Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, *362*(6415), 59-62. https://doi.org/10.1038/362059a0

Ross, A. C., Chen, Q., & Ma, Y. (2011). Vitamin A and retinoic acid in the regulation of B-cell development and antibody production. *Vitamins and Hormones*, *86*, 103-126. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386960-9.00005-8

Ross, R., Neeland, I. J., Yamashita, S., Shai, I., Seidell, J., Magni, P., Santos, R. D., Arsenault, B., Cuevas, A., Hu, F. B., Griffin, B. A., Zambon, A., Barter, P., Fruchart, J.-C., Eckel, R. H., Matsuzawa, Y., & Després, J. P. (2020). Waist circumference as a vital sign in clinical practice: A Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, *16*(3), 177-189. https://doi.org/10.1038/s41574-019-0310-7

Rossi, D., Volanti, P., Brambilla, L., Colletti, T., Spataro, R., La Bella, V. (2018). CSF neurofilament proteins as diagnostic and prognostic biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis. Journal of Neurology, *265*(3):510-521. https://doi.org/10.1007/s00415-017-8730-6

Rothstein, J. D. (2009). Current hypotheses for the underlying biology of amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology*, *65*(1), S3-9. https://doi.org/10.1002/ana.21543

Roubeau, V., Blasco, H., Maillot, F., Corcia, P., & Praline, J. (2015). Nutritional assessment of amyotrophic lateral sclerosis in routine practice: Value of weighing and bioelectrical impedance analysis. *Muscle & Nerve*, *51*(4), 479-484. https://doi.org/10.1002/mus.24419

Rowin, J., Xia, Y., Jung, B., & Sun, J. (2017). Gut inflammation and dysbiosis in human motor neuron disease. *Physiological Reports*, *5*(18), e13443. https://doi.org/10.14814/phy2.13443

Rowland, L. P. (2010). Progressive muscular atrophy and other lower motor neuron syndromes of adults. *Muscle & Nerve*, *41*(2), 161-165. https://doi.org/10.1002/mus.21565

Roy Sarkar, S., & Banerjee, S. (2019). Gut microbiota in neurodegenerative disorders. *Journal of Neuroimmunology*, *328*, 98-104. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.01.004

Rueda, C. B., Llorente-Folch, I., Traba, J., Amigo, I., Gonzalez-Sanchez, P., Contreras, L., Juaristi, I., Martinez-Valero, P., Pardo, B., Del Arco, A., & Satrustegui, J. (2016). Glutamate excitotoxicity and Ca2+-regulation of respiration: Role of the Ca2+ activated mitochondrial transporters (CaMCs). *Biochimica Et Biophysica Acta*, *1857*(8), 1158-1166. https://doi.org/10.1016/j.bbabio.2016.04.003

Ruoppolo, G., Schettino, I., Frasca, V., Giacomelli, E., Prosperini, L., Cambieri, C., Roma, R., Greco, A., Mancini, P., De Vincentiis, M., Silani, V., & Inghilleri, M. (2013). Dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: Prevalence and clinical findings. *Acta Neurologica Scandinavica*, *128*(6), 397-401. https://doi.org/10.1111/ane.12136

Ruppin, D. C., & Middleton, W. R. (1980). Clinical use of medium chain triglycerides. *Drugs*, *20*(3), 216-224. https://doi.org/10.2165/00003495-198020030-00005

Rusina, R., Vandenberghe, R., & Bruffaerts, R. (2021). Cognitive and behavioral manifestations in ALS: Beyond motor system involvement. *Diagnostics*, 11,624. https://doi.org/ 10.3390/diagnostics11040624

Ryu, D., Zhang, H., Ropelle, E. R., Sorrentino, V., Mázala, D. A. G., Mouchiroud, L., Marshall, P. L., Campbell, M. D., Ali, A. S., Knowels, G. M., Bellemin, S., Iyer, S. R., Wang, X., Gariani, K., Sauve, A. A., Cantó, C., Conley, K. E., Walter, L., Lovering, R. M., … Auwerx, J. (2016). NAD+ repletion improves muscle function in muscular dystrophy and counters global PARylation. *Science Translational Medicine*, *8*(361), 361ra139. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf5504

Rzheshevsky, A. V. (2014). Decrease in ATP biosynthesis and dysfunction of biological membranes. Two possible key mechanisms of phenoptosis. *Biochemistry. Biokhimiia*, *79*(10), 1056-1068. https://doi.org/10.1134/S0006297914100071

Sabatelli, M., Madia, F., Conte, A., Luigetti, M., Zollino, M., Mancuso, I., Lo Monaco, M., Lippi, G., & Tonali, P. (2008). Natural history of young-adult amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, *71*(12), 876-881. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000312378.94737.45

Saccon, R. A., Bunton-Stasyshyn, R. K. A., Fisher, E. M. C., & Fratta, P. (2013). Is SOD1 loss of function involved in amyotrophic lateral sclerosis?. *Brain: A Journal of Neurology*, *136*(Pt 8), 2342-2358. https://doi.org/10.1093/brain/awt097

Sacks, F. M., & Jensen, M. K. (2018). From High-Density Lipoprotein Cholesterol to Measurements of Function: Prospects for the Development of Tests for High-Density Lipoprotein Functionality in Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *38*(3), 487-499. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.307025

Salameh, J. S., Brown, R. H., & Berry, J. D. (2015). Amyotrophic Lateral Sclerosis: Review. *Seminars in Neurology*, *35*(4), 469-476. https://doi.org/10.1055/s-0035-1558984

Salas-Salvadó, J., Rubio, M. A., Barbany, M., Moreno, B., y Grupo Colaborativo de la SEEDO. (2007). SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. *Medicina Clínica*, *128*(5), 184-196; https://doi.org/10.1016/s0025-7753(07)72531-9

Salim, S. (2017). Oxidative Stress and the Central Nervous System. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *360*(1), 201-205. https://doi.org/10.1124/jpet.116.237503

Salvatori, I., Valle, C., Ferri, A., & Carrì, M. T. (2017). SIRT3 and mitochondrial metabolism in neurodegenerative diseases. *Neurochemistry International*, *109*, 184-192. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.04.012

Salvioni, C. C. D. S., Stanich, P., Oliveira, A. S. B., & Orsini, M. (2015). Anthropometry of Arm: Nutritional Risk Indicator in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurology International*, *7*(3), 5952. https://doi.org/10.4081/ni.2015.5952

Salvioni, C. C. dos S., Stanich, P., Almeida, C. S., & Oliveira, A. S. B. (2014). Nutritional care in motor neurone disease/ amyotrophic lateral sclerosis. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, *72*(2), 157-163. https://doi.org/10.1590/0004-282X20130185

Sánchez-López, C. R., Perestelo-Pérez, L., Ramos-Pérez, C., López-Bastida, J., & Serrano-Aguilar, P. (2014). Health-related quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurologia*, *29*(1), 27-35. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2013.02.008

Sancho, J., Servera, E., Díaz, J., & Marín, J. (2007). Predictors of ineffective cough during a chest infection in patients with stable amyotrophic lateral sclerosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *175*(12), 1266-1271. https://doi.org/10.1164/rccm.200612-1841OC

Sander, M., Oxlund, B., Jespersen, A., Krasnik, A., Mortensen, E. L., Westendorp, R. G. J., & Rasmussen, L. J. (2015). The challenges of human population ageing. *Age and Ageing*, *44*(2), 185-187. https://doi.org/10.1093/ageing/afu189

Sankararaman, S., & Sferra, T. J. (2018). Are We Going Nuts on Coconut Oil? *Current Nutrition Reports*, *7*(3), 107-115. https://doi.org/10.1007/s13668-018-0230-5

Santaniello, B. (2018). ALS managed care considerations. *The American Journal of Managed Care*, *24*(15), 336-341.

Santos, H. O., Howell, S., Earnest, C. P., & Teixeira, F. J. (2019). Coconut oil intake and its effects on the cardiometabolic profile. A structured literature review. *Progress in Cardiovascular Diseases*, *62*(5), 436-443. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.11.001

Santos-Marcos, J. A., Perez-Jimenez, F., & Camargo, A. (2019). The role of diet and intestinal microbiota in the development of metabolic syndrome. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *70*, 1-27. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.03.017

Saraff, V., & Shaw, N. (2016). Sunshine and vitamin D. *Archives of Disease in Childhood*, *101*(2), 190-192. https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307214

Sarasija, S., & Norman, K. R. (2018). Role of Presenilin in Mitochondrial Oxidative Stress and Neurodegeneration in Caenorhabditis elegans. *Antioxidants*, *7*(9), 111. https://doi.org/10.3390/antiox7090111

Sasaki, Y., Araki, T., & Milbrandt, J. (2006). Stimulation of nicotinamide adenine dinucleotide biosynthetic pathways delays axonal degeneration after axotomy. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *26*(33), 8484-8491. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2320-06.2006

Sawada, H. (2017). Clinical efficacy of Edaravone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *18*(7), 735-738. https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1319937

Scagnelli, C. N., Howard, D. B., Bromberg, M. B., Kasarskis, E. J., Matthews, D. E., Mitsumoto, H. M., Simmons, Z., Tandan, R., & ALS Nutrition-NIPPV Study Group. (2018). Hydration measured by doubly labeled water in ALS and its effects on survival. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *19*(3-4), 220-231. https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1413117

Scaricamazza, S., Salvatori, I., Ferri, A., & Valle, C. (2021). Skeletal Muscle in ALS: An Unappreciated Therapeutic Opportunity?. *Cells*, *10*(3), 525. https://doi.org/10.3390/cells10030525

Scarmeas, N., Shih, T., Stern, Y., Ottman, R., & Rowland, L. P. (2002). Premorbid weight, body mass, and varsity athletics in ALS. *Neurology*, *59*(5), 773-775. https://doi.org/10.1212/wnl.59.5.773

Schell, W. E., Mar, V. S., & Da Silva, C. P. (2019). Correlation of falls in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis with objective measures of balance, strength, and spasticity. *NeuroRehabilitation*, *44*(1), 85-93. https://doi.org/10.3233/NRE-182531

Schepelmann, K., Winter, Y., Spottke, A. E., Claus, D., Grothe, C., Schröder, R., Heuss, D., Vielhaber, S., Mylius, V., Kiefer, R., Schrank, B., Oertel, W. H., & Dodel, R. (2010). Socioeconomic burden of amyotrophic lateral sclerosis, myasthenia gravis and facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Journal of Neurology*, *257*(1), 15-23. https://doi.org/10.1007/s00415-009-5256-6

Schetters, S. T. T., Gomez-Nicola, D., Garcia-Vallejo, J. J., & Van Kooyk, Y. (2017). Neuroinflammation: Microglia and T Cells Get Ready to Tango. *Frontiers in Immunology*, *8*, 1905. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01905

Schieber, M., & Chandel, N. S. (2014). ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Current Biology, 24*(10), R453-462. https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.03.034

Schmidt, M. S., & Brenner, C. (2019). Absence of evidence that Slc12a8 encodes a nicotinamide mononucleotide transporter. *Nature Metabolism*, *1*(7), 660-661. https://doi.org/10.1038/s42255-019-0085-0

Schönfeld, P., & Wojtczak, L. (2016). Short- and medium-chain fatty acids in energy metabolism: The cellular perspective. *Journal of Lipid Research*, *57*(6), 943-954. https://doi.org/10.1194/jlr.R067629

Schousboe, A. (2019). Metabolic signaling in the brain and the role of astrocytes in control of glutamate and GABA neurotransmission. *Neuroscience Letters*, *689*, 11-13. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.01.038

Schrooten, M., Smetcoren, C., Robberecht, W., & Van Damme, P. (2011). Benefit of the Awaji diagnostic algorithm for amyotrophic lateral sclerosis: A prospective study. *Annals of Neurology*, *70*(1), 79-83. https://doi.org/10.1002/ana.22380

Schwartz, H., Ollilainen, V., Pirronen, V., & Lampi, A.M. (2008). Tocopherol, tocotrienol and plant sterol contents of vegetable oils and industrial fats. *Journal of Food Composition and Analysis,* 21(2):152– 61(2008).

Sechi, G., Sechi, E., Fois, C., & Kumar, N. (2016). Advances in clinical determinants and neurological manifestations of B vitamin deficiency in adults. *Nutrition Reviews*, *74*(5), 281-300. https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv107

Sedaghat, F., Jessri, M., Behrooz, M., Mirghotbi, M., & Rashidkhani, B. (2016). Mediterranean diet adherence and risk of multiple sclerosis: A case-control study. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, *25*(2), 377-384. https://doi.org/10.6133/apjcn.2016.25.2.12

Sedel, F., Papeix, C., Bellanger, A., Touitou, V., Lebrun-Frenay, C., Galanaud, D., Gout, O., Lyon-Caen, O., & Tourbah, A. (2015). High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: A pilot study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *4*(2), 159-169. https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.01.005

Seelen, M., van Doormaal, P. T. C., Visser, A. E., Huisman, M. H. B., Roozekrans, M. H. J., de Jong, S. W., Van der Kooi, A. J., de Visser, M., Voermans, N. C., Veldink, J. H., & Van den Berg, L. H. (2014). Prior medical conditions and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*, *261*(10), 1949-1956. https://doi.org/10.1007/s00415-014-7445-1

Selvaraji, S., Poh, L., Natarajan, V., Mallilankaraman, K., & Arumugam, T. V. (2019). Negative Conditioning of Mitochondrial Dysfunction in Age-related Neurodegenerative Diseases. *Conditioning Medicine*, *2*(1), 30-39.

Seo, D.-Y., Heo, J. W., Ko, J. R., & Kwak, H. B. (2019). Exercise and Neuroinflammation in Health and Disease. *International Neurourology Journal*, *23*(2), S82-92. https://doi.org/10.5213/inj.1938214.107

Seo, E. J., Fischer, N., & Efferth, T. (2018). Phytochemicals as inhibitors of NF-κB for treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacological Research*, *129*, 262-273. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.11.030

Serra, A., Rubió, L., Borràs, X., Macià, A., Romero, M. P., & Motilva, M. J. (2012). Distribution of olive oil phenolic compounds in rat tissues after administration of a phenolic extract from olive cake. *Molecular Nutrition y Food Research*, *56*(3), 486-496. https://doi.org/10.1002/mnfr.201100436

Sferrazza-Papa, G. F., Pellegrino, G. M., Shaikh, H., Lax, A., Lorini, L., & Corbo, M. (2018). Respiratory muscle testing in amyotrophic lateral sclerosis: A practical approach. *Minerva Medica*, *109*(1), 11-19. https://doi.org/10.23736/S0026-4806.18.05920-7

Sheean, R. K., McKay, F. C., Cretney, E., Bye, C. R., Perera, N. D., Tomas, D., Weston, R. A., Scheller, K. J., Djouma, E., Menon, P., Schibeci, S. D., Marmash, N., Yerbury, J. J., Nutt, S. L., Booth, D. R., Stewart, G. J., Kiernan, M. C., Vucic, S., & Turner, B. J. (2018). Association of Regulatory T-Cell Expansion With Progression of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Study of Humans and a Transgenic Mouse Model. *JAMA Neurology*, *75*(6), 681-689. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0035

Shefner, J.M., Al-Chalabi, A., Baker, M.R., Cui, L.Y., de Carvalho, M., Eisen, A., Grosskreutz, J., Hardiman, O., Henderson, R., Matamala, J.M., Mitsumoto, H., Paulus, W., Simon, N., Swash, M., Talbot, K., Turner, M.R., Ugawa, Y., van den Berg, L.H., Verdugo, R., … Kiernan, M.C. (2020). A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clinical Neurophysiology,* 131(8):1975-1978. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.04005

Shehata, A. M., Ahmed-Farid, O. A., Rizk, H. A., Saber, S. M., Lashin, F. M., & Re, L. (2020). Neurochemical, neurobehavioral and histochemical effects of therapeutic dose of l-dopa on striatal neurons in rats: Protective effect of virgin coconut oil. *Biomedicine y Pharmacotherapy, 130*, 110473. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110473

Shen, L., & Ji, H. F. (2015a). Associations between Vitamin D Status, Supplementation, Outdoor Work and Risk of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis Assessment. *Nutrients*, *7*(6), 4817-4827. https://doi.org/10.3390/nu7064817

Shen, L., & Ji, H. F. (2015b). Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: Evidence from meta-analysis. *Nutrition Journal*, *14*, 76. https://doi.org/10.1186/s12937-015-0063-7

Shen, Y., Aoyagi-Scharber, M., & Wang, B. (2015). Trapping Poly(ADP-Ribose) Polymerase. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *353*(3), 446-457. https://doi.org/10.1124/jpet.114.222448

Shi, J., Quin, X., Chang, X., Wang, H., Guo, J., & Zhang, W. (2022). Neurofilament markers in serum and cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine, 26*(2):583-587. https://doi.org/10.1111/jcmm.17100

Shimizu, T., Nagaoka, U., Nakayama, Y., Kawata, A., Kugimoto, C., Kuroiwa, Y., Kawai, M., Shimohata, T., Nishizawa, M., Mihara, B., Arahata, H., Fujii, N., Namba, R., Ito, H., Imai, T., Nobukuni, K., Kondo, K., Ogino, M., Nakajima, T., & Komori, T. (2012). Reduction rate of body mass index predicts prognosis for survival in amyotrophic lateral sclerosis: A multicenter study in Japan. *Amyotrophic Lateral Sclerosis, 13*(4), 363-366. https://doi.org/10.3109/17482968.2012.678366

Shimizu, T., Nakayama, Y., Matsuda, C., Haraguchi, M., Bokuda, K., Ishikawa-Takata, K., Kawata, A., & Isozaki, E. (2019). Prognostic significance of body weight variation after diagnosis in ALS: A single-centre prospective cohort study. *Journal of Neurology*, *266*(6), 1412-1420. https://doi.org/10.1007/s00415-019-09276-2

Shin, J. A., Lee, H., Lim, Y. K., Koh, Y., Choi, J. H., & Park, E. M. (2010). Therapeutic effects of resveratrol during acute periods following experimental ischemic stroke. *Journal of Neuroimmunology*, *227*(1-2), 93-100. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.06.017

Shipe, C., & Zivković, S. A. (2004). Electrodiagnostic evaluation of motor neuron disorders. *American Journal of Electroneurodiagnostic Technology*, *44*(1), 30-36.

Shoesmith, C. L., Findlater, K., Rowe, A., & Strong, M. J. (2007). Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *78*(6), 629-631. https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.103564

Silva, I. S., Pedrosa, R., Azevedo, I. G., Forbes, A.-M., Fregonezi, G. A., Dourado Junior, M. E., Lima, S. R., & Ferreira, G. M. (2019). Respiratory muscle training in children and adults with neuromuscular disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *9*, CD011711. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011711.pub2

Silva, P., Sureda, A., Tur, J. A., Andreoletti, P., Cherkaoui-Malki, M., & Latruffe, N. (2019). How efficient is resveratrol as an antioxidant of the Mediterranean diet, towards alterations during the aging process?. *Free Radical Research*, *53*(sup1), 1101-1112. https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1614176

Simic, P., Vela Parada, X. F., Parikh, S. M., Dellinger, R., Guarente, L. P., & Rhee, E. P. (2020). Nicotinamide riboside with pterostilbene (NRPT) increases NAD+ in patients with acute kidney injury (AKI): A randomized, double-blind, placebo-controlled, stepwise safety study of escalating doses of NRPT in patients with AKI. *BMC Nephrology*, *21*, 342. https://doi.org/10.1186/s12882-020-02006-1

Simmons, Z. (2015). Patient-Perceived Outcomes and Quality of Life in ALS. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, *12*(2), 394-402. https://doi.org/10.1007/s13311-014-0322-x

Simopoulos, A. P., & Dinicolantonio, J. J. (2017). Mediterranean diet: ω-6 and ω-3 fatty acids and diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *106*(3), 953-954. https://doi.org/10.3945/ajcn.117.158493

Simpkins, J. W., & Dykens, J. A. (2008). Mitochondrial mechanisms of estrogen neuroprotection. *Brain Research Reviews*, *57*(2), 421-430. https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.04.007

Singer, M. A., Kojan, S., Barohn, R. J., Herbelin, L., Nations, S. P., Trivedi, J. R., Jackson, C. E., Burns, D. K., Boyer, P. J., & Wolfe, G. I. (2005). Primary lateral sclerosis: Clinical and laboratory features in 25 patients. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*, *7*(1), 1-9. https://doi.org/10.1097/01.cnd.0000176974.61136.45

Singh, A., Kukreti, R., Saso, L., & Kukreti, S. (2019). Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules*, *24*(8), 1583. https://doi.org/10.3390/molecules24081583

Singh, S. P., Schragenheim, J., Cao, J., Falck, J. R., Abraham, N. G., & Bellner, L. (2016). PGC-1 alpha regulates HO-1 expression, mitochondrial dynamics and biogenesis: Role of epoxyeicosatrienoic acid. *Prostaglandins y Other Lipid Mediators*, *125*, 8-18. https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2016.07.004

Skrzat, J. M., Carp, S. J., Dai, T., Lauer, R., Hiremath, S. V., Gaeckle, N., & Tucker, C. A. (2020). Use of Surface Electromyography to Measure Muscle Fatigue in Patients in an Acute Care Hospital. *Physical Therapy*, *100*(6), 897-906. https://doi.org/10.1093/ptj/pzaa035

Slavin, J. L., & Lloyd, B. (2012). Health benefits of fruits and vegetables. *Advances in Nutrition, 3*(4), 506-516. https://doi.org/10.3945/an.112.002154

Smith, A. P., & Lee, N. M. (2007). Role of zinc in ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, *8*(3), 131-143. https://doi.org/10.1080/17482960701249241

Smith, B. N., Newhouse, S., Shatunov, A., Vance, C., Topp, S., Johnson, L., Miller, J., Lee, Y., Troakes, C., Scott, K. M., Jones, A., Gray, I., Wright, J., Hortobágyi, T., Al-Sarraj, S., Rogelj, B., Powell, J., Lupton, M., Lovestone, S., … Shaw, C. E. (2013). The C9orf72 expansion mutation is a common cause of ALS+/-FTD in Europe and has a single founder. *European Journal of Human Genetics, 21*(1), 102-108. https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.98

Smith, E. F., Shaw, P. J., & De Vos, K. J. (2019). The role of mitochondria in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroscience Letters*, *710*, 132933. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.06.052

Snijder, M. B., Dekker, J. M., Visser, M., Bouter, L. M., Stehouwer, C. D. A., Kostense, P. J., Yudkin, J. S., Heine, R. J., Nijpels, G., & Seidell, J. C. (2003). Associations of hip and thigh circumferences independent of waist circumference with the incidence of type 2 diabetes: The Hoorn Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *77*(5), 1192-1197. https://doi.org/10.1093/ajcn/77.5.1192

Sofi, F., Cesari, F., Abbate, R., Gensini, G. F., & Casini, A. (2008). Adherence to Mediterranean diet and health status: Meta-analysis. *BMJ, 337*, a1344. https://doi.org/10.1136/bmj.a1344

Sohn, J. W., Elmquist, J. K., & Williams, K. W. (2013). Neuronal circuits that regulate feeding behavior and metabolism. *Trends in Neurosciences*, *36*(9), 504-512. https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.05.003

Song, W., Song, Y., Kincaid, B., Bossy, B., & Bossy-Wetzel, E. (2013a). Mutant SOD1G93A triggers mitochondrial fragmentation in spinal cord motor neurons: Neuroprotection by SIRT3 and PGC-1α. *Neurobiology of Disease*, *51*, 72-81. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.07.004

Song, X., Jousilahti, P., Stehouwer, C. D. A., Söderberg, S., Onat, A., Laatikainen, T., Yudkin, J. S., Dankner, R., Morris, R., Tuomilehto, J., & Qiao, Q. (2013b). Comparison of various surrogate obesity indicators as predictors of cardiovascular mortality in four European populations. *European Journal of Clinical Nutrition*, *67*(12), 1298-1302. https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.203

Song, Z., Han, S., Pan, X., Gong, Y., & Wang, M. (2015). Pterostilbene mediates neuroprotection against oxidative toxicity via oestrogen receptor α signalling pathways. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *67*(5), 720-730. https://doi.org/10.1111/jphp.12360

Sorarù, G., Ermani, M., Logroscino, G., Palmieri, A., D' Ascenzo, C., Orsetti, V., Volpe, M., Cima, V., Zara, G., Pegoraro, E., & Angelini, C. (2010). Natural history of upper motor neuron-dominant ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis,* *11*(5), 424-429. https://doi.org/10.3109/17482960903300867

Soriani, M. H., & Desnuelle, C. (2017). Care management in amyotrophic lateral sclerosis. *Revue Neurologique*, *173*(5), 288-299. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.03.031

Sousa, C., Biber, K., & Michelucci, A. (2017). Cellular and Molecular Characterization of Microglia: A Unique Immune Cell Population. *Frontiers in Immunology*, *8*, 198. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00198

Srour, B., Fezeu, L. K., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Debras, C., Druesne-Pecollo, N., Chazelas, E., Deschasaux, M., Hercberg, S., Galan, P., Monteiro, C. A., Julia, C., & Touvier, M. (2020). Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Type 2 Diabetes Among Participants of the NutriNet-Santé Prospective Cohort. *JAMA Internal Medicine*, *180*(2), 283-291. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.5942

Staiculescu, M. C., Foote, C., Meininger, G. A., & Martinez-Lemus, L. A. (2014). The role of reactive oxygen species in microvascular remodeling. *International Journal of Molecular Sciences*, *15*(12), 23792-23835. https://doi.org/10.3390/ijms151223792

Stanga, S., Caretto, A., Boido, M., & Vercelli, A. (2020). Mitochondrial Dysfunctions: A Red Thread across Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(10), E3719. https://doi.org/10.3390/ijms21103719

Stefani, M., & Rigacci, S. (2013). Protein folding and aggregation into amyloid: The interference by natural phenolic compounds. *International Journal of Molecular Sciences*, *14*(6), 12411-12457. https://doi.org/10.3390/ijms140612411

Stewart, H. G., Andersen, P. M., Eisen, A., & Weber, M. (2006). Corticomotoneuronal dysfunction in ALS patients with different SOD1 mutations. *Clinical Neurophysiology, 117*(8), 1850-1861. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.04.004

Stewart, A., & Marfell-Jones, M. (2011). *International standards for anthropometric assessment.* Lower Hutt: International Society for the Advancement of Kinanthropometry.

Stewart, H., Rutherford, N. J., Briemberg, H., Krieger, C., Cashman, N., Fabros, M., Baker, M., Fok, A., DeJesus-Hernandez, M., Eisen, A., Rademakers, R., & Mackenzie, I. R. A. (2012). Clinical and pathological features of amyotrophic lateral sclerosis caused by mutation in the C9orf72 gene on chromosome 9p. *Acta Neuropathologica*, *123*(3), 409-417. https://doi.org/10.1007/s00401-011-0937-5

Steyn, F. J., Ioannides, Z. A., van Eijk, R. P. A., Heggie, S., Thorpe, K. A., Ceslis, A., Heshmat, S., Henders, A. K., Wray, N. R., van den Berg, L. H., Henderson, R. D., McCombe, P. A., & Ngo, S. T. (2018). Hypermetabolism in ALS is associated with greater functional decline and shorter survival. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *89*(10), 1016-1023. https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317887

Stifani, N. (2014). Motor neurons and the generation of spinal motor neuron diversity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *8*, 293. https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00293

St-Onge, M. P., Ross, R., Parsons, W. D., & Jones, P. J. H. (2003). Medium-chain triglycerides increase energy expenditure and decrease adiposity in overweight men. *Obesity Research*, *11*(3), 395-402. https://doi.org/10.1038/oby.2003.53

Strong, M. J., Abrahams, S., Goldstein, L. H., Woolley, S., Mclaughlin, P., Snowden, J., Mioshi, E., Roberts-South, A., Benatar, M., HortobáGyi, T., Rosenfeld, J., Silani, V., Ince, P. G., & Turner, M. R. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *18*(3-4), 153-174. https://doi.org/10.1080/21678421.2016.1267768

Strong, M., & Rosenfeld, J. (2003). Amyotrophic lateral sclerosis: A review of current concepts. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders, 4*(3), 136-143. https://doi.org/10.1080/14660820310011250

Studzinski, C. M., MacKay, W. A., Beckett, T. L., Henderson, S. T., Murphy, M. P., Sullivan, P. G., & Burnham, W. M. (2008). Induction of ketosis may improve mitochondrial function and decrease steady-state amyloid-beta precursor protein (APP) levels in the aged dog. *Brain Research*, *1226*, 209-217. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.06.005

Sturtz, L. A., Diekert, K., Jensen, L. T., Lill, R., & Culotta, V. C. (2001). A fraction of yeast Cu,Zn-superoxide dismutase and its metallochaperone, CCS, localize to the intermembrane space of mitochondria. A physiological role for SOD1 in guarding against mitochondrial oxidative damage. *The Journal of Biological Chemistry*, *276*(41), 38084-38089. https://doi.org/10.1074/jbc.M105296200

Su, X. W., Clardy, S. L., Stephens, H. E., Simmons, Z., & Connor, J. R. (2015). Serum ferritin is elevated in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *16*(1-2), 102-107. https://doi.org/10.3109/21678421.2014.984723

Sumithran, P., Prendergast, L. A., Delbridge, E., Purcell, K., Shulkes, A., Kriketos, A., & Proietto, J. (2013). Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss. *European Journal of Clinical Nutrition*, *67*(7), 759-764. https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.90

Sun, M., Wu, X., Yu, Y., Wang, L., Xie, D., Zhang, Z., Chen, L., Lu, A., Zhang, G., & Li, F. (2020). Disorders of Calcium and Phosphorus Metabolism and the Proteomics/Metabolomics-Based Research. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *8*, 576110. https://doi.org/10.3389/fcell.2020.576110

Sun, M. F., & Shen, Y. Q. (2018). Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's Disease. *Ageing Research Reviews*, *45*, 53-61. https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.04.004

Sünram-Lea, S. I., & Owen, L. (2017). The impact of diet-based glycaemic response and glucose regulation on cognition: Evidence across the lifespan. *The Proceedings of the Nutrition Society*, *76*(4), 466-477. https://doi.org/10.1017/S0029665117000829

Suzuki, M., Yoshioka, M., Hashimoto, M., Murakami, M., Kawasaki, K., Noya, M., Takahashi, D., & Urashima, M. (2012). 25-hydroxyvitamin D, vitamin D receptor gene polymorphisms, and severity of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *27*(2), 264-271. https://doi.org/10.1002/mds.24016

Swerdlow, R. H., Parks, J. K., Cassarino, D. S., Trimmer, P. A., Miller, S. W., Maguire, D. J., Sheehan, J. P., Maguire, R. S., Pattee, G., Juel, V. C., Phillips, L. H., Tuttle, J. B., Bennett, J. P., Davis, R. E., & Parker, W. D. (1998). Mitochondria in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Experimental Neurology*, *153*(1), 135-142. https://doi.org/10.1006/exnr.1998.6866

Swinnen, B., & Robberecht, W. (2014). The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews. Neurology*, *10*(11), 661-670. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.184

Szewczyk, B. (2013). Zinc homeostasis and neurodegenerative disorders. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *5*, 33. https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00033

Szwajgier, D., Borowiec, K., & Pustelniak, K. (2017). The Neuroprotective Effects of Phenolic Acids: Molecular Mechanism of Action. *Nutrients*, *9*(5), E477. https://doi.org/10.3390/nu9050477

Tabor, L., Gaziano, J., Watts, S., Robison, R., & Plowman, E. K. (2016). Defining Swallowing-Related Quality of Life Profiles in Individuals with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Dysphagia*, *31*(3), 376-382. https://doi.org/10.1007/s00455-015-9686-2

Tabrizi, S. (2006). Neurodegenerative diseases neurobiology pathogenesis and therapeutics. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *77*(2), 284. https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.072710

Takao, M. (2012). Neuropathology of superficial hemosiderosis and neuroferritinopathy. *Clinical Neurology*, *52*(11), 959-961. https://doi.org/10.5692/clinicalneurol.52.959

Takeda, E., Yamamoto, H., Nashiki, K., Sato, T., Arai, H., & Taketani, Y. (2004). Inorganic phosphate homeostasis and the role of dietary phosphorus. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *8*(2), 191-200. https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2004.tb00274.x

Talbott, E. O., Malek, A. M., & Lacomis, D. (2016). The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Handbook of Clinical Neurology*, *138*, 225-238. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802973-2.00013-6

Talhaoui, N., Gómez-Caravaca, A. M., León, L., De la Rosa, R., Fernández-Gutiérrez, A., & Segura-Carretero, A. (2016). From Olive Fruits to Olive Oil: Phenolic Compound Transfer in Six Different Olive Cultivars Grown under the Same Agronomical Conditions. *International Journal of Molecular Sciences*, *17*(3), 337. https://doi.org/10.3390/ijms17030337

Tan, B. L., Norhaizan, M. E., Liew, W. P. P., & Sulaiman Rahman, H. (2018). Antioxidant and Oxidative Stress: A Mutual Interplay in Age-Related Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, *9*, 1162. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01162

Tan, S. Y., & Shigaki, D. (2007). Jean-Martin Charcot (1825-1893): Pathologist who shaped modern neurology. *Singapore Medical Journal*, *48*(5), 383-384.

Tang, B. L. (2016). Sirt1 and the Mitochondria. *Molecules and Cells*, *39*(2), 87-95. https://doi.org/10.14348/molcells.2016.2318

Tang, C., Li, S., Zhang, K., Li, J., Han, Y., Zhan, T., Zhao, Q., Guo, X., & Zhang, J. (2020). Selenium deficiency-induced redox imbalance leads to metabolic reprogramming and inflammation in the liver. *Redox Biology*, *36*, 101519. https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101519

Tao, Q. Q., & Wu, Z. Y. (2017). Amyotrophic Lateral Sclerosis: Precise Diagnosis and Individualized Treatment. *Chinese Medical Journal*, *130*(19), 2269-2272. https://doi.org/10.4103/0366-6999.215323

Tapiero, H., Mathé, G., Couvreur, P., & Tew, K. D. (2002). II. Glutamine and glutamate. *Biomedicine y Pharmacotherapy*, *56*(9), 446-457. https://doi.org/10.1016/s0753-3322(02)00285-8

Tarabal, O., Calderó, J., Lladó, J., Oppenheim, R. W., & Esquerda, J. E. (2001). Long-lasting aberrant tubulovesicular membrane inclusions accumulate in developing motoneurons after a sublethal excitotoxic insult: A possible model for neuronal pathology in neurodegenerative disease. *The Journal of Neuroscience, 21*(20), 8072-8081.

Tateno, F., Sakakibara, R., Kawashima, K., Kishi, M., Tsuyusaki, Y., Aiba, Y., & Ogata, T. (2014). Amyotrophic Lateral Sclerosis Presenting Respiratory Failure as the Sole Initial Manifestation. *Case Reports in Neurology*, *6*(2), 213-216. https://doi.org/10.1159/000366191

Tefera, T. W., & Borges, K. (2016). Metabolic Dysfunctions in Amyotrophic Lateral Sclerosis Pathogenesis and Potential Metabolic Treatments. *Frontiers in Neuroscience*, *10*, 611. https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00611

Tefera, T. W., Steyn, F. J., Ngo, S. T., & Borges, K. (2021). CNS glucose metabolism in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A therapeutic target?. *Cell y Bioscience*, *11*(1), 14. https://doi.org/10.1186/s13578-020-00511-2

Tefera, T. W., Tan, K. N., McDonald, T. S., & Borges, K. (2017). Alternative Fuels in Epilepsy and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurochemical Research*, *42*(6), 1610-1620. https://doi.org/10.1007/s11064-016-2106-7

Teismann, I. K., Warnecke, T., Suntrup, S., Steinsträter, O., Kronenberg, L., Ringelstein, E. B., Dengler, R., Petri, S., Pantev, C., & Dziewas, R. (2011). Cortical Processing of Swallowing in ALS Patients with Progressive Dysphagia. A Magnetoencephalographic Study. *PLoS ONE*, *6*(5), e19987. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019987

Teng, M., Zhao, Y. J., Khoo, A. L., Yeo, T. C., Yong, Q. W., & Lim, B. P. (2020). Impact of coconut oil consumption on cardiovascular health: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, *78*(3), 249-259. https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz074

Tennen, R. I., & Chua, K. F. (2011). Chromatin regulation and genome maintenance by mammalian SIRT6. *Trends in Biochemical Sciences*, *36*(1), 39-46. https://doi.org/10.1016/j.tibs.2010.07.009

Testa, D., Lovati, R., Ferrarini, M., Salmoiraghi, F., & Filippini, G. (2004). Survival of 793 patients with amyotrophic lateral sclerosis diagnosed over a 28-year period. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*, *5*(4), 208-212.

Thau, L., Reddy, V., & Singh, P. (2021). *Anatomy, Central Nervous System*. StatPearls Publishing. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542179/

Thibault, O., Gant, J. C., & Landfield, P. W. (2007). Expansion of the calcium hypothesis of brain aging and Alzheimer's disease: Minding the store. *Aging Cell*, *6*(3), 307-317. https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2007.00295.x

Thirupathi, A., & de Souza, C. T. (2017). Multi-regulatory network of ROS: The interconnection of ROS, PGC-1 alpha, and AMPK-SIRT1 during exercise. *Journal of Physiology and Biochemistry*, *73*(4), 487-494. https://doi.org/10.1007/s13105-017-0576-y

Thompson, J. R., & Wu, G. (1991). The effect of ketone bodies on nitrogen metabolism in skeletal muscle. *Comparative Biochemistry and Physiology, 100*(2), 209-216. https://doi.org/10.1016/0305-0491(91)90363-i

Thomsen, M. S., Andersen, M. V., Christoffersen, P. R., Jensen, M. D., Lichota, J., & Moos, T. (2015). Neurodegeneration with inflammation is accompanied by accumulation of iron and ferritin in microglia and neurons. *Neurobiology of Disease*, *81*, 108-118. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.03.013

Thonhoff, J. R., Simpson, E. P., & Appel, S. H. (2018). Neuroinflammatory mechanisms in amyotrophic lateral sclerosis pathogenesis. *Current Opinion in Neurology*, *31*(5), 635-639. https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000599

Tian, H. Y., Qiu, R., Jing, L. P., Chen, Z. Y., Chen, G. D., & Chen, Y. M. (2017). Alternate Mediterranean diet score is positively associated with skeletal muscle mass index in middle-aged adults. *The British Journal of Nutrition*, *117*(8), 1181-1188. https://doi.org/10.1017/S0007114517001118

Tieu, K., Perier, C., Caspersen, C., Teismann, P., Wu, D. C., Yan, S. D., Naini, A., Vila, M., Jackson-Lewis, V., Ramasamy, R., & Przedborski, S. (2003). D-beta-hydroxybutyrate rescues mitochondrial respiration and mitigates features of Parkinson disease. *The Journal of Clinical Investigation*, *112*(6), 892-901. https://doi.org/10.1172/JCI18797

Tilanus, T. B. M., Groothuis, J. T., Ten Broek-Pastoor, J. M. C., Doorduin, J., Van Engelen, B. G. M., Kampelmacher, M. J., & Raaphorst, J. (2018). Respiratory Assessment of ALS Patients: A Nationwide Survey of Current Dutch Practice. *Journal of Neuromuscular Diseases*, *5*(4), 431-438. https://doi.org/10.3233/JND-180302

Tiryaki, E., & Horak, H. A. (2014). ALS and other motor neuron diseases. *Continuum, 20*(5), 1185-1207. https://doi.org/10.1212/01.CON.0000455886.14298.a4

Tofas, T., Draganidis, D., Deli, C. K., Georgakouli, K., Fatouros, I. G., & Jamurtas, A. Z. (2019). Exercise-Induced Regulation of Redox Status in Cardiovascular Diseases: The Role of Exercise Training and Detraining. *Antioxidants*, *9*(1), 13. https://doi.org/10.3390/antiox9010013

Tomasello, G., Mazzola, M., Leone, A., Sinagra, E., Zummo, G., Farina, F., Damiani, P., Cappello, F., Gerges Geagea, A., Jurjus, A., Bou Assi, T., Messina, M., & Carini, F. (2016). Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, 160*(4), 461-466. https://doi.org/10.5507/bp.2016.052

Tomik, B., & Guiloff, R. J. (2010). Dysarthria in amyotrophic lateral sclerosis: A review. *Amyotrophic Lateral Sclerosis, 11*(1-2), 4-15. https://doi.org/10.3109/17482960802379004

Tong, L. (2013). Structure and function of biotin-dependent carboxylases. *Cellular and Molecular Life Sciences, 70*(5), 863-891. https://doi.org/10.1007/s00018-012-1096-0

Tosti, V., Bertozzi, B., & Fontana, L. (2018). Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *The Journals of Gerontology, 73*(3), 318-326. https://doi.org/10.1093/gerona/glx227

Trail, M., Nelson, N. D., Van, J. N., Appel, S. H., & Lai, E. C. (2003). A study comparing patients with amyotrophic lateral sclerosis and their caregivers on measures of quality of life, depression, and their attitudes toward treatment options. *Journal of the Neurological Sciences*, *209*(1-2), 79-85. https://doi.org/10.1016/s0022-510x(03)00003-0

Trammell, S. A. J., Schmidt, M. S., Weidemann, B. J., Redpath, P., Jaksch, F., Dellinger, R. W., Li, Z., Abel, E. D., Migaud, M. E., & Brenner, C. (2016). Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans. *Nature Communications*, *7*, 12948. https://doi.org/10.1038/ncomms12948

Tramonti, F., Bongioanni, P., Di Bernardo, C., Davitti, S., & Rossi, B. (2012). Quality of life of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Psychology, Health y Medicine*, *17*(5), 621-628. https://doi.org/10.1080/13548506.2011.651149

Traul, K. A., Driedger, A., Ingle, D. L., & Nakhasi, D. (2000). Review of the toxicologic properties of medium-chain triglycerides. *Food and Chemical Toxicology*, *38*(1), 79-98. https://doi.org/10.1016/s0278-6915(99)00106-4

Traversi, G., Fiore, M., Leone, S., Basso, E., Di Muzio, E., Polticelli, F., Degrassi, F., & Cozzi, R. (2016). Resveratrol and its methoxy-derivatives as modulators of DNA damage induced by ionising radiation. *Mutagenesis*, *31*(4), 433-441. https://doi.org/10.1093/mutage/gew002

Traynor, B. J., Alexander, M., Corr, B., Frost, E., & Hardiman, O. (2003). Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: A population based study, 1996-2000. *Journal of Neurology, 74*(9), 1258-1261. https://doi.org/10.1136/jnnp.74.9.1258

Traynor, B. J., Codd, M. B., Corr, B., Forde, C., Frost, E., & Hardiman, O. M. (2000). Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study. *Archives of Neurology*, *57*(8), 1171-1176. https://doi.org/10.1001/archneur.57.8.1171

Trichopoulou, A., Martínez-González, M. A., Tong, T. Y., Forouhi, N. G., Khandelwal, S., Prabhakaran, D., Mozaffarian, D., & de Lorgeril, M. (2014). Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: Views from experts around the world. *BMC Medicine*, *12*, 112. https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-112

Trinidad-Rodríguez, I., Fernández Ballart, J., Cucó Pastor, G., Biarnés Jordà, E., y Arija Val, V. (2008). Validación de un cuestionario de frecuencia de consumo alimentario corto: reproducibilidad y validez. *Nutrición Hospitalaria*, *23*(3), 242-252. https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v23n3/original7.pdf

Trojsi, F., Di Nardo, F., Siciliano, M., Caiazzo, G., Femiano, C., Passaniti, C., Ricciardi, D., Russo, A., Bisecco, A., Esposito, S., Monsurrò, M. R., Cirillo, M., Santangelo, G., Esposito, F., & Tedeschi, G. (2021). Frontotemporal degeneration in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): A longitudinal MRI one-year study. *CNS Spectrums*, *26*(3), 258-267. https://doi.org/10.1017/S109285292000005X

Trojsi, F., Monsurrò, M. R., & Tedeschi, G. (2013). Exposure to environmental toxicants and pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis: State of the art and research perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, *14*(8), 15286-15311. https://doi.org/10.3390/ijms140815286

Tsuiji, H., Inoue, I., Takeuchi, M., Furuya, A., Yamakage, Y., Watanabe, S., Koike, M., Hattori, M., & Yamanaka, K. (2017). TDP-43 accelerates age-dependent degeneration of interneurons. *Scientific Reports, 7*(1):14972. https://doi.org/10.1038/s41598-017-14966-w

Turgut, N., Varol SaraÇoglu, G., Kat, S., Balci, K., GÜldiken, B., Birgili, O., & Kabayel, L. (2019). An epidemiologic investigation of amyotrophic lateral sclerosis in Thrace, Turkey, 2006-2010. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, *20*(1-2), 100-106. https://doi.org/10.1080/21678421.2018.1525403

Turner, M. R., Barnwell, J., Al-Chalabi, A., & Eisen, A. (2012). Young-onset amyotrophic lateral sclerosis: Historical and other observations. *Brain: A Journal of Neurology*, *135*(Pt 9), 2883-2891. https://doi.org/10.1093/brain/aws144

Turner, M. R., Barohn, R. J., Corcia, P., Fink, J. K., Harms, M. B., Kiernan, M. C., Ravits, J., Silani, V., Simmons, Z., Statland, J., van den Berg, L. H., Delegates of the 2nd International PLS Conference, & Mitsumoto, H. (2020). Primary lateral sclerosis: Consensus diagnostic criteria. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *91*(4), 373-377. https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322541

Turner, M. R., Bowser, R., Bruijn, L., Dupuis, L., Ludolph, A., McGrath, M., Manfredi, G., Maragakis, N., Miller, R. G., Pullman, S. L., Rutkove, S. B., Shaw, P. J., Shefner, J., & Fischbeck, K. H. (2013). Mechanisms, models and biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, *14 Suppl 1*, 19-32. https://doi.org/10.3109/21678421.2013.778554

Turner, M. R., Hardiman, O., Benatar, M., Brooks, B. R., Chio, A., de Carvalho, M., Ince, P. G., Lin, C., Miller, R. G., Mitsumoto, H., Nicholson, G., Ravits, J., Shaw, P. J., Swash, M., Talbot, K., Traynor, B. J., Van den Berg, L. H., Veldink, J. H., Vucic, S., & Kiernan, M. C. (2013). Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet. Neurology*, *12*(3), 310-322. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70036-X

Turner, M. R., Kiernan, M. C., Leigh, P. N., & Talbot, K. (2009). Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology*, *8*(1), 94-109. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70293-X

Turner, M. R., Scaber, J., Goodfellow, J. A., Lord, M. E., Marsden, R., & Talbot, K. (2010). The diagnostic pathway and prognosis in bulbar-onset amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, *294*(1-2), 81-85. https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.03.028

Turner, M. R., & Talbot, K. (2012). Motor neurone disease is a clinical diagnosis. *Practical Neurology*, *12*(6), 396-397. https://doi.org/10.1136/practneurol-2012-000374

Turner, M. R., Wotton, C., Talbot, K., & Goldacre, M. J. (2012). Cardiovascular fitness as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: Indirect evidence from record linkage study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *83*(4), 395-398. https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301161

Tuttolomondo, A., Simonetta, I., Daidone, M., Mogavero, A., Ortello, A., & Pinto, A. (2019). Metabolic and Vascular Effect of the Mediterranean Diet. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(19), E4716. https://doi.org/10.3390/ijms20194716

Tyszka-Czochara, M., Grzywacz, A., Gdula-Argasińska, J., Librowski, T., Wiliński, B., & Opoka, W. (2014). The role of zinc in the pathogenesis and treatment of central nervous system (CNS) diseases. Implications of zinc homeostasis for proper CNS function. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, *71*(3), 369-377.

Vaisman, N., Lusaus, M., Nefussy, B., Niv, E., Comaneshter, D., Hallack, R., & Drory, V. E. (2009). Do patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) have increased energy needs?. *Journal of the Neurological Sciences*, *279*(1-2), 26-29. https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.12.027

Vajda, A., McLaughlin, R. L., Heverin, M., Thorpe, O., Abrahams, S., Al-Chalabi, A., & Hardiman, O. (2017). Genetic testing in ALS: A survey of current practices. *Neurology*, *88*(10), 991-999. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003686

Valko, K., & Ciesla, L. (2019). Amyotrophic lateral sclerosis. *Progress in Medicinal Chemistry*, *58*, 63-117. https://doi.org/10.1016/bs.pmch.2018.12.001

Valle, C., & Carrì, M. T. (2017). Cysteine Modifications in the Pathogenesis of ALS. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *10*, 5. https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00005

Vallverdú-Queralt, A., Boix, N., Piqué, E., Gómez-Catalan, J., Medina-Remon, A., Sasot, G., Mercader-Martí, M., Llobet, J. M., & Lamuela-Raventos, R. M. (2015). Identification of phenolic compounds in red wine extract samples and zebrafish embryos by HPLC-ESI-LTQ-Orbitrap-MS. *Food Chemistry*, *181*, 146-151. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.02.098

Valori, C. F., Guidotti, G., Brambilla, L., & Rossi, D. (2019). Astrocytes in Motor Neuron Diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *1175*, 227-272. https://doi.org/10.1007/978-981-13-9913-8_10

Van Abel, M., Hoenderop, J. G. J., Van der Kemp, A. W. C. M., Friedlaender, M. M., van Leeuwen, J. P. T. M., & Bindels, R. J. M. (2005). Coordinated control of renal Ca($^{2+}$) transport proteins by parathyroid hormone. *Kidney International*, *68*(4), 1708-1721. https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00587.x

Van Damme, P. (2018). How much of the missing heritability of ALS is hidden in known ALS genes?. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *89*(8), 794. https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318354

Van Damme, P., Robberecht, W., & Van Den Bosch, L. (2017). Modelling amyotrophic lateral sclerosis: Progress and possibilities. *Disease Models y Mechanisms*, *10*(5), 537-549. https://doi.org/10.1242/dmm.029058

Van de Rest, O., Berendsen, A. A., Haveman-Nies, A., & de Groot, L. C. (2015). Dietary patterns, cognitive decline, and dementia: A systematic review. *Advances in Nutrition, 6*(2), 154-168. https://doi.org/10.3945/an.114.007617

Van Deerlin, V. M., Leverenz, J. B., Bekris, L. M., Bird, T. D., Yuan, W., Elman, L. B., Clay, D., Wood, E. M., Chen-Plotkin, A. S., Martinez-Lage, M., Steinbart, E., McCluskey, L., Grossman, M., Neumann, M., Wu, I. L., Yang, W. S., Kalb, R., Galasko, D. R., Montine, T. J., … Yu, C. E. (2008). TARDBP mutations in amyotrophic lateral sclerosis with TDP-43 neuropathology: A genetic and histopathological analysis. *The Lancet. Neurology*, *7*(5), 409-416. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70071-1

Van den Berg, J. P., Kalmijn, S., Lindeman, E., Veldink, J. H., de Visser, M., Van der Graaff, M. M., Wokke, J. H. J., & Van den Berg, L. H. (2005). Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS. *Neurology*, *65*(8), 1264-1267. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000180717.29273.12

Van Den Bos, M. A. J., Geevasinga, N., Higashihara, M., Menon, P., & Vucic, S. (2019). Pathophysiology and Diagnosis of ALS: Insights from Advances in Neurophysiological Techniques. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(11), 2818. https://doi.org/10.3390/ijms20112818

Van den Brink, A. C., Brouwer-Brolsma, E. M., Berendsen, A. A. M., & Van de Rest, O. (2019). The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets Are Associated with Less Cognitive Decline and a Lower Risk of Alzheimer's Disease-A Review. *Advances in Nutrition, 10*(6), 1040-1065. https://doi.org/10.1093/advances/nmz054

Van Es, M. A., Hardiman, O., Chio, A., Al-Chalabi, A., Pasterkamp, R. J., Veldink, J. H., & Van den Berg, L. H. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*, *390*(10107), 2084-2098. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31287-4

Van Giau, V., An, S. S. A., & Hulme, J. P. (2018). Mitochondrial therapeutic interventions in Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *395*, 62-70. https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.09.033

Van Groenestijn, A. C., Schröder, C. D., van Eijk, R. P. A., Veldink, J. H., Kruitwagen-van Reenen, E. T., Groothuis, J. T., Grupstra, H. F., Tepper, M., van Vliet, R. O., Visser-Meily, J. M. A., & Van den Berg, L. H. (2019). Aerobic Exercise Therapy in Ambulatory Patients With ALS: A Randomized Controlled Trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *33*(2), 153-164. https://doi.org/10.1177/1545968319826051

Van Horssen, J., Witte, M. E., Schreibelt, G., & de Vries, H. E. (2011). Radical changes in multiple sclerosis pathogenesis. *Biochimica Et Biophysica Acta*, *1812*(2), 141-150. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2010.06.011

Vance, J. E., Campenot, R. B., & Vance, D. E. (2000). The synthesis and transport of lipids for axonal growth and nerve regeneration. *Biochimica Et Biophysica Acta*, *1486*(1), 84-96. https://doi.org/10.1016/s1388-1981(00)00050-0

Vandoorne, T., De Bock, K., & Van Den Bosch, L. (2018). Energy metabolism in ALS: An underappreciated opportunity?. *Acta Neuropathologica*, *135*(4), 489-509. https://doi.org/10.1007/s00401-018-1835-x

Vaz, F. N. C., Fermino, B. L., Haskel, M. V. L., Wouk, J., de Freitas, G. B. L., Fabbri, R., Montagna, E., Rocha, J. B. T., & Bonini, J. S. (2018). The Relationship Between Copper, Iron, and Selenium Levels and Alzheimer Disease. *Biological Trace Element Research*, *181*(2), 185-191. https://doi.org/10.1007/s12011-017-1042-y

Veech, R. L. (2014). Ketone ester effects on metabolism and transcription. *Journal of Lipid Research*, *55*(10), 2004-2006. https://doi.org/10.1194/jlr.R046292

Veech, R. L., Bradshaw, P. C., Clarke, K., Curtis, W., Pawlosky, R., & King, M. T. (2017). Ketone bodies mimic the life span extending properties of caloric restriction. *IUBMB Life*, *69*(5), 305-314. https://doi.org/10.1002/iub.1627

Veech, R. L., Chance, B., Kashiwaya, Y., Lardy, H. A., & Cahill, G. F. (2001). Ketone bodies, potential therapeutic uses. *IUBMB Life*, *51*(4), 241-247. https://doi.org/10.1080/152165401753311780

Vehviläinen, P., Koistinaho, J., & Gundars, G. (2014). Mechanisms of mutant SOD1 induced mitochondrial toxicity in amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *8*, 126. https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00126

Veiga-Cabo, J., Almazán-Isla, J., Sendra-Gutiérrez, J. M., & de Pedro-Cuesta, J. (1997). Differential features of motor neuron disease mortality in Spain. *International Journal of Epidemiology*, *26*(5), 1024-1032. https://doi.org/10.1093/ije/26.5.1024

Veldink, J. H., Kalmijn, S., Groeneveld, G. J., Wunderink, W., Koster, A., de Vries, J. H. M., van der Luyt, J., Wokke, J. H. J., & Van den Berg, L. H. (2007). Intake of polyunsaturated fatty acids and vitamin E reduces the risk of developing amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *78*(4), 367-371. https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.083378

Venditti, P., Di Stefano, L., & Di Meo, S. (2013). Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species. *Mitochondrion*, *13*(2), 71-82. https://doi.org/10.1016/j.mito.2013.01.008

Verdin, E. (2015). NAD^+ in aging, metabolism, and neurodegeneration. *Science*, *350*(6265), 1208-1213. https://doi.org/10.1126/science.aac4854

Vergara, R. C., Jaramillo-Riveri, S., Luarte, A., Moënne-Loccoz, C., Fuentes, R., Couve, A., & Maldonado, P. E. (2019). The Energy Homeostasis Principle: Neuronal Energy Regulation Drives Local Network Dynamics Generating Behavior. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *13*, 49. https://doi.org/10.3389/fncom.2019.00049

Verkhratsky, A., & Nedergaard, M. (2016). The homeostatic astroglia emerges from evolutionary specialization of neural cells. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, 371*(1700), 20150428. https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0428

Veyrat-Durebex, C., Reynier, P., Procaccio, V., Hergesheimer, R., Corcia, P., Andres, C. R., & Blasco, H. (2018). How Can a Ketogenic Diet Improve Motor Function?. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *11*, 15. https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00015

Via, M. (2012). The malnutrition of obesity: Micronutrient deficiencies that promote diabetes. *ISRN Endocrinology*, *2012*, 103472. https://doi.org/10.5402/2012/103472

Vidali, S., Aminzadeh, S., Lambert, B., Rutherford, T., Sperl, W., Kofler, B., & Feichtinger, R. G. (2015). Mitochondria: The ketogenic diet. A metabolism-based therapy. *The International Journal of Biochemistry y Cell Biology*, *63*, 55-59. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2015.01.022

Vijayakumar, M., Vasudevan, D. M., Sundaram, K. R., Krishnan, S., Vaidyanathan, K., Nandakumar, S., Chandrasekhar, R., & Mathew, N. (2016). A randomized study of coconut oil versus sunflower oil on cardiovascular risk factors in patients with stable coronary heart disease. *Indian Heart Journal*, *68*(4), 498-506. https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.10.384

Vijayvergiya, C., Beal, M. F., Buck, J., & Manfredi, G. (2005). Mutant superoxide dismutase 1 forms aggregates in the brain mitochondrial matrix of amyotrophic lateral sclerosis mice. *The Journal of Neuroscience, 25*(10), 2463-2470. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4385-04.2005

Villagra-Cocco, P., & Villagra-Cocco, A. (1998). Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis on the island of La Palma, Spain. *Revista De Neurologia*, *26*(154), 1077. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9658503/

Vinceti, M., Mandrioli, J., Borella, P., Michalke, B., Tsatsakis, A., & Finkelstein, Y. (2014). Selenium neurotoxicity in humans: Bridging laboratory and epidemiologic studies. *Toxicology Letters*, *230*(2), 295-303. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.11.016

Visioli, F., Poli, A., & Gall, C. (2002). Antioxidant and other biological activities of phenols from olives and olive oil. *Medicinal Research Reviews*, *22*(1), 65-75. https://doi.org/10.1002/med.1028

Visser, J., Van den Berg-Vos, R. M., Franssen, H., van den Berg, L. H., Wokke, J. H., de Jong, J. M. V., Holman, R., de Haan, R. J., & de Visser, M. (2007). Disease course and prognostic factors of progressive muscular atrophy. *Archives of Neurology*, *64*(4), 522-528. https://doi.org/10.1001/archneur.64.4.522

Volek, J. S., Phinney, S. D., Forsythe, C. E., Quann, E. E., Wood, R. J., Puglisi, M. J., Kraemer, W. J., Bibus, D. M., Fernandez, M. L., & Feinman, R. D. (2009). Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. *Lipids*, *44*(4), 297-309. https://doi.org/10.1007/s11745-008-3274-2

Wagner, K. N., Nagaraja, H. N., Allain, D. C., Quick, A., Kolb, S. J., & Roggenbuck, J. (2018). Patients with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis found value in genetic testing. *Molecular Genetics y Genomic Medicine*, *6*(2), 224-229. https://doi.org/10.1002/mgg3.360

Wallace, T. C. (2019). Health Effects of Coconut Oil-A Narrative Review of Current Evidence. *Journal of the American College of Nutrition*, *38*(2), 97-107. https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1497562

Wang, B., Liu, H., Yue, L., Li, X., Zhao, L., Yang, X., Wang, X., Yang, Y., & Qu, Y. (2016). Neuroprotective effects of pterostilbene against oxidative stress injury: Involvement of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathway. *Brain Research*, *1643*, 70-79. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.04.048

Wang, H., O'Reilly, É. J., Weisskopf, M. G., Logroscino, G., McCullough, M. L., Schatzkin, A., Kolonel, L. N., & Ascherio, A. (2011). Vitamin E intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis: A pooled analysis of data from 5 prospective cohort studies. *American Journal of Epidemiology*, *173*(6), 595-602. https://doi.org/10.1093/aje/kwq416

Wang, J., Zhai, Q., Chen, Y., Lin, E., Gu, W., McBurney, M. W., & He, Z. (2005). A local mechanism mediates NAD dependent protection of axon degeneration. *The Journal of Cell Biology*, *170*(3), 349-355. https://doi.org/10.1083/jcb.200504028

Wang, M., Liu, Z., Sun, W., Yuan, Y., Jiao, B., Zhang, X., Shen, L., Jiang, H., Xia, K., Tang, B., & Wang, J. (2020). Association Between Vitamins and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Center-Based Survey in Mainland China. *Frontiers in Neurology*, *11*, 488. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00488

Wang, M. D., Little, J., Gomes, J., Cashman, N. R., & Krewski, D. (2017). Identification of risk factors associated with onset and progression of amyotrophic lateral sclerosis using systematic review and meta-analysis. *Neurotoxicology*, *61*, 101-130. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.06.015

Wang, Q., Li, L., Li, C. Y., Pei, Z., Zhou, M., & Li, N. (2015). SIRT3 protects cells from hypoxia via PGC-1α- and MnSOD-dependent pathways. *Neuroscience*, *286*, 109-121. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.11.045

Wang, Y., & Qin, Z. H. (2010). Molecular and cellular mechanisms of excitotoxic neuronal death. *Apoptosis: An International Journal on Programmed Cell Death*, *15*(11), 1382-1402. https://doi.org/10.1007/s10495-010-0481-0

Wang, Y., Xu, E., Musich, P. R., & Lin, F. (2019). Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases and the potential countermeasure. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *25*(7), 816-824. https://doi.org/10.1111/cns.13116

Watanabe, F. (2007). Vitamin B12 sources and bioavailability. *Experimental Biology and Medicine*, *232*(10), 1266-1274. https://doi.org/10.3181/0703-MR-67

Watanabe, K., Tanaka, M., Yuki, S., Hirai, M., & Yamamoto, Y. (2018). How is Edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, *62*(1), 20-38. https://doi.org/10.3164/jcbn.17-62

Watanabe, M. T., Araujo, R. M., Vogt, B. P., Barretti, P., & Caramori, J. C. T. (2016). Most consumed processed foods by patients on hemodialysis: Alert for phosphate-containing additives and the phosphate-to-protein ratio. *Clinical Nutrition ESPEN*, *14*, 37-41. https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2016.05.001

Watts, M. E., Pocock, R., & Claudianos, C. (2018). Brain Energy and Oxygen Metabolism: Emerging Role in Normal Function and Disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *11*, 216. https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00216

Weckmann, K., Diefenthäler, P., Baeken, M. W., Yusifli, K., Turck, C. W., Asara, J. M., Behl, C., & Hajieva, P. (2018). Metabolomics profiling reveals differential adaptation of major energy metabolism pathways associated with autophagy upon oxygen and glucose reduction. *Scientific Reports*, *8*(1), 2337. https://doi.org/10.1038/s41598-018-19421-y

Weerasekera, A., Sima, D. M., Dresselaers, T., Van Huffel, S., Van Damme, P., & Himmelreich, U. (2018). Non-invasive assessment of disease progression and neuroprotective effects of dietary coconut oil supplementation in the ALS SOD1G93A mouse model: A 1H-magnetic resonance spectroscopic study. *NeuroImage. Clinical*, *20*, 1092-1105. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.09.011

Wei, Q., Chen, X., Chen, Y., Ou, R., Cao, B., Hou, Y., Zhang, L., & Shang, H.-F. (2019). Unique characteristics of the genetics epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in China. *Science China Life Sciences*, *62*(4), 517-525. https://doi.org/10.1007/s11427-018-9453-x

Wei, Q. Q., Chen, Y., Cao, B., Ou, R. W., Zhang, L., Hou, Y., Gao, X., & Shang, H. (2017). Blood hemoglobin A1c levels and amyotrophic lateral sclerosis survival. *Molecular Neurodegeneration*, *12*(1), 69. https://doi.org/10.1186/s13024-017-0211-y

Weiduschat, N., Mao, X., Hupf, J., Armstrong, N., Kang, G., Lange, D. J., Mitsumoto, H., & Shungu, D. C. (2014). Motor cortex glutathione deficit in ALS measured in vivo with the J-editing technique. *Neuroscience Letters*, *570*, 102-107. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.04.020

Weiss, B., Amler, S., & Amler, R. W. (2004). Pesticides. *Pediatrics*, *113*(4), 1030-1036. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15060196/

Weiss, G. A., & Hennet, T. (2017). Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cellular and Molecular Life Sciences, 74*(16), 2959-2977. https://doi.org/10.1007/s00018-017-2509-x

Weisskopf, M. G., Morozova, N., O'Reilly, E. J., McCullough, M. L., Calle, E. E., Thun, M. J., & Ascherio, A. (2009). Prospective study of chemical exposures and amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *80*(5), 558-561. https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.156976

Westfall, S., Lomis, N., Kahouli, I., Dia, S. Y., Singh, S. P., & Prakash, S. (2017). Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: Deciphering the gut brain axis. *Cellular and Molecular Life Sciences, 74*(20), 3769-3787. https://doi.org/10.1007/s00018-017-2550-9

Whittaker, R.G. (2012). The fundamentals of electromyography. Practical Neurology, *12*(3):187-94. https://doi.org/10.1136/practneurol-2011-000198

Wier, C. G., Crum, A. E., Reynolds, A. B., Iyer, C. C., Chugh, D., Palettas, M. S., Heilman, P. L., Kline, D. M., Arnold, W. D., & Kolb, S. J. (2019). Muscle contractility dysfunction precedes loss of motor unit connectivity in SOD1(G93A) mice. *Muscle & Nerve*, *59*(2), 254-262. https://doi.org/10.1002/mus.26365

Williams, D. B., & Windebank, A. J. (1991). Motor neuron disease (amyotrophic lateral sclerosis). *Mayo Clinic Proceedings*, *66*(1), 54-82. https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)61175-6

Winge, K., Rasmussen, D., & Werdelin, L. M. (2003). Constipation in neurological diseases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *74*(1), 13-19. https://doi.org/10.1136/jnnp.74.1.13

Witte, M. E., Geurts, J. J. G., de Vries, H. E., Van der Valk, P., & Van Horssen, J. (2010). Mitochondrial dysfunction: A potential link between neuroinflammation and neurodegeneration? *Mitochondrion*, *10*(5), 411-418. https://doi.org/10.1016/j.mito.2010.05.014

Wittie, M., Nelson, L. M., Usher, S., Ward, K., & Benatar, M. (2013). Utility of capture-recapture methodology to assess completeness of amyotrophic lateral sclerosis case ascertainment. *Neuroepidemiology*, *40*(2), 133-141. https://doi.org/10.1159/000342156

Włodarek, D. (2019). Role of Ketogenic Diets in Neurodegenerative Diseases (Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease). *Nutrients*, *11*(1), 169. https://doi.org/10.3390/nu11010169

Włodarek, D. (2021). The possibility of use of the ketogenic diet and medium chain triglycerides supplementation in the support therapy of Alzheimer disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *24*(4), 385-391. https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000752

Wu, C. H., Fallini, C., Ticozzi, N., Keagle, P. J., Sapp, P. C., Piotrowska, K., Lowe, P., Koppers, M., McKenna-Yasek, D., Baron, D. M., Kost, J. E., Gonzalez-Perez, P., Fox, A. D., Adams, J., Taroni, F., Tiloca, C., Leclerc, A. L., Chafe, S. C., Mangroo, D., … Landers, J. E. (2012). Mutations in the profilin 1 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, *488*(7412), 499-503. https://doi.org/10.1038/nature11280

Wu, Y., Chen, M., & Jiang, J. (2019). Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases and drug targets via apoptotic signaling. *Mitochondrion*, *49*, 35-45. https://doi.org/10.1016/j.mito.2019.07.003

Würch, A. (1973). La femme et le sport. *Médecine Sport Francaise*, *2*: 25.

Xiao, Y., Karam, C., Yi, J., Zhang, L., Li, X., Yoon, D., Wang, H., Dhakal, K., Ramlow, P., Yu, T., Mo, Z., Ma, J., & Zhou, J. (2018). ROS-related mitochondrial dysfunction in skeletal muscle of an ALS mouse model during the disease progression. *Pharmacological Research*, *138*, 25-36. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.09.008

Xu, Z., Lee, A., Nouwens, A., Henderson, R. D., & McCombe, P. A. (2018). Mass spectrometry analysis of plasma from amyotrophic lateral sclerosis and control subjects. *Amyotrophic Lateral Sclerosis y Frontotemporal Degeneration*, *19*(5-6), 362-376. https://doi.org/10.1080/21678421.2018.1433689

Yaku, K., Okabe, K., & Nakagawa, T. (2018). NAD metabolism: Implications in aging and longevity. *Ageing Research Reviews*, *47*, 1-17. https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.05.006

Yalçın, G. D., & Colak, M. (2020). SIRT4 prevents excitotoxicity via modulating glutamate metabolism in glioma cells. *Human y Experimental Toxicology*, *39*(7), 938-947. https://doi.org/10.1177/0960327120907142

Yamanaka, K., & Komine, O. (2018). The multi-dimensional roles of astrocytes in ALS. *Neuroscience Research*, *126*, 31-38. https://doi.org/10.1016/j.neures.2017.09.011

Yang, J., Vitery, M. D. C., Chen, J., Osei-Owusu, J., Chu, J., & Qiu, Z. (2019). Glutamate-Releasing SWELL1 Channel in Astrocytes Modulates Synaptic Transmission and Promotes Brain Damage in Stroke. *Neuron*, *102*(4), 813-827.e6. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.029

Yang, T., Chan, N. Y. K., & Sauve, A. A. (2007). Syntheses of nicotinamide riboside and derivatives: Effective agents for increasing nicotinamide adenine dinucleotide concentrations in mammalian cells. *Journal of Medicinal Chemistry*, *50*(26), 6458-6461. https://doi.org/10.1021/jm701001c

Yang, Y., Fan, C., Wang, B., Ma, Z., Wang, D., Gong, B., Di, S., Jiang, S., Li, Y., Li, T., Yang, Z., & Luo, E. (2017). Pterostilbene attenuates high glucose-induced oxidative injury in hippocampal neuronal cells by activating nuclear factor erythroid 2-related factor 2. *Biochimica Et Biophysica Acta*, *1863*(4), 827-837. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.01.005

Yasui, M., Ota, K., & Yoshida, M. (1997). Effects of low calcium and magnesium dietary intake on the central nervous system tissues of rats and calcium-magnesium related disorders in the amyotrophic lateral sclerosis focus in the Kii Peninsula of Japan. *Magnesium Research*, *10*(1), 39-50.

Yeap, S. K., Beh, B. K., Ali, N. M., Yusof, H. M., Ho, W. Y., Koh, S. P., Alitheen, N. B., & Long, K. (2015). Antistress and antioxidant effects of virgin coconut oil in vivo. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *9*(1), 39-42. https://doi.org/10.3892/etm.2014.2045

Yeo, S. C. M., Ho, P. C., & Lin, H. S. (2013). Pharmacokinetics of pterostilbene in *Sprague-Dawley* rats: The impacts of aqueous solubility, fasting, dose escalation, and dosing route on bioavailability. *Molecular Nutrition y Food Research*, *57*(6), 1015-1025. https://doi.org/10.1002/mnfr.201200651

Yin, H., Xu, L., & Porter, N. A. (2011). Free radical lipid peroxidation: Mechanisms and analysis. *Chemical Reviews*, *111*(10), 5944-5972. https://doi.org/10.1021/cr200084z

Yong, H. Y. F., Rawji, K. S., Ghorbani, S., Xue, M., & Yong, V. W. (2019). The benefits of neuroinflammation for the repair of the injured central nervous system. *Cellular & Molecular Immunology*, *16*(6), 540-546. https://doi.org/10.1038/s41423-019-0223-3

Yoshino, H., & Kimura, A. (2006). Investigation of the therapeutic effects of Edaravone, a free radical scavenger, on amyotrophic lateral sclerosis (Phase II study). *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, *7*(4), 241-245. https://doi.org/10.1080/17482960600881870

Yoshino, J., Baur, J. A., & Imai, S. I. (2018). NAD^+ Intermediates: The Biology and Therapeutic Potential of NMN and NR. *Cell Metabolism*, *27*(3), 513-528. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.11.002

You, T., & Nicklas, B. J. (2006). Chronic inflammation: Role of adipose tissue and modulation by weight loss. *Current Diabetes Reviews*, *2*(1), 29-37. https://doi.org/10.2174/157339906775473626

Yu, H., Kim, S. H., Noh, M. Y., Lee, S., & Park, Y. (2020). Relationship between Dietary Fiber Intake and the Prognosis of Amytrophic Lateral Sclerosis in Korea. *Nutrients*, *12*(11), E3420. https://doi.org/10.3390/nu12113420

Yu, Y., Su, F. C., Callaghan, B. C., Goutman, S. A., Batterman, S. A., & Feldman, E. L. (2014). Environmental risk factors and amyotrophic lateral sclerosis (ALS): A case-control study of ALS in Michigan. *PloS One*, *9*(6), e101186. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101186

Yubero-Serrano, E. M., López-Moreno, J., Gomez-Delgado, F., & Lopez-Miranda, J. (2019). Extra virgin olive oil: More than a healthy fat. *European Journal of Clinical Nutrition*, *72*(1), 8-17. https://doi.org/10.1038/s41430-018-0304-x

Yudkin, J. S. (2003). Adipose tissue, insulin action and vascular disease: Inflammatory signals. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders, 27*(3), 25-28. https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802496

Yudkoff, M., Daikhin, Y., Horyn, O., Nissim, I., & Nissim, I. (2008). Ketosis and brain handling of glutamate, glutamine, and GABA. *Epilepsia*, *49*(8), 73-75. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01841.x

Yudkoff, M., Daikhin, Y., Nissim, I., Lazarow, A., & Nissim, I. (2004). Ketogenic diet, brain glutamate metabolism and seizure control. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, *70*(3), 277-285. https://doi.org/10.1016/j.plefa.2003.07.005

Yunusova, Y., Green, J. R., Lindstrom, M. J., Ball, L. J., Pattee, G. L., & Zinman, L. (2010). Kinematics of disease progression in bulbar ALS. *Journal of Communication Disorders*, *43*(1), 6-20. https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2009.07.003

Yunusova, Y., Plowman, E. K., Green, J. R., Barnett, C., & Bede, P. (2019). Clinical Measures of Bulbar Dysfunction in ALS. *Frontiers in Neurology*, *10*, 106. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00106

Yusuf, M., Khan, M., Robaian, M. A., & Khan, R. A. (2018). Biomechanistic insights into the roles of oxidative stress in generating complex neurological disorders. *Biological Chemistry*, *399*(4), 305-319. https://doi.org/10.1515/hsz-2017-0250

Zaidi, A. A., Khan, M. A., Shahreyar, Z. A., & Ahmed, H. (2020). Lauric acid: Its role in behavioral modulation, neuro-inflammatory and oxidative stress markers in haloperidol induced Parkinson's disease. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, *33*(2), 755-763.

Zarei, S., Carr, K., Reiley, L., Diaz, K., Guerra, O., Altamirano, P. F., Pagani, W., Lodin, D., Orozco, G., & Chinea, A. (2015). A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surgical Neurology International*, *6*, 171. https://doi.org/10.4103/2152-7806.169561

Zazpe, I., Sánchez-Tainta, A., Toledo, E., Sánchez-Villegas, A., & Martínez-González, M. Á. (2014). Dietary patterns and total mortality in a Mediterranean cohort: The SUN project. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, *114*(1), 37-47. https://doi.org/10.1016/j.jand.2013.07.024

Zeng, P., Yu, X., & Xu, H. (2019). Association Between Premorbid Body Mass Index and Amyotrophic Lateral Sclerosis: Causal Inference Through Genetic Approaches. *Frontiers in Neurology*, *10*, 543. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00543

Zeng, P., & Zhou, X. (2019). Causal effects of blood lipids on amyotrophic lateral sclerosis: A Mendelian randomization study. *Human Molecular Genetics*, *28*(4), 688-697. https://doi.org/10.1093/hmg/ddy384

Zhang, C., Rexrode, K. M., Van Dam, R. M., Li, T. Y., & Hu, F. B. (2008). Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: Sixteen years of follow-up in US women. *Circulation*, *117*(13), 1658-1667. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.739714

Zhang, G., Ding, H., Chen, H., Ye, X., Li, H., Lin, X., & Ke, Z. (2013). Thiamine nutritional status and depressive symptoms are inversely associated among older Chinese adults. *The Journal of Nutrition*, *143*(1), 53-58. https://doi.org/10.3945/jn.112.167007

Zhang, H., Liu, Y., Li, Z., Liang, N., Zhou, X., Nie, X., Zhang, T., & Qi, W. (2019). Amyotrophic Lateral Sclerosis and Primary Biliary Cirrhosis Overlap Syndrome: Two Cases Report. *Frontiers in Neurology*, *10*, 890. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00890

Zhang, H., Ryu, D., Wu, Y., Gariani, K., Wang, X., Luan, P., D'Amico, D., Ropelle, E. R., Lutolf, M. P., Aebersold, R., Schoonjans, K., Menzies, K. J., & Auwerx, J. (2016). NAD^+ repletion improves mitochondrial and stem cell function and enhances life span in mice. *Science (New York, N.Y.)*, *352*(6292), 1436-1443. https://doi.org/10.1126/science.aaf2693

Zhang, H., & Zheng, Y. (2019). β Amyloid Hypothesis in Alzheimer's Disease: Pathogenesis,Prevention,and Management. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, *41*(5), 702-708. https://doi.org/10.3881/j.issn.1000-503X.10875

Zhang, L., Zhou, G., Song, W., Tan, X., Guo, Y., Zhou, B., Jing, H., Zhao, S., & Chen, L. (2012). Pterostilbene protects vascular endothelial cells against oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis in vitro and in vivo. *Apoptosis: An International Journal on Programmed Cell Death*, *17*(1), 25-36. https://doi.org/10.1007/s10495-011-0653-6

Zhang, W., Li, P., Hu, X., Zhang, F., Chen, J., & Gao, Y. (2011). Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the brain: Metabolism and neuroprotection. *Frontiers in Bioscience, 16*, 2653-2670. https://doi.org/10.2741/3878

Zhang, X., Chen, S., Li, L., Wang, Q., & Le, W. (2008). Folic acid protects motor neurons against the increased homocysteine, inflammation and apoptosis in SOD1 G93A transgenic mice. *Neuropharmacology*, *54*(7), 1112-1119. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.02.020

Zhang, X., Chen, S., Li, L., Wang, Q., & Le, W. (2010). Decreased level of 5-methyltetrahydrofolate: A potential biomarker for pre-symptomatic amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, *293*(1-2), 102-105. https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.02.024

Zhang, X., Shu, X. O., Yang, G., Li, H., Cai, H., Gao, Y. T., & Zheng, W. (2007). Abdominal adiposity and mortality in Chinese women. *Archives of Internal Medicine*, *167*(9), 886-892. https://doi.org/10.1001/archinte.167.9.886

Zhao, J., Bi, W., Xiao, S., Lan, X., Cheng, X., Zhang, J., Lu, D., Wei, W., Wang, Y., Li, H., Fu, Y., & Zhu, L. (2019). Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice. *Scientific Reports*, *9*(1), 5790. https://doi.org/10.1038/s41598-019-42286-8

Zhao, W., Varghese, M., Vempati, P., Dzhun, A., Cheng, A., Wang, J., Lange, D., Bilski, A., Faravelli, I., & Pasinetti, G. M. (2012). Caprylic triglyceride as a novel therapeutic approach to effectively improve the performance and attenuate the symptoms due to the motor neuron loss in ALS disease. *PloS One*, *7*(11), e49191. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049191

Zhao, Z., Lange, D. J., Voustianiouk, A., MacGrogan, D., Ho, L., Suh, J., Humala, N., Thiyagarajan, M., Wang, J., & Pasinetti, G. M. (2006). A ketogenic diet as a potential novel therapeutic intervention in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neuroscience*, *7*, 29. https://doi.org/10.1186/1471-2202-7-29

Zhong, N., & Xu, J. (2008). Synergistic activation of the human MnSOD promoter by DJ-1 and PGC-1alpha: Regulation by SUMOylation and oxidation. *Human Molecular Genetics*, *17*(21), 3357-3367. https://doi.org/10.1093/hmg/ddn230

Zhorne, R., Dudley-Javoroski, S., & Shields, R. K. (2016). Skeletal muscle activity and CNS neuro-plasticity. *Neural Regeneration Research*, *11*(1), 69-70. https://doi.org/10.4103/1673-5374.169623

Zhou, H., Chen, G., Chen, C., Yu, Y., & Xu, Z. (2012). Association between extremely low-frequency electromagnetic fields occupations and amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis. *PloS One*, *7*(11), e48354. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048354

Zhou, Q., Zhu, L., Qiu, W., Liu, Y., Yang, F., Chen, W., & Xu, R. (2020). Nicotinamide Riboside Enhances Mitochondrial Proteostasis and Adult Neurogenesis through Activation of Mitochondrial Unfolded Protein Response Signaling in the Brain of ALS SOD1G93A Mice. *International Journal of Biological Sciences*, *16*(2), 284-297. https://doi.org/10.7150/ijbs.38487

Zhou, S., Zhou, Y., Qian, S., Chang, W., Wang, L., & Fan, D. (2018). Amyotrophic lateral sclerosis in Beijing: Epidemiologic features and prognosis from 2010 to 2015. *Brain and Behavior*, *8*(11), e01131. https://doi.org/10.1002/brb3.1131

Zhu, X. H., Lu, M., Lee, B. Y., Ugurbil, K., & Chen, W. (2015). In vivo NAD assay reveals the intracellular NAD contents and redox state in healthy human brain and their age dependences. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *112*(9), 2876-2881. https://doi.org/10.1073/pnas.1417921112

Zhuang, P., Cheng, L., Wang, J., Zhang, Y., & Jiao, J. (2019). Saturated Fatty Acid Intake Is Associated with Total Mortality in a Nationwide Cohort Study. *The Journal of Nutrition*, *149*(1), 68-77. https://doi.org/10.1093/jn/nxy237

Zingg, J. M., & Azzi, A. (2004). Non-antioxidant activities of vitamin E. *Current Medicinal Chemistry*, *11*(9), 1113-1133. https://doi.org/10.2174/0929867043365332

Zoccolella, S., Bendotti, C., Beghi, E., & Logroscino, G. (2010). Homocysteine levels and amyotrophic lateral sclerosis: A possible link. *Amyotrophic Lateral Sclerosis, 11*(1-2), 140-147. https://doi.org/10.3109/17482960902919360

Zoccolella, S., Simone, I. L., Lamberti, P., Samarelli, V., Tortelli, R., Serlenga, L., & Logroscino, G. (2008). Elevated plasma homocysteine levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, *70*(3), 222-225. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000297193.53986.6f

Zoidis, E., Seremelis, I., Kontopoulos, N., & Danezis, G. P. (2018). Selenium-Dependent Antioxidant Enzymes: Actions and Properties of Selenoproteins. *Antioxidants*, *7*(5), E66. https://doi.org/10.3390/antiox7050066

Zou, Z. Y., Zhou, Z. R., Che, C. H., Liu, C. Y., He, R. L., & Huang, H. P. (2017). Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *88*(7), 540-549. https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315018

Zucchi, E., Ticozzi, N., & Mandrioli, J. (2019). Psychiatric Symptoms in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Beyond a Motor Neuron Disorder. *Frontiers in Neuroscience*, *13*, 175. https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00175

Zufiría, M., Gil-Bea, F. J., Fernández-Torrón, R., Poza, J. J., Muñoz-Blanco, J. L., Rojas-García, R., Riancho, J., & López de Munain, A. (2016). ALS: A bucket of genes, environment, metabolism and unknown ingredients. *Progress in Neurobiology*, *142*, 104-129. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.05.004

Zuo, L., Zhou, T., Pannell, B. K., Ziegler, A. C., & Best, T. M. (2015). Biological and physiological role of reactive oxygen species—The good, the bad and the ugly. *Acta Physiologica*, *214*(3), 329-348. https://doi.org/10.1111/apha.12515

ANEXOS

Anexo 1. Cuestionario para la anamnesis clínica y dietético-nutricional.

Cuestionario de anamnesis clínica y dietético-nutricional

Fecha de evaluación:

1. DATOS PERSONALES

Paciente:

Código de identificación:

Sexo: Hombre: ☐ Mujer: ☐ Nacionalidad: _____

Estado civil: Soltero/a: ☐ Casado/a: ☐
Viudo/a: ☐ Divorciado/a: ☐

¿Con quién vive?: _____

2. HISTORIAL CLÍNICO

1.- Actualmente, ¿tiene algún tipo de enfermedad crónica?

Diabetes: ☐ Obesidad: ☐ Hipertensión arterial: ☐

Hipotiroidismo: ☐ Hipertiroidismo: ☐ Hipercolesterolemia: ☐

Hipertrigliceridemia: ☐

Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA):

Tipo de ELA: _____

Desde cuando la padece: _____

Otras enfermedades: _____

2.- ¿Tiene antecedentes familiares de ELA?

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿cuáles?:

Paterna: ☐ Materna: ☐

3.- ¿Le han realizado alguna intervención quirúrgica?

Sí: ☐ No: ☐

¿Cuál?: _____

4.- ¿Presenta actualmente problemas del aparato digestivo?

Estreñimiento: ☐ Diarrea: ☐ Gastritis: ☐ Úlcera: ☐

Síndrome de intestino irritable: ☐ Gases: ☐ Distensión abdominal: ☐

Otros: _____

5.- ¿Tiene problema de retención de líquidos y/o circulatorios?

Sí: ☐ No: ☐

6.- ¿Toma algún tipo de medicación de forma habitual?

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, indique cuál y la prescripción:

Medicación	Objetivo	Prescripción

7.- ¿Está actualmente en fase menopáusica? (Solo aplicar en caso de mujeres)

Sí: ☐ No: ☐

8.- En relación a su peso:

- Se ha mantenido constante en los últimos años: ☐
- Ha aumentado en los últimos años: ☐
- Ha disminuido en los últimos años: ☐
- Ha aumentado y disminuido continuamente: ☐

9.- ¿Tiene el hábito de fumar?

Tabaco, pipa, etc Sí: ☐ No: ☐

Cigarro electrónico Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿cuántos cigarrillos fuma al día?: _____

10.- ¿Es consumidor de bebidas alcohólicas?

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿en qué cantidad?: _____

3. INDICADORES BIOQUÍMICOS

11.- Glucosa: Colesterol total: LDL: HDL: TG:

12.- ¿Conoce y sigue un control de su tensión arterial?

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿cuál es habitualmente?: _____/_____mmHg

4. PERFIL PSICOLÓGICO

13.- ¿Cómo se siente usted habitualmente?

Ansiedad: Depresión: Tristeza: Nervios:

14.- ¿Utiliza alguna medicación para sentirse mejor?

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿cuál emplea?: _____

15.- ¿Utiliza o ha utilizado alguna medicación para pérdida de peso?

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿cuál?: _____

16.- ¿Utiliza o ha utilizado algún tipo de suplemento nutricional para la pérdida de peso?

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿cuál?:_____

5. INDICADORES DIETÉTICOS

17.- ¿Le han diagnosticado alguna alergia alimentaria?

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿a qué alimentos?: _____

18.- ¿Le han diagnosticado intolerancia o hipersensiblidad de tipo alimentario?

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿a qué alimentos?: _____

19.- ¿Podría indicar su hora habitual de toma de las comidas a lo largo del día?

Desayuno: __Hora: Almuerzo: __Hora: Comida: ___Hora:

Merienda 1: __Hora Merienda 2: __Hora: Cena: ___Hora:

20.- ¿Quién es la persona que está a cargo de cocinar en casa?

Paciente: ____ Madre: ____ Padre: ___ Pareja: ___ Abuela: _____ Abuelo: _____

Cuidador: _____ Otros: _____

21.- En general, ¿cuántas personas están a cargo de cocinar en casa?

1 2 3 4 +4

22.- En general, ¿cuántas veces a la semana come fuera de casa?

+3 2 a 3 1 a 2 -1

23.- ¿Tiene personas a cargo en el hogar?

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿de quien dispone?: _____

24.- ¿Tiene el hábito de comer entre horas?

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿qué suele comer?:

Dulces: Salados: Snacks (papas fritas): Frutos secos:

25.- ¿Cómo suele ser su apetito?

Muy bueno: Bueno: Normal: Regular: Poco apetito:

26.- ¿A qué hora del día tiene usted más hambre/apetito?

27.- ¿Tiene el hábito de agregar sal a la comida ya preparada?

Sí: ☐ No: ☐

28.- ¿Qué tipo de grasa utiliza para el cocinado de alimentos?

Oliva: Girasol: Maíz: Soja: Manteca: Coco:

Otras: _____

29.- ¿Podría indicar qué métodos de cocción suele utilizar?

Plancha: Horno: Vapor: Hervido:

Frituras: Rebozado: Microondas:

30.- ¿Los fines de semana mantiene el mismo plan de alimentación que sigue durante la semana?

Menos rigoroso Igual Más rigoroso

1 2 3 4 5 6 7

31.- ¿En vacaciones mantiene el mismo plan de alimentación que sigue durante el resto de año?

Menos rigoroso Igual Más rigoroso

1 2 3 4 5 6 7

32.- ¿Podría indicar si algún alimento le causa aversión y/o no lo tolera?

En caso afirmativo, ¿cuál?: _____

33.- ¿Qué alimentos no suele consumir por falta de costumbre, hábito o poca accesibilidad?

34.- ¿Cuáles son sus alimentos preferidos?

---

6. ACTIVIDAD FÍSICA

35.- ¿Realiza algún tipo de actividad físico-deportiva de manera organizada (club deportivo, gimnasio, asociación…)?

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿qué actividades suele practicar?:

Gimnasia: Natación: Aquagym: Pilates:

Otras: _____

En caso afirmativo, ¿cuántas horas a la semana?:

_____horas _____minutos

36.- ¿Qué impedimentos pueden limitarle la falta de actividad física?

37.- ¿Cuál es su actividad deportiva preferida?

38.- ¿Cuál es su principal motivación para la práctica de actividad físico deportiva?

39.- ¿Cuándo practica actividad física tiene algún tipo de dolor?

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿qué tipo de dolor y en qué zona del cuerpo?: _____

Anexo 2. Cuestionario de Frecuencia de Consumo Alimentario (CFCA).

	A LA SEMANA	AL MES
Leche		
Yogur		
Chocolate: tableta, bombones," Kit-Kat", "Mars"		
Cereales inflados de desayuno ("Corn-Flakes", "Kellog's")		
Galletas tipo "maría"		
Galletas con chocolate, crema…		
Magdalenas, bizcocho…		
Ensaimada, donut, croissant…		
Ensalada: lechuga, tomate, escarola…		
Judías verdes, acelgas o espinacas		
Verduras de guarnición: berenjena, champiñones…		
Patatas al horno, fritas o hervidas		
Legumbres: lentejas, garbanzos, judías…		
Arroz blanco, paella		
Pasta: fideos, macarrones, espaguetis…		
Sopas y cremas		
Huevos		
Pollo o pavo		
Ternera, cerdo, cordero (bistec, empanada…)		
Carne picada, longaniza, hamburguesa		
Pescado blanco: merluza, mero…		
Pescado azul: sardinas, atún, salmón…		
Marisco: mejillones, gambas, langostinos, calamares…		
Croquetas, empanadillas, pizza		
Pan (en bocadillo, con las comidas…)		
Jamón salado, dulce, embutidos		
Queso blanco o fresco (Burgos…) o bajo en calorías		
Otros quesos: curados o semicurados, cremosos		
Frutas cítricas: naranja, mandarinas…		
Otras frutas: manzana, pera, melocotón, plátano…		
Frutas en conserva (en almíbar…)		
Zumos de fruta natural		
Zumo de frutas comercial		
Frutos secos: cacahuetes, avellanas, almendras…		
Postres lácteos: natillas, flan, requesón		
Pasteles de crema o de chocolate		
Bolsas de aperitivos ("chips", "chetos", "fritos"…)		
Golosinas: gominolas, caramelos…		
Helados		
Bebidas azucaradas ("coca-cola", "fanta")		
Bebidas bajas en calorías (coca cola light…)		
Vino, sangría		
Cerveza, cerveza sin alcohol		
Bebidas destiladas: whisky, ginebra, coñac…		

Nota. Fuente: Adaptado de Trinidad-Rodríguez, et al. (2008).

Anexo 3. Ficha para el registro o diario dietético.

Nombre del Paciente:

Diario dietético

Instrucciones:

- Los pacientes deberán registrar todas las comidas ingeridas y bebidas ingeridas a lo largo del día.
- El registro se realizará durante un período de mínimo cuatro días, siendo uno de ellos perteneciente al fin de semana (sábado o domingo) o día festivo.
- Se utilizará una hoja por cada día registrado.
- Registrar las horas de las distintas comidas.
- Detallar el consumo de alimentos en cada comida y utilizar medidas caseras (una taza, una ración, dos cucharadas soperas, etc).
- Si es posible se realizarán pesadas de los constituyentes de cada plato o ración.
- Indicar si el alimento es fresco; crudo o cocinado.
- En caso de platos elaborados se procurará detallar los ingredientes y las cantidades aproximadas de cada uno de ellos.

Día de la semana:

Ingesta	Alimentos	Cantidad (gramos/ml)	Modo de preparación		
			Fresco	Crudo	Cocinado
Desayuno Hora:					
Almuerzo Hora:					
Comida Hora:					
Merienda Hora:					
Cena Hora:					
Recena y entre horas Hora:					

Grupo de alimento	Ración recomendada	Peso ración	Medida casera
Leche y derivados	2-4 raciones/día	200-250ml leche 200 -250g yogur 40-60g queso curado 80 -125g queso fresco	1 vaso/taza de leche 2 unidades yogur 2-3 lonchas de queso 1 porción individual
Pan, cereales, arroz, pasta y patatas	4-6 raciones/día	40-60g pan 60-80g pasta, arroz 150-200g patatas	3-4 rebanadas o un panecillo 2 puñados o 1 plato normal de arroz cocinado 1 patata grande o 2 pequeñas
Verduras y hortalizas	Al menos 2 raciones/día	150-200g	1 plato de ensalada variada 1 plato de verdura cocida 1 tomate grande, 2 zanahorias
Frutas	Al menos 3 raciones/día	120 -200g	1 pieza mediana 1 taza de cerezas, fresas… 2 rodajas de melón
Aceite de oliva	3-6 raciones/día	10ml	1 cucharada sopera
Legumbres	2-4 raciones/semana	60-80g	2 puñados o 1 plato normal de legumbre cocinada
Frutos secos	3-7 raciones/semana	20-30 g 10 g	1 puñado pequeño o 18-20 avellanas o almendras peladas 8 a 9 unidades Nueces: 2 enteras o 4 mitades
Pescados y mariscos	3-4 raciones/semana	125 – 150 g	1 filete pequeño
Carnes magras, aves	3-4 raciones/semana	100 – 125 g	1 filete pequeño 1 cuarto de pollo, de conejo
Huevos	3-4 raciones/semana	Mediano (53-63 g)	1-2 huevos
Embutidos y carnes grasas	Ocasional y moderado	100g morcilla 100g salchicha 25g bacon	1 unidad 1 unidad 1 loncha normal
Fiambres y derivados cárnicos	Ocasional y moderado	30g jamón cocido 30g jamón serrano 30g chorizo 30g salami	1 loncha normal 1 loncha normal 3 rodajas 3 rodajas
Dulces, snacks y refrescos	Ocasional y moderado	50g bollería 25g snacks 200ml 330ml	1 pieza mediana 1 puñado 1 vaso 1 lata
Agua de bebida	4-8 raciones/día	200 ml	1 vaso o botellita
Cerveza o vino	Consumo opcional y moderado en adultos sanos	Vino: 100 ml Cerveza: 200 ml	1 vaso o 1 copa

Nota. Fuente: Adaptado de SENC (2004).

Anexo 4. Ficha para el registro de la evaluación antropométrica.

Paciente:	**Código de identificación:**
Fecha de nacimiento:	**Edad:**
Teléfono:	**Correo electrónico:**

MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS						
Fecha de evaluación						
Hora						
Edad						
Peso (kg)						
Talla (cm)						
PLIEGUES CUTÁNEOS (mm)						
Pliegue tricipital						
Pliegue subescapular						
Pliegue cresta ilíaca						
Pliegue abdominal						
PERÍMETROS CORPORALES (cm)						
Perímetro brazo relajado						
Perímetro brazo contraído						
Perímetro cintura						
Perímetro cadera						
Perímetro muñeca						
DIÁMETROS CORPORALES (cm)						
Biepicóndilo húmero						
Biestiloideo radio						
Bicóndilo fémur						

Anexo 5. Plan de alimentación basado en el patrón de Dieta Mediterránea.

INGESTA	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SÁBADO	DOMINGO
DESAYUNO	200ml leche desnatada 60g pan integral 10g nueces	125g yogur natural sin azúcar 50g muesli/cereales sin azúcar 10g avellanas	200ml leche desnatada 60g pan integral 20g jamón serrano 10g nueces 5ml aceite oliva	60g pan integral 40g queso blanco 10g nueces	200ml leche desnatada 50g muesli/cereales sin azúcar 10g almendras	200ml leche desnatada 60g pan integral 20g jamón cocido 10g nueces 5 ml aceite oliva	150ml leche desnatada 60g pan blanco 20g pechuga de pavo 10g nueces Zumo de frutos rojos: 150ml 5ml aceite oliva
ALMUERZO	40g pan integral 10g pechuga pavo 200ml zumo manzana 5ml aceite oliva	40g pan integral 20g jamón cocido 100g plátano 5ml aceite oliva	40g pan integral 20g atún enlatado 100g pera	40g pan integral con tomate crudo 20g jamón serrano Zumo de naranja: 200ml 5 ml aceite oliva	40g pan integral 1 tortilla francesa 100g mandarina 5ml aceite oliva	10g nueces 100g manzana	40g pan integral 20g jamón cocido 5ml aceite oliva
COMIDA	200g judía verde, coliflor 150g patata 120g carne magra ternera 150g pera 15ml aceite oliva	Ensalada variada 110g arroz (hervido) 150g tomate crudo 150g pechuga pollo 150g melocotón 15ml aceite oliva	120g lentejas (hervido) 200g patata 200g zanahoria 3g ajo 150g tomate 150g piña 15ml aceite oliva	Ensalada lechuga, tomate, zanahoria 150g macarrones (hervido) 100g tomate 50g cebolla 3g ajo 50g carne ternera 150g fresas 15ml aceite oliva	85 g garbanzos 100g patata 100g tomate 50g cebolla 3g ajo 20g jamón serrano 150g mandarina 15ml aceite oliva	Ensalada variada Sopa de fideos con carne de pollo: 1 plato hondo 150g de lenguado 100g mandarina 15ml aceite oliva	Ensalada brotes verdes, tomate, pepino, atún Paella con verduras, carne de pollo y conejo: 1 porción mediana 150g naranja 15ml aceite oliva

MERIENDA	125g yogur natural sin azúcar 150g frutos rojos	100ml leche desnatada 40g pan integral 100g membrillo	10g almendras 125g yogur desnatado 30g cereales integrales sin azúcar 100g ciruela	200 ml leche desnatada 30g cereales integrales sin azúcar	10g avellanas 100ml leche desnatada 40g pan integral 20g atún enlatado	10g nueces 100ml leche desnatada 40g pan integral 20g mermelada albaricoque	Batido de frutas (zumo de naranja, 3 fresas, ½ plátano) 10g nueces
CENA	150g mero Puré de verduras: 100g calabacín 100g puerro 200g calabaza 100g mandarina 15ml aceite oliva	Tortilla francesa Hervido: judía verde, brócoli y 100g patata 10g nueces 100g ciruela 15ml aceite oliva	150g salmón Espárragos y champiñones a la plancha 40g pan integral 100g fresas 15ml aceite oliva	Guisantes: 100g (hervido) salteados con 45g jamón cocido 40g pan integral 10g nueces 120g pera 15ml aceite oliva	150g merluza Hervido: 100g espinacas, 100g acelgas, 100g patata. 125g yogur con frutos rojos 15ml aceite oliva	Ensalada de canónigos, rúcula con tomate 150g de carne de pavo 40g pan integral 100g kiwi 15ml aceite oliva	Ensalada variada 10g nueces 60g pan integral 30g atún enlatado 100g manzana asada 15 ml aceite oliva
TOTAL, DE ACEITE OLIVA (ml)	35ml	35ml	35ml	35ml	35ml	35ml	35ml
ANTES DE ACOSTARSE	125g yogur natural sin azúcar	125g yogur natural sin azúcar	125g yogur natural sin azúcar	125g yogur natural sin azúcar	125g yogur natural sin azúcar	125g yogur natural sin azúcar	125g yogur natural sin azúcar
AGUA	1,5 a 2 litros	1,5 a 2 litros	1,5 a 2 litros	1,5 a 2 litros	1,5 a 2 litros	1,5 a 2 litros	1,5 a 2 litros

Anexo 6. Plan de alimentación mediterránea cetogénica.

INGESTA	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SÁBADO	DOMINGO
DESAYUNO	Zumo de naranja: 200ml 40g pan tostado integral con tomate natural 2 lonchas jamón cocido 10g almendras tostadas 20ml aceite coco	150g yogur natural sin azúcar 10g avellanas tostadas 50g muesli 100g pera y fresas 20ml aceite coco	Zumo de frutos rojos:200ml 250ml leche desnatada 100g de bizcocho casero 10g nueces molidas 20ml aceite coco	Batido de frutas: naranja, fresas, ½ plátano 40g pan integral 2 lonchas jamón serrano 20ml aceite coco	250 ml leche desnatada 40g pan integral 1 cortada de queso 120g pera 20ml aceite de coco	Zumo de naranja: 200ml 40g pan integral 2 lonchas jamón cocido 10g nueces molidas 20ml aceite coco	Batido de frutas: naranja, arándanos, ½ plátano 40g pan integral con tomate natural 2 lonchas jamón serrano 20ml aceite coco
ALMUERZO	120g fruta	1 plátano 200ml yogur líquido natural	200g pera Infusión	30g pan integral 1 cortada de queso	30g pan integral con tomate natural 20g jamón serrano	125g kéfir con 100g frutos rojos	Infusión 120g fruta 40g jamón cocido
COMIDA	Guisado de ternera con judía verde, 200g patata, tomate y cebolla 100g fresas 20 ml aceite coco	Ensalada lechuga, tomate, pepino, cebolla, 40g atún. 180g arroz (hervido) 200g pechuga de pollo 120g melocotón 20ml aceite coco	Legumbres: 100g (hervido), 100g patata, 100g zanahoria, tomate y ajo 150g dorada 100g piña 20ml aceite coco	Ensalada de brotes verdes, tomate, zanahoria. Albóndigas con salsa de tomate y guisantes, zanahoria 100g frutos rojos 20ml aceite coco	Legumbres: 100g alubias (hervido), cebolleta, espinaca, 100g patata, 1 huevo cocido 150g mandarina 20ml aceite coco	Sopa de arroz: 1 plato hondo 150g solomillo de pavo Ensalada de canónigos, rábanos y pepino 125g yogur natural sin azúcar 20ml aceite coco	Ensalada de brotes verdes, tomate, cebolla, zanahoria y remolacha Arroz (150g hervido) con judía verde y pollo 1 naranja 20ml aceite coco

MERIENDA	125g yogur natural 100g cerezas	Infusión 2 tortitas de arroz 1 loncha de jamón serrano	200ml leche desnatada 100g bizcocho casero	Batido de frutas: zumo naranja, frutos rojos, ½ plátano	Infusión 40g pan integral Con tomate natural y 30g atún	Bol125g yogur natural sin azúcar con 100g de fruta fresca	1 manzana asada 10g nueces molidas Canela
CENA	150g mero 100g calabacín 100g puerro 200g calabaza 150g mandarina 20ml aceite coco	Tortilla francesa Verduras al vapor: 150g alcachofa 150g judía verde 125g yogur natural con semillas de lino molidas 20ml aceite coco	150g salmón Sopa de verduras: 1 plato hondo 125g yogur natural con 100g fruta fresca 20ml aceite coco	Ensalada de tomate con queso fresco Guisantes salteados (120g hervido) 1 huevo cocido 100g frutos rojos 20ml aceite coco	120g solomillo ternera 100g patata al horno Ensalada de tomate, lechuga y pepino 100g cerezas 20ml aceite coco	150g lubina 100g brócoli con 100g zanahoria y judías verdes 120g manzana 20ml aceite coco	Ensalada lechuga, tomate, maíz, ½ aguacate, nueces 150g pechuga de pollo 120g melocotón 20ml aceite coco
TOTAL, ACEITE DE COCO (ml)	60ml	60ml	60ml	60ml	60ml	60ml	60ml
ANTES DE ACOSTARSE	125g yogur natural sin azúcar	125g yogur natural sin azúcar	125g yogur natural sin azúcar	125g yogur natural sin azúcar	125g yogur natural sin azúcar	125g yogur natural sin azúcar	125g yogur natural sin azúcar
AGUA	1,5 a 2 litros	1,5 a 2 litros	1,5 a 2 litros	1,5 a 2 litros	1,5 a 2 litros	1,5 a 2 litros	1,5 a 2 litros

Anexo 7. Informe individualizado sobre el estado nutricional y la composición corporal.

NOMBRE DEL PACIENTE	EJEMPLO EVALUACIÓN NUTRICIONAL			
DATOS CLÍNICOS	**Fecha**	**Edad**	**Peso actual (Kg)**	**Estatura (m)**

	SESION 1	SESION 2	SESION 3	SESION 4	SESION 5	SESION 6	SESION 7	SESION 8	SESION 9	SESION 10
Fecha										
Peso real										
% Grasa										
% Muscular										
Grasa a perder (Kg)										
Peso residual										
I.M.C.										
I.C.C.										
T.M.B.										
Kcal totales/día										
Meses tratamiento										

DIAGNÓSTICO

NOMBRE DEL PACIENTE	EJEMPLO EVALUACIÓN NUTRICIONAL					
DATOS CLÍNICOS	Fecha	Edad	Peso actual (Kg)	Estatura (m)	F.C. Basal	F.C. Máxima
RECOMENDACIONES NUTRICIONALES						

Anexo 8. Recomendaciones dietético-nutricionales complementarias al plan de alimentación.

Recomendaciones dietético-nutricionales para la mejora de los niveles de vitamina D

¿Qué es la vitamina D?

La vitamina D es un nutriente muy importante para nuestro organismo porque participa en numerosas funciones, como la absorción de calcio en nuestros huesos para que estén sanos y fuertes. Además, participa en muchas otras funciones que son necesarias para que nuestro organismo funcione correctamente. Por eso vamos a ver cuáles son los alimentos que nos van a permitir tener unos niveles saludables de esta vitamina.

¿Cómo obtener la vitamina D?

La vitamina D se puede obtener de diferentes formas. A partir de los rayos del sol, por lo que es recomendable tomar el sol a diario durante unos 15-20 minutos mínimo. De esta forma, los rayos del sol, al tocar nuestra piel ayudan al cuerpo a crear la vitamina D.

También podemos encontrarla, de forma general, en los siguientes alimentos: pescados azules, leche y derivados (yogur y queso), aceites de hígado de pescado y en algunos vegetales.

A continuación, vamos a ver un listado con los alimentos que presentan un mayor contenido en vitamina D.

- Leche
- Yogur
- Queso
- Mantequilla
- Pescado azul (sardinas, salmón, caballa, atún en lata, atún rojo, arenques...)
- Pescado semigraso (lubina, dorada…)
- Yema de huevo

Anexo 9. Ficha para el seguimiento periódico individualizado.

SEGUIMIENTO PERIÓDICO INDIVIDUALIZADO				
Paciente:				
Código identificación:				
Fecha de la llamada				
Contracciones involuntarias				
Dolor muscular				
Calambres				
Rigidez muscular				
Torpeza en manipulación de objetos				
Dificultad para hablar				
Cambios en la voz				
Tropiezos				
Dificultad para caminar				
Fatiga				
Disnea				
Tiempo en llegar al baño				
Seguimiento del plan de alimentación				
Alteraciones en el gusto				
Tolerancia a las texturas				
Dificultad al masticar o tragar sólidos				
Dificultad al tragar líquidos				
Tos al tragar alimentos				
Atragantamientos				
Aversiones alimentarias				
Estreñimiento				
Diarrea				
Meteorismo				
Distensión abdominal				
Alteraciones peso corporal				
Oscilaciones de peso				
Nerviosismo				
Ansiedad				
Tristeza				
Desorientación o confusión				
Risa o llanto sin motivo				

Anexo 10. Cuestionario de seguimiento y evolución post-intervención.

Cuestionario de seguimiento de la evolución del paciente

Fecha de evaluación:

Datos personales

Paciente: Código de Identificación:

1.- ¿Ha tenido algún tipo de problema o acontecimiento social que le ha impedido realizar el plan de alimentación?

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿cuál ha sido?: _____

2.- ¿Se ha sentido motivado para realizar el plan de alimentación?

Muy poco			Igual			Mucho
1	2	3	4	5	6	7

3.- ¿Ha estado enfermo durante el período de la realización del plan de alimentación? (resfriado, virus…)

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿cuál ha sido la causa?: _____

4.- ¿Ha tenido algún problema en su tránsito intestinal durante el período de la realización del plan de alimentación?

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿cuál?: _____

5.- ¿Ha sentido vértigo o mareo durante el período de la realización del plan de alimentación?

Sí: ☐ No: ☐

6.- ¿A qué hora del día ha tenido más hambre o ansiedad?

7.- ¿Qué alimentos no le han gustado o ha sido difícil de incluir en el plan de alimentación?

8.- ¿Qué alimentos le han gustado o le gustaría añadir en el plan de alimentación?

9.- ¿Cuál fue el grado de dificultad para la realización del plan de alimentación?

Muy bajo Igual Muy alto

1 2 3 4 5 6 7

10.- ¿Ha podido realizar las 5 ingestas al día?

Sí: ☐ No: ☐

En caso negativo, ¿cuál ha sido el motivo?: _____

11.- ¿Ha realizado la toma de líquidos según las recomendaciones facilitadas?

Sí: ☐ No: ☐

En caso negativo, ¿cuál ha sido el motivo?: _____

12.- ¿Ha realizado la toma de las raciones de frutas y hortaliza/verduras según las recomendaciones facilitadas?

Sí: ☐ No: ☐

En caso negativo, ¿cuál ha sido el motivo?: _____

13.- ¿Ha consumido alimentos que no estuviesen incluidos en su plan de alimentación?

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿cuáles han sido y por qué?: _____

14.- ¿Ha consumido bebidas que no estuviesen incluidas en su plan de alimentación?

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿cuáles han sido y por qué?: _____

15.- ¿Ha presentado problemas o dificultades al tragar líquidos?

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿con qué alimentos?: _____

16.- ¿Ha presentado algún problema a la hora de masticar o tragar algún alimento?

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿con qué alimentos?: _____

17.- ¿Ha tenido alguna molestia tras el consumo de la suplementación nutricional pautada?

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿con cuál?: _____

18.- ¿Ha sentido alguna mejora en su estado físico y/o emocional tras la realización del plan de alimentación?

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿cuál?: _____

19.- ¿Ha sentido alguna consecuencia negativa en tu estado físico y/o emocional tras la realización del plan de alimentación?

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿cuál?: _____

20.- ¿Desearía que se realizase alguna modificación en su plan de alimentación?

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿cuál?: _____

21.- ¿Desearía incluir algún alimento nuevo en su plan de alimentación?

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿cuál?: _____

22. ¿Podría indicar qué alimentación ha seguido durante este tiempo?

	Alimentos
Desayuno Hora:	
Almuerzo Hora:	
Comida Hora:	
Merienda Hora:	
Cena Hora:	
Recena Hora:	
Entre horas Hora:	

23.- ¿Ha sentido alguna molestia gastrointestinal durante la realización del tratamiento? (diarrea, estreñimiento, acidez, reflujo, gases, distensión abdominal, malestar, sensación de digestiones pesadas…)

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿cuál?: _____

24.- ¿Ha tenido problemas de retención de líquidos y/o problemas circulatorios?

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿a qué cree que puede deberse?: _____

25.- ¿Cuál es su estado anímico últimamente?

Ansioso/a: Depresivo/a: Tristeza: Nerviosismo:

26.- ¿Se ha realizado alguna analítica durante el seguimiento del plan de alimentación?

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, adjuntar el resultado: _____

27.- ¿Ha iniciado algún nuevo tipo de suplementación nutricional durante el seguimiento del plan de alimentación?

Sí: ☐ No: ☐

En caso afirmativo, ¿cuál y por qué motivo?: _____