



Facultad de Ciencias de la Salud

EFFECTO DEL CONSUMO DE VITAMINA D EN LA PREVENCIÓN Y/O
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

POR: MARÍA FERNANDA RIVAS Y ANTONIA VALVERDE

Tesis presentada a la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del
Desarrollo para optar al grado académico de Licenciado en Nutrición.

PROFESOR GUÍA:

Prof. Elizabeth Venegas

Prof. Diamela Carías

Julio,2023.

CONCEPCIÓN

© Se autoriza la reproducción de esta obra en modalidad acceso abierto para fines académicos o de investigación, siempre que se incluya la referencia bibliográfica.

© Se autoriza la reproducción de fragmentos de esta obra para fines académicos o de investigación, siempre que se incluya la referencia bibliográfica.

DEDICATORIA

Dedicado a nuestras familias, amigos, compañeros y profesoras que nos han acompañado y apoyado durante este largo camino. También dedicado a nosotras mismas por todo el esfuerzo que hemos realizado, por los logros cumplidos y los que vendrán.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecemos a ambas profesoras, Diamela Carías y Elizabeth Venegas, quienes nos apoyaron y acompañaron con una muy buena disposición y entrega de conocimientos durante todo el proceso de formulación de la tesis.

En segundo lugar, destacamos el amor y apoyo de familia y amigos que nos acompañaron a lo largo de todo el proceso, que muchas veces se tornaba estresante y agobiante. Sin duda, ellos fueron un pilar fundamental y un gran apoyo para poder finalizar con éxito esta etapa.

TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN.....	7
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
MARCO DE REFERENCIA.....	12
1.1 Persona mayor	12
1.2 Enfermedad de Alzheimer	16
1.3 Vitamina D.....	21
1.4 Tratamiento del Alzheimer con Vitamina D.....	25
OBJETIVOS.....	29
Objetivo general.....	29
Objetivos específicos	29
MATERIALES Y MÉTODOS	
Diseño de estudio	30
Unidad de análisis	30
Criterios de selección.....	30
Variables	31
Recolección de datos	31
Plan de analisis.....	33
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN	48
CONCLUSIONES.....	55
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS: Organización Mundial de la Salud

EA: Enfermedad de Alzheimer

SENAMA: Servicio Nacional del Adulto Mayor

RC: Reserva cognitiva

DCL: Deterioro cognitivo leve

DSM-IV: Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales

APP. Proteína precursora amiloide

MNF: Marañas neurofibrilares

UVB: Rayos ultravioletas

D3: Colecalciferol

D2: Ergocalciferol

25(OH)D: 25-hidroxivitamina D

1 α ,25-hidroxivitamina D: Calcitriol

PTH: Hormona paratiroidea

MCI: Deterioro cognitivo leve

AM: Aleatorización Mendeliana

MMSE: Mini examen del estado mental

GWAS: Estudio de asociación genómica completa

VDBP: Proteína fijadora de vitamina D

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Alzheimer es un trastorno cerebral que perjudica la capacidad de memoria, de pensar y de llevar a cabo las tareas más sencillas del día a día. Es un cuadro clínico de compromiso progresivo de las habilidades cognitivas, conductuales y funcionales de la persona. Algunos investigadores han propuesto que niveles adecuados de vitamina D en sangre son un factor protector contra esta enfermedad, sin embargo, aún falta información y estudios para poder confirmarlo. **Objetivo:** Describir en base a la revisión de la literatura actual disponible, el efecto del consumo de la vitamina D en la prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión narrativa a través de una exhaustiva búsqueda, selección y síntesis de información mediante las bases de datos Pubmed y Web of Science. Se seleccionaron estudios que incluían a personas mayores, enfermedad de Alzheimer y vitamina D. Los filtros utilizados permitían seleccionar solo artículos primarios, realizados en humanos y publicados en los últimos 5 años. **Resultados:** La revisión final incluyó un total de 7 estudios, de los cuales 2 fueron ensayos clínicos aleatorizados, 3 observacionales transversales, 1 de aleatorización mendeliana y 1 de cohorte prospectivo multicéntrico. La mayoría de los artículos arrojó que existe una relación inversamente proporcional entre las concentraciones séricas de vitamina D y el desarrollo de la EA en personas mayores. Sin embargo, algunos estudios destacaron que en la relación entre la vitamina D y la enfermedad de Alzheimer están involucrados factores como: el sexo, etnia, estilo de vida, dieta, actividad física, etc. Por lo tanto, no se podría generar una relación directa entre ambos factores. **Conclusión:** La vitamina D pareciera ser un factor importante en el desarrollo, prevención y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, es necesario realizar más estudios prospectivos o ensayos clínicos aleatorizados para poder evaluar adecuadamente la relación entre la función cognitiva y el estado nutricional de la vitamina D. De esta manera, se podrá determinar si un estado nutricional adecuado de la vitamina o la suplementación de la misma en personas mayores, proporciona alguna protección frente a la enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: Persona mayor, deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer, suplementación, vitamina D

INTRODUCCIÓN

La población mundial es cada vez más longeva. Se estima que existen actualmente cerca de 600 millones de personas con más de 60 años, cifra la cual se duplicará el año 2025 y llegará a los 2000 millones en el año 2050 ¹.

En Chile según estadísticas, cada vez hay más cantidad de adultos mayores debido a que ha habido una mejora importante en las condiciones de salud. Esto provoca que la expectativa de vida cada vez sea más alta. Lo anterior mencionado, se relaciona proporcionalmente con el aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas presentes en este grupo etario ². Algunos de los cambios fisiológicos que se presentan en las personas mayores son: padecen de una disminución de la capacidad funcional y motora, dependencia para la realización de actividades, mayor predisposición a padecer enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, pérdida de la elasticidad, deterioro de las funciones cognitivas, de comunicación y relaciones interpersonales, entre otras ³. Algunos de los cambios a nivel cognitivo que ocurren en adultos a partir de los 60 años en adelante son la pérdida de la memoria, fluidez verbal, lógica y la eficiencia de análisis ⁴.

Dentro del deterioro cognitivo se encuentra la categoría de deterioro cognitivo leve, que es un proceso completamente normal y natural, que ocurre en todas las personas conforme van aumentando la edad. Sin embargo, si este progresa, podría llevar a cierto grado de demencia dependiendo del caso y de

algunos factores de cada individuo, como, por ejemplo, el nivel de estrés, factores medio ambientales, tipo de alimentación, actividad física, etc ³.

La demencia, se caracteriza por el deterioro persistente de las funciones mentales superiores, que provoca una alteración de la capacidad del individuo para llevar a cabo las actividades de la vida diaria ⁵. Según los cálculos de la OMS, 50 millones de personas padecen demencia, y se prevé que esta cifra se triplicará en 2050 a nivel mundial ⁶. Se estima que, en Chile, alrededor de un 1,06% de la población presenta algún tipo de demencia, predominando la enfermedad de Alzheimer (EA)⁵, el cual es un trastorno cerebral que va perjudicando lentamente la capacidad de memoria y de pensar y, con el tiempo, la habilidad de llevar a cabo las tareas más sencillas. También, se define como un cuadro clínico de compromiso progresivo de las habilidades cognitivas, conductuales y funcionales de la persona. Es considerada como una enfermedad irreversible e incurable ⁷.

El Alzheimer es una enfermedad que no tiene cura, sin embargo, hay fármacos como la Galantamina, la Rivastigmina y el Donepezilo, que son inhibidores de colinesterasa, los cuales reducen y controlan algunos síntomas conductuales y cognitivos ⁸. Sin embargo, también se ha postulado en la literatura una relación entre la prevalencia y prevención del Alzheimer y el tipo de alimentación que se lleva, haciendo referencia a la nutrición y estilo de vida como factor protector contra la EA ⁹.

El tratamiento nutricional de EA se enfoca en retrasar el deterioro cognitivo, disminuir la progresión de la enfermedad, mantener las funciones

conservadas (que no se han deteriorado mayormente según cada paciente y su progresión respectiva), recuperar alguna de las funciones perdidas y como consecuencia de eso, mejorar la calidad de vida del paciente ¹⁰. En la literatura, se destaca la dieta mediterránea como tratamiento a esta patología, la cual puede desempeñar un papel importante en la prevención o en el retraso del inicio de esta enfermedad. En ésta, predomina una elevada ingesta de ácidos grasos monoinsaturados, pescado, cereales, aceite de oliva y vino tinto ¹¹. Así mismo, se ha demostrado que algunos micronutrientes cumplen por sí solos o en combinación, una función protectora frente a la EA como: vitaminas del complejo B (B6, B9, B12), carotenoides (vitamina A), colina y vitamina D ¹².

Esta última vitamina mencionada, además de cumplir un rol fundamental en el metabolismo óseo, desde el punto de vista de su consumo, podría tener relación con el deterioro cognitivo ¹³. Esta relación surge gracias a la contribución en la regulación de la excitotoxicidad, estrés oxidativo, inducción de proteínas estructurales sinápticas, y neurotransmisores deficientes¹⁴. En un estudio realizado en animales, se evidenció que la suplementación con vitamina D en altas cantidades en ratones hembra que padecían de EA, presentaba un efecto beneficioso sobre el funcionamiento de la memoria y neurogénesis, siempre y cuando se encontraran en estadios iniciales de la enfermedad. Mientras que una administración media de la vitamina D en los últimos estudios de EA producía un mejoramiento sólo en la neurogénesis. En ratones macho se vio que la mejora en la neurogénesis era una variable

dependiente del tiempo y que el mejoramiento cognitivo estaba ligada al sexo en el modelo estudiado ¹⁵.

De esta misma manera, con respecto a los niveles de vitamina D, se han encontrado fuertes indicios de que en los procesos neurodegenerativos está involucrada la vitamina D y sus receptores. Los resultados de un estudio sobre el rol de la vitamina D y su papel en enfermedades neurodegenerativas se mostró que la deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo para trastornos neurológicos como el Alzheimer, Parkinson, demencia vascular y esclerosis múltiple, lo que se debe a alteraciones en los genes que están implicados en el metabolismo, transporte y acciones de la vitamina D ¹⁴. Las dosis recomendadas son 20 mcg de vitamina D por día (800 UI) en adultos mayores ¹⁶.

En base a lo anteriormente expuesto, surge la necesidad de realizar una revisión bibliográfica, donde se pretende recopilar información respecto al consumo de vitamina D asociado a la prevención y/o tratamiento de enfermedad de Alzheimer.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el efecto del consumo de vitamina D en la prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer?

MARCO DE REFERENCIA

1.1 Persona mayor

La población global está experimentando un aumento en la esperanza de vida. Actualmente, se estima que hay alrededor de 600 millones de personas mayores de 60 años, y se espera que esta cifra se duplique para el año 2025 y alcance los 2000 millones en el año 2050 ¹.

En Chile, de esta misma manera, la esperanza de vida al nacer ha aumentado en tres años, pasando de 77 a 80,7 años entre los períodos 2000-2005 y 2020-2025. Además, en la actualidad, hay 3.449.362 personas mayores de 60 años, lo que representa el 18% de la población total de Chile. Durante los últimos 20 años, el grupo demográfico que ha experimentado un mayor crecimiento es el de las personas mayores de 80 años, que ha aumentado de 214.000 en 2001 a 561.000 en 2021, lo que supone un incremento del 162% ¹⁷.

Según la Ley N° 19.828, que estableció el Servicio SENAMA, se considera adulto mayor a toda persona que haya cumplido los 60 años, sin distinción de género ¹⁸. Es importante diferenciar entre los conceptos de edad avanzada y envejecimiento, ya que no son lo mismo. La edad avanzada se refiere a la edad cronológica, que es objetiva y no cambia, mientras que el envejecimiento, en términos de "condición", es subjetivo y varía según las implicaciones sociales, económicas, psicológicas y culturales que cada individuo experimente ¹⁹.

El envejecimiento se define como un proceso progresivo y continuo, normal y multifacético, con una variedad de cambios biopsicosociales a lo largo de la vida. Estos cambios no siguen un orden ni un patrón lineal específico relacionado con la edad avanzada de una persona. Todas estas transformaciones están influenciadas por factores como la toma de decisiones, los estilos de vida, la epidemiología y las condiciones sociales y ambientales en las que se encuentra el individuo. Estos factores, en conjunto, determinan o influyen en el bienestar y el correcto funcionamiento del organismo en términos físicos, mentales y en la presencia o ausencia de enfermedades ¹⁹⁻²⁰.

Un estudio sobre los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento destaca cinco sistemas del cuerpo humano que se ven más afectados por dicho proceso. Estos sistemas incluyen el renal, cardiovascular, muscular, metabolismo de la glucosa y el sistema nervioso central. En el caso específico del sistema nervioso, se ha observado una pérdida neuronal concentrada en regiones bien definidas, como el área 8A de la corteza prefrontal dorsolateral, lo que se correlaciona con un deterioro en la función ejecutiva. Del mismo modo, los cambios en la función cognitiva asociados a la edad no son uniformes, siendo la memoria y la atención las funciones cognitivas más afectadas ²¹.

En general, la cognición se refiere al conjunto de habilidades intelectuales que nos permiten interactuar con nuestro entorno. Con el proceso de envejecimiento, es común que se produzcan cambios normales a nivel

morfológico, bioquímico, metabólico y circulatorio en el cerebro. Estos cambios pueden influir en la plasticidad cerebral y en la redundancia de varias funciones cerebrales, lo que puede dar lugar a alteraciones cognitivas o permitir que estas mismas funciones sigan desarrollándose normalmente. En términos morfológicos, se observan indicios de una reducción de tamaño y adelgazamiento en la corteza frontal, una región del cerebro que desempeña un papel crucial en la atención y las funciones ejecutivas ²².

Además, se han observado cambios en el cerebro relacionados con el envejecimiento, como una disminución irregular en el volumen de las neuronas y alteraciones en las conexiones sinápticas y las ramificaciones dendríticas de las células piramidales, que afectan tanto su cantidad como tamaño. Adicionalmente, se ha notado una reducción en los neurotransmisores y en el número de receptores, especialmente en enfermedades neurodegenerativas ²².

En cuanto a la detección del deterioro cognitivo en personas mayores, la memoria ha sido considerada históricamente como el indicador más sensible para determinar el inicio de este deterioro ²³. Así mismo, existen diversos factores que buscan retrasar o prevenir la aparición de un deterioro cognitivo o promover un envejecimiento saludable. Un ejemplo de ello es la reserva cognitiva (RC), que se refiere a la capacidad del organismo para resistir el deterioro cerebral sin manifestar síntomas. Según esta teoría, las personas con una mayor RC tendrían un menor riesgo de sufrir un proceso patológico degenerativo que conduzca al deterioro cognitivo en la vejez. Además de la

RC, hay múltiples variables que influyen en su desarrollo, mantenimiento y mejora a lo largo de la vida, como la ocupación, la educación y las actividades de ocio en aspectos físicos, mentales y sociales ²⁴.

En la actualidad, es importante realizar el diagnóstico temprano del deterioro cognitivo leve (DCL), que se trata de una condición intermedia entre el envejecimiento normal y la demencia, principalmente el Alzheimer ²²⁻²⁵. El DCL se define como una alteración cognitiva que es mayor de lo esperado para la edad y nivel educativo del paciente, pero que no afecta las actividades diarias. En su evolución, puede llevar a la demencia, revertir y volver a un estado cognitivo normal, o estabilizarse en un estado de alteración moderada ²².

El deterioro cognitivo leve (DCL) se puede clasificar en diferentes tipos, como el amnésico, difuso y focal no amnésico, cada uno de ellos con implicaciones específicas en cuanto a su progresión y manifestaciones ²⁶. La prevalencia de la enfermedad de la demencia de tipo cognitivo leve (DCL) incrementa con el transcurso de los años, presentando una incidencia aproximada del 10% en individuos de edades comprendidas entre 70 y 79 años, y del 25% en aquellos de 80 a 89 años. Dentro de un estudio cuyo objetivo radicaba en identificar un enfoque terapéutico y diagnosticar la demencia, con el propósito de establecer distinciones entre el envejecimiento normal y el envejecimiento patológico, se pudo constatar que el DCL, en particular el subtipo amnésico, puede evolucionar hacia la demencia y la enfermedad de Alzheimer ²⁶.

1.2 Enfermedad de Alzheimer

En relación con las enfermedades cognitivas más comunes en este grupo de edad, a nivel mundial destacan el Parkinson y el Alzheimer. La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia en la población mayor, representando entre el 50% y el 60% de todos los casos. Se estima que actualmente hay 22 millones de personas en el mundo que padecen esta enfermedad, y se espera que esta cifra se duplique en las próximas tres décadas ²⁷. Se estima que alrededor del 1,06% de la población en Chile presenta algún tipo de demencia, siendo el Alzheimer la enfermedad más predominante ⁵.

El Alzheimer es un trastorno cerebral progresivo que afecta gradualmente la memoria, el pensamiento y la capacidad para realizar tareas. Aunque actualmente no existe una cura, se cuenta con tratamientos basados en la terapia sintomática de la enfermedad ⁶. La patología generalmente tiene una duración promedio de alrededor de 12-15 años, aunque esto puede variar significativamente de un paciente a otro y su supervivencia oscila de 7-8 años desde su diagnóstico ²⁸.

Según la Asociación de Alzheimer Internacional, la enfermedad puede empezar a una edad tan temprana como los 50 años ²⁹. La causa exacta de la enfermedad aún es desconocida. Dependiendo de la edad en la que se presenten los síntomas, se clasifica en dos categorías: Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, si los síntomas comienzan antes de los 65 años y Enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, si los síntomas aparecen después

de los 65 años. Además, estas dos formas se subdividen en dos subtipos: Forma familiar, si hay antecedentes familiares de la enfermedad y forma esporádica, si no hay antecedentes familiares conocidos.²⁷

El Alzheimer progresa a través de distintas etapas. La enfermedad puede ser dividida en tres fases: Etapa inicial, en esta fase, los síntomas son leves y el individuo aún mantiene su autonomía. Puede necesitar supervisión en tareas más complejas. Etapa intermedia, en esta fase, los síntomas se vuelven más graves y el individuo depende de un cuidador para realizar las actividades diarias. Etapa terminal, es la etapa más avanzada y final de la enfermedad, en la que el individuo se vuelve completamente dependiente de otros para todas sus necesidades ²⁷.

Fisiopatológicamente la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por presentar un deterioro cortical con preservación relativa de las estructuras subcorticales. Se pueden observar cambios en la transparencia y una fibrosis de las membranas que rodean el cerebro, así como la presencia de espacios vacíos en el espacio subaracnoideo debido a los surcos cerebrales ³⁰.

El diagnóstico de esta condición se basa en el uso del DSM-IV (Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales), que establece ciertos criterios a cumplir. Estos criterios incluyen la presencia de una disminución en al menos dos funciones cognitivas, siendo una de ellas la memoria, y la otra puede ser el lenguaje, la capacidad ejecutiva, las praxias u otras habilidades. Además, esta pérdida debe ser lo suficientemente significativa como para interferir en las actividades diarias del paciente. Se requiere que se haya

demostrado o se sospeche que la causa está relacionada con una afectación orgánica en el cerebro, y es importante descartar la presencia de alteraciones en el nivel de conciencia ²⁸.

Existen dos diagnósticos a nivel neuronal que destacan la presencia o no de ciertas macromoléculas como es el caso de la teoría de la proteína beta amiloide y las proteínas Tau. La presencia de depósitos de amiloide en el parénquima de la amígdala, el hipocampo y la neocorteza es característico en personas que presentan EA. Su principal componente, es la proteína β -amiloide ($A\beta$), la cual es un péptido compuesto por una parte del dominio transmembrana y el dominio extracelular de la proteína precursora del amiloide. Se encuentran presentes en las neuronas y en diversas células del cuerpo. En la enfermedad de Alzheimer, estas proteínas comienzan a acumularse formando placas, que se interponen entre las sinapsis de las neuronas. Este acopio conduce a una inflamación crónica y resulta en una disfunción en la comunicación entre las neuronas. Como resultado, las sinapsis no funcionan adecuadamente y las placas de $A\beta$ se vuelven neurotóxicas para nuestro sistema ³¹.

Por otra parte, se han establecido vínculos entre los cromosomas 21 y 17 en relación con el mal de Alzheimer. Las mutaciones en el gen de la proteína precursora amiloidea (APP), que se encuentra en el cromosoma 21, son responsables del 5 al 20 % de los casos de la forma temprana y familiar de la enfermedad de Alzheimer. Esto significa que las alteraciones en el gen APP heredadas de los padres pueden aumentar significativamente el riesgo de

desarrollar la enfermedad en ciertos individuos ³². Cabe destacar, que el primer descubrimiento que relacionó el cromosoma 21 con la enfermedad de Alzheimer se basó en la observación de que las personas con síndrome de Down (trisomía 21) que vivían más allá de los 30 años desarrollaban características clínicas y patológicas de la enfermedad de Alzheimer. Esta asociación sugiere que la presencia adicional del cromosoma 21, que contiene el gen APP, aumenta la predisposición al desarrollo de la enfermedad en estas personas ³².

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la presencia de marañas neurofibrilares (MNF) que contienen una proteína llamada tau en una forma anormal. La hiperfosforilación y la proteólisis de la tau son eventos importantes en la formación de estas MNF. Aunque se ha considerado que la hiperfosforilación juega un papel crucial en la enfermedad, algunos estudios han mostrado resultados contradictorios sobre su toxicidad. Se ha sugerido que la tau hiperfosforilada puede tener una función protectora frente a la acumulación de un fragmento tóxico de tau. El péptido β -amiloide también desempeña un papel en la enfermedad de Alzheimer, promoviendo la hiperfosforilación de la tau y la formación de las MNF. La interacción entre el péptido β -amiloide y la tau no se comprende completamente y se cree que contribuye a la toxicidad neuronal en la enfermedad ³³. Como se mencionó, el péptido β -amiloide desempeña un papel clave en el desarrollo de la enfermedad. Su procesamiento anormal a partir de la proteína precursora amiloide (APP) conduce a la formación de placas extracelulares debido a la

acumulación de este péptido. Además, favorece la hiperfosforilación de la proteína tau ³².

Estos procesos neurotóxicos afectan principalmente a las neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert, lo que deriva a cómo tratar farmacológicamente la progresión de la enfermedad en base a esta información anterior. Esta terapia farmacológica va a buscar evitar el procesamiento anómalo de la proteína precursora del péptido β -amiloide y favorecer su procesamiento hacia otros péptidos no amiloidogénicos, podría prevenir la formación de placas de β -amiloide. Otra perspectiva terapéutica para reducir los efectos perjudiciales del péptido β -amiloide es impedir su agrupación. Algunos compuestos inflamatorios, radicales libres, peróxidos de lípidos e iones pueden facilitar la formación de placas de amiloide al fomentar la unión del péptido. Se ha sugerido que fármacos como antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos, vitamina C y vitamina E podrían actuar como agentes para disminuir la agregación del péptido β -amiloide y brindar protección al sistema nervioso ³⁴.

Continuando con el efecto que estas vitaminas tienen en la reducción de la expresión de este péptido, en el ámbito terapéutico de la dieta y la nutrición, también podemos destacar otros micronutrientes y estrategias nutricionales que de manera similar contribuyen a la prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El abordaje nutricional es un factor crucial para la prevención, tratamiento y/o enlentecimiento de las fases de la enfermedad de Alzheimer ⁹⁻¹¹.

Hay vitaminas, minerales y ácidos grasos mono y poliinsaturados que se relacionan directamente con la capacidad de memoria, de funcionamiento del sistema nervioso, capacidad cognitiva, etc ³⁵. Según un estudio realizado recientemente, para producir energía, el uso de glucosa por parte del tejido nervioso implica la presencia de vitamina B1; esta vitamina modula el rendimiento cognitivo, especialmente en los ancianos. La vitamina B9 preserva el cerebro durante su desarrollo y la memoria durante el envejecimiento. Las vitaminas B6 y B12, entre otras, intervienen directamente en la síntesis de algunos neurotransmisores. La vitamina B12 retrasa la aparición de los signos de demencia (y anomalías sanguíneas), siempre que se administre en una ventana de tiempo clínica precisa, antes de la aparición de los primeros síntomas. La suplementación con cobalamina mejora las funciones cerebrales y cognitivas en los ancianos; mejora con frecuencia el funcionamiento de factores relacionados con el lóbulo frontal, así como la función del lenguaje de las personas con trastornos cognitivos. La vitamina D (o algunos de sus análogos) podrían ser de interés en la prevención de diversos aspectos de las enfermedades neurodegenerativas o neuroinmunes ³⁶.

1.3 Vitamina D

Este micronutriente se encuentra dentro del grupo de las vitaminas liposolubles, esto quiere decir que es insoluble en agua y no se metaboliza en el cuerpo humano, por lo que no se excreta a través de la orina, esta se almacena principalmente en el tejido adiposo y en el hígado ³⁷.

Existen dos formas principales de vitamina D: la vitamina D3, también conocida como colecalciferol, la cual es producida en la piel humana a partir del 7-dehidrocolesterol mediante la exposición a la radiación ultravioleta-B (UVB) presente en la luz solar, siendo la principal fuente de vitamina D. Por otro lado, la vitamina D2, o ergocalciferol que se obtiene por la ingesta de alimentos de origen vegetal y que es sintetizada por plantas, hongos y levaduras. También puede estar presente en alimentos fortificados o huevos, leche, hígado, pescados grasos, como la trucha, el salmón, el atún y la caballa, así como los aceites de hígado de pescado, son fuentes importantes de vitamina D, además de los alimentos fortificados como la leche ³⁸⁻³⁹. Algunas evidencias sugieren que la vitamina D2 puede ser metabolizada más rápidamente que la vitamina D3, aunque con una ingesta diaria regular se considera que ambas formas son bioequivalentes ⁴⁰.

El colecalciferol (D3) y el ergocalciferol (D2) son formas biológicamente inactivas de la vitamina D que requieren ser convertidas en formas biológicamente activas en el hígado y los riñones ⁴¹. Después de ser consumidas en la dieta o sintetizadas en la epidermis de la piel tras la exposición a la radiación UVB, ambas formas de vitamina D entran en la circulación y son transportadas al hígado por la proteína de unión a la vitamina D, así como por la albúmina en menor medida ⁴².

En el hígado, tanto la vitamina D2 como la vitamina D3 sufren una primera hidroxilación y se convierten en 25-hidroxivitamina D [25(OH)D]. Luego la enzima renal 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilasa, también conocida como

CYP27B1, cataliza una segunda hidroxilación que convierte la 25-hidroxitamina D en 1 α ,25-hidroxitamina D (calcitriol), que es la forma activa de la vitamina D. La producción de 1 α ,25-dihidroxitamina D en los riñones está regulada por diversos factores, como los niveles de fósforo, calcio, la hormona paratiroidea (PTH), el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23) y la propia 1 α ,25-dihidroxitamina D en el suero sanguíneo ⁴³. Aunque los riñones son la fuente principal de actividad de la enzima 1 α -hidroxilasa, también se ha demostrado que la producción de 1 α -dihidroxitamina D ocurre en una variedad de tejidos, incluyendo la piel, las glándulas paratiroideas, los senos, el colon, la próstata, así como en células del sistema inmunológico y células óseas ^{41, 42}.

Las recomendaciones diarias del consumo de esta vitamina varían según edad y son las siguientes: Desde el nacimiento hasta el año de vida son 10 mcg (400 UI), en niños de 1 a 13 años son 15 mcg (600 UI), en adolescentes de 14 a 18 años son 15 mcg (600 UI), en adultos de 19 a 70 años son 15 mcg (600 UI), en adultos mayores de 71 años 20 mcg (800 UI) y finalmente, en mujeres y adolescentes embarazadas o en período de lactancia la recomendación es de 15 mcg (600 UI) ⁴⁴.

Para evaluar el status o estado nutricional de un individuo respecto a la vitamina D, se utilizan las concentraciones del 25-hidroxitamina D (25-OHD), que es el metabolito circulante de mayor concentración y vida media más larga; que además refleja tanto la producción endógena por la piel, cómo el aporte exógeno (dieta más ingesta proveniente de suplementos y/o alimentos

fortificados). Mediante la medición de los niveles de 25-hidroxi vitamina D, se obtiene una evaluación completa de los niveles generales de vitamina D presentes en el organismo. El rango estándar de 25-hidroxi vitamina D se expresa en unidades de nanogramos por mililitro (ng/mL). Según diversos expertos, se sugiere mantener un nivel óptimo entre 20 y 40 ng/mL, aunque algunos profesionales recomiendan un rango ligeramente más elevado, entre 30 y 50 ng/mL ⁴⁵.

La vitamina D tiene participación principalmente en el proceso de absorción del calcio y fósforo a nivel intestinal. El calcio es uno de los principales minerales que constituyen los huesos, por lo tanto, la deficiencia de esta vitamina puede llevar a enfermedades de los huesos como la osteomalacia en adultos o raquitismo en niños ⁴⁶.

Dentro de las actividades extraóseas de la vitamina, se describe ésta como una prohormona a la que se le atribuyen múltiples funciones y acciones más allá de su rol fundamental en la homeostasis cálcica mencionada recientemente ⁴⁷. En la literatura se ha documentado que la vitamina D desempeña un papel importante en la regulación de diversos procesos biológicos, además de sus “funciones clásicas” ⁴¹. Se ha encontrado que esta prohormona está involucrada en la modulación de la excitotoxicidad, el estrés oxidativo, la inducción de proteínas estructurales sinápticas y la compensación de deficiencias en neurotransmisores ¹⁴.

De esta misma forma esta vitamina, también participa en el funcionamiento del sistema nervioso, y es imprescindible para el desarrollo cerebral en las

primeras etapas de vida. Su carencia en la vida adulta se asocia a afecciones neurológicas y psiquiátricas como demencia, Parkinson, Alzheimer e incluso esclerosis múltiple ⁴⁷.

1.4 Asociación entre el consumo de vitamina D y la enfermedad de Alzheimer

La vitamina D desempeña un papel esencial en el desarrollo y mantenimiento de una estructura ósea saludable en los seres humanos. Cuando la ingesta dietética de vitamina D es insuficiente, la exposición solar se convierte en la principal fuente de esta hormona esencial. Por lo tanto, resulta relevante investigar si el proceso de envejecimiento afecta la capacidad de la piel para sintetizar vitamina D3. Se ha observado que, a partir de los 20 años, el grosor de la piel disminuye gradualmente con la edad, especialmente en la dermis, donde se produce un encogimiento de las estructuras de fibras elásticas y una reducción significativa en el número de capilares superficiales, es por estas razones que la síntesis de vitamina D en la piel disminuye con la edad ⁴⁸.

En el contexto del envejecimiento saludable, la vitamina D juega un papel fundamental al actuar como factor protector contra diversas condiciones relacionadas con la edad, incluyendo el Alzheimer, una enfermedad neurodegenerativa crónica que afecta la memoria y las funciones cognitivas. Aunque aún no se ha establecido una relación causal definitiva entre la vitamina D y el Alzheimer, existen evidencias que sugieren una posible

asociación entre niveles bajos de vitamina D y un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad ⁴⁹.

Se ha observado que la vitamina D está implicada en la modulación de la excitotoxicidad, el estrés oxidativo y la protección sináptica, procesos que desempeñan un papel crucial en el mantenimiento de la función cerebral y la prevención de enfermedades neurodegenerativas. Específicamente, la vitamina D se ha relacionado con la modulación de la excitotoxicidad, que es el proceso por el cual la sobreestimulación de los receptores de glutamato puede causar daño neuronal. Además, se ha identificado su capacidad para contrarrestar el estrés oxidativo, un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno y la capacidad del organismo para neutralizarlos, lo que puede resultar en daño celular. También se ha sugerido que la vitamina D puede desempeñar un papel en la protección sináptica, contribuyendo a la regulación de la función sináptica y la plasticidad cerebral ¹⁴.

Un estudio de cohorte realizado por expertos de diversos países analizó una muestra de 1.658 adultos mayores de 65 años, los cuales eran capaces de caminar sin ayuda y no tenían demencia, enfermedades cardiovasculares ni accidentes cerebrovasculares al inicio de este análisis. Se siguió a los participantes durante una media de 5 – 6 años ⁵⁰.

Analizando a este grupo de personas mayores, se descubrió que quienes tenían una deficiencia moderada de vitamina D, tenían un 53% más de riesgo de desarrollar demencia de algún tipo, y quienes tenían una deficiencia

severa, tenían un 125% más de riesgo que una persona con parámetros normales de vitamina D.

Igualmente, se observó que pacientes con una deficiencia moderada, eran más propensos en un 69% de desarrollar EA, y que se incrementaba hasta un 122% en ancianos con grave deficiencia de vitamina D, en relación a una persona con parámetros normales ⁵⁰.

De lo anterior, se pudo concluir que hay una relación directamente proporcional entre la deficiencia de vitamina D y la probabilidad de padecer de demencia y EA ⁵¹.

A pesar de que existe evidencia de concentraciones más bajas de vitamina D en personas con enfermedad de Alzheimer en comparación con otros grupos poblacionales, sigue habiendo controversia sobre si esta vitamina desempeña un papel causal en el desarrollo de la enfermedad. No obstante, estudios longitudinales de larga duración, con hasta 30 años de seguimiento, han identificado una clara asociación entre niveles bajos de vitamina D y un mayor riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer. Además, se ha observado consistentemente una relación entre la deficiencia de vitamina D y el deterioro cognitivo en estudios realizados específicamente en mujeres. También se ha publicado evidencia que vincula los niveles de vitamina D en personas mayores de 65 años con la función cognitiva ⁵².

Las recomendaciones del Instituto de Medicina de Estados Unidos sugieren una ingesta diaria de 800 UI de vitamina D, lo cual asegura que el 97.5% de las personas alcance niveles adecuados de vitamina D. Además de prevenir

el deterioro cognitivo, esta dosis también contribuye a mantener la fuerza muscular y reducir el riesgo de caídas ⁵².

Los niveles bajos de vitamina D están asociados con un deterioro cognitivo y un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, es importante interpretar estas conclusiones con cautela, ya que se basan en estudios observacionales que pueden estar sujetos a posibles factores de confusión. Por lo tanto, se recomienda realizar investigaciones futuras para obtener una comprensión más completa de la relación entre la vitamina D y las enfermedades neurocognitivas ⁵³.

Cabe resaltar que, en la actualidad, tanto a nivel mundial como a nivel nacional, existe un déficit severo de vitamina D en la población. Esta preocupante situación ha generado controversia y ha dado lugar a inquietudes en el ámbito sanitario. Es en este contexto que surge la iniciativa en Chile de implementar la suplementación de vitamina D (colecalfiferol) en lácteos y harinas a partir del año 2024, de acuerdo con el decreto 48, que modifica el decreto supremo N° 977 del año 1996 ⁵⁴.

Este déficit de vitamina D no solo se asocia con un mayor riesgo de padecer Alzheimer, sino que también se perfila como un indicador de posibles problemas que podrían afectar la salud integral del cuerpo. En este sentido, resulta crucial otorgar una mayor importancia a la vitamina D en futuros estudios, considerando sus implicaciones en la salud global. La medida adoptada en Chile, al fortificar alimentos de consumo común con esta vitamina, representa un paso significativo hacia la mejora de la salud pública

y subraya la necesidad de abordar de manera integral la deficiencia de vitamina D en la población.

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir en base a la revisión de la literatura actual disponible, el efecto del consumo de la vitamina D en la prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Objetivos específicos

- Conocer de acuerdo con la literatura revisada, el consumo de vitamina D a través de la dieta o de suplementos, de las personas mayores.
- Evaluar la evidencia reciente sobre el efecto del consumo de vitamina D, a través de la dieta o suplementos, en la prevención de la Enfermedad de Alzheimer.
- Revisar la evidencia reciente sobre el efecto del consumo de vitamina D, a través de la dieta o suplementos, en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer.
- Describir los mecanismos implicados en el efecto del consumo de vitamina D, a través de la dieta o suplementos, en la prevención y/o tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Se realizó una revisión de tipo narrativa, la cual corresponde a publicaciones amplias, destinadas a describir y discutir el estado de un determinado asunto, desde el punto de vista teórico o contextual. Constituyen, básicamente, un análisis de literatura publicada en libros, artículos de revista impresas y/o electrónicas ⁵⁵. En tal sentido, se analizó el efecto del adecuado y deficiente consumo de vitamina D en la prevención y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en personas mayores.

Unidad de análisis

La unidad de análisis correspondió a diferentes artículos donde se evaluó el efecto del consumo de vitamina D a través de la dieta o suplementos, en la prevención o tratamiento de personas mayores con enfermedad con enfermedad de Alzheimer.

Criterios de selección

- Artículos que incluyan a personas mayores con diferentes niveles de deterioro cognitivo.
- Artículos que incluyan a personas mayores donde se evalúe el efecto del consumo de vitamina D a través de la dieta o suplementos en la prevención o tratamiento de Alzheimer.
- Estudios con menos de 5 años de antigüedad.

Variables

Las variables de estudio que se definieron fueron: 1) Consumo de vitamina D (Adecuado o deficiente), 2) Presencia o ausencia de enfermedad de Alzheimer. 3) Suplementación con Vitamina D (dosis, tiempo de intervención, uso preventivo o como tratamiento) 4) Edad de la persona mayor.

Recolección de datos

Se recopilaron artículos desde las bases de datos: Pubmed y Web of Science, en las cuales se recolectaron estudios que abarcaron ampliamente el tema de análisis mediante la utilización de palabras clave como: Elderly people, Alzheimer's disease y vitamin D.

Esta búsqueda entregó un total de 110 resultados, a los cuales se les aplicaron los siguientes filtros: que el estudio hubiese sido publicado dentro de los últimos 5 años, que no fuesen revisiones y que se hayan realizado en humanos, quedando un total de 27 artículos.

La selección inicial se realizó en base a los resúmenes y títulos de la información disponible, se identificaron los artículos potencialmente elegibles y se removieron los artículos duplicados, resultando 10 artículos.

Una vez definidos, se analizaron en su totalidad y por completo los artículos seleccionados y se realizó una selección final a través de criterios de inclusión, de manera de analizar críticamente los artículos y así obtener los que respondían claramente la pregunta de investigación planteada. En este sentido, fueron descartados 3 artículos, ya que no existía una estrecha

relación con la temática central del estudio, hacían referencia a otro complejo de vitaminas, a otras enfermedades neurodegenerativas o porque en el estudio incluían otra categoría para clasificar a los participantes, por ejemplo, el grado de educación (Figura 1).

Plan de análisis

Se resumieron cada uno de los estudios primarios incluidos en la revisión y se analizaron y discutieron los hallazgos más importantes, para responder a la pregunta de investigación. Igualmente, se incluyó una tabla resumen que incorporó autor, año, país, participantes, variables y resultados clave, de los artículos seleccionados.

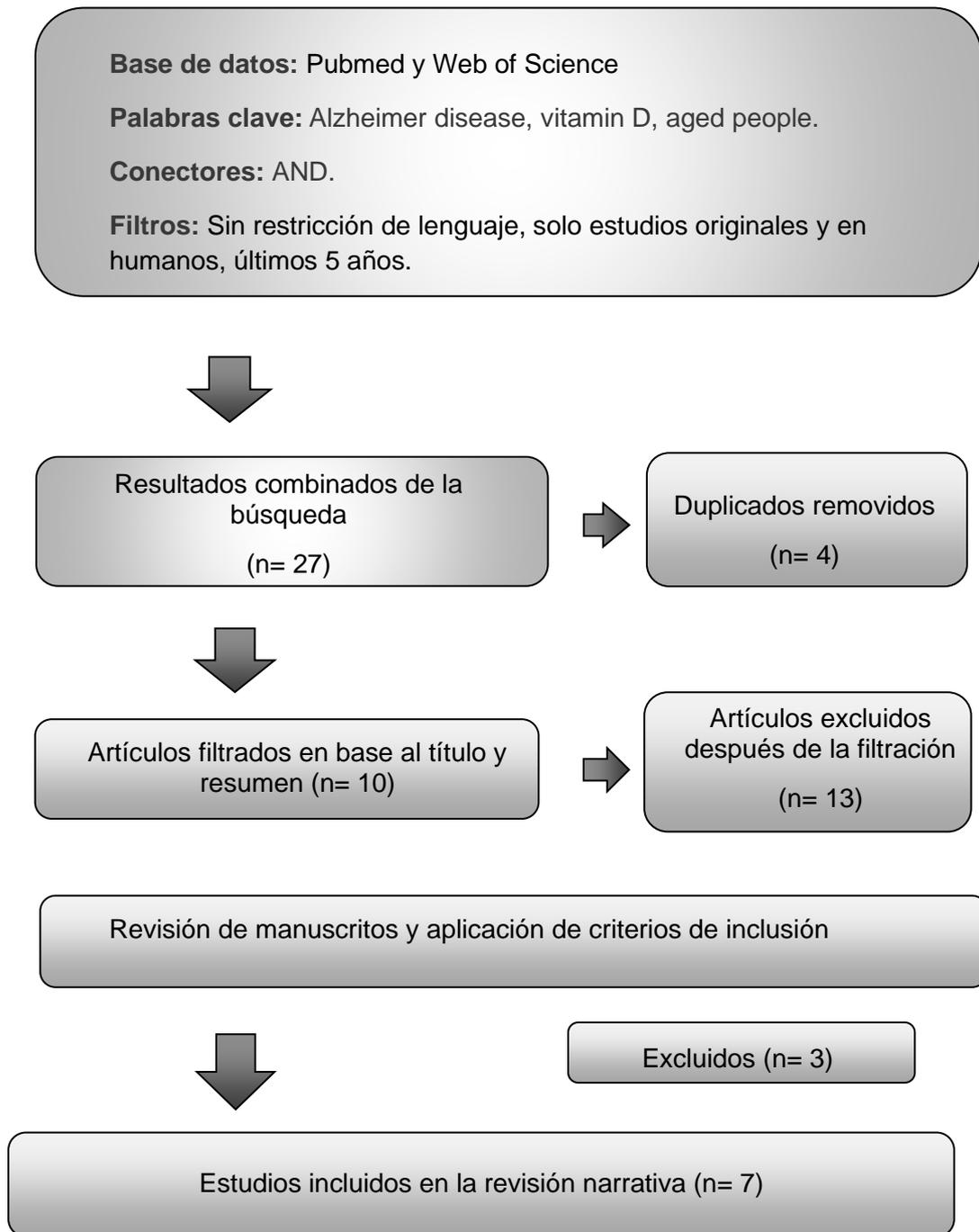


Figura 1. Selección de los artículos para revisión.

RESULTADOS

La revisión final incluyó un total de 7 artículos, de los cuales 2 fueron ensayos clínicos aleatorizados, 3 observacionales transversales, 1 de aleatorización mendeliana y 1 de cohorte prospectivo multicéntrico. En la tabla 1 se resumen las características de los estudios incluidos en la revisión.

Jia et al. (2019) ⁵⁶ junto con su equipo llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de carácter paralelo. El estudio contó con la participación de 210 individuos con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer (EA), que se inscribieron en el Hospital Huanhu de Tianjin. Los pacientes cumplían con los criterios de diagnóstico probables de EA según las directrices establecidas por el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer en 2011.

Los participantes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos, uno recibió suplementación de vitamina D y otro que recibió un placebo. La secuencia de asignación fue generada mediante un programa de aleatorización basado en computadora, y se mantuvo el doble ciego a lo largo del estudio. El grupo de intervención recibió una dosis oral diaria de 800 UI de vitamina D durante un período de 12 meses, mientras que el grupo de control recibió un placebo con una apariencia idéntica. Los participantes fueron instruidos para tomar

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la revisión.

Referencia (Autor, año, país)	Diseño de estudio	Característica los participantes (Grupos)	Variables (dosis de vitamina D, estatus, variables genéticas)	Resultados
Jingya Jia et al. (2019), China. (56)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego	Número de muestra: n= 210 Grupo de vitamina D: n=105 Grupo de placebo: n=104	Un grupo de intervención tomó una dosis oral diaria de dos tabletas que consistían en 800 UI de vitamina D durante todo el período de 12 meses. El grupo placebo ingirió cápsulas de gránulos de almidón sin vitamina D por 12 meses respectivamente.	Se produjeron mejoras significativas en los niveles plasmáticos de $a\beta$ 42 Hubo una mejora en la función cognitiva y disminución de los biomarcadores relacionados con $a\beta$ en pacientes ancianos con EA. Se notó un aumento significativo en el coeficiente intelectual a escala completa durante el período de seguimiento
Aguilar-Navarro et al. (2019), México. (57)	Estudio observacional transversal	Número de muestra: n=208 participantes Hombres: n=72; Mujeres: n=136 Grupo con cognición normal n=89; Grupo con deterioro cognitivo leve (MCI) n=88 Grupo con enfermedad de Alzheimer n=31	Grupo con suficiencia (>30 ng/mL). Grupo con insuficiencia (21-29ng/mL). Grupo con deficiencia (\leq 20 ng/mL).	Los grupos con deficiencia e insuficiencia de vitamina D se asociaron significativamente con el deterioro cognitivo leve. Los sujetos con deficiencia grave de vitamina D tuvieron una puntuación MMSE más baja en comparación con los grupos de suficiencia e insuficiencia. El grupo con deficiencia de vitamina D también tuvo un peor desempeño en todos los dominios medidos por el MMSE: orientación, atención y evocación (memoria).

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la revisión. Continuación.

Referencia (Autor, año, país)	Diseño de estudio	Característica los participantes (Grupos)	Variables (dosis de vitamina D, estatus, variables genéticas)	Resultados
Lee et. (2020), Corea del Sur. (58)	Estudio observacional transversal	Número de muestra: n=2990 participantes Hombres: n= 1415 Mujeres: n=1575	Grupo deficientes (<10nmol/L), n=119 fueron clasificados con deficiencia de 25(OH)D Grupo insuficientes (10–30nmol/L) n= 2253 fueron considerados con insuficiencia de 25(OH)D Grupo suficientes (≥30nmol/L). n=618 tenían niveles suficientes de 25(OH)D.	El sexo, la educación, el matrimonio, los ingresos y el consumo de alcohol se relacionaron significativamente con el nivel de Vit D. En comparación con las mujeres, los hombres tenían más probabilidades de estar en el grupo de Vit D suficiente. Aquellos que tenían niveles séricos de 25(OH)D más bajos tenían más probabilidades de tener un IMC más alto.
Ertlav et al., (2020) Turquía (59)	Estudio observacional transversal	Numero de muestra: n= 170 participantes Todos los participantes mayores a 60 años.	Grupo deterioro cognitivo normal: n=85 Grupo con diagnóstico de EA: n= 85	Los niveles séricos de 25(OH)D fueron significativamente mayores en el grupo de control en comparación con el grupo con EA. En el grupo control no hubo diferencias significativas en niveles de 25(OH)D entre mujeres.
Wang et al. (2020) Reino Unido (60)	Estudio de aleatorización Mendeliana	Número de muestra: n= 502.536 Mujeres: n=281.420 Hombres: n= 221.115 Grupo con gen materno de EA; n= 27.696 Grupo con gen paterno de EA; n=14.338	Variables genéticas de vitamina D: GC; NADSYN1/DHCR7; CYP2R1; CYP24A1; SEC23A; AMDHD1	Los niveles aumentados de 25OHD se asociaron significativamente con un riesgo reducido de EA en personas de 60 años o más. Tener un nivel adecuado de Vitamina D en personas mayores a 60 años puede contribuir a prevenir EA.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la revisión. Continuación.

Referencia (Autor, año, país)	Diseño de estudio	Característica los participantes (Grupos)	Variables (dosis de vitamina D, estatus, variables genéticas)	Resultados
Kang et al. (2021) EEUU (61)	Ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo y doble ciego	Numero de muestra: n= 4218	Un grupo de personas recibió suplementos de Vit D3 (2000 UI/día) y el otro grupo recibió placebo.	No se encontró asociación entre la suplementación de Vit D3 y el deterioro cognitivo en general Se observaron beneficios modestos en adultos mayores afroamericanos específicamente.
Melo van Lent et al. (2022) Alemania (62)	Estudio de cohorte prospectivo multicéntrico	Numero de muestra: n =1334 No presentaban demencia al comienzo del estudio Participantes que desarrollaron demencia: n= 250 Participantes que desarrollaron EA: n= 209	<25 nmol/L = grupo con deficiencia; ≥25–<50 nmol/L = grupo con insuficiencia; ≥50 nmol/L = grupo suficiencia	Las concentraciones más altas de vitamina D se asociaron significativamente con una menor incidencia de la enfermedad. Los niveles bajos de vitamina A, E y betacaroteno no tienen asociación con la demencia.

las cápsulas a la misma hora todos los días y se les garantizó una dieta normal durante el estudio.

La evaluación de la función cognitiva se realizó al inicio del estudio y nuevamente a los 6 y 12 meses. Se utilizó la versión china de la Escala de Inteligencia para Adultos Revisada de Wechsler (WAIS-RC, por sus siglas en inglés) como medida principal de la función cognitiva. Además, se utilizaron pruebas neuropsicológicas estandarizadas para evaluar la capacidad de los participantes para realizar actividades cotidianas. Se empleó el Mini Examen del Estado Mental (MMSE) como medida de la función cognitiva general.

El estudio también incluyó la medición de biomarcadores relacionados con la proteína beta amiloide ($A\beta$), incluyendo $A\beta_{42}$, APP, BACE1, APPmRNA y BACE1mRNA. Estos biomarcadores se evaluaron mediante técnicas de laboratorio y análisis estadístico.

Los resultados del estudio indicaron que la suplementación con vitamina D tuvo un impacto significativo en la función cognitiva de los participantes, con mejoras notables en varias pruebas neuropsicológicas. Además, se observó una disminución en los niveles de biomarcadores relacionados con $A\beta$ en el grupo de intervención, lo que sugiere un efecto beneficioso en la reducción de la proteína $A\beta$.

En resumen, este estudio proporciona evidencia de que la suplementación con vitamina D puede mejorar la función cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer, posiblemente a través de la influencia en los biomarcadores relacionados con $A\beta$ ⁵⁶.

Aguilar-Navarro et al. (2019) ⁵⁷, llevaron a cabo un estudio observacional de tipo transversal para evaluar la relación entre los niveles de Vitamina D y el deterioro cognitivo en adultos mayores en México. Se llevaron a cabo evaluaciones clínicas y neuropsicológicas en 208 participantes, 72 hombres, 136 mujeres con un promedio de edad de 79 años. Dividiéndolos en tres grupos: aquellos con cognición normal (89 personas), deterioro cognitivo leve (88 personas) y enfermedad de Alzheimer (31 personas). Los niveles de Vitamina D en sangre se categorizaron en suficiencia (> 30 ng/mL), insuficiencia (21-29 ng/mL) y deficiencia (\leq 20 ng/mL).

Los resultados revelaron que más de la mitad de los participantes tenían deficiencia de Vitamina D, siendo más común en el grupo con EA. Los participantes con deficiencia de Vitamina D mostraron un peor rendimiento en varias áreas cognitivas, incluyendo la atención, evocación y función ejecutiva.

El análisis estadístico demostró una fuerte asociación entre la deficiencia de Vitamina D y el MCI; así como entre la vitamina D y la EA, incluso después de ajustar por la edad, el sexo y el nivel educativo de los participantes. Esto sugiere que la deficiencia de Vitamina D podría estar relacionada con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia.

En resumen, este estudio encontró una fuerte asociación entre la deficiencia de Vitamina D y el deterioro cognitivo en adultos mayores mexicanos, lo que sugiere que la Vitamina D podría desempeñar un papel importante en la salud cognitiva. Sin embargo, es importante señalar que este estudio es de

naturaleza transversal, lo que significa que no puede establecer una relación causal definitiva ⁵⁷.

Lee et. (2020) ⁵⁸ realizaron un estudio de tipo observacional transversal para investigar la relación entre los niveles de vitamina D (VitD) y la función cognitiva en la población de Corea, en una muestra de 2990 participantes (1.415 hombres y 1.575 mujeres) de la Cohorte de Envejecimiento y Fragilidad coreana, con datos basales recopilados a lo largo de 2 años. Se utilizaron pruebas cognitivas que incluyeron una versión abreviada en coreano del Consorcio para el Registro de la Enfermedad de Alzheimer (CERAD-K), que es una evaluación del estado cognitivo en pacientes con demencia. Entre las pruebas CERAD-K, se incluyeron las de memoria/recuerdo/reconocimiento de lista de palabras, dígitos (directos e inversos), prueba de trazos y el Mini Examen del Estado Mental en la versión coreana (MMSE-KC). También se tomaron muestras de suero y se midieron los niveles de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), clasificándolos en categorías clínicamente relevantes: deficientes (<10ng/mL), insuficientes (10–30ng/mL) y suficientes (≥30ng/mL).

Los resultados mostraron que, de los 2.990 participantes, 119 (4,0%) se clasificaron como deficientes en 25(OH)D, 2.253 (75,3%) como insuficientes y solo 618 (20,7%) como suficientes. En las pruebas de función cognitiva, se observó que los participantes con niveles suficientes de 25(OH)D mostraron un mejor rendimiento en las pruebas de MMSE-KC, prueba de trazos y dígitos ($p < 0,05$), en comparación con aquellos con niveles deficientes e insuficientes.

Sin embargo, después de ajustar los datos para variables como la edad, el género, el IMC, la educación, la ubicación, la estacionalidad, la actividad física y el consumo de alcohol, las asociaciones entre 25(OH) D y la función cognitiva no resultaron estadísticamente significativas. Estos resultados sugieren que, aunque los niveles de VitD mostraron diferencias en las pruebas cognitivas cuando no se ajustaron las variables, una vez que se realizaron los ajustes, la asociación entre la VitD y la función cognitiva en esta población de ancianos coreanos no resultó ser estadísticamente significativa.

El estudio concluye que, a pesar de las diferencias observadas en las pruebas cognitivas según los niveles de VitD, la relación entre la vitamina y la función cognitiva en los ancianos coreanos no es directa. Otros factores, como las variables demográficas y socioeconómicas, también desempeñan un papel importante en la función cognitiva. Por lo tanto, se necesitan más estudios prospectivos o ensayos clínicos aleatorizados para evaluar el cambio en la función cognitiva en función de las variaciones en los niveles de VitD ⁵⁸.

Ertlav et al., (2020) ⁵⁹ realizó un estudio observacional transversal, en la Clínica Ambulatoria de Neurología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Akedniz de Antalya, Turquía. Se agruparon 85 pacientes mayores de 60 años, a los que se le diagnosticó EA según los criterios del National Institute on Aging- Alzheimer's Association y además se agruparon 85 pacientes grupo control con función cognitiva normal.

Los pacientes con EA se dividieron en estadios según sus puntuaciones MMSE: las puntuaciones MMSE (Mini Mental State Examination) entre 20 y

24 se consideraron demencia en etapa temprana, las puntuaciones entre 10 y 19 se consideraron demencia en etapa intermedia y las puntuaciones entre 0 y 9 se consideraron avanzadas.

Se recogieron muestras de sangre venosa de cada participante, de las cuales se midieron los niveles séricos de 25 (OH) D total, 1,25 (OH)₂D total, VDPB (proteína transportadora de vitamina D), parathormona (PTH), calcio, fósforo y albúmina.

Los resultados arrojaron que los niveles de VDBP fueron significativamente mayores en el grupo de EA en comparación con el grupo control. Sin embargo, los niveles de 1,25(OH)₂D fueron similares tanto en el grupo EA como en el de control. Hubo diferencias significativas en los niveles de 25(OH)D libre y 25(OH)D biodisponible y en las relaciones 25(OH)D biodisponible/25(OH)D total entre los grupos. Los niveles de 25(OH)D libre y 25(OH)D biodisponible en el grupo EA fueron significativamente bajos en comparación con los del grupo control. Las proporciones de 25(OH)D biodisponible/25(OH)D total también fueron significativamente bajas en pacientes con EA en comparación con los pacientes de control ⁵⁹.

El estudio concluye que se detectaron niveles más bajos de 25(OH)D libre y bioaccesible en pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD), lo que limita los efectos centrales objetivos de la 25(OH)D. Este resultado sugiere que niveles reducidos de la forma activa libre de la vitamina D pueden ser un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer y la demencia ⁵⁹.

Wang et al. (2020) ⁶⁰ llevaron a cabo un estudio de aleatorización Mendeliana (AM) para investigar la posible asociación causal entre los niveles de vitamina D y la enfermedad de Alzheimer (EA) en individuos de 60 años en adelante. Se utilizaron tres supuestos fundamentales del AM: la selección de variables instrumentales (variantes genéticas), la ausencia de asociación con factores de confusión y el efecto de las variables instrumentales en el resultado solo a través de la exposición. En este estudio, se utilizaron datos de tres conjuntos de genomas asociados a la vitamina D y la EA de gran escala.

Para seleccionar las variantes genéticas instrumentales, se eligieron seis variantes asociadas con niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D (25OHD), que alcanzaron un nivel de significación genómica ($p < 5.00E-08$). Estas variantes estaban ubicadas en seis loci (lugar específico donde se localiza o se presenta) diferentes. Se demostró que eran independientes y no estaban en desequilibrio de ligamiento.

Los datos de la EA se obtuvieron de dos conjuntos de datos genómicos de la EA: el International Genomics of Alzheimer's Project (IGAP) y el Biobanco del Reino Unido. Ambos conjuntos de datos consistieron en individuos de 60 años en adelante. El número de muestra fue de 502.536 individuos los cuales 281.420 (56%) eran mujeres y 221.115 (44%) hombres los dos géneros con un promedio de edad de 56 años.

Se realizaron análisis de pleiotropía para evaluar si las variantes genéticas de la vitamina D afectaban el riesgo de la EA a través de vías biológicas independientes de los niveles de vitamina D. Se investigó la asociación entre

estas variantes genéticas y factores de riesgo conocidos de la EA, como educación, pérdida de audición a mitad de la vida, inactividad física, hipertensión, diabetes tipo 2, obesidad, tabaquismo, depresión y aislamiento social.

Los resultados del estudio indicaron que la elevación genéticamente determinada de los niveles de 25OHD se asoció significativamente con un menor riesgo de EA en individuos de 60 años en adelante. Los resultados se mantuvieron consistentes en los análisis de sensibilidad y de eliminación de una variante. La potencia estadística del estudio respaldó la capacidad de detectar asociaciones significativas.

En resumen, este estudio de AM sugiere que existe una asociación causal entre los niveles de vitamina D y el riesgo de EA en personas de 60 años en adelante, lo que respalda investigaciones previas que han identificado una relación entre la vitamina D y la salud cognitiva en adultos mayores ⁶⁰.

El estudio de Kang et al. (2021) ⁶¹ es un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo y doble ciego, que evaluó los efectos de la suplementación con vitamina D en la función cognitiva en adultos mayores.

El ensayo incluyó a participantes de 60 años o más, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular o cáncer. Los participantes se dividieron en dos grupos: uno recibió suplementos de vitamina D3 (2000 UI/día de colecalciferol) y el otro recibió un placebo. El objetivo principal preespecificado del estudio fue evaluar si la suplementación con vitamina D3 podría retrasar el declive cognitivo durante un período de 2 a 3 años.

El estudio incluyó a 3.424 participantes que completaron evaluaciones cognitivas por teléfono y a 794 participantes que se sometieron a evaluaciones cognitivas en persona. Se realizaron múltiples pruebas para evaluar la función cognitiva, incluido un puntaje compuesto global basado en las puntuaciones Z de todas las pruebas. Los resultados de los dos grupos se analizaron por separado y se realizaron análisis de interacción para evaluar si ciertas variables, como la concentración de vitamina D al inicio y la raza, tuvieron un impacto en los resultados.

Los resultados del estudio mostraron que no se encontró una asociación entre la suplementación de 2000 UI/día de vitamina D3 y el deterioro cognitivo en general, durante un periodo de 2 a 3 años en adultos mayores.

Sin embargo, se observaron beneficios cognitivos modestos en adultos mayores afroamericanos, lo que sugiere que la vitamina D3 podría tener un efecto positivo en este grupo específico. Se señala que estos resultados deben confirmarse en futuros estudios. Además, se mencionan algunas limitaciones, como la duración relativamente corta del estudio y la falta de participantes con deficiencia de vitamina D ⁶¹.

Melo van Lent et al., (2022) ⁶² realizaron un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico y basado en registros de médicos generales (GP) sobre la detección temprana y la predicción de la demencia, que comenzó en 2003.

Analizaron datos de 1.334 participantes que no presentaban demencia con una edad media de 84 años, donde las mujeres estaban ligeramente más representadas que los hombres. De los participantes, 250 desarrollaron

demencia por todas las causas, 209 desarrollaron EA y 41 participantes desarrollaron demencia vascular. Los participantes inscritos eran pacientes de atención primaria de 75 años o más, que no padecían demencia al inicio del estudio, que habían tenido al menos un contacto personal con su médico de cabecera durante el último año y que vivían en las zonas urbanas de seis ciudades alemanas (Bonn, Düsseldorf, Hamburgo, Leipzig, Mannheim o Múnich).

Se recogieron muestras de sangre de cada participante para medir las concentraciones de vitamina A, vitamina E, betacaroteno, vitamina D, creatinina, colesterol total y triglicéridos. La vitamina D se investigó como una variable continua y se clasificó según los valores de corte clínicos (<10 ng/mL = deficiencia; ≥ 10 –<20 ng/mL = insuficiencia; ≥ 20 ng/mL = suficiencia). La demencia fue diagnosticada por consenso del investigador entrevistador y un geriatra o psiquiatra geriátrico experimentado según los criterios de DMS-IV (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría) y la clasificación internacional de enfermedades (CIE-10) que se implementan como algoritmo de diagnóstico en la entrevista estructurada para el diagnóstico de demencia (SIDAM). El resultado se expresó a través de una puntuación cognitiva de 0 a 55, donde una puntuación más alta indica un mayor rendimiento.

El estudio concluyó que al analizar categóricamente las concentraciones de vitamina D (deficiencia o insuficiencia versus suficiencia), se observó que los niveles séricos de vitamina D <25 nmol/L versus ≥ 50 nmol/L se asociaron con

un mayor riesgo de demencia por todas las causas. Sin embargo, para las vitaminas A, E y betacaroteno no se observaron asociaciones significativas con la demencia por todas las causas. Respecto a la EA, de igual forma, las concentraciones más altas de vitamina D, se asociaron significativamente con una menor incidencia de la enfermedad. Los análisis estratificados por sexo no revelaron que el betacaroteno tuviese una relación significativa en la incidencia de la demencia por todas las causas ni con la EA; ni que las concentraciones más altas de las vitaminas A, D, E y betacaroteno tuviesen incidencia en la demencia vascular ⁶².

DISCUSIÓN

Según la revisión actual, los resultados expuestos respaldan la noción de que el consumo de vitamina D podría desempeñar un papel beneficioso en la prevención y/o tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Se sugiere que la suplementación con vitamina D podría contribuir a mejorar y retrasar la sintomatología asociada con esta enfermedad. Además, se plantea la posibilidad de utilizar los niveles de vitamina D (niveles elevados que superen los 30 ng/ml) como un indicador que podría servir como factor protector frente a la enfermedad de Alzheimer.

De acuerdo con los estudios analizados en esta revisión, cuatro de ellos, Aguilar-Navarro et al., Ertilav et al., Wang et al. y Melo van Lent et al. indican que los individuos con niveles séricos más bajos de 25(OH)D presentan un riesgo aumentado de padecer enfermedad de Alzheimer, mientras que aquellos con niveles más elevados muestran significativamente menos probabilidad de desarrollar esta enfermedad. Además, dos estudios resaltan los beneficios cognitivos y ejecutivos asociados con la suplementación de vitamina D en personas mayores de 60 años. También se observó que en general, los hombres presentaban niveles séricos más altos de vitamina D en comparación con las mujeres, sugiriendo una posible asociación con una menor probabilidad de padecer EA según esta variable, Por consecuencia, hay que resaltar el hecho de que la prevalencia de esta enfermedad es mayor en mujeres que en hombres (7,1% en mujeres y un 3,3% en hombres) ⁶³. En uno de los estudios revisados se advirtió, que no se evidenció un efecto

significativo de la suplementación de vitamina D en relación con el deterioro cognitivo global. Además, los resultados no revelaron impacto significativo en aspectos específicos de la función cognitiva, como la memoria verbal, la función ejecutiva y la atención, a pesar de la administración de vitamina D3 en dosis diarias de 2000 UI. La evaluación se llevó a cabo utilizando el test VITAL-Cog, diseñado para evaluar la función cognitiva mediante un enfoque de screening. Sin embargo, al concluir el seguimiento, no se observó ningún efecto positivo de la suplementación con vitamina D3 en la función cognitiva de los participantes ⁶¹.

Es esencial señalar que los autores del estudio reconocieron ciertas limitaciones. La realización del VITAL-Cog de forma telefónica podría haber introducido una mayor probabilidad de clasificación errónea en los resultados, limitando la precisión de las conclusiones. Además, la metodología telefónica podría haber pasado por alto algunos cambios sutiles que podrían haber sido detectados mediante evaluaciones en vivo más detalladas. De esta misma forma, se destacó que la población evaluada estaba mayormente compuesta por individuos sanos con una sólida base educativa, lo que podría influir en la generalización de los resultados. Por último, los autores sugieren que la duración del estudio, con una intervención de 2-3 años, podría no haber sido suficiente para captar completamente los efectos de la suplementación de vitamina D en la función cognitiva ⁶⁰.

Una limitación al realizar la comparación de los estudios revisados es la

disparidad en los criterios sobre los puntos de corte para clasificar a los pacientes según el estado nutricional o el estatus vitamina D. Mientras que muchos expertos sugieren un rango óptimo entre 20 y 40 ng/mL⁶⁴, otros respaldan la idea de un nivel óptimo más elevado, situándolo entre 30 y 50 ng/mL⁶⁵. Estas diferencias dificultan la comparación y la interpretación uniforme de los resultados.

Otra limitante relevante para considerar es la diversidad en las poblaciones estudiadas. Las diferencias demográficas, la edad, el género y el estado de salud general, entre otros factores, pueden generar variabilidad en los resultados. Al analizar estos estudios, es importante tener en cuenta que las afirmaciones son multicausales, y los niveles de vitamina D constituyen solo uno de los muchos factores evaluados. Esta diversidad en las características de la población puede complicar la extrapolación de hallazgos y la formulación de afirmaciones concluyentes sobre la relación entre los niveles de vitamina D y la EA. El riesgo de demencia depende de varios factores como: el sexo, etnia y raza, el estilo de vida o la actividad mental, la dieta, actividad física, hábito de fumar, consumo de alcohol, educación, etc.⁶⁶.

Es importante señalar que, al considerar los estudios que emplearon el test MMSE, observamos una heterogeneidad significativa en los resultados relacionados con la diferencia de medias ponderadas en estudios de suplementación y en estudios donde se compara el puntaje obtenido antes y después de la intervención con vitamina D. A pesar de esta variabilidad, se evidenció un efecto general positivo con respecto a la mejora del deterioro

cognitivo en el grupo con niveles más altos de vitamina D y en los grupos suplementados⁶⁷. Este hallazgo refuerza la idea de que un estado nutricional adecuado de la vitamina D y su suplementación podrían tener un impacto positivo generalizado en la función cognitiva, respaldando así la importancia de considerar los niveles óptimos de vitamina D como un factor clave en la prevención o ralentización del deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer ⁶⁷.

Esta asociación se vincula estrechamente con la función "no clásica" de la vitamina D, la cual está más intrínsecamente relacionada con su papel como prohormona en el metabolismo. Esta función específica se ve respaldada por las propiedades antioxidantes de la vitamina D, que desempeñan un papel crucial en la mediación del estrés oxidativo generado por el organismo. Este aspecto "no clásico" de la vitamina D, al actuar como prohormona y mitigar el estrés oxidativo, sugiere una conexión más profunda entre esta y los procesos metabólicos que va más allá de su función convencional en la homeostasis del calcio ⁴¹.

Esta función nace a partir del rol que desempeña su receptor VDR que se encuentra casi en todas las células del cuerpo humano. El VDR (receptor de la vitamina D) pertenece a una categoría específica de receptores nucleares que ejercen su función como factor de transcripción. En resumen, este mecanismo detalla la secuencia de eventos que desencadena la acción del VDR en la regulación genética, lo que subraya su papel crucial como mediador en las respuestas celulares a la vitamina D ⁶⁸.

En el estudio de Aguilar-Navarro et al. (2019) Se evaluó que la regulación cerebral de la vitamina D es posible gracias a citocromos neuronales (CYP27B1 y CYP24A1), los cuales están implicados en la transformación de 25OHD3 a 1,25-OH2D y de 1,25-OH2D3 a 24,25-OH2D. Los receptores de vitamina D se ubican en varias regiones cerebrales, incluyendo el cerebelo, tálamo, hipotálamo, lóbulo frontal basal, hipocampo, sistema olfativo, surco cingulado, y las cortezas temporal y orbital. Se ha postulado que la vitamina D contribuye a reducir la acumulación de B-amiloide-42 en el cerebro mediante la estimulación de la respuesta inmunológica innata y la activación de la fagocitosis. Asimismo, la vitamina D regula factores neurotróficos y exhibe propiedades antioxidantes. La relación entre niveles bajos de vitamina D y un incremento en el riesgo de demencia se ha dilucidado mediante la hipótesis del receptor de vitamina D. Esta teoría postula que la disposición de estos receptores en distintas regiones cerebrales, entre las que se incluyen áreas relacionadas con la memoria como el hipocampo y el surco dental, podría desempeñar un papel relevante en la predisposición a trastornos cognitivos ⁵⁷.

Un metaanálisis realizado por Buell, J. S. et al. (2010) Estableció una fuerte asociación entre disfunción ejecutiva, memoria y deficiencia de vitamina D3. Esto podría explicarse por la integridad de los circuitos fronto-subcorticales, donde una lesión, incluidas lesiones vasculares, podría generar disfunción ejecutiva. Por esta razón, los bajos niveles séricos de vitamina D podrían explicar la pérdida de sus efectos neuroprotectores ⁶⁹.

El efecto de la vitamina D en el deterioro cognitivo leve (MCI) se produce a través de los mismos mecanismos que en la demencia, ya que actúa como un neuroesteroide (es decir, cruza la barrera hematoencefálica y se une a su receptor en las neuronas). Es posible que la hipovitaminosis de vitamina D disminuya los mecanismos de defensa, participando en la disfunción cerebral y el deterioro cognitivo. Por lo tanto, parece razonable considerar que los bajos niveles de vitamina D en las etapas tempranas o preclínicas (MCI) participan en la progresión de los trastornos cognitivos ⁷⁰.

A partir de otro enfoque para la prevención y/o mejora de la enfermedad de Alzheimer, se evidencia que la suplementación con vitamina D reduce los biomarcadores asociados con la proteína A β , tales como A β 42, APP, BACE1, APPmRNA y BACEImRNA. De esta manera se concluye una mejoría en la función cognitiva, según pruebas del coeficiente intelectual total, información, aritmética, memoria de dígitos, vocabulario, diseño de bloques y disposición de imágenes. Estos hallazgos respaldan la afirmación de que la vitamina D, al desempeñar un papel neuroprotector, podría estar vinculada con la reducción de biomarcadores asociados con A β , ya que se ha reportado que la acumulación de esta proteína lleva a una disfunción y muerte neuronal, lo que eventualmente desencadenara a una demencia ⁵⁶.

A grandes rasgos podemos rescatar que, en la actualidad, los científicos sostienen diversas perspectivas acerca de los mecanismos biológicos que vinculan la vitamina D con la enfermedad de Alzheimer (EA). Algunos expertos resaltan el efecto neuroprotector de la vitamina D, que incluye efectos

inmunomoduladores, antioxidantes, neurotróficos y la regulación de la homeostasis del calcio en las neuronas. Este efecto neuroprotector retrasa el avance de la EA. Asimismo, numerosos investigadores sugieren que la vitamina D podría prevenir la acumulación de la proteína A β y facilitar la eliminación de dicha proteína a través de la barrera hematoencefálica.

CONCLUSIÓN

Los resultados de la presente revisión sugieren una asociación entre los niveles de vitamina D y el riesgo de enfermedad de Alzheimer. En este sentido, niveles adecuados de vitamina D (entre 30 y 50 ng/mL), en personas mayores, especialmente aquellas de 60 años o más, podría contribuir a mitigar el declive cognitivo y prevenir la enfermedad de Alzheimer.

A pesar de estos hallazgos prometedores, es crucial abordar la necesidad de realizar más ensayos controlados aleatorios a largo plazo para evaluar la efectividad de la suplementación de vitamina D en la prevención de la enfermedad de Alzheimer en personas mayores. Esta investigación rigurosa permitirá determinar la viabilidad de la suplementación de vitamina D como una estrategia preventiva efectiva.

La evidencia acumulada respalda la idea de que la vitamina D desempeña un papel crucial en la salud cognitiva, especialmente en el contexto de la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo leve (MCI).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Documento Preliminar para la elaboración del Plan Nacional para las demencias [Internet]. 2015. Available from: https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/PLAN_DEMENCIA_final.pdf
- 2.- De Estudios, D. (s/f). *DOCUMENTO DE TRABAJO Perfil Epidemiológico del Adulto Mayor en Chile*. Gob.cl. Recuperado el 1 de mayo de 2023, de https://www.supersalud.gob.cl/documentacion/666/articles-4020_recurso_1.pdf
- 3.- Envejecimiento Y, Calidad D, Vida. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/391/39121275006.pdf>
- 4.- *Expertos U. de Chile plantean la necesidad de una política integral en demencias*. (2020, septiembre 21). Uchile.cl. <https://www.uchile.cl/noticias/168693/u-de-chile-plantea-la-necesidad-de-un-politica-integral-en-demencias>
- 5.- Klaassen P., G., Werlinger E., E., Contreras E., L., González B, A., Vera C., A., Juica A., S., & Fuentealba S., M. (2021). Calidad de Vida en Demencia Alzheimer: un nuevo desafío. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, 59(4), 361–367. <https://doi.org/10.4067/s0717-92272021000400361>
- 6.- Demencia [Internet]. www.who.int. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/facts-in-pictures/detail/dementia>

7.- Garre, J., Parc, O., Martí, H., & Julià, I. E. (s/f). *Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Svnps.org. Recuperado el 1 de mayo de 2023, de <http://www.svnps.org/documentos/enfermedad-de-alzheimer.pdf>

8.- Medicamentos para tratar los síntomas y conductas asociados con el Alzheimer. (s/f). National Institute on Aging. Recuperado el 1 de mayo de 2023, de <https://www.nia.nih.gov/espanol/medicamentos-tratar-sintomas-conductas-asociados-alzheimer>

9.- Hernando-Requejo V. Nutrición y deterioro cognitivo. *Nutr Hosp* [Internet]. 2016 [citado el 8 de agosto de 2023];33:49–52. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112016001000012

10.- Bermejo, P., & Martín-Aragón, S. (2008). Enfermedad de Alzheimer. La nutrición como factor protector. *Farmacia profesional (Internet)*, 22(5), 54–58. <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-enfermedad-alzheimer-la-nutricion-como-13120600>

11.-Escaffi F., M. J., Miranda C., M., Alonso K., R., & Cuevas M., A. (2016). Dieta mediterránea y vitamina d como potenciales factores preventivos del deterioro cognitivo. *Revista médica Clínica Las Condes*, 27(3), 392–400. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.06.012>

- 12.- Solfrizzi, V., Panza, F., & Capurso, A. (2003). The role of diet in cognitive decline. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria)*, 110(1), 95–110.
<https://doi.org/10.1007/s00702-002-0766-8>
- 13.- Valero Zanuy, M. Á., & Hawkins Carranza, F. (2007). Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*, 16(4), 63–70.
[https://doi.org/10.1016/s1132-8460\(07\)73506-7](https://doi.org/10.1016/s1132-8460(07)73506-7)
- 14.- Martínez Pizarro S. Papel de la vitamina D en las enfermedades neurológicas. SANUM: revista científico-sanitaria [Internet]. 2019 [cited 2023 Jun 4];4(1):6–14. Available from:
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8821428>
- 15.- Morello, M., Landel, V., Lacassagne, E., Baranger, K., Annweiler, C., Féron, F., & Millet, P. (2018). Vitamin D improves neurogenesis and cognition in a mouse model of Alzheimer's disease. *Molecular neurobiology*, 55(8), 6463–6479. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0839-1>
- 16.- Office of Dietary Supplements - Vitamina D [Internet]. ods.od.nih.gov. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-DatosEnEspañol/>
- 17.- Caribe CE para AL y el. Derechos humanos de las personas mayores en Chile en tiempos de pandemia: acciones de promoción desde el Servicio Nacional del Adulto Mayor (SENAMA) [Internet]. www.cepal.org. 2021. Available from: <https://www.cepal.org/es/enfoques/derechos-humanos-personas-mayores-chile-tiempos-pandemia-acciones-promocion-servicio>

- 18.- SENAMA | Servicio Nacional del Adulto Mayor [Internet]. www.senama.gob.cl. Available from: <https://www.senama.gob.cl/servicio-nacional-del-adulto-mayor>
- 19.- Papeles de Población [Internet]. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/112/11201705.pdf>
- 20.- Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Envejecimiento y Vejez [Internet]. Minsalud.gov.co. 2020. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/promocion-social/Paginas/envejecimiento-vejez.aspx>
- 21.- Felipe Salech M, Rafael Jara L, Luis Michea A. Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento. Revista Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2020 May 21];23(1):19–29. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864012702699>
- 22.- De Revisión A, Vol. Deterioro cognitivo en el adulto mayor. 40(2):2017–107. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cma172f.pdf>
- 23.- Sánchez Cabaco A, De La Torre L, Alvarez Núñez DN, Mejía Ramírez MA, Wöbbeking Sánchez M. Tele neuropsychological exploratory assessment of indicators of mild cognitive impairment and autonomy level in Mexican population over 60 years old. PEC Innovation [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2023 Jun 4];2:100107. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772628222000929>

24.- J W, A B. Current Understanding of Alzheimer's Disease Diagnosis and Treatment [Internet]. F1000Research. 2018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30135715/>

25.- Deterioro cognitivo ligero anterior a la enfermedad de Alzheimer: tipologías y evolución | Psicothema. reunidouniovi.es [Internet]. [cited 2023 Apr 19]; Available from: <https://reunido.uniovi.es/index.php/PST/article/view/8264/8128>

26.- Custodio N, Herrera E, Lira D, Montesinos R, Linares J, Bendezú L. Deterioro cognitivo leve: ¿dónde termina el envejecimiento normal y empieza la demencia? Anales de la Facultad de Medicina [Internet]. 2012 Oct 1;73(4):321–30. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S102555832012000400009&script=sci_arttext

27.- Romano M, Nissen M, Del N, Paredes H, Carlos A. enfermedad de Alzheimer [Internet]. 2007. Available from: https://med.unne.edu.ar/revistas/revista175/3_175.pdf

28.- Donoso A. La enfermedad de Alzheimer. Revista chilena de neuro-psiquiatría [Internet]. 2003 Nov;41. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-92272003041200003&script=sci_arttext&lng=en

- 29.- Ocronos R. Alzheimer. La gran silenciosa [Internet]. Ocronos - Editorial Científico-Técnica. 2021 [cited 2023 Jun 4]. Available from: <https://revistamedica.com/alzheimer-fases/>
- 30.- Sánchez Á, Ivonne P, Amado F, Sánchez P, Lázaro Á. Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer [Internet]. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2008/rmn083f.pdf>
- 31.- Sisodia SS, Price DL. Role of the β -amyloid protein in Alzheimer's disease. The FASEB Journal. 1995 Mar;9(5):366–70.
- 32.- Gra Menéndez S, Padrón Pérez N, Llibre Rodríguez J de J. Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas [Internet]. 2002 Dec 1;21(4):253–61. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-03002002000400006&script=sci_arttext&tlng=en
- 33.- Luna-Muñoz J, Zamudio S, Cruz F de la, Minjarez-Vega B, Mena R. Acción protectora de la proteína tau en la enfermedad de Alzheimer. Revista Mexicana de Neurociencia [Internet]. 2012 [cited 2023 Jun 5];13(3):160–7. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=45040>
- 36.- L. Gandía, R.M. Álvarez, J.M. Hernández-Guijo, R. de Pascual, J. Rojo, L. Tapia. Anticolinesterásicos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer [Internet]. researchgate. REV NEUROL; 2006 [cited 2023 Jun 5]. Available from: <https://www.researchgate.net/profile/Ricardo-Del-Castillo->

[2/publication/7154029_Anticholinesterases_in_the_treatment_of_Alzheimer's_disease/links/53cfba5f0cf2f7e53cf82511/Anticholinesterases-in-the-treatment-of-Alzheimers-disease.pdf](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24812111/)

37.- Waitzberg DL, Garla P. Contribution of omega-3 fatty acids for memory and cognitive function. Nutr Hosp [Internet]. 2014 [citado el 3 de julio de 2023];30(3):467–77. Disponible en:

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112014001000001

38.- Examen de 25-hidroxi vitamina D [Internet]. Medlineplus.gov. [citado el 9 de julio de 2023]. Disponible en:

<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003569.htm>

39.- Vitamina D [Internet]. Medlineplus.gov. [citado el 3 de julio de 2023]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002405.htm>

40.- Scielosp.org. [citado el 3 de julio de 2023]. Disponible en: https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/resource_ssm_path=/media/assets/resp/v86n5/01_editorial.pdf

41.- Vitamina D [Internet]. Medlineplus.gov. [citado el 3 de julio de 2023]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002405.htm>

42.- Vitamina D [Internet]. Linus Pauling Institute. 2014 [citado el 6 de julio de 2023]. Disponible en: <https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/vitamina-D>

- 43.- Examen de 25-hidroxi vitamina D [Internet]. Medlineplus.gov. [citado el 9 de julio de 2023]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003569.htm>
- 44.- Vitamina D. Colecalciferol. Nutrición y salud. Clínica Universidad Navarra [Internet]. <https://www.cun.es>. [citado el 3 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.cun.es/chequeos-salud/vida-sana/nutricion/vitamina-d-colecalciferol>
- 45.- Valero Zanuy MÁ, Hawkins Carranza F. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. Rev Esp Enferm Metab Óseas [Internet]. 2007 [citado el 7 de julio de 2023];16(4):63–70. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-articulo-metabolismo-fuentes-endogenas-exogenas-vitamina-13108019>
- 46.- Bourre JM. Efectos de los nutrientes (en los alimentos) sobre la estructura y función del sistema nervioso: actualización sobre los requerimientos dietéticos para el cerebro. Parte 1: micronutrientes. J Nutr Salud Envejecimiento [Internet]. 2006 [citado el 6 de junio de 2023];10(5):377–85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17066209/>
- 47.- Torres del Pliego E, Nogués Solán X. ¿Cómo utilizar la vitamina D y qué dosis de suplementación sería la más idónea para tener el mejor balance eficacia/seguridad? Rev Osteoporos Metab Miner [Internet]. 2014 [citado el 7 de julio de 2023]; 6:1–4. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2014000500001

48.- Prados ÁD. Menos Vitamina D, menos cerebro [Internet]. Blog del Dr Durántez - GENTE SANA. 2023 [citado el 7 de julio de 2023]. Disponible en: <https://blog.drduzantez.es/2023/01/10/menos-vitamina-d-menos-cerebro/>

49.- Brasil CVS. La vitamina D en las enfermedades neurológicas [Internet]. Instituto Universitario Vive Sano - Lideres en Educación para Profesionales de la Nutrición. Instituto Universitario Vive Sano; 2018 [citado el 9 de julio de 2023]. Disponible en: <https://vivesanobrasil.org/la-vitamina-d-en-las-enfermedades-neurologicas/>

50.- Vega JA, García-Suárez O, Hannestad J, Pérez-Pérez M, Germanà A. Neurotrophins and the immune system. J Anta [Internet]. 2003 [citado el 10 de julio de 2023];203(1):1–19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-7580.2003.00203.x>

51.- Brasil CVS. La vitamina D en las enfermedades neurológicas [Internet]. Instituto Universitario Vive Sano - Lideres en Educación para Profesionales de la Nutrición. Instituto Universitario Vive Sano; 2018 [citado el 9 de julio de 2023]. Disponible en: <https://vivesanobrasil.org/la-vitamina-d-en-las-enfermedades-neurologicas/>

52.- Neurología.com [Internet]. Neurologia.com. [citado el 10 de julio de 2023]. Disponible en: <https://neurologia.com/noticia/4761/confirman-el-vinculo-entre-deficiencia-de-vitamina-d-y-el-riesgo-de-demencia-y-enfermedad-de-alzheimer>

- 53.- Valero Zanuy MÁ, Hawkins Carranza F. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. Rev Esp Enferm Metab Óseas [Internet]. 2007 [citado el 10 de julio de 2023];16(4):63–70. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-articulo-metabolismo-fuentes-endogenas-exogenas-vitamina-13108019>
- 54.- Biblioteca del Congreso Nacional. Biblioteca del Congreso Nacional [Internet]. www.bcn.cl/leychile. [citado el 4 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?i=1178217>
- 55.- Rother ET. Revisão sistemática X revisão narrativa. Acta Paul Enferm [Internet]. 2007 [citado el 22 de agosto de 2023];20(2):v–vi. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/ape/a/z7zZ4Z4GwYV6FR7S9FHTByr/?lang=es>
- 56.- Jia J, Hu J, Huo X, Miao R, Zhang Y, Ma F. Effects of vitamin D supplementation on cognitive function and blood A β -related biomarkers in older adults with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2019 [citado el 30 de octubre de 2023];90(12):jnnp-2018-320199. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31296588/>
- 57.- Aguilar-Navarro SG, Mimenza-Alvarado AJ, Jiménez-Castillo GA, Bracho-Vela LA, Yeverino-Castro SG, Ávila-Funes JA. Association of vitamin D with mild cognitive impairment and alzheimers dementia in older Mexican adults. Rev Invest Clin [Internet]. 2019 [citado el 30 de octubre de 2023];71(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31823966/>

58.- Lee DH, Chon J, Kim Y, Seo YK, Park EJ, Won CW, et al. Association between vitamin D deficiency and cognitive function in the elderly Korean population: A Korean frailty and aging cohort study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020 [citado el 30 de octubre de 2023];99(8): e19293. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32080146/>

59.- Ertlav E, Barcin NE, Ozdem S. Comparison of serum free and bioavailable 25-hydroxyvitamin D levels in Alzheimer's disease and healthy control patients. *Lab Med* [Internet]. 2021 [citado el 30 de octubre de 2023];52(3):219–25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32893866/>

60.- Wang L, Qiao Y, Zhang H, Zhang Y, Hua J, Jin S, et al. Circulating vitamin D levels and Alzheimer's disease: A Mendelian randomization study in the IGAP and UK biobank. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2020 [citado el 30 de octubre de 2023];73(2):609–18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31815694/>

61.- Kang JH, Vyas CM, Okereke OI, Ogata S, Albert M, Lee I-M, et al. Effect of vitamin D on cognitive decline: results from two ancillary studies of the VITAL randomized trial. *Sci Rep* [Internet]. 2021 [citado el 30 de octubre de 2023];11(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34853363/>

62.- Melo van Lent D, Egert S, Wolfsgruber S, Kleineidam L, Weinhold L, Wagner-Thelen H, et al. Low serum vitamin D status is associated with incident Alzheimer's dementia in the oldest old. *Nutrients* [Internet]. 2022 [citado el 30

de octubre de 2023];15(1):61. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36615719/>

63.- Web A. ¿Las mujeres están más expuestas a desarrollar Alzheimer? [Internet]. Fundacioace.com. [citado el 24 de noviembre de 2023]. Disponible

en:<https://www.fundacioace.com/es/noticias/investigacion/mujeres-alzheimer.html>

64.-La vitamina D y para qué sirve ¿qué es. Datos sobre la vitamina D [Internet]. Nih.gov. [citado el 24 de noviembre de 2023]. Disponible en:

<https://ods.od.nih.gov/pdf/factsheets/VitaminD-DatosEnEspanol.pdf>

65.- Binkley N, Gemar D, Engelke J, Gangnon R, Ramamurthy R, Krueger D, et al. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2011 [citado el 24 de noviembre de 2023];96(4):981–8. Disponible en:

<https://academic.oup.com/jcem/article/96/4/981/2720845>

66.- 2., Bosch Bayard RI, Zayas Llerena T, Hernández Ulloa E. Algunos determinantes sociales y su impacto en las demencias. Rev Cub Salud Publica [Internet]. 2017 [citado el 24 de noviembre de 2023];43(3):449–60. Disponible en:

<https://www.scielosp.org/article/rcsp/2017.v43n3/449-460/>

67.- Balion C, Griffith LE, Striffler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G, et al. Vitamin D, cognition, and dementia: A systematic review and meta-analysis. Neurology [Internet]. 2012 [citado el 22 de noviembre de

2023];79(13):1397–405.

Disponible

en:

<http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0b013e31826c197f>

68.- Researchgate.net. [citado el 27 de noviembre de 2023]. Disponible en:

https://www.researchgate.net/profile/Estefani-Yaquelin-Hernandez-Cruz-2/publication/364011475_Deficiencia_de_vitamina_D_estres_oxidante_y_enfermedad/links/6426eade66f8522c38e9239b/Deficiencia-de-vitamina-D-estres-oxidante-y-enfermedad.pdf

69.- Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, Weiner DE, Dallal GE, Qui WQ, et al. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* [Internet]. 2010 [citado el 27 de noviembre

de 2023];74(1):18–26.

Disponible

en:

<http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181bee7>

70.- Researchgate.net. [citado el 27 de noviembre de 2023]. Disponible en:

https://www.researchgate.net/profile/Anthony-Norman-2/publication/5858119_Vitamin_D_deficiency_8/links/0fcfd513e28b75df7a00000/Vitamin-D-deficiency-8.pdf