



Universidad de Valladolid

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS
DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**INFLUENCIA DE BIOMARCADORES EN LA
CALIDAD DE VIDA, ESTADO DE SALUD Y
FUERZA MUSCULAR EN POBLACIÓN MAYOR
DE 65 AÑOS**

Presentada por Andrea Giaquinta Aranda para optar al
grado de Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Dra. Zoraida Verde Rello

Dra. Ana María Fernández Araque

“Envejecer es obligatorio, crecer es opcional”

Walt Disney (1901-1966)

“A mi dulce embeleso, que me cuida desde el cielo”

“A mis padres, porque no sería así de no ser por ellos”

*“A mi hermana, porque todo se puede lograr si se lo propone por difícil que nos
parezca”*

“A mi compañero de vida, por no soltar mi mano en todo este camino”

AGRADECIMIENTOS

No he sido la típica niña que jugaba a ser enfermera, tampoco pensé en ningún momento durante mi etapa adolescente en estudiar esta disciplina. Fueron mis padres, mis abuelos, mis profesoras del colegio, personas que me han visto crecer quienes, de alguna forma, vieron en mí cualidades compatibles con una enfermera como la de querer ayudar a los demás, los que me guiaron por este camino. “¿Y por qué no?” Pensé. Con 17 años podría haberme equivocado, entonces comprendí que la vocación muchas veces viene sola, de repente me encantaba lo que estudiaba, me interesaba por comprender la rama de investigación tan densa y bonita a la vez, ansiaba la hora de empezar mis prácticas para por fin encontrarme con ese ámbito asistencial tan temido por un estudiante. Por lo tanto, podría decir que la Enfermería fue la que me encontró a mí.

Ser enfermera no es fácil, es un compromiso con el bienestar y la salud de las personas, un acto de amor y cuidado que va más allá de las palabras. Cuando eres enfermera sabes que cada día puedes cambiar una vida, si no son más. Que más allá de las técnicas, somos el instrumento para poder acompañar y ayudar, ofrecer ese soporte en los momentos más duros de la vida. La enfermería me ha hecho más fuerte, más empática, más compasiva, en definitiva, me ha hecho mejor persona y eso no lo cambio por nada del mundo.

Después de algunos años, aquí me encuentro finalizando mi tesis doctoral, la cual se ha encargado de que yo siguiera aprendiendo cosas durante nuestro periodo de convivencia. Casi cinco años intensos e inolvidables con una pandemia de por medio que me obligó a dejarla de lado temporalmente. Realmente, no solo he aprendido académicamente hablando, sino vitalmente. Un trabajo fruto de muchas personas que, en mayor o en menor medida han hecho posible su realización, por lo que quisiera expresar la gratitud que tengo hacia todos ellos.

En primer lugar, quiero empezar agradeciendo a mis directoras Prof. Dra. Ana María Fernández Araque y Prof. Dra. Zoraida Verde Rello por brindarme la oportunidad de poder formar parte de su equipo de investigación, por la comprensión y el cariño que he recibido ya no como doctoranda, sino como compañeras de profesión y por haber creado una amistad que espero perdure en el tiempo.

A la Prof. Dra. Ana María Fernández Araque por darme la posibilidad desde bien temprano, (al finalizar 4º del Grado de Enfermería) de comenzar mi etapa investigadora dentro de la

Enfermería tutorizándome el TFG y animándome desde ese día que fuimos a un congreso a Coímbra a cursar el doctorado. Por ser tan paciente y estar dispuesta siempre a ayudarme, ha sido como una “Madre Académica” para mí y estoy segura de que siempre lo será.

A la Prof. Dra. Zoraida Verde Rello, cuyos conocimientos y experiencias, me han permitido centrarme en un tema tan apasionante como es el mundo de la bioquímica y la genómica. Gracias por confiar en mí y por mantener tan viva la ilusión por la ciencia.

Agradecer a la Prof. Dra. María José Castro Alija por decidir tutorizarme la tesis.

A las enfermeras de Atención Primaria de Soria, por haber colaborado en la recogida de datos, así como a todos los profesionales del laboratorio por haber participado en este proyecto desde el Campus Duques de Soria, Universidad de Valladolid.

Gracias a todos los participantes y personas que, de manera completamente voluntaria, participaron en la realización de esta tesis donando su sangre y su tiempo a la ciencia, gracias a ellos principalmente se puede avanzar con la investigación.

Por otra parte, quiero agradecer a mi familia, ya que son el mayor apoyo y alegría de mi vida. Siempre conmigo allá donde voy, interesándose por lo que estaba haciendo, por cómo lo llevaba y ayudándome a tomar las mejores decisiones. Todo lo que haga siempre os pertenecerá también a vosotros.

Agradecer también a mi amiga Laura, siempre escuchándome para levantarme el ánimo a pesar de la distancia, esa mano amiga que tengo la suerte de tener.

Por último, quisiera destacar a la persona, que es con creces, la que más me ha sufrido a días y a ratos. Ese hombro que siempre he tenido al lado para ofrecerme calma y tranquilidad, demostrándome lo mucho que me quiere. Jorge, gracias por ser hogar, por darme apoyo incondicional y por estar siempre tan orgulloso de mí.

Gracias a todos por haberme acompañado en este pequeño y enriquecedor viaje llamado doctorado.

FINANCIACIÓN

A la doctoranda se le concede una beca de ayuda a la investigación por la Cátedra Conocimiento e Innovación Caja Rural de Soria, en la Universidad de Valladolid para el curso 2021-2022. Denominándose el proyecto de investigación: “¿*Factores genéticos podrían afectar a los niveles de vitamina D en población sana mayor de 65 años?*” (Anexo I).

CURRICULUM VITAE RELACIONADO CON LA TESIS

- Póster científico: “***Análisis entre el estado funcional de salud y la calidad de vida percibida en longevos y la asignación a grupos de riesgo clínico, según grado de complejidad***”. Centro Internacional sobre el Envejecimiento (CENIE). 04 de junio de 2019 en Salamanca (*Anexo II*).
- Póster científico: “***Factores genéticos como posible causa de variabilidad en los niveles de vitamina D en población sana mayor de 65 años***”. VI Congreso Internacional de Intervención e Investigación en salud. Murcia 21 y 22 de febrero de 2023 (*Anexo III*).
 - o Andrea Giaquinta Aranda, Zoraida Verde Rello, Ana María Fernández Araque y Verónica Velasco González.
- Cátedra Conocimiento e Innovación Caja Rural de Soria, en la Universidad de Valladolid para el curso 2021-2022. Vídeo publicado en el siguiente enlace: <https://www.youtube.com/watch?v=4-Ifke9RERg> a través de los Audiovisuales Campus de Soria. “***¿Factores genéticos podrían afectar a los niveles de vitamina D en población sana mayor de 65 años?***”.
- Póster de la Cátedra Conocimiento e Innovación Caja Rural de Soria, en la Universidad de Valladolid para el curso 2021-2022. Semana de la Ciencia. Título: ***¿Factores genéticos podrían afectar a los niveles de vitamina D en población sana mayor de 65 años?*** (*Anexo IV*).
- Sesión de formación, Centro de salud Almazán, Soria. Título: “***Estado funcional y calidad de vida r/c grupos de riesgo clínico en personas mayores***”. Noviembre 2022.
- Capítulo N.º 24 (pp. 181-186) “***Relación del estado funcional, calidad de vida auto percibida y otros parámetros, con el riesgo clínico de personas mayores***” del libro titulado “Adaptación a nuevas demandas para la actualización de competencias en salud a lo largo del ciclo vital”. Editado por ASUNIPÉV (Indexada en el SPI-SCHOLARLY PUBLISHERS INDICATORS). 7 de marzo de 2023. Universidad de Almería, Grupo de Investigación SEJ473 “Intervención Psicológica y Médica a lo largo del Ciclo Vital” (*Anexo V*).
- Sesión de formación, Centro de Salud Almazán, Soria. Título: “***Fragilidad en el anciano***”. Noviembre de 2023.

CURRICULUM VITAE DE LA DOCTORANDA

ANDREA GIAQUINTA ARANDA

Enfermera en Atención Primaria Centro Salud Almazán, Soria, Castilla y León.

Colaboradora Honorífica en Universidad de Valladolid, Facultad de Enfermería en el Campus Duques de Soria (desde curso 2016-2017 hasta la actualidad).

Formación académica

- 2011-2015: Graduada en Enfermería, Campus Duques de Soria, Universidad de Valladolid.
- 2017-2018: Máster en Enfermería Oftalmológica, Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA).
- 2018: Experto Universitario en Unidad de Cuidados Intensivos, Centro de Estudios Universitarios CEU San Pablo.

Publicaciones científicas

1. Verde Z, Giaquinta A, Sainz CM, Ondina MD, Araque AF. Bone Mineral Metabolism Status, Quality of Life, and Muscle Strength in Older People. *Nutrients*. 2019;11(11):2748. Published 2019 Nov 12. doi:10.3390/nu11112748
2. Fernández-Araque A, Giaquinta-Aranda A, Moreno-Sainz C, Martínez-Martínez MC, Velasco-González V, Sainz-Gil M, Martín-Arias LH, Carretero-Molinero S, García-Hidalgo M, Verde Z. Haplotypes in the GC, CYP2R1 and CYP24A1 Genes and Biomarkers of Bone Mineral Metabolism in Older Adults. *Nutrients*. 2022 Jan 8;14(2):259. doi: 10.3390/nu14020259. PMID: 35057442; PMCID: PMC8778395.
3. Fernández-Araque A, Giaquinta-Aranda A, Rodríguez-Díez JA, Carretero-Molinero S, López-López J, Verde Z. Muscular Strength and Quality of Life in Older Adults: The Role of ACTN3 R577X Polymorphism. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 25;18(3):1055. doi: 10.3390/ijerph18031055. PMID: 33504021; PMCID: PMC7908609).

Ponencias orientadas a la formación docente relacionadas con la tesis:

- Ponencia oral “*Calidad de vida en nuestros mayores*”, XXII Mes de la Salud de Soria Saludable. Soria, diciembre 2016.
- Ponencia oral “*Propuesta de un taller para formar cuidadores de personas dependientes en función de prevención de epidemia social. En torno a la enfermedad social*”. Congreso Internacional “Enfermedades Sociales: Cultura y Educación”. Soria, junio 2017.
- Ponencia oral “*Protección con ciencia y cabeza ante el COVID-19*”. Congreso Semana de la Ciencia Castilla y León. Soria, noviembre 2020.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
1. JUSTIFICACIÓN	2
2. ESTADO ACTUAL DEL TEMA	6
2.1. <i>El envejecimiento</i>	6
2.2. <i>Demografía española entre los años 2003 y 2022</i>	7
2.3. <i>Calidad de vida en el envejecimiento</i>	10
2.4. <i>Envejecimiento activo y saludable</i>	12
2.5. <i>Fuerza muscular y sarcopenia</i>	14
2.6. <i>La cronificación de enfermedades en España</i>	15
2.7. <i>Agrupadores poblacionales</i>	16
2.8. <i>Medición de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)</i>	20
2.9. <i>Metabolismo mineral óseo y vitamina D en el envejecimiento</i>	22
2.10. <i>Factores genéticos</i>	29
3. HIPÓTESIS GENERAL	34
4. OBJETIVOS	36
5. RELACION TEMÁTICA DE LOS ESTUDIOS	38
6. DESARROLLO DE LOS ESTUDIOS	46
6.1. <i>Estudio 1</i>	47
6.2. <i>Estudio 2</i>	64
6.3. <i>Estudio 3</i>	74
6.4. <i>Estudio 4</i>	83
7. CONCLUSIONES GENERALES	96
8. PERCEPCIÓN PERSONAL	100
BIBLIOGRAFÍA	106
ESTUDIOS	120
ANEXOS	166

FIGURAS

FIGURA 1. <i>Factores que influyen en la tasa de envejecimiento</i>	7
FIGURA 2. <i>Pirámides de población en España en 2003 y 2022</i>	8
FIGURA 3. <i>Comparación de pirámides de población de Soria y a nivel nacional 2021</i>	9
FIGURA 4. <i>Estadística de población de Soria por grupo quinquenal de edad 2022</i>	9
FIGURA 5. <i>Fragilidad y sarcopenia</i>	15
FIGURA 6. <i>Grupos de riesgo clínico (CRG) 3M</i>	18
FIGURA 7. <i>Grupos de riesgo clínico en Castilla y León</i>	19
FIGURA 8. <i>Mecanismo de acción de las hormonas PTH, vitamina D y calcitonina según los niveles de calcemia</i>	22
FIGURA 9. <i>Principales tejidos diana y acciones de la vitamina D</i>	25
FIGURA 10. <i>Metabolismo de la vitamina D</i>	27
FIGURA 11. <i>Principales genes que intervienen en la síntesis y absorción de la vitamina D</i>	29
FIGURA 12. <i>Contracción muscular por sarcómeros</i>	32

OBRAS DE ARTE

Los dibujos que se presentan en este trabajo (a excepción del dibujo de la portada, de elaboración propia) son obras de arte realizadas por el pintor soriano Rafael de la Rosa, quien me ha dado consentimiento para poder reproducirlas. Las obras reflejan el envejecimiento en la provincia de Soria, ya que De la Rosa se inspiraba en su ciudad y en los rincones más bellos de la provincia. Las obras tienen el siguiente título:

OBRA N°1. <i>“Machado escribiendo en San Saturio”</i>	46
OBRA N°2. <i>“Buen trago”</i>	99
OBRA N°3. <i>“Del huerto”</i>	120
OBRA N°4. <i>“El lavadero”</i>	136
OBRA N°5. <i>“Regresando a casa”</i>	152

Como gran aficionada al arte y a la pintura, aprovecho para rendir homenaje a este artista soriano.

TABLAS

TABLA 1: <i>Criterios establecidos (estudio 1)</i>	48
TABLA 2. <i>Variables demográficas, clínicas y puntuaciones de cuestionarios</i>	52
TABLA 3A. <i>Coeficiente de correlación de Pearson para variables analizadas en <80 años (n=185)</i>	53
TABLA 3B. <i>Coeficiente de correlación de Pearson para variables analizadas en >80 años (n=199)</i>	53
TABLA 4A. <i>Variables demográficas y clínicas, y puntuaciones del cuestionario por Grupos de Riesgo Clínico en <80 años</i>	55
TABLA 4B. <i>Variables demográficas y clínicas, y puntuaciones del cuestionario por Grupos de Riesgo Clínico en >80 años</i>	56
TABLA 5A. <i>Valores de las dimensiones del EQ-5D según categorías de edad y estado de salud en los <80 años (n=185)</i>	58
TABLA 5B. <i>Valores de las dimensiones del EQ-5D según categorías de edad y estado de salud en los >80 años (n=199)</i>	59
TABLA 6. <i>Criterios establecidos (estudio 2)</i>	65
TABLA 7. <i>Criterios establecidos (estudio 3)</i>	76
TABLA 8. <i>Criterios establecidos (estudio 4)</i>	84

ABREVIATURAS

ABVD	Actividades Básicas de Vida Diaria
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AF	Actividad Física
Alb	Albúmina
Ca²⁺	Calcio
CdV	Calidad de Vida
CyL	Castilla y León
CVRS	Calidad de Vida Relacionada con la Salud
DE	Desviación Estándar
ERC	Enfermedad Renal Crónica
EQ-5D	EuroQol- 5 Dimensiones
EQ-VAS	Escala Analógica Visual
EV	Esperanza de Vida
GRC	Grupos de Riesgo Clínico
HGS	Fuerza de Agarre Manual
IB	Índice de Barthel
IMC	Índice de Masa Corporal
IOM	Instituto de Medicina
iPTH	Hormona Paratiroidea Intacta
MMSE	Mini Examen de Estado Mental
MNA	Mini Evaluación Nutricional
P	Fósforo
PASE	Escala de Actividad Física para Personas Mayores
PCD	Enfermedad Crónica Primaria
PTH	Hormona Paratiroidea
SACyL	Sanidad de Castilla y León
SE	Severidad
SNP	Polimorfismo de un Solo Nucleótido
UCA	Unidad de Continuidad Asistencial
1,25(OH)2D	1,25- dihidroxivitamina D (calcitriol)
25(OH)D3	25- hidroxivitamina D3 (calcidiol)

1. JUSTIFICACIÓN

El envejecimiento progresivo de la población se combina con el aumento de la prevalencia e incidencia de enfermedades crónicas (Elizabeth Esmeraldas et al., 2019) o lo que es lo mismo, individuos con pluripatología, comorbilidades y cronicidad. Urge la importancia del avance en la educación, para conseguir que la sociedad sea totalmente activa, beneficiando así su desarrollo (Martinez et al., 2021). Un aspecto esencial relacionado con la comorbilidad en ancianos es la calidad de vida (CdV). La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es un tema de interés para los profesionales sanitarios (Gomez, 2019).

Según la “Estrategia de Atención al Paciente Crónico en Castilla y León”, las patologías crónicas en España generan alrededor de un 70% del gasto sanitario, así como una mayor demanda asistencial por pacientes crónicos pluripatológicos (Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, 2011), que suelen ser mayores de 65 años. Se prevé que para 2050 el porcentaje de personas mayores de 60 años alcance el 34% en Europa situándose actualmente en el 21%, de los cuales el 10% tendrán 80 años o más, mientras que en la actualidad ese porcentaje es del 4% (Instituto de Estadística, 2024).

Dentro de este campo tan amplio, los Grupos de Riesgo Clínico (GRC) son una herramienta que, actualmente, clasifica a los pacientes en función de su morbilidad acumulada y cronicidad. Clasificar a la población en cuatro grupos (G0, G1, G2 y G3) permite, entre otras cosas, optimizar los recursos y planificar la asistencia de estos (Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, 2011). No obstante, esta clasificación no contempla la perspectiva del paciente acerca de su autopercepción de CdV, lo que es un aspecto para tener en cuenta y que se estudia en esta tesis.

Por otro lado, la identificación de biomarcadores relacionados con una menor CdV, así como procesos asociados con ésta, como la actividad física, podrían suponer el empleo de nuevas dianas modificables para nuevas intervenciones en gerontología. La actividad

física parece tener una alta asociación a una mejor salud física y psicológica, así como en el estado funcional de una persona. Se relaciona con la autopercepción de “envejecer bien” (Garatachea et al., 2009) y es una prioridad para mejorar la CdV en el envejecimiento. Se conoce, además, que las propiedades músculo-esqueléticas tienen un componente hereditario y existen genes específicos relacionados con la fuerza muscular, en concreto con la contracción muscular que veremos en esta tesis.

La sarcopenia es un síndrome geriátrico común caracterizado por morbilidad y mortalidad que, junto al aumento de la esperanza de vida en España, hace que sea necesario estudiarla más en profundidad. Según los criterios de diagnóstico del *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EGWSOP), se basa en la pérdida de masa muscular, de funcionalidad y disminución de la fuerza (Sanchez et al., 2023) asociada a la etapa del adulto mayor. Los genes de alfa-actinina (*ACTN*) son un componente estructural importante en el sarcómero (unidad funcional de la contracción muscular) (Kahraman et al., 2022) que intervienen en las fibras musculares de actina causando distintos beneficios o inconvenientes según la disponibilidad de la variante.

Así mismo, un mayor conocimiento tanto del papel de la vitamina D como de otros biomarcadores, podría ser un punto de partida para tener en cuenta en estudios de suplementación de vitamina D, en los cuales podría ser necesario monitorizar otros marcadores. La biodisponibilidad de la vitamina D se encuentra afectada por factores ambientales, la dieta y, por último, los factores genéticos, ya que están implicados en el metabolismo y la absorción de esta vitamina.

La genómica es de gran ayuda para poder conocer el riesgo de padecer enfermedades como la osteoporosis. Estudiar los polimorfismos que intervienen en el metabolismo de la vitamina D, ayudaría a la búsqueda de diferentes tratamientos para prevenir o paliar el déficit de esta vitamina. La alteración de los genes implicados en el metabolismo de la vitamina D, como los genes *GC*, *CYP2R1* y *CYP24A1*, pueden producir hasta una variación del 5% en las concentraciones de vitamina D (Gomez, 2020).

2. ESTADO ACTUAL DEL TEMA

2.1. EL ENVEJECIMIENTO

Cuando hablamos de envejecimiento, solemos relacionarlo con dolor, sufrimiento y enfermedad según el punto de vista biológico. También lo conocemos cordialmente como *madurez* o *tercera edad*, siendo el último periodo natural de la vida humana hasta que nuestro organismo llega a ser incompatible con ella. Pero poco nos acordamos de que es la verdadera *vida experiencial* (Bandres, 2015). Con el paso del tiempo intercambiamos experiencias comunes y nos regala la sabiduría tan nombrada en esta etapa por los más jóvenes. Víctor Hugo dijo, “*en los ojos del joven arde la llama, en los del viejo brilla la luz*”.

Desde hace mucho tiempo, la ciencia ha intentado entender el proceso del envejecimiento y darle una explicación a todos los cambios que este conlleva (biológicos, psíquicos y sociales) para tratar de evitarlo.

Existen más de 300 teorías (Rico et al., 2018) tanto biológicas (fisiológicas, bioquímicas-metabólicas y genéticas) como psicosociales. Hasta la fecha, ninguna ha logrado tener los suficientes argumentos para explicar las causas del envejecimiento (Ortega & Fajardo, 2020), pero en este trabajo cabe destacar la “*teoría del agotamiento del material genético*”, que se incluye dentro de las teorías genéticas. Como su propio nombre indica, los cambios producidos por el envejecimiento son causados por el agotamiento del material genético. Se habla del límite mitótico de Hayflick de 1965 (Bartlett, 2014), que determina que una célula solamente puede reproducirse un determinado número de veces antes de morir o producirse la apoptosis. Esta teoría cobra importancia cuando en este trabajo se estudian unos determinados factores genéticos, que influyen en la biodisponibilidad de la vitamina D y por consiguiente en la CdV.

El envejecimiento es un proceso universal que afecta a todos los seres vivos. Es progresivo y deletéreo (va en contra de la supervivencia) y además, heterogéneo, donde cobra importancia la experiencia vivida por cada persona, creando diversidad.

Como se ha comentado anteriormente, existen diversos factores (Perez et al., 2020) que influyen en el aumento de las tasas de envejecimiento y dependencia (*Fig. 1*).

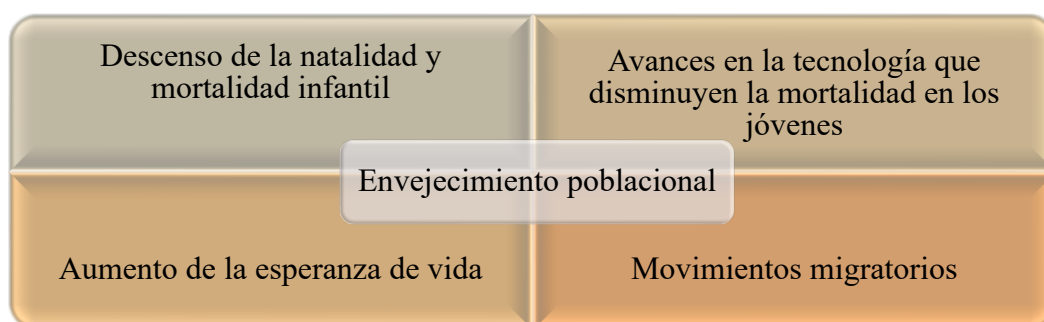


FIG. 1. Factores que influyen en la tasa de envejecimiento (Conde & Gonzalez, 2021).

En nuestro país, desde la segunda mitad del siglo XX, las tasas de envejecimiento han aumentado por la disminución de la natalidad y la mortalidad, junto con la tasa general de fecundidad (número medio de hijos de una mujer a lo largo de su periodo fértil) que actualmente es de 1,27 hijos frente a los 2,9 hijos en la España de 1960 (Bandres, 2015).

2.2. DEMOGRAFÍA ESPAÑOLA ENTRE LOS AÑOS 2003 Y 2022

La longevidad, afortunadamente, se trata de una característica presente e importante en nuestra sociedad. En las últimas décadas, se observan cambios demográficos en España con una tendencia progresiva en el envejecimiento de la población contribuido por varios factores (Martinez et al., 2021). Si observamos la pirámide poblacional a nivel nacional, nos encontramos con una pirámide de población regresiva.

Este tipo de pirámide es característica de los países desarrollados, los cuales, presentan una tasa de natalidad muy baja en comparación a los países en desarrollo y una

esperanza de vida (EV) muy alta, donde se concentra la población más envejecida con una gran densidad de población.

Si comparamos el año 2003 con el 2022 (*Fig. 2*), las cifras de natalidad van en descenso, así como la escasa población joven. Se acentúa la población adulta y por consecuente, también la población envejecida. El envejecimiento es mucho más acentuado en el mundo rural que en el urbano (Affairs, 2007).

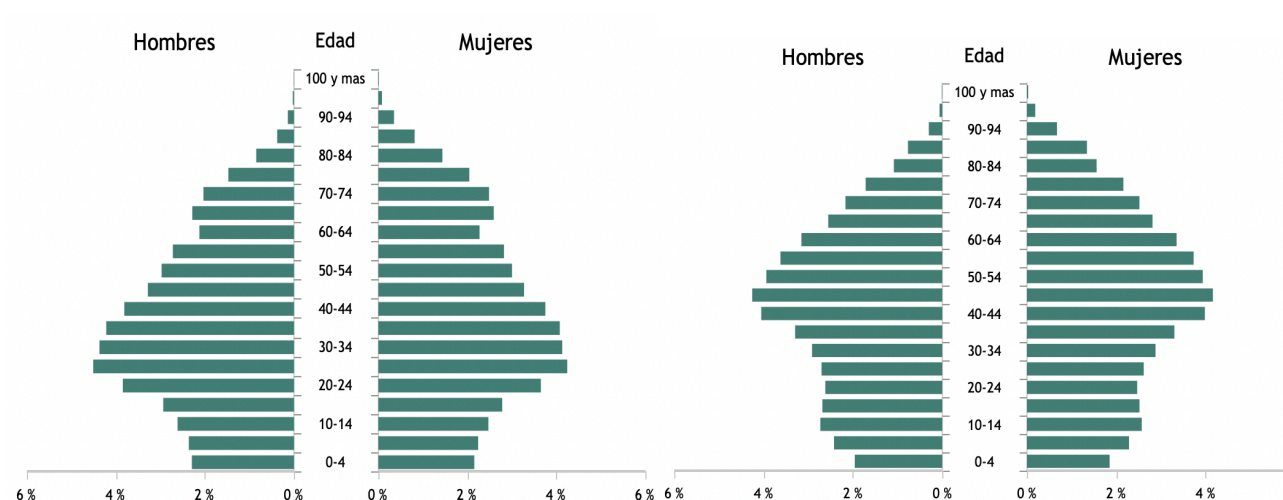


FIG. 2. Pirámides de población en España en 2003 (izquierda) y 2022 (derecha) (Instituto Nacional de Estadística, 2023).

Fuente: Estadística del Padrón continuo (INE) del total nacional. Fecha de referencia a 1 de enero en ambas pirámides, izquierda corresponde a 2003 (16,95% de la población total mayor o igual a 65 años), derecha corresponde a 2022 (20,04% de la población total mayor o igual a 65 años).

Después del Principado de Asturias y Galicia, Castilla y León (CyL) es la tercera comunidad autónoma con más población envejecida de España, siendo Soria la cuarta provincia con el índice de envejecimiento más alto dentro de la comunidad en 2017. El porcentaje de habitantes mayores de 65 años en CyL representa casi la cuarta parte de la población de la Comunidad (24,7%), situándose por encima de la tasa de los países de la EU-28 (19,4%) (Junta de Castilla y León, 2018).

Se puede observar en la siguiente *Fig. 3*, que a partir de los 75 años el envejecimiento es más significativo para ambos sexos en Soria que a nivel nacional.

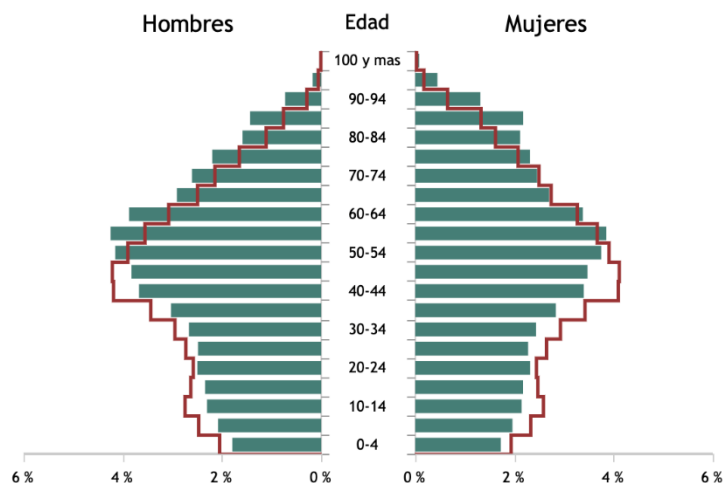


FIG. 3. Comparación de pirámides de población de Soria y a nivel nacional 2021 (Instituto Nacional de Estadística, 2023).

Fuente: Estadística del Padrón Continuo (INE) de Soria (verde) en comparación con el total nacional (rojo) con fecha de referencia a 1 de enero de 2021.

En la Fig. 4 se puede observar una feminización de la vejez en la población soriana. Hay un 32,9% más de mujeres que de hombres (Abellan et al., 2017) y esta característica es más acentuada cuanto más avanzada es la edad (Perez et al., 2020).

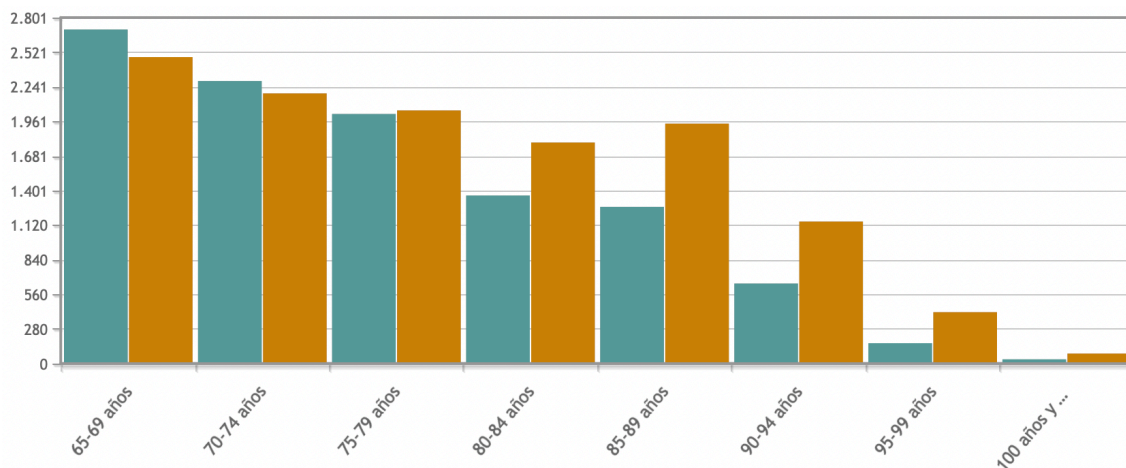


FIG. 4. Estadística de población de Soria por grupo quinquenal de edad 2022 (Instituto Nacional de Estadística, 2023).

Fuente: Estadística del Padrón Continuo (INE) de la población de Soria.

El número de personas mayores representará el 22,0% para el año 2050 (Gomez, 2019) y según datos del informe “*Perspectivas de la población mundial 2019*” se prevé que el número de personas de 80 años o más se triplique, de 143 millones en 2019 a 426

millones para ese año (Naciones Unidas, 2019). La base de la pirámide se estrechará y aumentará el tamaño de las cohortes de mayor edad. La generación del “*babyboom*” en España (nacidos entre 1958 y 1977) donde nacieron casi 14 millones de niños (más de 650.000 por año) (Abellan et al., 2017) envejecerá y tendrá más de 75 años en el 2050, lo que supondrá un total del 18% de la población española (Conde & Gonzalez, 2021). Las previsiones publicadas por la Comisión Europea muestran un amplio margen de personas dependientes, ya que se espera que el riesgo de deterioro funcional aumente del 30% al 100% para 2050.

Por lo tanto, es fundamental, identificar la situación actual y las necesidades de atención futuras por parte de los profesionales sanitarios y así poder mitigar el cambio del impacto demográfico en función del nivel de complejidad y morbilidad de los pacientes (Inoriza et al., 2019).

Con esta revolución demográfica, parece cobrar importancia el avance en la educación en personas mayores, para que una gran parte de la población sea activa, beneficiando el desarrollo de la sociedad. El envejecimiento demográfico se define como el proceso de cambio en la estructura por la edad de la población, caracterizado por un incremento de porcentaje de personas mayores (60 años y más particularmente) (Ochoa., 2018). El número de personas en edades más jóvenes, se reduce relativamente a medida que pasan los años, hay menor tasa de natalidad y hay más EV por lo que influye en gran medida al crecimiento de los mayores de 65 años.

2.3. CALIDAD DE VIDA EN EL ENVEJECIMIENTO

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define la calidad de vida como “*la percepción que cada individuo tiene de su posición en la vida, en el contexto del sistema cultural y de valores en que vive, y en relación con sus metas, expectativas, estándares y preocupaciones*” (Azpiazu et al., 2003). Todo ello se encuentra relacionado con las actividades diarias, la salud física, el estado psicológico, el grado de independencia, las

relaciones sociales, los factores ambientales y sus creencias personales (Cardona & Higueta, 2014).

Podemos pensar que este es un concepto amplio, ya que tiene un carácter subjetivo y multidimensional del que forman parte varios elementos, como la práctica de actividades físicas (Martin, 2018). En gran medida, la CdV en nuestros mayores, es la consecuencia de las peculiaridades del entorno en el que se ha desarrollado la persona durante toda su vida.

Por otro lado, la CVRS, evalúa la forma en la que repercute la enfermedad, el tratamiento y otros cuidados sanitarios en la dimensión social y personal del paciente (Soberanes et al., 2009). Urge la necesidad de conocer la funcionalidad de los adultos mayores y relacionarlas con la CdV, ya que el deterioro funcional varía de leve hasta muy grave y como consecuencia, se produce una dependencia funcional, pudiendo ser el síntoma inicial de un proceso patológico. Este trabajo cobra importancia al conocer que la CdV se incrementa cuando las personas participan en las decisiones que afectan a sus vidas. También aumenta, cuando son aceptadas por la comunidad, mejorando los niveles de salud de esta población.

La EV, asociada al aumento de la edad (Guijarro & Pelaez , 2008), es determinante para mantener la autonomía y la independencia de la persona, ambas dos, relacionadas con la CdV en esta etapa (Valdez & Álvarez, 2018). En consecuencia, la capacidad de vivir de forma autónoma es el principal objetivo para un envejecimiento activo y saludable (Menicheti et al., 2016).

La promoción de salud y las medidas para prevenir o reducir el deterioro funcional en las personas mayores en Europa, han sido durante mucho tiempo un objetivo de política de salud pública. El seguimiento de los principales factores de riesgo modificables, así como la CdV a través del bienestar percibido, son fundamentales para mejorar los “*Objetivos de Desarrollo Sostenible*” relacionados con la salud (Naciones Unidas, 2016).

Las futuras investigaciones deberían centrarse en cómo los pacientes perciben su salud y su relación con el riesgo clínico asignado.

La vulnerabilidad y la fragilidad también están relacionadas con la autopercepción que los adultos mayores tienen de su salud. Conocer este dato puede ayudar a asignar también el nivel de riesgo (Cabases, 2015) de forma más eficaz. La comorbilidad puede conducir a un menor estado de salud percibido.

2.4. ENVEJECIMIENTO ACTIVO Y SALUDABLE

Ante este cambio demográfico, los profesionales de la salud debemos estar preparados para atender de manera multidisciplinar la vejez. El envejecimiento activo va dirigido a todos los grupos de edad, especialmente, a las personas mayores (Limon & Chalfoun, 2017). Desde que nacemos, hasta llegar a la situación vital actual de las personas mayores, se determina el proceso de envejecimiento y bienestar en la vejez, es por tanto, el resultado de un proceso que dura toda la vida. El concepto de *Envejecimiento Activo* se ha ido modificando a lo largo de los últimos años, creándose un nuevo paradigma educativo que es necesario conocer con detalle (Foster & Walker, 2021). Según la OMS este envejecimiento es “*el proceso que permite a las personas realizar su potencial de bienestar físico, social y mental a lo largo de todo su ciclo vital y participar en la sociedad de acuerdo con sus necesidades, deseos, capacidades, mientras que les proporciona: protección, seguridad y cuidados adecuados cuando necesitan asistencia*” (Organización Mundial de la Salud , 2002).

En resumen, este paradigma de *Envejecimiento Activo* ayuda a las personas mayores a mantener más tiempo su independencia y autonomía, consiguiendo así una mejor CdV durante un periodo de tiempo más prolongado (Lopez & Sanchez, 2020). Las personas mayores no son objetos pasivos, ni son sinónimo de “*fragilidad, dependencia y carga social*” (Organización Mundial de la Salud, 2020), pues tienen potencial por desarrollar, capacidades y aprendizaje permanente para conseguir un empoderamiento (Limon & Chalfoun, 2017) e impulsar cambios positivos en sus vidas. Es importante destacar el

empoderamiento relacionado con el cuidado de su salud y defender la autonomía y la participación de forma activa. Este concepto de *Envejecimiento Activo* engloba el de envejecimiento saludable, que comprende el mantenimiento de las capacidades funcionales, tanto físicas como cognitivas (Van Dyk, 2014).

El envejecimiento saludable es un reto para todos aquellos que trabajamos con las personas mayores. Envejecer es sinónimo de cambiar, acumular sabiduría y experiencias que ocasionan procesos de adaptación a nivel personal y social (Limon & Chalfoun, 2017). Este deber no solo se le atribuye a la sociedad envejecida, sino que nosotros como sanitarios y como sociedad, debemos facilitar su realización.

En España, las cifras de la EV en buena salud (en ausencia de limitaciones funcionales o de discapacidad) son iguales para ambos sexos (66,3 años) (Indice Nacional de Estadística, 2020). La EV al nacer en mujeres, está en 86,6 años y en hombres está en 80,9 años (Ministerio de Sanidad, 2022), estimándose que para el año 2040 sea la más alta del mundo, 85,8 años de media para ambos sexos (Foreman et al., 2018). Esto, junto con los avances en materia de salud y sanidad, implica un envejecimiento progresivo de la población y, en consecuencia, la aparición de enfermedades que se cronifican cada vez más. La morbilidad está asociada a un mayor consumo de recursos asistenciales, así como a un peor nivel en la CdV (Monteverde et al., 2019) ya que a medida que ganamos años, aparecen más problemas de salud, que se cronifican en el tiempo y en consecuencia hacen que vivamos “peor”, es decir, con mala salud.

El cuidado de los pacientes pasa por mejorar su educación en el ámbito de la salud, potenciando su bienestar a través de ésta, proporcionándoles pautas y conocimientos básicos que actuarán en la medida de lo posible, de forma preventiva.

Los profesionales de enfermería debemos facilitarles dicha educación para la salud y debemos de seguir recibiendo formación continua y actualizada. De esta forma, actuaremos adecuadamente en este grupo poblacional y más si cabe, en situaciones de pluripatologías complejas.

2.5. FUERZA MUSCULAR Y SARCOPENIA

A nivel muscular en el envejecimiento hay una pérdida de potencia y de la masa magra, así como una mayor infiltración de la grasa unida a la poca actividad física (AF) que practica este colectivo. Funcionalmente, esto provoca una disminución de la fuerza y eleva el riesgo de caídas relacionadas con la fragilidad (Saleh et al., 2012), la hospitalización, la limitación de la independencia y la mortalidad.

Consecuentemente, con la pérdida progresiva de masa muscular esquelética aparece la sarcopenia, siendo más común entre los hombres (Remelli et al., 2019) con un 11% que en las mujeres, cuya prevalencia es del 9% (Papadopoulou et al., 2019). Si a la sarcopenia le añadimos la pérdida de fuerza, entenderemos el concepto de fragilidad (Hirani et al., 2018), como un síndrome clínico cada vez más frecuente en la población envejecida.

La sarcopenia es considerada una enfermedad geriátrica (Papadopoulou, 2020), aunque recientemente se ha visto que el desarrollo de ésta se produce de manera más temprana (Cruz et al., 2019) y que podría verse afectada por una predisposición genética, ya que se conoce que las propiedades del sistema músculo-esquelético son altamente heredables (Urzi et al., 2020).

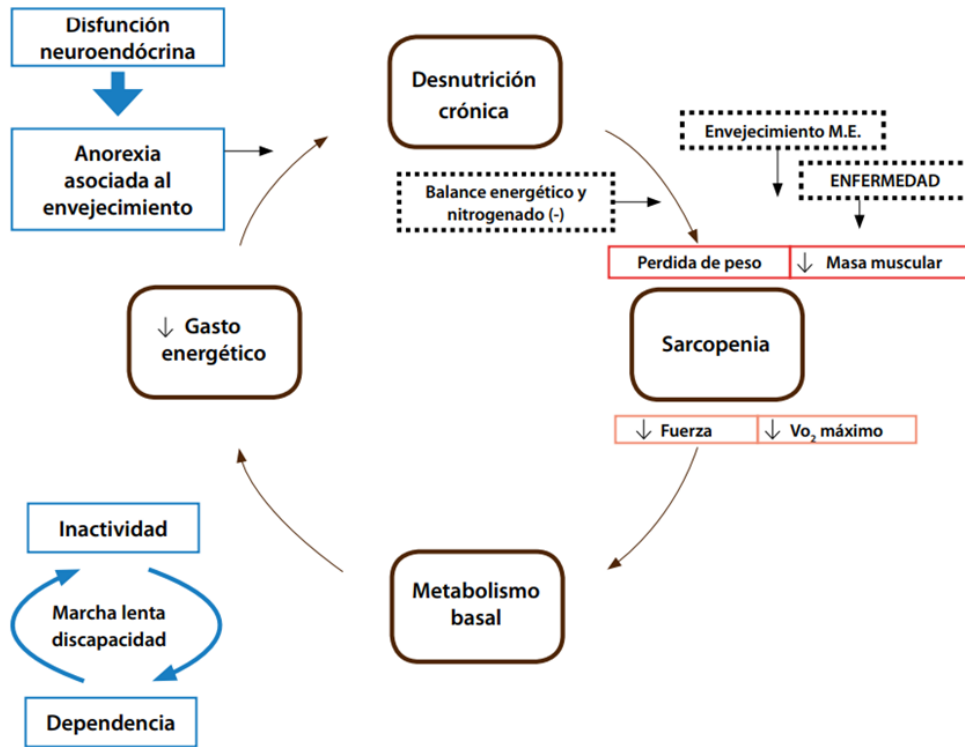


FIG. 5. Fragilidad y sarcopenia (Carrillo et al., 2011).

2.6. LA CRONIFICACIÓN DE ENFERMEDADES EN ESPAÑA

En la actualidad, los logros y avances científicos han permitido controlar, disminuir e incluso atenuar algunas alteraciones asociadas con la edad y así evitar repercusiones patológicas más graves (Coutiño et al., 2020). Estos avances, han influido en el aumento de la esperanza o expectativa de vida. Sin embargo, los seres vivos no escapamos del envejecimiento, lo que conlleva la aparición de enfermedades. Las enfermedades crónicas producen nuevas epidemias en las sociedades desarrolladas (Mayoral et al., 2016) y suponen unos costes elevados (Coronado et al., 2020) para el Sistema Nacional de Salud. La enfermedad crónica más prevalente es la hipertensión arterial, que padecen 1 de cada 5 españoles mayores de 15 años (19%); seguida de las dislipemias (15,3%), la artrosis (14,4%), lumbalgias (13,7%), dolores cervicales (11,3%) y la alergia (10,8%) según los últimos datos (Instituto Nacional de Estadística, 2020).

En consecuencia, hay un amplio número de pacientes potencialmente frágiles que en muchas ocasiones son difíciles de captar e identificar. Además, supone un gasto socio sanitario para tener en cuenta, en donde los productos médicos ocupan el mayor porcentaje con un 52,7% seguido de la asistencia curativa y de rehabilitación 40,6%, atención de larga duración 6,5% y servicios auxiliares 0,2% (Ministerio de Sanidad, 2022).

Con el objetivo de mejorar la salud y la CdV de las personas que padecen enfermedades crónicas se desarrolló en CyL una “*Estrategia de Atención al Paciente Crónico de Castilla y León*”, un modelo de atención integrada para así gestionar eficazmente la atención prestada a los pacientes con enfermedad crónica, optimizando los recursos y favoreciendo la sostenibilidad del sistema sanitario (Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, 2011).

Esta Estrategia, se centra en la “*Atención a la Persona con Pluripatología Crónica Compleja*”, cuyo objetivo principal es minimizar el riesgo de descompensaciones y la aparición de complicaciones. El equipo de atención primaria es el pilar básico de atención al paciente crónico, compaginándose en caso necesario, con atención hospitalaria en la Unidad de Continuidad Asistencial (UCA).

2.7. AGRUPADORES POBLACIONALES

Los agrupadores poblacionales son herramientas comprensibles y válidas que permiten a los profesionales captar e identificar a los pacientes más frágiles. Además, permiten mejorar la equidad de la atención, proporcionando acceso a los recursos sanitarios, donde la justicia es el principio ético. En definitiva, favorecen las intervenciones proactivas permitiendo que se anticipen a los acontecimientos.

Existen diferentes agrupadores poblacionales, como los grupos de movilidad ajustados (GMA) (Monteverde et al., 2019), los Diagnostic Cost Group (DCG), los

Clinical Risk Groups (CRG), entre otros. Pero los dos modelos de referencia a nivel internacional son The Chronic Care Model (CCM) y la Pirámide de Kaiser Permanente (Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, 2011). Uno de los sistemas internacionales utilizados, según el grado de complejidad, es el sistema Grupos de Riesgo Clínico (GRC) desarrollado por 3M Health Information System (Monteverde et al., 2019). Esta herramienta, mide la complejidad a partir de la movilidad y del consumo de recursos, sin tener en cuenta otras variables importantes como la fragilidad, los cuidados o la situación socioeconómica (Estupiñan et al., 2019).

El 3MTM CRG son un sistema de clasificación de individuos con un estado de salud complejos dentro de una población que utiliza códigos de diagnóstico y procedimientos para pacientes hospitalizados y ambulatorios, datos farmacéuticos y el estado funcional para asignar a cada individuo a un solo grupo ajustado a la gravedad (3M Science Applied to Life, 2004). Proporcionan una comprensión comparativa y detallada basada en la población de la gravedad de la enfermedad, lo que puede ayudarlo a diseñar estrategias de coordinación de atención y mejores prácticas para controlar los costos, mantener la calidad y mejorar los resultados.

Los GRC se pueden usar de forma prospectiva o retrospectiva, es decir, después y antes de que se presten los servicios, al contrario que los Grupos Relacionados con el Diagnóstico (DRG), que se asignan retrospectivamente (3M Science Applied to Life, 2004). Prospectivamente se usan para predecir los costos de utilización de la atención sanitaria para un periodo que aún no ha ocurrido. Retrospectivamente, se utilizan para ajustar el riesgo de la utilización de la atención sanitaria y los costos para el periodo que acaba de terminar.

En general, los agrupadores poblacionales son herramientas que utilizan la edad, sexo, diagnósticos y procedimientos realizados en cada encuentro del paciente con el sistema sanitario para clasificar dicho paciente dentro de un grupo específico (De Miguel, 2011). No obstante, existen otros criterios que influyen en la fragilidad y vulnerabilidad, relacionados con la autopercepción de la salud (Lavalley et al., 2016).

En una **primera fase**, la herramienta obtiene todos los diagnósticos de cada paciente. Tras categorizarlos y agruparlos, pueden obtenerse 6 tipos; 4 relacionados con enfermedades crónicas (duración toda la vida o sus secuelas se prolongan más de 12 meses) y otros 2 relacionados con enfermedades agudas que son aquellas que se pueden curar solas o existe un tratamiento para ellas, o que durando de por vida el control sanitario es mínimo. En esta fase, la segunda asignación que se produce tiene por objetivo eliminar o crear nuevos episodios relacionadas con la antigüedad, lugar de realización (hospitalización o ambulatorio), recurrencia en el tiempo, edad y combinaciones de diagnósticos.

Una vez que un paciente tiene creados todos los episodios, en una **segunda fase**, la herramienta pasa a buscar cuál es la enfermedad crónica primaria (PCD). Además, la herramienta le asigna a un nivel de severidad (SE) a cada una de estas PCD, existiendo 4 niveles de SE. Una alta SE indica un alto grado de dificultad en el tratamiento y una importante necesidad de cuidados en un futuro.

A partir de aquí la herramienta asigna a cada paciente a un GRC y un grado de severidad de este, quedando encuadrados en uno de los 9 estados generales de salud, siendo estos los que aparecen en la *Fig. 6*.

GRC	1. Sanos
	2. Historial de enfermedad crónica leve
	3. Una enfermedad crónica leve
	4. Enfermedad crónica leve en múltiples sistemas orgánicos
	5. Una única enfermedad crónica dominante o moderada
	6. Enfermedades crónicas importantes en múltiples sistemas orgánicos
	7. Enfermedades dominantes en 3 o más sistemas orgánicos
	8. Enfermedades malignas dominantes y metástasis
	9. Condiciones catastróficas

FIG. 6. Grupos de riesgo clínico (GRC) 3M (3M Science Applied to Life, 2004).

Solo con la información de edad, sexo, diagnósticos y procedimientos, la herramienta es capaz de asignar un GRC a cada paciente. Pero no se tiene en cuenta información acerca de la CdV que perciben los pacientes. Con la nueva Estrategia en CyL se estableció una clasificación agrupada por cuatro grupos (G0, G1, G2 y G3) en función de su morbilidad en base a patologías más prevalentes y seleccionan a aquellos que tienen necesidades y patologías similares para favorecer una atención más integrada (Fig. 7).

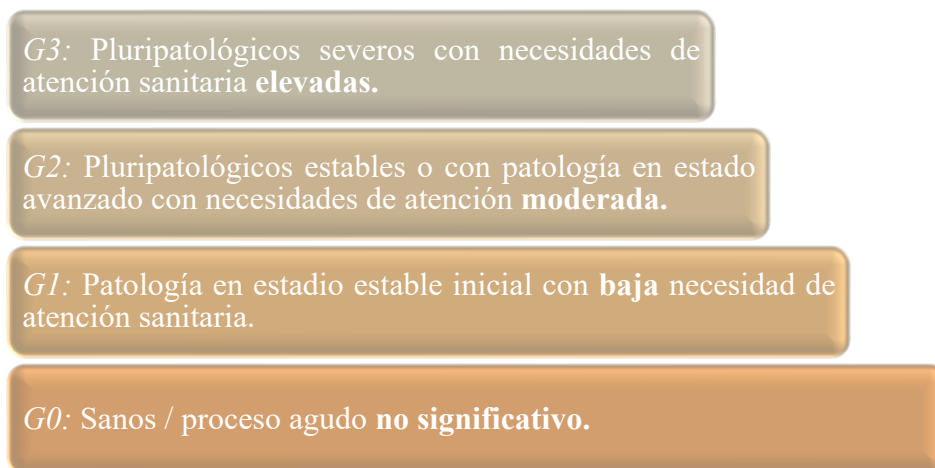


FIG. 7. Grupos de riesgo clínico en Castilla y León (Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, 2011).

Las actividades en G0 se basan en la promoción y prevención primaria. En G1 se atiende el proceso clínico en atención primaria, en G2 se atiende el proceso con apoyos puntuales de atención especializada y por último en G3, se atiende el proceso clínico en atención primaria y en la UCA según protocolo (Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, 2011). La intervención común es la promoción de la responsabilidad de las personas (y de la familia en G2 y G3) en el cuidado de su salud, refiriéndose al desempeño de un papel más activo en el cuidado.

2.8. MEDICIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD (CVRS)

La medición de CVRS ha cobrado especial importancia en los últimos años como una manera de estudiar la salud de las personas, pero no es tan fácil de hacerlo (Eupati, 2016). Estas herramientas son relevantes porque incluyen características sociales, físicas y psicológicas que influyen en la CVRS de forma muy directa. También son útiles en la asignación de recursos sanitarios (Salud, 2023).

Estos instrumentos se utilizan en atención primaria de manera rutinaria tanto en pacientes pluripatológicos complejos como en sanos, ya que ayudan a comprender a los profesionales de la salud el estado del paciente y nos permiten conocer hasta cómo auto perciben su CVRS. Hay varios instrumentos internacionales creados para su uso en este ámbito como el Quality of Well-Being Scale (Kaplan et al., 1998) el Health Utilities Index (Feeny et al., 1995) o el 15-D (Sintonen, 1994). En España, el EQ-5D es el único que ha sido validado para su uso adaptado en varios idiomas de habla en el país (Badia et al., 1999).

En cambio, en la Gerencia Regional de Salud de CyL, se hace uso de la encuesta COOP-WONCA para la valoración emocional únicamente en pacientes con pluripatología compleja formado por 7 ítems y 5 opciones de respuesta, resultando más complejo a la hora de realizarlo por los pacientes que el EQ-5D.

2.8.1. CUESTIONARIO EURO-QOL (EQ-5D) Y ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA) DE LA CALIDAD DE VIDA

Seleccionar el EQ-5D teniendo múltiples instrumentos que midan lo mismo tiene su explicación. Esta herramienta es corta y sencilla de rellenar (Inoriza et al, 2019), puede ser auto administrado para que el propio paciente lo interprete y rellene, o puede administrarse en forma de entrevista por el profesional sanitario (función de enfermería)

tanto de forma directa (en consulta) como indirecta (por vía telefónica) con una duración de aproximadamente 2-3 minutos. Como ventaja a destacar es que es muy fiable y tiene validez para pacientes con demencia (Scharg et al., 2000; Feng et al., 2021), lo que nos ayuda también a comprenderles con más exactitud cuándo se encuentran sobre todo en estadios más avanzados de la enfermedad.

Este instrumento se ha utilizado para los estudios de la tesis, por lo que es conveniente explicarlo más a fondo detallando lo que evalúa. Consta de un sistema descriptivo (EQ-5D) y una escala visual analógica (EVA) más general (*Anexo VI*). El sistema descriptivo refleja 5 dimensiones de salud (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión) con 3 opciones de respuesta (Herdman et al., 2001). La segunda parte del EQ-5D es una EVA vertical de 20 centímetros que va desde 0 (peor estado de salud) a 100 (mejor estado de salud imaginable).

En España el valor del estado de salud percibido es de un 75,5% (Instituto Nacional de Estadística, 2013) y la dimensión que más porcentaje de población tiene declarado como problema de salud y perdura por varios años es la de dolor/malestar (24,8%) (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013), seguida de la movilidad (14,31%), la ansiedad/depresión (10,28%), la actividad cotidiana (7,71%) y por último el autocuidado (4,83%) (Cabases, 2015). Ambos sistemas se complementan. El índice obtenido de las 5 dimensiones oscila entre el valor 1 (mejor estado de salud) y el 0 (la muerte).

En CyL se usan otras herramientas para conocer el estado funcional básico como el conocido Índice de Barthel (IB), siendo una de las pruebas a tener en cuenta para categorizar a los pacientes en los GRC. Comprende 10 actividades básicas de la vida diaria (ABVD), esenciales para el autocuidado. Al contrario que con el EQ-5D, el IB puede ser menos fiable si existe un deterioro cognitivo.

2.9. METABOLISMO MINERAL ÓSEO Y VITAMINA D EN EL ENVEJECIMIENTO

Con una visión general, el hueso es una estructura viva que se encuentra en remodelación constante formando nuevo hueso y reabsorbiendo el ya formado para entregar minerales a la sangre según la necesite. Sirve de almacén de calcio (Ca^{2+}) y fósforo (P) en el organismo regulados por 3 hormonas; la paratohormona (PTH), la calcitonina y la 1,25-dihidroxi vitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) o calcitriol, las cuales pueden ser estimuladas e inhibidas bajo ciertas condiciones (Restrepo et al., 2015). Por ejemplo, la PTH estimula la resorción ósea (los osteoclastos eliminan tejido óseo liberando minerales a la sangre) liberando Ca^{2+} y P desde el hueso, al contrario que la calcitonina siendo su efecto óseo un aumento de la mineralización ya que introduce de nuevo el Ca^{2+} en el hueso, como consecuente, disminuye la resorción ósea.

Por lo tanto, existe una relación entre los niveles de Ca^{2+} y fosfato siendo las hormonas que los regulan la base de esta relación. La manera en que se almacenan en el hueso es en cristales de hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$).

	HIPOCALCEMIA (<8,5mg/dl)	HIPERCALCEMIA (>10,5mg/dl)
PTH	↑	↓
Vitamina D	↑	↓
Calcitonina	↓	↑

FIG. 8. Mecanismo de acción de las hormonas PTH, vitamina D y calcitonina según los niveles de calcemia (Elaboración propia).

El CALCIO (Ca^{2+}) es el mineral más prevalente en el cuerpo humano, poseemos alrededor de 1kg de Ca^{2+} , el 99% encontrándose en el esqueleto y el 1% restante en el líquido extracelular y tejidos blandos. Representa alrededor del 2% del peso corporal (Martinez, 2016) e interviene en la mineralización esquelética, en la coagulación

sanguínea y la transmisión nerviosa, entre otras funciones (Restrepo et al., 2015). Si el nivel de Ca^{2+} aumenta en la sangre por encima de 10,5mg/dl tendríamos una hipercalcemia, al contrario, si disminuye el nivel por debajo de 8,5mg/dl tendríamos hipocalcemia y ambas alteraciones pueden producir sintomatología en el organismo. En ambos casos se produce una estimulación o inhibición de las hormonas anteriormente nombradas (Fig. 8). Las concentraciones bajas de Ca^{2+} en sangre hacen que la glándula paratiroides libere PTH y ésta a su vez estimula a la vitamina D con el único objetivo de mantener los niveles adecuados de Ca^{2+} , mientras que la calcitonina se inhibe produciéndose lo contrario en la hipercalcemia.

El FÓSFORO (P) se encuentra en el cuerpo humano en una cantidad de alrededor de 700g-800g, localizado un 80% en el esqueleto que confieren dureza a los huesos y dientes y el 20% restante en el líquido extracelular (Restrepo et al., 2015). Con el envejecimiento se produce una pérdida de este mineral agotándose el depósito óseo de P agravando enfermedades como la osteomalacia, además de producir otras complicaciones como miopatía al músculo-esquelético o nefro-calcosis en el riñón con la formación de cálculos urinarios (Peacock, 2020).

2.9.1. HORMONAS QUE REGULAN EL METABOLISMO MINERAL

2.9.1.1. PARATHORMONA (PTH)

Es sintetizada por las cuatro glándulas paratiroides, localizadas en el cuello detrás de la glándula tiroides. La principal función de la PTH es mantener la concentración de Ca^{2+} en sangre (Hernandez, 2023) a través de varios mecanismos:

- Libera el Ca^{2+} desde los huesos hacia la circulación sanguínea.
- En los riñones, reduce la excreción de Ca^{2+} en la orina, estimulando la excreción de fosfato.

- También en los riñones, estimula la conversión de la vitamina D desde la forma inactiva (25(OH)D) a la forma activa (1,25(OH)₂D), incrementando la absorción de Ca²⁺ que llega de los alimentos a los intestinos.

Por lo tanto, la PTH activa la resorción ósea aumentando el recambio óseo. Cuando la calcemia (nivel de Ca²⁺ en sangre) aumenta, disminuye la PTH por un mecanismo de retroalimentación negativa.

2.9.1.2. CALCITONINA

Sintetizada por las células C (células parafoliculares) de la glándula tiroides y actúa en los huesos, riñones y tracto gastrointestinal. El aumento del Ca²⁺ en sangre es el estímulo más importante para activar su secreción ya que tiene como función principal el descenso de las concentraciones de Ca²⁺ y P en sangre inhibiendo la resorción ósea y por consecuente inhibiendo la acción de la PTH y la vitamina D.

Al contrario que la PTH, la calcitonina funcionaría como un factor inhibidor de la resorción ósea, disminuyendo el recambio óseo (Hernandez et al., 2018).

2.9.1.3. VITAMINA D

La erróneamente llamada vitamina D, es una pre-hormona liposoluble multisistémica implicada en diversas funciones del organismo cuya insuficiencia/deficiencia, está relacionada con múltiples enfermedades crónicas, como el cáncer, diabetes, enfermedades cardiovasculares, esclerosis múltiple y enfermedades infecciosas, entre otras (Perez Castrillon et al., 2020).

También es conocida como la “vitamina ósea” por asociarse con la fisiología ósea y prevenir el raquitismo y la osteomalacia (Heravi & Michos, 2019). Actualmente, se puede confirmar que nos encontramos ante una pandemia a nivel mundial (Villalba et al., 2021) que afecta a todos los grupos de edad, pero en particular a las personas mayores.

Interviene principalmente en la homeostasis del Ca^{2+} - metabolismo fosfocálcico previniendo el raquitismo en niños (Khazai et al., 2008) y la osteomalacia en adultos (Chang & Lee, 2019). A pesar de su prevalencia en la deficiencia de esta vitamina D, no se ha establecido un consenso a nivel mundial que marquen unas normas o recomendaciones para prevenir o tratar el problema (Casado et al., 2021).

De todas sus acciones, la mejor estudiada y la más importante hasta ahora se relaciona con la salud ósea (Valero & Hawkins, 2007). Pero también es una potente inductora de la maduración celular, estimula la producción de insulina, mantiene una inmunidad natural ya que modula la función de linfocitos B y T, previene la enfermedad inflamatoria intestinal, previene el riesgo de caídas en pacientes con sarcopenia (Remelli et al., 2019), afecta a la expresión de serotonina implicada en el trastorno depresivo (Geng et al., 2019), interviene en la prevención del cáncer (Khazai et al., 2008; De la Puente et al., 2018), entre otras funciones que se pueden contemplar en la *Fig. 9*.

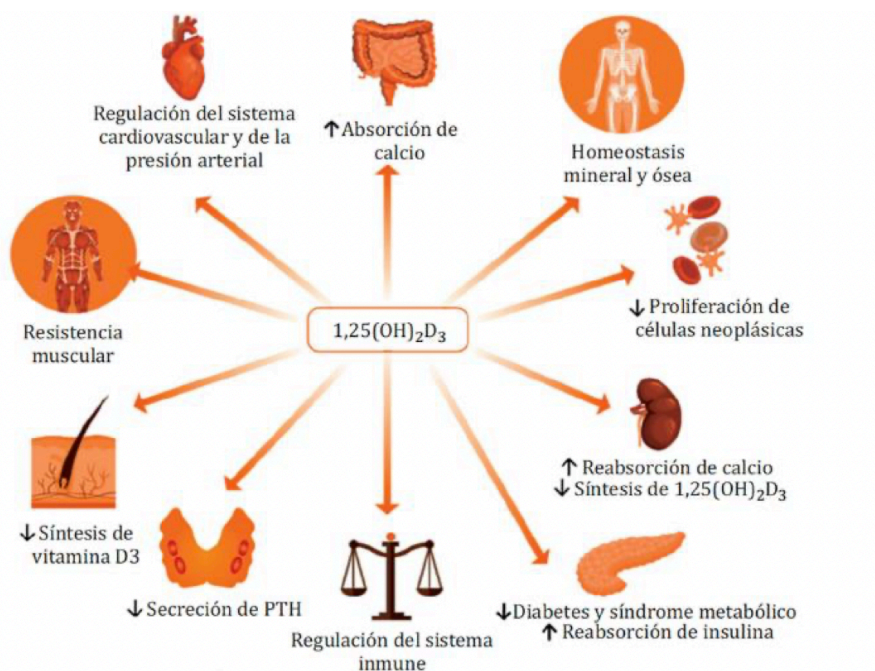


FIG. 9. Principales tejidos diana y acciones de la vitamina $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (SEIOMM, 2021).

Actualmente, este marcador está siendo estudiado por diversos investigadores ya que los nuevos conocimientos son cuanto menos importantes debido al gran papel que tiene a nivel de todos los sistemas del organismo catalogándola como una hormona del desarrollo, con propiedades inmunomoduladores y antitumorales (Restrepo et al., 2015). Además, a raíz del confinamiento producido por la pandemia de COVID-19 a la que se sometió la población española, ha resurgido con más preocupación el estudio por su deficiencia en las personas mayores. Se conoce que la capacidad de la piel de sintetizar vitamina D disminuye con la edad correspondiendo a la edad de 75 años un 25% de su capacidad (Castellote et al., 2010), además de un peor estado nutricional, peor capacidad funcional y la ausencia de exposición solar, sobre todo en aquellas localidades que se encuentran al norte.

Por ello, en esta tesis se analizan los valores de vitamina D y se relacionan simultáneamente con la fuerza muscular de los sujetos a estudio. En el envejecimiento se produce una baja ingesta dietética y se reduce la exposición al sol, por lo que este grupo de edad tiene una mayor prevalencia de bajos niveles de vitamina D.

2.9.2. METABOLISMO DE LA VITAMINA D, GENES INVOLUCRADOS

La mayor parte de la vitamina D se obtiene de la síntesis cutánea y no de la dieta. La podemos obtener de esta forma natural exponiéndonos al sol (80-90%), a partir de los ingredientes tanto de origen animal sobre todo con los pescados grasos (colecalfiferol) como de origen vegetal como los aceites de hígado de pescado (ergocalciferol) en la dieta (10%), o bajo suplementación oral de colecalfiferol sintético. Factores ambientales como la época estacional, la contaminación, la nutrición, factores genéticos y la edad afectan a las concentraciones de vitamina D en el organismo dando lugar a alteraciones fisiopatológicas (Rosen, 2011).

Para ejercer sus acciones metabólicas, esta vitamina necesita de dos hidroxilaciones que tienen lugar en hígado y en riñón tal y como se contempla en la *Fig. 10*. El proceso

empieza sintetizándose por la exposición a los rayos UVB del sol unido al 7-deshidrocolesterol de la piel. El 7-deshidrocolesterol es transformado en previtamina D₃, que una vez que se une a las proteínas del torrente sanguíneo, se convierte en vitamina D₃ o colecalciferol y ésta, mediante la enzima 25-hidroxilasa en el hígado (primera hidroxilación) se convierte en 25-hidroxivitamina D₃, calcidiol o calcifediol: 25(OH)D₃. Tanto el ergocalciferol como el colecalciferol de la dieta llegan al hígado unidos a la proteína transportadora de vitamina D (Valero & Hawkins, 2007).

La 25(OH)D₃ formada pasa a la sangre, y unida a la proteína transportadora de vitamina D (DPB) llega al riñón. Es activada por la alfa 1-hidroxilasa a nivel renal, concretamente en el túbulo distal, sufriendo una segunda hidroxilación, para así convertirse en su forma biológica más activa, 1,25-dihidroxivitamina D, calcitriol: 1,25(OH)₂D (Gomez, 2020). Una vez formada pasa a la circulación y es transportada nuevamente por DPB hasta todos los órganos diana para realizar sus múltiples funciones detalladas anteriormente en la *Fig. 9*.

Es importante recordar que la cantidad de 25(OH)D₃ que llega a convertirse en su forma biológicamente activa está regulada por la PTH, Ca²⁺, P y calcitonina, entre otros.

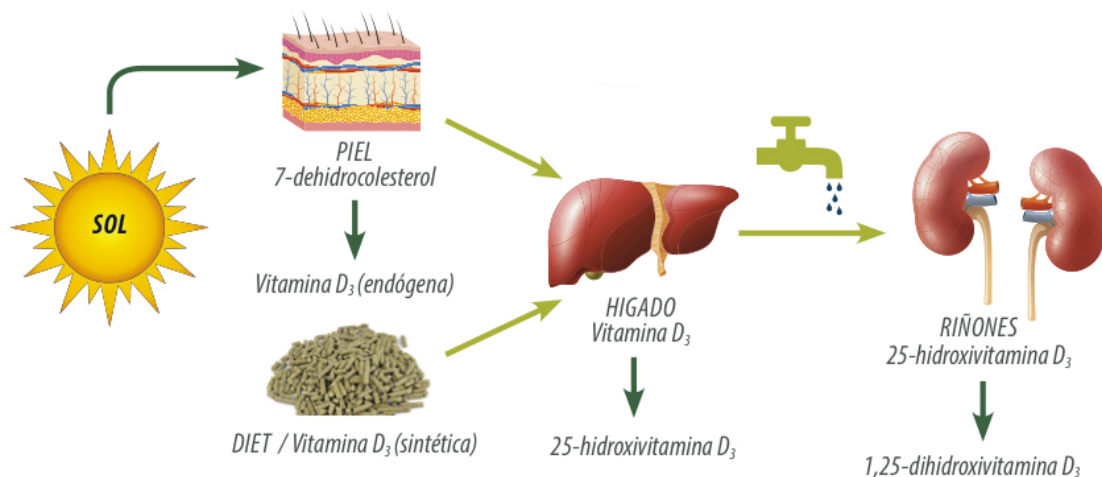


FIG. 10. Metabolismo de la vitamina D (NutriNews, 2024).

El metabolismo de la 25(OH)D₃, por lo que ya hemos visto, implica la interacción de varios factores, hasta que finalmente es metabolizada a la forma activa para realizar su efecto a través de la activación del receptor de la vitamina D (VDR) (Schulz, 2016), los mediadores de todas las acciones de esta vitamina.

Se han identificado biomarcadores genéticos que intervienen en el metabolismo de esta vitamina y que influyen en la regulación de ésta en el organismo. Se ha sugerido la asociación de estos polimorfismos con alteraciones del metabolismo óseo con otras enfermedades (Schulz, 2016).

Las variantes del gen *CYP2R1* están asociadas con concentraciones de 25(OH)D siendo clave en la vía metabólica del colecalfiferol (Duan et al., 2018). Este gen codifica a la 25-hidroxilasa a nivel hepático para producir 25(OH)D. Posteriormente la 1-hidroxilasa en el riñón es codificada por el gen *CYP27B1* para así catalizar la conversión de 25(OH)D a 1,25(OH)D. Varios estudios realizados en poblaciones europeas identificaron SNPs del gen *CYP2R1* asociados con deficiencia de vitamina D. Algunos polimorfismos deterioran la 25-hidroxilasa pudiendo causar raquitismo por deficiencia de colecalfiferol (Thacher & Levine, 2017).

La DPB es una glicoproteína derivada del hígado, miembro de la familia de la albúmina y la alfa-fetoproteína (De Luis et al., 2024) codificada por el gen *GC* (Campores et al., 2022). Variantes del gen *GC* están relacionadas con la modulación de esta expresión genética y se encuentra involucrada con los niveles de 25(OH)D (Sinotte et al., 2009).

CYP24A1 degrada tanto en el riñón como en otras células y tejidos, al calcitriol y al calcidiol para formar metabolitos inactivos reduciendo los niveles circulatorios o reduciendo su disponibilidad en los tejidos diana (Milan et al., 2022). Este último proceso constituye un importante sistema de regulación catabólica del metabolismo de la vitamina D (Casado et al., 2021).

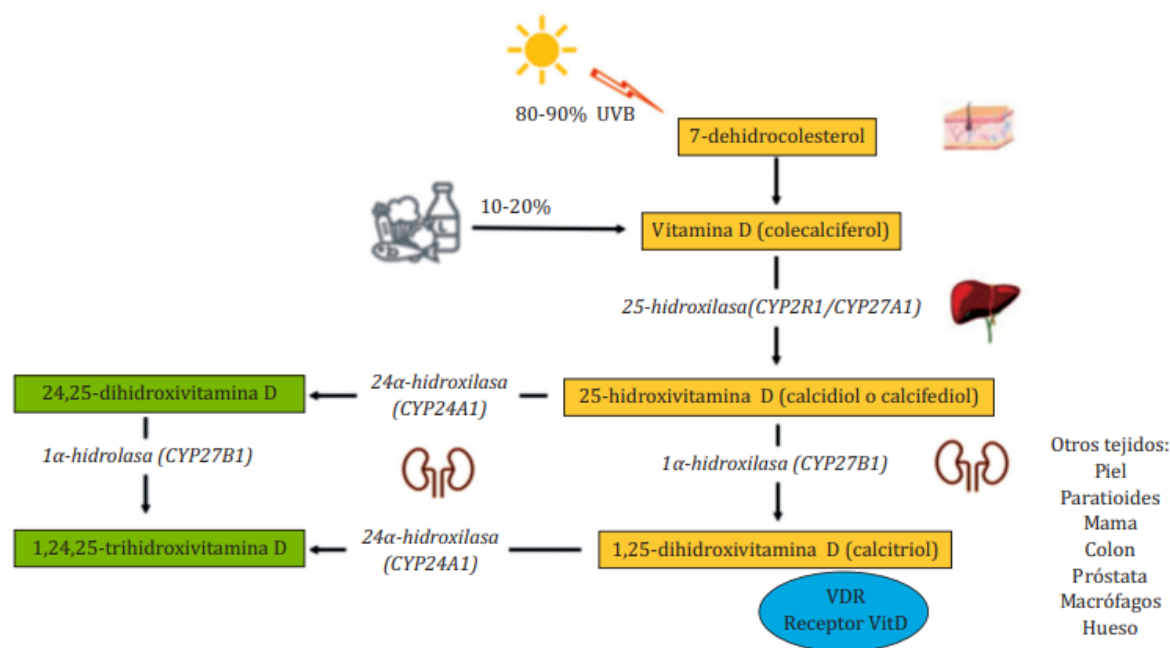


FIG. 11. Principales genes que intervienen en la síntesis y absorción de la vitamina D (Síntesis y metabolismo de la vitamina D) (Casado et al., 2021).

2.10. FACTORES GENÉTICOS

El “Proyecto Genoma Humano” se lideró en los Estados Unidos en 1986 siendo el mayor proyecto biomédico de la historia con el único objetivo de conseguir la secuencia completa del genoma, hito que no se culminó hasta el 2002 con la secuencia de referencia permitiendo comparar todo el resto del ADN (Gamboa-Bernal, 2023). El genoma humano es el conjunto de genes que posee un organismo. Contiene en torno a 20.000 – 25.000 genes y distingue el ácido desoxirribonucleico (ADN) génico y el intergénico. Alrededor de un 70% del genoma humano está formado por ADN intergénico y sólo un 30% incluye secuencias relacionadas con genes, de las cuales un 5% constituyen ADN codificante (que codifican proteínas) (Novo, 2007).

Conocer el genoma humano ha permitido estudiar la variación genética interindividual, las diferencias genéticas que se encuentran entre los individuos. Este tema tan complejo es muy importante y de gran relevancia médica ya que estas variantes causan susceptibilidad a desarrollar enfermedades y su estudio es de gran interés habiendo

causado una evolución en la medicina surgiendo la “*medicina predictiva*” (Sardi, 2020). Existen variaciones raras en la estructura de los genes que se conocen como mutaciones, producidas en <1% de la población, y las más frecuentes llamadas polimorfismos producidas en >1%. Uno de los tipos de marcadores recientemente más estudiado de ligamento genético en humanos y el más común de variabilidad genética son los llamados cambios en un nucleótido de la secuencia, conocidos como polimorfismo de un único nucleótido (SNP; Single Nucleotide Polymorphism). En octubre de 2005 el Proyecto HapMap publicó un primer mapa de SNPs con el objetivo de identificar los más frecuentes en el genoma humano en individuos de diferentes grupos étnicos.

La variación genética se debe a la presencia de cambios genéticos heredables. Un gen puede presentarse en formas diferentes debidas a variaciones en la secuencia. Cada forma alternativa se llama alelo, y el porcentaje de ese alelo en la población general se denomina frecuencia alélica, como por ejemplo el color del cabello. La variabilidad del ADN se denomina mayoritariamente a polimorfismos. Nuestra variación entre individuos se genera durante el proceso de reproducción sexual y después durante la vida un individuo va introduciendo nuevas mutaciones en el genoma (Novo, 2007).

Se ha indagado sobre las definiciones y relaciones del genoma y de la nutrigenética para conocer cómo la genética puede afectar a cómo recibimos los nutrientes por la influencia de polimorfismos (variaciones en la secuencia de los genes) que nos hacen a cada persona diferente.

2.10.1. ACTN3 Y ENVEJECIMIENTO

Es importante conocer cómo los factores genéticos y la longevidad influyen en la salud y en la forma en la que interaccionan con los diversos estilos de vida de las personas. Existe una variabilidad fenotípica observable a nuestro alrededor, lo que nos hace ser diferentes los unos de los otros en el mundo. El responsable de esta variabilidad interindividual es el anteriormente nombrado ADN, la molécula universal presente en todo ser vivo que junto con el ambiente modulan nuestro fenotipo (características observables), es decir, nos hace ser como somos.

El ADN, como decían Watson y Crick es “*la estructura química que contiene la mismísima clave de la naturaleza de la materia viva, es el secreto de la vida*” (Watson, 2003), almacenando información hereditaria que se transmite de una generación a otra. Una molécula de ADN está formada por nucleótidos presentados en cuatro formas: adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C). Esta sucesión de letras organizadas en forma helicoidal, descubierto por la Dra. Rosalind Franklin, es la responsable de generar un nuevo organismo vivo.

Se han identificado varios genes asociados con la longevidad y el envejecimiento. Se cree que la genética puede contribuir hasta en un 30% al proceso de envejecimiento (Paz, 2023). Las características físicas y fisiológicas que un individuo posee son altamente heredables. Se ha comprobado que alrededor del 66% de los componentes del rendimiento físico en atletas se explican por los factores hereditarios (Arroyo Moya, 2021).

Hoy en día, existen más de 170 variantes genéticas estudiadas y relacionadas con la variabilidad en rendimiento deportivo y con los fenotipos del rendimiento físico (Sgourou et al., 2012). Genes que pueden estar relacionados con la estructura muscular y el sistema cardiovascular, entre otros.

Uno de los polimorfismos genéticos más estudiados en la última década es el gen *ACTN3 R577X*, que codifica la proteína alfa actinina-3, una proteína funcional e importante del sarcómero. Conocido como el “gen de la velocidad”, no solo se ha relacionado con deportes donde predomina la velocidad y la potencia (Arevalo et al., 2021) sino también con el daño muscular, la fuerza, e incluso con el envejecimiento saludable.

La proteína alfa actinina-3, se expresa en las fibras tipo II en el sarcómero, unidad funcional encargada de la ejecución de la contracción muscular potente y rápida (*Fig. 12*).

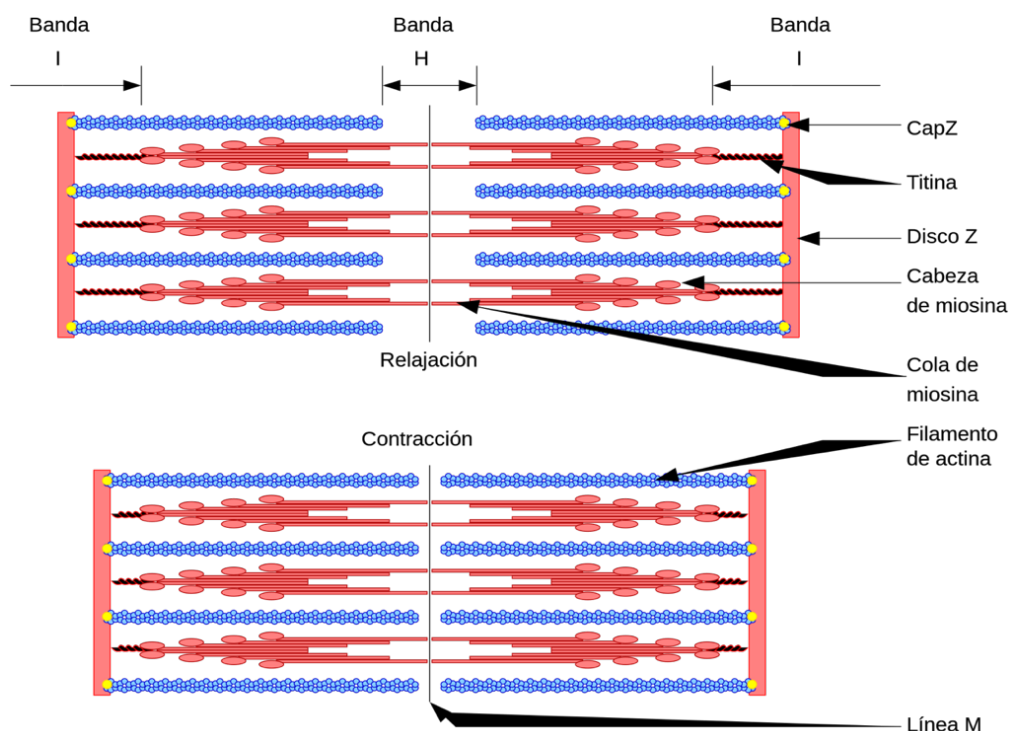


FIG. 12. Contracción muscular por sarcómeros (REA-Ceibal, 2024).

Según nuestro genotipo (composición genética), un individuo hereda dos alelos para cada gen, uno del padre y otro de la madre, por lo que podremos encontrar el gen *ACTN3* en tres combinaciones genotípicas diferentes, de las cuales solo dos sintetizan la proteína (RX y RR) y una no la sintetiza (XX) asociado a actividades de resistencia aeróbica (Coelho et al., 2018).

Es evidente que la fuerza muscular es un componente importante para un envejecimiento saludable (Pickering & Kiely, 2018). Es un factor protector contra la mortalidad en nuestros mayores (Li et al., 2017) y contra enfermedades que afectan a la densidad mineral ósea como es la osteoporosis.

La susceptibilidad genética es un factor que predice la presencia de sarcopenia (Medina et al., 2022). En los últimos 20 años, los estudios se han centrado en identificar genes específicos y sus SNPs que puedan afectar variando el rendimiento deportivo (Hughes et al., 2011). Uno de los objetivos de este trabajo es hacer un estudio del gen *ACTN3* para tratar de analizar cómo afecta al envejecimiento.

3.HIPÓTESIS GENERAL

Se ha elaborado una hipótesis verificable y relevante para el tema de investigación.

El empleo de herramientas predictivas de riesgo clínico en nuestros mayores, así como el empleo de biomarcadores relacionados con el metabolismo mineral óseo tras un análisis exhaustivo y el estudio de la genómica como factor predictivo en patologías músculo-esqueléticas, disminuyen la comorbilidad asociada a la cronicidad incrementando así la calidad de vida de las personas mayores de 65 años.

4.OBJETIVOS

El objetivo general que se plantea en esta tesis es estudiar la influencia de marcadores bioquímicos y genéticos sobre calidad de vida, estado de salud y fuerza muscular en personas mayores de 65 años.

Los objetivos específicos son:

1. Evaluar la relación entre el estado funcional, medido por el índice de Barthel; la calidad de vida percibida y otros parámetros que pueden influir directamente en el aumento del riesgo clínico y la asignación actual a uno u otro grupo de riesgo en el sistema público de salud de la Comunidad de Castilla y León.
2. Analizar la relación entre los biomarcadores séricos del metabolismo mineral óseo con la calidad de vida y el estado de salud y funcional en la población mayor de 65 años.
3. Examinar la asociación entre los polimorfismos de los genes *GC*, *CYP2R1* o *CYP24A1* y niveles de los biomarcadores séricos del metabolismo mineral óseo.
4. Estudiar la posible relación entre el polimorfismo *ACTN3 R577X* con la calidad de vida, el estado de salud y la fuerza muscular.

5.RELACIÓN TEMÁTICA DE LOS ESTUDIOS

Los trabajos presentados en esta tesis forman parte de una línea de investigación sobre biomarcadores y envejecimiento.

Todos ellos tienen en común la muestra de estudio cuyo tamaño es representativo para reflejar información. Los esfuerzos se han orientado en describir las características de la población de estudio y del resto de variables para posteriormente explicar sus relaciones y analizar resultados. Respondiendo con cada estudio a los objetivos específicos de esta Tesis Doctoral que a continuación se detallan.

ESTUDIO 1

The relationship between perceived Quality of Life (QoL), other health status indicators, and the assignment to a specific Clinical Risk Group (CRG) in the elderly. A cross-sectional study.

La relación entre la Calidad de Vida (CdV) percibida, otros indicadores del estado de salud y la asignación a un Grupo de Riesgo Clínico (GRC) específico en personas mayores. Un estudio transversal.

(PENDIENTE DE RESPUESTA AL ENVÍO DEL MANUSCRITO A LA REVISTA NURSING & HEALTH SCIENCES).

En este primer trabajo más descriptivo, se ha pretendido caracterizar a la población de estudio proporcionando datos sociodemográficos sobre los mayores de 65 años y estudiando cómo perciben su CdV para posteriormente hacer un análisis exhaustivo y comprobar la correcta asignación a los GRC.

En España, la asignación de pacientes a grupos de riesgo se establece a través de la Estrategia de Atención al Paciente Crónico (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013). En nuestra región, una de las más envejecidas de España y Europa, establece una clasificación con cuatro GRC (Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, 2011).

Existe un desconocimiento sobre la influencia de la CdV percibida, el nivel funcional y otras variables relacionadas con el estado de salud de los ancianos en su asignación al GRC en el contexto de atención primaria.

Fuerza de presión manual (HGS) (Cooper et al., 2011), número de hospitalizaciones durante el último año (Lavalley et al., 2016), polifarmacia (Hajjar et al., 2007) y la CVRS son indicadores relevantes de riesgo y morbilidad. También se debe tener en cuenta el IB, actualmente integrado para la correcta asignación a los GRC, ampliamente utilizado por profesionales de enfermería para medir la capacidad de una persona para realizar ABVD.

ESTUDIO 2

Bone mineral metabolism status, quality of life and muscle strength in older people.

Estado del metabolismo mineral óseo, calidad de vida y fuerza muscular en personas mayores.

VERDE Z, GIAQUINTA A, SAINZ CM, ONDINA MD, ARAQUE AF. BONE MINERAL METABOLISM STATUS, QUALITY OF LIFE, AND MUSCLE STRENGTH IN OLDER PEOPLE. NUTRIENTS. 2019;11(11):2748. PUBLISHED 2019 NOV 12. DOI:10.3390/NU11112748

Con este estudio se pudo comprobar que existen herramientas disponibles en el sistema de salud para identificar a los adultos mayores en riesgo de deterioro físico. Algunas de estas (HGS, EQ-5D y EQ-VAS) no se tienen en cuenta para la asignación automática del GRC y permiten una mejor interpretación del estado de salud y de la capacidad funcional auto percibida en adultos mayores.

Dado que existen otras variables que influyen en la CdV, como son los niveles séricos de vitamina D, y que este grupo de población cada vez más grande en nuestro país es el que requiere de cribados constantes de parámetros para prevenir un mayor riesgo clínico, se ha completado el estudio analizando los niveles séricos de Ca^{2+} , P, PTH, Alb y vitamina D. La homeostasis del Ca^{2+} es un mecanismo por el cual el organismo de un individuo mantiene niveles adecuados de Ca^{2+} para prevenir la hipercalcemia o la hipocalcemia, ambas complicaciones con graves consecuencias para la salud. Esta homeostasis se encuentra alterada sobre todo en la mayoría de los adultos mayores (Timpini et al., 2011) causada por una disminución progresiva de la tasa de filtración glomerular (TFG) (Tejwani & Qian, 2013), especialmente aquellos que padezcan una enfermedad renal crónica (ERC). Se manifiesta principalmente con hipocalcemia, hiperfosfatemia y deficiencia de colecalciferol. Estos defectos son perjudiciales para la salud ósea y pueden desarrollar trastornos metabólicos óseos que se asocian con envejecimiento, fracturas, problemas cardíacos y mortalidad (Bahlas & Mushtaq, 2014; Kaur et al., 2019). La vitamina D tiene un papel importante para los adultos mayores que tienen un alto riesgo de deficiencia y, por lo tanto, se debe garantizar una ingesta adecuada de vitamina D como una cuestión de salud pública.

ESTUDIO 3

Haplotypes in the *GC*, *CYP2R1* and *CYP24A1* Genes and Biomarkers of Bone Mineral Metabolism in Older Adults.

Haplotipos en los genes *GC*, *CYP2R1* y *CYP24A1* y biomarcadores del metabolismo de los minerales óseos en adultos mayores.

FERNÁNDEZ-ARAQUE A, GIAQUINTA-ARANDA A, MORENO-SAINZ C, MARTÍNEZ-MARTÍNEZ MC, VELASCO-GONZÁLEZ V, SAINZ-GIL M, MARTÍN-ARIAS LH, CARRETERO-MOLINERO S, GARCÍA-HIDALGO M, VERDE Z. HAPLOTYPES IN THE *GC*, *CYP2R1* AND *CYP24A1* GENES AND BIOMARKERS OF BONE MINERAL METABOLISM IN OLDER ADULTS. NUTRIENTS. 2022 JAN 8;14(2):259. DOI: 10.3390/NU14020259. PMID: 35057442; PMCID: PMC8778395.

Una vez conocidas las funciones de la vitamina D en el organismo y cómo su deficiencia puede influir en la aparición de enfermedades, se ha querido investigar más a fondo sobre si las variantes genéticas también afectan al metabolismo óseo general. La disponibilidad de vitamina D podría estar asociada a genes específicos, específicamente los polimorfismos genéticos en *GC*, *CYP2R1* y *CYP24A1*, los cuales intervienen en el metabolismo y síntesis de esta vitamina.

Las variantes de estos genes pueden predisponer a una deficiencia de vitamina D y por consecuente sería otro añadido a la aparición de enfermedades relacionadas con el metabolismo óseo como la osteomalacia y la fragilidad.

El estudio se centra en analizar las variantes genéticas en *GC*, *CYP2R1* y *CYP24A1*, así como su posible relación con niveles de marcadores del metabolismo mineral, entre ellos la 25(OH)D, con estado de salud, CdV y estado funcional.

ESTUDIO 4

Muscular Strength and Quality of Life in Older Adults: The Role of ACTN3 R577X Polymorphism.

Fuerza muscular y calidad de vida en adultos mayores: el papel del polimorfismo ACTN3 R577X.

FERNÁNDEZ-ARAQUE A, GIAQUINTA-ARANDA A, RODRÍGUEZ-DÍEZ JA, CARRETERO-MOLINERO S, LÓPEZ-LÓPEZ J, VERDE Z. MUSCULAR STRENGTH AND QUALITY OF LIFE IN OLDER ADULTS: THE ROLE OF ACTN3 R577X POLYMORPHISM. INT J ENVIRON RES PUBLIC HEALTH. 2021 JAN 25;18(3):1055. DOI: 10.3390/IJERPH18031055. PMID: 33504021; PMCID: PMC7908609).

La longevidad es una característica presente en la sociedad y a medida que aumente en las próximas décadas, los problemas originados por el deterioro muscular también aumentarán y por consiguiente los niveles de dependencia se verán influenciados.

Un deterioro muscular progresivo da lugar a la sarcopenia, relacionado con la disminución en la masa muscular, fuerza y función física en el envejecimiento, así como con varias dimensiones de la calidad de vida. Las propiedades del músculo-esquelético se conoce que son heredables y en este estudio, se han recogido los conocimientos existentes sobre los genes específicos y polimorfismos relacionados con la calidad de vida y fuerza muscular. El gen *ACTN3*, considerado como “el gen de la fuerza y de la potencia” ha sido objeto de estudio durante los últimos años ya que determina el tipo de fibra muscular que más tenemos en nuestro organismo. Este gen *ACTN3*, tiene dos formas de presentarse en nuestro ADN, influyendo en nuestro rendimiento físico según se presente.

El estudio se centra en analizar el genotipo *ACTN3* 577XX, que causa deficiencia de la proteína alfa-actinina-3, que se asocia con un deterioro del músculo, cuya incidencia es del 16-18% de la población total. Además, se ha querido conocer la relación de este polimorfismo con el bienestar de los individuos para así promover medidas preventivas destinadas a mejorar la CdV durante el envejecimiento. Actualmente hay varios autores interesados en estas investigaciones por lo que este estudio demuestra relevancia e interés.

ASPECTOS ÉTICOS Y NORMATIVAS GENERALES DE TODOS LOS ESTUDIOS

Las muestras incluidas en los trabajos presentados han sido utilizadas de acuerdo con las leyes aplicables para la investigación con muestras humanas para cumplir con lo establecido en el Real Decreto 1716/2011, del 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de muestras biológicas de origen humano.

Todos los trabajos se han realizado siguiendo las directrices recogidas en la declaración de Helsinki, y se garantiza la confidencialidad de los datos como se requiere por la ley española: LOPD 15/1999 y fueron aprobados por el Comité de Ética del Área de salud de Burgos y Soria (Ref. CEIC 1446).

Se obtuvo el consentimiento informado (*Anexo VII*) por escrito de todos los participantes y se firmó antes de la realización de las pruebas.



6. DESARROLLO DE LOS ESTUDIOS

6.1 ESTUDIO 1

Pendiente de contestación por parte de los revisores en la revista Nursing & Health Sciences titulado: “*The relationship between perceived Quality of Life (QoL), other health status indicators, and the assignment to a specific Clinical Risk Group (CRG) in the elderly. A cross-sectional study*”. Enviado el 07/02/2024.

6.1.1. INTRODUCCIÓN

La vulnerabilidad y la fragilidad de las personas mayores están relacionadas con la autopercepción de la salud. Conocer la CdV puede ayudar a asignar también el nivel de riesgo (Cabases, 2015) dentro de los GRC.

Los GRC sirven principalmente para asignar a cada persona con una condición de salud crónica a un nivel de gravedad (Vivas-Consuelo et al., 2014). A la hora de valorar el riesgo clínico de padecer patologías o de desarrollar enfermedades ya diagnosticadas y asignarlas a un grupo de riesgo determinado, se debería poner el foco en cómo los pacientes perciben su salud, entre otras cosas.

Sin embargo, hay escaso conocimiento sobre si existen diferencias en las asociaciones de las enfermedades crónicas con la CVRS y la salud percibida por los pacientes. Es fundamental identificar la situación actual y las necesidades de atención futuras, en función del nivel de complejidad y morbilidad de los usuarios (Inoriza et al., 2019).

Este trabajo estudia indicadores que puedan relacionarse con una mejor asignación de GRC en adultos mayores en el sistema público de salud de CyL en el contexto de Atención Primaria. Los resultados podrían suponer un punto de partida para que los profesionales de enfermería puedan evaluar las necesidades de atención y apoyo en estos pacientes.

6.1.2. METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio observacional descriptivo transversal realizado en el segundo semestre del año 2018 en cuatro centros de salud de Atención Primaria de Soria.

MUESTRA DEL ESTUDIO

Estuvo conformada por adultos mayores, usuarios del sistema público de salud, que acudieron a sus centros de salud y voluntariamente aceptaron participar en el estudio después de recibir la información oportuna mediante consentimiento informado.

Tras el reclutamiento de todos los participantes llegando a una muestra lo suficientemente significativa para este tipo de estudio, se decidió categorizar la variable “edad” y se clasificaron en dos grupos; uno menor de 80 años y otro mayor de 80 años (octogenarios).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN/ EXCLUSIÓN

TABLA 1. Criterios establecidos.

<i>INCLUSIÓN</i>	<i>EXCLUSIÓN</i>
<i>Edad mayor o igual a 65 años</i>	<i>Menores de 65 años</i>
<i>Tener asignado un GRC en su historia clínica*</i>	<i>Diagnóstico de cualquier tipo de demencia</i>
<i>IB actualizado y registrado en los últimos 6 meses</i>	<i>Discapacidad visual o auditiva e incapacidad para comunicarse</i>
<i>Registro de la medicación que toma</i>	<i>Fase terminal de la vida</i>

** Puede ser G0, G1, G2 o G3 establecidos por el Sistema de Salud de Castilla y León denominado SACyL.*

VARIABLES DE ESTUDIO

A cada sujeto se le solicitaron cuestionarios y datos sociodemográficos. Para los fines del estudio, la fuerza muscular se midió con la prueba HGS y se recogieron datos de la historia clínica del participante (edad, sexo, número de medicamentos crónicos e IB). La CdV se midió con el EQ-5D y EQ-VAS (percibida). Por último, también se recuperó de la historia clínica el GRC (G0, G1, G2 o G3) asignado.

- **LA CALIDAD DE VIDA:** Se incluyó el uso del EuroQol-5 (EQ-5D). Por otro lado, para registrar la salud autoevaluada o percibida de un individuo en una escala analógica visual se utilizó el EQ-VAS (Rabin et al., 2015), una medida cuantitativa del resultado de salud que reflejaba el propio juicio de los participantes.
- **PRUEBA DE FUERZA DE AGARRE MANUAL (HGS):** La fuerza muscular se evaluó mediante la prueba HGS. La HGS se midió en la mano dominante mediante una prueba isométrica máxima utilizando un dinamómetro de mano (Liu et al., 2017). Para el estudio se calculó la puntuación media de tres medidas.
- **VARIABLES OBTENIDAS DE LA HISTORIA CLÍNICA:** Se obtuvieron datos de la historia clínica de cada participante sobre el número de fármacos que tomaba de forma crónica, su puntuación de IB y el GRC que le habían asignado. El IB puede ser menos confiable si el participante tiene deterioro cognitivo (Sainsbury et al., 2005), pero como la demencia fue un criterio de exclusión, esto no hubiera sesgado el estudio. La herramienta consta de diez ítems que evalúan la capacidad del paciente para realizar ABVD, como comer, arreglarse, vestirse, ir al baño, movilidad y capacidad para controlar los intestinos y la vejiga. Cada ítem se califica según la capacidad del paciente para realizar la tarea de forma independiente. La suma de las puntuaciones más altas es 100, lo que sería una total independencia. Una puntuación entre 91 y 99 se considera dependencia leve, moderada entre 61 y 90, grave entre 21 y 60 y totalmente dependiente si es inferior a 20. Una puntuación baja en el IB indica menor capacidad funcional y mayor riesgo de complicaciones médicas y mortalidad (Mayoral et al., 2016).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información demográfica y el estado de salud se analizaron mediante estadística descriptiva. La estadística descriptiva se realizó mediante medias y desviación estándar (DE) para variables continuas y frecuencias, y porcentajes para variables nominales y categóricas. Una vez comprobada la normalidad de la muestra, se realizaron pruebas paramétricas para las comparaciones (ANOVA, prueba t de Student y Chi-cuadrado, según correspondiera). Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para examinar la correlación entre variables continuas. La significancia estadística se estableció en $p < 0,05$. Se utilizó el software estadístico SPSS versión 27.0. Por último, para completar el análisis estadístico se utilizó la prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples y poder comprobar los resultados que indicaban significancia estadística en la variable dependiente.

6.1.3. RESULTADOS

Los resultados del presente trabajo tienen la finalidad de responder al objetivo principal del estudio. Se llevó a cabo un análisis más exhaustivo de los datos y análisis de las variables a estudiar.

Se incluyeron un total de 395 adultos ≥ 65 años para la evaluación de cuatro centros básicos de salud; dos rurales y dos urbanos de la provincia de Soria. De estos, se incluyeron para el análisis 384 participantes, y fueron excluidos 11. Los motivos de exclusión de los 11 participantes fueron los siguientes:

1. No tener un IB actualizado en los últimos 6 meses (8 participantes).
2. No encontrarse disponible en la historia clínica Medora (programa de atención primaria de SaCyL) debido a desplazamiento de última hora por lo que no se pudo acceder a su historia en el momento de recogida de datos (1 participante).
3. Ausencia de registro del tratamiento actual (3 participantes).

DATOS DEMOGRÁFICOS:

De los 384 participantes incluidos para el estudio, 207 (53,9%) fueron mujeres. La edad media fue 78,9 ($DE \pm 7,9$). Atendiendo a la estratificación del grupo etario, el 48,2% tenía menos de 80 años y el 51,8% tenía 80 años o más.

Los participantes del estudio presentaron una buena CdV con un grado de dependencia leve. Teniendo en cuenta que los participantes son personas mayores, pero sin patologías demenciales asociadas, los resultados aportados por este estudio pueden considerarse en estándares de normalidad acordes con la realización de las ABVD.

The relationship between perceived Quality of Live (QoL), other health status indicators, and the assignment to a specific Clinical Risk Group (CRG) in the elderly. A cross-sectional study

TABLA 2. Variables demográficas, clínicas y puntuaciones de cuestionarios.

<i>Variable</i>	Participantes n=384	<80 años n=185	≥80 años n=199	<i>p valor</i>
Características demográficas				
<i>Femenino n (%)</i>	207(53.9)	104 (55.1)	105 (52.8)	0.358
<i>Edad (años)</i>	78.9 (7.9)	71.9 (4.3)	85.5 (3.8)	<0.001
Medicación				
<i>Número de fármacos</i>	4.9 (3.6)	4.2 (3.4)	5.7 (3.7)	<0.001
<i>Polifarmacia n (%)</i>	169 (44.1)	82 (44.4)	133 (66.7)	<0.001
Medidas del estado de salud				
<i>IB</i>	82.4 (16.6)	86.4 (13.0)	78.6 (18.6)	<0.001
<i>EQ-5D</i>	0.8 (0.2)	0.8 (0.2)	0.7 (0.2)	<0.001
<i>EQ-VAS</i>	69.2 (16.7)	72.0 (16.4)	66.6 (16.6)	0.001
<i>HGS</i>	32.8 (21.7)	40.4 (23.5)	25.3 (16.9)	<0.001
Clasificación de Grupo de Riesgo Clínico				
<i>GRC - (%)</i>				
<i>G0</i>	109 (28.5)	62 (33.5)	47 (23.6)	<0.001
<i>G1</i>	156 (40.6)	82 (44.3)	74 (37.2)	
<i>G2</i>	71 (18.6)	29 (15.8)	42 (21.1)	
<i>G3</i>	47 (12.3)	11 (6.0)	36 (18.1)	

Excepto género, polifarmacia y GRC, los valores se dan como media (±DE). Abreviaturas: IB (Índice de Barthel), EQ-5D (EuroQol-5D), EQ-VAS (Escala Visual Analógica de autopercepción general de la salud), HGS (Fuerza de Presión Manual), GRC (Grupos de Riesgo Clínico), G (Grupo).

CORRELACIÓN DE PEARSON ENTRE VARIABLES ANALIZADAS:

Para ambos grupos, como era de esperar, se observó una correlación negativa entre el número de fármacos y el valor de IB, EQ-5D y EQ-VAS, y entre la edad y HGS. En el caso del número de fármacos sólo se observó correlación positiva con la edad en el grupo de menores de 80 años ($p=0,003$), así como una correlación positiva marginal entre IB y CdV (EQ-5D y EQ-VAS) ($p=0,020$ y $p=0,025$; respectivamente). En el grupo de mayores de 80 se observó una correlación positiva entre HGS y CdV (EQ-5D y EQ-VAS) ($p=0,002$ y $p=0,014$, respectivamente).

The relationship between perceived Quality of Life (QoL), other health status indicators, and the assignment to a specific Clinical Risk Group (CRG) in the elderly. A cross-sectional study

TABLA 3A. Coeficiente de correlación de Pearson para variables analizadas en <80 años (n=185).

		Edad	Número de fármacos	IB	EQ-5D	EQVAS	HGS
Edad	Pearson	1	0.219**	-0.087	-0.047	-0.176*	-0.236*
	Sig.		0.003	0.237	0.525	0.017	0.001
Número de fármacos	Pearson		1	-0.367**	-0.184*	-0.278**	-0.046
	Sig.			<0.001	0.013	<0.001	0.544
IB	Pearson			1	0.171*	0.164*	0.043
	Sig.				0.020	0.025	0.561
EQ-5D	Pearson				1	0.386**	0.084
	Sig.					<0.001	0.253
EQ-VAS	Pearson					1	0.188*
	Sig.						0.010
HGS	Pearson						1
	Sig.						-

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, IB (Índice de Barthel), EQ-5D (EuroQol-5D), EQ-VAS (Escala Visual Analógica de auto percepción general de la salud), HGS (Fuerza de Agarre Manual).

TABLA 3B. Coeficiente de correlación de Pearson para variables analizadas en >80 años (n=199).

		Edad	Número de fármacos	IB	EQ-5D	EQVAS	HGS
Edad	Pearson	1	0.039	-0.100	-0.247**	-0.186**	-0.306**
	Sig.		0.592	0.160	<0.001	0.009	<0.001
Número de fármacos	Pearson		1	-0.172*	-0.258**	-0.213**	-0.014
	Sig.			0.017	<0.001	0.003	0.853
IB	Pearson			1	-0.038	0.049	0.047
	Sig.				0.597	0.496	0.516
EQ-5D	Pearson				1	0.442**	0.224**
	Sig.					<0.001	0.002
EQ-VAS	Pearson					1	0.177*
	Sig.						0.014
HGS	Pearson						1
	Sig.						-

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, IB (Índice de Barthel), EQ-5D (EuroQol-5D), EQ-VAS (Escala Visual Analógica de auto percepción general de la salud), HGS (Fuerza de Agarre Manual).

GRC Y VARIABLES CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS:

Se observó una relación significativa entre la clasificación de los GRC con la medicación, IB y polifarmacia en ambos grupos de edad. A medida que avanzamos de nivel de grupo de riesgo, el número de fármacos va aumentando relacionado con las patologías y procesos clínicos. En el caso de la edad, sólo se observó una relación estadísticamente significativa en el grupo de pacientes menores de 80 años ($p=0,004$).

Si comparamos los GRC con el EQ-VAS ocurre lo mismo con los menores de 80 años ya que a mayor número, en cuanto al nivel de grupo de riesgo asignado, menor valor de calidad auto percibida ($p=0,004$) mostrando una relación coherente con el significado de cada grupo.

De las cinco dimensiones que tiene el EQ-5D, sólo se observaron asociaciones significativas entre la dimensión 2 (autocuidado) y 3 (actividades de la vida diaria) con el GRC ($p=0,003$ y $p<0,001$ respectivamente). En ninguno de los grupos se encontraron diferencias con la HGS y GRC.

The relationship between perceived Quality of Live (QoL), other health status indicators, and the assignment to a specific Clinical Risk Group (CRG) in the elderly. A cross-sectional study

TABLA 4A. Variables demográficas y clínicas, y puntuaciones del cuestionario por Grupos de Riesgo Clínico en <80 años.

GRUPO	G0	G1	G2	G3	Todos los participantes	p valor
	n=62	n=81	n=29	n=13	n=185	
Características demográficas						
<i>Femenino-n (%)</i>	39 (62.9)	41 (50.6)	14 (48.3)	8 (72.7)	101 (55.1)	0.252
<i>Edad (años)</i>	71.9 (4.1)	71.1 (4.3)	73.2 (4.1)	75.4 (2.8)	72.0 (4.3)	0.004
Medicación						
<i>Número de fármacos</i>	2.0 (2.4)	4.3 (2.5)	6.5 (2.9)	9.3 (4.8)	4.2 (3.4)	<0.001
<i>Polifarmacia-n (%)</i>	8 (13.3)	38 (46.8)	26 (89.3)	10 (90.9)	88 (44.49)	<0.001
Medidas del estado de salud						
<i>IB</i>	94.5 (7.6)	87.0 (11.9)	78.4 (8.5)	60.0 (8.7)	86.5 (13.1)	<0.001
<i>EQ-5D:</i>	0.8 (0.2)	0.8 (0.2)	0.8 (0.2)	0.7 (0.2)	0.8 (0.2)	0.160
<i>EQ1-n (†%)</i>	14 (22.6)	17 (21.0)	8 (27.6)	5 (45.5)	48 (24.0)	0.328
<i>EQ2-n (†%)</i>	2 (3.2)	4 (4.9)	0 (0.0)	3 (27.3)	10 (4.9)	0.003
<i>EQ3-n (†%)</i>	4 (6.5)	6 (7.4)	2 (6.9)	5 (45.5)	19 (9.3)	<0.001
<i>EQ4-n (†%)</i>	24 (38.7)	37 (45.7)	13 (44.8)	5 (45.5)	86 (43.2)	0.402
<i>EQ5 -n (†%)</i>	14 (22.6)	24 (29.6)	9 (31.0)	4 (36.4)	56 (27.9)	0.676
<i>EQ-VAS</i>	74.9 (15.7)	73.2 (15.5)	68.1 (13.0)	57.3 (26.2)	72.0 (16.4)	0.004
<i>HGS</i>	40.4 (23.6)	40.1 (23.7)	43.2 (22.7)	30.8 (21.8)	40.4 (23.5)	0.524

Excepto género, polifarmacia y EQ1, EQ2, EQ3, EQ4, EQ5, los valores se dan como media (\pm DE). Abreviaturas: IB (Índice de Barthel), EQ-5D (EuroQol-5D), EQ1 (movilidad), EQ2 (autocuidado), EQ3 (actividades de la vida diaria), EQ4 (dolor/malestar), EQ5 (ansiedad/depresión) EQ-VAS (Escala Visual Analógica de autopercepción general de salud), HGS (Fuerza de prensión manual), G (Grupo), †reportar cualquier problema.

The relationship between perceived Quality of Live (QoL), other health status indicators, and the assignment to a specific Clinical Risk Group (CRG) in the elderly. A cross-sectional study

TABLA 4B. Variables demográficas y clínicas, y puntuaciones del cuestionario por Grupos de Riesgo Clínico en >80 años.

GRUPO	G0	G1	G2	G3	Todos los participantes	p valor
	n=47	n=74	n=42	n=36	n=199	
Características demográficas						
<i>Femenino-n (%)</i>	25 (53.2)	40 (54.1)	20 (47.6)	20 (55.6)	105 (52.8)	0.894
<i>Edad (años)</i>	84.9 (3.5)	85.8 (4.4)	85.2 (3.7)	85.8 (3.0)	85.5 (3.8)	0.574
Medicación						
<i>Número de fármacos</i>	5.0 (3.4)	5.1 (3.3)	6.2 (3.6)	7.2 (4.3)	5.7 (3.7)	0.013
<i>Polifarmacia-n (%)</i>	26 (55.8)	43 (57.5)	35 (82.5)	29 (80.6)	133 (66.7)	0.005
Medidas del estado de salud						
<i>IB</i>	95.3 (8.0)	84.9 (8.0)	71.1 (12.4)	52.9 (18.7)	78.6 (18.6)	<0.001
<i>EQ-5D:</i>	0.7 (0.2)	0.7 (0.2)	0.7 (0.1)	0.7 (0.2)	0.7 (0.2)	0.954
<i>EQ1-n (†%)</i>	26 (55.3)	40 (54.1)	18 (42.9)	16 (44.4)	100 (50.3)	0.510
<i>EQ2-n (†%)</i>	10 (21.3)	15 (20.3)	9 (21.4)	11 (30.6)	45 (22.6)	0.657
<i>EQ3-n (†%)</i>	11 (23.4)	14 (18.9)	10 (23.8)	11 (30.6)	46 (23.1)	0.600
<i>EQ4-n (†%)</i>	28 (59.6)	34 (45.9)	23 (54.8)	20 (55.6)	105 (52.8)	0.487
<i>EQ5-n (†%)</i>	25 (53.2)	39 (52.7)	20 (47.6)	18 (50.0)	102 (51.3)	0.945
<i>EQ-VAS</i>	66.0 (16.2)	67.0 (15.7)	66.0 (16.9)	67.1 (19.1)	66.6 (16.6)	0.976
<i>HGS</i>	25.4 (17.9)	24.6 (17.5)	27.8 (18.3)	23.6 (12.6)	25.3(16.9)	0.731

Excepto género, polifarmacia y EQ1, EQ2, EQ3, EQ4, EQ5, los valores se dan como media (±DE). Abreviaturas: IB (Índice de Barthel), EQ-5D (EuroQol-5D), EQ1 (movilidad), EQ2 (autocuidado), EQ3 (actividades de la vida diaria), EQ4 (dolor/malestar), EQ5 (ansiedad/depresión) EQ-VAS (Escala Visual Analógica de autopercepción general de salud), HGS (Fuerza de prensión manual), G (Grupo), †reportar cualquier problema.

DIMENSIONES DEL EQ-5D Y ESTADO DE SALUD:

Se analizaron las cinco dimensiones del EQ-5D en relación con la variable edad encontrándose diferentes asociaciones.

En el grupo de menores de 80 años se encontró asociación con el autocuidado y mayor número de medicamentos consumidos ($p=0,007$). Una asociación marginal entre

The relationship between perceived Quality of Live (QoL), other health status indicators, and the assignment to a specific Clinical Risk Group (CRG) in the elderly. A cross-sectional study

la dimensión del autocuidado, actividades habituales e IB ($p=0,021$ y $p=0,041$ respectivamente). En el grupo de personas mayores de 80 años se observó una relación entre tener algún problema en cada dimensión y consumir más fármacos. Además, los valores más altos de HGS se relacionaron con no tener problemas en las dimensiones de movilidad, autocuidado y actividades habituales.

The relationship between perceived Quality of Live (QoL), other health status indicators, and the assignment to a specific Clinical Risk Group (CRG) in the elderly. A cross-sectional study

TABLA 5A. Valores de las dimensiones del EQ-5D según categorías de edad y estado de salud en los <80 años (n=185).

GRUPO	EQ1		EQ2		EQ3		EQ4		EQ5	
	Significado (±SD)	p valor	Significado (±SD)	p valor	Significado (±SD)	p valor	Significado (±SD)	p valor	Significado (±SD)	p valor
Edad	71.9 (4.3)	0.429	71.9 (4.3)	0.527	71.9 (4.3)	0.349	71.9 (4.3)	0.908	71.9 (4.3)	0.434
Ningún problema	71.8 (4.3)		71.9 (4.3)		71.8 (4.3)		71.8 (4.6)		72.0 (4.4)	
Algún problema	72.3 (4.3)		72.8 (4.4)		72.8 (4.2)		72.0 (4.0)		71.5 (4.1)	
Número de Fármacos	4.1 (3.4)	0.106	4.2 (3.4)	0.007	4.2 (3.4)	0.146	4.2 (3.4)	0.176	4.2 (3.4)	0.095
Ningún problema	3.9 (3.1)		4.0 (3.2)		4.1 (3.3)		3.8 (2.9)		3.9 (3.2)	
Algún problema	4.9 (3.9)		7.1 (4.3)		5.3 (4.1)		4.7 (3.8)		4.8 (3.7)	
IB	86.5 (13.0)	0.324	86.5 (13.0)	0.021	86.5 (13.0)	0.041	86.5 (13.0)	0.243	86.5 (13.0)	0.340
Ningún problema	87.0 (13.0)		87.0 (12.5)		87.1 (12.5)		86.9 (13.8)		87.0 (11.1)	
Algún problema	84.8 (13.1)		76.7 (18.9)		80.3 (16.9)		86.2 (11.9)		85.0 (17.1)	
EQ-5D	0.8 (0.2)	<0.001	0.8 (0.2)	<0.001	0.8 (0.2)	<0.001	0.8 (0.2)	<0.001	0.8 (0.2)	<0.001
Ningún problema	0.9 (0.1)		0.8 (0.2)		0.9 (0.2)		0.9 (0.1)		0.9 (0.2)	
Algún problema	0.6 (0.1)		0.5 (0.1)		0.6 (0.2)		0.7 (0.1)		0.7 (0.1)	
EQ-VAS	72.0 (16.4)	<0.001	72.0 (16.4)	<0.001	72.0 (16.4)	<0.001	72.0 (16.4)	0.020	72.0 (16.4)	<0.001
Ningún problema	75.2 (14.0)		73.0 (15.4)		73.6 (15.0)		75.0 (15.0)		74.7 (15.6)	
Algún problema	61.9 (19.1)		52.8 (23.6)		55.9 (20.9)		68.2 (17.5)		64.9 (16.4)	
HGS	41.6 (23.6)	0.245	40.4 (23.5)	0.552	40.4 (23.5)	0.030	40.4 (23.5)	0.915	40.4 (23.5)	0.473
Ningún problema	36.9 (23.0)		40.7 (23.4)		41.6 (23.6)		41.1 (23.9)		41.2 (24.4)	
Algún problema	40.4 (23.5)		35.9 (26.3)		28.7 (18.9)		39.6 (23.1)		38.4 (21.0)	

IB (Índice de Barthel), EQ-5D (EuroQol-5D), EQ-VAS (Escala Visual Analógica de autopercepción general de salud), HGS (Fuerza de Presión Manual).

The relationship between perceived Quality of Live (QoL), other health status indicators, and the assignment to a specific Clinical Risk Group (CRG) in the elderly. A cross-sectional study

TABLA 5B. Valores de las dimensiones del EQ-5D según categorías de edad y estado de salud en los >80 años (n=199).

GRUPO	EQ1		EQ2		EQ3		EQ4		EQ5	
	Significado (±SD)	p valor	Significado (±SD)	p valor	Significado (±SD)	p valor	Significado (±SD)	p valor	Significado (±SD)	p valor
Edad	85.5 (3.8)	0.042	85.5 (3.8)	<0.001	85.5 (3.8)	0.003	85.5 (3.8)	0.0100	85.5 (3.8)	0.286
Ningún problema	84.9 (3.6)		84.9 (3.6)		85.0 (3.7)		84.7 (3.8)		85.2 (3.8)	
Algún problema	86.0 (4.0)		87.4 (3.9)		86.9 (3.8)		86.1 (3.8)		85.8 (3.9)	
Número de Fármacos	5.7 (3.7)	0.012	5.7 (3.7)	<0.001	5.7 (3.7)	<0.001	5.7 (3.7)	0.008	5.7 (3.7)	0.028
Ningún problema	5.0 (3.5)		5.1 (3.4)		5.0 (3.4)		4.9 (3.4)		5.1 (3.5)	
Algún problema	6.3 (3.7)		7.5 (4.0)		7.9 (3.5)		6.3 (3.8)		6.2 (3.8)	
IB	78.6 (18.6)	0.400	78.6 (18.6)	0.502	78.6 (18.6)	0.456	78.6 (18.6)	0.607	78.6 (18.6)	0.713
Ningún problema	77.5 (19.5)		79.1 (17.9)		79.2 (17.8)		77.9 (17.8)		78.1 (19.4)	
Algún problema	79.8 (17.6)		77.0 (21.0)		76.9 (21.1)		79.3 (19.3)		79.1 (17.9)	
EQ-5D	0.7 (0.2)	<0.001	0.7 (0.2)	<0.001	0.7 (0.2)	<0.001	0.7 (0.2)	<0.001	0.7 (0.2)	<0.001
Ningún problema	0.9 (0.1)		0.8 (0.1)		0.8 (0.1)		0.8 (0.2)		0.8 (0.2)	
Algún problema	0.6 (0.2)		0.4 (0.2)		0.5 (0.2)		0.6 (0.2)		0.6 (0.2)	
EQ-VAS	66.6 (16.6)	<0.001	66.6 (16.6)	<0.001	66.6 (16.6)	<0.001	66.6 (16.6)	<0.001	66.6 (16.6)	0.001
Ningún problema	71.4 (15.4)		69.7 (15.7)		69.4 (15.8)		71.9 (15.2)		70.5 (15.9)	
Algún problema	61.8 (16.4)		55.9 (15.4)		57.0 (15.8)		61.8 (16.5)		62.8 (16.5)	
HGS	25.3 (16.9)	0.014	25.3 (16.9)	0.003	25.3 (16.9)	0.011	25.3 (16.9)	0.073	25.3 (16.9)	0.238
Ningún problema	28.3 (18.2)		27.2 (17.7)		26.9 (17.3)		27.6 (19.7)		26.8 (15.9)	
Algún problema	22.3 (15.1)		18.2 (10.8)		19.4 (13.9)		23.2 (13.7)		23.9 (17.8)	

IB (Índice de Barthel), EQ-5D (EuroQol-5D), EQ-VAS (Escala Visual Analógica de autopercepción general de salud), HGS (Fuerza de Presión Manual).

6.1.4. DISCUSIÓN

Hoy en día, es evidente que la EV va en aumento, así como el desarrollo de nuevas tecnologías médicas, lo que implica un envejecimiento progresivo de la población y en consecuencia la creciente prevalencia de enfermedades crónicas (Samal et al., 2021). Los sistemas de clasificación responden a una necesidad estructural, de distribución de recursos y de procesos de atención que deben prepararse teniendo en cuenta la comorbilidad y la EV de la población (McPhail, 2016).

Este estudio es el primero en abordar a las personas mayores en una de las ciudades más envejecidas de Europa y en establecer una relación entre el estado funcional y la relación con el GRC asignado. Autores anteriores han publicado varias herramientas utilizadas para identificar pacientes de alto riesgo, la mayoría de ellas centradas en admisiones hospitalarias y de emergencia (Bottle et al., 2006; Deawjaroen et al., 2022). Sin embargo, existen varias lagunas relacionadas con la información clínica, social, antropométrica, de fragilidad y de calidad percibida cuando se asigna al usuario anciano a un GRC u otro (Jurschik et al., 2012).

La distribución de la población de edad avanzada en el GRC fue similar a la obtenida en estudios anteriores (Dulger & Albuz, 2020). Los participantes en el grupo G0 (sanos) supusieron el 28,5% de la muestra, siendo superior a la media obtenida en otros estudios donde, además, se había incluido una población más joven (Inoriza et al., 2019). Se encontró que existía una relación directa entre el IB o número de fármacos consumidos y la asignación a cada uno de los GRC (G0, G1, G2 y G3) establecidos por el sistema informático SACyL en ambos grupos de edad (Vivas-Consuelo et al., 2014). Los usuarios asignados al G3, tanto mayores como menores de 80 años, tuvieron una relación significativa entre la puntuación del IB y la polimedicación. Así, existió relación entre la valoración que realizan los profesionales de los usuarios y el grupo de riesgo asignado por el sistema informático, coincidiendo con otros estudios (Chiu et al., 2020; Shiao et al., 2015). Tanto para el grupo de edad menor como para el mayor de 80 años, observamos una correlación negativa entre el número de fármacos y el valor de IB, EQ-5D y EQ-VAS, y entre la edad y el HGS, instrumentos que los profesionales de enfermería utilizan

a diario para establecer planes de cuidados y determinar la CdV de los usuarios. Por ello, es importante tener en cuenta el resultado de estos parámetros a la hora de asignar a los adultos mayores a uno u otro GRC y no solo al G3, ya que esto permitirá afinar la correcta asignación y optimizar los recursos de previsibilidad.

El presente estudio analizó 384 pacientes, el 53,9% fueron de género femenino (n=207) con una edad promedio de 78,9 (DE \pm 7,91). Hay varios factores como el género y la edad que influyen directamente en la percepción de la CdV, fuerza muscular y el estado de salud (Rios et al., 2015).

Como era de esperar, en ambos grupos de edad las mujeres presentaron menor valor de HGS que los hombres ($p<0,001$ y $p<0,001$; respectivamente). A pesar de ello, la distribución de hombres y mujeres fue la misma en ambos grupos de edad por lo que se trató de un efecto totalmente compensado. En el caso del número de fármacos consumidos, sólo observamos correlación con la edad en el grupo de menores de 80 años ($p=0,003$), quizás porque los mayores de 80 años toman la polifarmacia como un hábito de vida más adaptativo. Además, en este grupo se observó una confirmación positiva entre HGS y EQ-5D ($p=0,002$) y una confirmación positiva marginal entre IB y CdV (EQ-5D y EQ-VAS) ($p=0,020$ y $p=0,025$; respectivamente).

Por otro lado, no encontramos asociación entre la asignación al GRC y la CdV medida con EQ-5D y EQ-VAS o rendimiento físico excepto en el grupo de adultos mayores menores de 80 años. En este grupo sólo observamos una asociación estadísticamente significativa entre EQ2, EQ3 o EQ-VAS y GRC. Estos resultados señalan que la clasificación GRC no incluye todos los parámetros importantes para controlar la población anciana e identificar pacientes de alto riesgo.

La sarcopenia y la fragilidad son condiciones importantes que se vuelven cada vez más frecuentes con la edad. Ésta consiste en la pérdida de masa y función muscular, y la fragilidad se puede definir como un deterioro multisistémico asociado con una mayor vulnerabilidad a los factores estresantes (Papadopoulou, 2020). Existe una superposición

entre las dos condiciones, especialmente en términos de los aspectos físicos del fenotipo de fragilidad: baja fuerza de agarre, velocidad de marcha y masa muscular. Estas mediciones se han asociado con una amplia gama de resultados de envejecimiento y pueden evaluarse en el entorno clínico. El algoritmo para la sarcopenia publicado por el Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia en Personas Mayores (EWGSOP) requiere la presencia de una velocidad de marcha baja o una HGS baja (Cruz et al., 2019). La HGS se ha recomendado como el método más práctico y fiable para medir la fuerza muscular en el ámbito clínico (Porto et al., 2019). Una HGS más débil también se ha asociado con discapacidad, mayor duración de la estancia hospitalaria o tasas de mortalidad (Kitamura et al., 2021).

Estos resultados respaldan las recomendaciones de otros autores de monitorear los indicadores de fragilidad en personas mayores para identificar programas de prevención (Boyer et al., 2022). Por otro lado, no observamos relación entre la comorbilidad acumulada y una peor percepción de la CdV en el grupo de pacientes mayores de 80 años. Además, todas las categorías del GRC presentaron una edad media similar, a diferencia del grupo de menores de 80 años. Lo cual parece indicar que el concepto de CdV es complejo y depende de muchos factores (Rios et al., 2015). Los adultos mayores que padecen enfermedades crónicas durante un largo período de tiempo pueden alterar sus expectativas, dando lugar a cambios en sus estándares internos, valores y conceptualización de la calidad de vida (Maresova et al., 2019). Este fenómeno puede explicar la falta de diferencias observadas en la medición del EQ-5D entre la población mayor de 80 años.

La prueba HGS se utilizó como indicador del rendimiento físico y como herramienta eficaz para predecir resultados futuros en adultos mayores (Halaweh, 2020). Como era de esperar, observamos que los valores disminuyeron con la edad debido a la pérdida de masa y función del músculo-esquelético (Cruz et al., 2019). Además, la disminución puede reflejar una peor CdV en la población de edad avanzada. En nuestro estudio observamos una correlación positiva significativa entre HGS y EQ-VAS para ambos grupos de edad y una correlación positiva entre la media de HGS y el valor de EQ-5D solo para el grupo de personas mayores de 80 años. Preservar el rendimiento físico puede

promover una mejor CdV y mejorar la salud durante el proceso de envejecimiento. Nuestros resultados están de acuerdo con otros estudios (Musalek & Kirchengast, 2017; Halaweh, 2020). Mostrando el análisis de las dimensiones del EQ-5D en el grupo de personas mayores de 80 años con algún problema en EQ1, EQ2 o EQ3, presentaron valores más bajos de HGS en comparación con las personas sin ningún problema de movilidad, autocuidado o actividades habituales. La debilidad de la fuerza podría causar restricción de la actividad y reducción de la CdV en adultos mayores (McGrath et al., 2018). Estudios anteriores han indicado una correlación negativa entre la depresión/ansiedad o la desesperanza y la HGS en adultos mayores (Ashdown-Franks et al., 2020; Gordon et al., 2020). Se necesitan más investigaciones para abordar el dominio del bienestar subjetivo en términos de salud mental. Uno de nuestros principales hallazgos fue determinar la relación entre cada ítem del EQ-5D o clasificación HGS y CGR en adultos mayores.

En este estudio se demostró la utilidad de estas herramientas para ser tenidas en cuenta como parámetros para la asignación automática del grupo de riesgo clínico, ya que hasta la fecha no se han tenido en cuenta salvo el IB. Este estudio proporciona información sobre cómo las evaluaciones EQ-5D, EQ VAS y HGS son complementarias a la asignación de GRC y difieren en adultos con una enfermedad crónica, permitiendo así una mejor interpretación del estado de salud y la capacidad funcional que detecte de forma preventiva un mayor riesgo clínico.

6.2 ESTUDIO 2

Publicado en la Revista Internacional Nutrients, titulado: “*Bone Mineral Metabolism Status, Quality of Life, and Muscle Strength in Older People*”.

VERDE Z, GIAQUINTA A, SAINZ CM, ONDINA MD, ARAQUE AF. BONE MINERAL METABOLISM STATUS, QUALITY OF LIFE, AND MUSCLE STRENGTH IN OLDER PEOPLE. NUTRIENTS. 2019;11(11):2748. PUBLISHED 2019 NOV 12. DOI:10.3390/NU11112748

6.2.1 INTRODUCCIÓN

Los beneficios de la vitamina D para las personas mayores es ampliamente conocido. La homeostasis del Ca^{2+} se encuentra alterada en la mayoría de nuestros mayores, especialmente aquellos que padezcan patología renal, manifestándose como hipocalcemia, hiperfosfatemia y deficiencia de vitamina D entre otras. Estos defectos son altamente perjudiciales para la salud ósea y tejidos blandos y conducen al desarrollo de trastornos óseos metabólicos, que se asocian al envejecimiento y a la morbilidad (Kaur et al., 2019).

En la última década, las mejoras en los sistemas sanitarios han conseguido que la población viva más tiempo (Vos et al., 2017). El problema se encuentra en el proceso que mayoritariamente causa el envejecimiento ya que es complejo cursando con una pérdida del estado funcional y debilidad muscular debido a variaciones en la cantidad y calidad del músculo-esquelético (Seene & Kaasik, 2012), entre otras cosas.

La vitamina D desempeña un beneficio importante para los adultos mayores con riesgo elevado de deficiencia, pudiendo ser un marcador útil para el estado de salud y CdV.

6.2.2 METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Este trabajo fue un estudio transversal/analítico formando parte de un estudio realizado en enero de 2018 a mayo de 2018 y de enero de 2019 a mayo de 2019.

MUESTRA DEL ESTUDIO

Se reclutaron para el estudio a doscientos setenta y cinco adultos. El reclutamiento se realizó en diferentes centros de atención primaria de Soria. Al acudir al centro de salud al azar por consultas programadas cada enfermera asignada procedió a explicar el objetivo del estudio y decidieron su participación.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN/ EXCLUSIÓN

TABLA 6. Criterios establecidos.

<i>INCLUSIÓN</i>	<i>EXCLUSIÓN</i>
<i>Edad mayor o igual a 65 años</i>	<i>Menores de 65 años</i>
<i>No estar institucionalizados</i>	<i>Institucionalizados</i>
<i>Ausencia de enfermedad renal</i>	<i>Enfermedad renal en cualquier estadio</i>
<i>Ausencia de demencia o deterioro cognitivo</i>	<i>Demencia</i>
<i>Ausencia de patologías crónicas que pueda afectar al metabolismo mineral óseo</i>	<i>Patología que pueda afectar al metabolismo mineral óseo</i>

VARIABLES DE ESTUDIO

Se recopilaron los siguientes datos: demográficos, antropométricos, consumo de tabaco, fármacos prescritos, caídas e ingresos hospitalarios durante el último año y GRC.

• CUESTIONARIOS

Para medir LA CALIDAD DE VIDA (CDV), se incluyó el EQ-5D comprendido en 5 dimensiones: movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor o malestar y ansiedad o depresión. Por otro lado, para registrar la salud autoevaluada o percibida de un individuo en una escala analógica visual se utilizó el EQ-VAS (Rabin et al., 2015).

Para medir la ACTIVIDAD FÍSICA, se hizo uso de la Escala de Actividad Física para Ancianos (PASE). Se trata de una breve encuesta de 5 minutos diseñada para evaluar la actividad en adultos \geq de 65 años. Esta escala combina información sobre el ocio, el hogar y la actividad ocupacional, así como también las actividades que suelen elegir los adultos en su vida diaria (caminar, tareas del hogar, trabajo en el jardín, cuidar de los demás). Utiliza la frecuencia, duración y el nivel de intensidad de la actividad durante la semana anterior para asignar una puntuación que va de 0 a 793, significando las puntuaciones más altas una mayor actividad física (Logan et al., 2013).

Para evaluar el ESTADO NUTRICIONAL, se utilizó la Mini Evaluación Nutricional (MNA), permitiéndonos clasificar a los adultos mayores como bien nutridos, en riesgo de desnutrición o desnutridos. Consta de 18 preguntas auto informadas derivadas de cuatro parámetros de evaluación: evaluación antropométrica, evaluación general, evaluación dietética y autoevaluación (Secher et al., 2008).

• MEDIDAS DE LA FUERZA MUSCULAR

Para hacer una medición real de la fuerza muscular, se utilizó la prueba HGS. Tras ajustar el tamaño de la mano, se realizaron tres mediciones con la mano dominante y se hizo un promedio para el análisis (Liu et al., 2017). Se tuvo en cuenta a la hora de realizar esta prueba la edad y el sexo. El Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia en Personas Mayores definió la debilidad en función de una fuerza de agarre inferior a 30 kg en los hombres e inferior a 20 kg en las mujeres (Massy-Westropp et al., 2011).

Se clasificaron dos categorías para identificar a los sujetos con debilidad clínicamente significativa: débil-intermedia y normal, según los valores de corte publicados por el estudio de Alley et al., 2014 (Alley et al., 2014).

EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS DE SANGRE BIOQUÍMICO

Las muestras de sangre obtenidas por venopunción se realizaron por la mañana aprovechando el horario de extracción de análisis de cada centro de salud. Se enviaron las muestras de sangre al Servicio de Bioquímica del Hospital Santa Bárbara.

Los biomarcadores analizados para el estudio del metabolismo mineral óseo fueron los siguientes: Ca^{2+} , iPTH, Alb, creatinina y niveles de 25(OH)D. Los niveles de Alb, creatinina y Ca^{2+} se analizaron mediante espectrometría de absorción molecular en un analizador Cobas 8000 c702 de Roche (Basilea, Suiza).

Los niveles de iPTH, P y de 25(OH)D se determinaron mediante un inmunoensayo electroquimioluminiscente (ECLIA) con los analizadores Cobas e411 y Cobas 8000 e602 de Roche (Basilea, Suiza), respectivamente.

En sangre se puede medir la vitamina D en dos formas, 25(OH)D3 y 1,25(OH)2D3. La forma mayoritaria en sangre es la 25(OH)D3, que tiene poca actividad, pero es el precursor de la hormona más activa que se denomina 1,25(OH)D3. Además, la 25(OH)D3 permanece más tiempo en sangre por tener una vida media mayor, por lo que es la forma que se mide habitualmente para conocer la cantidad de vitamina D de una persona y ha sido la forma determinada en este trabajo (SEQC, 2024).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la estadística descriptiva se usaron medias y desviación estándar (DE) en variables continuas y frecuencias (porcentajes) en datos categóricos.

Para la estadística inferencial, se utilizaron pruebas de Chi- cuadrado (variables categóricas) y para analizar las diferencias entre grupos se utilizaron las pruebas *t* de student independientes para variables continuas. La correlación entre las variables se midió calculando el coeficiente de correlación de Pearson y la regresión mediante el diseño de múltiples modelos de regresión lineal.

Los datos se analizaron mediante el programa PASW/SPSS Statistics 24.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EE. UU).

6.2.3 RESULTADOS

Los resultados del presente trabajo se dividirán en dos grandes apartados (uno más descriptivo y otro más analítico) con la finalidad de responder a los objetivos principales del estudio. Se llevó a cabo un análisis más exhaustivo de los datos y análisis de los biomarcadores a estudiar.

Se incluyeron un total de 275 adultos ≥ 65 años para la evaluación de los diferentes centros de salud de la provincia de Soria. De estos, se incluyeron para el análisis 273 participantes, y fueron excluidos 2.

Los motivos de exclusión de los 2 participantes fueron los siguientes:

1. Presentar valores de creatinina sérica mayor de 1,9mg/dL.
2. Presentar niveles de Ca^{2+} mayor de 10,9mg/dL.
3. Presentar niveles de P menor de 2,5mg/dL.

DATOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS DIVIDIDOS POR SEXO

Finalmente, de los 273 sujetos, 129 (47,1%) fueron hombres y 144 (52,9%) mujeres. La edad media de la muestra total fue de 75,74 ($\text{DE} \pm 7,16$) años. El rango de edad estuvo comprendido entre los 65 y los 94 años (Tabla 1, pág. 124).

Se categorizó la variable de IMC encontrándose el 33% en el rango normal, el 42,5% en el rango de sobrepeso y el 24,5 % fueron obesos.

Según la clasificación de los GRC, el 68,3% de los sujetos presentaron ausencia de enfermedades crónicas o pluripatológicas (G0).

La media de fármacos consumidos fue de 3,88 en hombres y 4,11 en mujeres no habiendo diferencias significativas y el 4,37% presentó polifarmacia, es decir, tomaban más de cinco medicamentos al día. Hay que destacar que el 14,4% de los sujetos estaban bajo tratamiento con suplementación de vitamina D en el momento del estudio.

En cuanto a las medidas de EQ-5D y EQ-VAS fueron $0,81 \pm 0,16$ y $71,45 \pm 16,07$ respectivamente.

El nivel sérico medio de 25(OH)D3 fue de $18,48 \pm 8,87$ ng/ml (con un rango de 3,00 a 68,46 ng/ml). Teniendo en cuenta los puntos de corte del Instituto de Medicina (IOM), el 64,8% de los sujetos inscritos se clasificaron como deficientes en vitamina D (≤ 20 ng/ml), el 25,1% como insuficientes (rango 21-29 ng/ml) y 10,1% como niveles adecuados (≥ 30 ng/mL).

Se observaron diferencias significativas entre el sexo y el número de caídas ($p < 0,001$) habiendo sufrido más accidentes las mujeres, en la quinta dimensión (depresión/ansiedad) ($p < 0,009$) del EQ-5D siendo notablemente superior en mujeres, en el EQ-VAS ($p = 0,002$) percibiendo peor calidad de vida las mujeres que los hombres y en cuanto al HGS fue superior la fuerza en los hombres ($p < 0,001$).

Hay que destacar que las mujeres presentaron niveles significativamente más altos de Ca^{2+} y P en plasma en comparación con los hombres.

CORRELACIÓN DE PEARSON ENTRE VARIABLES

Se observó una correlación negativa entre la edad y la HGS, EQ-5D, creatinina, Alb o PTH ($p < 0,001$, $p = 0,009$, $p < 0,001$ y $p < 0,001$, respectivamente). También se observó una correlación negativa marginal entre la edad y el EQ-VAS, MNA y 25(OH)D3 ($p = 0,023$, $p = 0,023$ y $p = 0,019$, respectivamente). Para el número de fármacos

consumidos, observamos una correlación negativa con PASE, EQ-5D y EQ-VAS ($p=0,003$, $p<0,001$ y $p<0,001$, respectivamente).

Se observó una correlación positiva entre los niveles de actividad física y el EQ-5D ($p<0,001$) y una relación negativa con el MNA ($p<0,001$) (Tabla 2, pág. 126). También se observó una correlación negativa entre el MNA y la HGS ($p<0,001$) por lo que a mayor índice de masa corporal menor fuerza.

Es importante resaltar que hubo correlación significativa entre EQ-5D y EQ-VAS, y hubo concordancia entre la descripción del bienestar personal de los sujetos, representada por la extensión de los problemas de salud en 5 dimensiones y lo que los sujetos pensaban sobre el estado de salud que habían informado de forma individual según se puede observar en el diagrama de dispersión (Figura 1, pág. 128).

En cuanto a las asociaciones con los biomarcadores, solo se observó una correlación negativa marginal entre el EQ-VAS y los niveles de P ($p=0,008$). Para la fuerza muscular y los biomarcadores, se observó una correlación negativa entre los valores de HGS y el P ($p<0,001$) y una correlación positiva con los niveles de Alb ($p<0,001$).

Para las dimensiones del EQ-5D, observamos que niveles más bajos de 25(OH)D3, Ca^{2+} , P y Alb se relacionan con ansiedad/depresión. Los niveles más bajos de 25(OH)D3 y Alb se asociaron marginalmente con problemas de movilidad y de actividades habituales. Por último y no menos importante, niveles más altos de 25(OH)D3, Ca^{2+} , P y Alb se asociaron con una mejor fuerza muscular (Tabla 3, pág. 127).

6.2.4 DISCUSIÓN

Este fue el primer estudio que analizó las asociaciones de los biomarcadores del metabolismo mineral óseo en una población específica como son los mayores de 65 años con cada una de las cinco dimensiones de la CdV, el EQ-5D. Es importante recalcar que se han seleccionado los sujetos a partir de esta edad por cómo se define a la población mayor y por la sensibilidad a la vitamina D que presentan. No debemos olvidar la importancia de medir otros parámetros, además de la creatinina que puedan modificar los niveles de vitamina D3 (Glendenning, 2015).

En este estudio se encontró una alta prevalencia (89,9%) de niveles séricos deficientes o insuficientes de vitamina D para este grupo de 273 participantes, resultados similares a estudios previos con poblaciones españolas (Mata-Granados et al., 2008; Navarro Valverde et al., 2014; Gonzalez-Molero et al., 2011).

El EQ-5D es un método estandarizado que se utiliza para evaluar el estado de salud de una amplia gama de condiciones. La dimensión 5 refleja el impacto de la salud mental, como la depresión o la ansiedad y se ha encontrado que es sensible para detectar mejoras en pacientes tratados con depresión (Sobocki et al., 2007). Dividiendo por género, las dimensiones como la del autocuidado, actividades habituales y dolor tuvieron un mayor porcentaje de problemas en el grupo de las mujeres, pero la que mostró mayor diferencia significativa fue en la dimensión de ansiedad o depresión.

Sobre la relación entre los resultados del EQ-5D y los biomarcadores del metabolismo mineral óseo se asociaron 3 de las 5 dimensiones; movilidad, actividades habituales y depresión o ansiedad, así como con la EQ-VAS. La ausencia de haber obtenido una asociación estadísticamente significativa con el autocuidado o una asociación marginal con las actividades habituales podría deberse a la baja prevalencia de problemas en la población estudiada ya que se trataba de personas mayores sanas. El sesgo de confusión pudo llevar a una subestimación de los problemas de dolor y malestar y explicó por qué se observó una asociación marginal con esta dimensión.

También se revelaron las asociaciones significativas de menor vitamina D, Ca^{2+} , P y Alb con la dimensión de depresión o ansiedad exceptuando la PTH. La nutrición y los hábitos dietéticos se han relacionado con la aparición de depresión (Sanchez-Villegas et al., 2009; Shaffer et al., 2014; Kimball et al., 2018). Varios autores han encontrado que la deficiencia de la vitamina D fue altamente prevalente en pacientes deprimidos y que la suplementación tuvo una influencia significativa en las mejoras de la salud mental (Hernandez et al., 2018; Chao et al., 2014).

Con respecto a las dimensiones del EQ-5D también se observó una asociación entre los problemas auto informados con la movilidad o las actividades habituales y niveles más bajos de Alb. La presencia simultánea de sarcopenia y bajos niveles de Alb aumentan el riesgo de discapacidad más allá de lo que se esperaría si solo se considerara el efecto de cada una de estas condiciones por separado (Uemura et al., 2019). Estudios previos han sugerido que un nivel bajo de Alb está relacionado con la reducción de la masa y la fuerza muscular en adultos mayores (Gum et al., 2009; Bertone- Johnson, 2009). Por lo tanto, la masa muscular, así como la fuerza pueden verse afectadas como resultado de la degradación de la síntesis de proteínas, entre ellas la Alb que causa la desnutrición (Uemura et al., 2019). Niveles más bajos de vitamina D, Ca^{2+} , P y Alb se asociaron significativamente con la disminución de la fuerza muscular.

A pesar de estas evidencias, en nuestro estudio no se encontró asociación entre el estado nutricional y los niveles de Alb. Esto se debe probablemente al buen estado nutricional ($\text{MNA} > 24$) que tuvieron los sujetos del estudio. Solo el 11,1% se encontró en riesgo de desnutrición (MNA entre 17 y 23,5) y ninguno sufría de desnutrición proteica.

Los niveles bajos de vitamina D están relacionados con la reducción del funcionamiento físico y directamente con la fragilidad, así como con las caídas y la mortalidad. Se conoce que una deficiencia de vitamina D se relaciona con la debilidad muscular cuando se acompaña de niveles reducidos de Ca^{2+} (Schubert & DeLuca, 2010) ya que esta vitamina ayuda a mantener niveles de Ca^{2+} sérico necesarios para la mineralización ósea normal y para el mantenimiento de la función muscular (Lips et al., 2006).

6.3 ESTUDIO 3

Publicado en la Revista Internacional Nutrients, titulado: “*Haplotypes in the GC, CYP2R1 and CYP24A1 Genes and Biomarkers of Bone Mineral Metabolism in Older Adults*”.

FERNÁNDEZ-ARAQUE A, GIAQUINTA-ARANDA A, MORENO-SAINZ C, MARTÍNEZ-MARTÍNEZ MC, VELASCO-GONZÁLEZ V, SAINZ-GIL M, MARTÍN-ARIAS LH, CARRETERO-MOLINERO S, GARCÍA-HIDALGO M, VERDE Z. HAPLOTYPES IN THE GC, CYP2R1 AND CYP24A1 GENES AND BIOMARKERS OF BONE MINERAL METABOLISM IN OLDER ADULTS. NUTRIENTS. 2022 JAN 8;14(2):259. DOI: 10.3390/NU14020259. PMID: 35057442; PMCID: PMC8778395.

6.3.1. INTRODUCCIÓN

Algunos polimorfismos genéticos relacionados con el metabolismo de la vitamina D parecen desempeñar una función importante en el estado de esta vitamina (Shea, y otros, 2009), afectando a sus concentraciones y al riesgo de insuficiencia.

Se conocen las evidencias de las consecuencias músculo-esqueléticas por concentraciones bajas de 25(OH)D que afectan al metabolismo mineral y óseo como el raquitismo y la osteomalacia (Bouillon et al., 2019).

La vitamina D se metaboliza primero a 25(OH)D por el hígado a través de unas enzimas denominadas 25(OH)D-hidroxilasas. Estas a su vez están codificadas por el gen *CYP2R1*, clave para la conversión de vitamina D en el hígado. Más tarde, la proteína de unión transporta 25(OH)D, codificado por el gen *GC*, hacia el riñón. Debido a su naturaleza lipofílica, la vitamina D3 necesita ser transportada en el torrente sanguíneo por una proteína soluble, la proteína de unión a la vitamina D (DBP). Aproximadamente el 90% de 25(OH)D se une a esta proteína quedándose la restante con la Alb y menos del 1% como hormona lipofílica libre en el plasma. Se ha evidenciado que la unión a dicha proteína conserva y prolonga la vida media de 1,25(OH)D3 (Karcioglu Batur & Hekim,

2021). Varias variantes del gen *GC* modulan los niveles de la DBP y tienen afinidad por 25(OH)D.

CYP24A1 cataboliza 25(OH)D degradándola, así como 1,25(OH)₂D en forma biológicamente inactiva. Estas variantes se han relacionado con los niveles de vitamina D en varios estudios (Nissen et al., 2014; Slater et al., 2017).

Dado el riesgo de deficiencia de vitamina D para la salud ósea y los riesgos potenciales para las principales enfermedades no esqueléticas, es importante comprender el papel que desempeñan los factores genéticos en la modulación de los niveles de vitamina D.

6.3.2. METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Estudio transversal/descriptivo de asociación genética en la población de Soria, en diferentes centros de atención primaria. Se seleccionaron los sujetos por muestreo aleatorio simple cuando acudían a su respectivo centro de salud. Fue parte de un estudio transversal realizado en enero de 2018 a mayo de 2018 y de enero de 2019 a mayo de 2019. Se escogió la época entre invierno y primavera para evitar sesgos por exposición al sol y posible aumento temporal de la vitamina D en los sujetos.

MUESTRA DE ESTUDIO

Se reclutaron para el estudio a doscientas ochenta y cuatro personas mayores de 65 años. El reclutamiento se realizó en diferentes centros de atención primaria de Soria. Al acudir al centro de salud al azar por consultas programadas cada enfermera asignada procedió a explicar el objetivo del estudio y decidieron su participación.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN/ EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión fueron similares a los estudios 1 y 2, detallados a continuación en la Tabla 7.

TABLA 7. Criterios establecidos.

<i>INCLUSIÓN</i>	<i>EXCLUSIÓN</i>
<i>Edad mayor o igual a 65 años</i>	<i>Menores de 65 años</i>
<i>No estar institucionalizados</i>	<i>Institucionalizados</i>
<i>Ausencia de demencia o deterioro cognitivo</i>	<i>Demencia</i>
<i>Ausencia de patologías crónicas que pueda afectar al metabolismo mineral óseo</i>	<i>Patología que pueda afectar al metabolismo mineral óseo</i>

Con el fin de no obtener ningún sesgo, se utilizó el Mini Examen de Estado Mental (MMSE) para detectar posibles problemas cognitivos y se evaluó la movilidad observando la capacidad para caminar sin ninguna ayuda durante más de un minuto.

VARIABLES DE ESTUDIO

Se recopilaron datos demográficos, antropométricos, fármacos prescritos, uso o no de suplementos dietéticos, exposición al sol (mayor o igual a 2 horas al día) y GRC.

CUESTIONARIOS

El IB utilizado en los estudios anteriores, se usó para evaluar las ABVD ya que es un buen indicador del estado de salud general, la comorbilidad y riesgo de mortalidad (Ryg et al., 2018).

También se hizo uso del Mini Evaluación Nutricional (MNA), permitiéndonos clasificar a los adultos mayores como bien nutridos, en riesgo de desnutrición o desnutridos. (Secher et al., 2008).

EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS DE SANGRE BIOQUÍMICO

Profesionales de enfermería obtuvieron muestras de sangre por venopunción por la mañana. Se enviaron muestras de sangre al Servicio de Bioquímica del Hospital Santa Bárbara. Los biomarcadores del metabolismo mineral óseo: Ca^{2+} , P, iPTH, Alb, creatinina y 25(OH)D se analizaron como se publicó anteriormente (Verde et al., 2019).

Para clasificar los niveles óptimos de vitamina D, seguimos las recomendaciones de puntos de corte de la IOM de 2011 actualizada, donde la deficiencia de vitamina D se define como niveles séricos de 25(OH)D por debajo de 12 ng/ml y la insuficiencia de vitamina D se define con niveles de 25(OH)D entre 12 y 20 ng.

GENOTIPADO

El ADN genómico se aisló de muestras de sangre extraídas en tubos de EDTA utilizando un kit específico QIA Symphony DSP DNA Midi kit (Qiagen, Hilden, Alemania) siguiendo las recomendaciones del fabricante. El ADN extraído se utilizó para amplificar secuencias que contenían polimorfismos seleccionados relacionados con la vitamina D. Los siguientes SNP fueron seleccionados debido a la evidencia de asociaciones significativas en estudios anteriores de gran tamaño de muestra en la población de ascendencia europea.

Estos SNPs incluyeron: *rrs4588*, *rs2282679* en el gen **GC**, *rs10741657* en el gen **CYP2R1** y *rs6013897* en el gen **CYP24A1**. Los SNPs seleccionados se determinaron mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) con sondas TaqMan (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EE. UU.).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las características de los participantes se describieron como media y desviación estándar (DE) para variables continuas y frecuencias (porcentajes) para datos categóricos. Se utilizó la prueba t o el análisis de la varianza del estudiante para variables continuas, y se utilizó la prueba de Chi cuadrado para variables categóricas. Se probaron las asociaciones entre variables continuas de interés con la Correlación de Pearson. Todas las evaluaciones estadísticas fueron bilaterales y se consideraron significativas cuando el valor de p era $<0,05$. Los datos se analizaron utilizando el programa PASW/SPSS Statistics 24.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EE. UU.).

El análisis de datos genéticos se realizó utilizando los paquetes `snpassoc` y `haplo.stats` en R (Sinnwell & Schaid, 2021). Con el Equilibrio Hardy-Weinberg, se incluyeron SNPs en las pruebas de asociación para diferentes modelos genéticos (Wigginton et al., 2005). Se calcularon pruebas de asociación para cada genotipo que obtuvo el valor p en comparación con el modelo nulo y el Criterio de Información de Akaike (AIC). Las diferencias entre los grupos en IC-95% se consideraron cuando $p < 0,05$, corregido en caso de comparación múltiple.

6.3.3. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 284 adultos ≥ 65 años para la evaluación de los diferentes centros de salud de la provincia de Soria. De estos, se incluyeron para el análisis 273 participantes, habiéndose excluido un total de 11 sujetos.

Los motivos de exclusión de los 11 participantes fueron los siguientes:

1. Presentar valores de creatinina sérica mayor de 1,9mg/dL.
2. Presentar niveles de Ca^{2+} mayor de 10,9mg/dL.
3. Presentar niveles de P menor de 2,5mg/dL.
4. Pérdida y/o falta de datos de interés para el estudio de los sujetos.

DATOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS DIVIDIDOS POR SEXO

La edad media fue de $76,13 \pm 7,09$ años (rango: 65-94 años) y el 46,8% de los pacientes reclutados eran hombres. Entre los sujetos del estudio, el 25,4% estaban en el rango normal para IMC, el 49,5% estaban en el rango de sobrepeso y el 25,1% eran obesos. El 64 % de la población del estudio estaba expuesta al sol más de 2 horas al día y el 15 % consumía suplementos dietéticos de vitamina D. En el caso del IB, la media fue cercana al 90 por ciento, lo que se puede considerar independiente para ABVD.

Por otro lado, en los biomarcadores del metabolismo mineral, el nivel sérico medio de 25(OH)D3 fue de $18,40 \pm 8,89$ ng/ml (rango de 3,00 a 68,46 ng/ml) y la concentración sérica media de iPTH $66,08 \pm 28,67$ ng/L (rango 19,84-185,80). Según los puntos de corte del IOM (IOM I. , 2011), el 24,0% de los sujetos inscritos fueron clasificados como deficientes en vitamina D, el 40,6% insuficientes y el 35,4% adecuados.

Las mujeres y los hombres presentaron diferencias significativas en los niveles séricos de Ca^{2+} , P o creatinina ($p=0,005$, $p<0,001$ y $p<0,001$, respectivamente). Estos resultados se pueden ver en la Tabla 1, pág. 141.

CORRELACIÓN DE PEARSON ENTRE VARIABLES

Se encontró una fuerte correlación entre la edad y la media de IB, creatinina, albúmina e iPTH ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ y $p<0,001$, respectivamente). Además, observamos una correlación negativa marginal entre la edad y 25(OH)D o P ($p=0,062$ y $p=0,099$, respectivamente). También se observaron correlaciones negativas similares entre iPTH y 25(OH)D total o Alb ($p<0,001$ y $p<0,001$, respectivamente) y una correlación positiva entre iPTH y creatinina ($p<0,001$) (Tabla 2, pág. 141).

RELACIÓN ENTRE LAS VARIANTES GENÉTICAS Y LOS BIOMARCADORES DEL METABOLISMO MINERAL

Las frecuencias de alelos de los 4 SNPs evaluados en este estudio estaban en Equilibrio Hardy-Weinberg y se informan en la Tabla 3, pág. 142.

Se observó una diferencia significativa entre el modelo codominante *rs10741657* y los niveles totales de 25(OH)D después de ajustar por sexo ($p=0,025$). Además, los dos SNP en el gen *GC* (*rs4588* y *rs2282679*) se asociaron significativamente con los niveles séricos de iPTH y creatinina. La asociación más fuerte se observó para los niveles de creatinina ($p=0,009$ y $p=0,009$; respectivamente), probablemente debido al efecto combinado de la influencia del género y la iPTH en los niveles de creatinina (Tabla 4, pág. 142).

Se generaron varios haplotipos para analizar el efecto combinado de los SNPs a estudio (Tabla 5, pág. 143) encontrándose la presencia de un total de ocho haplotipos más comunes en casi la totalidad de la muestra clasificándose como haplotipos raros aquellos con una prevalencia $<1\%$. Tras el análisis (Tabla 6 y 7, pág. 143-144), se encontraron relaciones entre los niveles de haplotipo 2 y 25(OH)D, haplotipo 4 e iPTH, haplotipo 5 y creatinina y haplotipo 7 y P.

6.3.4. DISCUSIÓN

En este estudio, se investigó la asociación de cuatro SNPs en tres genes implicados en el metabolismo de la vitamina D en un grupo de 273 adultos mayores de 65 años de forma aleatorizada.

Se identificó una asociación entre el polimorfismo de *CYP2R1 rs10741657* y la concentración de 25(OH)D3, coincidiendo con estudios anteriores (Slater et al., 2017; Tacher & Levine, 2017). La actividad del *CYP2R1* es crítica en la primera 25-hidroxilación del metabolismo de la vitamina D. Además, las variantes del *CYP2R1* han sido relacionadas con patologías relacionadas con la vitamina D como el raquitismo, como han demostrado los estudios genéticos humanos (Cheng et al., 2004). Nuestros resultados apoyan la hipótesis de que *CYP2R1* es una enzima clave en el primer paso crítico del metabolismo de la vitamina D.

No se encontró ninguna asociación entre la variante *rs6013897* en *CYP24A1* y los biomarcadores totales de homeostasis de Ca^{2+} y P en nuestra población.

Encontramos una diferencia significativa en las concentraciones de PTH, P y creatinina entre los SNPs del gen *GC*.

Según los análisis con haplotipos, la asociación más fuerte se encontró entre el haplotipo 4 (TGAA) y niveles de iPTH más bajos ($p < 0,001$). La prevalencia de este haplotipo fue de aproximadamente el 2% de la muestra.

La PTH es un regulador clave del equilibrio de Ca^{2+} en nuestro organismo, es uno de los biomarcadores más sensibles relacionados con vitamina D in vivo y se correlaciona inversamente con los niveles de 25(OH)D (Valcour et al., 2012). Asimismo, Ponda y colaboradores determinaron que la variación en los niveles de DBP no influían en los

niveles de PTH o Ca^{2+} (Ponda et al., 2014) Por lo tanto, se ha sugerido que la PTH se utilice como referencia de resultados de salud para un estado óptimo de vitamina D.

Según nuestros resultados un incremento de 25(OH)D3 podría disminuir la producción de PTH y explica la menor concentración de PTH con el genotipo rs4588 TT. Por otro lado, otros estudios apuntaron que el 25(OH)D total y libre estaban inversamente correlacionados con la PTH y que el efecto biológico de la vitamina D en el nivel de PTH es principalmente independiente del genotipo en GC (Dastani et al., 2013).

Recientemente, una revisión sistemática de polimorfismos en genes relacionados con la vía de la vitamina D y el estado de la vitamina D mostró una mayor relación para los SNPs en el gen GC rs2282679 (asociación al estado de vitamina D confirmada en el 77% de los estudios); rs4588 (confirmado en el 73% de los estudios) y en el gen CYP2R1 rs10741657 (confirmado en el 66% de los estudios). Por otro lado, como los SNPs estudiados con frecuencia ubicados en el gen CYP24A1, se confirmó el SNP rs6013897 en el 17 % de los estudios (Krasniqi et al., 2021). Los resultados antes mencionados están de acuerdo con las diferencias que encontramos en nuestro estudio.

Un resultado muy interesante es que las variantes genéticas en CYP2R1 y GC podrían predecir los niveles séricos de 25(OH)D3 y iPTH, respectivamente, en adultos mayores. Sin embargo, se necesitan más estudios para verificar iPTH como biomarcador.

6.4 ESTUDIO 4

Publicado en la revista Internacional de Investigación Ambiental y Salud Pública, titulado: "Muscular Strength and Quality of Life in Older Adults: The Role of ACTN3 R577X Polymorphism".

FERNÁNDEZ-ARAQUE A, GIAQUINTA-ARANDA A, RODRÍGUEZ-DÍEZ JA, CARRETERO-MOLINERO S, LÓPEZ-LÓPEZ J, VERDE Z. MUSCULAR STRENGTH AND QUALITY OF LIFE IN OLDER ADULTS: THE ROLE OF ACTN3 R577X POLYMORPHISM. INT J ENVIRON RES PUBLIC HEALTH. 2021 JAN 25;18(3):1055. DOI: 10.3390/IJERPH18031055. PMID: 33504021; PMCID: PMC7908609).

6.4.1. INTRODUCCIÓN

Pensar y medir el envejecimiento en España de una nueva forma en un contexto socioeconómico y sanitario es importante y necesario (Porcel & Valpuesta, 2012).

La actividad física (AF) parece estar asociada con una mejor salud física y, por lo tanto, se ha convertido en una prioridad de los sistemas de salud pública para una mejor calidad de las personas, en concreto en el envejecimiento (Giglio et al., 2015). Las personas que sufren sarcopenia, suponiendo más de un 10% de las personas de 60 a 69 años y un 40% de los mayores de 80 años (Shafiee et al., 2017), han demostrado una proporción significativamente alta en problemas relacionados con varias dimensiones de la CdV.

La evidencia sobre los genes específicos relacionados con la fuerza muscular y el envejecimiento actualmente no es concluyente. La proteína α -actinina-3 codificada por el gen *ACTN3* se encuentra en las fibras musculares tipo II responsables de las contracciones en movimientos de fuerza y de potencia (Yang et al., 2009).

Existen dos variantes: R; que estimula la producción de la proteína y X; que hace disfuncional o no sintetiza a dicha proteína. Por lo tanto, las personas con el genotipo *ACTN3 577XX* son deficientes en la proteína.

Es de gran interés el conocimiento y evidencia de este gen ya que podría proporcionarnos información valiosa relacionada con la CdV o la morbilidad en el envejecimiento.

6.4.2. METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Estudio transversal/descriptivo de asociación genética en la población de Soria. Se seleccionaron los sujetos por muestreo aleatorio simple cuando acudían a su respectivo centro de salud. Fue parte de un estudio transversal realizado en enero de 2018 a mayo de 2018 y de enero de 2019 a mayo de 2019.

MUESTRA DE ESTUDIO

Se reclutaron para el estudio a doscientos ochenta y una personas mayores de 65 años. El reclutamiento se realizó al azar en diferentes centros de atención primaria de Soria.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN/ EXCLUSIÓN

Semejantes a los estudios anteriores incluidos en esta tesis, detallados a continuación:

TABLA 8. Criterios establecidos.

<i>INCLUSIÓN</i>	<i>EXCLUSIÓN</i>
<i>Edad mayor o igual a 65 años</i>	<i>Menores de 65 años</i>
<i>No estar institucionalizados</i>	<i>Institucionalizados</i>
<i>Ausencia de demencia o deterioro cognitivo</i>	<i>Demencia</i>
<i>Ausencia de discapacidad que estén relacionadas con la movilidad</i>	<i>Presencia de discapacidad funcional</i>

VARIABLES DE ESTUDIO

El profesional de enfermería se encargó de recopilar datos demográficos, antropométricos como IMC, fármacos prescritos, ingresos hospitalarios durante el último año y GRC. Se consideraron suplementos de vitamina D con una ingesta diaria de 600 UI/día.

• CUESTIONARIOS

Para medir LA CALIDAD DE VIDA, se incluyó el uso del EQ-5D y el EQ-VAS, una medida cuantitativa del resultado de salud que refleja el propio juicio de los participantes (Rabin et al., 2015).

Para el análisis de los niveles de ACTIVIDAD FÍSICA, se hizo uso de la herramienta PASE. Se trata de un cuestionario validado de 12 ítems y utiliza la frecuencia, duración y el nivel de intensidad de la actividad durante la semana anterior para asignar una puntuación (Logan et al., 2013).

Para evaluar el ESTADO NUTRICIONAL, se utilizó la Mini Evaluación Nutricional (MNA), permitiéndonos clasificar a los adultos mayores como bien nutridos, en riesgo de desnutrición o desnutridos (Secher et al., 2008).

• MEDIDAS DE LA FUERZA MUSCULAR

Para hacer una medición real de la fuerza muscular, se utilizó la prueba de fuerza de agarre manual (HGS) (Liu et al., 2017). Se tuvo en cuenta a la hora de realizar esta prueba la edad y el sexo. Se clasificaron dos categorías para identificar a los sujetos con debilidad clínicamente significativa: débil-intermedia y normal, según los valores de corte publicados por el estudio de Alley et al., 2014 (Alley et al., 2014).

GENOTIPADO

El ADN genómico se estudió utilizando un kit de extracción específico (G-spin™ Total DNA Extraction Mini Kit, Intronbio, Seongnam, Corea), y se realizaron análisis de genotipado en el Laboratorio de Genética de la Universidad de Valladolid (Soria, España). Nuestro estudio siguió recomendaciones recientes (Chanock et al., 2007) para replicar estudios de asociación genotipo-fenotipo: el genotipado se realizaba con fines de investigación, y los investigadores responsables del genotipado estaban totalmente cegados a las identidades personales.

Para el genotipado *ACTN3 R577X*, utilizamos PCR en tiempo real y sondas Taqman con un sistema de PCR en tiempo real Step One (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE. UU.).

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Las características se presentaron como la media \pm desviación estándar (DE) o como porcentaje. La prueba *t* o análisis de varianza (ANOVA) se utilizó para variables continuas, y la prueba Chi cuadrado para variables categóricas. La desviación del Equilibrio de Hardy-Weinberg para las variantes genéticas del polimorfismo *ACTN3 R577X* se probó mediante la prueba Chi cuadrado. Los valores se consideraron estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$.

El análisis de interacción entre el polimorfismo *R577X* y la edad y el sexo en los fenotipos de función física y la fragilidad se realizó utilizando un modelo lineal general y un análisis de estratificación. Para estimar las asociaciones de las variantes genéticas con los fenotipos físicos, se derivó un coeficiente de regresión de los modelos de regresión lineal en SPSS, versión 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

6.4.3. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 281 sujetos: 46,6% hombres y el 53,4% mujeres. La mediana (rango) de edad fue de 76 años (64-94).

DATOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS DIVIDIDOS POR SEXO

Los datos demográficos, así como los datos clínicos se recogen en la Tabla 1, pág. 156. Según el objetivo de este estudio, se dividieron las características por género (mujeres y hombres) ya que obtuvimos resultados más significativos y no con la edad como en estudios anteriores.

Se observaron diferencias significativas en el número de caídas al año, sufriendolas más las mujeres que los hombres. Y en cuanto al HGS, fue superior en hombres que en mujeres, clasificándose a un 33,6% de hombres débiles intermedios y un 24% de mujeres débiles intermedias ya que se consideró la debilidad para esta clasificación en hombres una fuerza de agarre inferior a 32 kg y para mujeres de 20 kg.

La mayoría de los participantes (89,4%) obtuvieron un resultado normal en el estado nutricional y el 10,6% restante se encontraron en riesgo de desnutrición, sin encontrar diferencias significativas frente al sexo.

CORRELACIÓN DE PEARSON ENTRE VARIABLES

Para ambos géneros se observó una correlación negativa entre la edad y el HGS ($p<0,001$ y $p<0,001$, respectivamente) ya que a mayor edad menor fuerza de agarre y una correlación positiva con los fármacos prescritos ($p<0,001$ y $p=0,004$, respectivamente), a mayor edad mayor número de fármacos por causa de la aparición de nuevas enfermedades crónicas. También se encontró una correlación positiva en el valor PASE con el EQ-EVA ($p=0,018$ y $p<0,001$, respectivamente) y EQ-5D ($p<0,001$ y $p<0,001$, respectivamente).

Por último, también se observó una correlación marginal negativa entre el número de medicamentos y el PASE ($p=0,016$) suponiendo que a mayor número de medicamentos prescritos menor realización de actividad física (Tabla 2 y 3, pág. 157).

RELACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO ACTN3 R577X Y DIMENSIONES EQ-5D, EQ-VAS, HGS Y GRC.

La distribución de la genómica de polimorfismos *ACTN3 R577X* fue del 51,5% en homocigóticos (31,5% RR y 20% XX respectivamente) y un 48,5% RX en heterocigóticos.

Como se puede ver en la Tabla 4, pág. 158, se encontraron asociaciones significativas del gen *ACTN3 R577X* en los hombres con el HGS, con la dimensión de movilidad del EQ-5D y con el GRC.

Sin embargo, en las mujeres únicamente se encontraron asociaciones con el GRC ($p=0,024$).

6.4.4. DISCUSIÓN

Algunos estudios sugieren que el aumento de los niveles de AF en la población de edad avanzada no solo podría posponer el desarrollo de enfermedades crónicas, sino también optimizar los sistemas sanitarios (Wang et al., 2009). El consumo de fármacos, puede ser un indicador del estado de salud general, y algunos estudios muestran que las personas con bajos niveles de AF tienden a consumir más medicamentos o más recursos sanitarios, en comparación con las personas con niveles más altos de AF (Bertoldi et al., 2006).

La AF puede beneficiar a la CdV y también muestra un impacto positivo en determinadas dimensiones de esta como puede ser la depresión. Nuestros resultados coincidieron con estudios publicados anteriormente, mostrando que los participantes con niveles más altos de AF presentaron un índice EQ-5D más alto y una autopercepción de vida más alta (Hamere et al., 2014; Quehenberger et al., 2014).

En el grupo de hombres, observamos que el genotipo *ACTN3* 577XX estaba asociado con valores más altos de HGS, junto con ningún problema en la movilidad y estar clasificado en el grupo 0 o 1 de la categoría GRC (Grupos de Riesgo Clínico) ($p=0,006$, $p=0,008$ y $p=0,006$, respectivamente). En el grupo de mujeres, el genotipo *ACTN3* 577XX se asoció marginalmente con estar clasificado en el grupo CRG 0 o 1 (G0, G1) ($p=0,024$).

Las medidas óptimas de rendimiento físico, incluido el HGS, están asociadas con un envejecimiento saludable, y las puntuaciones más bajas aumentan el riesgo de mortalidad (Cooper et al., 2011). La fuerza muscular y la masa magra son factores protectores de mortalidad en las personas mayores (Li et al., 2018).

Estudios anteriores han demostrado que el genotipo *ACTN3* es un modulador de la masa y la función muscular y del riesgo de sarcopenia en adultos mayores, siendo inicialmente el alelo R de *ACTN3* R577X asociado con un mayor mantenimiento de la fuerza y la función o con la protección contra la sarcopenia (Nakazato, 2015). Se ha estudiado con frecuencia una mejor fuerza asociada con el alelo R en atletas. Desde un

punto de vista fisiológico, esta relación podría deberse a la asociación del alelo R con un aumento de las fibras musculares de tipo II y a la capacidad de mantener el tamaño y la masa de la fibra de contracción rápida con la edad en estos sujetos (Vincent et al., 2007). Sorprendentemente, en las personas mayores, diversos autores han publicado que los mejores resultados en las pruebas de fuerza se asociaron con el genotipo *ACTN3 XX*, mientras que para otros investigadores este genotipo apareció como el menos favorable (Delmonico et al., 2007).

Los hábitos de estilo de vida de las personas mayores, como practicar ejercicio físico regularmente, parecen ser determinantes. Romero-Blanco publicó que las mujeres con el genotipo *ACTN3 XX* mejoraron su fuerza muscular después de 24 meses de entrenamiento (Romero-Blanco et al., 2020). Seto et al. plantearon la hipótesis por la que la ausencia de α -actinina-3 produce un aumento de la actividad de la calcineurina (una enzima dependiente del Ca^{2+}), lo que reprograma el fenotipo metabólico de las fibras musculares rápidas y da lugar a una mejor adaptación de los músculos-esqueléticos al entrenamiento (Seto et al., 2013). Además, Garton et al. sugirieron que la deficiencia de α -actinina-3 también protege contra la pérdida de masa muscular (Garton et al., 2014).

Si bien la deficiencia de α -actinina-3 no tiene una asociación aparente con enfermedades musculares, existe una relación establecida con la morbilidad en personas frágiles que tienen la proteína, lo que sugiere que, en los centenarios, podría proporcionar una ventaja de supervivencia dicha deficiencia o ausencia (Fiuza-Luces et al., 2011). Asimismo, los centenarios con el genotipo *ACTN3 XX* podrían estar menos predispuestos a las enfermedades crónicas (Deschamps et al., 2015) y menor riesgo de sarcopenia (Romero et al., 2021).

Por otro lado, por lo que sabemos, no hay estudios publicados que evalúen la relación entre la CdV y el genotipo *ACTN3*. Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la dimensión 1 (movilidad) de EQ-5D y el polimorfismo *ACTN3 R577X*. Los participantes con el genotipo *ACTN3 XX* presentaron una mayor probabilidad de no tener ningún problema de movilidad respecto a los que no tenían este genotipo. Estos resultados también coinciden con la asociación del genotipo *ACTN3 XX* con los valores de HGS observados.

DEBILIDADES Y LIMITACIONES GENERALES

Debido a la ausencia de datos en algunas historias clínicas se tuvo que reducir la muestra. Nuestros resultados, podrían haber estado influenciados por la capacidad de adaptación a la comorbilidad en las personas mayores que viven con enfermedades crónicas durante un largo periodo de tiempo.

La participación voluntaria pudo conducir a una mayor motivación en las respuestas positivas de quienes gozaban de mejor salud y se animaron a participar. No se consideraron las posibles diferencias entre zonas rurales y urbanas, en relación con la percepción de la CdV. Esto se debió a que la mayor parte de la población vive en la ciudad durante el invierno y en zonas rurales durante los meses de verano; no pudimos ser exactos en esta variable, lo que pudo implicar un sesgo. Hay evidencia en otros estudios de diferencias entre ambas áreas en cuanto a la vida social de la población mayor (ARC, 2020; Zheng & Chen, 2020).

Encontramos un 14,7 % de los sujetos que recibían suplementación con vitamina D3, teníamos un entorno controlado (temporada) y otros factores que contribuyeron, sin embargo, no observamos ninguna diferencia significativa en los niveles en ambos grupos. Solo seleccionamos 273 sujetos de ancianos no institucionalizados (65-94 años) del norte de España, sin embargo, creemos que esto puede superarse en parte por el hecho de que nuestra población es homogénea, no estratificada y bien definida en términos de evaluación de fenotipos. Otra posible limitación fue el uso de información autoinformada, aunque se utilizaron cuestionarios validados y una enfermera de investigación que ayudó a los participantes a la interpretación uniforme de los mismos.

Una de las limitaciones del estudio fue que no analizamos la fracción libre y limitada a la albúmina de 25(OH)D. Por otro lado, analizamos un tamaño moderado de la muestra (en relación con un estudio para asociaciones de polimorfismos genéticos) y podría ser posible que se incurra en un error de tipo II debido a la falta de poder estadístico.

Tanto en el trabajo 2 como en el trabajo 3, se analizan las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D para así poder conocer la posible deficiencia, insuficiencia y adecuación de dichos niveles en la población mayor de 65 años soriana. En el trabajo 2, se tuvieron en cuenta las recomendaciones descritas por el IOM, donde se sobreestimaba la prevalencia de la insuficiencia de la 25(OH)D ya que niveles <20ng/ml ya se consideraban deficientes, concluyendo que casi el 65% de la muestra tenía niveles deficientes.

Llegando a esta conclusión, el Comité del IOM revisó en 2010 los niveles óptimos y se reestablecieron actualizando el informe del IOM de 1997 (IOM , 1997). Para el trabajo 3, se tuvieron en cuenta las recomendaciones actualizadas (IOM I. , 2011) coincidiendo con la última revisión el 8 de noviembre de 2022 de la National Institutes of Health (NIH, 2022):

- Niveles >20ng/ml son suficientes en la mayoría de las personas para mantener la salud de los huesos y la salud general.
- Niveles inferiores a 12ng/ml son demasiado bajos y podrían debilitar los huesos y perjudicar la salud.

Se concluyó con que un 24% de la muestra tenía niveles deficientes de 25(OH)D, por lo que se encontraron diferencias significativas importantes respecto al trabajo 2 a la hora de tener en cuenta estos niveles óptimos y plantear resultados. Según las últimas recomendaciones de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), para conseguir beneficios de salud propios de la vitamina D, sugieren mantener las concentraciones de 25(OH)D entre 30-50ng/ml (Varsavsky et al., 2017).

La fuerza muscular es un fenotipo complejo, que probablemente esté influenciado por numerosos genes y variantes genéticas, así como por otros factores ambientales que pueden estar interactuando con estos genes en varias vías. El grupo de muestra se dividió por sexo, lo que pudo haber reducido el poder estadístico.

7. CONCLUSIONES GENERALES

1. Para promover un envejecimiento saludable y maximizar los resultados de salud, la autopercepción de los adultos mayores, mediante la herramienta como el EQ-5D y EQ-VAS, debería añadirse como parámetro de valoración para determinar la asignación al grupo de riesgo clínico en mayores.
2. Existe una relación directa de afectación del cuidado personal de los mayores de 65 años y menores de 80 con el hecho de consumir mayor número de medicamentos.
3. Para ambos grupos de edad, como era de esperar, se observa una correlación negativa entre el número de fármacos y el valor de índice de Barthel, las dimensiones de calidad de vida y la percepción de salud.
4. Para las personas menores de 80 años, se observa una correlación positiva entre la edad y el número de fármacos consumidos o polimedicación.
5. En el caso de las personas mayores 80 años tener valores altos en puntuaciones de fuerza muscular de presión manual tiene una relación con no tener problemas de movilidad, cuidado personal y actividades cotidianas.
6. A mayor número del Grupo de Riesgo Clínico asignado, menor percepción subjetiva del estado de salud (EQ-VAS). Además, se encuentra asociación estadísticamente significativa entre tener algún problema en la dimensión del cuidado personal y la capacidad para realizar actividades cotidianas y estar asignado al grupo 3 del Grupo de Riesgo Clínico.
7. Conocer la autopercepción sobre el estado de salud nos da más información pudiendo tener relación con los niveles séricos de 25(OH)D3, especialmente con la dimensión de problemas relacionados con la salud mental (depresión/ansiedad) cuya prevalencia es mayor en las mujeres mayores.

8. Niveles de 25(OH)D3 se relacionan positivamente con la fuerza muscular en personas mayores de 65 años. Se sugiere que aquellos con niveles inadecuados deben ser captados de forma temprana para prevenir deterioro funcional, así como efectos adversos para la salud que influyen directamente en su calidad de vida. También se ha relacionado positivamente con niveles de fuerza muscular, demostrándose el beneficio que tiene sobre los resultados de salud.
9. Las variantes genéticas en los genes *CYP2R1* y *GC* que influyen en el metabolismo y síntesis de la vitamina D, podrían ser predictivas de los niveles séricos de 25(OH)D3 en población caucásica mayor de 65 años.
10. Los niveles séricos de iPTH podrían ser empleados como un marcador altamente sensible de niveles óptimos de vitamina D.
11. La presencia de la proteína alfa-actinina-3 en población masculina podría estar relacionada una disminución más rápida de la función muscular con el aumento de la edad, derivando en problemas de movilidad, fuerza muscular e incrementando el riesgo clínico de morbilidad y cronicidad.
12. Establecer la influencia de la variante *ACTN3 R577X* en el estado de salud funcional o en la calidad de vida de los adultos mayores podría ser de gran utilidad para identificar a las personas que pueden ser más susceptibles a la sarcopenia y que puedan necesitar intervenciones preventivas específicas de salud.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Conocer el envejecimiento con algunos de los protagonistas como la promoción de calidad de vida, la importancia del metabolismo mineral, la fuerza muscular y una vida activa, nos permite entender la respuesta clínica de numerosos procesos, prevenir futuros deterioros funcionales, promover la salud y mantener la capacidad intrínseca para así poder atenuar los malos resultados de la salud dependientes de la edad.

Según las últimas recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio, no se recomienda el cribado en población general sin factores de riesgo de déficit de vitamina D (Urgell et al., 2019). Conocemos que cuando disminuye la vitamina D plasmática en el organismo, la PTH aumenta afectando negativamente al hueso, lo que le convierte en un posible biomarcador que ayude a conocer el estado de esta vitamina, ya que es una hormona que se analiza bioquímicamente en los análisis rutinarios de los pacientes.

La sarcopenia se ha relacionado significativamente con el empeoramiento de varias dimensiones de la CdV. Un factor clave para lograr un envejecimiento saludable es preservar la movilidad y la independencia a lo largo del tiempo, por lo que es necesario mantener niveles adecuados de fuerza, resistencia y agilidad que garanticen poder realizar las ABVD. Se conoce que las propiedades músculo-esqueléticas son altamente heredables. Encontramos evidencia entre el polimorfismo *ACTN3 R577X* con fuerza muscular, calidad de vida y morbilidad.

El ritmo del envejecimiento de la población se está acelerando y los trabajos publicados en los últimos años en el ámbito de la gerontología están dando respuesta a numerosos interrogantes observados años atrás que nos permiten ir entendiendo la gran variabilidad interindividual que sucede a los distintos grupos de edad. El envejecimiento saludable es una realidad para todos, pero para ello hay que dejar de verlo como la mera ausencia de enfermedades y fomentar la capacidad funcional que permite a las personas mayores envejecer exitosamente. La buena salud añade vida a los años.



8. PERCEPCIÓN PERSONAL

Desde la antigüedad, en la vejez se han considerado dos apreciaciones: una negativa, siendo sinónimo de deterioro y ruina según Aristóteles. Algo pasional y respetable según Platón y Cicerón (Benitez, 2017).

Por mucho que se ha intentado detenerlo, tenemos que empezar a entender que es el pasado, el presente y el futuro, ya que es parte del proceso en el que el ser humano continúa integrado en la sociedad, proceso que empieza desde el nacimiento hasta la muerte y no existe ningún método que mantenga vivo el cuerpo humano eternamente.

Hoy en día este colectivo se discrimina en muchas ocasiones otorgándoles una preocupación social por el incremento de la carga que representan para la población. A su vez, las personas mayores parecen estar destinadas a aislarse, a alejarse de los vínculos familiares y extrafamiliares apareciendo así la soledad. Parece entonces el ciclo del “nunca acabar” que, junto con la presencia de enfermedades crónicas, degenerativas e incapacitantes, termina por disminuir la salud y la CdV de nuestros mayores cuando en realidad son personas imprescindibles.

Las enfermeras desarrollan cuatro tipos de funciones encaminadas al cuidado integral de los pacientes: asistencial, docente, investigadora y gestora, que, en conjunto, desempeñan de forma óptima los servicios de salud y cuyas tareas propias de cada función son compatibles o se pueden compartir con otros profesionales de la salud.

Para finalizar esta tesis, urge la necesidad de incluir una breve percepción personal de la doctoranda a cerca de estos cuatro ámbitos, según las conclusiones contrastadas de estos trabajos.

SEGÚN EL PUNTO DE VISTA DE ENFERMERÍA ASISTENCIAL

Mejorar el bienestar y calidad de vida de los mayores, prevenir las enfermedades y sus complicaciones, así como proteger la salud son el objetivo fundamental en los cuidados de las enfermeras. Aplicar correctamente los recursos y herramientas disponibles y eficaces en todos los ámbitos sanitarios, así como favorecer la continuidad asistencial es crucial en población mayor y longeva, que cada es cada vez más numerosa y que suelen presentar pluripatologías con alto riesgo de complicaciones. Durante la realización de la tesis, la doctoranda ha ido exponiendo al equipo multidisciplinar los trabajos haciendo hincapié en el primer estudio donde se evidencia la necesidad de preguntar a los pacientes por su autopercepción de salud. Tras la escucha activa del Equipo de Atención Primaria (EAP) se ha valorado la posibilidad de incluir y tener en cuenta este aspecto en pacientes pluripatológicos complejos, tras la valoración bio-psico-social y en aquellos que soliciten ayudas para la dependencia.

Existe una feminización de la vejez, lo que le convierte en el género más envejecido en España. A pesar de vivir más años, poseen grandes desventajas en los distintos ámbitos de la vida; soledad no deseada, tareas del hogar, inferioridad económica, entre otras. Según nuestros resultados, los problemas relacionados con la salud mental (ansiedad/depresión) son notablemente superiores en mujeres, así como una menor autopercepción de la CdV que se acentúa con la edad y va acompañada de más medicación. Este hecho se considera hoy en día una problemática social invisibilizada en la mujer debido a los malestares cotidianos que afectan a la salud física, mental y a la propia vida social. Malestares que no se estudian ni se diagnostican generados por un rol (Yuni & Urbano, 2008), otorgado años atrás en el que la mujer es la asignada para el trabajo doméstico y el cuidado. Como profesionales de la salud, deberíamos atender este impacto en la salud real de las mujeres mayores e incluso longevas, tener en cuenta la perspectiva de género y promover la participación equitativa y el envejecimiento saludable (OMS, 2024). También se podría considerar cuando un anciano frágil acude a la consulta de Atención Primaria, valorar la determinación de los niveles de 25(OH)D, así como ofrecer una educación sanitaria por parte de enfermería sobre los alimentos enriquecidos en vitamina D.

SEGÚN EL PUNTO DE VISTA DE ENFERMERÍA DOCENTE

Es esencial que la enfermería se actualice cada día con necesidad de transmitir y poder dar cuidados de calidad. Intervenir en el proceso de Educación para la Salud y promover la autonomía y el autocuidado de las personas.

Con esta tesis, la doctoranda ha realizado actividades (talleres y sesiones en su centro de trabajo para el equipo de atención primaria y asistencia a congresos) que han llevado a identificar las deficiencias de conocimiento para el equipo de profesionales sanitarios en relación con la salud. Además, tras haberse formado en ello, tiene previsto orientar parte de su carrera profesional a impartir intervención grupal con personas cuidadoras en el centro donde trabaja a través de la metodología de los Procesos Correctores Comunitarios (ProCC), las cuales suelen tener un perfil más femenino, edad superior a 60 años y comparten el domicilio con la persona cuidada gran dependiente en muchas ocasiones con IB inferiores a 45 puntos.

SEGÚN EL PUNTO DE VISTA DE ENFERMERÍA INVESTIGADORA

El conocimiento que se evidencia para que como docentes sigamos aprendiendo tiene el origen en la investigación. La investigación nos permite mejorar la práctica. Con esta tesis se pretende divulgar y concienciar para mejorar la aplicación de los resultados de estas investigaciones, a fin de contribuir a mejorar la atención de salud, la atención de enfermería y el desarrollo profesional.

Tras los resultados obtenidos y los conocimientos adquiridos, la doctoranda podría continuar con la misma línea de investigación en la Universidad de Valladolid (UVA) planteando nuevas hipótesis y preguntas de investigación mediante investigaciones post-doc. Un punto de partida podría ser el siguiente, se han evidenciado diferencias entre grupos de personas mayores menores y mayores de 80 años, lo que demuestra la necesidad de estudios que diferencien a las personas mayores de las octogenarias e incluso centenarias.

SEGÚN EL PUNTO DE VISTA DE ENFERMERÍA GESTORA

La herramienta encargada de asignar a los pacientes al Proceso de Atención de Paciente Pluripatológico Complejo tiene en cuenta unos criterios de inclusión. Para determinar la Pluripatología se mantienen los criterios de 2 o más categorías clínicas teniendo en cuenta factores de complejidad sociosanitarios. Esta asignación la tendría que validar siempre el equipo de atención primaria (médico y enfermera) cada año, pero en muchas ocasiones los profesionales se fían de la herramienta y no se modifica por falta de tiempo, entre otras cosas.

Las patologías aparecen con el paso del tiempo y con la edad cronificándose hasta que en muchas ocasiones limita para realizar las ABVD creando dependencia. Otras veces, las patologías crónicas pueden estar bien controladas y mantenerse en un estado en grado leve. En ambas ocasiones, es importante comprobar los factores de complejidad sociosanitarios y si procede, actualizarlos ya que podrían marcar una diferencia para incluir o no a los pacientes al GRC G3, correspondiente al pluripatológico complejo. Aspectos como la actualización del IB, IMC, número de ingresos hospitalarios, caídas y polimedicación deberían tenerse en cuenta tal y como recomienda la Gerencia de Asistencia Sanitaria de Soria en todos los GRC y no únicamente en G3.

Este tipo de estudios es necesario que sean revisados y atendidos por las instituciones sanitarias desde el punto de vista de la gestión en servicios de salud para mejorar, no solo la asignación, sino la eficacia y efectividad de esa asignación con la evidencia de estudios como este.

BIBLIOGRAFÍA

- 3M Science Applied to Life. (2004). *3M Clinical Risk Groups (CRGs)*. Retrieved from 3M: https://www.3m.com/3M/en_US/health-information-systems-us/drive-value-based-care/patient-classification-methodologies/crgs/
- Abellan, A., Ayala, A., & Puyol, R. (2017). Un perfil de las personas mayores en España, 2017. Indicadores estadísticos físicos. *Informes envejecimiento red*.
- Affairs, D. o. (2007). *Development in an Ageing World*. Retrieved from World Economic and Social Survey 2007: https://www.un.org/en/development/desa/policy/wess/wess_archive/2007wess.pdf
- Alley, D., Shardell, M., Peters, K., McLean, R., Dam, T., Kenny, A., . . . Cawthon, P. (2014). Puntos de corte de fuerza de agarre para la identificación de debilidades clínicamente relevantes. *Las revistas de gerontología. Serie A, Ciencias biológicas y ciencias médicas.*, 559-566.
- ARC, 2. (2020). Rural Europe: Wich way to go.
- Arevalo, O., Marin, P., & Tatiana, I. (2021). Revisión Teórica Del Gen A-Actinina-3 (ACTN3), Polimorfismo Arg(R) 577ter(X) (Rs1815739) En Karate Do.
- Arroyo Moya, W. (2021). Genetic and soccer: association of ACTN3 and ACE-I/D genetic polymorphisms in soccer players: Literary review. *Dialnet*, 1988-2041.
- Ashdown-Franks, G., Firth, J., Carney, R., Carvalho, A., Hallgren, M., Koyanagi, A., . . . Stubbs, B. (2020). Exercise as medicine for mental and substance use disorders: a meta-review of the benefits for neuropsychiatric and cognitive outcomes. *Sports Med*, 151-170.
- Azpiazu, M. G., Cruz, A. J., Villagrasa, J. F., & Abadanes, J. H. (2003). Quality to life in noninstitutionalized persons older than 65 years in two health care districts in Madrid. *Aten Primaria*, 285-92.
- Badia, X., Roset, M., Montserrat, S., Herdman, M., & Segura, A. (1999). La versión española del EuroQol: descripción y aplicaciones. *Med Clin*, 79-86.
- Bahlas, S., & Mushtaq, M. (2014). Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. *Life Sci. J.*, 362-369.
- Bandres, F. (2015). *Vejez biológica y vejez biográfica*. Salamanca: Fundación Emmanuel Mounier.
- Bartlett, Z. (2014, 7 20). *Leonard Hayflick (1928-)*. Retrieved from Embryo Project Encyclopedia: <http://embryo.asu.edu/handle/10776/8042>
- Benitez, M. (2017). Population Aging: Present and Future. *Medisur*.
- Bertoldi, A., Hallal, P., & Barros, A. (2006). Physical activity and medicine use: Evidence from a population-based study. *BMC Public Heal*.
- Bertone- Johnson, E. (2009). La vitamina D y la aparición de la depresión ¿asociación causal o evidencia circunstancial? *Nutr. Rev.*, 481-492.

- Bottle, A., Aylin, P., & Majeed, A. (2006). Identifying patients at high risk of emergency hospital admissions: a logistic regression analysis. *J R Soc Med*, 406-414.
- Bouillon, R., Lips, P., & Bilezikian, J. (2019). Vitamin D supplementation and musculoskeletal health. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 85-86.
- Boyer, S., Trimouillas, J., Cardinaud, N., Gayot, C., Laubarie-Mouret, C., Dumoitier, N., . . . Tchalla, A. (2022). Frailty and in older population: lessons from the FREEDOM Limousin-Nouvelle Aquitaine Cohort Study. *BMC Geriatr*, 406-414.
- Brooks, R. (1996). EuroQol: the current state of play. *Health policy*, 53-72.
- Cabases, J. (2015). The EQ-5D as a measure of health outcomes. *Gaceta Sanitaria*, 401-403.
- Campores, G., Hernandez-Payro, R., Levy-Esses, T., Pelaez-Samperio, M., Macho, A., & Sanchez, F. (2022). Vitamin D and polymorphisms of VDR and GC genes in the severity and mortality from COVID-19. A systematic review. *Nutr.Hosp.*
- Cardona, J., & Higueta, L. (2014). Applications of a WHO-designed instrument for the quality of life evaluation. *Revista Cubana de Salud Publica*, 175-189.
- Carrillo, R., Muciño, J., Peña, C., & Carrillo, U. (2011). Fragilidad y sarcopenia. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*.
- Casado, E., Quesada, J., Naves, M., Jodar, E., Giner, M., Neyro, J., . . . Blanch-Rubio, J. (2021). Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 84-97.
- Castellote, F., Buttazzo, M., Lopez, F., & Ruiz, F. (2010). Niveles de vitamina D en el anciano. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 301-302.
- Chang, S., & Lee, H. (2019). Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatrics and neonatology*, 237-244.
- Chanock, S., Manolio, T., Boehnke, M., Boerwinkle, E., Hunter, D., Thomas, G., . . . Bailey-Wilson, J. (2007). Replicating genotype-phenotype associations. *Nature*, 655-660.
- Chao, Y., Ekwaru, J., Ohinmaa, A., Griener, G., & Veugelers, P. (2014). Vitamina D y calidad de vida relacionada con la salud en una muestra comunitaria de canadienses mayores. *Res. Vida Calificada*, 2569-2575.
- Cheng, J., Levine, M., Bell, N., Mangelsdorf, D., & Russell, D. (2004). Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 7711-7715.
- Chiu, A., Chou, M., Liang, C., Lin, Y., Wu, J., & Hsu, Y. (2020). Barthel Index, but not Lawton and Brody instrumental activities of daily living scale associated with sarcopenia among older men in a veterans' home in southern Taiwan. *Eur Geriatr Med*, 737-744.
- Coelho, D., Pimenta, E., Rosse, I., De Castro, B., Becker, L., De Oliveira, E., & Garcia, E. (2018). Evidence for a Role of ACTN3 R577X Polymorphism in Football Player's Career Progression. *International Journal of Sports Medicine.*, 1088-1093.
- Conde, J., & Gonzalez, C. (2021). *fedea.net*. Retrieved from El proceso de envejecimiento en España. Documentos FEDEA: <https://documentos.fedea.net/pubs/eee/eee2021-07.pdf>

- Cooper, R., Kuh, D., Cooper, C., Gale, C., Lawlor, D., Matthews, F., & Hardy, R. (2011). Objective measures of physical capability and subsequent health: a systematic review. *Age Ageing*, 14-23.
- Coronado, V., Gomez, J., Cerezo, J., Canet, C., & Magallon, R. (2020). Equity and patient autonomy in the care strategies for patients with chronic disease of health services in Spain. *Gaceta Sanitaria*, 554-562.
- Coutiño, E., Arroyo, O., & Herbert, L. (2020). Biological aging: A biological, evolutionary and energetic review. *Revista Fesahancal*, 20-31.
- Cruz, A., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyere, O., Cederholm, T., . . . et al. (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, 16-31.
- Dastani, Z., Li, R., & Richards, B. (2013). Genetic regulation of vitamin D levels. *Calcif. Tissue Int.*, 106-117.
- De la Puente, M., Cuadrado, M., Ciudad, M., Hernandez, M., & Collado, L. (2018). Vitamin D: And its role in breast cancer. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 423-427.
- De Luis, D., Izaola, O., Primo, D., Gomez, E., Torres, B., & Lopez, J. (2024). Association between the genetic variant in the vitamin D pathway (rs2282679), circulating 25-hydroxyvitamin D levels, insulin resistance and metabolic syndrome criteria. *Nutr.Hosp.*
- De Miguel, P. (2011, Diciembre). Uso de los agrupadores poblacionales para la mejora de la equidad en sanidad. *Tesis doctoral, Universidad Rey Juan Carlos*. Madrid, Madrid.
- Deawjaroen, K., Sillabutra, J., Poolsup, N., Stewart, D., & Suksomboon, N. (2022). Clinical usefulness of prediction tools to identify adult hospitalized patients at risk of drug-related problems: A systematic review of clinical prediction models and risk assessment tools. *Br J Clin Pharmacol*, 1613-1629.
- Delmonico, M., Kostek, M., Doldo, N., Hand, B., Walsh, S., Conway, J., . . . Hurley, B. (2007). Alpha-Actinin-3 (ACTN3) R577X Polymorphism Influences Knee Extensor Peak Power Response to Strength Training in Older Men and Women. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 206-212.
- Deschamps, C., Connors, K., Klein, M., Johnsen, V., Shearer, J., Vogel, H., . . . Barfield, W. (2015). The ACTN3 R577X Polymorphism Is Associated with Cardiometabolic Fitness in Healthy Young Adults. *PLoS ONE*.
- Duan, L., Xue, Z., Ji, H., Zhang, D., & Wang, Y. (2018). Effects of CYP2R1 gene variants on vitamin D levels and status: A systematic review and meta-analysis. *Gen*, 361-369.
- Dulger, D., & Albuz, O. (2020). Risk indices that predict in hospital mortality of elderly patients. *Turk J Med Sci*, 969-977.
- Elizabeth Esmeraldas, E., Falcones Centeno, M., Vasquez, M., & Solorzano, J. (2019). El envejecimiento del adulto mayor y sus principales características. *Revista Científica de la Investigación y el Conocimiento*, 58-74.
- Estupiñan, M., Tristancho, R., Company, M., & Sanchez, H. (2019). Comparison of predictive models for the selection of high-complexity patients. *Gaceta Sanitaria*, 60-65.

- Eupati. (2016, Junio 30). *Measuring Health-related quality of life (HRQoL)*. Retrieved from Eupati: <https://toolbox.eupati.eu/resources/measuring-health-related-quality-of-life-hrqol/>
- Feeny, D., Furlong, W., Boyle, M., & Torrance, G. (1995). Multi-Attribute Health Status Classification Systems. *Pharmacoeconomics*, 490-502.
- Feng, Y., Kohlmann, T., & Janssen, M. (2021). Propiedades psicométricas del EQ-5D-5L: una revisión sistemática de la literatura. *Calidad de vida Res*, 647-673.
- Fiuza-Luces, C., Ruiz, J., Rodriguez-Romo, G., Santiago, C., Gomez-Gallego, F., Yvert, T., . . . Lucia, A. (2011). Are "Endurance" Alleles "Survival" Alleles? Insights from the ACTN3 R577X Polymorphism. *PLoS ONE*.
- Foreman, K., Marquez, N., Dolgert, A., Fukutaki, K., Fullman, N., & McGaughey, M. (2018). Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *The Lancet*, 2054-2090.
- Foster, L., & Walker, A. (2021). Active Ageing across the Life Course: Towards a Comprehensive Approach to Prevention. *Biomed Res Int*.
- Gamboa-Bernal, G. (2023). Proyecto Genoma veinte años despues: El primer "Pangeoma Humano". *Pers Bioet*.
- Garatachea, N., Molinero, O., Martinez Garcia, R., Jimenez Jimenez, R., Gonzalez Gallego, J., & Marquez, S. (2009). Feelings of well being in elderly people: Relationship to physical activity and physical function. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 306-312.
- Garton, F., Seto, J., Quinlan, K., Yang, N., Houweling, P., & North, K. (2014). Alpha-Actinin-3 deficiency alters muscle adaptation in response to denervation and immobilization. *Hum. Mol. Genet.*, 1879-1893.
- Geng, C., Shaikh, A., Han, W., Chen, D., Guo, Y., & Jiang, P. (2019). Vitamin D and depression: mechanisms, determination and application. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 689-694.
- Gerencia Regional de Salud de Castilla y León. (2011). Estrategia de Atención al Paciente Crónico en Castilla y León. Castilla y León: Junta de Castilla y León.
- Giglio, R., Rodriguez-Blazquez, C., De Pedro-Cuesta, J., & Forjaz, M. (2015). Sense of coherence and health of community-dwelling older adults in Spain. *Int. Psychogeriatr.* , 621-628.
- Glendenning, P. (2015). Measuring vitamin D. *Aust. Prescr.*, 12-15.
- Gomez, A. (2019). Influencia de las actividades en la calidad de vida de los ancianos: revisión sistemática. *Ciencia & Saude Coletiva*, 189-202.
- Gomez, J. (2020). Función de la vitamina D en la prevención de enfermedades. *Med Int Méx.*, 68-76.
- Gonzalez-Molero, I., Morcillo, S., Valdes, S., Perez-Valero, V., Botas, P., Delgado, E., . . . Gutierrez-Repiso, C. (2011). Deficiencia de vitamina D en España: un estudio de cohorte basado en la población. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1079-1089.
- Gordon, B., McDowell, C., Lyons, M., & Herring, M. (2020). Resistance exercise training for anxiety and worry symptoms among young adults: a randomized controlled trial. *Sci Rep*.

- Guijarro, M., & Pelaez, O. (2008). La longevidad globalizada: un análisis de la esperanza de vida en España (1900-2050). *Revista electrónica de geografía y ciencias sociales*, 256-280.
- Gum, A., King-Kallimanis, B., & Kohn, R. (2009). Prevalencia de trastornos del estado de ánimo, ansiedad y abuso de sustancias para los estadounidenses mayores en la replicación de la encuesta nacional de comorbilidad. *Am. J. Geriatr. Psiquiatría*, 769-781.
- Hajjar, E., Cafiero, A., & Hanlon, J. (2007). Polypharmacy in elderly patients. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 345-351.
- Halaweh, H. (2020). Correlation between health-related quality of life and hand grip strength among older adults. *Experimental Aging Research*, 178-191.
- Hamer, M., Lavoie, K., & Bacon, S. (2014). Taking up physical activity in later life and healthy ageing: The English longitudinal study of ageing. *Br. J. Sports Med.*, 239-243.
- Heravi, A., & Michos, E. (2019). Suplementos de vitamina D y calcio: ¿útil, dañino o neutral para el riesgo cardiovascular? *Metodista Debaquey Cardiovasc J.*, 207-213.
- Herdman, M., Badia, X., & Berra, S. (2001). EuroQol-5D: a simple alternative for measuring health-related quality. *Atencion Primaria*, 425-430.
- Hernandez, E. G. (2023). Review on mineral-bone metabolims in chronic kidney disease. *NPunto*, 23-44.
- Hernandez, G., Garin, O., Pardo, Y., Vilagut, G., Pont, A., Suarez, M., . . . Ramallo-Fariña, Y. (2018). Validez del EQ-5D-5L y normas de referencia para la población española. *Res. Vida Qual.*, 2337-2348.
- Hirani, V., Cumming, R., Naganathan, V., Blyth, F., Le Couteur, D., Hsu, B., . . . Seibel, M. (2018). Longitudinal Associations Between Vitamin D Metabolites and Sarcopenia in Older Australian men: The Concord Health and Aging in Men Project. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 131-138.
- Hughes, D., Dia, S., Ahmetov, I., & Williams, A. (2011). Genetics of muscle strength and power: polygenic profile similarity limits skeletal muscle performance. *J. Sports Sci*, 1425-1434.
- Indice Nacional de Estadística. (2020). *Mujeres y hombres en España. Esperanza de vida en buena salud*. Retrieved from INE: [https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259944484675&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m1=PYSDetal leFichaIndicador¶m3=1259937499084#:~:text=Según%20sexo%2C%20el%20número%20de,\(66%2C3%20años\).](https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259944484675&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m1=PYSDetal leFichaIndicador¶m3=1259937499084#:~:text=Según%20sexo%2C%20el%20número%20de,(66%2C3%20años).)
- Inoriza, J., Carrera, M., Coderch, J., Vall-Llosera, L., Garcia, M., & Lisbona, J. (2019). Measurement of morbidity attended in an integrated health care organization. *Gaceta Sanitaria*, 29-37.
- Instituto de Estadística. (2024, Enero 11). *Envejecimiento de la población. Regiones europeas 1995-2025. Eurostat*. Retrieved from Instituto de Estadística: https://www.madrid.org/iestadis/fijas/efemerides/ue05_09.htm#:~:text=Para%20el%20conjunto%20de%20la,34%25%20en%20el%20año%202050.
- Instituto Nacional de Estadística. (2013, Marzo 14). Encuesta Nacional de Salud 2011-2012.

- Instituto Nacional de Estadística. (2020). *Ministerio de Salud, Gobierno de España*. Retrieved from Encuesta Europea de Salud en España (EESE 2020): https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/EncuestaEuropea2020/EESE2020_inf_evol_princip_result.pdf
- Instituto Nacional de Estadística. (2023, Mayo 13). *INE*. Retrieved from Estadística del Padrón Continuo, Soria, Edad (Grupos quinquenales), sexo, 2022: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t20/e245/p08/10/&file=03002.px#!tabs-grafico>
- Instituto Nacional de Estadística. (2023, Mayo 12). *ine.es*. Retrieved from Pirámide de población empadronada en España: <https://www.ine.es/covid/piramides.htm>
- IOM, I. (1997). Institute of Medicine 1997 Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC. *The National Academies Press*.
- IOM, I. (2011). Institute of Medicine 2011 Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC. *The National Academies Press*.
- Jurschik, P., Nunin, C., Botigue, T., Escobar, M., Lavedan, A., & Viladrosa, M. (2012). Prevalence of frailty and factors associated with frailty in the elderly population of Lleida, Spain: the FRALLE survey. *Arch Gerontol Geriatr*, 625-631.
- Kahraman, M., Turkmen, B., & Karan, M. (2022). Is there a relationship between ACTN3 R577X gene polymorphism and sarcopenia? *Aging Clinical and Experimental Research*, 757-765.
- Kaplan, R., Ganiants, T., Sieber, W., & Anderson, J. (1998). The Quality of Well-Being Scale: critical similarities and differences with SF-36. *International journal for quality in health care : journal of the International Society for Quality in Health Care*, 509-520.
- Karcioglu Batur, L., & Hekim, N. (2021). The role of DBP gene polymorphisms in the prevalence of new coronavirus disease 2019 infection and mortality rate. *Journal of medical virology*, 1409-1413.
- Kaur, J., Ferguson, S., Freitas, E., Miller, R., Bemben, D., Knehans, A., & Bemben, M. (2019). Association of vitamin D status with chronic disease risk factors and cognitive dysfunction in 50-70 year old adults. *Nutrients*, 141.
- Khazai, N., Judd, S., & Tangpricha, V. (2008). Calcium and vitamin D: skeletal and extraskeletal health. *Curr Rheumatol Rep*, 110-7.
- Kimball, S., Mirhosseini, N., & Rucklidge, J. (2018). Análisis de la base de datos de depresión y ansiedad en una muestra comunitaria: respuesta a una intervención con micronutrientes. *Nutrientes*.
- Kitamura, A., Seino, S., Abe, T., Nofuji, Y., Yokoyama, Y., Amano, H., . . . Shinkai, S. (2021). Sarcopenia: prevalence, associated factors, and the risk of mortality and disability in Japanese older adults. *J Cachexia Sarcopenia*, 30-38.
- Krasniqi, E., Boshnjaku, A., Wagner, K., & Wessner, B. (2021). Association between polymorphisms in vitamin D pathway-related genes, vitamin D status, muscle mass and function: A systematic review. *Nutrients*.
- Lavallee, D., Chenok, K., & Love, R. (2016). Incorporating patient-reported outcomes into health care to engage patients and enhance care. *Health Aff*, 575-82.

- León, J. d. (2018). *índice de Envejecimiento Activo en Castilla y León*. Servicios Sociales de Castilla y León.
- Li, R., Xia, J., Zhang, X., Gathirua-Mwangi, W., Guo, J., & Li, Y. (2017). Associations of muscle mass and strength with all-cause mortality among US older adults. *Med. Sci. Sports Exerc.*
- Li, R., Xia, J., Zhang, X., Gathirua-Mwangi, W., Guo, J., Li, Y., . . . Song, Y. (2018). Associations of Muscle Mass and Strength with All-Cause Mortality among US Older Adults. *Med. Sci. Sports. Exerc.*, 458-467.
- Limon, M., & Chalfoun, M. (2017). La Biblioteca como agente social en el proceso de empoderamiento de los adultos mayores en un ambiente intergeneracional e intercultural. *Congreso Internacional de Pedagogía Social*. Sevilla: Editorial Copiarte.
- Lips, P., Hosking, D., Lippuner, K., Norquist, J., Wehren, L., Maalouf, G., . . . Chandler, J. (2006). La prevalencia de la insuficiencia de vitamina D entre las mujeres con osteoporosis: una investigación epidemiológica internacional. *J. Pasante. Med.*, 245-254.
- Liu, C., Marie, D., Fredrick, A., Bertram, J., Utley, K., & Fess, E. (2017). Predicción de la función de la mano en adultos mayores: evaluaciones de la fuerza de agarre, la fuerza de flexión de brazos y la destreza manual. *Envejecimiento Clin. Exp. Res.*, 753-760.
- Logan, S., Gottlieb, B., Maitl, S., Meegan, D., & Spriet, L. (2013). El cuestionario de la Escala de Actividad Física para Adultos Mayores (PASE); ¿Predice la salud física? *Int. J. Medio Ambiente. Res. Salud Pública*, 3967-3986.
- Lopez, R., & Sanchez, M. (2020). El paradigma institucional del envejecimiento activo en Europa (2002-2015). *Gerontólogo*, 406-415.
- Ma, T., Lu, D., Zhu, Y., Chu, X., Wang, Y., Shi, G., . . . Wang, X. (2018). ACTN3 genotype and physical function and frailty in an elderly Chinese population: The Rugao Longevity and Ageing Study. *Age Ageing*, 416-422.
- Maresova, P., Javanmardi, E., & Barakovic, S. (2019). Consequences of chronic diseases and other limitations associated with old age - a scoping review. *BMC Public Health*.
- Martin, R. (2018). Physical activity and quality of life in the elderly. A narrative review. *Rev haban cienc med*, 813-825.
- Martinez, E. (2016). Calcio, esencial para la salud. *Nutrición Hospitalaria*.
- Martinez, N., Santaella, E., & Rodriguez, A. (2021). Benefits of physical activity for the promotion of active aging in elderly. Bibliographic review. *Retos*, 829-834.
- Massy-Westropp, N., Gill, T., Taylor, A., Bohannon, R., & Hill, C. (2011). Fuerza de agarre de la mano: datos normativos estratificados por edad y género en un estudio basado en la población. *BMC Res. Notas.*, 127.
- Mata-Granados, J., Luque de Castro, M., & Quesada Gomez, J. (2008). Niveles séricos inadecuados de retinol, alfa-tocoferol, 25 hidroxivitamina D3 y 24,25 dihidroxivitamina D3 en adultos españoles sanos: Evaluación simultánea por HPLC. *Clin. Bioquímica.*, 676-680.

- Mayoral, J., Aragonés, N., Godoy, P., Sierra, M., Cano, R., González, F., & Pousa, A. (2016). Las enfermedades crónicas como prioridad de la vigilancia de la salud en España. *Gaceta Sanitaria*, 154-157.
- McGrath, R., Vincent, B., Lee, I., Kraemer, W., & Peterson, M. (2018). Handgrip strength function and mortality in older adults: a time varying approach. *Med Sci Sports Exerc*, 2259-2266.
- McPhail, S. (2016). Multimorbidity in chronic disease: impact on health care resources and costs. *Risk Manag Healthc Policy*, 143-156.
- Medina, I., Medina, J., Escalante, A., Carrillo, A., & Esparza, S. (2022). Genetic polymorphism as predictors of sarcopenia in the elderly: an integrative review. *Gerokomos*.
- Menichetti, J., Cipresso, P., Bussolin, D., & Graffigna, G. (2016). Engaging older people in healthy and active lifestyles: a systematic review. *Ageing and society*, 2036-2060.
- Milan, K., Jayasuriya, R., Harithpriya, K., Anuradha, M., Sarada, D., Rahayu, N., & Ramkumar, K. (2022). Vitamin D resistant genes – promising therapeutic targets of chronic diseases. *Food & Function*.
- Ministerio de Sanidad. (2022). *Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2020-21*. Madrid.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2013). *Informe anual del Sistema Nacional de Salud 2013. Situación de salud, sistema sanitario y opinión de los ciudadanos*.
- Monteverde, E., Vela, M., Cleries, E., García, S., & Pérez, P. (2019). Validity of adjusted morbidity groups with respect to clinical risk groups in the field of primary care. *Aten Primaria*, 125-194.
- Musalek, C., & Kirchengast, S. (2017). Grip Strength as an indicator of health related quality of life in old age. A pilot study. *Int J Environ Res Public Health*.
- Nakazato, K. (2015). Effective utilization of genetic information for athletes and coaches: Focus on ACTN3 R577X polymorphism. *J. Exerc. Nutr. Biochem.*, 157-164.
- Navarro Valverde, C., & Quesada Gómez, J. (2014). Deficiencia de vitamina D en España: ¿Realidad o mito?. *Rev. Osteoporos. Metab. Minero.*, 5-10.
- NIH, N. (2022). Office of Dietary Supplements. *National Institutes of Health*.
- Nissen, J., Rasmussen, L., Ravn-Haren, G., Wreford Andersen, E., Hansen, B., Andersen, R., . . . Vogel, U. (2014). Common variants in CYP2R1 and GC genes predict vitamin D concentrations in healthy Danish children. *PLoS ONE*.
- Novo, F. V. (2007). *Genética Humana. Conceptos, mecanismos y aplicaciones de la Genética en el campo de la Biomedicina*. Madrid: Pearson Educación.
- NutriNews, R. (2024, 02 18). *nutriNews.com*. Retrieved from Metabolismo de la vitamina D: <https://nutrinews.com/metabolismo-de-la-vitamina-d/>
- Ochoa, J., Cruz, M., & Rodríguez, M. (2018). El envejecimiento: Una mirada a la transición demográfica y sus implicaciones para el cuidado de la salud. *Rev Enferm IMSS*, 273-280.
- OMS. (2024, Marzo 10). *Decade of Healthy Ageing 2020-2030*. Retrieved from https://www.who.int/docs/default-source/decade-of-healthy-ageing/final-decade-proposal/decade-proposal-final-apr2020-es.pdf?sfvrsn=73137ef_4

- Organización Mundial de la Salud . (2002). Envejecimiento activo: Un marco político. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 74-105.
- Organización Mundial de la Salud. (2020). Envejecimiento y ciclo de vida. Datos interesantes acerca del envejecimiento. Ginebra.
- Ortega, C., & Fajardo, E. (2020). Enfoques teóricos del envejecimiento y la vejez. *Revista Edu-Física*, 47-56.
- Papadopoulou, S. (2020). Sarcopenia: A Contemporary Health Problem among Older Adult Populations. *Nutrients*.
- Papadopoulou, S., Tsintavis, P., Potsaki, G., & Papandreou, D. (2019). Differences in the Prevalence of Sarcopenia in Community-Dwelling, Nursing Home and Hospitalized Individuals. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Health Aging*, 83-90.
- Paz, C. (2023). Genética y genómica de la longevidad y el envejecimiento. *Revista Médica Científica CAMbios*.
- Peacock, M. (2020). Metabolismo del fosfato en la salud y la enfermedad. *Calcif Tissue Int*, 3-15.
- Perez Castrillon, J., Casado, E., Corral Gudino, L., Gomez Alonso, C., Peris, P., & Riancho, J. (2020). COVID-19 y vitamina D. Documento de posición de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). *Rev Osteoporos Metab Miner*, 155-159.
- Perez, J., Abellan, A., Aceituno, P., & Ramiro, D. (2020). *Un perfil de las personas mayores en España, 2020*. Madrid: Informes Envejecimiento en red nº25, 39p.
- Pickering, C., & Kiely, J. (2018). ACTN3, morbilidad y envejecimiento saludable. *Frente Genet*.
- Ponda, M., McGee, D., & Breslow, J. (2014). Vitamin D-binding protein levels do not influence the effect of vitamin D repletion on serum PTH and calcium: Data from a randomized, controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2494-2499.
- Porcel, M., & Valpuesta, E. (2012). Ageing in Spain: It's a challenge or social problem? *Gerokomos*, 151-155.
- Porto, J., Nakaishi, A., Cangussu-Oliveira, L., Freire, R., Spilla, S., & Abreu, D. (2019). Relationship between grip strength and global muscle strength in community dwelling older people. *Arch Gerontol Geriatr*, 273-278.
- Quehenberger, V., Cichoncki, M., & Krajic, K. (2014). Sustainable effects of a low-threshold physical activity intervention on health- related quality of life in residential aged care. *Clin. Interv. Aging.*, 1853-1864.
- Rabin, R., Oemar, M., Oppe, M., Janssen, B., & Herdman, M. (2015). Información básica cómo utilizar el instrumento EQ-5D-5L. *Guía del usuario de EQ-5D-5L*. Róterdam, Róterdam, Países Bajos.
- REA-Ceibal. (17, Febrero 2024). *rea.ceibal.edu.uy*. Retrieved from Componentes que participan en la contracción muscular. Los músculos: https://rea.ceibal.edu.uy/elp/musculosas-y-musculosos/componentes_que_participan_en_la_contraccin_muscular.html
- Remelli, F., Vitali, A., Zurlo, A., & Volpato, S. (2019). Vitamin D Deficiency and Sarcopenia in Older Persons. *Nutrients*.

- Restrepo, L. G., Arevalo, J. N., & Toro, M. R. (2015). Metabolismo mirenal y óseo: visión general y sus métodos de medición. In *Medicina & Laboratorio* (pp. 511-538). Colombia: Editora Médica Colombiana S.A.
- Rico, M., Oliva, D., & Vega, G. (2018). Envejecimiento: algunas teorías yb consideraciones genéticas, epigenéticas y ambientales. . *Revista médica del instituto mexicano del seguro social*.
- Rios, D., Caldero, M., Pena, M., Sanchez, V., Real, J., Llove , R., & Pacual, G. (2015). Patient health related quality of life measured with the euroqol-5d questionnaire and morbidity according to the clinical risks groups classification. *Med Gen and Fam*, 47-52.
- Romero, C., Artiga, M., Gomez, A., Vila, S., Casajus, A., Aznar, S., & Aznar, S. (2021). ACTN3 R577X polymorphism related to sarcopenia and physical fitness in active older women. *Climateric*, 89-94.
- Romero-Blanco, C., Artiga-Gonzalez, M., Gomez-Cabello, A., Vila-Maldonado, S., Casajus, J., Ara, I., & Aznar, S. (2020). Strength and Endurance Training in Older Women in Relation to ACTN3 R577X and ACE I/D Polymorphisms. *Int. J. Environ. Res. Public Health*.
- Rosen, C. (2011). Vitamin D Insufficiency. *N. Engl. J. Med.*, 248-254.
- Ryg, J., Engberg , H., Mariadas, P., Pedersen, S., Jorgensen, M., Vinding, K., & Andersen-Ranberg, K. (2018). Barthel index at hospital admission is associated with mortality in geriatric patients: A danish nationwide population-based cohort study. *Clin. Epidemiol.*, 1789-1800.
- Sainsbury, A., Seebass, G., Bansal, A., & Young, J. (2005). Reliability of the Barthel Index when used with older people. *Age Ageing*, 228-1036.
- Salech, F., Jara, R., & Michea, L. (2012). Physiological changes associated with normal aging. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 19-29.
- Salud, O. M. (2023, Diciembre 4). OMS. Retrieved from "La estructura del WHOQOL-100". WHOQOL: Medición de la calidad de vida.: <https://web.archive.org/web/20200814200819/https://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/index4.html>
- Samal, L., Fu, H., Camara, D., Wang, J., Bierman, A., & Dorr, D. (2021). Health information technology to improve care for people with multiple chronic conditions. *Health Serv Res*, 1006-1036.
- Sanchez, M., Cigarran, S., Ureña, P., Gonzalez, M., Mas-Fontao, S., Gracia, C., . . . Gonzalez, E. (2023). Definition and evolution of the concept os sarcopenia. *Sociedad Española de Nefrología*.
- Sanchez-Villegas, A., Delgado-Rodriguez, M., Alonso, A., Schlatter, J., Lahortiga, F., Serra-Majem, L., & Martinez-Gonzalez, M. (2009). Asociación del patrón dietético mediterráneo con la incidencia de la depresión: la cohorte de seguimiento (SUN) Universidad de Navarra. *Arq. Gral. Psiquiatría*, 1090-1098.
- Sardi, A. D. (2020). The impact of the Human Genome Project and genetic discrimination: ethical, social and legal aspects. *Revista de Bioética y Derecho*, 209-226.

- Scharg, A., Selai, C., Jahanshahi, M., & Quinn, N. (2000). The EQ-5D - A generic quality of life measure is a useful instrument to measure quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67-73.
- Schubert, L., & DeLuca, H. (2010). La hipofosfatemia es responsable de la debilidad del músculo esquelético por deficiencia de vitamina D. *Arch. Biochem. Biophys.*, 157-161.
- Schulz, M. (2016). Vitamin D Metabolism: Role in the Genesis of Diseases. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 933-941.
- Secher, M., Soto, M., Villars, H., Van Kan, G., & Vellas, B. (2008). La Mini Evaluación Nutricional (MNA) después de 20 años de investigación y práctica clínica. *Rev. Clin. Gerontol.*, 388-396.
- Seene, T., & Kaasik, P. (2012). Role of exercise therapy in prevention of decline in aging muscle function. Glucocorticoid myopathy and unloading. *J. Aging Res.*
- SEIOMM. (2021). Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*.
- SEQC. (2024, febrero 14). *seqc.es*. Retrieved from Sociedad Española de Medicina de Laboratorio: <https://www.seqc.es/>
- Seto, J., Quinlan, K., Lek, M., Zheng, X., Garton, F., MacArthur, D., . . . Turner, N. (2013). ACTN3 genotype influences muscle performance through the regulation of calcineurin signaling. *J. Clin. Investig.*, 4255-4263.
- Sgourou, S., Fotopoulos, V., Kontos, V., Patrinos, G., & Papachatzopoulou, A. (2012). Association of genome variations in the reninangiotensin system with physical performance. *Human Genomics*, 6-24.
- Shaffer, J., Edmondson, D., Wasson, L., Falzon, L., Homma, K., Ezeokoli, N., . . . Davidson, K. (2014). Suplementación con vitamina D para los síntomas depresivos: una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados. *Psicosom*, 190-196.
- Shafiee, G., Keshtkar, A., Soltani, A., Ahadi, Z., Larijani, B., & Heshmat, R. (2017). Prevalence of sarcopenia in the world: A systematic review and meta-analysis of general population studies. *J. Diabetes Metab. Disord.*
- Shea, M., Benjamin, E., Dupuis, J., Massaro, J., Jacques, P., Agostino, R., . . . Vasan, R. (2009). Generic and non-generic correlates of vitamins K and D. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 458-464.
- Shiao, C., Hsu, H., Chen, I., Weng, C., Chuang, J., Lin, S., . . . Chen, Z. (2015). Lower Barthel Index is associated with higher risk of hospitalization requiring pneumonia in long term care facilities. *Tohoku J Exp Med*, 282-288.
- Sinnwell, J., & Schaid, D. (15, September 2021). *Statistical Analysis of Haplotypes with Traits and Covariates When Linkage Phase Is Ambiguous*. Retrieved from R Package Version.
- Sinotte, M., Diorio, C., Berube, S., Pollak, M., & Brisson, J. (2009). Genetic polymorphisms of the vitamin D binding protein and plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in premenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 634-640.
- Sintonen, H. (1994, October). The 15-D Measure of Health Related Quality of Life: Reliability, Validity and Sensitivity of its Health State Descriptive System. Australia.

- Slater, N., Rager, M., Havrda, D., & Harralson, A. (2017). Generic Variation in CYP2R1 and GC Genes Associated with Vitamin D Deficiency Status. *J. Pharm. Pract.*, 31-36.
- Slater, N., Rager, M., Havrda, D., & Harralson, A. (2017). Genetic variation in CYP2R1 and GC Genes associated with Vitamin D deficiency status. *J. Pharm. Pract.*, 31-36.
- Soberanes, S., Gonzalez, A., & Moreno, Y. (2009). Funcionalidad en adultos mayores y su calidad de vida. *Revista de Especialidades Médico Quirúrgicas*, 161-72.
- Sobocki, P., Ekman, M., Agren, H., Krakau, I., Runeson, B., Martensson, B., & Jonsson, B. (2007). Calidad de vida relacionada con la salud medida con EQ.5D en pacientes tratados por depresión en atención primaria. *Valora la salud*, 153-160.
- Tacher, T., & Levine, M. (2017). CYP2R1 mutations causing vitamin D deficiency rickets. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 333-336.
- Tejwani, V., & Qian, Q. (2013). Regulación del calcio y metabolismo de los minerales óseos en pacientes de edad avanzada con enfermedad renal crónica. *Nutrients*, 1913-1936.
- Thacher, T., & Levine, M. (2017). CYP2R1 mutations causing vitamin D-deficiency rickets. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.*, 333-336.
- Timipini, A., Pini, L., Tantucci, C., Cossi, S., & Grassi, V. (2011). Vitamina D y estado de salud en las personas mayores. *Medicina interna y de emergencia*, 11-21.
- Uemura, K., Doi, T., Lee, S., & Shimada, H. (2019). La sarcopenia y el bajo nivel de albúmina sérica aumentan sinérgicamente el riesgo de discapacidad incidente en adultos mayores. *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, 90-93.
- Unidas, N. (2016, Enero 01). *Objetivos de Desarrollo Sostenible*. Retrieved from Salud y Bienestar: <https://www.un.org/es/impacto-académico/page/objetivos-de-desarrollo-sostenible>
- Unidas, N. (2019). *Naciones Unidas. Paz, dignidad e igualdad en un planeta sano*. Retrieved from un.org: <https://www.un.org/es/global-issues/ageing>
- Urgell, E., Alfayate, R., Ferrer, R., Granada, M., Alvarez, E., Berlanga, E., . . . Torregrosa, M. (2019). RECOMENDACIONES PARA LA VALORACIÓN BIOQUÍMICA DEL ESTATUS DE VITAMINA D Posicionamiento de la Comisión de Hormonas de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQCML). *Sociedad Española de Medicina de Laboratorio*.
- Urzi, F., Pokorny, B., & Buzan, E. (2020). Estudio piloto sobre asociaciones genéticas con la sarcopenia relacionada con la edad. *Genética del envejecimiento*.
- Valcour, A., Blocki, F., Hawkins, D., & Rao, S. (2012). Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 3989-3995.
- Valdez, M., & Álvarez, C. (2018). Elder adults joined to a medical unit life quality and family support. *Horiz Sanitario*, 113-121.
- Valero, M., & Hawkins, F. (2007). Metabolism, endogenous and exogenous sources of vitamin D. *REEMO*, 63-70.
- van Dyk, S. (2014). La evaluación de la diferencia: la gerontología crítica y el paradigma activo-envejecimiento. *Revista de estudios sobre el envejecimiento*, 93-103.



- Varsavsky, M., Rozas, P., Becerra, A., Luque, I., Quesada, J., & Avila, V. (2017). Recomendaciones de vitamina D para la población general. Documento de consenso Grupo de Trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol Diabetes Nutr.*, 7-14.
- Verde, Z., Giaquinta, A., Sainz, C., Ondina, M., & Araque, A. (2019). Bone mineral metabolism status, quality of life, and muscle strength in older people. *Nutrients*.
- Villalba, A., Bernad, E., Canillo, R., Espartero, A., Melendo, D., & Belenguer, L. (2021). Acciones extraóseas de la vitamina D. *Revista Sanitaria de Investigación*.
- Vincent, B., De Bock, K., Ramaekers, M., Eede, E., Van Leemputte, M., Hespel, P., & Thomis, M. (2007). ACTN3 (R577X) genotype is associated with fiber type distribution. *Physiol. Genom.*, 58-63.
- Vivas-Consuelo, D., Uso-Talarnantes, R., Trillo-Mata, L., Caballer, M., Barrachina-Martinez, I., & Buigues-Pastor, L. (2014). Predictability of pharmaceutical spending in primary health services using clinical risk groups. *Health Policy*, 188-195.
- Vos, T., Abajobir, A., Abbafati, C., Abbas, K., Abate, K., Abd-Allah, F., . . . Aboyans, V. (2017). Global, regional and national incidence, prevalence and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016. *Lancet*, 1211-1259.
- Wang, W., McGreevey, W., Fu, C., Zhan, S., Luan, R., Chen, W., & Xu, B. (2009). Type 2 diabetes mellitus in China: A preventable economic burden. *Am. J. Manag. Care.*, 593-601.
- Watson, J. (2003). *ADN. El secreto de la vida*. Taurus.
- Wigginton, J., Cutler, D., & Abecasis, G. (2005). A note on exact tests of Hardy-Weinberg equilibrium. *Am. J. Hum. Genet.*, 887-893.
- Yang, N., Garton, F., & North, K. (2009). Genetics and Sports. 88-101.
- Yuni, J., & Urbano, C. (2008). Envejecimiento y género: perspectivas teóricas y aproximaciones al envejecimiento femenino. *Rev. argent. sociol.*, 1669-3248.
- Zheng, Z., & Chen, H. (2020). Age sequences of the elderly social network and its efficacies on well-being: an urban-rural comparison in China. *BMC Geriatr*, 372.



**ESTUDIO 2: BONE MINERAL METABOLISM STATUS,
QUALITY OF LIFE, AND MUSCLE STRENGTH IN OLDER
PEOPLE**

Article

Bone Mineral Metabolism Status, Quality of Life, and Muscle Strength in Older People

Zoraida Verde ^{1,*} , Andrea Giaquinta ², Carmelo Moreno Sainz ³, Marta Díaz Ondina ³ and Ana Fernández Araque ² 

¹ Department of Biochemistry, Molecular Biology and Physiology, Universidad de Valladolid, Campus Duques de Soria, 42002 Soria, Spain

² Department of Nursery, Universidad de Valladolid, Campus Duques de Soria, 42002 Soria, Spain; agaranda1993@hotmail.com (A.G.); afa@enf.uva.es (A.F.A.)

³ Department of Clinic Biochemistry, Hospital Santa Bárbara, 42002 Soria, Spain; cmorenos@saludcastillayleon.es (C.M.S.); m.ondina@hotmail.com (M.D.O.)

* Correspondence: zoraida.verde@uva.es; Tel.: +34-975-129-182

Received: 31 October 2019; Accepted: 8 November 2019; Published: 12 November 2019



Abstract: As the relationship between vitamin D and various diseases or health conditions has become known, interest in the contribution of vitamin D to overall health-related quality of life (QoL) has increased. We examined the relationship between vitamin D status and QoL in 273 participants aged 65 years and older. Serum levels of total calcium, phosphorus, intact parathyroid hormone, albumin, and 25-hydroxyvitaminD3 were analyzed. We also recruited data for QoL, physical activity, nutritional impairment, and muscular strength. Ninety percent of the subjects were classified as vitamin D deficient or insufficient. Participants with higher serum 25(OH)D3, calcium, phosphorous, and Alb levels were significantly less likely to self-report depression or anxiety after adjustment ($p = 0.009$, $p = 0.005$, $p = 0.003$, and $p = 0.005$, respectively). Additionally, we found an association between lower levels of albumin and self-reported problems with mobility or usual activities ($p = 0.01$). We also found associations between better muscle strength and higher levels of vitamin D, calcium, phosphorous, and albumin ($p = 0.006$, $p = 0.003$, $p = 0.004$ and $p = 0.002$, respectively). Overall, our data provide evidence that serum vitamin D and Alb levels are negatively related to self-reported anxiety or depression, usual activities, mobility, and three dimensions of QoL in older adults. Furthermore, vitamin D levels are positively related to hand grip strength in adults over 65 years old.

Keywords: elderly; 25 hydroxy vitamin D; albumin; calcium; phosphorus; intact parathyroid hormone; EuroQoL-5 dimensions; physical activity; Mini Nutritional Assessment

1. Introduction

Vitamin D deficiency is a major public health problem worldwide, in all age groups, with particular emphasis in at risk groups. Vitamin D is involved in the absorption and distribution of calcium (Ca^{2+}), and correlations between vitamin D and bone health and Ca^{2+} homeostasis have been proven by numerous studies [1–3]. In addition, more extraskeletal effects of vitamin D have been revealed, and the diverse functions of vitamin D have also been supported by the discovery that vitamin D receptors (VDRs) and vitamin D activating enzymes (hydroxylases) are present in the tissues and cells not involved in mineral and bone metabolism. Because VDRs have been located in multiple tissues, vitamin D deficiency has been associated with an increased risk of chronic diseases such as cardiovascular disease, diabetes, and dementia [4–7].

The essential role of Vitamin D for older adults is well known. Ca^{2+} homeostasis is altered in the majority of older adults, especially with chronic kidney disease (CKD), and is manifested

predominantly as hypocalcemia, hyperphosphatemia, vitamin D deficiency, fibroblast growth factor-23 (FGF23) elevation (coupled with Klotho deficiency), and secondary hyperparathyroidism. These defects are deleterious to bone and soft-tissue health and lead to the development of metabolic bone disorders, which are associated with aging and morbid clinical outcomes, including fracture, cardiovascular events, and mortality [5,8–10]. Hence, recent studies have suggested a relationship between vitamin D and measurements of health conditions. In the last decade, improvements in health systems have resulted in populations living longer [11], however, aging is a complicated process that may result in the loss of functional health, muscle weakness, and disability due to variations in skeletal muscle quantity and quality [12]. Muscle strength is a useful index of declining mobility and disability which are included in the definition of frailty status and are associated with quality of life (QoL) in several populations [13].

In this context, vitamin D has an important role for older adults who are at high risk of deficiency, and therefore adequate intakes of vitamin D should be ensured as a matter of public health. This study aimed, first, to examine the values of vitamin D in a representative sample of the elderly Spanish population (over 65 years) and, secondly, to examine the relationship between serum bone mineral biomarkers and QoL or physical function status.

2. Methods

2.1. Study Design

This study was part of a cross-sectional study carried out from January 2018 to May 2018 and from January 2019 to May 2019 in a representative cohort of individuals aged 65 and older in the north of Spain (Soria). The study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and approved by the Area de Salud de Burgos y Soria Ethics Committee (Ref. CEIC 1446). Written informed consent was obtained from all subjects and signed prior to testing. The inclusion criteria were adults over 65 years old, not institutionalized, and free of renal illness, dementia, mobility impairments, or chronic disorders that could affect bone mineral metabolism. The Mini-Mental State Examination (MMSE) was used to screen possible cognitive issues and mobility was evaluated based on their ability to walk, without any aid, more than one minute. For the estimating sample size, we considered type one (α) and type two errors (β) of 0.05 and 0.20 (power = 80%), $d = 5$. We calculated a sample size of 235 participants, based on previous data of vitamin D deficiency prevalence (plasma 25-hydroxyvitamin D3 (25-OH-D3) < 20 ng/mL) in older adults.

2.2. Procedures

Two hundred and seventy-five older adults (over 65 years old) were recruited for the study. Selected participants who were being treated at different primary care centers were interviewed by a research nurse and the following data were collected: demographics, anthropometrics, cigarette smoking, drugs prescribed, falls and hospital admissions during the last year, and clinical group risk (CGR) category. The CRGs category is a claims-based classification system for risk adjustment that assigns each individual to a single mutually exclusive risk group based on historical clinical and demographic characteristics to predict future use of healthcare resources.

2.2.1. Questionnaires

The quality of life measures included the EuroQoL-5 dimensions (EQ-5D) which is a standardized measure of health-related quality of life (QoL) that can be used in a wide range of health conditions and treatments. This descriptive system is comprised of the following five dimensions: mobility, self-care, usual activities, pain or discomfort, and anxiety or depression. The EQ-5D-visual analogue scale (EQ-VAS) records an individual's self-rated health on a vertical visual analogue scale. This was used as a quantitative measure of health outcome that reflected the subjects' own judgement. The EQ-VAS

records the respondent's self-rated health on a 20 cm vertical, visual analogue scale with endpoints labelled "the best health you can imagine" and "the worst health you can imagine" [14].

The physical activity questionnaire used was the Physical Activity Scale for the Elderly (PASE), which is a brief (5 min) and easily scored survey designed specifically to assess physical activity in epidemiological studies of adults aged 65 years and older. The PASE score combines information on leisure, household, and occupational activity, as well as assesses the types of activities typically chosen by older adults (walking, recreational activities, exercise, housework, yard work, and caring for others). It uses frequency, duration, and intensity level of activity over the previous week to assign a score, ranging from 0 to 793, with higher scores indicating greater physical activity [15].

To assess nutritional status, the Mini Nutritional Assessment (MNA) is able to classify older adults as well nourished, at risk for malnutrition, or malnourished. The MNA consists of 18 self-reported questions derived from the following four parameters of assessment: anthropometric assessment, general assessment, dietary assessment, and self-assessment. We performed the full MNA for all subjects [16].

2.2.2. Physical Performance Measures

Muscular strength was assessed using the hand grip strength test. After adjustment for hand size, three measures were performed with the dominant hand and were averaged for the analysis [17]. Analyses of grip strength were undertaken by age and gender. The European Working Group on Sarcopenia in Older Persons defined weakness based on a grip strength less than 30 kg in men and less than 20 kg in women [18]. For the identification of participants with clinically meaningful weakness, handgrip strength was classified in two categories as follows: weak-intermediate and normal, according to cut-off values published by Alley et al., 2014 [19].

2.2.3. Biochemical Blood Analysis

Blood samples were obtained by venipuncture, in the morning, by a trained nurse. Blood samples were sent to the Hospital Santa Bárbara Biochemistry Service. Bone mineral metabolism biomarkers (serum total Ca^{2+} , phosphorus, intact parathyroid hormone (iPTH), albumin (Alb), creatinine, and 25-OH-D3 levels) were analyzed. Serum total Ca^{2+} , Alb, and creatinine levels were analyzed by molecular absorption spectrometry on a Cobas 8000 c702 analyzer by Roche (Basel, Switzerland). The iPTH, phosphorus, and 25-OH-D3 levels were determined using electrochemiluminescent immunoassay (ECLIA) using Cobas e411 and Cobas 8000 e602 analyzers by Roche (Basel, Switzerland) respectively.

2.3. Statistical Analyses

Demographic and clinical data were described as mean and standard deviation (SD) for continuous variables and frequencies (percentages) for categorical data. Independent sample *t*-tests were used for continuous variables and Chi-square tests for categorical variables. The correlation between variables was measured by calculating the linear coefficient of correlation (Pearson's *r*) and the regression by designing multiple linear regression models. Associations between physical performance measures (independent variables) with dependent variables were analyzed with binary logistic regression.

All statistical analyses were corrected for multiple comparisons using the Bonferroni method, in which the threshold *p*-value is obtained by dividing 0.05 by the number of tests. Data were analyzed using the PASW/SPSS Statistics 24.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) program.

3. Results

Of the 275 adults assessed for eligibility, two adults presented with creatinine greater than 1.9 mg/dL, Ca^{2+} greater than 10.9 mg/dL, or phosphorus less than 2.5 mg/dL, and therefore were excluded. Of the subjects recruited, 47.1% were male. The mean age was 75.74 ± 7.16 years (with a range of 65–94 years). Thirty-three per cent of the participants were in the normal range for body mass index (BMI), 42.5% were in the overweight range, and 24.5% were obese. On the basis of the CGR

classification, 68.3% of the participants presented a good health status or no chronic diseases or any pluripathology, 73.4% were non-smokers, 21.0% were ex-smokers, and 5.6% were smokers. The mean for drugs consumed was 3.99 ± 2.93 and 37.4% presented polypharmacy, i.e., 37.4% taking more than five medications. In addition, we observed that 14.7% of the subjects had vitamin D supplementation. The EQ-5D and EQ-VAS means were 0.81 ± 0.16 and 71.45 ± 16.07 , respectively.

The mean serum 25(OH) D3 level was 18.48 ± 8.87 ng/mL (with a range of 3.00–68.46 ng/mL). According to the Institute of Medicine (IOM) cut-off points, 64.8% of the subjects enrolled were classified as vitamin D deficient (≤ 20 ng/mL), 25.1% as insufficient (range 21–29 ng/mL), and 10.1% as adequate (≥ 30 ng/mL).

Table 1 shows the baseline and clinical characteristics of the participants divided by gender. We observed significant differences between gender and falls, dimension 5 of EQ-5D (problems with depression or anxiety), EQ-VAS, and hand grip measure, ($p < 0.001$, $p = 0.009$, $p = 0.002$, and $p < 0.001$, respectively). In addition, females presented significantly higher levels of Ca^{2+} and phosphorus in plasma as compared with males.

Table 1. Characteristics of the study population.

Characteristics	Men <i>n</i> = 129	Women <i>n</i> = 144	<i>p</i> -Value
Age, mean (SD)	76.14 (7.32)	75.40 (7.04)	0.394
BMI (SD)	27.62 (3.77)	27.80 (4.23)	0.728
Total drugs used, mean (SD)	3.88 (2.83)	4.11 (3.01)	0.522
Falls (SD)	0.07 (0.26)	0.26 (0.52)	<0.001
Hospital admissions (SD)	0.10 (0.29)	0.09 (0.28)	0.770
CRG (% pluripathologic or chronic diseases)	34.10	29.90	0.268
EQ-5D (SD)	0.83 (0.16)	0.79 (0.16)	0.058
EQ-5D, problems with mobility (%)	26.6	31.3	0.237
EQ-5D, problems with self-care (%)	3.1	9.7	0.024
EQ-5D, problems with usual activities (%)	7.8	14.6	0.058
EQ-5D, problems with pain and discomfort (%)	39.8	51.4	0.037
EQ-5D, problems with depression or anxiety (%)	25.0	39.6	0.009
EQ-5D, any problem (%)	61.7	70.8	0.072
EQ-VAS, mean (SD)	74.64 (14.03)	68.63 (17.30)	0.002
VAS, mean (SD)	2.51 (2.53)	2.97 (2.51)	0.131
PASE (SD)	329.68 (199.82)	331.13 (196.59)	0.646
Hand grip, mean (SD)	45.21 (26.23)	30.47 (16.22)	<0.001
MNA, mean (SD)	27.06 (2.60)	26.74 (2.97)	0.350
Vitamin D, mean (SD)	19.83 (7.43)	20.19 (3.00)	0.796
PTH (SD)	64.32 (27.47)	67.51 (29.77)	0.369
Ca^{2+} (SD)	9.40 (0.30)	9.52 (0.37)	0.007
Phosphorus (SD)	3.06 (0.43)	3.42 (0.49)	<0.001
Creatinine (SD)	1.04 (0.23)	0.82 (0.19)	<0.001
Albumin (SD)	4.45 (0.25)	4.39 (0.25)	0.044

Note: Values are percentages for categorical data or mean and standard deviation for continuous data. Statistically significant variables are in bold. Abbreviations: SD, standard deviation; BMI, body mass index; CRG, clinical risk groups; EQ-5D, EuroQoL-5 dimensions; EQ-VAS, EQ-5D-visual analogue scale; VAS, visual analogue scale; PASE, Physical Activity Scale for the Elderly; MNA, Mini Nutritional Assessment; PTH, parathyroid hormone; Ca^{2+} , calcium.

Table 2 presents the results of the Pearson's correlation between crude variables. As expected, we observed a negative correlation between age and hand grip test, EQ-5D, creatinine, albumin or PTH ($p < 0.001$, $p = 0.009$, $p < 0.001$, and $p < 0.001$, respectively). In addition, we observed a marginal negative correlation between age and EQ-VAS, MNA, and vitamin D ($p = 0.023$, $p = 0.023$, and $p = 0.019$, respectively).

For the number of drugs consumed, we observed a negative correlation with PASE, EQ-5D, and EQ-VAS ($p = 0.003$, $p < 0.001$, and $p < 0.001$, respectively). In addition, we found a positive correlation between physical activity levels and EQ-VAS ($p < 0.001$) and a negative correlation with the nutritional status (MNA) ($p < 0.001$). We did not find any correlations between PASE and biochemical parameters.

It is important to highlight that there was a significant correlation between EQ-5D and EQ-VAS, there was agreement between subjects' description of personal well-being, represented by the extent of health problems in five dimensions and what the subjects thought about the health state that they had self-reported (Figure 1).

As expected, we observed a negative correlation between MNA and hand grip test ($p < 0.001$) (Table 2). In the case of QoL and biomarkers, we only observed a marginal negative correlation between EQ-VAS and phosphorus levels ($p = 0.008$) (Table 2). For muscle strength and biomarkers, we observed a negative correlation between hand grip values and phosphorus and a positive correlation with Alb levels ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively) (Table 2).

Associations between EQ-5D, Hand Grip, and MNA and Mineral Metabolism Biomarkers

Table 3 shows the adjusted associations between biomarker levels and having problems in each of the five EQ-5D dimensions, hand grip strength, and nutritional status. For the EQ-5D, we observed significant associations between levels of Ca^{2+} , phosphorous, and Alb and self-report of any problem, as well as a marginal association between lower levels of 25(OH) D3 and self-report of any problem.

On the one hand, attending each dimension of EQ-5D, we found statistically significant associations between lower levels of 25(OH) D3, Ca^{2+} , phosphorous, and Alb and self-reported anxiety or depression. In addition, we found a marginal significant association between lower levels of vitamin D or Alb and self-reported problems with mobility or usual activities. We also found associations between better muscle strength and higher levels of 25(OH) D3, Ca^{2+} , phosphorous, and Alb. On the other hand, we did not find any associations between EQ-VAS or MNA and the biomarkers analyzed.

Table 2. Pearson correlation coefficients of analyzed variables.

Variables	Age	BMI	Number of Drugs	Number of Falls	Number of Hospitalizations	PASE	Hand Grip	EQ-5D	EQ-VAS	MNA	Vitamin D	Ca ²⁺	phosphorus	Alb	iPTH
Age	1	−0.047	−0.006	0.016	0.016	0.003	−0.255	−0.159	−0.137	−0.138	−0.143	−0.025	−0.092	−0.301	0.249
	—	0.444	0.920	0.792	0.792	0.967	<0.001	0.009	0.023	0.023	0.019	0.678	0.132	<0.001	<0.001
BMI		1	0.096	0.010	−0.041	−0.115	0.082	−0.108	−0.062	0.060	0.059	0.026	−0.026	0.063	−0.012
		—	0.115	0.871	0.507	0.050	0.178	0.076	0.310	0.327	0.338	0.672	0.677	0.302	0.845
Number of Drugs			1	0.020	0.032	−0.182	−0.116	−0.327	−0.356	−0.019	0.070	0.058	0.102	−0.027	0.020
			—	0.747	0.606	0.003	0.056	<0.001	<0.001	0.753	0.253	0.347	0.094	0.661	0.748
Number of Falls				1	0.157	−0.075	−0.081	−0.039	−0.109	−0.005	0.057	0.056	0.129	−0.049	0.051
				—	0.011	0.221	0.189	0.529	0.075	0.929	0.356	0.363	0.036	0.431	0.418
Number of Hospitalizations					1	0.054	0.072	−0.027	−0.027	−0.004	0.079	0.021	0.107	−0.005	−0.096
					—	0.378	0.242	0.666	0.657	0.945	0.205	0.733	0.086	0.936	0.123
PASE						1	−0.107	0.397	0.221	−0.225	−0.017	−0.044	−0.024	0.062	0.006
						—	0.078	<0.001	<0.001	<0.001	0.777	0.470	0.697	0.310	0.925
Hand Grip							1	0.107	0.119	0.371	0.001	−0.014	−0.217	0.212	0.138
							—	0.078	0.050	<0.001	1	0.817	<0.001	<0.001	0.024
EQ-5D								1	0.309	0.026	0.002	−0.072	−0.045	0.018	−0.007
								—	<0.001	0.672	0.975	0.237	0.467	0.769	0.910
EQ-VAS									1	0.096	0.006	0.009	−0.160	0.134	−0.046
									—	0.115	0.927	0.887	0.008	0.028	0.459
MNA										1	0.038	−0.108	−0.080	0.058	0.035
										—	0.537	0.077	0.191	0.347	0.567
Vitamin D											1	0.023	0.123	0.056	−0.196
											—	0.704	0.044	0.360	0.001
Ca ²⁺												1	0.052	0.471	−0.035
												—	0.393	<0.001	0.575
phosphorus													1	−0.007	−0.090
													—	0.910	0.144
Alb														1	−0.209
														—	0.001
iPTH															1
															—

Note: Each cell contains two values: (a) Pearson correlation coefficient and (b) *p*-value of testing if the correlation is significant. Statistically significant variables are in bold. Abbreviations: BMI, body mass index; PASE, Physical Activity Scale for the Elderly; EQ-5D, EuroQoL-5 dimensions; EQ-VAS, EQ-5D-visual analogue scale; MNA, Mini Nutritional Assessment; Ca²⁺, calcium; Alb, albumin; iPTH, intact parathyroid hormone.

Table 3. Logistic regression of association between bone mineral metabolism biomarkers and each of the EQ-5D dimension problems, EQ-VAS, hand grip strength, and nutritional status.

Measurements	Vitamin D			Ca ²⁺			phosphorus			Alb			iPTH		
	Adjusted OR	95% CI	p-Value	Adjusted OR	95% CI	p-Value	Adjusted OR	95% CI	p-Value	Adjusted OR	95% CI	p-Value	Adjusted OR	95% CI	p-Value
EQ-5D *															
Mobility	0.964	0.933–0.995	0.024	0.918	0.859–0.981	0.011	0.768	0.627–0.942	0.011	0.835	0.727–0.959	0.010	0.990	0.981–1.000	0.044
Self-care	0.943	0.875–1.016	0.125	0.805	0.739–1.013	0.072	0.647	0.398–1.051	0.078	0.734	0.526–1.025	0.069	0.985	0.964–1.006	0.158
Usual activities	0.924	0.866–0.987	0.019	0.845	0.743–0.962	0.011	0.598	0.401–0.893	0.012	0.698	0.530–0.917	0.010	0.979	0.960–0.997	0.025
Pain and discomfort	0.983	0.958–1.009	0.206	0.946	0.894–1.000	0.050	0.833	0.702–0.989	0.037	0.894	0.796–1.005	0.060	0.991	0.983–0.999	0.034
Depression or anxiety	0.959	0.930–0.990	0.009	0.912	0.856–0.972	0.005	0.739	0.606–0.901	0.003	0.825	0.722–0.943	0.005	0.988	0.979–0.998	0.014
Any problem	0.974	0.948–1.000	0.049	0.926	0.875–0.981	0.009	0.779	0.655–0.927	0.005	0.852	0.756–0.960	0.008	0.990	0.982–0.998	0.014
EQ-VAS	1.036	0.994–1.080	0.095	1.046	0.967–1.132	0.262	1.142	0.897–1.453	0.281	1.112	0.942–1.313	0.211	1.005	0.993–1.016	0.149
Hand grip	1.035	1.010–1.060	0.006	1.087	1.028–1.150	0.003	1.263	1.078–1.480	0.004	1.206	1.070–1.358	0.002	1.004	0.997–1.011	0.309
MNA	1.008	0.966–1.051	0.727	1.010	0.925–1.102	0.829	1.038	0.793–1.360	0.784	1.019	0.842–1.220	0.843	1.002	0.989–1.015	0.755

* Problems in each dimension of EQ-5D. Statistically significant variables are in bold. Abbreviations: EQ-5D, EuroQoL-5 dimensions; EQ-VAS, EQ-5D-visual analogue scale; MNA, Mini Nutritional Assessment; Ca²⁺, calcium; Alb, albumin; iPTH, intact parathyroid hormone.

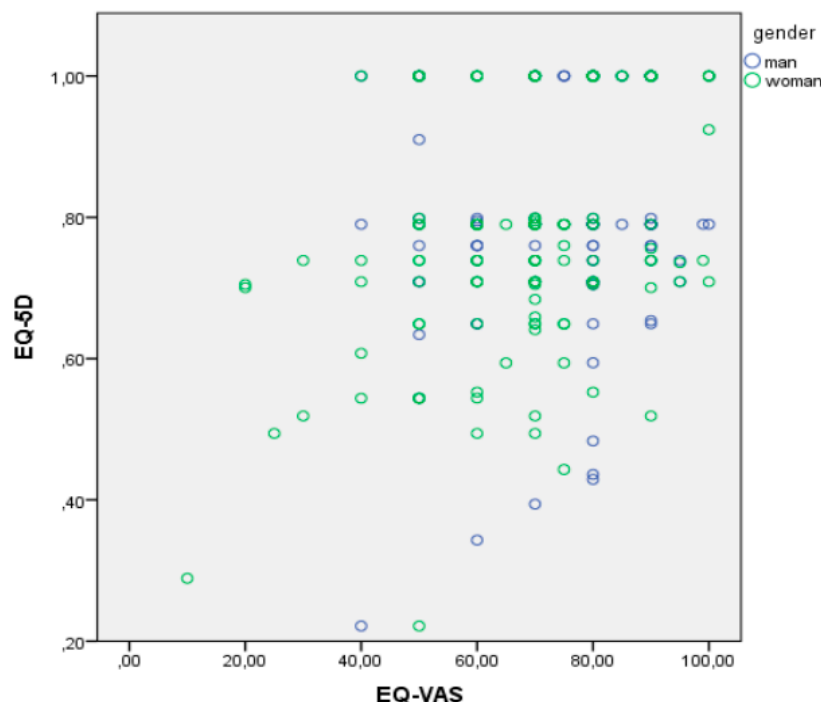


Figure 1. Scatter plot of the correlation between EQ-5D and EQ-VAS divided by gender. Abbreviations: EQ-5D, EuroQoL-5 dimensions; EQ-VAS, EQ-5D-visual analogue scale.

4. Discussion

In this study, we found a high prevalence (89.9%) of deficient or insufficient serum levels of vitamin D (serum 25(OH)D3, <30 ng/mL) in a group of 273 elderly subjects, representative of a healthy age-related Spanish population. Our results are similar to previous studies in Spanish populations [19–22].

This is the first study to analyze associations of a more complete selection of bone mineral metabolism biomarkers in an older population (>65 years) with each of the five dimensions of quality of life (EQ-5D). The older population is defined as adults aged 65 years and over, and therefore it is important to select and focus on a specific vitamin D sensitive population instead of a group that is not well defined. Furthermore, following international guideline recommendations such as the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, for the analysis of vitamin D levels, it is mandatory to measure other bone mineral metabolism biomarkers or creatinine levels in order to verify results and exclude possible pathologies that could have modified vitamin D levels [23].

The EQ-5D is a standardized method used to evaluate health status in a wide range of health conditions and treatments. Dimension 5 reflects the impact of common mental health conditions, such as mild to moderate depression or anxiety, on daily function and it has been found to be sensitive to detect improvements in treated patients with depression [24].

The EQ-5D results were similar to published studies in Spanish populations [25]. Dividing by gender, the percentage of individuals with problems in each dimension of the EQ-5D and the dimension of mobility presented a similar distribution; ≥26.6% of individuals with problems. For self-care, usual activities, and pain dimensions, there was a higher percentage of individuals with problems in the female group. The dimension of anxiety or depression was the one that showed the highest differences according to gender. We also observed a relationship between EQ-5D and age. Gender and age are

established determinants of vitamin D status and quality of life. Therefore, it is important to include the corrections in any analysis [25–27].

On the basis of the EQ-5D results, we observed that bone mineral metabolism biomarkers were associated with three of five dimensions of EQ-5D, as well as with self-reported QoL. The absence of a statistically significant association with self-care or a marginal association with usual activities could be due to the low prevalence of reported problems with these items in the studied population. Confounding by indication is a frequently encountered bias in observational epidemiologic studies, which can lead to an underestimation of problems with pain and discomfort and explains why a marginal association for this dimension was observed [28].

Our study revealed significant associations of lower 25(OH) D3, Ca^{2+} , phosphorus, and Alb levels and self-reported problems with depression or anxiety. Nutrition and dietary habits have been related to the occurrence of depression or anxiety [29–31]. Several authors have found that vitamin D deficiency was highly prevalent among depressed or anxious patients, and supplementation had a significant influence on mental health improvements, particularly for depression [25,26].

From a biological point of view, numerous recent studies have identified VDRs in nearly all tissues in the body, including both neuronal and glial cells in the central nervous system [32]. In addition, the enzymes necessary for the hydroxylation of 25(OH)D3 to the active form are present in the hypothalamus, cerebellum, and substantia nigra [33]. Vitamin D modulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, regulating adrenalin, noradrenalin, and dopamine production through VDRs in the adrenal cortex and protects against the depletion of dopamine and serotonin centrally [34,35]. Therefore, biological plausibility for the action of vitamin D in depression has been established.

Epidemiological surveys show that approximately 8% and 3% of adults over 65 years of age still meet formal diagnostic criteria for depression or anxiety disorders, respectively [31–33]. This is significant given that the number of adults over 65 years is projected to increase in the coming decades and given these conditions compound the effects of physical comorbidities [36–39]. In addition, it should be noted that Simon Spedding et al. demonstrated, in a meta-analysis study, that the effect size for vitamin D in depression is comparable with the effect of antidepressant medication, an accepted treatment for depression [40].

Regarding the EQ-5D dimensions, in our study, we also observed an association between self-reported problems with mobility or usual activities and lower levels of serum Alb. Recently, Uemura et al. reported that sarcopenia and low serum Alb level independently and synergistically increase the risk of incident disability [41]. In addition, previous studies have suggested that a low serum Alb level is related to reduced muscle mass and muscle strength in older adults [37,38]. Therefore, muscle mass or function (strength and performance) may decline as a result of degradation of protein synthesis caused by malnutrition, related to albumin levels [41]. Despite this relationship, we did not find any association between nutritional status and Alb levels. This is probably because most of the subjects of our study (89.0%) had an adequate nutritional status ($\text{MNA} > 24$), only 11.1% were at risk of malnutrition (MNA between 17 and 23.5), and no one suffered from protein-calorie malnutrition.

Hand grip strength has been used in studies as an indicator of general muscle strength and frailty [42–44]. The identification of factors associated with the reduction in muscle strength and physical frailty among elderly adults provides important resources to plan health care for this population, which is highly heterogeneous in terms of prevalence of physical frailty conditions.

In our study lower levels of vitamin D, Ca^{2+} , phosphorus, and Alb were significantly associated with the decline of muscle strength, which was measured using hand grip strength.

Vitamin D is a fat-soluble vitamin which is crucial for muscle and bone function, among many other physiological roles. Low serum vitamin D is linked to reduced physical functioning and frailty development, as well as falls and mortality. It is well known that a deficiency of vitamin D has resulted in muscle weakness and a significant reduction in muscle force has been noted when vitamin D deficiency was accompanied by reduced levels of Ca^{2+} [45]. Vitamin D stimulates the absorption

of Ca^{2+} from the intestine and maintains the serum Ca^{2+} levels that are required for normal bone mineralization and for the maintenance of muscle function [46].

Previous studies have revealed controversial results regarding the relationship between vitamin D and hand grip strength [4,47,48]. Our results could contribute to clarify the association between vitamin D and hand grip strength, providing more complete information about bone metabolism biomarkers in an older population which was not considered in other studies [4,42–44]. In addition, our results were adjusted for a set of covariables, such as age and gender.

Overall, vitamin D is the principal factor that maintains Ca^{2+} homeostasis. Increasing evidence indicates that the reason for a disturbed Ca^{2+} balance with age is inadequate vitamin D levels in the elderly. Vitamin D stimulates intestinal absorption and kidney reabsorption of Ca^{2+} and phosphorus, mainly through its dominant active metabolite 1, 25-dihydroxyvitamin D3 (1,25(OH) $_2$ D3). In the parathyroid gland, vitamin D suppresses PTH production. Consequently, low circulating vitamin D levels invariably result in elevated serum PTH concentrations and poorer reabsorption of Ca^{2+} and phosphorus in healthy individuals [49,50]. It should be mentioned that, in the general population, vitamin D status has been defined by either a single criterion or a combination of criteria with changes in several of them such as: serum PTH concentration, circulating 25(OH)D3 levels, intestinal Ca^{2+} and phosphorus absorption, muscle strength, and bone mineral density [51,52]. Hence, we think it is mandatory to obtain complete information of bone mineral biomarkers.

On the one hand, this study has several strengths. First, this study evaluates the influence of a complete background of bone mineral serum biomarkers on quality of life and muscle strength in a population of older adults (over 65 years old). Secondly, we have controlled a wide set of important confounders such as demographic variables, nutritional status, lifestyle factors, CGR classification, and season of serum 25(OH) D3 measurement. Thirdly, we have measured MMSE status and creatinine, Ca^{2+} , or phosphorus levels in order to exclude possible pathologies that could have modified vitamin D levels. Fourthly, there are no studies that recover both scores, EQ-5D and EQ-VAS, which complete objective self-reported data with subjective scores, checking a correct phenotype of the participants. On the other hand, this study has several limitations. There were 14.7% of the subjects receiving vitamin D supplementation, we had a controlled environment (season) and other contributing factors but we did not recover (type, dose, adherence and duration of vitamin D supplementation), however, we did not observe any significant differences in levels of vitamin D in both groups. We only selected 273 noninstitutionalized elderly subjects (65–94 years) from the North of Spain, however, we believe this can be partly overcome by the fact that our population is homogeneous, not stratified, and well defined in terms of phenotype assessment. Thus, further cohorts of different ages and experimental studies are needed. Another possible limitation was the use of self-reported information, however, we used validated questionnaires and a research nurse helped participants, keeping it short and easy to complete.

5. Conclusions

Our data provide evidence that serum vitamin D levels are related to older adults self-reported QoL. In addition, on the one hand, vitamin D and Alb levels are negatively related to self-reported problems with anxiety or depression, usual activities or mobility, and three dimensions of QoL in elderly adults. On the other hand, 25(OH)D3 is positively related to hand grip strength in adults over 65 years old. This study suggests that older adults with inadequate levels of vitamin D should be identified early, and therefore future functional decline, problems with QoL, and several adverse health events could be prevented. Vitamin D intake could be a strategy to attenuate age-dependent poor health outcomes. Further studies are required to overcome these strategies and strengthen its benefits for QoL among older adults.

Author Contributions: Z.V., M.D.O., C.M.S., and A.F.A., designed the study; M.D.O., C.M.S., A.F.A., and A.G., performed the research; Z.V., M.D.O., and C.M.S., analyzed the data; Z.V., wrote the paper.

Funding: This research was partly funded by Fundación Científica Caja Rural de Soria.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Abbreviations

Alb	Albumin
BMI	Body mass index
Ca ²⁺	Calcium
CGR	Clinical group risk
CKD	Chronic kidney disease
1,25(OH) ₂ D ₃	1, 25-dihydroxyvitamin D ₃
EQ-5D	EuroQoL-5 dimensions
EQ-VAS	EQ-5D-visual analogue scale
FGF23	Fibroblast growth factor-23
25 (OH)D ₃	25-hydroxyvitamin D ₃
IOM	Institute of Medicine
iPTH	Intact parathyroid hormone
MMSE	Mini Mental State Examination
MNA	Mini Nutritional Assessment
PASE	Physical Activity Scale for the Elderly
QoL	Quality of life
SD	Standard deviation
VDRs	Vitamin D receptors

References

- Holick, M.F. Vitamin D: A D-lightful solution for health. *J. Investig. Med.* **2011**, *59*, 872–880. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Cashman, K.D. Calcium and Vitamin D. *Novartis Found. Symp.* **2007**, *282*, 123–142. [[PubMed](#)]
- Lips, P. Vitamin D physiology. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **2006**, *92*, 4–8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Mendes, J.; Santos, A.; Borges, N.; Afonso, C.; Moreira, P.; Padrão, P.; Negrão, R.; Amaral, T.F. Vitamin D status and functional parameters: A cross-sectional study in an older population. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0201840. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Kaur, J.; Ferguson, S.L.; Freitas, E.; Miller, R.; Bemben, D.; Knehans, A.; Bemben, M. Association of vitamin d status with chronic disease risk factors and cognitive dysfunction in 50–70 year old adults. *Nutrients* **2019**, *11*, 141. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Muscogiuri, G. Vitamin D: Past, present and future perspectives in the prevention of chronic diseases. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2018**, *79*, 1221–1225. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Sondarwa, K.; Buttar, R.S.; Hensley, V.; Melamed, M.L. Vitamin D and Cardiovascular Disease. In *Contemporary Endocrinology*; Humana Press Inc.: Totowa, NJ, USA, 2018; pp. 151–164.
- Tejwani, V.; Qian, Q. Calcium regulation and bone mineral metabolism in elderly patients with chronic kidney disease. *Nutrients* **2013**, *29*, 1913–1936. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Bahlas, S.; Mushtaq Ahmed, M. Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. *Life Sci. J.* **2014**, *11*, 362–369.
- Timpini, A.; Pini, L.; Tantucci, C.; Cossi, S.; Grassi, V. Vitamin D and health status in elderly. *Intern. Emerg. Med.* **2011**, *6*, 11–21. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Vos, T.; Abajobir, A.A.; Abbafati, C.; Abbas, K.M.; Abate, K.H.; Abd-Allah, F.; Abdulle, A.M.; Abebo, T.A.; Abera, S.F.; Aboyans, V.; et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016. *Lancet* **2017**, *16*, 1211–1259. [[CrossRef](#)]
- Seene, T.; Kaasik, P. Role of exercise therapy in prevention of decline in aging muscle function: Glucocorticoid myopathy and unloading. *J. Aging Res.* **2012**, *2012*, 172492. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

13. Chang, Y.W.; Chen, W.L.; Lin, F.G.; Fang, W.H.; Yen, M.Y.; Hsieh, C.C.; Kao, T.W. Frailty and its impact on health-related quality of life: A cross-sectional study on elder community-dwelling preventive health service users. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e38079. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Rabin, R.; Oemar, M.; Oppe, M.; Janssen, B.; Herdman, M. EQ-5D-5L user guide. In *Basic Information How to Use EQ-5D-5L Instrument*; EuroQol Research Foundation: Rotterdam, The Netherlands, 2015; p. 28.
15. Logan, S.L.; Gottlieb, B.H.; Maitl, S.B.; Meegan, D.; Spriet, L.L. The physical activity scale for the elderly (PASE) questionnaire; Does it predict physical health? *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2013**, *10*, 3967–3986. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Secher, M.; Soto, M.E.; Villars, H.; Van Kan, G.A.; Vellas, B. The Mini Nutritional Assessment (MNA) after 20 years of research and clinical practice. *Rev. Clin. Gerontol.* **2008**, *23*, 388–396. [[CrossRef](#)]
17. Liu, C.J.; Marie, D.; Fredrick, A.; Bertram, J.; Utley, K.; Fess, E.E. Predicting hand function in older adults: Evaluations of grip strength, arm curl strength, and manual dexterity. *Aging Clin. Exp. Res.* **2017**, *29*, 753–760. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Massy-Westropp, N.M.; Gill, T.K.; Taylor, A.W.; Bohannon, R.W.; Hill, C.L. Hand Grip Strength: Age and gender stratified normative data in a population-based study. *BMC Res. Notes* **2011**, *4*, 127. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Alley, D.E.; Shardell, M.D.; Peters, K.W.; McLean, R.R.; Dam, T.T.L.; Kenny, A.M.; Frigala, M.S.; Harris, T.B.; Kiel, D.P.; Guralnik, J.M.; et al. Grip strength cutpoints for the identification of clinically relevant weakness. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2014**, *69*, 559–566. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Mata-Granados, J.M.; Luque de Castro, M.D.; Quesada Gomez, J.M. Inappropriate serum levels of retinol, α -tocopherol, 25 hydroxyvitamin D3 and 24,25 dihydroxyvitamin D3 levels in healthy Spanish adults: Simultaneous assessment by HPLC. *Clin. Biochem.* **2008**, *41*, 676–680. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Navarro Valverde, C.; Quesada Gómez, J.M. Deficiencia de vitamina D en España: ¿Realidad o mito? *Rev. Osteoporos. Metab. Miner.* **2014**, *6*, 5–10. [[CrossRef](#)]
22. González-Molero, I.; Morcillo, S.; Valdés, S.; Pérez-Valero, V.; Botas, P.; Delgado, E.; Hernández, D.; Oliveira, G.; Rojo, G.; Gutierrez-Repiso, C.; et al. Vitamin D deficiency in Spain: A population-based cohort study. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2011**, *62*, 1079–1089. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Glendenning, P. Measuring vitamin D. *Aust. Prescr.* **2015**, *38*, 12–15. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Sobocki, P.; Ekman, M.; Ågren, H.; Krakau, I.; Runeson, B.; Mårtensson, B.; Jönsson, B. Health-related quality of life measured with EQ-5D in patients treated for depression in primary care. *Value Health* **2007**, *10*, 153–160. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Hernandez, G.; Garin, O.; Pardo, Y.; Vilagut, G.; Pont, À.; Suárez, M.; Neira, M.; Rajmil, L.; Gorostiza, I.; Ramallo-Fariña, Y.; et al. Validity of the EQ-5D-5L and reference norms for the Spanish population. *Qual. Life Res.* **2018**, *27*, 2337–2348. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Chao, Y.S.; Ekwari, J.P.; Ohinmaa, A.; Griener, G.; Veuglers, P.J. Vitamin D and health-related quality of life in a community sample of older Canadians. *Qual. Life Res.* **2014**, *23*, 2569–2575. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Herdman, M.; Gudex, C.; Lloyd, A.; Janssen, M.; Kind, P.; Parkin, D.; Bonsel, G.; Badia, X. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual. Life Res.* **2011**, *20*, 1727–1736. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Signorello, L.B.; McLaughlin, J.K.; Lipworth, L.; Friis, S.; Sørensen, H.T.; Blot, W.J. Confounding by indication in epidemiologic studies of commonly used analgesics. *Am. J. Ther.* **2002**, *9*, 199–205. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Sánchez-Villegas, A.; Delgado-Rodríguez, M.; Alonso, A.; Schlatter, J.; Lahortiga, F.; Serra-Majem, L.; Martínez-González, M.A. Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: The Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Arch. Gen. Psychiatry* **2009**, *66*, 1090–1098. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Shaffer, J.A.; Edmondson, D.; Wasson, L.T.; Falzon, L.; Homma, K.; Ezeokoli, N.; Li, P.; Davidson, K.W. Vitamin D supplementation for depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychosom. Med.* **2014**, *76*, 190–196. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Kimball, S.M.; Mirhosseini, N.; Rucklidge, J. Database analysis of depression and anxiety in a community sample—Response to a micronutrient intervention. *Nutrients* **2018**, *10*, 152. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Garcion, E.; Wion-Barbot, N.; Montero-Menei, C.N.; Berger, F.; Wion, D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol. Metab.* **2002**, *13*, 100–105. [[CrossRef](#)]

33. Obradovic, D.; Gronemeyer, H.; Lutz, B.; Rein, T. Cross-talk of vitamin D and glucocorticoids in hippocampal cells. *J. Neurochem.* **2006**, *96*, 500–509. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Puchacz, E.; Stumpf, W.E.; Stachowiak, E.K.; Stachowiak, M.K. Vitamin D increases expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells. *Mol. Brain Res.* **1996**, *36*, 193–196. [\[CrossRef\]](#)
35. Cass, W.A.; Smith, M.P.; Peters, L.E. Calcitriol protects against the dopamine- and serotonin-depleting effects of neurotoxic doses of methamphetamine. *Proc. Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2006**, *1074*, 261–271. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Byers, A.L.; Yaffe, K.; Covinsky, K.E.; Friedman, M.B.; Bruce, M.L. High occurrence of mood and anxiety disorders among older adults: The National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatry* **2010**, *67*, 489–496. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Gum, A.M.; King-Kallimanis, B.; Kohn, R. Prevalence of mood, anxiety, and substance-abuse disorders for older Americans in the national comorbidity survey-replication. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **2009**, *17*, 769–781. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
38. Bertone-Johnson, E.R. Vitamin D and the occurrence of depression: Causal association or circumstantial evidence? *Nutr. Rev.* **2009**, *67*, 481–492. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
39. Divo, M.J.; Martinez, C.H.; Mannino, D.M. Ageing and the epidemiology of multimorbidity. *Eur. Respir. J.* **2014**, *44*, 1055–1068. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
40. Spedding, S. Vitamin D and depression: A systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. *Nutrients* **2014**, *6*, 1501–1518. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
41. Uemura, K.; Doi, T.; Lee, S.; Shimada, H. Sarcopenia and Low Serum Albumin Level Synergistically Increase the Risk of Incident Disability in Older Adults. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **2019**, *20*, 90–93. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Baumgartner, R.N.; Koehler, K.M.; Romero, L.; Garry, P.J. Serum albumin is associated with skeletal muscle in elderly men and women. *Am. J. Clin. Nutr.* **1996**, *64*, 552–558. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Schalk, B.W.M.; Deeg, D.J.H.; Penninx, B.W.J.H.; Bouter, L.M.; Visser, M. Serum albumin and muscle strength: A longitudinal study in older men and women. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2005**, *53*, 1331–1338. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Bohannon, R.W.; Peolsson, A.; Massy-Westropp, N.; Desrosiers, J.; Bear-Lehman, J. Reference values for adult grip strength measured with a Jamar dynamometer: A descriptive meta-analysis. *Physiotherapy* **2006**, *92*, 11–15. [\[CrossRef\]](#)
45. Schubert, L.; DeLuca, H.F. Hypophosphatemia is responsible for skeletal muscle weakness of vitamin D deficiency. *Arch. Biochem. Biophys.* **2010**, *500*, 157–161. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
46. Lips, P.; Hosking, D.; Lippuner, K.; Norquist, J.M.; Wehren, L.; Maalouf, G.; Ragi-Eis, S.; Chandler, J. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: An international epidemiological investigation. *J. Intern. Med.* **2006**, *260*, 245–254. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
47. Wang, J.; Wang, X.; Gu, Y.; Liu, M.; Chi, V.T.Q.; Zhang, Q.; Liu, L.; Meng, G.; Yao, Z.; Wu, H.; et al. Vitamin D is related to handgrip strength in adult men aged 50 years and over: A population study from the TCLSIH cohort study. *Clin. Endocrinol.* **2019**, *90*, 753–765. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
48. Kitsu, T.; Kabasawa, K.; Ito, Y.; Kitamura, K.; Watanabe, Y.; Tanaka, J.; Nakamura, K.; Narita, I. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with low grip strength in an older Japanese population. *J. Bone Miner. Metab.* **2019**, *16*. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
49. Wannamethee, G.S.; Welsh, P.W.; Papacosta, O.P.; Lennon, L.; Whincup, P.H.; Sattar, N. Elevated parathyroid hormone, but not vitamin D deficiency, is associated with increased risk of heart failure in older men with and without cardiovascular disease. *Circ. Heart Fail.* **2014**, *7*, 732–739. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
50. Moe, S.M. Disorders Involving Calcium, Phosphorus, and Magnesium. *Prim. Care Clin. Off. Pract.* **2008**, *35*, 215–237. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
51. Bischoff-Ferrari, H.A.; Dietrich, T.; Orav, E.J.; Dawson-Hughes, B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: A population-based study of younger and older adults. *Am. J. Med.* **2004**, *116*, 634–639. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
52. Levine, B.S.; Rodríguez, M.; Felsenfeld, A.J. Serum calcium and bone: Effect of PTH, phosphate, vitamin D and uremia. *Nephrologia* **2014**, *34*, 658–669. [\[PubMed\]](#)



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



**ESTUDIO 3: HAPLOTYPES IN THE GC, CYP2R1 AND
CYP24A1 GENES AND BIOMARKERS OF BONE MINERAL
METABOLISM IN OLDER ADULTS**



Article

Haplotypes in the GC, CYP2R1 and CYP24A1 Genes and Biomarkers of Bone Mineral Metabolism in Older Adults

Ana Fernández-Araque ^{1,2} , Andrea Giaquinta-Aranda ^{1,3}, Carmelo Moreno-Sainz ⁴,
María Cruz Martínez-Martínez ⁴, Verónica Velasco-González ^{2,5,6} , María Sainz-Gil ^{2,6,7} ,
Luis H. Martín-Arias ^{2,6,7} , Silvia Carretero-Molinero ¹, Miguel García-Hidalgo ⁸ and Zoraida Verde ^{2,6,9,*}

- ¹ Department of Nursery, Campus Duques de Soria, University of Valladolid, 42004 Soria, Spain; afa@enf.uva.es (A.F.-A.); agaranda1993@hotmail.com (A.G.-A.); silvia.carretero@uva.es (S.C.-M.)
- ² Grupo de Investigación Reconocido "Pharmacogenetics, Cancer Genetics, Genetic, Polymorphisms and Pharmacoepidemiology", University of Valladolid, 47005 Valladolid, Spain; veronica.velasco.gonzalez@uva.es (V.V.-G.); maria.sainz@uva.es (M.S.-G.); luish.martin@uva.es (L.H.M.-A.)
- ³ Department of Hemodialysis, Hospital Santa Bárbara, 42005 Soria, Spain
- ⁴ Department of Clinic Biochemistry, Hospital Santa Bárbara, 42005 Soria, Spain; cmorenos@saludcastillayleon.es (C.M.-S.); mcmartinezma@saludcastillayleon.es (M.C.M.-M.)
- ⁵ Department of Nursery, University of Valladolid, 47005 Valladolid, Spain
- ⁶ Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León, University of Valladolid, 47005 Valladolid, Spain
- ⁷ Centro de Estudios sobre la Seguridad de los Medicamentos (CESME), University of Valladolid, 47005 Valladolid, Spain
- ⁸ EifAB-iuFOR, Campus Duques de Soria, University of Valladolid, 42004 Soria, Spain; miguel.garcia.hidalgo@uva.es
- ⁹ Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Fisiología, Campus Duques de Soria, University of Valladolid, 42004 Soria, Spain
- * Correspondence: zoraida.verde@uva.es; Tel.: +34-975129182



Citation: Fernández-Araque, A.; Giaquinta-Aranda, A.; Moreno-Sainz, C.; Martínez-Martínez, M.C.; Velasco-González, V.; Sainz-Gil, M.; Martín-Arias, L.H.; Carretero-Molinero, S.; García-Hidalgo, M.; Verde, Z. Haplotypes in the GC, CYP2R1 and CYP24A1 Genes and Biomarkers of Bone Mineral Metabolism in Older Adults. *Nutrients* **2022**, *14*, 259. <https://doi.org/10.3390/nu14020259>

Academic Editor: David Cameron-Smith

Received: 11 November 2021

Accepted: 4 January 2022

Published: 8 January 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Candidate gene studies have analyzed the effect of specific vitamin D pathway genes on vitamin D availability; however, it is not clear whether genetic variants also affect overall bone metabolism. This study evaluated the association between genetic polymorphisms in GC, CYP2R1 and CYP24A1 and serum levels of total 25(OH)D, iPTH and other mineral metabolism biomarkers (albumin, total calcium and phosphorus) in a sample of 273 older Spanish adults. We observed a significant difference between CYP2R1 rs10741657 codominant model and total 25(OH)D levels after adjusting them by gender ($p = 0.024$). In addition, the two SNPs in the GC gene (rs4588 and rs2282679) were identified significantly associated with iPTH and creatinine serum levels. In the case of phosphorus, we observed an association with GC SNPs in dominant model. We found a relationship between haplotype 2 and 25(OH)D levels, haplotype 4 and iPTH serum levels and haplotype 7 and phosphorus levels. In conclusion, genetic variants in CYP2R1 and GC could be predictive of 25(OH)D and iPTH serum levels, respectively, in older Caucasian adults. The current study confirmed the role of iPTH as one of the most sensitive biomarkers of vitamin D activity in vivo.

Keywords: elderly; genetic polymorphisms; 25 hydroxy vitamin D; albumin; calcium; phosphorus; intact parathyroid hormone; GC; CYP2R1; CYP24A1

1. Introduction

Vitamin D deficiency is a global health problem. Interindividual variability is attributable to several factors such as sun exposure, geographical latitude, dietary intake or inherited characters, being approximately 53% of this variability due to them. While vitamin D deficiency is an important public health topic, at least some vitamin D-related gene polymorphisms seem to play an important role in vitamin D status [1,2]. Apart from the functional vitamin D insufficiency caused by several rare mendelian disorders, there are several candidate genes in the specific vitamin D pathway [3–7].

The musculoskeletal consequences of lower vitamin D concentrations affecting to mineral and bone metabolism are well known, such as rickets, fractures and osteomalacia [8]. However, more extra-skeletal effects of vitamin D have been revealed in the last decade, (e.g., increased risk of chronic diseases as cardiovascular disease, diabetes or dementia) [9–11].

Vitamin D is a prohormone whose active metabolite, 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D), in association with parathyroid hormone (PTH) and total calcium, regulating calcium homeostasis and playing an important role in bone growth and remodeling [12]. Vitamin D lower concentration would affect bone metabolism by decreasing total calcium absorption, with a secondary increment in PTH secretion, which may lead to bone resorption rising [13,14]. PTH also stimulates the conversion of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) into the active form (1,25(OH)₂D) and enhance calcium absorption in the intestine.

Vitamin D is mainly produced in the skin by exposure to sunlight. The two most important forms of vitamin D are vitamin D3 (cholecalciferol) and vitamin D2 (ergocalciferol). In contrast to vitamin D3, the human body cannot produce vitamin D2, which is taken up with fortified food or given by supplements. In humans, plasma vitamin D3 and D2 are bound to the vitamin D binding protein and transported to the liver where both are hydroxylated to form 2 [12–15]. It is biologically inert and must undergo two successive hydroxylations in the liver and kidney to become the biologically active 1,25(OH)₂D.

Vitamin D metabolism is highly regulated; variation in expression or activity of key proteins may modify its level or effects. Vitamin D is metabolized first to 25(OH)D by the hepatic 25(OH)D-hydroxylases [16]. The 25(OH)D-hydroxylase enzyme, encoded by the cytochrome P450 family 2 subfamily R member 1 (CYP2R1) gene, has been shown as a key enzyme for the conversion of vitamin D into the form 25(OH)D in the liver and the cytochrome P450 family 27 subfamily B member 1 (CYP27B1) is the key 1-hydroxylase [17]. Finally, cytochrome P450 family 24 subfamily A member 1 (CYP24A1) catabolizes 25(OH)D as well as 1,25(OH)₂D, into biologically inactive form [18]. Variants of CYP2R1 and CYP24A1 genes have been related to levels of vitamin D in several studies [3,19–22].

Serum 25(OH)D level is considered one of the most accurate indicators of vitamin D status (cutaneous synthesis and nutritional intake). It is the major form of circulating inactive vitamin D (with levels approximately 1000-fold greater than the circulating 1,25(OH)₂D) and is commonly agreed that 25(OH)D is the metabolite to determine the overall vitamin D status as it is the major storage form of vitamin D in the human body. Most of the 25(OH)D, measurable in serum, is 25(OH)D3 whereas 25(OH)D2 reaches measurable levels only in patients taking vitamin D2 supplements and it is considered to be less effective [15].

The optimal circulating 25(OH)D level has been a matter of great debate over the last years as the Institute of Medicine Recommendations (IOM) [23]. Categorized people as “appropriate” is complicated by disparities in 25(OH)D levels in several populations (age, race or sex) [24,25].

Approximately 90% of 25(OH)D is bound to vitamin D-binding protein (DBP), and the remainder to albumin, less than 1% of 25(OH)D is free in plasma as lipophilic hormone [26]. Genetic variation in the DBP gene, GC, is associated with 25(OH)D levels [3,4]. Several genetic variants in GC gene are known to modulate DBP levels and have affinity for 25(OH)D [27]. However, there are very few studies about the effect of variants in GC in PTH level as one of the most sensitive biomarkers of vitamin D activity in vivo [28,29].

To date, most of published studies have focused on the association between vitamin D levels and genetic variants in specific unhealthy populations (osteoporosis, some cancers, autoimmune disease or risk of hypertension [15,30]. Moreover, it is not clear how other markers of bone metabolism as PTH in addition to 25(OH)D, as well as other biochemical markers, are influenced by genetic polymorphism in vitamin D pathway related genes [31,32].

Given the established risk of vitamin D deficiency for bone health and potential risks for major non-skeletal diseases, it is important to understand the role genetic factors play in modulating vitamin D levels. In previous candidate gene and genome-wide association studies, common single nucleotide polymorphisms (SNPs) in vitamin D pathway genes have been associated with circulating [25(OH)D] [24–27].

The aim of the present study was to examine the association between polymorphisms and haplotypes of *GC*, *CYP2R1* or *CYP24A1* and levels of total 25(OH)D and PTH as well as other mineral metabolism biomarkers (albumin, creatinine, total calcium and phosphorus) in Spanish population over 65 years old.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

This study was a cross-sectional cohort study conducted from January 2018 to May 2018 and from January 2019 to May 2019. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Area de Salud de Burgos y Soria (Ref. CEIC 1446) and conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki. A sample of Caucasian individuals aged 65 and older in the north of Spain (Soria) was screened for participation. Inclusion criteria were: aged more than 65 years old, not institutionalized, without diagnosis of renal illness, dementia, mobility impairments or chronic disorders that could affect bone mineral metabolism (as osteoporosis). Mini Mental Status Exam (MMSE) was used to screen for possible cognitive issues and mobility was evaluated assessing their ability to walk without any aid for more than one minute. Written informed consent was signed prior to testing.

2.2. Procedures

Two hundred and eighty-four elderly people (older than 65 years old) were recruited for the study.

Selected participants who have visited several primary healthcare centers for routine medical check-up were interviewed by a research nurse collecting the following data: demographics, anthropometrics, smoking status, drugs prescribed, sun exposure, dietary supplement use and Clinical Group Risk (CGR) category. Sun exposure was considered ≥ 2 h/day. Participants were considered vitamin D supplemented with a daily intake of 600 IU/day. The Barthel Index (BI), which is a recognized and simple scoring instrument, was used to evaluate basic activities of daily life (ADL) functions, the level of physical performance, and the intensity of needed care [33]. The BI is the most comprehensive tool to assess the physical condition and ADL impairment in elderly people. ADL assessment is a good proxy for a patient's general health condition, comorbidity and risk of mortality [34].

2.2.1. Biochemical Blood Analysis

Blood samples were obtained by venipuncture in the morning by a trained nurse. Blood samples were sent to the Hospital Santa Bárbara Biochemistry Service. Bone mineral metabolism biomarkers (serum total calcium, phosphorus, intact parathyroid hormone (iPTH), albumin, creatinine and 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) levels) were analyzed as previously published [35].

To classify the vitamin D levels (sufficient, deficient, insufficient), we followed the IOM cut-off points recommendations 2011 where vitamin D deficiency is defined as serum 25(OH)D levels below 12 ng/mL, vitamin D inadequacy is defined as 25(OH)D levels between 12 and 20 ng/mL and sufficiency is defined as serum 25(OH)D levels more than 20 ng/mL [10].

2.2.2. Genotyping

Genomic DNA was isolated from EDTA blood tubes using a specific kit QIA Symphony DSP DNA Midi kit (Qiagen, Hilden, Germany) following the manufacturer's recommendations. The extracted DNA was used to amplify sequences containing polymorphisms related to vitamin D. The following SNPs were selected because of the evidence of significant associations in previous large sample size studies in European-ancestry population. These SNPs included: *rs4588*, *rs2282679*, in *GC* gene, *rs10741657* in *CYP2R1* gene and *rs6013897* in *CYP24A1* gene. Selected SNPs were determined by real time polymerase chain reaction (RT-PCR) with TaqMan Probes (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA).

2.3. Statistical Analyses

Characteristics of the participants were described as mean and standard deviation (SD) for continuous variables and frequencies (percentages) for categorical data. Student's *t*-test or analysis of variance was used for continuous variables, and the Chi-square test was used for categorical variables. Associations between continuous variables of interest were tested with the Pearson Correlation. All statistical assessments were two-sided and considered to be significant when *p*-value was <0.05 .

Data were analyzed using PASW/SPSS Statistics 24.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) program.

On the other hand, genetic data analysis was performed using the packages *snpassoc* and *haplo.stats* in R [36–38]. SNPs in Hardy–Weinberg Equilibrium according Wigginton and cols. were included in the association tests for different genetic models [39]. Association tests were computed for each genotype obtaining *p*-value with comparison with the null model and the Akaike Information Criterion (AIC).

Haplotypes were estimated by Expectation–Maximization algorithm and tested for association studies performing an iterative generalized lineal model regression to calculate regression coefficients and probabilities. The differences between groups at CI-95% were considered when $p < 0.05$, corrected in case of multiple comparison.

3. Results

In total, 284 subjects were screened for participation in the study, two of them were excluded due to creatinine levels greater than 1.9 mg/dL, total calcium > 10.9 mg/dL or phosphorus < 2.5 mg/dL. In addition, nine subjects were not included due to lost and missing data.

3.1. Study Subjects' Characteristics

The mean age was 76.13 ± 7.09 years (range: 65–94 years) and 46.8% of patients recruited were men. Among the study subjects, 25.4% were in the normal range for body mass index (BMI), 49.5% were in the overweight range and 25.1% were obese. Approximately, 95% of the participants were non-smokers, 64% of the study population was exposed to the sun more than 2 h per day and 15% consumed dietary vitamin D supplement. In the case of BI, the mean was near 90 percent, which can be considered independent for ADL.

Attending the mineral metabolism biomarkers, the mean serum 25(OH)D level was 18.40 ± 8.89 ng/mL (range 3.00–68.46 ng/mL) and the mean serum iPTH concentration 66.08 ± 28.67 ng/L (range 19.84–185.80 ng/L). According to IOM cut-off points, 24.0% of the subjects enrolled were classified as vitamin D deficient, 40.6% insufficient and 35.4% adequate.

Women and men differed significantly in serum levels of total calcium, phosphorus or creatinine, ($p = 0.005$, $p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively) (see Table 1).

Table 1. Description of the study cohort.

Characteristics	Overall N = 273	Men n = 129	Women n = 144	p-Value
Age (years)	76.13 (7.09)	76.63 (7.30)	75.65 (6.93)	0.254
BMI (kg/m ²)	27.61 (3.93)	27.48 (3.68)	27.70 (4.15)	0.639
Current smokers (%)	5.10	5.40	5.30	0.526
Vitamin D supplement (%)	14.80	12.90	16.10	0.276
Sun exposure (%)	64.40	66.90	61.60	0.217
Barthel Index (points)	84.23 (13.68)	84.35 (13.27)	84.01 (14.12)	0.835
MNA (points)	13.89 (1.82)	13.88 (1.80)	13.86 (1.84)	0.930
25(OH)D (ng/mL)	18.40 (8.89)	18.15 (8.31)	18.62 (9.36)	0.665
iPTH (ng/L)	66.84 (31.96)	64.44 (27.38)	67.51 (29.77)	0.385
Total calcium (mg/dL)	9.47 (0.36)	9.40 (0.30)	9.52 (0.37)	0.005
Phosphorus (mg/dL)	3.25 (0.50)	3.05 (0.43)	3.42 (0.49)	<0.001
Creatinine (mg/dL)	0.93 (0.25)	1.04 (0.23)	0.82 (0.19)	<0.001
Albumin (g/dL)	4.42 (0.25)	4.45 (0.25)	4.39 (0.25)	0.05

Note: Values are percentages for categorical data or mean and standard deviation for continuous data. BMI, body mass index; MNA, Mini Nutritional Assessment; 25(OH)D, 25-hydroxvitamin D; iPTH, intact parathyroid hormone.

Table 2 presents the results of Pearson's correlation between crude variables. As it was expected, a strong correlation was present between age and BI mean, creatinine, albumin or iPTH ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). In addition, we observed a marginal negative correlation between age and 25(OH)D or phosphorus ($p = 0.062$ and $p = 0.099$, respectively). Similar negative correlations were also observed between iPTH and total 25(OH)D or albumin ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively) and a positive correlation between iPTH and creatinine ($p < 0.001$).

Table 2. Pearson correlation coefficients of analyzed variables.

	Age	BMI	Barthel INDEX	MNA	Creatinine	25(OH)D	Total Calcium	Phosphorus	Albumin	iPTH
age	1	−0.085	−0.263	−0.057	0.268	−0.114	−0.001	−0.101	−0.274	0.240
	-	0.156	<0.001	0.345	<0.001	0.062	0.989	0.099	<0.001	<0.001
BMI		1	0.064	0.068	0.043	0.058	0.016	−0.021	0.086	−0.010
		-	0.288	0.255	0.482	0.341	0.799	0.735	0.159	0.868
Barthel Index			1	0.020	−0.096	−0.062	0.096	−0.085	0.094	−0.064
			-	0.744	0.114	0.312	0.118	0.166	0.196	0.298
MNA				1	−0.001	0.054	−0.081	−0.126	0.037	−0.039
				-	0.989	0.380	0.187	0.039	0.548	0.531
creatinine					1	−0.026	−0.031	−0.185	−0.054	0.222
					-	0.667	0.616	0.002	0.375	<0.001
25(OH)D						1	0.037	0.133	0.065	−0.203
						-	0.548	0.029	0.298	0.001
total calcium							1	0.052	0.471	−0.035
							-	0.393	<0.001	0.575
phosphorus								1	−0.007	−0.090
								-	0.910	0.144
albumin									1	−0.209
									-	0.001
iPTH										1
										-

Note: Each cell contains two values: (a) Pearson correlation coefficient; (b) p value of testing if the correlation is significant. Statistically significant variables are in bold. Abbreviations: BMI, body mass index; MNA: Mini Nutritional Assessment; 25(OH)D: 25-hydroxvitamin D; iPTH: Intact parathyroid hormone.

The age and gender variables were considered potential confounding factors and were controlled in genetic association analysis.

3.2. Relationship between Genetic Variants and Mineral Metabolism Biomarkers

The allele frequencies of the 4 SNPs assessed in this study were in Hardy–Weinberg Equilibrium (HWE) and are reported in Table 3.

Table 3. The Hardy–Weinberg equilibrium p -values and distribution of genotype frequencies of selected variants.

Gene Variant	Alleles	Major Allele Frequency (%)	p , HWE
rs4588	G/T	71.8	0.052
rs2282679	T/G	71.4	0.139
rs10741657	G/A	66.8	0.171
rs6013897	T/A	81.9	0.216

SNP rs4588 was in strong linkage disequilibrium (LD) with rs2282679 (SNAP $R^2 = 0.999$, $D' = 1$).

We observed a significant difference between rs10741657 codominant model and total 25(OH)D levels after adjusting by gender ($p = 0.024$). In addition, the two SNPs in the GC gene (rs4588 and rs2282679) were significantly associated with iPTH and creatinine serum levels. In the case of phosphorus, we observed an association with GC SNPs in dominant model (see Table 4). Due to the LD association, we found the same association for both SNPs. The strongest association was observed for creatinine levels ($p = 0.009$ and $p = 0.009$; respectively), probably due to the combined effect of gender and iPTH influence in creatinine levels.

Table 4. Associations between SNPs and bone mineral metabolism biomarkers.

Variable	SNP	Crude Model, p			Age, p -Adjusted			Gender, p -Adjusted
		Codominant	Dominant	Recessive	Codominant	Dominant	Recessive	Codominant
25(OH)D	rs4588	0.115	0.195	0.090	0.206	0.206	0.129	0.357
	rs2282679	0.124	0.198	0.063	0.162	0.210	0.087	0.365
	rs10741657	0.441	0.238	0.374	0.490	0.291	0.366	0.025
	rs6013897	0.782	0.636	0.522	0.660	0.526	0.412	0.160
albumin	rs4588	0.156	0.938	0.059	0.359	0.883	0.156	0.285
	rs2282679	0.223	0.789	0.084	0.417	0.733	0.185	0.230
	rs10741657	0.382	0.570	0.329	0.252	0.452	0.268	0.346
	rs6013897	0.341	0.500	0.147	0.550	0.682	0.275	0.803
iPTH	rs4588	0.773	0.719	0.604	0.845	0.603	0.902	0.026
	rs2282679	0.781	0.611	0.734	0.780	0.496	0.996	0.025
	rs10741657	0.851	0.586	0.727	0.919	0.771	0.706	0.501
	rs6013897	0.902	0.740	0.846	0.754	0.455	0.759	0.823
total calcium	rs4588	0.242	0.586	0.093	0.233	0.528	0.091	0.750
	rs2282679	0.610	0.707	0.324	0.600	0.644	0.323	0.627
	rs10741657	0.704	0.489	0.847	0.753	0.555	0.823	0.488
	rs6013897	0.783	0.936	0.493	0.767	0.878	0.469	0.750
phosphorus	rs4588	0.081	0.028	0.927	0.070	0.027	0.933	0.626
	rs2282679	0.077	0.033	0.832	0.065	0.032	0.716	0.197
	rs10741657	0.305	0.131	0.800	0.339	0.147	0.780	0.267
	rs6013897	0.168	0.985	0.074	0.133	0.933	0.053	0.626
creatinine	rs4588	0.070	0.071	0.339	0.020	0.054	0.136	0.009
	rs2282679	0.069	0.067	0.372	0.024	0.052	0.177	0.009
	rs10741657	0.104	0.090	0.560	0.139	0.109	0.607	0.587
	rs6013897	0.231	0.184	0.148	0.391	0.269	0.265	0.541

Statistically significant variables are in bold. Abbreviations: 25(OH)D: 25-hydroxyvitamin D; iPTH: Intact parathyroid hormone.

To analyze the combined effect of *GC-rs4588*, *GC-rs2282679*, *CYP2R1-rs10741657* and *CYP24A1-rs6013897* we generated several haplotypes (see Table 5).

Table 5. Haplotypes combination.

Haplotype	rs4588	rs2282679	rs10741657	rs6013897	Frequency, %
1	G	T	A	A	4.38
2	G	T	A	T	19.25
3	G	T	G	A	9.99
4	T	G	A	A	2.05
5	T	G	A	T	7.41
6	T	G	G	A	1.77
7	T	G	G	T	16.90
rare	*	*	*	*	0.74
base	G	T	G	T	37.65

* base haplotypes: referent; rare haplotypes: other possible haplotypes with total frequency less than 1%.

Presence of the eight most common haplotypes was found in the 99.26% of the sample and we classified as rare haplotypes combinations with prevalence less than 1%.

By haplotype analyses, attending to the most prevalent combinations, we found four haplotype block candidates (Tables 6 and 7). Thus, we found relationships between haplotype 2 and 25(OH)D levels, haplotype 4 and iPTH serum levels, haplotype 5 and creatinine levels (marginal association) and haplotype 7 and phosphorus levels.

Table 6. The association of haplotypes with mineral metabolism biomarkers (25(OH)D, iPTH, Phosphorus).

25(OH)D					iPTH				Phosphorus				
Model *	Haplotype	Coef	SEM	p val	AIC	Coef	SEM	p val	AIC	Coef	SEM	p val	AIC
crude	(Intercept)	19.444	1.370	0.000	1958.4	70.793	4.454	0.000	2629.7	3.411	0.070	0.000	386.94
	1	1.333	2.698	0.622		4.601	7.661	0.549		−0.043	0.124	0.729	
	2	0.238	1.565	0.879		−5.217	4.378	0.235		−0.088	0.073	0.230	
	3	−1.329	1.668	0.426		−4.881	5.290	0.357		−0.176	0.084	0.036	
	4	−1.659	4.214	0.694		12.562	1.839	<0.001		0.117	0.195	0.549	
	5	−0.561	1.832	0.760		−7.492	6.036	0.216		0.001	0.098	0.992	
	6	−4.705	3.525	0.183		−10.130	11.455	0.377		−0.108	0.206	0.600	
	7	−1.885	1.482	0.204		−0.881	4.848	0.856		−0.269	0.079	0.001	
	rare	−1.258	3.716	0.735		−6.199	13.300	0.642		0.137	0.202	0.497	
age	(Intercept)	30.138	6.097	0.000	1950.8	−10.539	2.369	0.000	2602.8	3.884	0.337	0.000	386.94
	1	0.492	3.573	0.890		8.836	8.060	0.274		−0.067	0.127	0.598	
	2	0.443	1.851	0.811		−5.123	4.210	0.225		−0.081	0.073	0.269	
	3	−1.282	1.870	0.493		−3.378	4.979	0.498		−0.177	0.084	0.035	
	4	−0.841	4.941	0.865		8.526	14.595	0.560		0.137	0.192	0.475	
	5	−0.725	1.906	0.704		−6.881	6.028	0.255		−0.004	0.099	0.971	
	6	−5.013	3.504	0.154		−7.392	11.458	0.519		−0.117	0.206	0.571	
	7	−1.651	1.529	0.281		−1.818	4.688	0.699		−0.263	0.080	0.001	
	rare	−1.824	3.726	0.625		−1.328	12.664	0.917		0.113	0.203	0.579	
gender	(Intercept)	20.802	1.889	0.000	1957.000	66.061	3.844	0.000	2638.2	3.237	0.102	0.000	346.16
	1	0.203	4.344	0.963		5.089	3.191	0.112		−0.183	0.254	0.471	
	2	6.464	2.438	0.009		7.490	6.365	0.240		0.069	0.133	0.602	
	3	4.649	3.005	0.123		3.050	7.398	0.680		0.068	0.159	0.670	
	4	12.269	6.176	0.048		−33.469	7.713	<0.001		−0.238	0.319	0.457	
	5	−1.534	3.536	0.665		−8.434	10.721	0.432		0.565	0.181	0.002	
	6	0.820	6.807	0.904		−16.115	5.500	0.004		0.475	0.418	0.257	
	7	0.826	2.730	0.762		−11.411	6.850	0.097		−0.028	0.147	0.850	
	rare	0.359	9.825	0.971		−30.353	6.777	<0.001		−0.053	0.497	0.915	

*: crude model, adjusted by age, adjusted by gender. Statistically significant variables are in bold. Abbreviations: 25(OH)D: 25-hydroxyvitamin D; iPTH: Intact parathyroid hormone. SEM: standard error of the mean.

Table 7. The association of haplotypes with mineral metabolism biomarkers (Albumin, total Calcium and Creatinine).

Albumin						Total Calcium			Creatinine				
Model *	Haplotype	Coef	SEM	p val	AIC	Coef	SEM	p val	AIC	Coef	SEM	p val	AIC
crude	(Intercept)	4.401	0.037	0.000	40.69	9.472	0.054	0.000	229.86	0.956	0.036	0.000	25.11
	1	0.074	0.064	0.249		0.024	0.090	0.790		−0.024	0.061	0.693	
	2	0.019	0.037	0.619		0.005	0.055	0.925		−0.052	0.035	0.141	
	3	0.043	0.044	0.331		0.039	0.062	0.529		−0.047	0.040	0.243	
	4	−0.095	0.096	0.320		−0.135	0.140	0.335		−0.102	0.096	0.287	
	5	−0.012	0.052	0.811		−0.029	0.076	0.707		0.051	0.054	0.344	
	6	0.047	0.117	0.688		−0.028	0.164	0.864		−0.075	0.110	0.495	
	7	0.003	0.042	0.947		−0.013	0.062	0.839		0.006	0.040	0.873	
	rare	0.049	0.106	0.648		0.171	0.152	0.260		−0.036	0.103	0.724	
age	(Intercept)	5.127	0.170	0.000	24.59	9.374	0.249	0.000	229.54	0.009	0.002	0.000	9.54
	1	0.045	0.063	0.480		0.027	0.091	0.762		0.007	0.060	0.906	
	2	0.024	0.038	0.524		0.006	0.055	0.906		−0.052	0.034	0.122	
	3	0.041	0.044	0.356		0.042	0.062	0.500		−0.039	0.040	0.325	
	4	−0.071	0.097	0.463		−0.139	0.137	0.314		−0.131	0.093	0.163	
	5	−0.016	0.052	0.756		−0.023	0.075	0.760		0.051	0.051	0.321	
	6	0.012	0.127	0.925		−0.015	0.162	0.924		−0.061	0.109	0.576	
	7	0.012	0.045	0.782		−0.020	0.062	0.747		0.007	0.039	0.863	
	rare	0.010	0.103	0.921		0.179	0.152	0.240		0.001	0.101	0.992	
gender	(Intercept)	4.430	0.057	0.000	40.66	9.381	0.078	0.000	232.83	1.079	0.047	0.000	−37.29
	1	−0.237	0.121	0.052		−0.281	0.170	0.100		−0.012	0.103	0.909	
	2	−0.003	0.071	0.969		−0.031	0.106	0.768		0.061	0.059	0.299	
	3	0.023	0.087	0.788		0.007	0.120	0.954		0.059	0.071	0.409	
	4	0.420	0.250	0.093		0.154	0.346	0.657		−0.019	0.163	0.907	
	5	−0.045	0.099	0.652		0.030	0.147	0.837		−0.214	0.086	0.014	
	6	0.212	0.224	0.346		0.112	0.312	0.720		−0.055	0.195	0.777	
	7	0.031	0.086	0.719		−0.054	0.120	0.650		−0.049	0.067	0.458	
	rare	−0.253	0.283	0.371		0.282	0.402	0.484		0.266	0.243	0.274	

*: crude model, adjusted by age, adjusted by gender. Statistically significant variables are in bold.

4. Discussion

In the present study, we investigated the association of four candidate SNPs with mineral metabolism markers levels in a group of 273 elderly subjects representative of the healthy age-related Spanish population.

Consistently with prior studies and the known inhibitory effect of 25(OH)D on PTH production, our group showed an inverse correlation between baseline iPTH levels and total 25(OH)D. In addition, we observed a positive correlation between albumin levels and iPTH, the binding of 25(OH)D to albumin may modulate its physiological activity [28].

Vitamin D is mainly metabolized in the liver to 25(OH)D by CYP2R1 [16]. Later, 25(OH)D is transported by DBP, encoded by the CG gene, to the kidney. We have identified an association between CYP2R1 rs10741657 and 25(OH)D concentration, which is consistent with previous studies [3,4,20,21,40]. Although several enzymes with 25-hydroxylase activity are involved in the 25-hydroxylation of vitamin D, CYP2R1 activity is critical at this first step in vitamin D metabolism [3,16,41]. In addition, CYP2R1 variants cause vitamin D related pathologies as rickets as human genetic studies have demonstrated [17].

In this case, our results support the hypothesis that CYP2R1 is a crucial 25- hydroxylase enzyme. On the other hand, there are discrepancies between the CYP2R1 variants previously associated in different cohorts. In the case of European descent, a number of genome-wide association studies detected more than 25 SNPs in CYP2R1 linked with vitamin D status [3,4,42–44]. The finding that common variants at the CYP2R1 locus were associated with circulating 25(OH)D represents the strongest evidence to date that CYP2R1 is the enzyme responsible for the critical first step in vitamin D metabolism [3]. In the present study, we found that rs10741657 was associated with serum levels of 25(OH)D in a Spanish population over 65 years old. In accordance, we have found a relationship between

haplotype 2 and higher 25(OH)D levels probably due to the combination of rs10741657 allele A in addition to the allele G of rs4588 and allele T of rs6013897 that have been related in previously studies to higher levels of 25(OH)D [19,29]. The prevalence of haplotype 2 was about 19% of our sample, being a considerable percentage.

On the other hand, it is not clear the association between other bone metabolism markers and *CYP2R1* gene. We did not find any correlation with other markers for calcium-phosphate balance (iPTH, albumin, creatinine, total calcium, or phosphorus). Our results are similar to the only previous published study according our knowledge reported by Bjork and cols. explaining that probably total calcium and phosphorus homeostasis parameters are controlled by other different mechanisms [31].

Jiang and cols., in addition to validate *CYP2R1* as risk gene, confirmed the association of a locus containing *CYP24A1* with 25-hydroxyvitamin D concentrations using a large European-ancestry sample size [44]. We have not found any association between variant rs6013897 in *CYP24A1* and total calcium and phosphate homeostasis biomarkers in our population.

Binding affinities for 25(OH)D vary by DBP isoforms, genetic variants in GC explain some of the variability in circulating levels of DBP and 25(OH)D [27]. We found a significant difference in PTH, phosphorus and creatinine concentrations among the GC SNPs genotypes. Similar differences were also found among the haplotypes 7 (TGGT) and 4 (TGAA) when four SNPs were combined probably due to the effect of GC variants. Among the GC SNPs included in haplotypes, the lowest concentrations of PTH, phosphorus or creatinine were seen in individuals with the allele T of rs4588 and allele G of rs2282679.

At first, we did not observe any association between 25(OH)D levels and any GC analyzed SNP, however, in combination, as we have mentioned before, haplotype 2 (GTAT) was related to higher 25(OH) levels.

We also found an association between haplotype 7 (TGGT) and lower levels of phosphorus. This relationship is probably due to that vitamin D acts stimulating intestinal calcium and phosphorus absorption. There are no previously published studies analyzing phosphorus levels and aforementioned variants.

The strongest association was found between haplotype 4 (TGAA) and lower iPTH levels ($p < 0.001$) and the prevalence was about 2% of the sample.

PTH is a key regulator of calcium balance in the body, and it inversely correlates with 25(OH)D. Increased concentrations of PTH affect bone negatively [45]. PTH has therefore been suggested to be used as a health outcome reference for optimal vitamin D status. However, the threshold values for PTH and 25(OH)D differ considerably among studies hampering this approach.

In accord with our finding, the rs4588 TT genotype had also lower PTH levels and 25(OH)D concentration (no significant) relative to rs4588 GG or rs4588 GT carriers. Our results are similar to the previously published in which rs4588 TT had lower PTH levels [19,29].

Saarnio and cols. hypothesized that free 25(OH)D₃ may enter the parathyroid glands and might be transformed to 1,25(OH)₂D₃ by cytochrome p450 27B1 enzyme (*CYP27B1*) [29]. The higher amount of 1,25(OH)₂D₃ could suppress the production of PTH and explains the lower concentration of PTH with the rs4588 TT genotype. On the other hand, other studies reported that total and free 25(OH)D₃ were inversely correlated of PTH and the biological effect of vitamin D on PTH level is mainly independent of DBP genotype [32,46].

Variability reported values could be explained due to the different fractions analyzed. DBP transports 85–90% of the total circulating 25(OH)D. Although, albumin binds 10–15% and less than 1% of the vitamin D is circulating in its free form, these portions are responsible for its biologic action according the free hormone hypothesis [47,48]. However, the affinity of albumin to 25(OH)D is very weak, so the term bioavailable refers to the circulating 25(OH)D that is not bound to DBP, which is the sum of free and albumin bound fraction [26].

Recently, a systematic review of polymorphisms in vitamin D pathway-related genes and vitamin D status showed the highest confirmation rates were found for SNPs in the

GC gene rs2282679 (association to vitamin D status confirmed in 77% of the studies); rs4588 (confirmed in 73% of the studies) and in the *CYP2R1* gene rs10741657 (confirmed in 66% of the studies). On the other hand, as further frequently studied SNPs located in the *CYP24A1* gene, rs6013897 SNP was confirmed in 17% of studies [49]. The aforementioned results are in agreement with the differences we have found in our study.

Therefore, a very interesting result is that the genetic variants in *CYP2R1* and GC could be predictive of 25(OH)D and iPTH serum levels, respectively, in older Caucasian adults. However, further studies are needed to verify iPTH as a biomarker.

One of the limitations of the study is that we did not analyze free and albumin bounded fraction of 25(OH)D. Variability in serum concentrations of DBP are a major determination of serum 25(OH)D levels, therefore vitamin biological action. However, Peris and cols. established that determination of different forms of 25(OH)D does not offer additional advantages over total 25(OH)D measurement for vitamin D deficiency evaluation [50]. Moreover, we tested vitamin D biological activity by serum PTH in addition to other mineral metabolism biomarkers. Nevertheless, it is also plausible, that in healthy adults, the biological effect of vitamin D on PTH levels seems to be mainly independent of DBP concentrations [28,51–53]. On the other hand, we have analyzed a moderate sample size (relative to a study for associations of genetic polymorphisms) and it could be possible that a type II error is being incurred due to the lack of statistical power. Haplotype association analysis found differences in 25(OH)D concentration between women and men in 25(OH)D with just a change in rs6013897, thymine and not adenine. Furthermore, haplotypes 3 and 7 showed differences in phosphorus concentration with the base haplotype in the whole sample and by gender. Those haplotypes differ in rs6013897 for the third haplotype and in rs4588 and rs2282679 for the haplotype 7. Although other haplotypes also shown differences in some studied variables (e.g., haplotype 3 and phosphorus concentration, haplotype 4 and iPTH or haplotype 5 and creatinine), their results could be influenced by sample splitting for this kind of analysis. Since the major frequency of these haplotypes is 9.99% (28 individuals from 284), sample size should be higher to obtain accurate information of that differences and haplotype distribution for future studies.

Finally, our study has several strengths: (1) we focused on an analysis of a healthy population, so biomarkers were not confounded by disease; (2) we evaluated the influence of a complete background of bone mineral serum biomarkers and we also estimated vitamin D biological activity by serum PTH; (3) we measured creatinine, total calcium or phosphorus levels in order to exclude possible pathologies that could have modified vitamin D levels; (4) we selected variants attending previous published GWAS and biological effect; (5) all samples were collected during the same period (from January to May) to homogenize the impact of sun exposure; and (6) the present analyses point to the importance of assessing the joint effects of genes on vitamin D status.

To our knowledge, this is the first study to evaluate the joint association between genetic polymorphism in *CG*, *CYP2R1* or *CYP24A1* and levels of total 25(OH)D and PTH as well as other mineral metabolism biomarkers (albumin, total calcium and phosphorus) in older Spanish population. Moreover, the study follows the STREGA recommendations (STrengthening the REporting of Genetic Association Studies) in order to enhance the transparency of the report, improving the understanding of the role of genetic factors [54].

5. Conclusions

Our findings indicate that genetic variants in *CYP2R1* and GC are predictive of 25(OH)D and iPTH serum levels, respectively, in healthy older Caucasian adults. The preliminary results suggest the importance of assessing joint effects of genetic variants rather than individual genotypes. Recent reports have suggested the need to analyze the active form of vitamin D in order to better evaluate vitamin D deficiency and also the vitamin D metabolite ratio (VMR) (serum 24,25(OH)2D3/25(OH)D3) has been proposed as a biomarker of vitamin D sufficiency to replace serum 25(OH)D. However, the current study confirmed the role of iPTH as one of the most sensitive biomarkers of vitamin

D activity in vivo. Future studies with larger cohorts and more biomarkers are needed to further characterize the joint effects of multiple genes, along with demographic and clinical variables.

Author Contributions: Z.V., L.H.M.-A., C.M.-S. and A.F.-A., designed the study; A.G.-A. and A.F.-A., performed the patient selection; M.S.-G., V.V.-G. and A.G.-A., developed the database; S.C.-M. and Z.V., performed the genetic analyses; C.M.-S. and M.C.M.-M., performed the biochemical analyses; Z.V. and M.G.-H., analyzed the data; Z.V., wrote the paper. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León, Reference VA037G19.

Institutional Review Board Statement: Ethics Committee of Area de Salud de Burgos y Soria (Ref. CEIC 1446).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Acknowledgments: We would like to thank students Darío García and Silvia Tabernero for their help processing samples.

Conflicts of Interest: On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

Abbreviations

ADL	Activities of daily life
AIC	Akaike Information Criterion
BI	Barthel index
BMI	Body mass index
CGR	Clinical Group Risk
CYP24A1	Cytochrome P450 family 24 subfamily A member 1
CYP2R1	Cytochrome P450 Family 2 Subfamily R Member 1
DBP	Vitamin D-binding protein
GC	Vitamin D-binding protein gene
1,25(OH) ₂ D	1,25-Dihydroxyvitamin D
25 (OH)D	25-Hydroxyvitamin D
IOM	Institute of Medicine
iPTH	Intact parathyroid hormone
MMSE	Mini Mental State Examination
MNA	Mini Nutritional Assessment
SD	Standard deviation
SEM	Standard error of the mean

References

1. Shea, M.K.; Benjamin, E.J.; Dupuis, J.; Massaro, J.M.; Jacques, P.F.; D'Agostino, R.B.; Ordovas, J.M.; O'Donnell, C.J.; Dawson-Hughes, B.; Vasan, R.S.; et al. Genetic and non-genetic correlates of vitamins K and D. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2009**, *63*, 458–464. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
2. Hunter, D.; De Lange, M.; Snieder, H.; MacGregor, A.J.; Swaminathan, R.; Thakker, R.V.; Spector, T.D. Genetic contribution to bone metabolism, calcium excretion, and vitamin D and parathyroid hormone regulation. *J. Bone Miner. Res.* **2001**, *16*, 371–378. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. Wang, T.J.; Zhang, F.; Richards, J.B.; Kestenbaum, B.; Van Meurs, J.B.; Berry, D.; Kiel, D.P.; Streeten, E.A.; Ohlsson, C.; Koller, D.L.; et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: A genome-wide association study. *Lancet* **2010**, *376*, 180–188. [\[CrossRef\]](#)
4. Ahn, J.; Yu, K.; Stolzenberg-Solomon, R.; Claire Simon, K.; McCullough, M.L.; Gallicchio, L.; Jacobs, E.J.; Ascherio, A.; Helzlsouer, K.; Jacobs, K.B.; et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum. Mol. Genet.* **2010**, *19*, 2739–2745. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Marozik, P.; Rudenka, A.; Kobets, K.; Rudenka, E. Vitamin d status, bone mineral density and vdr gene polymorphism in a cohort of belarusian postmenopausal women. *Nutrients* **2021**, *13*, 837. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

6. Wjst, M.; Altmüller, J.; Faus-Kessler, T.; Braig, C.; Bahnweg, M.; André, E. Asthma families show transmission disequilibrium of gene variants in the vitamin D metabolism and signalling pathway. *Respir. Res.* **2006**, *7*, 60. [\[CrossRef\]](#)
7. Ye, Z.; Sharp, S.J.; Burgess, S.; Scott, R.A.; Imamura, F.; Langenberg, C.; Wareham, N.J.; Forouhi, N.G. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D and incident type 2 diabetes: A mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2015**, *3*, 35–42. [\[CrossRef\]](#)
8. Bouillon, R.; Lips, P.; Bilezikian, J.P. Vitamin D supplementation and musculoskeletal health. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2019**, *7*, 85–86. [\[CrossRef\]](#)
9. Bhattoa, H.P.; Konstantynowicz, J.; Laszcz, N.; Wojcik, M.; Pludowski, P. Vitamin D: Musculoskeletal health. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **2017**, *18*, 363–371. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
10. Ross, A.C.; Manson, J.A.E.; Abrams, S.A.; Aloia, J.F.; Brannon, P.M.; Clinton, S.K.; Durazo-Arvizu, R.A.; Gallagher, J.C.; Gallo, R.L.; Jones, G.; et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2011**, *96*, 53–58. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
11. Holick, M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **2017**, *18*, 153–165. [\[CrossRef\]](#)
12. Bhattoa, H.P. Laboratory investigation of Vitamin D metabolites and bone metabolism markers. *Electron. J. Int. Fed. Clin. Chem. Lab. Med.* **2018**, *29*, 103–104.
13. El-Hajj Fuleihan, G.; Bouillon, R.; Clarke, B.; Chakhtoura, M.; Cooper, C.; McClung, M.; Singh, R.J. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels: Variability, Knowledge Gaps, and the Concept of a Desirable Range. *J. Bone Miner. Res.* **2015**, *30*, 1119–1133. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Harris, S.S. Secondary Hyperparathyroidism and Bone Turnover in Elderly Blacks and Whites. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2001**, *86*, 3801–3804. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Pludowski, P.; Holick, M.F.; Pilz, S.; Wagner, C.L.; Hollis, B.W.; Grant, W.B.; Shoenfeld, Y.; Lerchbaum, E.; Llewellyn, D.J.; Kienreich, K.; et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—A review of recent evidence. *Autoimmun. Rev.* **2013**, *12*, 976–989. [\[CrossRef\]](#)
16. Cheng, J.B.; Motola, D.L.; Mangelsdorf, D.J.; Russell, D.W. De-orphanization of Cytochrome P450 2R1. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 38084–38093. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Cheng, J.B.; Levine, M.A.; Bell, N.H.; Mangelsdorf, D.J.; Russell, D.W. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 7711–7715. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Sakaki, T.; Sawada, N.; Komai, K.; Shiozawa, S.; Yamada, S.; Yamamoto, K.; Ohyama, Y.; Inouye, K. Dual metabolic pathway of 25-hydroxyvitamin D3 catalyzed by human CYP24. *Eur. J. Biochem.* **2000**, *267*, 6158–6165. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
19. Nissen, J.; Rasmussen, L.B.; Ravn-Haren, G.; Wreford Andersen, E.; Hansen, B.; Andersen, R.; Mejborn, H.; Madsen, K.H.; Vogel, U. Common variants in CYP2R1 and GC genes predict vitamin D concentrations in healthy Danish children. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e89907. [\[CrossRef\]](#)
20. Slater, N.A.; Rager, M.L.; Havrda, D.E.; Harralson, A.F. Genetic Variation in CYP2R1 and GC Genes Associated with Vitamin D Deficiency Status. *J. Pharm. Pract.* **2017**, *30*, 31–36. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
21. Thacher, T.D.; Levine, M.A. CYP2R1 mutations causing vitamin D-deficiency rickets. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2017**, *173*, 333–336. [\[CrossRef\]](#)
22. Molin, A.; Baudoin, R.; Kaufmann, M.; Souberbielle, J.C.; Ryckewaert, A.; Vantghem, M.C.; Eckart, P.; Bacchetta, J.; Deschenes, G.; Kesler-Roussey, G.; et al. CYP24A1 mutations in a cohort of hypercalcemic patients: Evidence for a recessive trait. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2015**, *100*, E1343–E1352. [\[CrossRef\]](#)
23. Holick, M.F.; Binkley, N.C.; Bischoff-Ferrari, H.A.; Gordon, C.M.; Hanley, D.A.; Heaney, R.P.; Murad, M.H.; Weaver, C.M. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2011**, *96*, 1911–1930. [\[CrossRef\]](#)
24. Holick, M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin. Proc.* **2006**, *81*, 353–373. [\[CrossRef\]](#)
25. Gutiérrez, O.M.; Farwell, W.R.; Kermah, D.; Taylor, E.N. Racial differences in the relationship between vitamin D, bone mineral density, and parathyroid hormone in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos. Int.* **2010**, *22*, 1745–1753. [\[CrossRef\]](#)
26. Bikle, D.D. Vitamin D: Newer concepts of its metabolism and function at the basic and clinical level. *J. Endocr. Soc.* **2020**, *4*, bvz038. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Arnaud, J.; Constans, J. Affinity differences for vitamin D metabolites associated with the genetic isoforms of the human serum carrier protein (DBP). *Hum. Genet.* **1993**, *92*, 183–188. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
28. Ponda, M.P.; McGee, D.; Breslow, J.L. Vitamin D-binding protein levels do not influence the effect of vitamin D repletion on serum PTH and calcium: Data from a randomized, controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2014**, *99*, 2494–2499. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
29. Saarnio, E.; Pekkinen, M.; Itkonen, S.T.; Kemi, V.; Karp, H.; Kärkkäinen, M.; Mäkitie, O.; Lamberg-Allardt, C. Serum parathyroid hormone is related to genetic variation in vitamin D binding protein with respect to total, free, and bioavailable 25-hydroxyvitamin D in middle-aged Caucasians—A cross-sectional study. *BMC Nutr.* **2016**, *2*, 46. [\[CrossRef\]](#)
30. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. In *Dietary Reference Intakes: Recommended Dietary Allowances and Adequate Intakes of Vitamins and Elements*; National Academies Press: Washington, DC, USA, 2011; ISBN 9780323340755.

31. Björk, A.; Mellström, D.; Ohlsson, C.; Karlsson, M.; Mallmin, H.; Johansson, G.; Ljunggren, Ö.; Kindmark, A. Haplotypes in the CYP2R1 gene are associated with levels of 25(OH)D and bone mineral density, but not with other markers of bone metabolism (MrOS Sweden). *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0209268. [CrossRef]
32. Dastani, Z.; Li, R.; Richards, B. Genetic regulation of vitamin D levels. *Calcif. Tissue Int.* **2013**, *92*, 106–117. [CrossRef]
33. Wade, D.T.; Collin, C. The barthel ADL index: A standard measure of physical disability? *Disabil. Rehabil.* **1988**, *10*, 64–67. [CrossRef]
34. Ryg, J.; Engberg, H.; Mariadas, P.; Pedersen, S.G.H.; Jorgensen, M.G.; Vinding, K.L.; Andersen-Ranberg, K. Barthel index at hospital admission is associated with mortality in geriatric patients: A danish nationwide population-based cohort study. *Clin. Epidemiol.* **2018**, *10*, 1789–1800. [CrossRef]
35. Verde, Z.; Giaquinta, A.; Sainz, C.M.; Ondina, M.D.; Araque, A.F. Bone mineral metabolism status, quality of life, and muscle strength in older people. *Nutrients* **2019**, *11*, 2748. [CrossRef]
36. González, J.R.; Armengol, L.; Solé, X.; Guinó, E.; Mercader, J.M.; Estivill, X.; Moreno, V. SNPAssoc: An R package to perform whole genome association studies. *Bioinformatics* **2007**, *23*, 654–655. [CrossRef] [PubMed]
37. Sinnwell, J.P.; Schaid, D.J. haplo.stats: Statistical Analysis of Haplotypes with Traits and Covariates When Linkage Phase Is Ambiguous. R Package Version 1.8.6. 2020. Available online: <https://CRAN.R-project.org/package=haplo.stats> (accessed on 15 September 2021).
38. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistics Computing: Vienna, Austria, 2020.
39. Wigginton, J.E.; Cutler, D.J.; Abecasis, G.R. A note on exact tests of Hardy-Weinberg equilibrium. *Am. J. Hum. Genet.* **2005**, *76*, 887–893. [CrossRef] [PubMed]
40. Ramos-Lopez, E.; Brück, P.; Jansen, T.; Herwig, J.; Badenhop, K. CYP2R1 (vitamin D 25-hydroxylase) gene is associated with susceptibility to type 1 diabetes and vitamin D levels in Germans. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* **2007**, *23*, 631–636. [CrossRef]
41. Shinkyo, R.; Sakaki, T.; Kamakura, M.; Ohta, M.; Inouye, K. Metabolism of vitamin D by human microsomal CYP2R1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, *324*, 451–457. [CrossRef] [PubMed]
42. Celli, B.R.; MacNee, W.; Agusti, A.; Anzueto, A.; Berg, B.; Buist, A.S.; Calverley, P.M.A.; Chavannes, N.; Dillard, T.; Fahy, B.; et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J.* **2004**, *23*, 932–946. [CrossRef] [PubMed]
43. Vos, T.; Abajobir, A.A.; Abbafati, C.; Abbas, K.M.; Abate, K.H.; Abd-Allah, F.; Abdulle, A.M.; Abebo, T.A.; Abera, S.F.; Aboyans, V.; et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* **2017**, *390*, 1211–1259. [CrossRef]
44. Jiang, X.; O'Reilly, P.F.; Aschard, H.; Hsu, Y.H.; Richards, J.B.; Dupuis, J.; Ingelsson, E.; Karasik, D.; Pilz, S.; Berry, D.; et al. Genome-wide association study in 79,366 European-ancestry individuals informs the genetic architecture of 25-hydroxyvitamin D levels. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 260. [CrossRef]
45. Sai, A.J.; Walters, R.W.; Fang, X.; Gallagher, J.C. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2011**, *96*, E436–E446. [CrossRef]
46. Carpenter, T.O.; Zhang, J.H.; Parra, E.; Ellis, B.K.; Simpson, C.; Lee, W.M.; Balko, J.; Fu, L.; Wong, B.Y.L.; Cole, D.E.C. Vitamin D binding protein is a key determinant of 25-hydroxyvitamin D levels in infants and toddlers. *J. Bone Miner. Res.* **2013**, *28*, 213–221. [CrossRef]
47. Powe, C.E.; Ricciardi, C.; Berg, A.H.; Erdenesanaa, D.; Collierone, G.; Ankers, E.; Wenger, J.; Karumanchi, S.A.; Thadhani, R.; Bhan, I. Vitamin D-binding protein modifies the vitamin D-bone mineral density relationship. *J. Bone Miner. Res.* **2011**, *26*, 1609–1616. [CrossRef]
48. Powe, C.E.; Evans, M.K.; Wenger, J.; Zonderman, A.B.; Berg, A.H.; Nalls, M.; Tamez, H.; Zhang, D.; Bhan, I.; Karumanchi, S.A.; et al. Vitamin D-Binding Protein and Vitamin D Status of Black Americans and White Americans. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *369*, 1991–2000. [CrossRef] [PubMed]
49. Krasniqi, E.; Boshnjaku, A.; Wagner, K.H.; Wessner, B. Association between polymorphisms in vitamin d pathway-related genes, vitamin d status, muscle mass and function: A systematic review. *Nutrients* **2021**, *13*, 3109. [CrossRef] [PubMed]
50. Peris, P.; Filella, X.; Monegal, A.; Guañabens, N.; Foj, L.; Bonet, M.; Boquet, D.; Casado, E.; Cerdá, D.; Erra, A.; et al. Comparison of total, free and bioavailable 25-OH vitamin D determinations to evaluate its biological activity in healthy adults: The LabOscat study. *Osteoporos. Int.* **2017**, *26*, 2457–2464. [CrossRef]
51. Dastani, Z.; Berger, C.; Langsetmo, L.; Fu, L.; Wong, B.Y.L.; Malik, S.; Goltzman, D.; Cole, D.E.; Richards, J.B. In healthy adults, biological activity of vitamin d, as assessed by serum pth, is largely independent of DBP concentrations. *J. Bone Miner. Res.* **2014**, *29*, 494–499. [CrossRef]
52. Schwartz, J.B.; Lai, J.; Lizaola, B.; Kane, L.; Markova, S.; Weyland, P.; Terrault, N.A.; Stotland, N.; Bikle, D. A comparison of measured and calculated free 25(OH) vitamin D levels in clinical populations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2014**, *99*, 1631–1637. [CrossRef]

53. Denburg, M.R.; Hoofnagle, A.N.; Sayed, S.; Gupta, J.; De Boer, I.H.; Appel, L.J.; Durazo-Arvizu, R.; Whitehead, K.; Feldman, H.I.; Leonard, M.B. Comparison of Two ELISA Methods and Mass Spectrometry for Measurement of Vitamin D-Binding Protein: Implications for the Assessment of Bioavailable Vitamin D Concentrations Across Genotypes. *J. Bone Miner. Res.* **2016**, *31*, 1128–1136. [[CrossRef](#)]
54. Little, J.; Higgins, J.P.T.; Ioannidis, J.P.A.; Moher, D.; Gagnon, F.; Von Elm, E.; Khoury, M.J.; Cohen, B.; Davey-Smith, G.; Grimshaw, J.; et al. STrengthening the REporting of genetic association studies (STREGA)—An extension of the STROBE statement. *Genet. Epidemiol.* **2009**, *33*, 581–598. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



ESTUDIO 4: MUSCULAR STRENGTH AND QUALITY OF
LIFE IN OLDER ADULTS: THE ROLE OF ACTN3 R577X
POLYMORPHISM



Article

Muscular Strength and Quality of Life in Older Adults: The Role of ACTN3 R577X Polymorphism

Ana Fernández-Araque ¹, Andrea Giaquinta-Aranda ¹, Jose Andrés Rodríguez-Díez ²,
Silvia Carretero-Molinero ¹, Jorge López-López ² and Zoraida Verde ^{2,*}

¹ Department of Nursery, Campus Duques de Soria, Universidad de Valladolid, 42004 Soria, Spain; anamaria.fernandez@uva.es (A.F.-A.); agaranda1993@hotmail.com (A.G.-A.); silvia.carretero@uva.es (S.C.-M.)

² Department of Biochemistry, Molecular Biology and Physiology, Campus Duques de Soria, Universidad de Valladolid, 42004 Soria, Spain; joseandres.rodriguez@uva.es (J.A.R.-D.); jorgelopez81@gmail.com (J.L.-L.)

* Correspondence: zoraida.verde@uva.es; Tel.: +34-975-129-182



Citation: Fernández-Araque, A.; Giaquinta-Aranda, A.; Rodríguez-Díez, J.A.; Carretero-Molinero, S.; López-López, J.; Verde, Z. Muscular Strength and Quality of Life in Older Adults: The Role of ACTN3 R577X Polymorphism. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 1055. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031055>

Academic Editor: Paul B. Tchounwou
Received: 8 January 2021
Accepted: 22 January 2021
Published: 25 January 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: As longevity is increasing, the 65-year-old and older population is projected to increase in the next decades, as are the consequences of age-related muscle deterioration on the quality of life. The purpose of this study was to examine the associations of the ACTN3 R577X polymorphism with quality of life and muscular strength in an older Spanish population. In total, 281 older adults participated in this study. Anthropometric measurements, chronic diseases, prescribed medications, quality of life, hand grip strength, and physical activity and nutritional status data were collected. ACTN3 R577X genotyping was determined using Taqman probes. Multivariate regression analysis revealed in adjusted model that, in men, the ACTN3 R577X genotype was significantly associated with hand grip strength (HGS), regression coefficient (β) = 1.23, p = 0.008, dimension 1 of the five-dimension questionnaire EuroQoL (EQ-5D, mobility), (β) = −1.44, p = 0.006, and clinical group risk (CGR) category (β) = −1.38, p = 0.006. In women, a marginal association between the ACTN3 R577X genotype and the CGR category was observed, with a regression coefficient of (β) = −0.97, (p = 0.024). Our findings suggest that the ACTN3 R577X genotype may influence the decline in muscle strength and quality of life in older Spanish adult males.

Keywords: ACTN3; genetic variant; elderly population; quality of life; mobility; hand grip strength; multimorbidity

1. Introduction

Ageing increases the levels of functional dependency of older adults, which has individual and social implications. Therefore, a new way of thinking about and measuring aging in a socioeconomic and sanitary context is necessary [1]. Societies have to improve the robustness of assistance systems in Europe and encourage older adults to be active and healthy [2].

In recent studies, physical activity (PA) has appeared to be associated with better physical health and has thus become a priority of public health systems for a better quality of ageing [3,4]. Successful ageing is a multidimensional concept defined as good physical, psychological, and social functioning in old age in the absence of major diseases. PA influences a person's physical and psychological health and functional status as well as the self-perception of "aging well", maintaining a good quality of life [5].

The age-related progressive deterioration in skeletal muscle mass, strength, and physical function is known as sarcopenia [6,7]. Sarcopenia is associated with multiple adverse health events, including cardiovascular problems, functional disability, and increased fall incidence, hospital admissions, and mortality [8–13]. Subjects with sarcopenia have demonstrated a significantly high proportion of problems related to several dimensions of quality of life.

More than 10% of individuals aged 60–69 years and approximately 40% of adults over 80 years of age are affected by sarcopenia [14,15]. The loss of autonomy and the increasing risk of additional diseases caused by sarcopenia represents a significant problem also for public health systems, which, as longevity increases, is projected to increase in the next decades [16].

While skeletal muscle properties are known to be highly heritable, evidence regarding the specific genes related to muscle strength and aging is currently inconclusive.

In the past 20 years, attention has been paid to the identification of specific genes and single-nucleotide polymorphisms (SNP) in elite athletes, attributing heritable characteristics to muscle strength and physical state [17–20]. One of the most studied genetic polymorphism is *ACTN3* NM_001104.4 (*ACTN3_v001*):c.1729C>T at exon 15 or *ACTN3* [rs1815739] where arginine (R) becomes a stop (X) codon at position 577 (R577X) [21]. The protein α -actinin-3 encoded by the *ACTN3* gene is one of the main structural components of the muscle fiber Z disc, which can anchor actin filaments in the sarcomere [22] and bind to a variety of structural, metabolic, and signaling proteins [23]. The main function of α -actinin-3 seems to be structural. This protein is only expressed in type II muscle fibers. Therefore, individuals with the *ACTN3* 577XX genotype are deficient in α -actinin-3 protein, which is associated with a lower fast-twitch fiber percentage [24], and cannot produce α -actinin-3 protein in muscle. It is estimated that the incidence of this genetic variation is 16–18% in the total population [25,26].

At first, α -actinin-3 deficiency in the general population seemed to be related to the decline of physical strength with age [27]. The relationship between strength and muscle mass in elderly people was studied to reduce mortality [28], and the influence of the *ACTN3* gene R577X polymorphism on muscle phenotype and bone mineral density in this population is not well established. In addition, the role of this polymorphism in health-related quality of life (HRQoL) or morbidity in this population is of great interest.

Knowledge of individual *ACTN3* genotypes could provide valuable information for the management of risk factors in the elderly and promote preventive measures aimed at improving quality of life during ageing through the personalization of preventive interventions [29].

2. Material and Methods

2.1. Participants

Two hundred and eighty-one older adults (over 65 years old) were recruited for the study. The population was selected by simple random sampling at different primary-care centers. All recruited participants were Caucasian descendants from three or more generations. Written, signed informed consent was obtained from all subjects. The inclusion criteria were adults over 65 years old, not institutionalized, and not affected by dementia or mobility impairments. The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Area de Salud de Burgos y Soria Ethics Committee (Ref. CEIC 1446).

Data were collected by a research nurse, and the following socio-demographic characteristics were included: body mass index (BMI), age, gender (male, female), prescribed drugs, falls and hospital admissions during the last year, and clinical group risk (CGR) category. The CRGs category is defined using a claims-based classification system for risk adjustment that assigns each individual to a single risk group (among mutually exclusive ones) based on historical clinical (morbidity and chronicity) and demographic characteristics, to predict the future use of healthcare resources [30].

2.2. Assessment of Quality of Life, Physical Activity, and Nutritional Status

To evaluate quality of life, the EuroQoL five-dimension questionnaire (EQ-5D) was used. This questionnaire, which has been validated in Spanish [31–33], allows a standardized measure of HR-QoL and the use of a EQ-5D visual analogue scale (EQ-VAS), that can be applied for a wide range of health conditions and treatments. This descriptive system evaluates the patient state of health in five dimensions: mobility, self-care, usual activities,

pain/discomfort, and anxiety/depression. Each dimension has three levels: no problems, some problems, and severe problems, and the patient has to evaluate each dimension. The results are combined in a unique parameter corresponding to the participant's health state and then a final EQ-5D index is calculated. The EQ-VAS records an individual's self-rated health on a vertical visual analogue scale. This is used as a quantitative measure of health outcome that reflects the subjects' own judgement. The EQ-VAS measures the patient's self-rated health on a 20 cm vertical, visual analogue scale with endpoints labelled as "the best health you can imagine" and "the worst health you can imagine" [34]. The advantages of this questionnaire are that it is short, easy to complete, and simple to understand [33].

For the analysis of physical activity levels, the participants completed the questionnaire called Physical Activity Scale for the Elderly (PASE), which is a validated 12-item questionnaire that is designed to measure the level of physical activity in individuals over the age of 65.

The PASE questionnaire assesses basic activities of older adults (walking, recreational activities, exercise, housework, yard work, and caring for others). It recovers frequency, duration, and intensity level of the activities over the previous week to assign a score ranging from 0 to 793, with higher scores indicating greater levels of physical activity [35].

To assess the nutritional status, the Mini Nutritional Assessment (MNA) questionnaire was used. Older adults were classified as well nourished, at risk for malnutrition, or malnourished. The MNA has 18 questions for the evaluation anthropometric, general, dietary, and self-care parameters. We performed the full MNA for all subjects [36].

2.3. Physical Performance Measures

Muscular strength was assessed using the hand grip strength (HGS) test. HGS was measured in the dominant hand (the average score of three measures was used in the analyses) by a maximal isometric test using a hand dynamometer [37]. Analyses of HGS were undertaken by age and gender. The European Working Group on Sarcopenia in Older Persons defined weakness on the basis of a HGS less than 30 kg in men and less than 20 kg in women [38]. For the identification of participants with clinically meaningful weakness, HGS was classified in two categories as follows: weak-intermediate and normal, according to cut-off values published by Alley et al., 2014 [39].

2.4. Genotyping

Genomic DNA was purified from total blood using a specific extraction kit (G-spin™ Total DNA Extraction Mini Kit, Intronbio, Seongnam, Korea), and genotyping analyses were performed in the Genetics Laboratory of the Universidad de Valladolid (Soria, Spain). Our study followed recent recommendations for replicating genotype-phenotype association studies [40]: genotyping was performed only for research purposes, and the researchers responsible of genotyping were totally blinded to personal identities.

For *ACTN3* R577X genotyping, we used real-time PCR and Taqman probes with a Step One Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

2.5. Statistical Analysis

The main characteristics are presented as the mean \pm standard deviation (SD) or as a percentage. Student's *t*-test or analysis of variance (ANOVA) was used for continuous variables, and the Chi-square test was used for categorical variables. Deviation from Hardy-Weinberg equilibrium for the *ACTN3* R577X polymorphism was tested by the chi-squared test. Values were considered statistically significant when $p < 0.05$, and all the *p*-values were two-sided.

Interaction analysis between the R577X genotypes and age and gender in relation to physical performance, QoL, or chronicity phenotypes was conducted using a general linear model and further by stratification analysis. To estimate the associations of the genetic variants with physical phenotypes, a regression coefficient was derived from linear regression models in SPSS, version 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3. Results

We analyzed a total of 281 subjects without missing values; 46.6% of them were men, and 53.4% were women, and their age ranged from 64 to 94 years, with an average of 76.1 (± 7.1).

The characteristics of the participants divided by gender are shown in Table 1. Significant differences were observed between men and women in number of falls and HGS values ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). Males presented greater HGS values than females, and females reported more falls during the last year. The mean values of HGS were 45.6 kg for men and 30.7 kg for women. For men, a grip strength less than 32 kg was classified as “intermediate-weak”; 33.6% of men were intermediate-weak. For women, a grip strength less than 20 kg was classified as “intermediate-weak”; 24% of women were intermediate-weak (data not shown).

Table 1. Characteristics of the Study Participants (N = 281).

Characteristics	Men <i>n</i> = 131	Women <i>n</i> = 150	<i>p</i> -Value
Age, mean (SD)	76.69 (7.32)	75.68 (6.92)	0.240
BMI, mean (SD)	27.59 (3.82)	27.68 (4.20)	0.842
Total drugs, mean (SD)	5.00 (3.53)	4.51 (3.38)	0.245
Falls, mean (SD)	0.07 (0.26)	0.26 (0.51)	<0.001
Hospital admissions, mean (SD)	0.10 (0.30)	0.09 (0.29)	0.747
CRG (% pluripathologic or chronic diseases)	34.10	26.70	0.111
EQ-5D, mean (SD)	0.83 (0.16)	0.88 (1.07)	0.617
EQ-VAS, mean (SD)	73.58 (13.82)	69.66 (17.36)	0.039
PASE score, mean (SD)	269.07 (169.84)	254.38 (158.38)	0.454
HGS, mean (SD)	45.63 (25.80)	30.76 (16.10)	<0.001
MNA, mean (SD)	27.04 (2.65)	26.78 (2.92)	0.440

Note: Values are percentages for categorical data and mean and standard deviation for continuous data. SD, standard deviation; BMI, body mass index; CRG, Clinical Risk Groups; EQ-5D, EuroQol 5-Dimension questionnaire; EQ-VAS, EuroQol Visual Analogue Scale; VAS, Visual Analogue Scale; PASE, Physical Activity Scale for the Elderly; HGS, Hand Grip Strength; MNA, Mini Nutritional Assessment. Statistically significant variables are in bold.

The average PASE score suggested no differences between males and females (Table 1). The MNA score suggested that 89.4% of the participants had a normal nutritional status and 10.6% were at risk for malnutrition, with no significant sex differences.

As expected, for both men and women, after Spearman correlation analysis, we observed a negative correlation between age and HGS ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively) and a positive correlation with the number of prescribed drugs ($p < 0.001$ and $p = 0.004$, respectively). In addition, for both groups, the PASE value was negatively correlated to EQ-VAS ($p = 0.018$ and $p < 0.001$, respectively) and EQ-5D ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). For men, we also observed a marginal negative correlation between number of prescribed drugs and PASE value ($p = 0.016$), as shown in Tables 2 and 3.

For the selected population, the genotype distribution of the ACTN3 R557X polymorphisms was 31.5% RR genotype, 48.5% RX genotype, and 20% XX genotype. The genotype frequencies were in Hardy–Weinberg equilibrium ($p = 0.865$).

Table 2. Pearson correlation coefficients of the analyzed variables in men.

	Age	BMI	Drugs	Falls	Hospital Admissions	PASE Score	HGS	EQ-VAS	EQ-5D
Age	1	−0.118	0.371	0.045	−0.014	−0.036	−0.312	−0.159	−0.203
		0.180	<0.001	0.611	0.874	0.686	<0.001	0.070	0.020
BMI		1	0.150	0.030	−0.041	−0.092	0.073	−0.107	−0.164
			0.096	0.763	0.653	0.297	0.406	0.225	0.061
Drugs			1	0.089	0.152	−0.216	−0.118	−0.283	−0.184
				0.334	0.100	0.016	0.191	<0.001	0.041
Falls				1	0.125	−0.013	0.090	−0.036	0.053
					0.165	0.881	0.314	0.690	0.549
Hospital admissions					1	0.080	0.089	−0.163	−0.094
						0.377	0.325	0.070	0.300
PASE score						1	−0.077	0.206	0.353
							0.382	0.018	<0.001
HGS							1	0.099	0.052
								0.258	0.556
EQ-VAS								1	0.291
									0.001
EQ-5D									1
									−

Note: Each cell contains two values: (a) Pearson correlation coefficient; (b) *p* value, indicating if the correlation is significant. Statistically significant variables are in bold.

Table 3. Pearson correlation coefficients of the analyzed variables in women.

	Age	BMI	Drugs	Falls	Hospital Admissions	PASE Score	HGS	EQ-VAS	EQ-5D
Age	1	0.025	0.240	0.028	0.012	0.000	−0.293	−0.071	−0.136
		0.759	0.004	0.741	0.892	0.999	<0.001	0.387	0.098
BMI		1	0.137	−0.022	−0.063	−0.033	0.092	−0.010	−0.085
			0.101	0.759	0.455	0.685	0.262	0.902	0.304
Drugs			1	−0.065	0.042	−0.128	−0.086	−0.328	−0.382
				0.455	0.626	0.126	0.303	<0.001	<0.001
Falls				1	0.177	−0.135	−0.034	−0.094	−0.006
					0.036	0.110	0.685	0.268	0.944
Hospital admissions					1	−0.013	0.061	0.045	−0.022
						0.883	0.469	0.593	0.799
PASE score						1	−0.121	0.481	0.391
							0.142	<0.001	<0.001
HGS							1	0.188	0.081
								0.021	0.326
EQ-VAS								1	0.507
									<0.001
EQ-5D									1
									−

Note: Each cell contains two values: (a) Pearson correlation coefficient; (b) *p* value, indicating if the correlation is significant. Statistically significant variables are in bold.

As shown in Table 4, multivariate regression analysis revealed in adjusted model that in men, the *ACTN3* R577X genotype was significantly associated with HGS, regression coefficient (β) = 1.23, p = 0.008; dimension 1 of EQ-5D (mobility), (β) = −1.44, p = 0.006, and CGR category (β) = −1.38, p = 0.006. In women, a marginal association between the *ACTN3* R577X genotype and CGR category was observed, with a regression coefficient of (β) = −0.97, (p = 0.024) (Table 4). However, in women, no significant association was observed between the *ACTN3* R577X genotype and HGS or mobility (see Table 4).

Table 4. Logistic regression of the association between *ACTN3* R577X polymorphism (recessive model XX/(RR+RX) (rf)) and each dimension of EQ-5D, EQ-VAS, HGS, and CRG.

	Men				Women			
	Crude Model B (SE)	p Value	Adjusted Model B (SE)	p Value	Crude Model B (SE)	p Value	Adjusted Model B (SE)	p Value
EQ-5D *								
Mobility	0.59 (0.50)	0.238	−1.44 (0.52)	0.006	0.63 (0.66)	0.339	−0.25 (0.40)	0.529
Self-care	−0.57 (1.25)	0.645	−0.505 (1.43)	0.604	1.00 (1.12)	0.368	−0.63 (0.59)	0.284
Usual-activities	−0.42 (0.77)	0.591	−1.66 (1.17)	0.157	−0.04 (0.76)	0.958	−0.31 (0.53)	0.553
Pain and discomfort	0.59 (0.50)	0.238	0.082 (0.446)	0.854	−0.01 (0.58)	0.984	−0.44 (0.38)	0.253
Depression and anxiety	0.34 (0.54)	0.531	−0.32 (0.49)	0.523	0.92 (0.62)	0.134	−0.63 (0.38)	0.100
EQ-VAS	−0.42 (0.72)	0.561	0.26 (0.618)	0.996	−0.59 (0.85)	0.482	−0.046 (0.48)	0.924
HGS	−1.08 (0.50)	0.031	1.23 (0.47)	0.008	0.01 (0.63)	0.991	0.42 (0.43)	0.337
GCR	0.13 (0.48)	0.777	−1.38 (0.51)	0.006	0.05 (0.60)	0.962	−0.97 (0.43)	0.024

* Problems in each dimension of EQ-5D. Statistically significant variables are in bold.

In addition, in both men and women no significant association was observed between the *ACTN3* R577X genotype and the remaining dimensions of EQ-5D and EQ-VAS (Table 4).

4. Discussion

There is not much information available regarding the health conditions (EQ-5D, EQ-VAS, HGS, chronicity, and use of medications, among others) and the physical activity levels in older adults (65 or older).

The process of aging increases the risk of a number of diseases. Some studies suggest that increasing the levels of PA in the elderly population could not only postpone the development of chronic diseases but also optimize healthcare systems [41,42]. Drugs consumption, in general, can be an indicator of the overall health status, and some studies show that individuals who practice low levels of PA tend to consume more medications or more healthcare resources, as compared to individuals with higher levels of PA [43]. We also observed a negative correlation between number of prescribed drugs and PASE, EQ-VAS, and EQ-5D.

In addition, PA can benefit the QoL and also shows a positive impact on depression. Our results agree with previous published studies, showing that participants with higher levels of PA presented a higher EQ-5D index and self-rated health outcome (EQ-VAS) [44–46].

This study, to our knowledge, is the first to examine the relationship between QoL (EQ-5D), muscular strength (HGS), and chronicity/morbidity (CGR category) and the *ACTN3* R577X polymorphism in an older Spanish population.

In our study, men older than 65 years of age showed differences in HGS, mobility (dimension 1 of EQ-5D), and CGR category according to the *ACTN3* R577X genotype. On the other hand, for women we only found a statistically significant association between CGR category and *ACTN3* R577X genotype.

In men, we observed that the *ACTN3* 577XX genotype was associated with higher HGS values, not having any problem in mobility, and being in group 0 or 1 of CGR category ($p = 0.006$, $p = 0.008$ and $p = 0.006$, respectively). For women, the *ACTN3* 577XX genotype was marginally associated with being in CGR group 0 or 1 ($p = 0.024$). Recently, Ma et al.

found evidence of gender- and age-specific associations of *ACTN3* R577X genotypes with physical performance phenotypes (including HGS) in older populations [47]. In addition, Dato and colleagues reported that the genetic component of frailty was higher among males than among females and higher in older subjects [48].

Physical performance measures including HGS are associated with healthy aging, and lower scores increase the risk of mortality [49,50]. Muscle strength and mass are protective against all causes of mortality in elderly [28].

Previous studies have shown that the *ACTN3* genotype is a modulator of muscle mass and function and of sarcopenia risk in elderly adults, initially being the allele R of *ACTN3* R577X associated with greater maintenance of strength and function or with sarcopenia protection [24,51,52]. Better strength associated with allele R has been frequently studied in athletes [53]. From a physiological point of view, this relationship could be due to the association of the R allele with an increase in type II muscle fibers and the ability to maintain fast-twitch fiber size and mass with age in these subjects [24]. Surprisingly, in elderly people, some authors have reported that better results in strength tests were associated with the *ACTN3* XX genotype, while for other researchers this genotype appeared as the least favorable [54].

Lifestyle habits of the elderly, such as regularly practicing physical exercise, seem to be determinant. Recently, Romero-Blanco published that women with the *ACTN3* XX genotype improved their muscle strength after 24 months of training (in the study they tried to homogenize the characteristics of the participants, such as training, gender, age and lifestyle) [55]. Seto et al. hypothesized that the absence of α -actinin-3 produces an increase of calcineurin activity, which reprograms the metabolic phenotype of fast muscle fibers and results in better adaptation of skeletal muscles to training [56]. Moreover, Garton et al. suggested that α -actinin-3 deficiency also protects against muscle wasting [57].

While the deficiency of α -actinin-3 has no apparent association with muscle diseases, there is an established relationship with morbidity in people who are frail, suggesting that in centenarians, it could provide a survival advantage [58].

Deschamps et al. reported that centenarians with the *ACTN3* XX genotype may be less predisposed to chronic diseases [59]. We have also observed an association between the *ACTN3* XX genotype and being in the G0 or G1 CGR (healthy or with an acute process (G0) and single minor chronic disease (G1)). While several methods are available to identify frail patients, there are no guidelines for the identification of complex elderly patients, who often present high levels of multi-morbidity. Yet, it is well known that multi-morbidity in the elderly is associated with poor outcomes, and the commonly used CGR classification system is a good tool to evaluate this situation.

On the other hand, as far as we know, there are no published studies evaluating the relationship between QoL and the *ACTN3* genotype. We found a statistically significant association between dimension 1 of EQ-5D and the *ACTN3* R577X polymorphism. Participants with the XX genotype had a higher probability of not having any problem in mobility than those without this genotype. These results are also in accordance with the association of the *ACTN3* XX genotype with HGS values that we observed. Sarcopenia is associated with healthy outcomes and an obvious decline in QoL.

Seto et al. [60] reported that genotype differences in fast muscle force production result in fast-twitch fibers developing slower activities, suggesting that the lack of α -actinin-3 may cause a faster decrease in muscle function with increasing age. The loss of type II muscle fibers may be particularly important concerning the influence of the *ACTN3* R577X in the elderly, as *ACTN3* is mainly expressed in this fiber type. Moreover, people without α -actinin-3 show better adaptation to resistance training [61].

This study has several limitations. For example, muscle strength is a complex phenotype, which is likely influenced by numerous genes and genetic variants, as well as other environmental factors that may be interacting with these genes in several pathways. The sample group was divided by gender, which may have reduced the statistical power. On the other hand, despite the small sample size of the current study, our population was

homogeneous and well defined in terms of phenotype assessment, and it is known that sarcopenia may be gender-dependent. To our knowledge, this is the first study to evaluate the relationship between QoL and the ACTN3 genotype. Moreover, the study follows the STREGA guidelines, all participants were randomly recruited by a research nurse, genetic polymorphism was selected considering its prevalence and functional impact, no departure from Hardy-Weinberg equilibrium was detected, nor multiple testing and reporting of quantitative (continuous) outcomes were used. A better reporting in studies facilitates the synthesis of research results and the further development of study methods in genetic epidemiology improving the understanding of the role of genetic factors.

5. Conclusions

In this study, we found evidence of gender-specific associations of the ACTN3 R577X polymorphism with muscular strength, QoL, and morbidity in the older population. Our results support the hypothesis that the lack of alpha-actinin-3 may cause a faster decrease in muscle function with increasing age. Nevertheless, the specific underlying mechanisms will require further investigation. Establishing the influence of the ACTN3 R577X variant on functional health status or on quality of life in older adults is necessary to determine if this genotype could be useful for identifying individuals who may be more susceptible to sarcopenia and who may need specific global health interventions.

Key Points

We found an association between the ACTN3 R577X genotype and muscular strength in older men.

We found an association between the ACTN3 R577X genotype and the dimension of mobility of EQ-5D in older men.

Our results support the hypothesis that the lack of alpha-actinin-3 may cause a faster decrease in muscle function with increasing age.

We found an association between the ACTN3 R577X genotype and chronicity and multimorbidity in Spanish older adults.

Author Contributions: Formal analysis, Z.V.; Funding acquisition, Z.V.; Investigation, A.F.-A., A.G.-A. and Z.V.; Methodology, A.F.-A., A.G.-A., J.A.R.-D., S.C.-M. and J.L.-L.; Resources, A.F.-A.; Supervision, Z.V.; Writing – review & editing, Z.V. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by Fundación Científica Caja Rural de Soria: 2018.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by Area de Salud de Burgos y Soria Ethics Committee (Ref. CEIC 1446).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Data sharing not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Porcel, M.A.; Valpuesta, E.R. Ageing in Spain: It's a challenge or social problem? *Gerokomos* **2012**, *23*, 151–155. [\[CrossRef\]](#)
2. Rechel, B.; Mladovsky, P.; Ingleby, D.; MacKenbach, J.P.; McKee, M. Migration and health in an increasingly diverse Europe. *Lancet* **2013**, *381*, 1235–1245. [\[CrossRef\]](#)
3. Giglio, R.E.; Rodriguez-Blazquez, C.; De Pedro-Cuesta, J.; Forjaz, M.J. Sense of coherence and health of community-dwelling older adults in Spain. *Int. Psychogeriatr.* **2015**, *27*, 621–628. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Moreno, G.; Mangione, C.M.; Wang, P.-C.; Trejo, L.; Butch, A.; Tseng, C.-H.; Sarkisian, C.A. Physical Activity, Physical Performance, and Biological Markers of Health among Sedentary Older Latinos. *Curr. Gerontol. Geriatr. Res.* **2014**, *2014*. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Garatachea, N.; Molinero, O.; Martínez-García, R.; Jiménez-Jiménez, R.; González-Gallego, J.; Márquez, S. Feelings of well being in elderly people: Relationship to physical activity and physical function. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **2009**, *48*, 306–312. [\[CrossRef\]](#)
6. Rosenberg, I.H. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *J. Nutr.* **1997**, *127*, 990S–991S. [\[CrossRef\]](#)

7. Cruz-Jentoft, A.J.; Bahat, G.; Bauer, J.; Boirie, Y.; Bruyère, O.; Cederholm, T.; Cooper, C.; Landi, F.; Rolland, Y.; Sayer, A.A.; et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* **2019**, *48*, 16–31. [\[CrossRef\]](#)
8. Chin, S.O.; Rhee, S.Y.; Chon, S.; Hwang, Y.-C.; Jeong, I.-K.; Oh, S.; Ahn, K.J.; Chung, H.Y.; Woo, J.-T.; Kim, S.-W.; et al. Sarcopenia Is Independently Associated with Cardiovascular Disease in Older Korean Adults: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) from 2009. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e60119. [\[CrossRef\]](#)
9. Janssen, I.; Heymsfield, S.B.; Ross, R. Low Relative Skeletal Muscle Mass (Sarcopenia) in Older Persons Is Associated with Functional Impairment and Physical Disability. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2002**, *50*, 889–896. [\[CrossRef\]](#)
10. Landi, F.; Liperoti, R.; Russo, A.; Giovannini, S.; Tosato, M.; Capoluongo, E.D.; Bernabei, R.; Onder, G. Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: Results from the iLSIRENTE study. *Clin. Nutr.* **2012**, *31*, 652–658. [\[CrossRef\]](#)
11. Zhang, X.; Zhang, W.; Wang, C.; Tao, W.; Dou, Q.; Yang, Y. Sarcopenia as a predictor of hospitalization among older people: A systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* **2018**, *18*, 188. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Kim, T.N.; Choi, K.M. The Implications of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity on Cardiometabolic Disease. *J. Cell. Biochem.* **2015**, *116*, 1171–1178. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Brown, J.C.; Harhay, M.O.; Harhay, M.N. Sarcopenia and mortality among a population-based sample of community-dwelling older adults. *J. Cachex-Sarcopenia Muscle* **2016**, *7*, 290–298. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Shafiee, G.; Keshtkar, A.; Soltani, A.; Ahadi, Z.; Larijani, B.; Heshmat, R. Prevalence of sarcopenia in the world: A systematic review and meta-analysis of general population studies. *J. Diabetes Metab. Disord.* **2017**, *16*. [\[CrossRef\]](#)
15. Melton, L.J.; Khosla, S.; Crowson, C.S.; O'Connor, M.K.; O'Fallon, W.M.; Riggs, B.L. Epidemiology of Sarcopenia. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2000**, *48*, 625–630. [\[CrossRef\]](#)
16. Ethgen, O.; Beaudart, C.; Buckinx, F.; Bruyère, O.; Reginster, J.-Y. The Future Prevalence of Sarcopenia in Europe: A Claim for Public Health Action. *Calcif. Tissue Int.* **2017**, *100*, 229–234. [\[CrossRef\]](#)
17. Hughes, D.C.; Day, S.H.; Ahmetov, I.I.; Williams, A.G. Genetics of muscle strength and power: Polygenic profile similarity limits skeletal muscle performance. *J. Sports Sci.* **2011**, *29*, 1425–1434. [\[CrossRef\]](#)
18. Timmons, J.A. Variability in training-induced skeletal muscle adaptation. *J. Appl. Physiol.* **2011**, *110*, 846–853. [\[CrossRef\]](#)
19. De Moor, M.H.M.; Spector, T.D.; Cherkas, L.F.; Falchi, M.; Hottenga, J.J.; Boomsma, D.I.; De Geus, E.J.C. Genome-Wide Linkage Scan for Athlete Status in 700 British Female DZ Twin Pairs. *Twin Res. Hum. Genet.* **2007**, *10*, 812–820. [\[CrossRef\]](#)
20. Magnusson, P.K.E.; Tynelius, P.; Kaprio, J.; Rasmussen, F. Heritability of body size and muscle strength in young adulthood: A study of one million Swedish men. *Genet. Epidemiol.* **2008**, *32*, 341–349. [\[CrossRef\]](#)
21. North, K.N.; Beggs, A.H. Deficiency of a skeletal muscle isoform of α -actinin (α -actinin-3) in merosin-positive congenital muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.* **1996**, *6*, 229–235. [\[CrossRef\]](#)
22. Yang, N.; Garton, F.; North, K. α -Actinin-3 and performance. In *Genetics and Sports*; KARGER: Basel, Switzerland, 2009; Volume 54, pp. 88–101.
23. Houweling, P.J.; North, K.N. Sarcomeric α -actinins and their role in human muscle disease. *Futur. Neurol.* **2009**, *4*, 731–743. [\[CrossRef\]](#)
24. Vincent, B.; De Bock, K.; Ramaekers, M.; Eede, E.V.D.; Van Leemputte, M.; Hespel, P.; Thomis, M.A. ACTN3 (R577X) genotype is associated with fiber type distribution. *Physiol. Genom.* **2007**, *32*, 58–63. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Mills, M.A.; Yang, N.; Weinberger, R.; Vander Woude, D.L.; Beggs, A.H.; Easteal, S.; North, K. Differential Expression of the Actin-Binding Proteins, α -actinin-2 and -3, in Different Species: Implications for the Evolution of Functional Redundancy. 2001. Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> (accessed on 22 July 2020).
26. North, K.N.; Yang, N.; Wattanasirichaigoon, D.; Mills, M.; Easteal, S.; Beggs, A.H. A common nonsense mutation results in α -actinin-3 deficiency in the general population. *Nat. Genet.* **1999**, *21*, 353–354. [\[CrossRef\]](#)
27. Owens, H.; Gamble, G.D.; Bjornholdt, M.C.; Boyce, N.K.; Keung, L. Topographic indications of emerging keratoconus in teenage New Zealanders. *Cornea* **2007**, *26*, 312–318. [\[CrossRef\]](#)
28. Li, R.; Xia, J.; Zhang, X.I.; Gathirua-Mwangi, W.G.; Guo, J.; Li, Y.; McKenzie, S.; Song, Y. Associations of Muscle Mass and Strength with All-Cause Mortality among US Older Adults. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2018**, *50*, 458–467. [\[CrossRef\]](#)
29. Pickering, C.; Kiely, J. ACTN3, Morbidity, and Healthy Aging. *Front. Genet.* **2018**, *9*, 15. [\[CrossRef\]](#)
30. Hughes, J.S.; Averill, R.F.; Eisenhandler, J.; Goldfield, N.; Muldoon, J.; Neff, J.M.; Gay, J.C. Clinical Risk Groups (CRGs). *Med. Care* **2004**, *42*, 81–90. [\[CrossRef\]](#)
31. Badia, X.; Roset, M.; Montserrat, S.; Herdman, M.; Segura, A. La versión española del EuroQol: Descripción y aplicaciones. *Med. Clin.* **1999**, *112* (Suppl. 1), 79–86. Available online: <https://europepmc.org/article/med/10618804> (accessed on 21 December 2020).
32. García, D.R.; Solé, M.C.; Arnaiz, M.P.; Fernández, V.S.; Gatiús, J.R.; Font, R.L.; Sol, G.P. Relación entre la calidad de vida de los pacientes, mediante el cuestionario EuroQol-5D, y la clasificación de morbilidad Clinical Risk Groups. *Med. Gen. Fam.* **2015**, *4*, 47–52. [\[CrossRef\]](#)
33. Herdman, M.; Badia, X.; Berra, S. EuroQol-5D: A simple alternative for measuring health-related quality of life in primary care. *Aten. Primaria/Soc. Española Med. Fam. Comunitaria* **2001**, *28*, 425–430. [\[CrossRef\]](#)
34. Gudex, C.; Lloyd, A.; Janssen, M.; Kind, P.; Parkin, D.E.; Bonse, G.J.; Badia, X. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual. Life Res.* **2011**, *20*, 1727–1736. [\[CrossRef\]](#)
35. Washburn, R.A.; Smith, K.W.; Jette, A.M.; Janney, C.A. The physical activity scale for the elderly (PASE): Development and evaluation. *J. Clin. Epidemiol.* **1993**, *46*, 153–162. [\[CrossRef\]](#)

36. Soto, M.E.; Villars, H.; Van Kan, G.A.; Vellas, B. The Mini Nutritional Assessment (MNA) after 20 years of research and clinical practice. *Rev. Clin. Gerontol.* **2007**, *17*, 293–310. [CrossRef]
37. Liu, C.-J.; Marie, D.; Fredrick, A.; Bertram, J.; Utley, K.; Fess, E.E. Predicting hand function in older adults: Evaluations of grip strength, arm curl strength, and manual dexterity. *Aging Clin. Exp. Res.* **2017**, *29*, 753–760. [CrossRef]
38. Massy-Westropp, N.M.; Gill, T.K.; Taylor, A.W.; Bohannon, R.W.; Hill, C. Hand Grip Strength: Age and gender stratified normative data in a population-based study. *BMC Res. Notes* **2011**, *4*, 127. [CrossRef]
39. Alley, D.E.; Shardell, M.D.; Peters, K.W.; McLean, R.R.; Dam, T.-T.L.; Kenny, A.M.; Fragala, M.S.; Harris, T.B.; Kiel, D.P.; Guralnik, J.M.; et al. Grip Strength Cutpoints for the Identification of Clinically Relevant Weakness. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2014**, *69*, 559–566. [CrossRef]
40. Chanock, S.J.; Manolio, T.; Boehnke, M.; Boerwinkle, E.; Hunter, D.J.; Thomas, G.; Hirschhorn, J.N.; Abecasis, G.; Altshuler, D.; Bailey-Wilson, J.E.; et al. Replicating genotype-phenotype associations. *Nature* **2007**, *447*, 655–660. [CrossRef]
41. Oldridge, N.B. Economic burden of physical inactivity: Healthcare costs associated with cardiovascular disease. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* **2008**, *15*, 130–139. [CrossRef]
42. Wang, W.; McGreevey, W.P.; Fu, C.; Zhan, S.; Luan, R.; Chen, W.; Xu, B. Type 2 diabetes mellitus in China: A preventable economic burden. *Am. J. Manag. Care* **2009**, *15*, 593–601. Available online: <http://europepmc.org/article/med/19747024> (accessed on 18 December 2020).
43. Bertoldi, A.D.; Hallal, P.C.; Barros, A.J. Physical activity and medicine use: Evidence from a population-based study. *BMC Public Heal.* **2006**, *6*, 224. [CrossRef] [PubMed]
44. Hamer, M.; Lavoie, K.L.; Bacon, S.L. Taking up physical activity in later life and healthy ageing: The English longitudinal study of ageing. *Br. J. Sports Med.* **2014**, *48*, 239–243. [CrossRef] [PubMed]
45. Quehenberger, V.; Cichocki, M.; Krajic, K. Sustainable effects of a low-threshold physical activity intervention on health-related quality of life in residential aged care. *Clin. Interv. Aging* **2014**, *9*, 1853–1864. [CrossRef] [PubMed]
46. Salguero, A.; Martínez-García, R.; Molinero, O.; Márquez, S. Physical activity, quality of life and symptoms of depression in community-dwelling and institutionalized older adults. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **2011**, *53*, 152–157. [CrossRef] [PubMed]
47. Ma, T.; Lu, D.; Zhu, Y.-S.; Chu, X.-F.; Wang, Y.; Shi, G.-P.; Wang, Z.; Yu, L.; Jiang, X.; Wang, X.-F. ACTN3 genotype and physical function and frailty in an elderly Chinese population: The Rugao Longevity and Ageing Study. *Age Ageing* **2018**, *47*, 416–422. [CrossRef]
48. Dato, S.; Montesanto, A.; Lagani, V.; Jeune, B.; Christensen, K.; Passarino, G. Frailty phenotypes in the elderly based on cluster analysis: A longitudinal study of two Danish cohorts. Evidence for a genetic influence on frailty. *AGE* **2012**, *34*, 571–582. [CrossRef]
49. Cooper, R.; Kuh, D.; Hardy, R. Mortality Review Group; on behalf of the FALCon and HALCyon study teams Objectively measured physical capability levels and mortality: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* **2010**, *341*, c4467. [CrossRef]
50. Studenski, S. Gait Speed and Survival in Older Adults. *JAMA* **2011**, *305*, 50–58. [CrossRef]
51. Fielding, R.A.; Vellas, B.; Evans, W.J.; Bhasin, S.; Morley, J.E.; Newman, A.B.; Van Kan, G.A.; Andrieu, S.; Bauer, J.; Breuille, D.; et al. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. International Working Group on Sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **2011**, *12*, 249–256. [CrossRef]
52. Nakazato, K. Effective utilization of genetic information for athletes and coaches: Focus on ACTN3 R577X polymorphism. *J. Exerc. Nutr. Biochem.* **2015**, *19*, 157–164. [CrossRef]
53. Yang, N.; MacArthur, D.G.; Gulbin, J.P.; Hahn, A.G.; Beggs, A.H.; Eastale, S.; North, K.N. ACTN3 Genotype Is Associated with Human Elite Athletic Performance. *Am. J. Hum. Genet.* **2003**, *73*, 627–631. [CrossRef] [PubMed]
54. Delmonico, M.J.; Kostek, M.C.; Doldo, N.A.; Hand, B.D.; Walsh, S.; Conway, J.M.; Carignan, C.R.; Roth, S.M.; Hurley, B.F. Alpha-Actinin-3 (ACTN3) R577X Polymorphism Influences Knee Extensor Peak Power Response to Strength Training in Older Men and Women. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2007**, *62*, 206–212. [CrossRef] [PubMed]
55. Romero-Blanco, C.; Artiga-González, M.J.; Gómez-Cabello, A.; Vila-Maldonado, S.; Casajus, J.A.; Ara, I.; Aznar, S. Strength and Endurance Training in Older Women in Relation to ACTN3 R577X and ACE I/D Polymorphisms. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 1236. [CrossRef] [PubMed]
56. Seto, J.T.; Quinlan, K.G.; Lek, M.; Zheng, X.F.; Garton, F.; MacArthur, D.G.; Hogarth, M.W.; Houweling, P.J.; Gregorevic, P.; Turner, N.; et al. ACTN3 genotype influences muscle performance through the regulation of calcineurin signaling. *J. Clin. Investig.* **2013**, *123*, 4255–4263. [CrossRef]
57. Garton, F.; Seto, J.; Quinlan, K.; Yang, N.; Houweling, P.; North, K.N. α -Actinin-3 deficiency alters muscle adaptation in response to denervation and immobilization. *Hum. Mol. Genet.* **2014**, *23*, 1879–1893. [CrossRef]
58. Fiuza-Luces, C.; Ruiz, J.R.; Rodríguez-Romo, G.; Santiago, C.; Gómez-Gallego, F.; Yvert, T.; Cano-Nieto, A.; Garatachea, N.; Moran, M.; Lucia, A. Are ‘Endurance’ Alleles ‘Survival’ Alleles? Insights from the ACTN3 R577X Polymorphism. *PLoS ONE* **2011**, *6*, e17558. [CrossRef]
59. Deschamps, C.L.; Connors, K.E.; Klein, M.S.; Johnsen, V.L.; Shearer, J.; Vogel, H.J.; Devaney, J.M.; Gordish-Dressman, H.; Many, G.M.; Barfield, W.; et al. The ACTN3 R577X Polymorphism Is Associated with Cardiometabolic Fitness in Healthy Young Adults. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0130644. [CrossRef]

60. Seto, J.T.; Chan, S.; Turner, N.; MacArthur, D.G.; Raftery, J.M.; Berman, Y.D.; Quinlan, K.G.R.; Cooney, G.J.; Head, S.; Yang, N.; et al. The effect of α -actinin-3 deficiency on muscle aging. *Exp. Gerontol.* **2011**, *46*, 292–302. [[CrossRef](#)]
61. Clarkson, P.M.; Devaney, J.M.; Gordish-Dressman, H.; Thompson, P.D.; Hubal, M.J.; Urso, M.; Price, T.B.; Angelopoulos, T.J.; Gordon, P.M.; Moyna, N.M.; et al. ACTN3 genotype is associated with increases in muscle strength in response to resistance training in women. *J. Appl. Physiol.* **2005**, *99*, 154–163. [[CrossRef](#)]

ANEXOS

ANEXO I: BECA DE AYUDA A LA INVESTIGACIÓN POR LA CÁTEDRA CONOCIMIENTO E INNOVACIÓN CAJA RURAL DE SORIA, EN LA UNIVERSIDAD DE VALLADOLID PARA EL CURSO 2021-2022.



Universidad de Valladolid

Recibida la solicitud para concurrir a la convocatoria de ayudas a la investigación desarrollada en el curso 2021-2022", en el marco de la Cátedra Cel Caja Rural de Soria, de Dña. Andrea Giaquinta Aranda, tras un estudio minucioso de la misma y de acuerdo a los criterios establecidos en las bases reguladoras de la citada convocatoria, la Comisión Mixta de la Cátedra **RESUELVE FAVORABLEMENTE** dicha solicitud, otorgándole la cantidad de **1000 €**.

Se recuerda que, tal y como se establece en la convocatoria, la investigadora deberá aportar a la Comisión un informe detallado sobre el desarrollo y resultados de su investigación alcanzados hasta la fecha (de acuerdo al Anexo II de las Bases de la Convocatoria), antes del 20 de abril de 2022, y otro al término de la misma, antes del 23 de septiembre de 2022. Asimismo la investigadora se compromete a remitir antes del 23 de septiembre de 2022 la siguiente documentación complementaria:

1. La Memoria final de su investigación en la que se dará cuenta de los objetivos, metodología, resultados y conclusiones.
2. Las referencias a la difusión o publicaciones que hayan surgido del trabajo realizado (en los que se deberá citar la financiación recibida de esta Cátedra para lo cual se facilitará el logotipo correspondiente).
3. Una infografía-poster con los aspectos principales de su investigación al objeto de darle difusión en la Semana de la Ciencia, siguiendo el formato establecido en el anexo IV.
4. Vídeo corto (menos de 3 minutos) en el que se dé cuenta de los aspectos clave de la investigación realizada (objetivos, metodología, resultados y conclusiones). Para esta tarea podrán contar con la ayuda del Servicio de Medios Audiovisuales del Campus Duques de Soria (José Reyes López), concertando una cita para la grabación del vídeo.

Toda la documentación deberá ser entregada **a través de la dirección de correo electrónico catedracajaruralsoria@gmail.com**.

En Soria, a fecha de firma electrónica

Fdo. Blanca García Gómez

Directora

DÑA. ANDREA GIAQUINTA ARANDA

Código Seguro De Verificación	E0Ri+T3c+00sWz/KRMG+6Q==	Estado	Fecha y hora
Firmado Por	Blanca Garcia Gomez	Firmado	15/12/2021 20:27:41
Observaciones		Página	1/1
Url De Verificación	https://sede.uva.es/Validacion_Documentos?code=E0Ri+T3c+00sWz/KRMG+6Q==		



ANEXO II: ANÁLISIS ENTRE EL ESTADO FUNCIONAL DE SALUD Y LA CALIDAD DE VIDA PERCIBIDA EN LONGEVOS Y LA ASIGNACIÓN A GRUPOS DE RIESGO CLÍNICO, SEGÚN GRADO DE COMPLEJIDAD. CENTRO INTERNACIONAL SOBRE EL ENVEJECIMIENTO (CENIE). 04 DE JUNIO DE 2019 EN SALAMANCA



ANÁLISIS ENTRE EL ESTADO FUNCIONAL DE SALUD Y LA CALIDAD DE VIDA PERCIBIDA EN LONGEVOS Y LA ASIGNACIÓN A GRUPOS DE RIESGO CLÍNICO, SEGÚN GRADO DE COMPLEJIDAD

Fernández Araque, A¹. Gaiquinta Aranda, A². Iglesias Álvarez, IM³. Verde Rello, Z⁴. Martínez Hernández, C⁵.

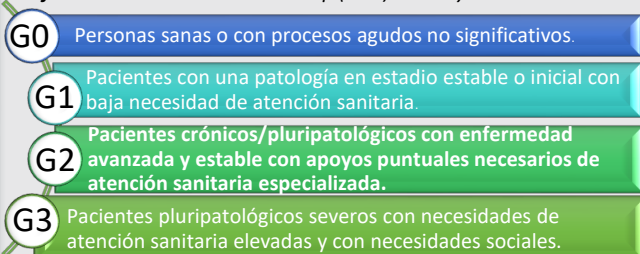
1. Departamento de Enfermería, Facultad de Enfermería. Universidad de Valladolid, Soria, España. (Persona de contacto)
2. 3. Enfermera en Centro de Salud Soria Sur, Soria, España.
4. Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Fisiología. Facultad de Fisioterapia, Universidad de Valladolid, Soria, España.
5. Enfermera en Centro de Salud Soria Rural, Soria, España.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento de la población aumenta la probabilidad de sufrir pluripatología, comorbilidad y cronicidad, aspectos relacionados entre sí y que son inversamente proporcionales con la calidad de vida (CV) y la autopercepción del estado de salud.

El **objetivo** de este estudio es conocer la relación de la CGR establecido por el SAcYL (Gráfico 1), con la medición del estado funcional de salud, según IB y de la CV mediante el EuroQol-5D en personas de 80 años y más.

Gráfico 1. Cuatro Clinical Risk Group (CGR) en SAcYL



MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: estudio correlacional de corte transversal.

Muestra: obtenida mediante selección aleatoria, en seis Centros de Salud de la provincia de Soria. La **tabla 1** resume las características sociodemográficas y clínicas más relevantes.

Tabla 1. Variables sociodemográficas y clínicas

Edad promedio	80 años en adelante	Sexo	Hombre o mujer
Estado en el que viven	Acompañados o no	Nº ingresos	En el último año
Gº de riesgo clínico	G0, G1, G2 o G3	Nº medicamentos	A través de historia clínica

A cada usuario se le administró, previa autorización y firma del consentimiento informado, el cuestionario EuroQol-5D y EQ-VAS y el índice de Barthel (IB).

Análisis estadístico: SPSS versión 21.0.

RESULTADOS

Se incluyeron 102 participantes longevos (43,1% hombres), con una media de edad de 86,65 años. La puntuación media del IB fue de 77,40 (DE=22,09), en el EQ-5D fue de 0,65 (auto-perciben su salud por encima del aprobado), y en el EQ- VAS de 63 sobre 100.

Tabla 2. Coeficientes de correlación de Pearson de las variables analizadas.

	Edad	Ingresos/año	Fármacos	IB	EQ-5D	EQ-VAS
Edad	1	0,269	-0,042	0,000	-0,212	-0,290
	-	0,006	0,675	0,997	0,033	0,003
Ingresos/año	1	0,075	-0,100	-0,121	-0,639	
	-	0,457	0,318	0,224	<0,001	
Fármacos	1	-0,044	-0,247	-0,194		
	-	0,663	0,013	0,052		
IB	1	-0,144	-0,003			
	-	0,148	0,973			
EQ-5D	1	0,329				
	-	0,001				
EQ-VAS	1					
	-					

Nota: cada casilla contiene dos valores: (a) coeficiente de correlación de Pearson; (b) valor p para comprobar si la correlación es significativa. Resultados significativos están señalados en negrita. Índice de Barthel (IB); EuroQol-5D (EQ-5D); Euroqol Visual Analog Scale (EQ-VAS)

CONCLUSIONES

- En las personas longevas, la edad, el número de fármacos y de ingresos muestran una relación directa con la CV percibida, aunque no con el grupo de riesgo al que están asignados. Sin embargo, el IB, sí muestra una relación directa.
- Según nuestros resultados existe una relación entre el estado funcional a través del IB, y cada uno los CGR establecidos por el SAcYL.
- Este estudio permite aconsejar que en políticas de cronicidad en longevos este indicador sea necesario mantenerlo e incluso mejorarlo para este sector poblacional.

Bibliografía

- Martín-García S, Rodríguez-Blázquez C, Martínez-López I, et al. Spanish Res Grp Quality Life A. Comorbidity, health status, and quality of life in institutionalized older people with and without dementia. *International Psychogeriatrics*. 2013; Jul 25(7):1077-84.
- Naveiro-Rilo JC, Díez-Juarez D, Flores-Zurutuza ML, et al. Quality of life in the elderly on polypharmacy and with multiple morbidities. *Revista española de geriatría y gerontología*. [English Abstract; Observational Study]. 2014; Feb 49(4):158-64.
- Inoriza JM, Coderech J, Carreras M, et al. Measurement of morbidity attended in an integrated health care organization. *Gaceta Sanit*. 2009; 23: 29-37.
- Cabasés JM. El EQ-5D como medida de resultados en salud. *Gac Sanit*. 2015; 29 (6): 401-3.
- Gómez J. Health-related quality of life. The end of the iceberg of the complex assessment of care in the oldest old patients. *Med Clin*. 2010; 135 (4):162-4.
- Yarnall AJ, Sayer AA, Clegg A, et al. New horizons in multimorbidity in older adults. *Age and Ageing*. 2017; 46 (6) 1: 882-8.
- Ríos D, Calderó M, Peña M, et al. Patient Health-Related Quality of Life measured with the Euroqol-5d questionnaire and morbidity according to the Clinical Risks Groups classification. *Med Gen y Fam*. 2015; 5(2):47-52. (Consultado el 05/01/2018.) Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mgyf.2015.06.003>

ANEXO III: FACTORES GENÉTICOS COMO POSIBLE CAUSA DE VARIABILIDAD EN LOS NIVELES DE VITAMINA D EN POBLACIÓN SANA MAYOR DE 65 AÑOS. VI CONGRESO INTERNACIONAL DE INTERVENCIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD. MURCIA 21 Y 22 DE FEBRERO DE 2023.

Para comprobar la autenticidad y validez de este documento puede acceder a este enlace: https://www.ciis.es/contenido/vi_ar_certificado e introducir el siguiente código de validación: 4NAWJ8



CERTIFICADO

Por su contribución en la modalidad de PÓSTER en el “VI Congreso Internacional de Intervención e Investigación en la Salud”, con el título:

FACTORES GENÉTICOS COMO POSIBLE CAUSA DE VARIABILIDAD EN LOS NIVELES DE VITAMINA D EN POBLACIÓN SANA MAYOR DE 65 AÑOS

Cuyos autores son:

ANDREA GIAQUINTA ARANDA (ZORAIDA VERDE RELLO (I ; ANA MARIA FERNANDEZ ARAQUE (DNI: VERONICA VELASCO GONZALEZ)

Dicha aportación está PUBLICADA en el libro de Actas del VI Congreso Internacional de Intervención e Investigación en la Salud. Volumen I con ISBN: 978-84-09-45193-7 y Depósito Legal: AL 424-2023

El Congreso se ha celebrado durante los días 21 y 22 de febrero de 2023, con una duración de 20 horas, organizado por la Sociedad Científica Española para la Investigación y la Formación en Ciencias de la Salud (entidad sin fin de lucro al amparo de la Ley 1/2002 donde en sus estatutos constan de forma expresa la formación y la investigación e inscrita en el Registro de Asociaciones de la Junta de Andalucía con el número: 1-4922, Sección 1), en colaboración con el Grupo de Investigación SEJ-473 de la UNIVERSIDAD DE ALMERÍA, perteneciente al Plan Andaluz de Investigación PAIDI, de la Consejería de Economía, Conocimiento, Empresas y Universidad de la Junta de Andalucía, Scinfofer, e Infopes. Dicha actividad cuenta con la Resolución Favorable de Reconocimiento de Interés Sanitario concedida por la Comunidad de Murcia (Orden de fecha, 23 de enero de 2023, Expte.28/2022, al número de registro 202290000766779), igualmente dicha actividad ha sido avalada por la Sociedad Española de Educación Médica (SEDEM).

Murcia, 22 de febrero de 2023

Fdo.: Dr. José Jesús Gázquez Linares
Presidente del Congreso

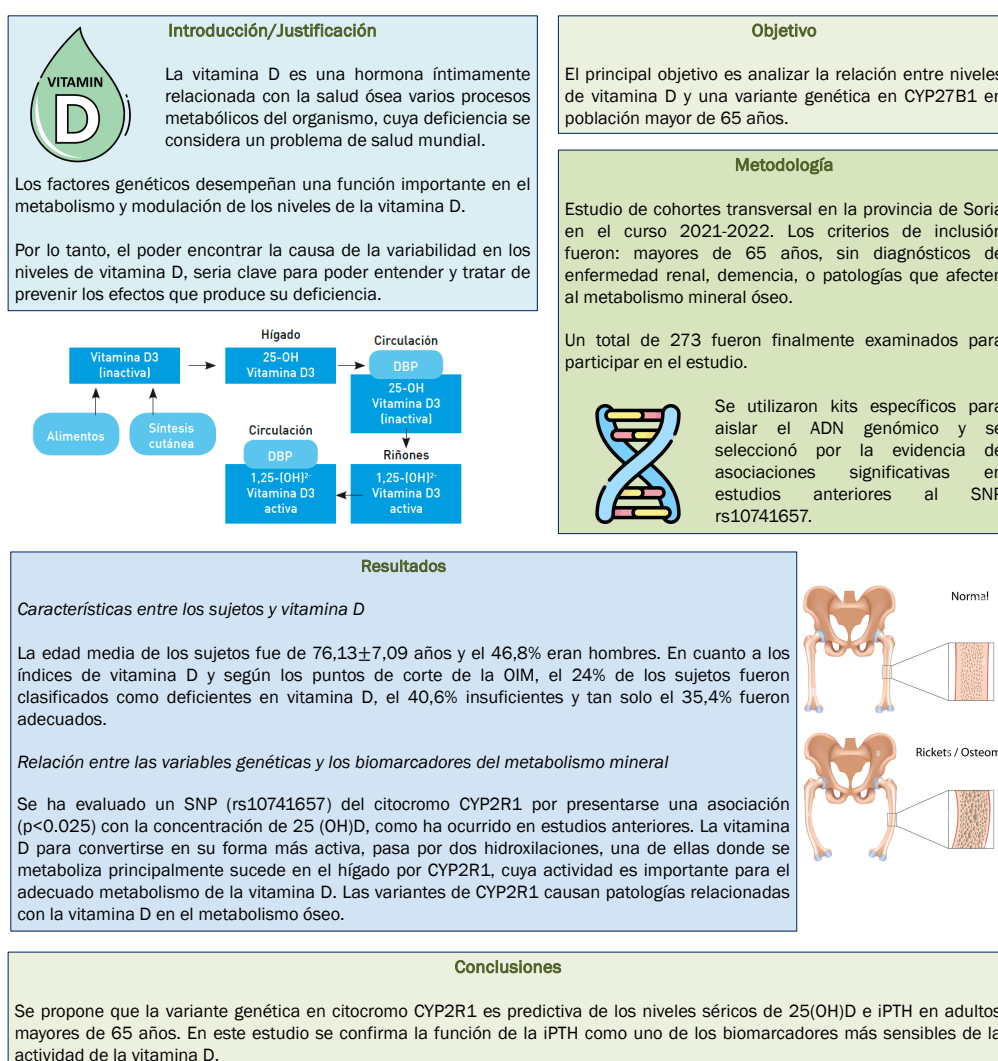


ANEXO IV: PÓSTER DE LA CÁTEDRA CONOCIMIENTO E INNOVACIÓN CAJA RURAL DE SORIA, EN LA UNIVERSIDAD DE VALLADOLID PARA EL CURSO 2021-2022. SEMANA DE LA CIENCIA.

Semana de la Ciencia
Campus Duques de Soria



FACTORES GENÉTICOS COMO POSIBLE CAUSA DE VARIABILIDAD EN LOS NIVELES DE VITAMINA D EN POBLACIÓN SANA MAYOR DE 65 AÑOS



Alumno/a:
ANDREA GIAQUINTA ARANDA

Tutore/es:
ZORAIDA VERDE RELLO



Universidad de Valladolid

ANEXO V: CAPÍTULO Nº 24 (PP. 181-186) DE LIBRO TITULADO “ADAPTACIÓN A NUEVAS DEMANDAS PARA LA ACTUALIZACIÓN DE COMPETENCIAS EN SALUD A LO LARGO DEL CICLO VITAL”. 7 DE MARZO DE 2023. UNIVERSIDAD DE ALMERÍA, GRUPO DE INVESTIGACIÓN SEJ473 “INTERVENCIÓN PSICOLÓGICA Y MÉDICA A LO LARGO DEL CICLO VITAL”



CERTIFICADO DE CARÁCTER CIENTÍFICO Y AUTORÍA DE CAPÍTULO DE LIBRO

Dra. MARÍA DEL MAR MOLERO JURADO, Profesora de la Universidad de Almería, responsable del Grupo de Investigación SEJ-473 “Intervención Psicológica y Médica a lo largo del Ciclo Vital” de la Universidad de Almería y perteneciente al Plan Andaluz de Investigación de la Consejería de Conocimiento, Investigación y Universidad de la Junta de Andalucía, Editora del Libro “*Adaptación a nuevas demandas para la actualización de competencias en salud a lo largo del ciclo vital.*”

CERTIFICA, que:

**VERONICA VELASCO GONZALEZ,
ANDREA GIAQUINTA ARANDA,
MARIA SAINZ GIL,
ZORAIDA VERDE RELLO,
CLAUDIA OLLAURI IBÁÑEZ,
ANA MARIA FERNANDEZ ARAQUE**

son autores/as del capítulo número 24 (pp. 181-186), denominado **RELACIÓN DEL ESTADO FUNCIONAL, CALIDAD DE VIDA AUTOPERCIBIDA Y OTROS PARÁMETROS, CON EL RIESGO CLÍNICO DE PERSONAS MAYORES** publicado en el libro titulado ADAPTACIÓN A NUEVAS DEMANDAS PARA LA ACTUALIZACIÓN DE COMPETENCIAS EN SALUD A LO LARGO DEL CICLO VITAL., editado por ASUNIVEP con número de ISBN: 978-84-09-48787-5, Depósito Legal: AL 427-2023, fecha de edición 7 de marzo de 2023 y un total de 341 páginas.

El carácter Científico de este Capítulo de Libro redactado por los autores mencionados anteriormente, viene avalado por los siguientes indicadores académicos, y técnicos:

1. El presente libro: ADAPTACIÓN A NUEVAS DEMANDAS PARA LA ACTUALIZACIÓN DE COMPETENCIAS EN SALUD A LO LARGO DEL CICLO VITAL. ha sido Compilado por profesores de la Universidad de Almería.
2. Los Capítulos que aparecen en el Libro, han seguido un riguroso proceso de REVISIÓN (A TRAVÉS DEL PROGRAMA INFORMÁTICO ANTI-PLAGIO “IThenticate”), constatando que NO han sido Copiados, NI plagiados, y cumplen con los requisitos de un trabajo científico.
3. El Libro está indexado en distintas Bases de Datos científicas, como Dialnet (<http://dialnet.unirioja.es>).
4. El Libro ha sido Editado por ASUNIVEP (EDITORIAL DE PRESTIGIO INDEXADA EN EL **SPI-SCHOLARLY PUBLISHERS INDICATORS**), con número de ISBN: 978-84-09-48787-5, Depósito Legal: AL 427-2023, fecha de edición 7 de marzo de 2023 y un total de 341 páginas.
5. El Libro ha sido revisado por un comité editorial, formado por especialistas Doctores en distintas áreas (Enfermería, Fisioterapia, Medicina, Psicología, etc.) que han constatado el valor científico y profesional de cada publicación realizada.
6. El Libro está publicado en formato impreso, cuenta con un número elevado de ejemplares y es distribuido a nivel nacional/internacional y diferentes Universidades españolas.
7. La difusión de la publicación ha sido de carácter nacional e Internacional, y se puede acceder al índice de contenidos en: https://ciii.es/6/contenido/textos/descargar_libro/177

Y para que conste, firma el presente en Almería a 7 de marzo de 2023



Fdo: Dra. María del Mar Molero Jurado
Grupo de Investigación SEJ-473
Universidad de Almería

ANEXO VI: SISTEMA DESCRIPTIVO DEL EQ-5D (IZQUIERDA) Y ESCALA VISUAL ANALÓGICA EQ-5D (DERECHA) (Herdman, Badia, & Berra, 2001).

CUESTIONARIO DE SALUD EUROQOL-5D

Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud en el día de HOY.

Movilidad

- No tengo problemas para caminar
- Tengo algunos problemas para caminar
- Tengo que estar en la cama

☐
☐
☐

Cuidado personal

- No tengo problemas con el cuidado personal
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme
- Soy incapaz de lavarme o vestirme

☐
☐
☐

Actividades cotidianas (p. ej., trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas

☐
☐
☐

Dolor/malestar

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo moderado dolor o malestar
- Tengo mucho dolor o malestar

☐
☐
☐

Ansiedad/depresión

- No estoy ansioso ni deprimido
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- Estoy muy ansioso o deprimido

☐
☐
☐

TERMÓMETRO EUROQOL DE AUTOVALORACIÓN DEL ESTADO DE SALUD

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse

Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY. Por favor, dibuje una línea desde el casillero donde dice «Su estado de salud hoy» hasta el punto del termómetro que en su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY.

Su estado
de salud
hoy

El mejor estado
de salud
imaginable

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

El peor estado
de salud
imaginable

ANEXO VII: CONSENTIMIENTO INFORMADO



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EXTRACCIÓN DE SANGRE PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIO

TÍTULO DEL PROYECTO:

PERFIL DEL ESTILO DE VIDA Y SALUD DEL LOS ANCIANOS LONGEVOS

RESPONSABLE/Doctoranda:

Dra. Ana Fernández/Andrea Giaquinta

1. INFORMACIÓN GENERAL

A nivel mundial, el segmento de la población que está experimentando un crecimiento más rápido es el más viejo. La proporción de centenarios es la que más rápido crece en la población, seguida del grupo de 80 a 99 años de edad. Si bien los genes de la longevidad pueden proteger a los centenarios de los malos hábitos (Martínez and Pérez, 2006), llevar un estilo de vida saludable sigue siendo fundamental para la gran mayoría de la población y un factor de protección para la aparición de enfermedades agudas y crónicas, así como para un mayor mantenimiento de la salud y de parámetros relacionados con ella. También las personas que viven más años comparten características de personalidad como ser tolerantes, extrovertidas y optimistas (Barzilai et al, 2014).

Este estudio permitirá analizar parámetros (marcadores genéticos y bioquímicos) y hábitos de salud que puedan relacionarse con la longevidad y estableciendo un perfil de su estilos de vida a lo largo de su edad adulta. Y permitirá describir el estado de salud de ancianos longevos, mediante la determinación de su calidad de vida y percepción del envejecimiento desde su jubilación.

El estudio llamado “Perfil del estilo de vida y salud de los ancianos longevos” se llevará cabo en España y Portugal entre la Facultad de Enfermería de Soria, perteneciente a la Universidad de Valladolid y la Escuela de Enfermería de Coímbra, perteneciente a la Universidad de Coímbra. Este proyecto pretendemos llevarlo a cabo en Coímbra (Distrito de Coímbra) y en Soria (Castilla y León), en dos zonas de importante influencia geográfica y población envejecida.

Su participación es voluntaria y puede revocar su decisión en cualquier momento sin que por ello se altere la relación médico paciente ni se produzca perjuicio en su tratamiento si lo hubiere.



Normas éticas y protección de datos personales

Los equipos de investigación que participan en el proyecto se ajustarán a las siguientes leyes Europeas y Españolas, acuerdos y declaraciones internacionales: (I) Carta de los derechos fundamentales de la UE, (II) Directiva 2001/20/EC del Parlamento Europeo y del Consejo de Europa de 4 de Abril de 2001 sobre la aproximación de las leyes, disposiciones regulatorias y administrativas de los Estados miembros con respecto al uso de las normas de Buena Práctica Clínica, (III) Directiva 95/46/EC del Parlamento Europeo y del Consejo de 24 de Octubre de 1995 acerca de la protección de los individuos con respecto a sus datos personales y la confidencialidad y uso de dichos datos, (IV) Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, (V) Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal, (VI) Declaración actualizada de Helsinki, (VII) Convenio del Consejo de Europa sobre Derechos Humanos y Biomedicina firmado en Oviedo el 4 de Abril de 1997 (VIII) Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos adoptado por la UNESCO.

La propiedad de las muestras pertenecerá en todo caso al paciente, quienes podrán decidir que el paciente sea excluido del estudio a petición propia. Estas muestras no se utilizarán con fines comerciales y los datos obtenidos no se explotarán con tal objeto.

El estudio y sus procedimientos han sido aprobados por el Comité ético de Burgos (En caso de su aprobación se pondrá) y por el Departamento de Enfermería de Valladolid y la Facultad de Enfermería de Soria. El procedimiento implica que no habrá daños para los participantes. Este procedimiento incluye responder a unos cuestionarios y a una hoja de información sobre parámetros de peso, altura y talla. La participación en este estudio les va a ocupar entre 15 y 20 minutos. Puede preguntar cualquier duda al investigador que le entrega esta hoja o llamando al teléfono 975129507 y preguntar por Ana M^a Fernández.

La información obtenida de cada uno de los/las participantes en este estudio será codificada para que en todo momento sea anónima y sin nombre. Su identidad no aparecerá durante la realización del estudio, ni una vez haya sido publicado. Toda la información del estudio será recopilada por la profesora Ana M^a Fernández y Zoraida Verde.

2. PROCEDIMIENTO

Realización de preguntas cerradas sobre varios cuestionarios de Salud, extracción de datos sobre medicación que toma y patologías diagnosticadas, toma de peso, talla y muestra sangre capilar. La muestra una vez extraída será codificada dando un carácter anónimo al estudio y garantizando la confidencialidad de la información.



3. CONSENTIMIENTO (ejemplar para paciente)

PACIENTE

Yo, D/Dña he leído la hoja de información, he comprendido las explicaciones que se me han facilitado. Por tanto, declaro estar correctamente informado/a según dispone la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y doy mi consentimiento para que se me realice punción capilar, así como para el almacenamiento y conservación de las muestras biológicas, para posibles investigaciones futuras relacionadas con otras mutaciones relevantes en el metabolismo de fármacos. También para la utilización de datos de los cuestionarios de forma anónima y codificada.

En, a de de 200....

Paciente	Investigador/a
Fdo.	Fdo.
D.N.I.	D.N.I.

REPRESENTANTE LEGAL

Yo, D/Dña en calidad de del paciente he leído la hoja de información, he comprendido las explicaciones que se me han facilitado. Por tanto, declaro estar correctamente informado/a según dispone la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, y doy mi consentimiento para que se me realice punción capilar, así como para el almacenamiento y conservación de las muestras biológicas, para posibles investigaciones futuras relacionadas con otras mutaciones relevantes en el metabolismo de fármacos. También para la utilización de datos de los cuestionarios de forma anónima y codificada.

D/Dña

En, a de de 200....

Representante legal	Investigador/a
Fdo.	Fdo.
D.N.I.	D.N.I.

4. REVOCACIÓN O DENEGACIÓN

Yo, D/Dña después de ser informado/a de la naturaleza del procedimiento propuesto, REVOCO/DENIEGO de forma libre y consciente el consentimiento para su realización.

En, a de de 200....

Paciente	Investigador/a	Representante legal
Fdo.	Fdo.	Fdo.
D.N.I.	D.N.I.	D.N.I.



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EXTRACCIÓN DE SANGRE PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIO
TÍTULO DEL PROYECTO: PERFIL DEL ESTILO DE VIDA Y SALUD DEL LOS ANCIANOS LONGEVOS RESPONSABLE: Dra. Ana Fernández

3. CONSENTIMIENTO (ejemplar para el Hospital/Universidad)

PACIENTE

Yo, D/Dña he leído la hoja de información, he comprendido las explicaciones que se me han facilitado. Por tanto, declaro estar correctamente informado/a según dispone la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, y doy mi consentimiento para que se me realice punción capilar, así como para el almacenamiento y conservación de las muestras biológicas, para posibles investigaciones futuras relacionadas con otras mutaciones relevantes en el metabolismo de fármacos. También para la utilización de datos de los cuestionarios de forma anónima y codificada.

En, a de de 200....

Paciente	Investigador/a
Fdo.	Fdo.
D.N.I.	D.N.I.

REPRESENTANTE LEGAL

Yo, D/Dña..... en calidad de..... del pacientehe leído la hoja de información, he comprendido las explicaciones que se me han facilitado. Por tanto, declaro estar correctamente informado/a según dispone la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, y doy mi consentimiento para que se me realice punción capilar, así como para el almacenamiento y conservación de las muestras biológicas, para posibles investigaciones futuras relacionadas con otras mutaciones relevantes en el metabolismo de fármacos. También para la utilización de datos de los cuestionarios de forma anónima y codificada.

D/Dña

En, a de de 200....

Representante legal	Investigador/a
Fdo.	Fdo.
D.N.I.	D.N.I.

4. REVOCACIÓN O DENEGACIÓN

Yo, D/Dña después de ser informado/a de la naturaleza del procedimiento propuesto, REVOCO/DENIEGO de forma libre y consciente el consentimiento para su realización. En, a de de 200....

Paciente	Investigador/a	Representante legal
Fdo.	Fdo.	Fdo.
D.N.I.	D.N.I.	D.N.I.