



---

**Universidad de Valladolid**



# **GRADO EN ENFERMERÍA**

Trabajo Fin de Grado

**Estudio de la vitamina D y su posible relación con la enfermedad de Alzheimer (EA). Revisión bibliográfica.**

Ane Amillano Casteig

Tutelado por: Alfredo Córdova Martínez

Soria, 27 de mayo de 2020



La única manera de hacer una gran labor es amando lo que haces.

## RESUMEN

**Introducción:** En los últimos años la vitamina D ha adquirido en la comunidad científica una mayor relevancia debido a su implicación en diversos procesos fisiopatológicos, además de los ya conocidos sobre el metabolismo óseo. Se ha relacionado a la vitamina D con la prevención de diversas patologías crónicas.

**Objetivos:** Este trabajo ha realizado un estudio sobre la relación entre la vitamina D y la enfermedad de Alzheimer (EA).

**Metodología:** Revisión bibliográfica en diferentes bases de datos como son PubMed, Science direct, SciELO y CUIDEN Plus además de diferentes revistas científicas para la búsqueda de información publicada en los últimos diez años que estudie la vitamina D y su posible relación con la enfermedad del Alzheimer.

**Resultados:** A día de hoy, diferentes estudios reflejan que unos niveles bajos de vitamina D se relacionan con un deterioro cognitivo pero no existe una asociación entre unos valores óptimos con la posible reducción de pérdidas cognitivas. Es por ello que la vitamina D ha sido asociada con la prevención de patologías crónicas y su deficiencia se relaciona con el deterioro de la función neurodegenerativa en los ancianos.

**Conclusiones:** Existe una clara evidencia que relaciona la vitamina D y el Alzheimer. Sin embargo, es necesario seguir investigando mejor todos los aspectos de la vitamina D que aun no se conocen muy bien para después poder realizar estudios sobre su relación con el Alzheimer de manera más certera.

**Palabras clave:** Vitamina D, enfermedad del Alzheimer, hipovitaminosis D, deterioro cognitivo.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** In recent years vitamin D has acquired greater relevance in the scientific community due to its involvement in many pathophysiological processes in addition to those already known about bone metabolism. Vitamin D has been linked to the prevention of many chronic diseases.

**Objectives:** This work has carried out a study on the relationship between vitamin D and Alzheimer's disease (AD).

**Methodology:** Bibliographic review in different databases such as Pubmed, Science direct, SciELO and CUIDEN as well as different scientific journals for the search of information published in the last ten years that studies vitamin D and its possible relationship with Alzheimer's disease.

**Results:** To date, several studies show that low levels of vitamin D are related to cognitive impairment but there is no association between optimal values and possible reduction of cognitive losses. That is why vitamin D has been associated with the prevention of chronic pathologies and its deficiency is related to the deterioration of neurodegenerative function in the elderly.

**Conclusions:** There is clear evidence linking vitamin D and Alzheimer's disease. However further research is needed on all aspects of vitamin D that are not yet well understood in order to be able to carry out studies on its relationship with Alzheimer's disease more accurately.

**Keywords:** Vitamin D, Alzheimer's disease, hypovitaminosis D, cognitive impairment.

## ÍNDICE

1. Introducción .....	[1-9]
1.1 Breve historia de las vitaminas .....	[1]
1.2 La vitamina D .....	[1-2]
1.3. La vitamina D y la enfermedad de Alzheimer (EA) .....	[2-3]
1.4. Fisiología .....	[3]
1.5. Funciones.....	[3-5]
1.6. Niveles óptimos y requerimientos de vitamina D .....	[5-7]
1.7. Hipovitaminosis D y su prevalencia en España.....	[7-8]
1.8. Factores de riesgo y población de riesgo.....	[8-9]
2. Justificación del tema .....	[10]
3. Objetivos.....	[10]
4. Metodología .....	[10-11]
5. Resultados y discusión.....	[11-18]
5.1. Enfermedad de Alzheimer (EA) .....	[11-14]
5.2. Factor protector de la enfermedad de Alzheimer (EA) .....	[14]
5.3. Recomendaciones dietético-nutricionales .....	[14-16]
5.4. Relación entre la vitamina D y el Alzheimer .....	[16-17]
5.5. Papel de enfermería .....	[17-18]
6. Conclusiones.....	[18]
7. Bibliografía.....	[19-23]
Anexos .....	[24]
1. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica.....	[24]

## ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Niveles óptimos de vitamina D .....	[6]
Tabla 2. Requerimientos diarios de vitamina D .....	[6]
Tabla 3. Requerimientos dietético-nutricionales .....	[15]

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1 BREVE HISTORIA DE LAS VITAMINAS**

Las vitaminas son componentes orgánicos presentes en los alimentos que en pequeñas cantidades son esenciales para el correcto desarrollo del metabolismo de los seres vivos. Existen determinadas situaciones y etapas, como es la tercera edad, donde los requerimientos pueden verse aumentados<sup>35</sup>.

Las vitaminas forman parte de los micronutrientes ya que son productos esenciales en nuestra alimentación. Su carencia se relaciona con diferentes enfermedades que pueden llegar a ser mortales<sup>26</sup>.

Se diferencian dos grupos principales de vitaminas dependiendo de la solubilidad. Se conocen como vitaminas hidrosolubles aquellas que se disuelven en agua mientras que las vitaminas liposolubles son aquellas que disuelven en los lípidos<sup>24</sup>.

En las últimas décadas estamos asistiendo a un aumento exponencial en el consumo de suplementos vitamínicos tanto en la población general como en la población anciana debido fundamentalmente a los estados carenciales generados en esta edad<sup>35</sup>.

La vitamina D fue descubierta en 1918 por el médico británico Sir Edward Mellanby tras un experimento con perros, induciéndoles raquitismo para después curarlos con hígado de bacalao. En 1919 K. Huldschinsky curó el raquitismo de niños mediante la acción de la luz ultravioleta producida de manera artificial. Elmer Mc Collum elimina la vitamina A del hígado de bacalao en 1922 con el fin de demostrar que el efecto frente al raquitismo sigue estando ahí. Su propuesta fue denominar esa sustancia vitamina D<sup>26</sup>.

Entre 1920 y 1940 se logró aislar y sintetizar todas las vitaminas siendo un gran aporte a la ciencia y a la medicina y así poder explicar el origen de muchas enfermedades y encontrar el tratamiento<sup>26</sup>.

Después de la epidemia de raquitismo en el siglo XIX debido a la deficiencia de vitamina D por una inadecuada exposición al sol, a día de hoy vuelve a considerarse una pandemia a nivel mundial debido a sus graves consecuencias para la salud<sup>18</sup>.

### **1.2 LA VITAMINA D**

La vitamina D es una hormona liposoluble esteroidea que participa en gran cantidad de procesos metabólicos como son la absorción de calcio y fósforo en el intestino así como la regulación de la calcemia y la mineralización ósea. Participa también en procesos autocrinos, paracrinos, endocrinos así como de proliferación y diferenciación celular<sup>15,21</sup>.

El grupo conocido bajo el nombre común de vitamina D consiste en 6 subgrupos (D<sub>2</sub>-D<sub>7</sub>) siendo los más relevantes la vitamina D<sub>2</sub>/ergocalciferol/vitamina de la dieta y la vitamina D<sub>3</sub>/colecalciferol /la vitamina del sol<sup>12</sup>.

Existen dos maneras a través de las que de las cuales el organismo produce la vitamina D<sup>18</sup>:

La síntesis cutánea (90%) es la principal fuente natural de vitamina D. El primer paso en la producción endógena de vitamina D es la conversión por efecto de la radiación solar

ultravioleta B del 7-dehidrocolesterol a pro-vitamina D que al ser una sustancia muy inestable y por efecto de la temperatura corporal se convierte rápidamente en colecalciferol<sup>22</sup>.

La vitamina D puede obtenerse en menor medida de los alimentos (10%) ya sea de origen animal cómo es el caso del colecalciferol o de origen vegetal como es el caso del ergocalciferol<sup>22</sup>.

Está presente en pescados grasos y en la yema de los huevos carne y algunos alimentos modificados con el fin de que aporten un mayor valor nutricional como puede ser el caso de la leche, zumos y cereales<sup>16</sup>.

La pro-vitamina D procedente de la dieta o de la piel no presenta actividad por sí misma y precisa de dos hidroxilaciones; una primera en el hígado donde pasa a ser 25-hidroxitamina D y una segunda, en el riñón, que transforma la 25-(OH)-D en 1,25-hidroxitamina D<sub>3</sub>, la forma activa de la vitamina D<sup>22</sup>.

La síntesis de la vitamina D suele limitarse por factores como la piel morena el uso de cremas protectoras solares la edad la latitud la hora del día y la época del año<sup>22</sup>.

Normalmente el déficit de vitamina D se asocia una escasa exposición a la luz solar, una ingesta pobre de alimentos ricos en vitamina D, procesos asociados a una mala absorción de las grasas así como una incapacidad de los riñones para convertir la vitamina D en su forma activa<sup>1,16</sup>.

Los músculos requieren esta vitamina para el movimiento así como el sistema inmunitario para hacer frente a los virus y bacterias. La vitamina D junto al calcio ayuda a proteger frente a la osteoporosis<sup>1</sup>.

### **1.3 VITAMINA D Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA)**

Ya se sabe que la vitamina D es imprescindible en el metabolismo óseo, la absorción de calcio y otros procesos metabólicos en el cuerpo pero su papel en la función cerebral, la cognición y el proceso de envejecimiento aún no está claro. Algunos estudios señalan que la vitamina D puede estar involucrada en una variedad de procesos relacionados con la cognición.

En los últimos años se ha asociado la actividad de la vitamina D con las funciones cerebrales<sup>38</sup>.

Existe evidencia de que la vitamina D ayuda a la diferenciación de las células cerebrales, regula el crecimiento axonal, regula la señalización del calcio directamente en el cerebro, modula la producción de especies de oxígeno reactivas (ROS) derivadas del cerebro y estimula la producción de factores neurotróficos<sup>34</sup>.

Estudios epidemiológicas muestran una correlación entre los bajos niveles de ingestión de las vitaminas con la disminución de las funciones neurocognitivas en los adultos mayores<sup>27,37</sup>.

Muchos constituyentes de la dieta, desde los macronutrientes hasta las vitaminas, tienen influencia en la función del cerebro. Las personas ancianas frecuentemente tienen mayor riesgo de deficiencias nutricionales. Aunque se conoce el papel de la nutrición en el

envejecimiento aún se carece de información suficiente sobre los factores de riesgo de la nutrición relacionados con el deterioro cognitivo<sup>27</sup>.

#### 1.4 FISIOLOGÍA

Cuando hablamos de la vitamina D nos referimos tanto a la vitamina D<sub>2</sub> / ergocalciferol como a la vitamina D<sub>3</sub> / colecalciferol<sup>5</sup>.

La gran mayoría de los metabolitos de la vitamina D<sub>3</sub> viajan unidos a la DBP (proteína fijadora de vitamina D o transcalfiferina), pero debido a su abundancia, algunos de los metabolitos van unidos a la albúmina<sup>3,17</sup>.

Tanto el colecalciferol como el ergocalciferol son biológicamente inactivos y para poder ejercer su papel deben convertirse en metabolitos activos mediante dos procesos de hidroxilación que tienen lugar en el hígado y en los riñones<sup>2,3,5,6,10</sup>.

Tras su obtención a través de la dieta o la síntesis en la epidermis mediante la acción de los rayos ultravioleta, pasan a la circulación para ser transportadas al hígado. Una vez en los hepatocitos se da la primera hidroxilación para dar lugar al 25-hidroxivitamina D, también conocido como calcidiol o calcifediol<sup>6</sup>.

El complejo formado por el calcidiol / calcifediol y su proteína transportadora [25-(OH)-D]-DBP se une a la megalina (proteína que se encuentra en la membrana plasmática de las células tubulares renales) y entra en los riñones donde se va a dar la segunda hidroxilación.

La enzima renal 25-hidroxivitamina D-1 $\alpha$ -hidroxilasa es la encargada de la segunda hidroxilación donde el metabolito 25-hidroxivitamina D pasa a ser 1,25-hidroxivitamina D, también conocida como calcitriol<sup>6</sup>.

#### 1.5 FUNCIONES

La 1,25-dehidroxivitamina D ejerce sus acciones a través de la unión al receptor nuclear para la vitamina D (VDR)<sup>3</sup>.

Su principal función es la regulación del metabolismo del calcio y del fósforo con el fin de mantener las concentraciones de estos iones en sangre así como la mineralización de los huesos<sup>2</sup>.

En los últimos años se han conocido otras funciones de esta vitamina, como su papel en la respuesta inmune, proliferación y diferenciación celular, función muscular y equilibrio<sup>7</sup>.

Recientemente se ha encontrado que la vitamina D tiene funciones en muchos órganos además de los principales como son el hueso, riñón, intestino y paratiroides ya que al convertirse en su forma activa actúa a nivel endocrino, autocrino y paracrino<sup>17</sup>.

Entre las **acciones clásicas**, aquellas relacionadas con el metabolismo del calcio y del fósforo, podemos destacar<sup>17</sup>:

**Intestino:** aumenta la absorción de calcio y fósforo.

**Esqueleto:** es esencial para el desarrollo y mantenimiento del esqueleto mineralizado. Su deficiencia produce raquitismo en niños y adolescentes y osteomalacia en adultos. Influye en múltiples procesos que van desde el desarrollo de la placa de crecimiento hasta el control de la homeostasis ósea ya que se encarga de la formación de osteoblastos y la resorción de osteoclastos. Además ayuda a conservar las concentraciones séricas de calcio y fósforo para mantener la mineralización ósea.

**Glándula paratiroides:** cuándo existe deficiencia de vitamina D se produce hiperplasia de las paratiroides y por tanto, un incremento en la síntesis y secreción de la PTH.

**Riñón:** el efecto renal más importante es la regulación de su propia homeostasis a través del aumento de la reabsorción tubular del calcio.

Las **acciones no clásicas**, no se consideran tradicionales pero con el tiempo se ha demostrado que la vitamina D tiene un papel muy importante en ciertas patologías así como en su prevención. Un déficit de vitamina D estaría relacionado con múltiples tipos de enfermedades como pueden ser las autoinmunes, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, enfermedades infecciosas y cáncer<sup>17</sup>.

En diversos estudios se ha podido observar que el receptor de la vitamina D (VDR) se encuentran en diversos tejidos y órganos además de los ya conocidos para la mineralización ósea<sup>13</sup>.

Otras funciones de la vitamina D están relacionadas con la regulación de la secreción hormonal ya que estimula la secreción de insulina en el páncreas, la respuesta inmune así como en la proliferación y diferenciación celular<sup>14</sup>.

Por ello, cada vez son más estudiadas estas otras funciones de la vitamina D<sup>4,13</sup>.

**Vitamina D y actividad muscular<sup>4</sup>:** Esta función es conocida desde hace mucho tiempo. La vitamina D regula el desarrollo muscular y la contractilidad. Una deficiencia de esta vitamina está relacionada con la debilidad muscular, mialgia difusa y la sarcopenia debido a la atrofia muscular que se genera. Varios estudios han demostrado que los suplementos de vitamina D favorecen la mejora de la debilidad muscular especialmente en personas de edad avanzada.

**Vitamina D y cáncer<sup>4</sup>:** Es difícil establecer la relación que producen las acciones de la vitamina D sobre el cáncer. La vitamina D regula la señalización de los receptores de los andrógenos y estrógenos de tal manera que inhibe el crecimiento tumoral en aquellos cánceres que dependen de estas dos hormonas.

**Vitamina D y enfermedades metabólicas<sup>6,17</sup>:** La deficiencia de vitamina D se considera como un posible factor de riesgo en la diabetes y la obesidad pero no hay nada concluyente. Niveles bajos de vitamina D pueden afectar de manera negativa en la secreción de insulina y en la tolerancia a la glucosa.

**Vitamina D y sistema inmunitario<sup>4</sup>:** los receptores VDR (receptores del calcitriol) están presentes en todas las células del sistema inmunológico. La vitamina D participa en la inmunidad natural / innata así como en la adquirida. Mejora los efectos antimicrobianos de los macrófagos y monocitos además de la quimiotaxis y la capacidad fagocítica de estas células. En la inmunidad adquirida, en cambio, regula la diferenciación y proliferación de los linfocitos B y T. Se ha encontrado que la Vitamina D estimula la eliminación de patógenos mejorando así la

resistencia contra las infecciones bacterianas como son la tuberculosis, la neumonía y la septicemia<sup>21,22</sup>.

**Vitamina D y enfermedades cardiovasculares**<sup>6,17</sup>: una alta ingesta de vitamina D reduce las paredes arteriales, uno de los factores de riesgo de la hipertensión arterial y por tanto protege frente a la posibilidad de padecer hipertensión. Además una alteración en el sistema renina-angiotensina (SRA) puede ocasionar una situación de hipertensión. Por tanto, unos niveles adecuados de vitamina D disminuye el riesgo de padecer episodios de hipertensión.

**Trastornos cognitivos**<sup>27</sup>: la Vitamina D es importante para el desarrollo y la función del cerebro. Los estudios observados identifican una relación entre bajos niveles de Vitamina D y demencia, particularmente en la Enfermedad de Alzheimer.

## **1.6 NIVELES ÓPTIMOS Y REQUERIMIENTOS DE VITAMINA D**

La vitamina D es una hormona esencial para la correcta fisiología ósea por lo que el tratamiento debe englobar el incremento de la radiación solar ultravioleta, el aumento de los aportes de vitamina D por la dieta y la administración de suplementos con vitamina D<sup>1,6</sup>.

La 25 hidroxivitamina D<sub>3</sub> / calcidiol / hidroxicolecalciferol es la principal forma circulante de vitamina D<sub>3</sub> y por lo tanto es el mejor indicador de los niveles de esta vitamina<sup>17</sup>.

Aunque el 1-alfa,25-dihidroxicolecalciferol (1,25-DHCC) [1,25-(OH)2D3] es la forma biológicamente activa de la vitamina D podría pensarse que es el metabolito ideal para conocer el estado de la vitamina D ya que tiene una vida media de 4 o 6 horas y sus niveles en sangre son mil veces menores que los de la 25-HCC que tiene una concentración elevada y una vida media larga entre dos tres semanas<sup>2,5</sup>.

Es por ello que para determinar el estado de la vitamina D se recomienda medir los niveles séricos de 25-(OH)-vitamina D, principal metabolito circulante, ya que refleja tanto la producción endógena a través de la piel como el aporte exógeno mediante la dieta (alimentos y suplementos)<sup>7,18</sup>.

Los valores séricos de 25 HCC depende de varios factores además de la exposición al sol y la dieta como son la estación del año número de horas al sol y tiempo, uso de protector solar, pigmentación de la piel y la latitud. La síntesis de vitamina D disminuye considerablemente en los meses de invierno y en el proceso de envejecimiento. Comparando con un adulto joven, una persona de más de 70 años produce menos del 30% de la cantidad de vitamina D<sup>6,12,18</sup>.

Existen dos preguntas esenciales respecto a la vitamina D que ha día de hoy siguen en el aire<sup>8,9</sup>:

### **¿Cuáles son los niveles óptimos de vitamina D?**

Existe una gran controversia sobre los niveles óptimos de 25-hidroxivitamina-D necesarios para el mantenimiento óseo y disminuir el riesgo de déficit de vitamina D<sup>3</sup>.

Las diferentes conclusiones observadas en diferentes estudios y diversas sociedades científicas (Instituto de Medicina, Fundación Internacional de osteoporosis (IOF), Sociedad

Española de investigación ósea y del metabolismo mineral (SEIOMM) y sociedad endocrinología de Estados Unidos) trataron de consensuar unos rangos de normalidad<sup>8,9</sup>.

**Tabla 1.** Niveles óptimos de vitamina D

Niveles de vitamina D <sup>17</sup>	Estado de vitamina D <sup>17</sup>
0-10 ng/ml	Deficiencia severa
10-20 ng/ml	Deficiencia
20-30 ng/ml	Insuficiencia
40-80 ng/ml	Niveles óptimos
>150 ng/ml	Toxicidad

Cabe destacar que la intoxicación causada por la vitamina D es muy rara. Cuando aparece es debido a una dosis incorrecta durante un periodo largo de tiempo.

**¿Cuáles son los requerimientos diarios que se deben consumir para mantener el estado óptimo de salud óseo<sup>9,5</sup>?**

En 2010 el Instituto de Medicina (IOM) de Estados Unidos publicó una serie de recomendaciones aunque sigan sin estar establecidos de manera contundente<sup>18</sup>.

**Tabla 2.** Requerimientos diarios de vitamina D

Niños adolescentes	400-600 UI / día
Postmenopausia	600-800 UI / día
Ancianos	800-1000 UI / día
Pacientes con osteoporosis	800-1000 UI / día
Pacientes con fracturas	800-1000 UI / día
Pacientes que reciben corticoides	800-1000 UI / día

Tanto la asociación americana como la Asociación Española de Pediatría recomiendan en que todos los niños sanos nacidos a término incluido los adolescentes tengan un aporte de 400 UI al día de vitamina D desde el momento de su nacimiento.

Las recomendaciones de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria para niños y adultos son las siguientes<sup>16</sup>:

- El contenido de vitamina D en la leche materna es baja, por lo que los niños menores de un año alimentados exclusivamente con lactancia materna necesitan suplementos de 400 unidades internacionales de vitamina D iniciando su administración en los primeros días de vida.
- Las fórmulas artificiales de lactancia contienen aproximadamente 400 unidades internacionales por litro de vitamina D, por lo que también los niños alimentados con fórmulas

necesitan tomar suplementos de 400 unidades internacionales al día hasta que sean capaces de tomar un litro de fórmula al día.

- Niños prematuros menores del año con la edad corregida necesitan una ingesta de 200 unidades internacionales por kilogramo por día hasta un máximo de 400 unidades internacionales por día.

- Niños después de la etapa de lactancia y adolescentes que no tengan 400 unidades internacionales al día mediante la dieta y la exposición a la luz solar, deberán tomar un suplemento de 400 unidades internacionales al día de vitamina D.

Para poder realizar el diagnóstico de manera completa debemos tener en cuenta la clínica que presenta la persona, los resultados del examen radiológico así como la interpretación de los niveles tanto de la fosfatasa alcalina como de 25-(OH)-D<sup>24</sup>.

### **1.7 HIPOVITAMINOSIS D Y SU PREVALENCIA EN ESPAÑA**

En una población sana es suficiente alcanzar los niveles séricos esenciales con una dieta balanceada y exposición normal al sol.

La mejor manera de conocer la situación del paciente en relación a los niveles de vitamina D es a través de la determinación de 25-(OH)-D ya que mide los niveles tanto de la vitamina D<sub>2</sub> como de la vitamina D<sub>3</sub><sup>12</sup>.

La hipovitaminosis D se define como la presencia de valores séricos de 25-(OH)-D entre 10-30 ng/ml o por debajo de estos.

La prevalencia de hipovitaminosis D a nivel mundial es muy alta. La hipovitaminosis afecta a niños y jóvenes en menor medida y en mayor medida en adultos como mujeres posmenopáusicas, con o sin osteoporosis, y en ancianos. En la actualidad, la hipovitaminosis D constituye una epidemia que afecta a más de la mitad de la población mundial<sup>8</sup>.

En España la prevalencia de la insuficiencia de vitamina D es del 70%-90% en los adultos mayores<sup>6</sup>.

La deficiencia de vitamina D tiene una importante repercusión sobre la salud ósea y sobre la salud del organismo en su conjunto<sup>8</sup>.

En un estudio realizado tanto en Francia como en España dice que la prevalencia de insuficiencia de vitamina D es alta en mujeres con osteoporosis y mayores de 67 años<sup>18</sup>.

Diferentes estudios realizados describen una insuficiencia de vitamina D en toda la región de España afectando a todas las edades y a ambos sexos<sup>8</sup>.

Cuando hay suficiente cantidad de vitamina D, la absorción intestinal del calcio es del 30% y en etapa de crecimiento puede llegar al 60-80%. En el estado de déficit la absorción intestinal es de 10-15% y se ve disminuida la reabsorción de fosfato<sup>17</sup>. La acción fundamental de la vitamina D es la regulación del metabolismo del calcio y del fósforo, con el fin de mantener las concentraciones de estos iones estables en sangre y la adecuada mineralización del esqueleto<sup>22</sup>.

Los bajos niveles de calcio estimulan la secreción de PTH, la cual aumenta la reabsorción renal del calcio para aumentar la producción del 1,25 – dehidroxivitamina-D<sub>3</sub>. Esto está relacionado con la disminución de la mineralización ósea y por tanto, con el raquitismo y la osteomalacia<sup>17</sup>.

La insuficiencia crónica puede causar hiperparatiroidismo secundario, aumento de recambio óseo, pérdida de masa ósea, debilidad del músculo, cataratas y un mayor riesgo de fractura por debilidad<sup>18</sup>.

La osteopatía por deficiencia en el anciano es de origen multifactorial: escasa exposición solar, déficit nutricional, deterioro fisiológico en las vías de metabolización de la vitamina D e interacciones farmacológicas<sup>6</sup>.

Todas las guías terapéuticas sobre el tratamiento de la osteoporosis incluyen tanto un suplemento de calcio como de vitamina D<sup>18</sup>.

### **1.8 FACTORES DE RIESGO Y POBLACIÓN DE RIESGO**

Para poder hacer el diagnóstico de una hipovitaminosis D de manera correcta así como una buena prevención, es muy importante conocer antes los factores de riesgo y por tanto la población de riesgo<sup>15</sup>.

Los **factores de riesgo** que debemos tener en cuenta se dividen en cuatro grandes grupos<sup>15,19</sup>:

#### **Estilo de vida:**

- Poca exposición a la luz solar.
- Uso de protector solar.
- Vestimentas que no expongan la piel a la luz solar.
- Hiperpigmentación de la piel.

#### **Alimentación:**

- Dietas pobres en pescados, soja, lácteos, huevos y carne.
- Dietas basadas en alimentos procesados.
- Escaso consumo de suplementos vitamínicos.
- Lactancia materna.

#### **Patologías:**

- Obesidad.
- Trastornos metabólicos.
- Enfermedad de Crohn.
- Enfermedad celiaca.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Cirrosis hepática.

- Enfermedad renal.
- Insuficiencia pancreática.
- Algunos linfomas.

**Fármacos:**

- Anticonvulsiantes.
- Glucocorticoides.
- Ketaconazol.
- Colestiramina.
- Antirretrovirales.
- Tuberculostáticos.

**Otras:**

- Déficit de estrógenos.
- Determinados polimorfismos genéticos.
- Gestantes.
- Raza negra.
- Edad avanzada.

La **población de riesgo** que puede padecer deficiencia de vitamina D es la siguiente<sup>15,20</sup>:

- Personas con la piel oscura, ya que la alta cantidad de melanina dificulta la síntesis de vitamina D.
- Personas con escasa exposición a la luz solar.
- Personas mayores debido a que la piel es más débil y sus riñones pierden parte de la capacidad para convertir la vitamina D en su metabolito activo.
- Pacientes con cáncer debido a que disminuye la albúmina y la proteína transportadora de vitamina D efecto de los fármacos quimioterapéuticos y menor exposición solar debido a la fototoxicidad de algunos tratamientos.
- Mujeres embarazadas.
- Personas obesas.
- Personas diabéticas.
- Bebés que se alimentan con leche materna ya que no es rica en vitamina D.

## 2. JUSTIFICACIÓN

En los últimos años se ha producido un notable interés por la vitamina D debido al descubrimiento de sus funciones extraóseas, las cuales cada vez son más reconocidas e importantes para proteger al organismo frente a diferentes patologías.

Cada vez se están realizando más estudios con el fin de establecer una relación entre la vitamina D y diferentes problemas y enfermedades de salud como pueden ser la diabetes, hipertensión arterial, obesidad, enfermedades autoinmunes entre otras muchas<sup>1</sup>.

Es muy importante pues que todos los profesionales sanitarios conozcan dichos beneficios especialmente aquellos que se encuentran en Atención Primaria ya que son la primera barrera de atención, la más esencial y la encargada de ofrecer educación para la salud a toda la población

Es por eso que en este TFG se ha realizado una revisión bibliográfica narrativa para obtener información acerca de la vitamina D en todos sus aspectos para poder disminuir la alta prevalencia de hipovitaminosis.

Por otra parte, nos planteamos encuadrar el estudio de la vitamina D en torno a una patología frecuente y de consecuencias bastante malas, tanto por la calidad de vida de los pacientes como por el padecimiento del entorno familiar. Hacemos referencia a la enfermedad de Alzheimer (EA).

## 3. OBJETIVOS

### **Objetivo general**<sup>23</sup>:

Analizar la relación que existe entre la vitamina D y la enfermedad de Alzheimer (EA) tras un estudio integral de la vitamina D.

### **Objetivos específicos**<sup>23</sup>:

- Determinar el estado de vitamina D en la población española y sus consecuencias en el organismo.
- Evaluar si existe relación entre la vitamina D y la enfermedad de Alzheimer (EA).

## 4. METODOLOGÍA

Una vez definidos los objetivos para poder comenzar con la búsqueda de artículos para poder llevar a cabo la revisión bibliográfica se realizó una búsqueda de artículos en diferentes bases de datos con el fin de poder responder los objetivos establecidos.

Las bases de datos utilizadas fueron SciELO, PubMed, CUIDEN, Dialnet plus y Science direct además de Google Scholar.

La búsqueda de artículos se reforzó además con los informes de diferentes sociedades científicas como la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) y la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y revistas médicas.

Para realizar una búsqueda mas especifica se utilizaron los denominados operadores booleanos siendo los más utilizados AND, OR y NOT.

Las palabras clave utilizadas para encontrar los artículos fueron vitamina D, 25-(OH)-D, 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>, déficit de vitamina D, raquitismo, hipovitaminosis D, calcio, parathormona, factores de riesgo, población de riesgo, patología, Alzheimer, deterioro cognitivo y dieta mediterránea, recomendaciones nutricionales, deficiencia de vitaminas y enfermedades crónicas .

Para aceptar o rechazar los artículos encontrados previamente se establecieron una serie de criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión establecidos fueron los siguientes:

- Publicados en los últimos 10 años (2010-2020).
- Idiomas: Español, Inglés y Portugués.
- Patología: Alzheimer.
- Texto completo.

Los criterios de exclusión establecidos fueron:

- Publicaciones anteriores al año 2010.
- Publicado en otro idioma que no sea ni Español, ni Inglés, ni Portugués.
- Literatura gris.
- Artículos de opinión.
- Páginas no científicas.
- Que no sea texto completo.

La búsqueda de artículos se realizó entre diciembre de 2019 y mayo de 2020. Para la realización bibliográfica se seleccionaron 24 artículos que tras realizar una lectura se descartan aquellos que no cumplen con los objetivos quedando finalmente 18 artículos. La estrategia de búsqueda de los artículos se refleja en el ANEXO 1.

## **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Se seleccionan 18 artículos en relación a los objetivos establecidos. A continuación se exponen los resultados obtenidos de acuerdo a los objetivos del estudio.

### **5.1 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA)**

La demencia es un grupo de síntomas a nivel cerebral entre los cuales podemos encontrar<sup>41</sup>:

- Pérdida de memoria.
- Dificultad para resolver problemas.

- Disminución de la capacidad de realizar tareas abstractas.
- Desorientación, alteración el juicio.
- Incapacidad de expresar los sentimientos apropiadamente.
- Incapacidad de realizar las tareas de la vida diaria.
- Cambios progresivos en la personalidad.
- Deterioro de las funciones intelectuales que dificultan el funcionamiento diario.

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurológica progresiva que causa demencia. Se caracteriza por la destrucción de las células que componen el cerebro, las neuronas, lo que provoca cambios estructurales y químicos<sup>41</sup>.

La EA es la principal causa de demencia a nivel global y su prevalencia aumenta con el envejecimiento poblacional. Es uno de los problemas socio-sanitarios más importantes ya que es la mayor causa de discapacidad y dependencia entre las personas mayores generando un alto impacto físico, psicológico, social y económico en los cuidadores, familias y en la sociedad en general<sup>30,31</sup>.

La prevalencia de la enfermedad de Alzheimer aumenta con la edad<sup>27,40</sup>:

- Edad 65 a 74 años: 3%
- Edad 75 a 84 años: 17%
- Edad ≥ 85 años: 32%

Esta enfermedad es dos veces más frecuente entre las mujeres que en los hombres<sup>40</sup>.

Es de etiología desconocida y a día de hoy no tiene tratamiento curativo<sup>41</sup>.

La mayoría de los casos son esporádicos aunque alrededor del 5 al 15% de los casos son familiares<sup>40</sup>.

Afecta tanto a adultos mayores como a adultos jóvenes, donde se trata de Alzheimer de origen genético<sup>41</sup>.

En España, el Alzheimer y otras demencias son la segunda causa de mortalidad ya que actualmente más de 4.000 afectados en edad presenil y 300.000 personas ancianas<sup>41</sup>.

La enfermedad se caracteriza por una atrofia cerebral progresiva que afecta a todas las partes del cerebro. Las neuronas se van destruyendo por la aparición de depósitos insolubles en su alrededor<sup>41</sup>.

Las características principales son la presencia de una proteína llamada beta-amiloide (placas seniles y placas neuríticas) y depósitos intracelulares que al acumularse se produce una degeneración neurofibrilar<sup>41</sup>. Este acumulo es el hallazgo anatomopatológico del Alzheimer<sup>41</sup>.

La EA es una enfermedad que progresa de manera gradual aunque también existen periodos de estabilidad<sup>40</sup>. Una de las primeras manifestaciones es la pérdida de memoria a corto plazo que va seguido de<sup>40</sup>:

- Deterioro del razonamiento, dificultades para el manejo de tareas complejas y falta de criterio.

- Disfunción del lenguaje.
- Incapacidad para reconocer rostros u objetos comunes.
- Trastornos de conducta.

Los síntomas van apareciendo según va avanzando la enfermedad y en diferentes fases, aunque al igual que los síntomas cada paciente los desarrolla mas espaciados o muy rápidamente<sup>41</sup>.

#### **Fase leve**<sup>41</sup>:

- Es consciente y lo oculta para que los demás no se den cuenta.
- Olvidos o pérdida de memoria.
- Pérdida de la capacidad de concentración y falta de interés.
- Desorientación temporal.
- Alteración del juicio: No se viste adecuadamente, compra desmesuradamente.
- Cambios en la personalidad, Ansiedad, depresión, enfado, hostilidad.

#### **Fase moderada**<sup>41</sup>:

- No puede ocultar los avances de la enfermedad.
- Se confunde fácilmente y no se le puede dejar sólo/a. Persigue al familiar todo el día.
- No puede hacer cálculos.
- Pérdida total de la memoria reciente.
- No puede realizar sin supervisión las Actividades de la Vida Diaria (AVD).
- No entiende instrucciones fáciles.
- Tiene problemas en la comunicación.
- Puede perderse fácilmente.
- Evita los contactos sociales. Se vuelve irritable.
- Agresividad.

#### **Fase severa**<sup>41</sup>:

- Desorientación total.
- Depende del cuidador/a.
- No existe la memoria reciente.
- No reconoce familiares cercanos.
- Dependiente para las Actividades de la Vida Diaria.
- Apenas sabe hablar.

Entre los criterios diagnósticos para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer se encuentran<sup>40</sup>:

- Demencia clínicamente establecida y documentada mediante un examen formal del estado mental.
- Déficits en  $\geq 2$  áreas de la cognición.
- Inicio gradual y empeoramiento progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas.
- Sin trastornos de la conciencia.
- Inicio después de la edad de 40 años, generalmente después de los 65.
- Ausencia de tumores o ACV que expliquen el deterioro de memoria y cognitivo.

El diagnóstico definitivo se basa en la existencia de placas y ovillos en el tejido cerebral a través de la autopsia. El diagnóstico que se realiza antes del fallecimiento de la persona es de "posible" o "probable" enfermedad de Alzheimer<sup>41</sup>.

Cuando se hacen estudios en pacientes que han fallecido y tenían el diagnóstico de mal de Alzheimer se ve que el cerebro está disminuido de peso y de volumen<sup>41</sup>.

## **5.2 FACTOR PROTECTOR DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA)**

La EA junto con el resto de demencias neurodegenerativas carece a día de hoy de un tratamiento curativo. Es por ello que la prevención y los tratamientos no farmacológicos son importantes focos investigación<sup>28</sup>.

La dieta forma parte de un estilo de vida saludable ya que se asocia con el riesgo de padecer varias enfermedades y en el proceso de envejecimiento en general<sup>32</sup>.

La nutrición parece ser uno de los factores que puede jugar un papel protector frente a la enfermedad por lo que es de gran importancia conocer las diferentes deficiencias de vitaminas, lo cual puede permitir la formulación de criterios para la prevención y tratamiento de esta enfermedad<sup>27</sup>.

La alimentación saludable se ha relacionado estrechamente con la prevención de la enfermedad del Alzheimer y varios estudios han demostrado un papel importante de los nutrientes, vitaminas y minerales en la demencia y en el retraso de del deterioro cognitivo<sup>37</sup>.

La nutrición parece ser uno de los factores que puede jugar un papel protector frente a la enfermedad por lo que es de gran importancia conocer las diferentes deficiencias de vitaminas, lo cual puede permitir la formulación de criterios para la prevención y tratamiento de esta enfermedad<sup>27</sup>.

Las vitaminas y los minerales, por tanto, tienen un papel muy importante en las demencias y en el deterioro cognitivo ya que los alimentos intervienen en las sensaciones, las percepciones, el estado de ánimo y diversas funciones mentales como el estado de alerta, la memoria, la atención y la velocidad de reacción<sup>31</sup>.

## **5.3 RECOMENDACIONES DIETÉTICO-NUTRICIONALES**

El envejecimiento es un proceso fisiológico donde se producen una serie de cambios en el organismo (fisiológicos, bioquímicos, biológicos y psicológicos) que pueden alterar

hábitos y conductas sociales y alimentarias produciendo una disminución de la ingesta, ocasionar desnutrición<sup>11,25,29</sup>.

Recomendaciones generales para las personas de edad avanzada<sup>25</sup>:

- Comer acompañado y tranquilo.
- Comer despacio y masticando bien los alimentos.
- Consumir suficiente cantidad de fibra.
- Consumo ocasional de grasas de origen animal, embutidos y alimentos precocinados.
- Moderar el consumo de alcohol. No más de 1- 2 copas.
- Usar la sal con moderación.
- Cocinar preferentemente con aceite de oliva.
- Consumir principalmente carnes y pescados al horno, plancha o vapor.
- Realizar comidas frecuentes y no muy abundantes, fraccionando las comidas en 5 ó 6 ingestas, con 3 comidas principales (desayuno, comida y cena) y 2 ó 3 comidas intermedias (media mañana, merienda y/o después de cenar).
- Aumentar el consumo de alimentos ricos de proteínas, fundamentalmente en forma de proteínas de origen animal (carnes, pescados, huevos y lácteos).
- Salir todos los días y tome un rato el sol para la obtención de vitamina D que ayuda a fijar bien el calcio en los huesos.
- Realizar actividad física regular.
- Ajustar el menú diario y semanal.

**Tabla 3.** Recomendaciones dietético-nutricionales

Fruta	3 raciones/día
Verdura	2 raciones/día
Lácteos	3-4 día
Pan y cereales	3-4 raciones/día
Pasta, arroz, maíz y patatas	4-6 raciones/ semana
Legumbres	2-4 raciones/semana
Pescado	5 raciones/semana (1-2 azul)
Carnes magras	4 raciones/semana
Huevos	4-5 semana
Frutos secos	3-7 raciones/semana
Agua	2 litros diarios (agua, caldo)
Actividad física	Media hora diaria

### Recomendaciones para aumentar el aporte de calorías y proteínas<sup>25</sup>:

#### **Añadir leche a:**

- Primeros platos (sopas, purés y cremas), salsas, y postres (batidos, fruta fresca).
- Acompañada de cereales, galletas, cacao, azúcar, miel.

#### **Añadir yogur a:**

- Batidos de frutas, cereales y salsas para ensaladas.
- Acompañado de frutos secos troceados o molidos, azúcar, miel, leche condensada.

#### **Añadir queso a:**

- Purés, sopas, cremas, pasta, patatas, ensaladas, tortillas...

#### **Añadir huevo a:**

- Ensaladas, legumbres, arroces, pasta, patata, sopas, purés, cremas, verduras, ensaladas, salsas, batidos de leche y helados.
- Claros o huevo entero cocido a rellenos de tartas de verduras, bechamel, postres como flan o natillas.

#### **Añadir carne y pescado a:**

- La leche antes de cocinarlos.
- Troceados o triturados en platos de verdura, ensaladas, salsas, sopas, cremas.
- Relleno en tortillas, patatas, berenjenas, calabacines, al horno.
- En potajes y cocidos de legumbres.
- Con salsas de tomate frito.

## **5.4 RELACIÓN ENTRE LA VITAMINA D Y EL ALZHEIMER**

La alta prevalencia de hipovitaminosis D en los ancianos se asocia a diversos mecanismos como son la disminución de la síntesis cutánea, ingesta inadecuada de alimentos ricos en vitamina D así como el uso de medicamentos como glucocorticoides e inmunosupresores<sup>37</sup>.

La vitamina D ha sido asociada con la prevención de patologías crónicas y su deficiencia se relaciona con el deterioro de la función neurodegenerativa en los ancianos<sup>37</sup>. A día de hoy es certero que unos niveles bajos de vitamina D se relacionan con un deterioro cognitivo, pero no existe una asociación entre unos valores óptimos con la posible reducción de pérdidas cognitivas<sup>38</sup>.

Recientemente se ha establecido una relación entre el aporte de vitamina D en pacientes ancianos y la prevención o enlentecimiento de la pérdida de memoria y deterioro cognitivo<sup>33</sup>.

Según Przybelsky<sup>38</sup>, la vitamina D activa y desactiva las enzimas del cerebro y del líquido cefalorraquídeo además de intervenir en las enzimas encargadas de sintetizar los neurotransmisores así como en el crecimiento de los nervios.

En un estudio realizado por Llewellyn<sup>33,38</sup> sobre la vitamina D y la función cognitiva a más de 1700 personas de ambos sexos, se dividió a la población de más de 65 años en cuatro grupos en función de los valores de vitamina D en sangre: gravemente deficitario, deficitario, insuficiente y óptimo para después examinar la cognición. Este estudio desveló que cuantos más bajos eran los niveles de vitamina D peor era el rendimiento. Cabe destacar que aquellas personas con déficit grave duplicaba la dificultad cognitiva frente a aquellos individuos con niveles óptimos de vitamina D.

Otro estudio<sup>33</sup> ha relacionado la posibilidad de padecer una demencia en aquellas personas mayores con niveles bajos de vitamina D en sangre. El estudio se basó en el seguimiento durante un periodo de 6 años de los niveles de 25(OH)-D de 1658 personas mayores de 65 años y sin ninguna patología previa. A lo largo del estudio, 171 desarrollaron demencia de los cuales 102 fueron diagnosticados de Alzheimer. Dividieron a los pacientes en tres grupos de acuerdo a los niveles séricos de vitamina D: niveles muy bajos de vitamina D (< 25nmol/L), niveles bajos (25-50 nmol/L) y niveles óptimos de vitamina D (> 50 nmol/L). El estudio demostró que existe una probabilidad del 53% de padecer cualquier tipo de demencia mientras que en el Alzheimer observaron que la posibilidad de padecerlo era del 69% en pacientes con un déficit severo de vitamina D mientras que aumentaba a un 122% en aquellas personas con un déficit importante de vitamina D<sup>33</sup>.

Otro trabajo desarrollado sobre los niveles de vitamina D en pacientes entre 40 y 79 años de edad concluyó que los niveles bajos de vitamina D coincidían con una menor asimilación para procesar la información<sup>39</sup>.

En un estudio Canadiense<sup>42</sup> estudiaron a 382 personas de entre 60 y 90 años con o sin deterioro cognitivo y sin distinción étnica alguna (blancos, afroamericanos e hispanos) de manera ambulatoria y durante cinco años con el objetivo de examinar los niveles de vitamina D y la cognición desvelo que un 26% tenían deficiencia y el 35% una insuficiencia. Entre la raza blanca, el 54% tenía niveles bajos de vitamina D, en comparación con el 70% de los afroamericanos y los hispanos. Este estudio reveló además que aquellas personas con un importante déficit pierden las capacidades cognitivas tres veces más rápido que aquellas personas con sus mismas características exceptuando unos buenos niveles de vitamina D.

Todos los estudios analizados confirman la relación entre la vitamina D y el Alzheimer pero sin mucha contundencia ya que antes se debería aclarar ciertos aspectos de la vitamina D que aún no están bien definidos para después analizar la relación de la vitamina D con diferentes enfermedades con más profundidad y una mayor certeza.

## **5.5 PAPEL DE ENFERMERÍA**

El papel de enfermería es muy importante a la hora de prevenir todo tipo de problemas de salud. Hay que hacer especial hincapié en los profesionales sanitarios de atención primaria ya que ofrecen educación para la salud a la población sana<sup>14</sup> con el objetivo de prevenir enfermedades a corto y largo plazo. La/el enfermera/o son los encargados de

manejar los aspectos relacionados con la nutrición en las consultas de atención primaria, por ello su papel es fundamental en el control y alerta para la prevención de esta hipovitaminosis y su relación con las diferentes patologías.

Los conocimientos respecto a la vitamina D por parte de los sanitarios es básica debido a que conocen las acciones de la vitamina D sobre el metabolismo óseo pero desconocen los beneficios que produce la vitamina D para la salud en general debido a que hay diversos estudios pero poco concluyentes<sup>36</sup>.

En España existe una alta prevalencia de hipovitaminosis D en la población general y en pacientes con Alzheimer. Es por eso que se debe actuar sobre la población sana concienciando de los diversos beneficios de la vitamina D sobre el organismo<sup>14</sup>.

El estilo de vida y la alimentación tienen un papel importante en el desarrollo y evolución del envejecimiento y patologías asociadas<sup>11,29</sup>.

En el caso de la EA es imposible tratar las carencias de nutrientes y vitaminas pero sabiendo que los primeros síntomas aparecen 15-20 años antes de su diagnóstico se puede trabajar con las personas sanas sobre llevar un estilo de vida saludable así como potenciar el envejecimiento activo<sup>39</sup>.

Los individuos con enfermedad neurológica muestran un elevado riesgo nutricional y requieren una valoración terapéutica específica<sup>11,29</sup>. Estudios prospectivos indican que la dieta mediterránea se asocia a un deterioro cognitivo más lento y a menor riesgo de EA, sin evidencias suficientes para hacer recomendaciones dietéticas específicas<sup>32</sup>.

Se requieren estrategias nutricionales eficaces que establezcan pautas dietéticas adecuadas a las necesidades del adulto mayor para poder frenar o retrasar la aparición y/o desarrollo de las afecciones crónicas más comunes con el fin de promover un envejecimiento saludable<sup>29</sup>.

## **6. CONCLUSIONES**

Es evidente que la vitamina D tiene un papel importante en diversas patologías además de las ya conocidas en el sistema óseo.

Para poder dar a la población una educación para la salud adecuada con el fin de prevenir en la medida de lo posible enfermedades asociadas a esta vitamina, es importante formar a todos los profesionales de la sanidad especialmente a los que se encuentran en atención primaria ya que atienden tanto a población sana como con patologías crónicas. Para ello es indispensable establecer unos datos concretos y universales que faciliten el estado de vitamina D de las personas según los niveles de 25-hidroxivitamina D en sangre.

Hay que concienciar a la población de la importancia de la vitamina D sobre el organismo y dónde la podemos encontrar además de realizar análisis periódicos para comprobar su estado y evitar problemas a corto y largo plazo.

En cuanto a la relación entre la vitamina D y la enfermedad de Alzheimer es sólo observacional ya que se sabe que unos niveles bajos de vitamina D facilitan la aparición de EA pero para poder prevenirlo se requiere más investigación para demostrar una relación causa-efecto.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Datos sobre la vitamina D. NIH [Internet]. 2016 [consultado 21 dic 2019]. Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/pdf/factsheets/VitaminD-DatosEnEspanol.pdf>
2. Reyes Domínguez AI, Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M. La vitamina D. Fisiología. Su utilización en el tratamiento de la osteoporosis. Rev Osteoporos Metab Miner [Internet]. 2017 [consultado el 20 feb 2020]; 9 (Supl 1): S5-9. Disponible en: <http://revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/pdf/articulos/920170901005009.pdf>
3. Torres del Pliego E, Nogués Solán X. ¿Cómo utilizar la vitamina D y qué dosis de suplementación sería la más idónea para tener el mejor balance eficacia/seguridad? Rev Osteoporos Metab Miner [Internet]. 2014 [consultado 20 feb 2020]; 6 (Supl 1): S1-4. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/romm/v6s1/original1.pdf>
4. Gómez MJ. Acciones extraóseas de la Vitamina D. Rev Osteoporos Metab Miner [Internet]. 2014 [consultado 20 feb 2020]; 6 (Supl 1): S 11-18. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/romm/v6s1/original3.pdf>
5. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. Rev Osteoporos Metab Miner [Internet]. 2011 [consultado 20 feb 2020]; 3 (1): 53-64. Disponible en: <http://revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/pdf/articulos/12011030100530064.pdf>
6. Gombart AF. Vitamina D Linus Pauling Institute. [Internet]. MIC.2017 [consultado 20 abr 2020]. Disponible en: <https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/vitamina-D>
7. Miranda D, Leiva L, León JP. Diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de vitamina D. Rev Chil Nutr [Internet]. 2009[consultado 12 dic 2019]; 36 (3): 269-277. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchnut/v36n3/art09.pdf>
8. Navarro Valverde C, Quesada Gómez JM. Deficiencia de vitamina D en España, ¿Realidad o mito? Rev Osteoporos Metab Miner [Internet]. 2014 [consultado 20 feb 2020]; 6 (supl1): S5-10. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/romm/v6s1/original2.pdf>
9. Alcántara Montero A. Vitamina D y dolor crónico. Rev Soc Esp Dolor [Internet]. 2016 [consultado 12 mar 2020]; 23(4): 211-214. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v23n4/revision.pdf>
10. Masvidal Aliberch RM, Ortigosa Gómez S, Baraza Mendoza MC, García-Algar O. Vitamina D: fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría. An Pediatr [Internet]. 2012 [consultado 12 mar 2020]; 77(4):279.e1-279.e10. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403312002731>
11. Ayres Fraga AS, Scuch NJ, da Silva MC. Vitamina D na geriatria: por que suplementar. Disciplinarum Scientia [Internet]. 2018 [consultado 14 abr 2020]; 19 (3): 339-352. Disponible en: <https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/disciplinarumS/article/view/2698/2251>

12. Busturia Jimeno MA. Vitamina D: visión desde el laboratorio. Rev Esp Endocrinol Pediatr [Internet]. 2012 [consultado 25 feb 2020]; 3 (suppl): 39-45. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E4/P1-E4-S83-A99.pdf>

13. Calle Pascual AL, Torrejón MJ. La Vitamina D y sus efectos “no clásicos”. Rev Esp Salud Pública [Internet]. 2012 [consultado 12 mar 2020]; 86 (5): 453-459. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/pdf/resp/v86n5/01\\_editorial.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/resp/v86n5/01_editorial.pdf)

14. Hernando-Requejo V. Nutrición y deterioro cognitivo. Nutr Hosp [Internet]. 2016 [consultado 14 abr 2020]; 33 (Supl 4): 49-52. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v33s4/11\\_original.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v33s4/11_original.pdf)

15. Gallego González D, Mejía Mesa S, Martínez Sánchez LM, Rendón Díez M. Hipovitaminosis D: una visión desde la clínica y la biología molecular. Rev Med UIS [Internet]. 2017 [consultado 20 feb 2020]; 30 (1): 45-56. Disponible en:

[https://www.researchgate.net/publication/320503012\\_Hipovitaminosis\\_D\\_una\\_vision\\_desde\\_la\\_clinica\\_y\\_la\\_biologia\\_molecular](https://www.researchgate.net/publication/320503012_Hipovitaminosis_D_una_vision_desde_la_clinica_y_la_biologia_molecular)

16. Vitamina D: Evidencias y controversias. Información Farmacoterapéutica de la Comarca [Internet]. 2012 [consultado 12 dic 2019]; 20(2). Disponible en: [https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2012/es\\_def/adjuntos/INFA\\_C\\_Vol\\_20\\_n\\_2.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2012/es_def/adjuntos/INFA_C_Vol_20_n_2.pdf)

17. Zuluaga Espinosa NA, Alfaro Velásquez JM, Balthazar González V, Jiménez Blanco KE, Campuzano Maya G. Vitamina D: nuevos paradigmas. Medicina & Laboratorio [Internet]. 2011 [consultado 12 dic 2019]; 17 (5-6): 211-246. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2011/myl115-6b.pdf>

18. Díaz Cruz M, Arboiro Pinel RM. Prevalencia de hipovitaminosis D en nuestro medio. Rev Osteoporosis Metab Miner [Internet]. 2017 [consultado 20 feb 2020]; 9 (Supl 1): S10-15. Disponible en:

<http://revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/pdf/articulos/920170901010015.pdf>

19. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. Endocrinol Diabetes Nutr [Internet]. 2017 [consultado 5 mar 2020]; 64 (S1): 7-14. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2530016416300076>

20. La vitamina D, la vitamina de la “luz del sol”. Mutua navarra [Internet]. 2019 [consultado 21 mar 2020]. Disponible en: <https://www.mutuanavarra.es/wp-content/uploads/2019/01/65%C2%AA-La-vitamina-D-la-vitamina-de-la-luz-del-sol.pdf>

21. Manzano S, Rodríguez B, Piñeiro R, Nuñez E, Escrig R, Cabrera L et al. Anexo 1: Utilización de vitamina D en pediatría. AEP [Internet]. 2019 [consultado 18 dic 2020]. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/anexo\\_1\\_vitamina\\_d.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/anexo_1_vitamina_d.pdf)

22. Carbonell Abella C. Vitamina D: indicaciones para el cribado y tratamiento. FMC [Internet]. 2019 [consultado 27 feb 2020]; 26 (8): 441-447. Disponible en: <https://www.fmc.es/es-pdf-S1134207219301355>
23. Salamanca Castro A B. El aeiou de la investigación en enfermería. 1ª ed. Madrid: Fuden; 2013.
24. Martínez-Puga E, Lendoiro RM. Ingestas recomendadas de micronutrientes: vitaminas y minerales. [Internet]. [Consultado 15 abr 2020 ]: Capítulo 7: 87-100. Disponible en: <https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/11338/CC-77%20art%207.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
25. Recomendaciones dietético nutricionales del Servicio Madrileño de Salud. [Internet]. 2013 [Consultado 28 abr 2020]. Páginas 69-72. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DRecomendaciones+dietetico+nutricionales.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DHospitalRamonCajal&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352862624022&ssbinary=true>
26. Palacios Sánchez L. Breve historia de las vitaminas. Rev Medica Sanitas [Internet]. 2013 [consultado 31 mar 2020]; 16 (3): 142-145. Disponible en: <http://www.unisanitas.edu.co/Revista/48/08brevehistoria.pdf>
27. Lanyau Domínguez Y, Macías Matos C. Deficiencia de vitaminas y enfermedad de Alzheimer. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2015 [consultado 20 feb 2020]; 31 (4): 319-326. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v31n4/spu09405.pdf>
28. Olivera-Pueyo J, Pelegrin-Valero C. Suplementos nutricionales para el deterioro cognitivo. Actas Esp Psiquiatr [Internet]. 2017 [consultado 25 feb 2020]; 45 (Supl 1): 37-47. Disponible en: <https://www.actaspsiquiatria.es/repositorio/suplementos/19/ESP/19-ESP-886572.pdf>
29. Galarregui C, Abete I, Navas S, Reglero C, Ramírez de Molina A, Loria Kohen V et al. Estrategias de guía e ingredientes dietéticos de precisión para enfermedades crónicas en población pre-sénior y sénior. Art Sist Sanit Navar [Internet]. 2018 [consultado 5 abr 2020]; 41 (2): 227-243. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v41n2/1137-6627-asisna-41-02-227.pdf>
30. González Rodríguez LG, Palmeros Exsome C, González Martínez MT, Pérez Ávila ML, Gutiérrez López M. Factores dietéticos y nutricionales en la prevención de la enfermedad de Alzheimer. Rev Salud Pública Nutr [Internet]. 2016 [consultado 5 abr 2020]; 15 (1): 28-37. Disponible en: <http://respyn.uanl.mx/index.php/respyn/article/viewFile/8/8>
31. Arizaga R, Barreto D, Bavec C, Berríos W, Cristalli D, Colli L et al. Dieta y prevención en enfermedad de Alzheimer. Neurol Arg [Internet]. 2018 [consultado 5 abr 2020]; 10 (1): 44-60. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1853002817300940>
32. Terrado Quevedo SP, Serrano Durán C, Galano Guzmán ZG, Betancourt Pulsán A. Enfermedad de Alzheimer, algunos factores de riesgo modificables. Rev Inf Cient [Internet].



disfunción cognitiva en los ancianos: una revisión sistemática. Res Soc Dev [Internet]. 2019 [consultado 3 abr 2020]; 8 (12). Disponible en:

<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7166727>

38. Vitamina D y el cerebro. [Internet]. Investigación y ciencia. 2010 [consultado 21 abr 2020]. Disponible en: <https://www.investigacionyciencia.es/files/12423.pdf>

39. Vilorio A. La enfermedad de Alzheimer antes de la demencia. Beneficios del diagnóstico precoz. Rev Esp Geriatr Gerontol [Internet]. 2011 [consultado 21 abr 2020]; 46 (Supl 1): 47-54. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-pdf-S0211139X11002927>

40. Huang J. Trastornos neurológicos. [Internet]. Manual MSD [consultado 26 abr 2020]. Disponible en:

<https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-neurol%C3%B3gicos/delirio-y-demencia/enfermedad-de-alzheimer>

41. Bohórquez Rodríguez A. La enfermedad del cerebro que se trata con el corazón. [Internet]. 2019 [consultado 26 abr 2020]. Disponible en: <https://socio-sanitarios.eulen.com>

42. Mazzuca M. Se revelan las Bases Moleculares de los Omega-3 para la enfermedad de Alzheimer. MZK MEDICAL [Internet]. 2014 [consultado 4 may 2020]. Disponible en: <https://www.prof-dr-marcos-mazzuca.com/art%C3%ADculos-y-estudios-cient%C3%ADficos/alzheimer/>

## ANEXO 1

Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica

