

Asociación entre bajos niveles de vitamina D y deterioro cognitivo en personas mayores chilenas: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017

ANA MARÍA LEIVA-ORDÓÑEZ^{1,2,a}, MARÍA ADELA MARTÍNEZ-SANGUINETTI^{3,b}, FANNY PETERMANN-ROCHA^{4,5,c}, GABRIELA NAZAR^{6,d}, CLAUDIA TRONCOSO-PANTOJA^{7,e}, FABIÁN LANUZA^{8,f}, NICOLE LASSERRE-LASO^{9,g}, CARLOS CELIS-MORALES^{4,10,11,h}, en representación del Consorcio de Investigación ELHOC - Chile (Epidemiology of Lifestyle and Health Outcomes in Chile)

Association between low vitamin D levels and cognitive impairment in Chilean older adults: findings of the National Health Survey 2016-2017

Introduction: Recent studies have shown that low vitamin D levels constitute a potential risk factor for the development of cognitive impairment. The present study aimed to investigate the association between vitamin D levels and the suspicion of cognitive impairment in Chilean older adults. **Material and Method:** We performed a cross-sectional study, including 1,287 participants ≥ 65 years (56.8% were women, age range 65 to 97 years) from the Chilean National Health Survey. Cognitive impairment was assessed using the Mini Mental State Examination (MMSE). Participants were classified into three groups according to their vitamin D levels (> 29 ng/ml sufficient, 12-29 ng/ml deficit, and < 12 ng/ml severe deficit). The association between vitamin D levels and cognitive impairment was explored using logistic regression analysis, adjusted for confounding factors. **Results:** The prevalence of vitamin D deficit and vitamin D severe deficit was 37.7% and 21.0%, respectively. Compared to older adults with sufficient levels of vitamin D, those with severe deficits had a 94% (OR: 1.94 [95% IC: 1.27; 1.66], $p = 0.002$) higher odds of cognitive impairment (unadjusted model). Adjusting according to sociodemographic factors, lifestyle, adiposity, sunlight exposure, and multimorbidity slightly attenuated the association to 61% (OR: 1.61 [95%IC: 1.03; 2.19], $p = 0.046$), but remain significant. **Conclusion:** A severe deficit of vitamin D was associated with higher odds of cognitive impairment in Chilean older adults independent of major confounding factors. Future studies are needed to provide causal evidence between vitamin D and the suspicion of cognitive impairment.

(Rev Med Chile 2023; 151: 469-477)

Key words: Cognitive Dysfunction; Frail Elderly; Vitamin D Deficiency.

¹Instituto de Anatomía, Histología y Patología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

²Doctorado en Investigación Gerontológica. Universidad Maimónides. Buenos Aires Ciudad Autónoma, Argentina.

³Instituto de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

⁴School of Cardiovascular and Metabolic Health, University of Glasgow. Glasgow, UK.

⁵Centro de Investigación Biomédica, Facultad de Medicina, Universidad Diego Portales. Santiago, Chile.

⁶Departamento de Psicología y Centro de Vida Saludable. Facultad de Ciencias Sociales. Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

⁷Centro de Investigación en Educación y Desarrollo (CIEDE-UCSC), Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile.

⁸Departamento de Procesos Diagnósticos y Evaluación, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Temuco. Temuco, Chile.

⁹Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás. Chile.

¹⁰School of Health and Wellbeing, University of Glasgow. Glasgow, United Kingdom.

¹¹Laboratorio de Rendimiento Humano, Grupo de Estudio en Educación, Actividad Física y Salud (GEEAFyS), Universidad Católica del Maule. Talca, Chile.

^aBióloga. MSc. en Neurociencias y Salud Mental. PhD, Student.

^bBioquímica. MSc. en Nutrición y Dietética.

^cNutricionista. MSc. en Nutrición Humana. PhD. en Salud Pública.

^dPsicóloga. PhD.

^eNutricionista. MSc. en Salud Pública; MSc. en Gerontología.

^fDr. en Alimentos y Nutrición. Nutricionista. MSc. en Nutrición y Alimentos, mención Nutrición Humana.

La vitamina D es un nutriente esencial cuya deficiencia se ha asociado con riesgo de desarrollar diversas patologías que trascienden a la salud ósea¹⁻³.

La prevalencia de bajos niveles de vitamina D es muy común en la población, estimándose que más de mil millones de personas en el mundo padecen esta condición, cuya deficiencia ha sido reconocida por expertos como una pandemia⁴.

Las fuentes dietéticas naturales de vitamina D son pocas y suministran solo una pequeña fracción de las necesidades diarias; estas incluyen aceites de hígado de pescado, pescado azul, yema de huevo y alimentos fortificados como algunos lácteos y cereales⁵. En los seres humanos, la principal fuente de vitamina D (cerca del 80%), es la producción endógena en la piel a partir del 7-deshidrocolesterol después de la exposición a los rayos ultravioleta de la luz solar⁶.

El estado de vitamina D se evalúa principalmente mediante la medición de la concentración sérica o plasmática del biomarcador 25-hidroxi-vitamina D (25 OH D), cuya actividad está determinada por la presencia de receptores en una gran variedad de estirpes celulares, lo que hace que los efectos adversos de la hipovitaminosis D no se limite exclusivamente a la salud ósea, afectando a una gran variedad de órganos diana⁷.

Uno de los órganos diana donde actúa la 25 OH D sérica es el cerebro, órgano en que los receptores de vitamina D están muy extendidos abarcando numerosas áreas, como la corteza temporal, cingulada y orbitaria, además del tálamo, núcleo accumbens, estría terminal, y amígdala; todas áreas esenciales para la cognición^{8,9}.

En el sistema nervioso, concentraciones óptimas de vitamina D se han asociado con una cognición más saludable, puesto que su acción neuroprotectora favorecería la neurotransmisión, la plasticidad sináptica y la neurogénesis, cuya función en el cerebro adulto está restringida a regiones neurogénicas, como la circunvolución dentada del hipocampo, cuyas neuronas participan en tareas cognitivas^{10,11}. Además, la vitamina D jugaría un rol clave en la prevención de la neurodegeneración, al evitar la acumulación del péptido β -amiloide; un sello distintivo de la enfermedad de Alzheimer, previniendo así la apoptosis celular^{9,12-14}.

La población de mayor riesgo de carencia de vitamina D son las personas mayores, debido a que la capacidad de la piel para sintetizar esta vitamina es aproximadamente un 75% más lenta que la de los adultos más jóvenes⁵. Además, las personas mayores tienden a pasar más tiempo confinadas, consecuentemente presentan menor exposición a la radiación ultravioleta del sol, lo que sumado a un bajo consumo de alimentos que contienen vitamina D, agrava la condición

^aNutricionista. MSc. en Nutrición Humana.

^bProfesor de Educación Física. Dr. en Ciencias Cardiovasculares y Biomédicas.

Conflictos de interés: Los autores no declaran conflictos de interés. Fuente de apoyo financiero: sin financiamiento

Recibido el 14 de enero de 2022, aceptado el 16 de junio de 2023.

Autor de correspondencia: María Adela Martínez-Sanguinetti. Instituto de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile. mmartin3@uach.cl

de hipovitaminosis D¹⁵.

En Chile, la Encuesta Nacional de Salud (ENS 2016-2017)¹⁶, reportó por primera vez datos representativos a nivel nacional de los niveles de vitamina D en población de 65 años y más, evidenciándose que cerca del 60% de las personas mayores a nivel nacional padecían deficiencia o deficiencia grave de esta vitamina. Consecuentemente, y considerando la evidencia reportada respecto del rol protector que desempeñaría la vitamina D en la preservación de la salud cognitiva, el objetivo de este estudio fue investigar la asociación entre niveles de vitamina D y sospecha de deterioro cognitivo en personas mayores chilenas.

Material y Métodos

Diseño del estudio

Estudio de corte transversal basado en datos de la ENS 2016-2017¹⁶. De un total de 6.233 participantes encuestados, 1.517 correspondían a personas ≥ 65 años, de estos, se seleccionó una submuestra de 1.287 participantes que tenían datos disponibles para vitamina D y completaron preguntas del instrumento *Mini Mental State Examination* (MMSE). Para obtener resultados representativos de la población mayor en Chile, se aplicaron factores de expansión sugeridos por la ENS 2016-2017, por lo tanto, la muestra expandida

a población nacional correspondió a 1.811.744 personas mayores.

La ENS 2016-2017 es un estudio de prevalencia realizado en una muestra probabilística, estratificada y multietápica de personas de 15 años y más, con representatividad nacional y regional, cuyo protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Pontificia Universidad Católica de Chile, firmando los participantes un consentimiento informado. Todos los datos de la ENS (2016-2017) están disponibles en forma anónima en el Ministerio de Salud a través de la Ley de Transparencia.

Niveles de vitamina D

La determinación de vitamina D se realizó en muestras de sangre en ayuno, cuya extracción fue por personal capacitado. Los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D total (25-OH-VitD) (vitamina D2 + D3) se determinaron utilizando métodos estandarizados por la ENS 2016-2017¹⁶. Dichos datos se categorizaron utilizando los siguientes puntos de corte: i) suficiencia: > 29 ng/ml; ii) deficiencia: 12-29 ng/ml; y iii) deficiencia grave: < 12 ng/ml.

Sospecha de deterioro cognitivo

Para determinar sospecha de deterioro cognitivo se utilizó el instrumento MMSE, versión abreviada de 6 preguntas que evalúan la orientación temporal y espacial del adulto mayor a través del conocimiento del mes, día del mes, año y día de la semana. También evalúa la memoria a corto y largo plazo, además de la atención, concentración, abstracción, comprensión, memoria e inteligencia, capacidad ejecutiva y visoconstructiva. Para su valoración, a cada respuesta correcta se le asigna 1 punto, con un puntaje máximo de 19 puntos; considerándose MMSE alterado, aquellos individuos con un puntaje < 13 puntos¹⁷.

Covariables

Factores sociodemográficos tales como edad, sexo y nivel educacional (básica ≤ 8 años, media 9-12 años y superior > 12 años de estudio), consumo de tabaco, alcohol y alimentación fueron autorreportados. Para determinar adherencia a una alimentación saludable, se consideraron cuatro grupos de alimentos que incluyeron consumo de frutas, verduras, cereales integrales y pescado¹⁸. El tiempo destinado a actividad física (AF) durante el tiempo libre y/o en el trabajo se determinó con la

guía de análisis de GPAQ (*Global Physical Activity Questionnaire v2*)¹⁹. La AF total fue expresada en MET/h/semana. Se consideró inactividad física un gasto energético < 600 METs/min/semana¹⁹. El tiempo sedente se determinó mediante el autorreporte del tiempo destinado a actividades que involucren estar sentado o reclinado durante el tiempo libre o de trabajo.

El estado nutricional fue determinado a través del índice de masa corporal (IMC: kg/m²) clasificado según los puntos de corte específicos para personas mayores (bajo peso: < 22,9 kg/m²; normopeso: 23,0-27,9 kg/m²; sobrepeso: 28,0-31,9 kg/m² y obesidad: ≥ 32,0 kg/m²)¹⁶. La multimorbilidad se basó al autorreporte de 16 enfermedades crónicas no transmisibles, las cuales fueron posteriormente clasificadas en tres categorías (ninguna, 1 enfermedad, 2 o más enfermedades).

Análisis estadístico

Los análisis fueron realizados con el *software* estadístico STATA 15 *software* (Statacorp; College Station, TX), mediante la aplicación del factor de expansión sugerido por la ENS 2016-2017, por lo que las prevalencias y estimaciones entregadas son representativas de la población mayor en Chile.

Los datos de caracterización de la población estudiada son presentados como promedios expandidos para población nacional en variables de tipo continuas y como prevalencia expandida para variables de tipo categóricas junto a sus respectivos 95% de intervalos de confianza (95% IC) (Tabla 1).

La concentración de vitamina D según edad fue estimada con análisis de regresión no lineal y ajustados por factores socio-demográficos, estilos de vida, IMC, exposición a luz solar y multimorbilidad.

Para estudiar la asociación entre sospecha de deterioro cognitivo y niveles de vitamina D (suficiencia, deficiencia y deficiencia grave), se realizaron análisis de regresión logística. Los datos son presentados como odds ratios (OR) y sus respectivos 95% IC.

Los individuos clasificados con niveles normales (suficiencia) de vitamina D (> 29 ng/ml) fueron utilizados como el grupo de referencia. Todos los análisis fueron ajustados incrementalmente de acuerdo con diferentes factores de confusión, creando 5 modelos. Modelo 0: no ajustado; Modelo 1: ajustado por factores socio-demográficos (edad, sexo, nivel de educación y zona de residen-

Tabla 1. Características de la población de personas mayores chilenas, según niveles de vitamina D (ENS 2016-17)

Variables	Total	Suficiencia > 29 ng/ml	Deficiencia 12-29 ng/ml	Deficiencia grave < 12 ng/ml
Sociodemográficas				
Participantes encuestados, n	1.287	532	468	287
Muestra expandida nacional, n (%)*	1.811.744	747.367	683.496	380.881
Prevalencia expandida (%)*	--	41,3 (36,6; 46,1)	37,7 (33,3; 42,3)	21,0 (17,1; 25,4)
Sexo %				
Mujeres	56,8 (51,9; 61,6)	33,4 (28,3; 39,0)	42,4 (36,8; 48,2)	24,0 (19,3; 29,5)
Hombres	43,1 (38,3; 48,0)	51,4 (43,4; 59,4)	31,5 (25,0; 38,7)	16,9 (11,1; 24,9)
Edad (años)	74,1 (73,4; 74,8)	73,9 (72,9; 74,8)	73,7 (72,7; 74,7)	75,1 (73,2; 77,0)
Rango de edad (%)				
< 70 años	37,0 (32,7; 41,5)	42,8 (36,1; 49,9)	38,4 (31,7; 45,5)	18,6 (14,1; 24,2)
71-80 años	43,1 (38,5; 47,9)	40,9 (33,8; 48,5)	37,4 (30,9; 44,4)	21,6 (15,8; 28,6)
81-90 años	17,9 (14,1; 22,5)	37,5 (25,8; 50,7)	38,9 (27,6; 51,5)	23,5 (12,8; 39,1)
> 90 años	1,8 (0,9; 3,2)	52,1 (25,1; 77,9)	18,3 (5,4; 46,9)	29,5 (11,8; 56,5)
Nivel educacional (%)				
Básica (≤ 8 años)	57,9 (53,1; 62,5)	41,5 (35,5; 47,7)	35,3 (29,9; 41,1)	23,0 (17,6; 29,6)
Media (9-12 años)	28,2 (24,3; 32,4)	31,8 (25,1; 39,5)	47,6 (39,5; 55,7)	20,4 (14,7; 27,7)
Superior (> 12 años)	13,8 (10,3; 18,2)	59,7 (44,4; 73,3)	25,3 (14,6; 40,2)	14,9 (7,9; 26,1)
Estado nutricional (%)				
Bajo peso	1,5 (0,6; 3,3)	34,7 (7,8; 77,0)	39,5 (11,5; 76,5)	25,7 (5,9; 65,2)
Normal	21,7 (18,1; 25,8)	43,8 (34,4; 53,7)	38,2 (29,3; 47,9)	17,9 (10,8; 28,1)
Sobrepeso	41,5 (36,8; 46,3)	43,9 (36,6; 51,5)	34,9 (28,3; 42,0)	21,1 (14,6; 29,4)
Obeso	35,2 (30,7; 39,9)	37,8 (29,9; 46,4)	39,2 (31,9; 47,1)	22,9 (17,3; 29,5)
IMC (kg/m ²)	28,5 (28,0; 28,9)	28,1 (27,5; 28,8)	28,7 (27,9; 29,5)	28,8 (27,9; 29,8)
Actividad Física (%)				
Inactivo	36,0 (31,7; 40,4)	37,6 (31,0; 44,6)	37,9 (31,4; 43,6)	19,0 (14,1; 25,2)
Activo	64,0 (59,5; 68,2)	43,2 (37,1; 49,6)	37,6 (31,9; 43,6)	19,0 (14,1; 25,2)
Alimentación (%)				
Muy Saludable	65,3 (60,5; 69,8)	77,4 (39,4; 94,7)	15,2 (3,6; 46,3)	7,3 (0,8; 41,0)
Saludable	32,2 (28,0; 36,8)	43,8 (36,0; 51,9)	32,3 (25,6; 39,9)	23,8 (16,4; 33,1)
Poco saludable	2,3 (0,7; 7,0)	38,6 (33,2; 44,4)	41,1 (35,7; 46,8)	20,1 (15,8; 25,1)
Tabaquismo (%)				
Fumador regular	9,9 (7,1; 13,6)	42,3 (26,0; 60,6)	44,8 (29,3; 61,4)	12,7 (6,2; 24,4)
Fumador ocasional	2,1 (1,1; 4,1)	38,2 (13,3; 71,3)	19,1 (5,3; 49,7)	42,5 (16,1; 73,9)
Exfumador	37,6 (33,0; 42,4)	41,9 (34,1; 50,1)	37,1 (29,8; 45,1)	20,9 (14,9; 28,4)
No fumador	50,2 (45,4; 54,9)	40,6 (34,7; 46,8)	38,5 (31,8; 43,5)	21,8 (16,4; 28,3)
Exposición luz solar (%)				
Poca	64,2 (59,4; 68,7)	38,2 (32,6; 44,3)	37,9 (32,6; 43,5)	23,7 (19,2; 29,0)
Mucha	35,7 (31,2; 40,5)	46,5 (38,5; 54,7)	37,3 (29,9; 45,4)	16,0 (9,7; 25,2)
MiniMental (%)				
Normal	87,3 (84,2; 89,8)	42,6 (37,5; 47,8)	37,8 (33,1; 42,8)	19,5 (15,4; 24,3)
Deterioro cognitivo	12,6 (10,1; 15,7)	31,9 (22,1; 43,6)	36,7 (26,8; 47,9)	31,3 (21,1; 43,7)
Multimorbilidad (%)				
Ninguna	8,6 (6,5; 11,1)	38,5 (26,7; 51,9)	46,7 (33,7; 60,3)	14,6 (8,3; 24,3)
1 Enfermedad crónica	23,4 (19,2; 28,0)	49,9 (39,0; 60,8)	31,7 (23,3; 41,4)	18,4 (12,4; 26,1)
≥ 2 Enfermedades crónicas	67,9 (63,2; 72,3)	38,5 (33,4; 44,0)	38,6 (33,3; 44,1)	22,7 (17,7; 28,6)

Datos son presentados como promedio y desviación estándar para variables continuas y como porcentaje para variables categóricas. *Todas las estimaciones fueron realizadas con el factor de expansión sugerido por la ENS 2016-2017 por lo que las prevalencias y estimaciones son representativas de población mayor a nivel nacional.

cia); Modelo 2: ajustado por el Modelo 1, pero también por estilos de vida (adherencia a una alimentación saludable, tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física total y tiempo sedente); Modelo 3: ajustado por el Modelo 2, pero también por IMC; Modelo 4: ajustado por el Modelo 3, pero también por exposición a luz solar; Modelo 5: ajustado por el Modelo 4, pero también por existencia de multimorbilidad. Diferencias significativas fueron aceptadas con un valor $p < 0,05$.

Resultados

La prevalencia de deficiencia de vitamina D (12-29 ng/ml) y deficiencia grave de vitamina D (< 12 ng/ml) en población mayor en Chile fue de 37,7% y 21,0%, respectivamente (Tabla 1).

Como se presenta en la Tabla 1 la prevalencia de deficiencia grave de vitamina D fue mayor en mujeres que hombres (24,0% vs 16,9%), lo cual incrementó en la medida que aumentó la edad (18,6% en personas < 70 años vs 29,5% en personas > 90 años), fue mayor en personas con bajos niveles de escolaridad (23,0% para personas con educación básica vs 14,9% para personas con

educación técnica/universitaria), fue más alta en fumador ocasional que en no fumador o fumador regular (42,5%, 21,8% y 12,7%, respectivamente). La prevalencia de deficiencia grave también fue mayor en personas con poca exposición a luz solar versus aquellas con mucha exposición (23,7% vs 16,0%) y personas con 2 o más enfermedades crónicas que aquellas sin enfermedades crónicas (22,7% vs 14,6%).

También se observó que los niveles plasmáticos de vitamina D disminuyeron en la medida que incrementó la edad. Si bien la mediana de la concentración de vitamina D fue 18,1 ng/ml para población adulta mayor, los niveles de vitamina D alcanzaron una concentración promedio de 19,1 ng/ml a los 65 años, llegando a una concentración promedio de 14,2 ng/ml a los 98 años de edad (Figura 1).

Las asociaciones entre vitamina D y deterioro cognitivo se presentan en la Figura 2. En el modelo no ajustado, las personas mayores con deficiencia grave de vitamina D presentaron un 94% (OR: 1,94 [95% IC: 1,27; 2,62], $P = 0,002$) mayor probabilidad de tener deterioro cognitivo en comparación a personas mayores con niveles normales de vitamina D. Al ajustar los análisis

Tabla 2. Asociación entre MMSE alterado y distintos niveles de vitamina D en adultos mayores chilenos (ENS 2016-17)

Modelos	Suficiencia > 20 ng/ml	Deficiencia 12-20 ng/ml	Valor p	Deficiencia grave < 12 ng/ml	Valor p	Tendencia OR (95% IC)	Valor P
Modelo 0	1,00 (Ref.)	1,34 (0,91; 1,97)	0,127	2,01 (1,34; 3,01)	0,001	1,41 (1,15; 1,73)	0,001
Modelo 1	1,00 (Ref.)	1,34 (0,88; 2,06)	0,161	1,75 (1,11; 2,74)	0,014	1,32 (1,05; 1,65)	0,014
Modelo 2	1,00 (Ref.)	1,46 (0,96; 2,23)	0,075	1,78 (1,12; 2,84)	0,015	1,33 (1,06; 1,68)	0,013
Modelo 3	1,00 (Ref.)	1,56 (1,00; 2,44)	0,050	1,87 (1,14; 3,10)	0,013	1,37 (1,07; 1,76)	0,011
Modelo 4	1,00 (Ref.)	1,58 (1,01; 2,48)	0,047	1,93 (1,16; 3,21)	0,011	1,39 (1,08; 1,79)	0,009
Modelo 5	1,00 (Ref.)	1,59 (1,01; 2,51)	0,045	1,93 (1,57; 3,22)	0,012	1,39 (1,08; 1,79)	0,010

Datos presentados como OR y sus respectivos intervalos de confianza (95% IC). Ref.: el grupo de referencia fue asignado a personas que poseían nivel suficiente de vitamina D (> 29 ng/ml). Un valor mayor a 1 indica que hay un mayor riesgo de deterioro cognitivo (MMSE < 13) en personas con distintos grados de déficit de vitamina D (deficiencia y deficiencia grave). Los modelos utilizados fueron: Modelo 0: no ajustado; Modelo 1: ajustado por factores socio-demográficos (edad, sexo, nivel de educación, zona de residencia); Modelo 2: ajustado por el Modelo 1, pero también por estilos de vida (adherencia a una alimentación saludable, tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física total y tiempo sedente); Modelo 3: ajustado por el Modelo 2, pero también por IMC; Modelo 4: ajustado por el Modelo 3, pero también por exposición a luz solar; Modelo 5: ajustado por el Modelo 4, pero también por existencia de multimorbilidad.

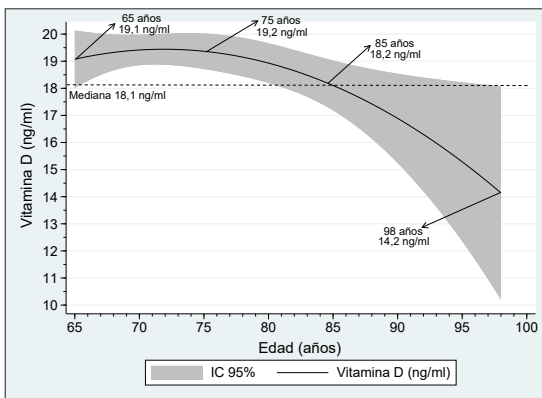


Figura 1. Asociación entre edad y niveles de vitamina D en adultos mayores chilenos (ENS 2016-17). Datos presentados como media ajustada (línea negra continua) y sus intervalos de confianza del 95% (área gris). El análisis fue ajustado por sexo, región, educación, estilos de vida, IMC y multimorbilidad.

por factores de confusión sociodemográficos la magnitud de la asociación se redujo; sin embargo se mantuvo significativa, presentando las personas con deficiencia grave un 73% mayor probabilidad de deterioro cognitivo (Figura 2, Modelo 1). Al ajustar los modelos por otros factores de confusión relacionados a estilos de vida, adiposidad, exposición a luz solar y multimorbilidad, se redujo levemente la magnitud de asociación, pero se mantuvo significativa para personas con deficiencia grave de vitamina D (OR: 1,61 [95% IC: 1,03; 2,19], $p = 0,046$) (Figura 2, Modelo 5). No se encontraron asociaciones significativas entre deterioro cognitivo y deficiencia de vitamina D (12-29 ng/ml) en ninguno de los modelos estadísticos (Figura 2).

Discusión

Este estudio indica que más de 58% de la población mayor en Chile presentaba algún nivel de déficit en vitamina D, siendo la prevalencia mucho más alta para deficiencia (37,7%) que para deficiencia grave (21,0%). Los resultados de nuestro estudio también destacan una asociación independiente entre déficit de vitamina D y deterioro cognitivo en personas mayores chilenas. Resulta de interés que esta asociación fue independiente de factores de confusión, como IMC, estilos de vida, factores sociodemográficos, exposición a luz solar y existencia de multimorbilidad. Considerando el

rápido cambio demográfico en Chile y las proyecciones de envejecimiento de su población, que lo sitúan en el primer lugar del ranking latinoamericano de países más envejecidos de la región, es importante desarrollar estrategias que permitan disminuir la prevalencia de factores de riesgo, como el déficit de vitamina D en esta población. Es importante considerar que con el aumento de la población mayor habrá un incremento de la prevalencia de deterioro cognitivo y enfermedades neurodegenerativas²⁰.

La vitamina D tiene un papel relevante en el metabolismo del calcio, junto a propiedades antiinflamatorias y antioxidantes; pero además se le ha asociado recientemente propiedades neuroprotectoras al promover la eliminación de placas amiloides por parte de los macrófagos, reduciendo así la neurodegeneración²¹. Consecuentemente, se ha establecido, que su suplementación mejoraría la capacidad cognitiva de las personas mayores y mantendría la salud neuronal²²; de ahí la importancia de estudiar el impacto de la deficiencia de vitamina D en la cognición.

Estudios transversales informan una concordancia entre bajos niveles de vitamina D y estado cognitivo en personas mayores; resultados que han sido reportados por estudios en grandes grupos poblacionales^{3,10,23} y revisiones sistemáticas que han analizado esta asociación^{1,8,24,25}. También ha sido evidenciada esta relación por estudios longitudinales, que han informado que bajos niveles de vitamina D se asocian con una disminución acelerada en diversos dominios de la función cognitiva en personas mayores^{25,26}. En esta misma línea, un reciente estudio longitudinal en población chilena (edad media 66,6 años) determinó que la deficiencia de vitamina D se asocia con el desarrollo de un deterioro cognitivo leve (DCL) a lo largo del tiempo, y que las personas con deficiencia grave tienen más del doble de riesgo de DCL que las personas con niveles normales de vitamina D²⁷.

Un metaanálisis que incluyó doce estudios de cohortes prospectivos y cuatro estudios transversales, en que se investigó la asociación de los niveles séricos de vitamina D con demencia y función cognitiva, informó asociaciones positivas significativas entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo de demencia y enfermedad de Alzheimer. Dichas asociaciones, fueron más significativas en los grupos con deficiencia grave²⁸.

En el caso de nuestro estudio, solo la deficien-

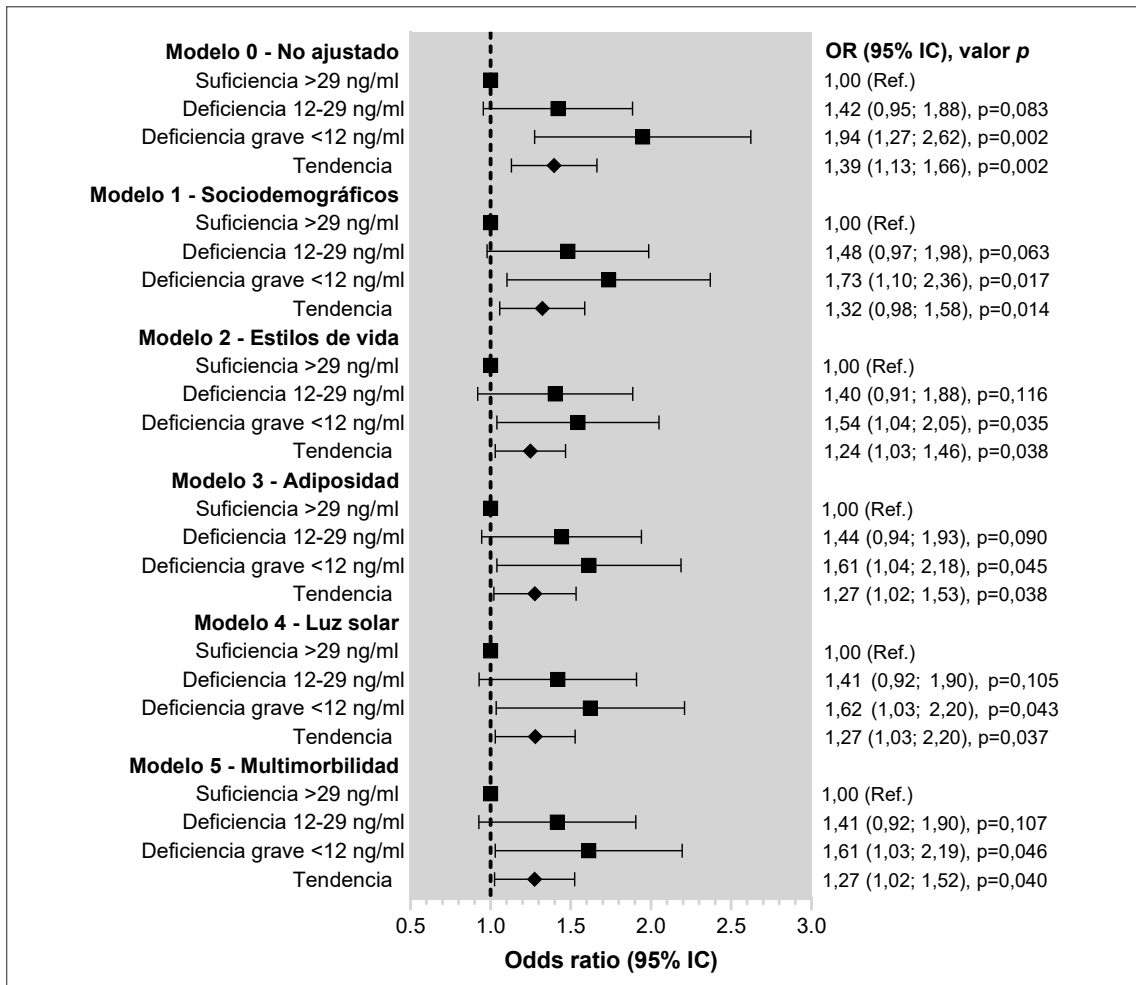


Figura 2. Asociación entre niveles de vitamina D y MMSE alterado en adultos mayores chilenos (ENS 2016-17). Datos presentados como OR y sus respectivos intervalos de confianza (95% IC). Ref.: el grupo de referencia fue asignado a personas que poseían nivel suficiente de vitamina D (> 29 ng/ml). Un valor mayor a 1 indica que hay un mayor riesgo de deterioro cognitivo (MMSE < 13) en personas con distintos grados de déficit de vitamina D (deficiencia y deficiencia grave). Los modelos utilizados fueron: Modelo 0: no ajustado; Modelo 1: ajustado por factores socio-demográficos (edad, sexo, nivel de educación y región); Modelo 2: ajustado por el Modelo 1, pero también por tabaquismo, consumo de alcohol, alimentación saludable, actividad física total y tiempo sedente; Modelo 3: ajustado por el Modelo 2, pero también por IMC; Modelo 4: ajustado por el Modelo 3, pero también por exposición a luz solar; Modelo 5: ajustado por modelo 4, pero también por multimorbilidad.

cia grave de vitamina D, definida como < 12 ng/ml, se asoció con mayor riesgo de deterioro cognitivo, lo que es coincidente con los estudios transversales previamente analizados que declaran que niveles deficientes de vitamina D se asocia con peor función cognitiva; sin embargo, la gran dificultad de comparar nuestros resultados con dichos estudios, es la falta de un consenso respecto de los puntos de corte de los niveles óptimos de vitamina D²⁹.

La Organización Mundial de la Salud (OMS),

recomiendan la fortificación de matrices alimentarias cuando la prevalencia de deficiencia grave de un micronutriente supera el 2,5% de la población general³⁰. En Chile, tanto en mujeres en edad fértil como en personas mayores, existe una prevalencia > 2,5% de deficiencia grave de esta vitamina, por lo que recientemente se publicó en el diario oficial de Chile un decreto que hace obligatoria la fortificación de la leche líquida y en polvo, junto a la harina de trigo; medida de salud pública que

permitirá corregir este problema nutricional en nuestro país³¹.

Dentro de las fortalezas de este estudio está su representatividad nacional al usar datos de la ENS 2016-2017 y haber realizado ajustes para una amplia gama de factores de confusión.

En cuanto a las limitaciones de este estudio, está la aplicación del instrumento MMSE, que a pesar que ha sido ampliamente utilizado para determinar sospecha de deterioro cognitivo en población mayor, la sensibilidad y especificidad de dicho instrumento ha mostrado una moderada precisión³².

Conclusión

La Encuesta Nacional de Salud del año 2016-2017 incluye por primera vez la determinación de vitamina D, con una muestra representativa de cobertura nacional. A partir de los resultados de este estudio, se evidencia una asociación entre deficiencia grave de vitamina D y deterioro cognitivo.

Considerando que la edad es un importante factor de riesgo de deterioro cognitivo y demencias, el papel beneficioso de la vitamina D en la fisiología cerebral, justifica mantener una vigilancia estrecha de los niveles de vitamina D para preservar la salud cognitiva de la población y promover un envejecimiento saludable.

Referencias

- Aspell N, Lawlor B, O'Sullivan M. Is there a role for vitamin D in supporting cognitive function as we age? *Proc Nutr Soc.* 2018; 77(2): 124-34.
- Lee DH, Chon J, Kim Y, Seo YK, Park EJ, Won CW, et al. Association between vitamin D deficiency and cognitive function in the elderly Korean population: A Korean frailty and aging cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(8): e19293.
- Van Schoor NM, Comijs HC, Llewellyn DJ, Lips P. Cross-sectional and longitudinal associations between serum 25-hydroxyvitamin D and cognitive functioning. *Int Psychogeriatr.* 2016; 28(5): 759-68.
- Goldstein E. Déficit de vitamina D en Chile: propuesta de la autoridad sanitaria y experiencia de fortificación en países seleccionados. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile | Asesoría Técnica Parlamentaria. Dic, 2021. Disponible en: https://www.bcn.cl/asesoriasparlamentarias/detalle_documento.html?id=80054
- World Health Organization; Food and Agricultural Organization of United Nations. Guidelines on food fortification with micronutrients. 2006. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43412?locale-attribute=es&>
- Roth DE, Abrams SA, Aloia J, Bergeron G, Bourassa MW, Brown KH, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 2018; 1430(1): 44-79.
- Cucalón J, Blay M, Zumeta J, Blay V. Actualización en el tratamiento con colecalciferol en la hipovitaminosis D desde atención primaria. *Med Gen Fam.* 2019; 8(2): 68-78.
- Annweiler, C. Vitamin D in dementia prevention. *Ann N Y Acad Sci.* 2016; 1367(1): 57-63.
- Bivona G, Gambino CM, Lacolino G, Ciaccio M. Vitamin D and the nervous system. *Neurol Res.* 2019; 41(9): 827-35.
- Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Melzer D. Vitamin D and Cognitive Impairment in the Elderly U.S. Population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011; 66(1): 59-65.
- Mayne PE, Burne THJ. Vitamin D in Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Neuropsychiatric Illness. *Trends Neurosci.* 2019; 42(4): 293-306.
- Keeney JT, Butterfield DA. Vitamin D deficiency and Alzheimer disease: common links. *Neurobiol Dis.* 2015; 84: 84-98.
- Palacios N, Scott T, Sahasrabudhe N, Gao X, Tucker K. Serum vitamin D and cognition in a cohort of Boston-area Puerto Ricans. *Nutr Neurosci.* 2020; 23(9): 688-95.
- Al-Amin M, Bradford D, Sullivan R, Kurniawan ND, Moon Y, Han SH, et al. Vitamin D deficiency is associated with reduced hippocampal volume and disrupted structural connectivity in patients with mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp.* 2019; 40(2): 394-406.
- Boucher BJ. Vitamin D status and its management for achieving optimal health benefits in the elderly. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2018; 13(6): 279-93.
- MINSAL. Chile: Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Ministerio de Salud de Chile. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/encuesta-nacional-de-salud-2015-2016/> [Consultado el 1 de septiembre de 2021].
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12 (3): 189-98.
- Poblete-Valderrama F, Flores Rivera C, Petermann-Rocha F, Leiva AM, Martínez-Sanguinetti MA, Troncoso

- C, Mardones L, et al. Actividad física y tiempo sedente se asocian a sospecha de deterioro cognitivo en población adulta mayor chilena. *Rev Med Chile* 2019; 147(10): 1247-55.
19. Bull FC, Maslin TS, Armstrong T. Global physical activity questionnaire (GPAQ): nine country reliability and validity study. *J Phys Act Health*. 2009; 6(6): 790-804.
 20. Celis-Morales C, Leiva-Ordóñez AM, Nazar G, Albala C, Troncoso C, Cigarroa-Cuevas I. El 40% de los casos de demencia podrían ser prevenidos si se modifican factores de riesgo a través del curso de vida. *Rev Med Chile* 2021; 149: 147-58.
 21. Chakkerla M, Ravi N, Ramaraju R, Vats A, Nair A, Bandhu A, Koirala D, Pallapothu M, Quintana M, Khan S. The Efficacy of Vitamin D Supplementation in Patients With Alzheimer's Disease in Preventing Cognitive Decline: A Systematic Review. *Cureus* 2022; 14(11): e31710.
 22. Tong Yang, Hualou Wang, Ying Xiong, Chong Chend, Keran Duanh, Jingya Jiaa, Fei Ma. Vitamin D Supplementation Improves Cognitive Function Through Reducing Oxidative Stress Regulated by Telomere Length in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A 12-Month Randomized Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's Disease* 2020; 78: 1509-18.
 23. Yilmaz R, Sümeyye B. Vitamin D is associated with cognitive status in patients with Alzheimer's disease. *Turk J Geriatr*. 2019; 22(3): 361-7.
 24. Van der Schaft J, Koek HL, Dijkstra E, Verhaar HJ, van der Schouw YT, Emmelot-Vonk MH. The association between vitamin D and cognition: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2013; 12(4): 1013-23.
 25. Chai B, Gao F, Wu R, Dong T, Gu C, Lin Q, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: an updated meta-analysis. *BMC Neurol*. 2019; 19(1): 284.
 26. Miller JW, Harvey DJ, Beckett LA, Green R, Farias ST, Reed BR, et al. Vitamin D Status and Rates of Cognitive Decline in a Multiethnic Cohort of Older Adults. *JAMA Neurol*. 2015; 72(11): 1295-303.
 27. Márquez C, Angel B, Lera L, Bendayan R, Sánchez H, Albala C. Exploring the Association between Vitamin D and Changes in Cognitive Function in Chilean Older Adults: Evidence from the ALEXANDROS Cohort Study. *J Pers Med*. 2022, 12, 1078. <https://doi.org/10.3390/jpm12071078>
 28. Moon JH, Lim S, Han JW, Kim KM, Choi SH, Kim KW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level and the risk of mild cognitive impairment and dementia: the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015; 83(1): 36-42.
 29. Littlejohns Th, Henley W, Lang L, Annweiler C, Beuchet O, Chaves P, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology*. 2014; 83(10): 920-8.
 30. Pilz S, März W, Cashman KD, Kiely ME, Whiting SJ, Holick MF, et al. Rationale and plan for vitamin D food fortification: a review and guidance paper. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 373.
 31. Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública. Decreto 48. Modifica Decreto Supremo N° 977, de 1996, del Ministerio de Salud, Reglamento Sanitario de los Alimentos. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile /BCN. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?i=1178217>. [Consultado el 20 de noviembre de 2022].
 32. Carnero Pardo C, Cruz Orduña I, Espejo Martínez B, Cárdenas Viedma S, Torrero García P, Olazarán Rodríguez J. Efectividad del Mini-Mental en la detección del deterioro cognitivo en Atención Primaria. *Aten Primaria*. 2013; 45(8): 426-33.