



**Universidad Nacional Autónoma de México
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR**

ASOCIACIÓN DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D CON DÉFICIT COGNITIVO

**TITULACIÓN POR TESIS
QUÉ PARA OPTAR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
MARIA DEL PILAR PADILLA QUIROZ**

**TUTOR:
DRA. IVONNE KARINA BECERRA LAPARRA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE GERIATRIA DE FUNDACIÓN CLINICA
MÉDICA SUR**

MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Justificación

La deficiencia de la Vitamina D es común entre los adultos mayores. Se ha propuesto que esta vitamina tiene un papel neuroprotector. Su deficiencia se ha asociado en la literatura a alteraciones en el estado cognitivo y demencia, por lo que se estudiarán pacientes mayores de 65 años de edad del Hospital Médica Sur con deficiencia de vitamina D y se analizará su desempeño en la prueba estandarizada mini mental state examination (MMSE).

Trascendencia

Valorar la necesidad de suplementar vitamina D a la población mayor de 65 años de edad como una medida costo efectiva para prevenir demencia y otros desenlaces cardiovasculares.

Marco Teórico

La vitamina D es una hormona esteroidea que se encuentra en dos formas ergocalciferol (vitamina D2) y colecalciferol (Vitamina D3). La Vitamina D se sintetiza en la piel, a partir del 7-dehidrocolesterol, tras la exposición solar, en concreto a la radiación ultravioleta B, otras fuentes son la dieta (yema de huevo, hígado de res, pescados como el bacalao, arenque, salmón, sardinas) y los suplementos alimenticios.^{8,21,36}

Ambas formas de vitamina D son convertidas en el hígado a 25 hidroxivitamina (25-OHD), posteriormente ésta es hidroxilada en el riñón, donde se obtiene la dihidroxivitamina D [1,25-(OH)2D] o calcitriol la cual es la única forma biológicamente activa.³⁶

Los niveles séricos de Vitamina D se obtienen midiendo la 25-OHD. La hidroxivitamina D tiene una vida media larga de 2-3 semanas y sus niveles son estables durante 1-2 meses, por lo que son un buen indicador del estado de Vitamina D en los pacientes.^{15,36}

Los niveles de Vitamina D dependen de múltiples factores como: exposición a la luz solar, ingesta de calcio, raza, edad, grasa corporal, estado nutricional, comorbilidades y factores genéticos.^{8,14,36} No existe un consenso en la literatura de los niveles de corte que constituyen deficiencia, insuficiencia y suficiencia. Para fines de este estudio nos referiremos como deficiente a niveles menores de 10 ng/mL, insuficiente 10-30 ng/mL y suficiente mayor a 30 ng/mL.

Clásicamente se describe al calcitriol como la hormona encargada de controlar los niveles séricos de calcio, mediante la regulación de su absorción intestinal, su excreción renal y en el recambio óseo.²⁵

En las últimas décadas se han identificado otras funciones de la Vitamina D, entre las que destacan la regulación de la proliferación celular y la apoptosis (protector contra

cáncer), acciones inmunomoduladoras, interacción con el eje renina-angiotensina, aumento en la secreción de insulina y funciones neuroprotectoras.²² Inclusive se ha documentado la asociación entre el déficit de Vitamina D y el riesgo aumentado de caídas.¹⁹

Estas funciones extraesqueléticas se han atribuido a la presencia de receptores de Vitamina D y de la enzima 1- α hidroxilasa en diversos tejidos, entre los que destacan el sistema nervioso central, el páncreas, el sistema inmune, el endotelio vascular, los macrófagos, el estómago, la epidermis, el colon y la placenta.^{24,26}

Entre las funciones metabólico-vasculares del calcitriol vale la pena destacar que en un metaanálisis publicado en el 2010 se encontró que mayores niveles séricos de vitamina D se asociaban a una disminución de enfermedades cardiovasculares, DM2 y síndrome metabólico.²⁹ En la tercer encuesta nacional de salud y nutrición de EE.UU. se observó que incrementos de vitamina D de 10 ng/mL se asociaban a un descenso de 0.2mmHg en la presión sistólica.³⁴ Se ha publicado en la literatura una relación inversa entre los niveles de vitamina D y la cantidad de grasa abdominal.¹⁸

Aunque no se ha logrado encontrar el mecanismo de estas asociaciones, se atribuye a la presencia ubicua de receptores de vitamina D en el sistema cardiovascular. La estimulación de los receptores de vitamina D con calcitriol ha mostrado un impacto favorable en el sistema cardiovascular. Numerosos mecanismos han sido propuestos para explicar el papel protector de la vitamina D, entre los que destacan su influencia

en la disfunción endotelial, inflamación, proliferación y diferenciación celular, además de sus efectos en el sistema renina-angiotensina y su relación con la hormona paratiroidea (PTH).¹³

Se ha encontrado una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D en poblaciones con enfermedad crónica renal.⁴ Esto puede ser explicado por el deterioro en la homeostasis mineral que se asocia a la lesión renal crónica. En la que hay alteraciones en el calcio, fósforo, PTH, 25-hidroxivitamina D y calcitriol. Los riñones no pueden excretar el fósforo, lo que a su vez lleva a hiperfosfatemia y en consecuencia a niveles séricos elevados de PTH. Como consecuencia del aumento en la PTH disminuye la 1-25dihidroxivitamina D.²⁸

Papel neuroprotector de la vitamina D

En la literatura se atribuye, un beneficio cognitivo y menor atrofia cerebral, al hecho de contar con niveles suficientes de Vitaminas antioxidantes como C, E, B y D. ^{6,11}

Desde hace dos décadas la presencia de receptores de Vitamina D y de las enzimas encargadas de su hidroxilación en el cerebro se han relacionado con la función cognitiva global y la demencia.⁸ Los receptores se encuentran principalmente en la corteza temporal y orbitofrontal, en el cíngulo, tálamo, núcleo acumbens, amígdala, sustancia nigra y en el tracto olfatorio.^{1,31} En particular numerosas estructuras cerebrales pueden ser afectadas por los bajos niveles de vitamina D ya que se ha

demostrado que esta hormona esteroidea tiene un papel neuronal anti-degenerativo y un rol anti-isquémico vascular al unirse a los receptores neuronales de vitamina D.³

Los receptores de la vitamina D se encuentran principalmente en el lóbulo temporal, el tálamo, el cerebelo, la amígdala y el hipocampo. El calcitriol también influye en la expresión de neurotrofinas principalmente en el hipocampo y la neocorteza cerebral.

En el 2010 J.S. Buell et al,⁹ publicaron un estudio documentando con IRM que los niveles deficientes de Vitamina D se asocian a mayor prevalencia de demencia de cualquier tipo (OR 2.6, 95% IC [1.5-4.7]), hiperintensidad de la sustancia blanca e infartos isquémicos.

La demencia se caracteriza por déficit cognoscitivos múltiples que implican un deterioro de la memoria. Las demencias son también enumeradas de acuerdo con su presumible etiología: demencia debida a una enfermedad médica, demencia inducida por sustancias (p. ej., debida a abuso de drogas, a medicamentos, o a la exposición a un tóxico), demencia debida a etiologías múltiples o demencia no especificada (si la etiología es indeterminada).¹⁶

En el 2006 se publicó el estudio NAME que valoró el estado nutricional y la memoria en adultos mayores, en donde reportaron que los pacientes con concentraciones de vitamina D por debajo de 50 nmol/L tuvieron mayor prevalencia de demencia tipo Alzheimer (17.1% vs 6.9%; $p < 0.01$).³³

La demencia tipo Alzheimer es la demencia más común en adultos mayores, afectando aproximadamente al 50% de los adultos ≥ 85 años de edad. Caracterizada por pérdida neuronal en el hipocampo y deterioro progresivo de funciones cognitivas específicas como el lenguaje (afasia), motoras (apraxias) y percepción (agnosias). La demencia vascular es la segunda demencia más común asociada a la edad y muchas veces coexiste con la demencia por Alzheimer. Otros tipos de demencia son demencia por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, demencia por enfermedad de Parkinson, entre otras.^{8,9}

Se ha encontrado que particularmente en el hipocampo y la sustancia negra las concentraciones de los receptores de vitamina D y 1α -hidroxilasa, son mayores.¹⁴ Por lo que se ha planteado una fuerte asociación entre la enfermedad de Alzheimer y Parkinson con el déficit de vitamina D.^{10,23}

En 1998 Landfield y Cadwallader-Neal suplementaron con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a ratas ancianas notando disminución en la atrofia de las neuronas del hipocampo y aumento de la densidad neuronal.

Existen estudios neuropsicológicos que relacionan la hipovitaminosis D con menor desempeño en pruebas cognitivas que valoran las funciones ejecutivas. Las funciones ejecutivas son procesos heterogéneos complejos que controlan y regulan otras habilidades y conductas. Se valoran a través de la habilidad de cambiar de una tarea

cognitiva a otra, de inhibir una respuesta automatizada y de la actualización de información en la memoria de trabajo.^{1,27} En el 2010 se publicó un artículo que mostró asociación entre deficiencia de vitamina D con menor desempeño en pruebas cognitivas en mujeres francesas no hospitalizadas.² En el 2012 se publicó un artículo que demostró en ratas ancianas que fueron suplementadas con vitamina D una mejoría en la capacidad para aprender y en la memoria.⁷

Hipótesis

Los adultos mayores con deficiencia/insuficiencia de Vitamina D tienen menor desempeño en las pruebas cognitivas que los adultos mayores con niveles en rangos normales.

Objetivo primario

Identificar si la deficiencia de Vitamina D en adultos mayores de 65 años de edad se asocia a deterioro cognitivo.

Objetivo secundario

Identificar si los pacientes mayores de 65 años de edad con deficiencia de vitamina D tienen mayor dependencia para actividades básicas de la vida diaria y su asociación con otras comorbilidades como depresión, obesidad, hipertensión arterial sistémica

(HAS), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), eventos vasculares cerebrales (EVC) y enfermedad renal crónica.

Diseño y tamaño de muestra

Se hizo un estudio piloto, retrospectivo, observacional.

Debido a que no se cuenta con datos de estudios previos de deficiencia de Vitamina D asociado a déficit cognitivo en población mexicana, decidimos hacer un estudio piloto, por lo que no es necesario el cálculo de tamaño de muestra.

Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio pacientes mayores de 65 años de edad, hospitalizados en Médica Sur, con determinación sérica de Vitamina D y que contaran con historia clínica completa y valoración funcional.

Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio a los pacientes que no contaran con documentación necesaria para su valoración cognitiva, funcional e historia médica completa.

Variables a analizar

Variable independiente: Alteraciones cognitivas

Variables dependientes: Edad, sexo, niveles de vitamina D, comorbilidades (HAS, DM2, EVC, Obesidad, Depresión, TFG <60ml/min/1.73m²)

Metodología

Se revisaron los expedientes de 60 pacientes mayores de 65 años de edad, que estuvieron hospitalizados en Médica Sur en el periodo enero 2010- mayo 2013 que contaran con solicitud de niveles séricos de vitamina D y que el resultado fuera insuficiencia o deficiencia de dicha vitamina. Solamente 9 expedientes contaron con MMSE por lo que se excluyeron los otros 51 expedientes.

Para fines de este estudio se tomaron niveles de Vitamina D suficiente >30ng/mL, insuficiente 10-30ng/mL y deficiente menor a 10 ng/mL como establecido en el laboratorio de Médica Sur.

Para valorar el estado cognitivo se valoro el MMSE. El MMSE es un instrumento validado y confiable que se utiliza como tamizaje de déficit cognitivo y demencia en adultos mayores. Además es conocido que esta prueba se correlaciona con la habilidad de los pacientes para desempeñar las actividades de la vida diaria. En esta prueba se evalúa la orientación en tiempo y espacio, concentración, memoria reciente, si el paciente nomina, repite y comprende, así como la habilidad para leer y seguir

instrucciones escritas, escribir una oración, construir un diagrama y obedecer un comando en 3 pasos. Los resultados de 30-26 se consideran normales; 25-20 muestran actividades en actividades de la vida diaria como manejar, administrar dinero e ir de compras, en cuanto a la comunicación los pacientes tienen dificultad para repetir, nominar y cambiar de un tema a otro, en cuanto a la memoria pueden tener dificultad para recordar objetos y la orientación en tiempo y espacio; una puntuación de 19-10 correlaciona con problemas para vestirse, arreglarse y el uso del retrete, en cuanto a la comunicación pueden utilizar términos ambiguos para referirse a las cosas y en cuanto a la memoria tienen problema para deletrear palabras al revés y para obedecer ordenes sencillas; finalmente una puntuación de 9-0 implica que el paciente tiene problemas para deambular y comer solo, en cuanto al habla suelen tartamudear o arrastrar las palabras y en cuanto a la memoria puede verse afectada en todas sus áreas.^{17,37}

Se incluyeron como variables dependientes si los pacientes padecían HAS TA $\geq 140/90$ (referido por el paciente en la historia clínica); DM 2 (referido por el paciente en la historia clínica) de acuerdo a los criterios establecidos por la ADA; EVC previos (referido por el paciente en la historia clínica); Tasa de filtrado glomerular menor a $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ estimado con la fórmula de Cockcroft-Gault ($M \text{ Cl} = [1.23 \times \text{Peso} \times (140 - \text{edad})] / \text{Creat}$; $F [1.04 \times \text{Peso} \times (140 - \text{edad})] / \text{Creat}$) se utilizó la medida de Cr sérica al momento de la admisión hospitalaria; Obesidad para lo cual se calculó el IMC de los pacientes con la fórmula de peso en kg/altura en mt al cuadrado, se consideró obesidad a un $\text{IMC} \geq 30$ y Depresión en base a la escala geriátrica para

depresión GDS de 15 ítems en la cual se considera depresión leve un puntaje de 5-8, 9-11 indica depresión moderada y 12-15 depresión severa,³⁵ ya que todas estas variables se han relacionado en la literatura con niveles bajos de vitamina D.

Otra variable dependiente que se tomó en cuenta fue el nivel de actividad de los pacientes para lo cual se tomo en cuenta el índice de Katz que valora la autonomía del paciente en actividades de la vida diaria tomando en cuenta 6 independiente, 4 dependencia moderada y menos de 2 dependencia severa.

Como variables demográficas se incluyeron edad, sexo, escolaridad máxima y ocupación actual de los pacientes.

Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo de los datos con medidas de tendencia central utilizando media con su desviación estándar.

Debido a que no encontramos normalidad en nuestra muestra realizamos estadística no paramétrica utilizando correlación de Spearman.

Utilizamos el programa estadístico SPSS versión 20 para sistema operativo MAC.

Se consideró estadísticamente significativo una P menor a 0.05.

Resultados

Se analizó un total de 60 expedientes, encontrando solamente 9 que reunieran los criterios de inclusión ya comentados.

De los 9 pacientes se encontró un 55% de hombres y 45% de mujeres, con una edad media de 85.1 años \pm 9.6 años. (tabla 1)

En la prueba SMMSE encontramos una media de 19.5 con un rango mínimo de 10 y un máximo de 26. (tabla 1)

En el índice de Katz se encontró una media de puntaje de 4 con una desviación estándar de 1.2, con un rango mínimo de 2 y un máximo de 6. (tabla 1)

Así mismo la media de los niveles séricos de vitamina D documentados fue de 8.8 ng/mL \pm 3.9 ng/mL. (tabla 1)

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS.					
	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar	N
Edad	67	97	81.5	9.6	9
Minimental	10	26	19.5	5.6	9
KATZ	2	6	4	1.2	9
Vitamina D	3.5	14.7	8.8	3.9	9

Tabla 1. *Estadísticos descriptivos.*

En cuanto a la escolaridad previa 2 de los pacientes contaban con secundaria completa, 1 paciente con preparatoria completa, 4 pacientes concluyeron la licenciatura y un paciente contaba con postgrado, de un paciente no se especificaba en el expediente su grado de escolaridad.

Ningún paciente contaba con empleo al momento de realizar la historia clínica, los reportes indicaban que los pacientes se encontraban jubilados o con actividades del hogar.

De acuerdo a la escala de depresión GDS de 15 ítems el 33.3% de los pacientes contaban con criterios de depresión, al 55.5% no se les realizó la prueba y el 11.1% no cumplían criterios para depresión.

De las comorbilidades analizadas se encontró que el 33.3% de los pacientes contaban con diagnóstico de DM2, 66.6% de los pacientes se conocían con HAS, 11.1% de los

pacientes tenía antecedente de EVC, 66.6% de los pacientes tenían una TFG <60 ml/min/1.73m² y ningún paciente padecía obesidad.

Al realizar el coeficiente de correlación R de Spearman para variables continuas encontramos una relación indirectamente proporcional entre la edad y el resultado en el MMSE. Por lo tanto a mayor edad existe un menor desempeño en el MMSE [R= -0.64, p= 0.03] (tabla 2)

También encontramos que un menor puntaje en el MMSE se relacionaba con una menor puntuación en el índice de Katz [R= -0.67, p= 0.02], encontrando una correlación moderada. (tabla 2)

CORRELACIÓN			
		R	p
Rho de Spearman	Edad/Minimental	-,64	0.03
	KATZ/Minimental	-,67	0.02

Tabla 2. *Correlación de Spearman.*

No encontramos una correlación en cuanto a los niveles de vitamina D con el puntaje obtenido por los pacientes en la prueba de MMSE ni con el índice de KATZ.

Discusión

La deficiencia de la Vitamina D es común entre los adultos mayores. Lo cual es producto de diversas causas como disminución en la actividad y exposición al sol, bajo aporte alimenticio, múltiples comorbilidades como HAS, DM2, EVC, depresión, Obesidad, IRC.

A pesar de las diferencias de escolaridad de la muestra, en donde el 55.5% contaban con escolaridad alta, la mayoría de los resultados quedaron en el rango de déficit cognitivo moderado, sin existir una gran diferencia en el resultado del MMSE [19.5 ± 5.6].³⁷ Es sabido que los resultados en esta prueba pueden ser menores en pacientes con menor grado de escolaridad, en pacientes del sexo femenino y a mayor edad.^{17,32,37}

Este estudio corrobora la asociación previamente documentada en la literatura, entre un menor puntaje en el MMSE con una mayor dependencia de los adultos mayores para poder realizar actividades de la vida diaria.³⁷

Nuestro objetivo primario era valorar si existe una correlación entre la deficiencia e insuficiencia de Vitamina D con la demencia. A pesar de que en nuestro estudio no encontramos una correlación significativa entre estas dos variables, múltiples estudios han propuesto una correlación entre estas variables durante la última década.^{2,7-9,14}

El objetivo secundario era valorar el impacto de la deficiencia de la vitamina D en el desempeño de las actividades de la vida diaria de los pacientes para lo cual se utilizó el índice de Katz. Este es un instrumento que valora la independencia del adulto mayor para diversas actividades de la vida diaria (bañarse, trasladarse, vestirse, alimentarse, uso del retrete y contienda). En el que a menor puntaje mayor dependencia del paciente para realizar actividades cotidianas. No encontramos una correlación significativa entre los niveles de vitamina D y la independencia del adulto mayor.²⁰

La principal limitante de este estudio es que nuestra muestra es muy pequeña por lo que no podemos encontrar una correlación estadísticamente significativa con un resultado biológicamente demostrativo.

En base a esto proponemos que se realicen estudios prospectivos, longitudinales que demuestren que mantener niveles adecuados de vitamina D se asocian a una mejoría en el estado cognitivo.

Además consideramos que se necesita definir cual es el nivel óptimo de vitamina D y se debe establecer el régimen estándar de tratamiento para la hipovitaminosis D en población mexicana.³⁰ Se sabe que para mantener un adecuado estado de salud ósea se requieren niveles de 75ng/mL, lo cual se logra con una adecuada exposición a luz solar y una ingesta diaria de 800 UI-1000 UI de vitamina D.^{5,12}

Consistente con lo reportado en la literatura entre deficiencia de vitamina D y alteraciones vasculares-metabólicas encontramos que más del 60% de nuestra muestra padecían hipertensión arterial sistémica y 33.3% de ellos padecían DM2. En cuanto a su asociación con enfermedad crónica renal podemos destacar que el 66.6% de la muestra tenía una tasa de filtrado glomerular menor a 60 ml/min.

Conclusiones

En este estudio no se encontró causalidad entre deficiencia/insuficiencia de vitamina D y menor desempeño en la prueba SMMSE, sin embargo menores resultados en dicha prueba se relacionan con mayor dependencia de adulto mayor y otras comorbilidades.

A partir de este estudio proponemos realizar estudios con calculo de tamaño de muestra apropiados para la adultos mayores de 65 años de edad, mexicanos.

El mantener niveles de vitamina D adecuados podría ser una medida costo-efectiva para la preservación de estado cognitivo de los adultos mayores.

Para lograrlo se debe establecer el régimen estándar de tratamiento para la hipovitaminosis D.

Agradecimientos

Agradezco al Dr. Raúl Guillen González por su ayuda en la recopilación de información para esta tesis. Al Dr. Enrique Girón Archundia por su ayuda en el análisis estadístico de los datos.

Bibliografía:

1. Annweiler C, Montero-Odasso M, Muir SW, Beauchet O: Vitamin D and Brain Imaging in the Elderly: Should we Expect Some Lesions Specifically Related to Hypovitaminosis D? **Open Neuroimag J** 6:16-18, 2012
2. Annweiler C, Schott AM, Allali G, Bridenbaugh SA, Kressig RW, Allain P, et al: Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women: cross-sectional study. **Neurology** 74:27-32, 2010
3. Annweiler C, Schott AM, Berrut G, Chauvire V, Le Gall D, Inzitari M, et al: Vitamin D and ageing: neurological issues. **Neuropsychobiology** 62:139-150, 2010
4. Baker LR, Abrams L, Roe CJ, Faugere MC, Fanti P, Subayti Y, et al: 1,25(OH)₂D₃ administration in moderate renal failure: a prospective double-blind trial. **Kidney Int** 35:661-669, 1989
5. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B: Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. **Am J Clin Nutr** 84:18-28, 2006
6. Bowman GL, Silbert LC, Howieson D, Dodge HH, Traber MG, Frei B, et al: Nutrient biomarker patterns, cognitive function, and MRI measures of brain aging. **Neurology** 78:241-249, 2012
7. Briones TL, Darwish H: Vitamin D mitigates age-related cognitive decline through the modulation of pro-inflammatory state and decrease in amyloid burden. **J Neuroinflammation** 9:244, 2012
8. Buell JS, Dawson-Hughes B: Vitamin D and neurocognitive dysfunction: preventing "D"ecline? **Mol Aspects Med** 29:415-422, 2008
9. Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, Weiner DE, Dallal GE, Qui WQ, et al: 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. **Neurology** 74:18-26, 2010

10. Butler MW, Burt A, Edwards TL, Zuchner S, Scott WK, Martin ER, et al: Vitamin D receptor gene as a candidate gene for Parkinson disease. **Ann Hum Genet** **75**:201-210, 2011
11. Carmichael O, Schwarz C, Drucker D, Fletcher E, Harvey D, Beckett L, et al: Longitudinal changes in white matter disease and cognition in the first year of the Alzheimer disease neuroimaging initiative. **Arch Neurol** **67**:1370-1378, 2010
12. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R: Estimates of optimal vitamin D status. **Osteoporos Int** **16**:713-716, 2005
13. Duplancic D, Cesarik M, Poljak NK, Radman M, Kovacic V, Radic J, et al: The influence of selective vitamin D receptor activator paricalcitol on cardiovascular system and cardiorenal protection. **Clin Interv Aging** **8**:149-156, 2013
14. Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V: Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. **Arch Neurol** **65**:1348-1352, 2008
15. Evatt ML, DeLong MR, Kumari M, Auinger P, McDermott MP, Tangpricha V: High prevalence of hypovitaminosis D status in patients with early Parkinson disease. **Arch Neurol** **68**:314-319, 2011
16. First MB, Frances A, Pincus HA: **DSM-IV-TR guidebook, ed 1st**. Washington, DC: American Psychiatric Pub., 2004
17. 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** **12**:189-198, 1975
18. Freedman BI, Wagenknecht LE, Hairston KG, Bowden DW, Carr JJ, Hightower RC, et al: Vitamin d, adiposity, and calcified atherosclerotic plaque in african-americans. **J Clin Endocrinol Metab** **95**:1076-1083, 2010
19. Holick MF: Vitamin D deficiency. **N Engl J Med** **357**:266-281, 2007
20. Katz PP: Measures of Adult General Functional Status. **Arthritis Rheum** **49**:S15-S27, 2003
21. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL: Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. **Mayo Clin Proc** **85**:752-757; quiz 757-758, 2010
22. Khazai N, Judd SE, Tangpricha V: Calcium and vitamin D: skeletal and extraskeletal health. **Curr Rheumatol Rep** **10**:110-117, 2008
23. Knekt P, Kilkkinen A, Rissanen H, Marniemi J, Saaksjarvi K, Heliovaara M: Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. **Arch Neurol** **67**:808-811, 2010
24. 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** **66**:59-65, 2011
25. McCann JC, Ames BN: Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? **FASEB J** **22**:982-1001, 2008
26. Melamed ML, Muntner P, Michos ED, Uribarri J, Weber C, Sharma J, et al: Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** **28**:1179-1185, 2008

27. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD: The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. **Cogn Psychol** **41**:49-100, 2000
28. Moe SM, Chen NX, Seifert MF, Sindors RM, Duan D, Chen X, et al: A rat model of chronic kidney disease-mineral bone disorder. **Kidney Int** **75**:176-184, 2009
29. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala NB, et al: Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. **Maturitas** **65**:225-236, 2010
30. Pepper KJ, Judd SE, Nanes MS, Tangpricha V: Evaluation of vitamin D repletion regimens to correct vitamin D status in adults. **Endocr Pract** **15**:95-103, 2009
31. Raglione LM, Sorbi S, Nacmias B: Osteoporosis and Parkinson's disease. **Clin Cases Miner Bone Metab** **8**:16-18, 2011
32. Santos AA, Mansano-Schlosser TC, Ceolim MF, Pavarini SC: [Sleep, fragility and cognition: a multicenter study with Brazilian elderly]. **Rev Bras Enferm** **66**:351-357, 2013
33. Scott TM, Peter I, Tucker KL, Arsenault L, Bergethon P, Bhadelia R, et al: The Nutrition, Aging, and Memory in Elders (NAME) study: design and methods for a study of micronutrients and cognitive function in a homebound elderly population. **Int J Geriatr Psychiatry** **21**:519-528, 2006
34. Scragg R, Sowers M, Bell C: Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Am J Hypertens** **20**:713-719, 2007
35. Sheikh JI, Yesavage JA: **Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version.** : NY:The Haworth Press, 1986
36. Thacher TD, Clarke BL: Vitamin D insufficiency. **Mayo Clin Proc** **86**:50-60, 2011
37. Vertesi A, Lever JA, Molloy DW, Sanderson B, Tuttle I, Pokoradi L, et al: Standardized Mini-Mental State Examination. Use and interpretation. **Can Fam Physician** **47**:2018-2023, 2001