

Vitamina D e demenza

Andrea Giusti¹, Giulia Botticella², Dario Camellino², Giuseppe Girasole²,
Giuseppina Tramontano¹, Gerolamo Bianchi²

¹ SSD Malattie Metaboliche Ossee e Prevenzione delle Fratture nell'Anziano, ASL 3 Genova; ² SC Reumatologia, Dipartimento delle Specialità Mediche, ASL3, Genova

Riassunto

Numerose evidenze derivanti da studi sperimentali, perlopiù condotti su modelli *in vitro* o modelli animali, sembrerebbero indicare come la vitamina D giochi un ruolo nella fisiologia e nella fisiopatologia del sistema nervoso, potenzialmente determinante anche nella patogenesi di alcune malattie degenerative, quali la demenza. La vitamina D sembrerebbe infatti esercitare un effetto neurotrofico, neuroprotettivo, e neuroplastico, e sarebbe coinvolta anche nella sintesi di alcuni neurotrasmettitori. I dati derivanti dagli studi prospettici osservazionali hanno confermato chiaramente le osservazioni sperimentali, dimostrando un'associazione inversa tra stato vitaminico D (concentrazione di 25-idrossi-vitamina D) e incidenza di demenza, con una relazione di tipo dose-risposta. Ad oggi, gli studi di intervento con colecalciferolo nella riduzione del rischio di demenza non hanno riportato risultati positivi, prevalentemente in relazione a significativi limiti in termini di disegno sperimentale, regimi terapeutici, numerosità della popolazione in esame, e durata del follow-up. Studi disegnati *ad hoc* e metodologicamente più appropriati sono necessari per definire il potenziale effetto benefico del colecalciferolo nella prevenzione del rischio di demenza.

LA VITAMINA D E IL SISTEMA NERVOSO CENTRALE E PERIFERICO

Numerose evidenze scientifiche suggeriscono come la vitamina D giochi un ruolo nella fisiologia e nella fisiopatologia del sistema nervoso centrale (SNC) e periferico. È stato infatti ipotizzato come la deficienza di vitamina D possa giocare un ruolo nella patogenesi di alcune malattie neuro-degenerative, tra cui la demenza, la malattia di Parkinson, la sclerosi multipla e la sclerosi laterale amiotrofica¹⁻³. Numerose osservazioni supporterebbero un coinvolgimento della vitamina D nei processi fisiologici e fisiopatologici del SNC. Il recettore della vitamina D (VDR) è distribuito in maniera ubiquitaria nel SNC e periferico¹. La topografia della distribuzione del VDR, inizialmente definita nei ratti/criceti, è stata infatti successivamente confermata e precisata anche negli esseri umani¹. Il VDR sarebbe infatti espresso a livello dei neuroni e delle cellule gliali di numerose aree del sistema nervoso, tra cui la corteccia (ad es. temporale, frontale, parietale), il cervelletto, il midollo spinale e i nuclei della base¹. All'interno del SNC è stata anche identificata l'attività della 25-idrossilasi

e della 1- α -idrossilasi, indicative di una produzione paracrina di 1,25-di-idrossi-vitamina D [1,25(OH)₂D]¹⁻³. Gli stessi metaboliti della vitamina D sono stati identificati nel fluido cerebro-spinale¹⁻³. Infine, un'ulteriore dimostrazione dell'esistenza di un'attività produttiva paracrina della 1,25(OH)₂D all'interno del sistema nervoso deriva dall'osservazione che la concentrazione della 1,25(OH)₂D all'interno del SNC correla positivamente con la concentrazione plasmatica di 25-idrossi-vitamina D [25(OH)D], mentre non correla con la concentrazione plasmatica di 1,25(OH)₂D¹⁻³. Sulla base di queste ed altre evidenze, è stato pertanto ipotizzato che la vitamina D possa esercitare numerose azioni a livello del SNC e periferico, sintetizzabili in quattro effetti principali: supporto neurotrofico, neurotrasmissione, neuroprotezione, e neuroplasticità¹⁻³. La vitamina D eserciterebbe funzioni neurotrofiche correlate con la differenziazione, la maturazione e la crescita neuronale, attraverso per esempio la stimolazione della sintesi di fattori neurotrofici quali il *nerve growth factor* (NGF), il *glial cell line-derived neurotrophic factor* (GDNF), o la *neurotrophin 3* (NT-3)¹⁻³.

Corrispondenza

Andrea Giusti

andreagiusti6613@gmail.com

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Giusti A, Botticella G, Camellino D, et al. Vitamina D e demenza. *Vitamin D – Updates* 2021;4(4):1-4. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2021-7>

© Copyright by Pacini Editore srl



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Analogo significato avrebbe l'effetto sui livelli (*downregulation*) di *neurotrophin 4* (NT-4), e la regolazione della espressione genica del recettore neurotrofico a bassa affinità del NGF (p75^{NTR})¹⁻³. A supporto di queste ipotesi e del ruolo neurotrofico della vitamina D, alcuni studi morfologici condotti in anziani sani o affetti da vario grado di deterioramento cognitivo hanno dimostrato una correlazione tra stato vitaminico D [definito dalla concentrazione plasmatica della 25(OH)D] e/o la deficienza di vitamina D, e il volume della sostanza grigia e dell'ippocampo^{4,5}. La vitamina D e i suoi metaboliti sembrerebbero in grado di mediare anche la sintesi di una varietà di neurotrasmettitori, tra cui l'acetilcolina, le catecolamine, la serotonina e la dopamina¹. Questo effetto della vitamina D sembrerebbe essere duraturo nel tempo e soprattutto transgenerazionale. Infatti, una precoce esposizione a insufficienti/deficienti livelli di vitamina D potrebbe indurre alterazioni epigenetiche che a loro volta sarebbero in grado di influenzare l'espressione genica, e con il tempo incrementare la suscettibilità a numerose malattie neurodegenerative (*metabolic imprinting*)^{1,6-10}. L'effetto neuroprotettivo della vitamina D è stato oggetto di numerosi studi sperimentali condotti su modelli animali, dove la somministrazione di vitamina D o dei suoi metaboliti ha dimostrato di esercitare effetto protettivo sui neuroni attraverso una riduzione del danno cellulare e della neurotossicità mediato da alcune sostanze notoriamente

neurotossiche^{1,11,12}. In uno studio *in vitro*, condotto su colture di cellule neuronali corticali, Annweiler C e collaboratori hanno dimostrato come la combinazione di memantina (farmaco utilizzato nel trattamento del deterioramento cognitivo) e vitamina D (ma anche la sola vitamina D) fosse in grado di attenuare e prevenire la degenerazione assonale prodotta dalla beta-amiloide e dal glutammato¹¹. I meccanismi alla base di questo effetto neuroprotettivo della vitamina D sono stati solo in parte chiariti, e sono tuttora oggetto di discussione (es. regolazione flussi di calcio, effetto anti-infiammatorio, azione anti-ossidante)^{11,12}.

La vitamina D sembrerebbe essere in grado di influenzare la neuroplasticità attraverso la regolazione di geni aventi un impatto rilevante sullo sviluppo neuronale e su numerose funzioni neuronali (probabilmente già durante la gravidanza)^{1,13}. Una deficienza di vitamina D, per esempio, sembrerebbe in grado di alterare il profilo trascrizionale di geni coinvolti nel mantenimento del citoscheletro, nella funzione mitocondriale, nella plasticità neuronale e nella proliferazione e crescita cellulare¹. Inoltre, come già descritto, una deficienza di vitamina D durante alcune fasi della gravidanza, potrebbe determinare alterazioni della regolazione della funzione neuronale (su base molecolare), capaci di influenzare la suscettibilità ad alcune malattie degenerative nell'età adulta¹³.

ESISTE UNA RELAZIONE TRA LA CONCENTRAZIONE DI 25(OH)D E IL RISCHIO DI DEMENZA?

I dati epidemiologici relativi alla relazione tra lo stato vitaminico D e le malattie neurodegenerative, in particolare la demenza, sembrano supportare pienamente le evidenze descritte derivanti dai modelli animali. Una recente *overview* (Tab. I) ha analizzato i risultati dei principali studi di revisione/meta-analisi relativi alla relazione tra lo stato vitaminico D e il rischio di demenza e/o malattia di Alzheimer (AD)³. Sebbene i risultati dei differenti studi presi in considerazione non fossero sempre facilmente interpretabili in relazione, prevalentemente, alla mancata standardizzazione delle valutazioni sierologiche e cliniche, complessivamente due aspetti di rilievo sono emersi in modo piuttosto omogeneo e consistente^{3,14-19}:

- esiste una relazione inversa tra la concentrazione di 25(OH)D e il rischio di demenza o AD;
- la relazione inversa tra la concentrazione di 25(OH)D e il rischio di demenza o AD sembrerebbe seguire il principio della "dose-risposta".

Per esempio, Chen H e collaboratori¹⁴, hanno elaborato una meta-analisi di 10 studi di coorte, includendo circa 28.000 pazienti. Gli autori hanno identificato una correlazione inversa tra la concentrazione di 25(OH)D e il rischio di demenza [rischio relativo 0,72 comparando la categoria con

TABELLA I. Meta-analisi degli studi di coorte¹⁴⁻¹⁹ che hanno investigato la relazione tra stato vitaminico D [definito dalla concentrazione sierica della 25(OH)D] e declino cognitivo (da Maretzke et al., 2020, mod.)³.

Referenza	Studi inclusi	N. pazienti (età)	Cut-off 25(OH)D (nmol/l)	Outcome	Risultati principali (95% IC)
Chen (2018) ¹⁴	10 prospettivi	28.640 (56-85 aa)	Alta vs bassa concentrazione 25(OH)D	Demenza e AD	RR demenza 0,72 (0,59-0,88) RR AD 0,78 (0,60-1,00)
Jayed (2018) ¹⁵	7 prospettivi + 1 retrospettivo	28.354 (≥ 18 aa)	Insufficienza: 25-50 Deficienza: < 25	Demenza e AD	HR demenza per deficienza 1,33 (1,08-1,58) HR AD per deficienza 1,31 (0,98-1,65)
Goodwill (2017) ¹⁶	14 prospettivi	30.000 (≥ 18 aa)	Alta vs bassa concentrazione 25(OH)D	Declino cognitivo	OR declino cognitivo 1,14 (1,06-1,23)
Cao (2016) ¹⁷	3 prospettivi	12.702 (≥ 20 aa)	Alta vs bassa concentrazione 25(OH)D	Declino cognitivo	RR declino cognitivo 1,52 (1,17-1,98)
Shen (2015) ¹⁸	2 prospettivi	8086 (media 74 aa)	Deficienza: < 50	Demenza e AD	OR demenza 1,63 (1,09-2,16) OR AD 1,21 (1,01-1,40)
Annweiler (2013) ¹⁹	3 prospettivi	4095 (media 75 aa)	Alta vs bassa concentrazione 25(OH)D	Funzioni esecutive	OR per declino incidente 1,25 (1,05-1,48)

RR: rischio relativo; 95% IC: intervallo di confidenza 95%; HR: hazard ratio; OR: odd ratio; 25(OH)D: 25-idrossi-vitamina D sierica; AD: malattia di Alzheimer; aa: anni.

TABELLA II. Incidenza di demenza o malattia di Alzheimer in funzione della concentrazione basale di 25(OH)D (da Littlejohns et al., 2014, mod.)²⁰.

Demenza	N. partecipanti	N. casi	25(OH)D sierica (nmol/l)			P
			≥ 50	≥ 25 - < 50 HR (95% IC)	< 25 HR (95% IC)	
Demenza (qualunque tipo)						
Modello A*	1658	171	1	1,51 (1,06-2,16)	2,22 (1,23-4,02)	,002
Modello B**	1615	168	1	1,53 (1,06-2,21)	2,25 (1,23-4,13)	,002
Malattia di Alzheimer						
Modello A*	1589	102	1	1,67 (1,06-2,62)	2,27 (1,06-4,84)	,006
Modello B**	1547	100	1	1,69 (1,06-2,69)	2,22 (1,02-4,83)	,008

25(OH)D: 25-idrossi-vitamina D sierica; HR: hazard ratio; 95% IC: intervallo di confidenza 95%.

* Modello A: correzione (*Cox proportional hazards regression model*) per età e stagione in cui è stata dosata la 25(OH)D. ** Modello B: correzione (*Cox proportional hazards regression model*) per età, stagione in cui è stata dosata la 25(OH)D, scolarità, genere, indice di massa corporea, fumo, consumo di alcol, e sintomi depressivi.

la più alta concentrazione di 25(OH)D con la categoria con la più bassa concentrazione di 25(OH)D e di AD [rischio relativo 0,78, comparando la categoria con la più alta concentrazione di 25(OH)D con la categoria con la più bassa concentrazione di 25(OH)D]. Inoltre, analizzando l'effetto dose [concentrazione di 25(OH)D] risposta, gli autori hanno anche dimostrato come il rischio di demenza o di AD diminuisse rispettivamente del 5 e del 7% per ogni incremento di 10 nmol/l della concentrazione della 25(OH)D¹⁴.

In linea con quanto descritto da Chen e collaboratori e in altri studi analoghi (Tab I)¹⁴⁻¹⁹, uno studio longitudinale meno recente (Tab. II)²⁰, che ha considerato 1658 anziani ambulatoriali che non presentavano (al momento dell'arruolamento) demenza, malattie cardiovascolari o cerebrovascolari, ha dimostrato un'incidenza di demenza e/o AD (durante un periodo di osservazione medio di 5,6 anni, range 0,1-8,4 anni) superiore nei soggetti con stato vitaminico D deficiente (< 50 nmol/l) o severamente deficiente (< 25 nmol/l), al momento dell'arruolamento, rispetto ai soggetti considerati avere una concentrazione di 25(OH)D nel range della sufficienza²⁰. Altri studi hanno confermato questi rilievi, evidenziando risultati consistenti soprattutto per valori di 25(OH)D inferiori a 25 nmol/l (deficienza severa di vitamina D)³. Per valori superiori a tale cut-off (es., compresi tra 25 nmol/l e 50 nmol/l) i risultati in favore della 25(OH)D sembrerebbero meno omogenei e consistenti.

SUPPLEMENTAZIONE CON COLECALCIFEROLO

Alla luce dei dati sperimentali (modelli animali) e di quelli derivanti dagli studi epidemiologici è stato ipotizzato un ruolo, ovviamente non di primo piano, della supplementazione con colecalciferolo nella prevenzione delle malattie neurodegenerative e in particolare della demenza³. Gli studi randomizzati e controllati, quelli osservazionali pre-post e le loro meta-analisi non hanno dimostrato un effetto significativo della supplementazione con colecalciferolo sui principali parametri cognitivi presi in esame. Questi studi presentavano tuttavia delle limitazioni significative e determinanti nell'interpretazione dei risultati³. Sia gli studi randomizzati e controllati che quelli osservazionali pre-post erano estremamente eterogenei in termini di disegno sperimentale e di regime terapeutico impiegato: i dosaggi di colecalciferolo impiegati variavano infatti da 400 UI al giorno (dosaggio verosimilmente troppo basso) a 5.000 UI al giorno, con anche boli da 600.000 UI (inappropriati). La durata della supplementazione e il periodo di follow-up erano piuttosto brevi nella maggior parte degli studi, non sufficienti in considerazione della complessa fisiopatologia di demenza/AD, e pertanto inappropriati per testare il potenziale effetto protettivo del colecalciferolo sul rischio di demenza/AD. Infine, in alcuni *trial* la numerosità dei pazienti ridotta risultava inadeguata per testare l'ipotesi oggetto dello studio. In considerazione delle suddette limitazioni, sebbene al momento non esistano evidenze solide in supporto di un effetto preventivo

o comunque benefico della supplementazione con colecalciferolo nella demenza/AD, non si può escludere completamente tale potenziale beneficio, e studi randomizzati e controllati disegnati *ad hoc* saranno necessari nel futuro per chiarire il potenziale della supplementazione con colecalciferolo nelle malattie neurodegenerative, e in particolare nella demenza.

In conclusione, un'ultima considerazione merita di essere enfatizzata: i pazienti anziani sono quelli a maggior rischio di deterioramento cognitivo/demenza, e ugualmente sono la popolazione con la più alta prevalenza di ipovitaminosi D; pertanto, questa categoria di pazienti fragili sono meritevoli sempre e comunque di essere trattati con colecalciferolo in considerazione del suo basso costo, della totale sicurezza e tollerabilità, e della grande efficacia nella prevenzione delle cadute e delle fratture, al di là dei potenziali, ma verosimili, benefici extra-scheletrici. Una dose giornaliera di mantenimento con 1.000 UI o 2.000 UI al giorno di colecalciferolo preceduta, ove indicato, da una dose di carico, sembrerebbe rappresentare la strategia più fisiologica per ottimizzare gli effetti scheletrici ed extra-scheletrici del colecalciferolo²¹.

Bibliografia

- DeLuca GC, Kimball SM, Kolasinski J, et al. Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013;39:458-484. <https://doi.org/10.1111/nan.12020>

- 2 Bivona G, Agnello L, Bellia C, et al. Non-skeletal activities of vitamin d: from physiology to brain pathology. *Medicina (Kaunas)* 2019;55:341. <https://doi.org/10.3390/medicina55070341>
- 3 Maretzke F, Bechthold A, Egert S, et al. Role of vitamin D in preventing and treating selected extraskeletal diseases-an umbrella review. *Nutrients* 2020;12:969. <https://doi.org/10.3390/nu12040969>
- 4 Ali P, Labriffe M, Navasiolava N, et al. Vitamin D concentration and focal brain atrophy in older adults: a voxel-based morphometric study. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7:554-558. <https://doi.org/10.1002/acn3.50997>
- 5 Al-Amin M, Bradford D, Sullivan RKP, 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;40:394-406. <https://doi.org/10.1002/hbm.24380>
- 6 Wjst M, Heimbeck I, Kutschke D, et al. Epigenetic regulation of vitamin D converting enzymes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:80-83. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.03.056>
- 7 Barker DJ. The fetal origins of diseases of old age. *Eur J Clin Nutr* 1992;46(Suppl 3):S3-S9.
- 8 Waterland RA, Garza C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999;69:179-197. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.2.179>
- 9 Tekes K, Gyenge M, Folyovich A, et al. Influence of neonatal vitamin A or vitamin D treatment on the concentration of biogenic amines and their metabolites in the adult rat brain. *Horm Metab Res* 2009;41:277-280. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1103287>
- 10 Tekes K, Gyenge M, Hantos M, et al. Trans-generational hormonal imprinting caused by vitamin A and vitamin D treatment of newborn rats. Alterations in the biogenic amine contents of the adult brain. *Brain Dev* 2009;31:666-670. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2008.10.007>
- 11 Annweiler C, Brugg B, Peyrin JM, et al. Combination of memantine and vitamin D prevents axon degeneration induced by amyloid-beta and glutamate. *Neurobiol Aging* 2014;35:331-335. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.07.029>
- 12 Annweiler C, Dursun E, Féron F, et al. 'Vitamin D and cognition in older adults': updated international recommendations. *J Intern Med* 2015;277:45-57. <https://doi.org/10.1111/joim.12279>
- 13 Levenson CW, Figueirôa SM. Gestational vitamin D deficiency: long-term effects on the brain. *Nutr Rev* 2008;66:726-729. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00122.x>
- 14 Chen H, Xue W, Li J, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of dementia and Alzheimer's disease: a dose-response meta-analysis. *Front Aging Neurosci* 2018;10:368. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00368>
- 15 Jayedi A, Rashidy-Pour A, Shab-Bidar S. Vitamin D status and risk of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of dose-response. *Nutr Neurosci* 2019;22:750-759. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1436639>
- 16 Goodwill AM, Szoeko C. A systematic review and meta-analysis of the effect of low vitamin D on cognition. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:2161-2168. <https://doi.org/10.1111/jgs.15012>
- 17 Cao L, Tan L, Wang HF, et al. Dietary patterns and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Mol Neurobiol* 2016;53:6144-154. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9516-4>
- 18 Shen L, Ji HF. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: evidence from meta-analysis. *Nutr J* 2015;14:76. <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0063-7>
- 19 Annweiler C, Montero-Odasso M, Llewellyn DJ, et al. Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. *J Alzheimers Dis* 2013;37:147-171. <https://doi.org/10.3233/JAD-130452>
- 20 Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology* 2014;83:920-928. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000755>
- 21 Rossini M, Adami S, Bertoldo F, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo* 2016;68:1-39. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2016.870>