

# EFFETTI DELLA VITAMINA D SULLE FUNZIONI COGNITIVE

a cura della Dr.ssa Mariarosanna De Fina

## BACKGROUND

La Vitamina D (ergocalciferolo/Vitamina D2, e colecalciferolo/Vitamina D3), sintetizzata nella pelle o assorbita dalla dieta, è in realtà un pro-ormone, che gioca un ruolo fondamentale sul metabolismo minerale [1]. La Vitamina D (Vit D) è coinvolta in moltissimi processi fisiologici, e i suoi recettori (VDR) risultano distribuiti in tutto l'organismo [2]. La determinazione della Vit D e dei suoi metaboliti può essere eseguita su siero o su plasma. Tra i metaboliti della Vit D circolanti, la 25-idrossi-vitamina D (25(OH)D) risulta essere il più abbondante e con emivita maggiore (1-2 settimane) [3]. Per valutare lo stato vitaminico D è consigliabile dosare i livelli ematici di 25(OH)D. Per definizione, la carenza di vitamina D si configura quando i livelli ematici di 25(OH)D risultano inferiori a 50nmol/L [2] (Tabella I). L'ipovitaminosi D, condizione comune nei soggetti adulti, di età superiore ai 65 anni, sembra avere una correlazione con la storia naturale delle disfunzioni cognitive, inclusa la Malattia di Alzheimer (AD) e le patologie correlate [4].

Tabella I. Livelli ematici di Vitamina D, misurati come 25(OH)D [2]	
Condizione	nmol/L
Deficit	<50
Insufficienza	50-75
Normale	75-250
Eccesso	>250

**Circa un miliardo di persone nel mondo manifestano una carenza di Vit D** [5]. Studi epidemiologici dimostrano come i livelli ematici di Vit D cambino a seconda dello Stato in cui si vive. In particolare la sua concentrazione sembra dipendere dalla latitudine, dall'esposizione ai raggi solari, dalla pigmentazione dermica, dall'età, dal regime alimentare seguito, dall'utilizzo di supplementi di Vit D. La Vit D, oltre a giocare un ruolo chiave nella regolazione del metabolismo osseo, svolge differenti azioni neurotrofiche e neuroprotettive su differenti aree cerebrali [6, 8]. La Vit D aumenta la produzione di fattori neurotrofici, quali ad esempio il fattore neurotrofico derivato dalla glia (GDNF) e la neurotrofina-3 (NT-3), che promuovono la sopravvivenza, lo sviluppo e la funzionalità neuronale [5]. Risulta, inoltre, ormai confermato come i VDR e

l'enzima responsabile della trasformazione in forma attiva della Vit D a livello neuronale, 1 $\alpha$ -idrossilasi, siano ampiamente distribuiti sia a livello dei neuroni che delle cellule gliali nelle aree encefaliche coinvolte nei processi cognitivi [5]. Nello specifico, la 1,25-diidrossicolecalciferolo, (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), stimola fortemente la fagocitosi  $\beta$ -amiloide nonché la clearance, proteggendo al contempo dall'apoptosi dei macrofagi nei pazienti affetti da AD [5]. Il legame della Vit D con i VDR a livello neuronale determina neuroprotezione grazie ad un effetto anti-infiammatorio e antiossidante, attraverso il controllo dell'omeostasi del calcio, dell'effetto anti-atrofizzante, attenuando l'accumulo del peptide A $\beta$  e attraverso la prevenzione del depauperamento di acetilcolina [6]. **Studi epidemiologici mostrano che bassi livelli di Vit D siano strettamente correlati a degenerazione neurocognitiva e che persone con scarsi livelli sierici di Vit D presentino con maggiore frequenza declino cognitivo** [6].

### PROBABILE CORRELAZIONE TRA VITAMINA D E DECLINO COGNITIVO

Recenti studi hanno esaminato la probabile associazione tra i livelli di Vit D e l'insorgenza di demenza negli anziani, dimostrando che **alti livelli di Vit D (introdotta tramite cibi, integratori o esposizione ai raggi solari), risultano essere associati ad una migliore funzione cognitiva nei soggetti anziani** [6, 10]. L'effetto neuroprotettivo della Vit D, è confermato da ulteriori studi, sia in pazienti anziani che in pazienti con lieve deficit cognitivo. I benefici cognitivi si riscontrano già dopo la quarta settimana di assunzione e in particolare migliorano le funzioni esecutive e la velocità di processare le informazioni [5].

Uno studio caso-controllo condotto negli USA, ha evidenziato valori statisticamente ( $p < 0.01$ ) ridotti di Vit D in soggetti con Malattia di Parkinson [11]. Un ulteriore studio condotto su una coorte di pazienti giapponesi, ha confrontato soggetti con AD di grado medio ( $n=42$ ) e severo ( $n=58$ ) con un gruppo controllo ( $n=100$ ), dimostrando che i soggetti affetti da AD presentavano livelli di Vit D significativamente più bassi rispetto al gruppo controllo [6].

In due recenti studi prospettici si è cercato di stabilire una relazione tra i livelli di Vit D e il declino cognitivo [12-13]. In particolare nel primo studio condotto, su un campione di pazienti anziani ( $n=858$ ), i soggetti con bassi livelli sierici di 25 (OH) D ( $< 25$  nmol/L) hanno presentato un rischio nettamente superiore di sviluppare declino cognitivo nel follow-up a 6 mesi (RR=1.6; CI 1.2-2.0) rispetto ai soggetti con livelli sierici nel range ( $> 75$  nmol/L) [12]. **La metanalisi condotta da Shen et al. [13] sui dati disponibili, ha concluso che lo stato di ipovitaminosi D sembra associato ad un aumento del rischio di sviluppare AD e demenza.** Nello specifico i risultati della meta-analisi hanno dimostrato che i soggetti con deficit di vitamina D (25 (OH) D  $< 50$  nmol / L) avevano un rischio del 21% di sviluppare AD rispetto a coloro che presentavano livelli di 25 (OH) D  $> 50$  nmol / L. Non vi sono prove di eterogeneità significativa tra gli studi inclusi [13]. Un recente studio clinico ha evidenziato come la combinazione memantina + Vit D sia superiore alla sola memantina o alla sola Vit D,

nella prevenzione della degenerazione cognitiva [6]. **La metanalisi condotta da Goodwill et al. [14], ha incluso 26 studi osservazionali e 3 studi interventistici presenti in letteratura, confermando una correlazione tra Vit D e performance cognitive.** Il meccanismo, con cui la Vit D modula i processi cognitivi e la neuropsicopatologia della demenza, risulta abbastanza complesso [14]. Evidenze suggeriscono che le funzioni psicomotorie ed esecutive siano suscettibili alle fluttuazioni della concentrazione di Vit D che avvengono nel corso della concentrazione di Vit D che avvengono durante la vita. Nella metanalisi si evidenzia, inoltre, una forte correlazione dei livelli della Vit D con la sfera cognitiva, la velocità di calcolo mentale, l'abilità visuo-spaziale, così come la memoria. Il meccanismo, con cui la Vit D modula i processi cognitivi e la neuropsicopatologia della demenza, risulta abbastanza complesso [14]. La Vit D, infatti, mostra un effetto neuroprotettivo, attraverso l'omeostasi del calcio, oltre che il mantenimento dell'integrità della conduzione degli stimoli neuronali [15]. La Vit D, inoltre, è indirettamente correlata al declino cognitivo e alla demenza, attraverso il suo effetto sull'integrità cardiovascolare e i noti fattori di rischio vascolari per la demenza [16].

## **CONCLUSIONI**

La demenza è una patologia a diffusione mondiale con un'alta prevalenza nei soggetti anziani e le cui terapie attuali sono dirette solo verso la sintomatologia. **Le evidenze ad oggi presenti in letteratura non sono sufficienti per affermare con certezza il ruolo della Vit D nello sviluppo del declino cognitivo.** Una forte speranza risiede nello sviluppo di trattamenti farmacologici multitarget. In particolare l'uso di supplementi di Vit D, in cosomministrazione con i trattamenti standard potrebbe rappresentare una strategia terapeutica economica ed efficace, anche se ad oggi, non è stato dimostrato un chiaro beneficio dell'integrazione vitaminica D [6]. Sarebbero necessari ulteriori studi a lungo termine, per valutare il reale beneficio della supplementazione con Vit D.

## **Bibliografia**

- [1]. Clementi F., Fumagalli G. Farmacologia generale e molecolare. EDRA. 2016.
- [2]. Brandi M.L.; Michieli R., Vitamina D. tutto ciò che avreste voluto sapere e non avete mai osato chiedere. SIMG. 2015.
- [3]. Salerno C. Appunti di Biochimica clinica. Ed. Nuova Cultura. 2012.
- [4]. Annweiler C, Dursun E, Féron F, Gezen-Ak D, Kalueff AV, Littlejohns T, Llewellyn D, Millet P, Scott T, Tucker KL, Yilmazer S, Beauchet O. Vitamin D and cognition in older adults: international consensus guidelines. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2016. 14:265-73.
- [5]. Dickens A., Lang IA, et al. Vitamin D, cognitive dysfunction and dementia in older adults. *CNS Drugs*. 2011. 25: 629-639.
- [6]. Annweiler C., Karras S. N., et al., Vitamin D supplements: a novel therapeutic approach for Alzheimer patients. *Frontiers in Pharmacology. Exp Pharm and Drug Discovery*. 2014. 5:1-4.
- [7]. Alhamad HK, Nadukkandiyil N, El-Menyar A, Abdel Wahab L, Sankaranarayanan A, Al Sulaiti EM. Vitamin D deficiency among the elderly: insights from Qatar. *Curr Med Res Opin*. 2014. 30:1189-1196.
- [8]. Anastasiou CA, Yannakoulia M, Scarmeas N. Vitamin D and cognition: an update of the current evidence. *J Alzheimers Dis*. 2014. 42:71-80.
- [9]. Brewer LD, et al. Chronic 1alpha, 25-(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> treatment reduces Ca<sup>2+</sup> - mediated hippocampal biomarkers of aging. *Cell Calcium*. 2006. 40:277-86.
- [10]. Bredesen D., Varghese J., Next generation therapeutics for Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med*. 2013. 5:795-798.
- [11]. Evatt ML. et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch. Neurol*. 2008. 65: 1348-52.
- [12]. Llewellyn DJ et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly person. *Archives of Internal Medicine*. 2010. 170: 1135-1141.
- [13]. Shen L., Ji H.F. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: evidence from meta-analysis. *Nutrition Journal. Nutr J*. 2015. 14:76.
- [14]. Goodwill AM.; Szoeki C., A systematic review and meta-analysis of the effect of low vitamin D on cognition. *JAGS*. 2017. 2:1-8.
- [15]. Sato Y. et al. Vitamin K deficiency and osteopenia in elderly women with Alzheimer's disease. *Archives of Physical and Med Rehabilitation*. 2005. 86: 576-581.
- [16]. Buell JS. et al 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology*. 2010. 74:18-26.