

## ARTICOLO ORIGINALE

## Ipovitaminosi D e funzioni cognitive: Review

Eleonora CELLURA

UO Medicina Fisica e Riabilitativa PO di Licata- ASP AG

Email: [eleonoracellura@libero.it](mailto:eleonoracellura@libero.it)**Abstract**

La vitamina D è nota per il suo ruolo nell'omeostasi del calcio e nella salute delle ossa, tuttavia le recenti scoperte hanno evidenziato che altri organi, incluso il sistema nervoso, presentano recettori della vitamina D. L'espressione dei recettori specifici della vitamina D in corteccia prefrontale, giro cingolato, talamo, ipotalamo, cervelletto, amgdala, ippocampo e substantia nigra suggerisce un possibile ruolo chiave nella fisiopatologia dei disturbi psichiatrici e neurocognitivi (1). Questo studio ha lo scopo di analizzare la letteratura presente sulla correlazione delle funzioni cognitive e la vitamina D.

**Parole chiave:** *ipovitaminosi D, funzioni cognitive, Mini Mental State Examination, Demenza di Alzheimer.*

**Introduzione**

Recenti metanalisi confermano che bassi livelli di concentrazione di vitamina D sono associati a patologie quali il Deterioramento Cognitivo ed in particolare la Demenza di tipo Alzheimer (2). In vitro la vitamina D incrementa la fagocitosi delle placche di amiloide, stimolando i macrofagi (3), inibisce la produzione di alfa-TNF ed IL6 suggerendo un ruolo antinfiammatorio (4), riduce la citotossicità e apoptosi indotta dall'amiloide nella corteccia cerebrale (5). È stata trovata inoltre, una correlazione tra deficit di vitamina D e disfunzione vascolare e rischio di ictus ischemico, così come di atrofia cerebrale, infatti il deficit di vitamina D è associato con un incremento dell'iperintensità della sostanza bianca e dei piccoli infarti lacunari (6). Diversi studi hanno dimostrato che i pazienti anziani presentano un incremento di rischio del declino cog-

nitivo in relazione al deficit di vitamina D (7). I recettori della Vitamina D sono espressi nel sistema nervoso, includendo le aree interessate nella memoria quali ippocampo e giro dentato. L'enzima, inoltre, che sintetizza la forma attiva della vitamina D, l'alfa idrossilasi, è prodotta in diverse regioni cerebrali. La forma attiva della vitamina D (1,25 diidrossi-vitamina D<sub>3</sub>), regola l'espressione delle neurotrofine come il fattore di crescita neuronale, la neutrotrofina e il fattore neurotrofico prodotto dalla glia migliorando lo sviluppo e la funzione delle cellule neuronali (8).

**Metodo**

La ricerca bibliografica è stata condotta sul database PUBMED. Sono stati presi in considerazione i più rilevanti articoli in lingua inglese, che rispondevano al requisito richiesto dalla ricerca, aggiornati fino ad Aprile 2020.

**Risultati degli studi**

In accordo con la Società di Endocrinologia, il deficit della Vitamina D è definito quando il livello di 25 (OH) D è al di sotto di 20 ng/ml (50 nmol/L) ed insufficiente valori tra 21-29 ng/ml (52.5-72.5). Intossicazioni di vitamina D sono stati osservati per valori superiori a 150 ng/ml (9). Lo studio di popolazione prospettico (1989-1993), pubblicato nel 2012 da Littlejohns Thomas J et al., ha confermato che il deficit di vitamina D è associato con un incremento del rischio di tutte le forme di Demenze compreso la Demenza di Alzheimer. Sono stati considerati per la diagnosi di Demenza i criteri della National Institute of Neurological and Communicative Disease and Stroke/Alzheimer's Disease and

Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA). Il dosaggio nel siero della vitamina D è stato considerato: < 25nmol/L deficit severo; > o uguale 25 nmol/l a < 50 deficit e maggiore o uguale a 50 nmol/l sufficiente. I partecipanti sono stati seguiti in media per 5.6 anni e su 1658 casi 171 hanno sviluppato una Demenza e 102 una Demenza di Alzheimer, strettamente correlato con la concentrazione sierica della Vitamina D, prevalentemente nei pazienti con dosaggio nel range tra 25-50 nmol/L. Lo studio di Ouma S. et al (10) dimostrano su 230 partecipanti con età > 74 anni una diminuzione dello score del Mini Mental State Examination (MMSE) e del dosaggio del 25-idrossivitamina D nei pazienti con Mild Cognitive Impairment (MCI) e tutti gli stadi di Demenza di Alzheimer. Lo studio di Lukaszyc E et al (11) ha analizzato la associazione tra vitamina D e funzione cognitiva nei pazienti geriatrici reclutando 357 pazienti ospedalizzati che presentavano dei disturbi della memoria, valutati con il test MMSE e veniva eseguito il dosaggio della 25-idrossi vitamina D, dimostrando come il valore mediano della concentrazione della vitamina D sia inferiori ai livelli normali e la relazione tra dosaggio di vitamina D e score del test MMSE è principalmente per i pazienti con ipovitaminosi D di grado severo. Lo studio genetico di Gezen Ak et al, dimostra come a sua volta nell'uomo un polimorfismo del recettore della vitamina D possa aumentare il rischio di Demenza di Alzheimer di 2.3 volte (12). Il recettore è particolarmente presente nel lobo temporale, corteccia orbito-frontale, giro cingolato del talamo, nucleo accumbens, amigdala e corteccia olfattoria. Le numerosi funzioni della vita-

mina D nel sistema nervoso è la regolazione dei fattori neurotrofici, rilascio neurotrasmettitori, omeostasi del calcio, meccanismi antiossidanti e modulazione del sistema immune e dei processi infiammatori. Abbiamo anche analizzato una recente review che analizza gli studi sia su essere umani che animali per studiare gli effetti della vitamina D sulla funzione cognitiva (13). I dati della review dimostrano come una supplementazione di Vitamina D nei modelli animali dimostra un miglioramento delle funzioni cognitive e della memoria, mentre l'assenza nella dieta incrementa i deficit di memoria e di apprendimento e aumento il numero di placche amiloidee nella corteccia frontale e ippocampo. Lo studio inoltre degli stessi autori sostiene che la vitamina D possa influenzare la fisiopatologia della Demenza di Alzheimer, infatti la supplementazione della vitamina D in ratti *Alzheimer Disease-like (AD-like)* migliora la working memory e la neurogenesi dell'ippocampo. La deplezione di vitamina D nella fase iniziale di malattia favorisce la formazione di placche amiloidee e la degenerazione dell'ippocampo e una supplementazione in questo stadio migliora la neurogenesi, così come la working memory. Da considerare inoltre, un effetto sesso-dipendente in quanto nei ratti femmina *AD-like*, una supplementazione cronica era efficace se somministrata durante la fase sintomatica della patologia (14). La supplementazione nei topi di vitamina D, inoltre, è stato dimostrato che aumenta l'attività dell'enzima acetilcolina-trasferasi che è coinvolto nella sintesi del neurotrasmettitore dell'acetilcolina in diverse aree cerebrali (15).

## Discussione e conclusioni

L'incremento dell'incidenza della demenza è sicuramente allarmante e le linee guida internazionali propongono screening per la vitamina B12 e l'ipotiroidismo in paziente con deterioramento cognitivo al fine di individuare i potenziali fattori reversibili che inducono demenza. Per tale motivo diversi lavori studiano la correlazione della vitamina D con le funzioni cognitive. Lo studio di Gezen-Ak et al

pubblicato nel 2019 (16) studia il ruolo della Vitamina D nella regolazione dell'omeostasi del Ca<sup>++</sup> in relazione ai canali del calcio voltaggio dipendenti presenti in diversi organi, in particolar modo nell'encefalo. Circa trenta anni fa si era studiato il ruolo di tali canali nell'invecchiamento cerebrale e nella Demenza di Alzheimer. La carenza di vitamina D comporterebbe una distruzione dell'omeostasi del calcio e una vulnerabilità del neurone ai processi di invecchiamento e alla neurodegenerazione. In relazione ai lavori scientifici revisionati vengono formulate alcune ipotesi: Lo studio di Littlejohns Thomas J et al ha evidenziato un'associazione significativa tra concentrazione di vitamina D e il rischio di tutte le cause di demenze in 5,6 anni di follow up in pazienti senza fattori di rischio né patologie dementine al baseline e supporta l'ipotesi che la vitamina D abbia un effetto neuroprotettivo. Da evidenziare inoltre come altri studio dimostrano l'efficacia dell'associazione della vitamina D con la memantina, superiore al trattamento dei singoli trattamenti per prevenire la progressione della malattia (17). Lo studio di Ouma S et al ha analizzato la correlazione tra il Test MMSE e la concentrazione di 25-(OH)D3 sierica che sono entrambi ridotti nei pazienti con deterioramento cognitivo, supportando l'utilizzo della vitamina D nel regime terapeutico del paziente con Demenza di Alzheimer. Lo studio di Lukaszuk E et al, mette in evidenza come un alto livello della vitamina D correla con una migliore performance cognitiva nei pazienti in età geriatrica. Lo studio di Morello M, 2018 suggerisce che il beneficio della supplementazione della vitamina D in un modello animale dipende dal sesso e dallo stadio della malattia. Negli studi osservazionali umani un'associazione tra vitamina D, performance cognitive, incidenza di demenza è influenzato da diversi fattori tra cui l'età e il sesso. Infatti, nelle donne è presente una chiara associazione tra ipovitaminosi D e deficit cognitivo, infatti è stato chiaramente dimostrato che la vitamina D interagisce con il recettore degli estrogeni e ormai diversi studi hanno dimostrato come la caduta dei livelli di estrogeni

possa contribuire allo sviluppo della Demenza di Alzheimer. I livelli di vitamina D risultano predittivi delle funzioni cognitive nei pazienti più anziani, i quali presentano diversi fattori che favoriscono la carenza di vitamina D: scarsa esposizione solare, carenza alimentare, alterazioni nel metabolismo epatico e renale della vitamina d, incremento del catabolismo indotto da terapie quali immunosoppressori, glucocorticoidi e antiepilettici. La review di Landel V mette in evidenza come ci siano delle nette differenze tra il modello umano e murino, infatti nell'uomo intervengono sia il polimorfismo del recettore di vitamina D che diversi enzimi che se mancanti possono determinare l'inefficacia della terapia con vitamina D. Concludendo, uno screening della vitamina D nei pazienti over 65 è corretto prima di iniziare un trattamento anti-demenza e considerare inoltre i vari effetti pleiotropici della vitamina D che risultano individuali sesso ed età dipendente.

## Bibliografia

1. Holick Mf. Vitamin D deficiency. *N. England J Med* 2007; 357: 266-8.
2. Balion C, Griffith LE, Striffler L, et al. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2012; 79:1397-1405.
3. Masoumi A, Goldenson B, Ghirmai S et al. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 interacts with curcuminoids to stimulate amyloid-beta clearance by macrophages of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimer Dis* 2009; 17: 703-717.
4. Levebvre d'Hellencourt C, Montero-Menei CN, Bernard R, et al. Vitamin D3 inhibits proinflammatory cytokines and nitric oxide production by the EOC13 microglial cell line. *J Neurosci Res* 2003; 71:577-82.
5. Dursun E, Gezen-Ak D, Yilmazer S. A Novel perspective for Alzheimer's disease: vitamin D receptor suppression by amyloid beta and preventing the amyloid beta induced alterations by vitamin D in cortical neurons. *J Alzheimer Dis* 2011; 23: 207-219.
6. Buell JS, Weiner DE, Tucker L, Usda JM. 25 Hydroxyvitamin D, dementia and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* 2010; 74:18-26.
7. Littlejohns Thomas J., Henley William E., et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology* 2014; 83:1-9.
8. Fernandes de Abreu DA, Eyles D, Feron F. Vitamina D a neuro-immuno-

- modulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34(suppl 1):S 265-S277.
9. Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *New Engl J Med* 357, 266-281.
  10. Shinji Ouma et al. Serum vitamina D in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain and Behavior*. 2018; 8:e00936.
  11. Ewelina Lukaszyk, Katarzyna Bien Barkowska and Barbare Bien. Cognitive Functioning of Geriatric Patients: is hypovitaminosis D the Next Marker of Cognitive Dysfunction and Dementia? *Nutrients* 2018,10,1104;doi:10.3390/nu10081104.
  12. Gezen Ak, Dursun E et al. Vitamina D receptor gene haplotype in associated with late onset Alzheimer's disease. *Thoku J Exp Med*, 2012; 228: 189-196.
  13. Verena Landel, Cedric Annweiler, Pascal Millet, Maria Morello and Francois Feron. Vitamina D, Cognition and Alzheimer's Disease: The therapeutic benefit is in D-Tails. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2016; 53: 419-444. Maria
  14. Morello, Verena Landel et al. Vitamin D improve neurogenesis and cognition in a mouse model of Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*, 2018 55: 6463-6479.
  15. Sonnenberg J, Luine VN,, et al. 1.25-Dihydroxyvitamina D3 treatment results in increased choline acetyltransferase activity in specific brain nuclei. *Endocrinology* 1986; 118: 1433-9.
  16. Gezen Ak D, Dursun E. Molecular basis of vitamin D action in neurodegeneration: the story of a team perspective. *Hormones*, 2019;18:17-21.
  17. Annweiler C, Fantino B, Gautier J, Beaudenon M, Thierry S Beauchet O. Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer Disease: A pre-post pilot study *Cogn Behav Neurol* 2012; 25: 121-127.