

INTEGRAZIONE DI VITAMINA D E SUA INCIDENZA SULLE FORME DI DEMENZA: EFFETTI DI FATTORI COME IL SESSO, IL GENE APOE E LO STATO COGNITIVO BASALE. Studio scientifico

*Ghahremani, M, Smith, EE, Chen, H-Y, Creese, B, Goodarzi, Z, Ismail, Z.
Alzheimer's Dement. 2023; 15:e12404*

Studi precedenti hanno indagato sull'associazione tra carenza di vitamina D e demenza, ma il ruolo dell'integrazione della vitamina D è ancora poco chiaro. Questo studio osservazionale prospettico ha esaminato l'associazione tra l'integrazione di vitamina D e l'incidenza di demenza in 12.388 persone senza demenza provenienti dal National Alzheimer's Coordinating Center. Dopo l'analisi, i dati hanno mostrato che l'esposizione alla vitamina D era associata a una sopravvivenza più lunga senza demenza e a un tasso di incidenza di demenza inferiore rispetto all'assenza di esposizione. È interessante notare che l'effetto della vitamina D sul tasso di incidenza differiva significativamente tra i gruppi suddivisi per sesso, stato cognitivo e gene APOE3. Questi risultati mostrano l'importanza di mantenere un'adeguata assunzione di vitamina D come parte di una strategia di riduzione del rischio di demenza.

ABSTRACT

Introduzione

Nonostante sia nota l'associazione tra la carenza di vitamina D e l'incidenza di demenza, il ruolo dell'integrazione non è ancora ben chiaro. Sono stati condotti studi prospettici per valutare l'associazione tra l'integrazione di vitamina D e l'incidenza di demenza in 12.388 persone senza demenza del National Alzheimer's Coordinating Center.

Metodi

L'esposizione basale alla vitamina D è stata considerata positiva (D+), mentre l'assenza di esposizione prima dell'insorgenza della demenza è stata considerata negativa (D-). I ricercatori hanno confrontato mediante le curve di Kaplan-Meier la sopravvivenza libera da demenza e valutato i tassi di incidenza della demenza tra i gruppi organizzati per età, sesso, istruzione, razza, diagnosi cognitiva, depressione e apolipoproteina E (APOE) ε4. Inoltre, sono state condotte analisi di sensibilità sui tassi di incidenza per ogni formulazione

di vitamina D e sono state esplorate le potenziali interazioni tra l'esposizione e le covariate del modello.

Risultati

I risultati dello studio hanno rivelato che l'esposizione alla vitamina D era associata a una sopravvivenza significativamente più lunga senza demenza e a un tasso di incidenza di demenza inferiore rispetto all'assenza di esposizione (rapporto di rischio = 0,60, intervallo di confidenza del 95%: 0,55-0,65). Lo studio suggerisce che la vitamina D potrebbe essere un potenziale agente per la prevenzione della demenza. L'esposizione alla vitamina D era associata a un'incidenza di demenza inferiore del 40% rispetto all'assenza di esposizione. Gli effetti della vitamina D erano significativamente maggiori nelle donne rispetto agli uomini e in individui con funzioni cognitive normali rispetto a coloro con lieve compromissione cognitiva. Inoltre, gli effetti della vitamina D erano significativamente maggiori nei non portatori del gene per l'apolipoproteina Eε4 rispetto ai portatori. Questi risultati indicano che la vitamina D ha un potenziale per la prevenzione della demenza, soprattutto nelle fasce ad alto rischio. La ricerca contribuisce a una migliore comprensione del ruolo dell'integrazione di vitamina D nella prevenzione e nel trattamento della demenza.

DESCRIZIONE DELLO STUDIO

Attualmente, più di 50 milioni di persone in tutto il mondo vivono con la demenza e questo numero verrà quasi triplicato entro il 2050. Al momento, c'è una carenza di farmaci altamente efficaci per la demenza che possono fermare o invertire la progressione della malattia^(1,2). L'utilizzo di farmaci che possono agire e modificare i fattori di rischio per la demenza sono stati studiati al fine di trovare una via potenziale per rallentare la progressione della malattia.^(3, 4) La carenza di vitamina D può essere un fattore di rischio su cui si può lavorare e questa carenza è stata riconosciuta come un problema di salute diffuso che coinvolge fino ad 1 miliardo di persone nel mondo.^(5, 6) È noto che la vitamina D partecipa alla clearance dei depositi di amiloide-beta (Aβ),^(7, 8) uno dei segni distintivi che caratterizzano la malattia di Alzheimer (AD) e può fornire neuroprotezione contro l'iperfosforilazione della proteina tau indotta da Aβ.⁽⁹⁾ Bassi livelli di vitamina D sierica sono stati associati a un maggior rischio di demenza e AD.⁽¹⁰⁾ Tuttavia, il ruolo dell'integrazione di vitamina D come potenziale intervento negli stati di demenza è ancora oggetto di dibattito e sicuramente va approfondito.^(11, 12) Precedenti studi clinici sull'integrazione di vitamina D in relazione allo stato cognitivo hanno portato a risultati contrastanti, con alcuni che hanno riferito che la vitamina D ha migliorato la funzione cognitiva mentre altri non hanno riportato alcun effetto.⁽¹³⁾ Sono stati condotti a riguardo studi clinici dove si utilizzavano forme diverse di vitamina D.⁽¹⁵⁾ La forma più utilizzata negli studi clinici è il colecalciferolo,⁽¹⁶⁻²⁰⁾ seguito dall'ergocalciferolo.^(21, 22) Mentre alcuni hanno considerato queste due forme intercambiabili, prove recenti hanno dimostrato che il colecalciferolo può essere più efficace dell'ergocalciferolo nell'innalzare e mantenere i livelli sierici di vitamina D.^(23, 24) Un'altra forma comune è il calcio-vitamina D, in cui l'aggiunta di vitamina D

(spesso colecalciferolo) migliora l'assorbimento del calcio.⁽²⁵⁾ Le diverse forme di vitamina D hanno una associazione diversa con il rischio di demenza e richiedono quindi ulteriori indagini. Qui abbiamo valutato longitudinalmente gli anziani senza demenza valutando l'associazione tra l'integrazione di vitamina D e l'incidenza di demenza, tenendo conto delle variabili demografiche, cliniche, comportamentali e genetiche. Sono state indagate tre forme di vitamina D: calcio-vitamina D, colecalciferolo ed ergocalciferolo. Sono state ulteriormente studiate le potenziali interazioni tra l'esposizione alla vitamina D e le relative covariate del modello. Abbiamo ipotizzato che l'esposizione a qualsiasi tipo di integratore di vitamina D sarebbe associata a una minore incidenza di demenza.

I dati utilizzati nel presente studio sono stati ottenuti dal database del National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) (<https://naccddata.org>), con un congelamento dei dati nel dicembre 2021 (2005-2021), in 40 centri di ricerca sulla malattia di Alzheimer (ADRC). NACC è stato istituito dal National Institute on Aging (NIA) ed è costituito da più ADRC finanziati dalla NIA che raccolgono dati sui partecipanti con funzioni cognitive che vanno da una condizione cognitiva sana ad una condizione di demenza. Il NACC Uniform Data Set (UDS) comprende un ampio set di dati longitudinali che include dati clinici demografici e standardizzati raccolti circa ogni anno. Il consenso informato è stato firmato da tutti i partecipanti. Informazioni dettagliate sullo studio di coorte e su i test neuropsicologici inclusi nell'UDS sono descritte altrove.⁽²⁶⁻²⁸⁾

Su PubMed sono stati cercati articoli sulla vitamina D e la sua relazione con la demenza. La letteratura ha rivelato che sebbene la carenza di vitamina D sia stata associata a un rischio più elevato di demenza, il ruolo dell'integrazione rimane ancora da approfondire. Pertanto, abbiamo indagato le associazioni longitudinali tra l'integrazione di vitamina D e l'incidenza di demenza in un campione di 12.388 anziani senza demenza.

INTERPRETAZIONE DELLO STUDIO

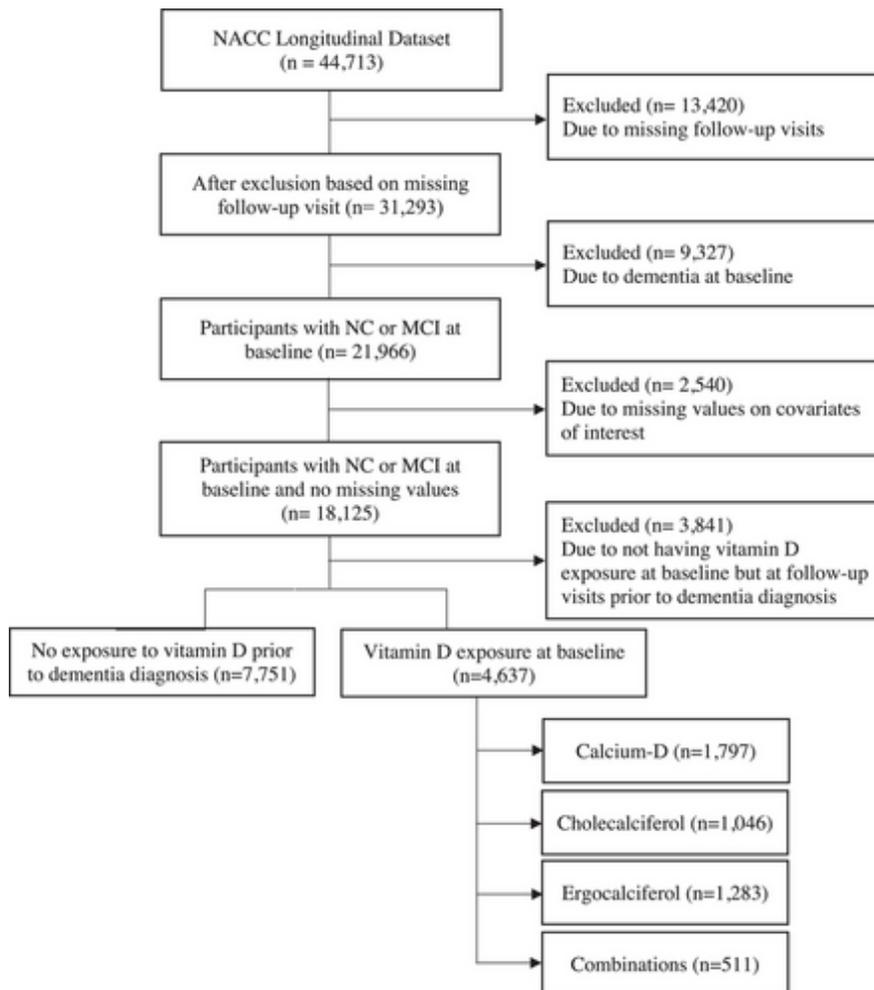
L'esposizione all'integrazione di vitamina D è stata associata a un tasso di incidenza di demenza inferiore del 40% rispetto all'assenza di esposizione, fornendo un forte supporto per l'integrazione. I risultati sono stati simili con le tre forme di vitamina D. L'effetto dell'esposizione alla vitamina D sul tasso di incidenza di demenza differiva significativamente variando i fattori di sesso, stato cognitivo e stato dell'apolipoproteina E (APOE) ε4. Negli studi futuri si penserà ad includere un campione più diversificato dal punto di vista etnico e si dovrà tenere conto oltre ai tre fattori di sesso, stato cognitivo e genotipo APOE anche dell'esposizione al sole.

Selezione dei partecipanti

Inizialmente sono stati presi in considerazione tutti i partecipanti al NACC che non presentavano segni evidenti di demenza (cioè, diagnosi cognitiva di cognizione normale [NC] e lieve deterioramento cognitivo [MCI]) con almeno una visita di follow-up. L'inclusione

nello studio richiedeva lo stato di riferimento per tutte le covariate di interesse (ovvero sesso, anni di istruzione, razza, diagnosi cognitiva, depressione e stato dell'apolipoproteina E [APOE] ε4).

Figura 1.



Integratori di vitamina D

Sono state prese in considerazione tre forme: calcio-vitamina D, coledalciferolo ed ergocalciferolo. I partecipanti con esposizione basale a qualsiasi integratore di vitamina D sono stati considerati il gruppo esposto alla vitamina D (D+), mentre quelli senza alcuna esposizione durante tutte le visite prima della diagnosi di demenza sono stati considerati non esposti (D-). Sono stati esclusi i partecipanti che non avevano un'esposizione basale ma erano esposti alla vitamina D nelle visite di follow-up. Il gruppo esposto è stato ulteriormente suddiviso in base alla forma assunta. Il campione finale era composto da 12.388 partecipanti, di cui 4.637 nel gruppo D+ e 7.751 nel gruppo D-.

Analisi statistiche

Le variabili demografiche, cliniche e genetiche nei gruppi di esposizione alla vitamina D includevano età, sesso, anni di istruzione, razza, diagnosi clinica cognitiva, depressione e stato APOE $\epsilon 4$. Le categorie razziali includevano bianco, nero o altro. La categoria Altra razza includeva asiatici, indiani d'America o nativi dell'Alaska, nativi hawaiani o altri nativi in altre isole del Pacifico, o altre razze come specificato nel NACC UDS, unite a causa della piccola dimensione del campione per razza.

DISCUSSIONE

I sintomi depressivi sono stati valutati in base al loro punteggio totale sulla Geriatric Depression Scale (GDS). I partecipanti con un punteggio totale GDS ≥ 5 sono stati considerati positivi alla condizione di depressione. Lo stato APOE $\epsilon 4$ è stato classificato come portatore e non portatore, con i portatori che avevano una o due copie dell'allele $\epsilon 4$. Le differenze tra i gruppi in ciascuna variabile sono state analizzate utilizzando un test t a due campioni per variabili continue e un test Chi-quadrato per variabili categoriche. Le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier (KM) sono state generate per confrontare la probabilità di non sviluppare demenza nei successivi 10 anni nei partecipanti D+ rispetto a quelli D-. Il campione è stato ulteriormente stratificato in base allo stato cognitivo di base (MCI vs. NC). Sono state prodotte curve KM individuali per NC e MCI, ciascuna stratificata per esposizione alla vitamina D. Sono stati eseguiti test log-rank per testare differenze statisticamente significative tra i gruppi. È stato implementato un modello di rischi proporzionali di Cox per valutare il rischio di demenza nell'arco di 10 anni nei gruppi di esposizione alla vitamina D, controllando l'età, il sesso, l'istruzione, la razza, la diagnosi cognitiva, la depressione e lo stato APOE $\epsilon 4$. Il test di Wald è stato utilizzato per testare la significatività statistica. Tutti i rapporti di rischio (HR) erano accompagnati dal relativo intervallo di confidenza al 95% (CI) e dal valore p. Le potenziali interazioni tra l'esposizione alla vitamina D e il sesso, la razza, la diagnosi cognitiva, la depressione e lo stato APOE $\epsilon 4$ sono state ulteriormente indagate per studiare le differenze specifiche dello strato per ciascuna covariata. È stato fissato un livello di riferimento per ciascuna covariata: D- femmina per sesso, D- nera per razza, D- NC per diagnosi cognitiva, D- non depressa per depressione e D- non portatrice per stato APOE $\epsilon 4$. Quindi, l'HR relativo associato all'esposizione alla vitamina D è stato determinato all'interno di ogni strato di una covariata. Sono stati implementati modelli di Cox adattati per testare le interazioni. È stato eseguito un test moltiplicativo di interazione per confrontare gli effetti specifici dello strato della vitamina D attraverso i livelli di ciascuna covariata.

Per distinguere le associazioni individuali di ciascuna forma di vitamina D con il rischio di demenza, le analisi di sensibilità hanno esaminato l'effetto di ciascuna forma (calcio-vitamina D, colecalciferolo, ergocalciferolo) da sola, con un gruppo di analisi aggiuntivo dove invece i partecipanti hanno assunto più di una forma al basale. Per ogni forma sono

stati implementati modelli di Cox adattati a valutare il rischio associato di demenza. Analisi di interazione simili sono state implementati per ciascuna forma di vitamina D per valutare se l'effetto dell'esposizione differiva all'interno degli strati di ciascuna covariata rilevante. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite in RStudio v1.3.1093. Il pacchetto di sopravvivenza v3.2.7 è stato utilizzato per eseguire i modelli di regressione di Cox, mentre i pacchetti ggplot2 v3.3.3 e survminer v0.4.8 sono stati utilizzati per generare le curve KM e i forest plot degli HR. Le ipotesi di rischio proporzionale sono state testate utilizzando la funzione cox.zph.

RISULTATI

Dati demografici dei partecipanti

Il campione finale comprendeva 12.388 partecipanti, con 4.637 D+ (età = 71,2 ± 8,5; 70,5% femmine) e 7.751 D- (età = 71,2 ± 11,2; 46,9% donne). I gruppi di esposizione erano significativamente diversi in termini di sesso (p <0,001), anni di istruzione (p <0,001), razza (p <0,001), diagnosi cognitiva (p <0,001) e depressione (p <0,001). Rispetto a D-, il gruppo D+ era più istruito, aveva più donne e meno partecipanti neri. MCI e depressione erano entrambi più frequenti nel gruppo D-, rispetto a D+. Non ci sono state differenze significative tra i gruppi in termini di età o stato APOE ε4.

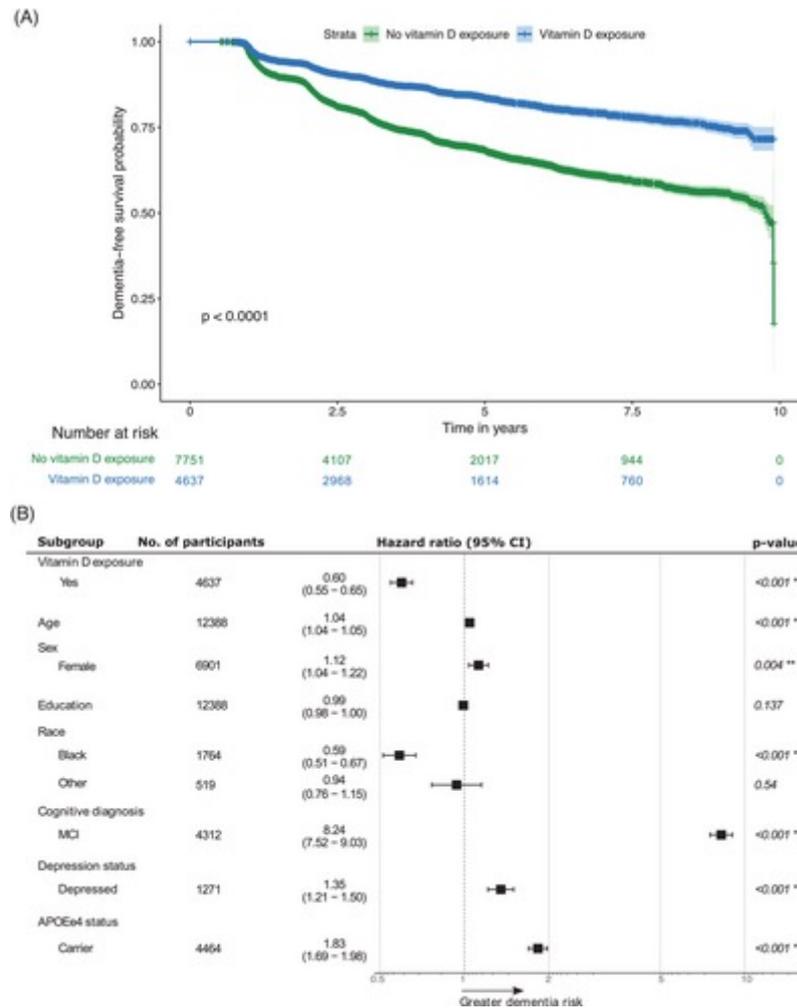
Esposizione alla vitamina D e sopravvivenza senza demenza

L'esposizione alla vitamina D è stata associata a una sopravvivenza senza demenza significativamente più alta, rispetto a nessuna esposizione (Figura 2A). La sopravvivenza a 5 anni per D- è stata del 68,4% (IC 95%: 67,1%-69,7%), mentre per D+ è stata dell'83,6% (IC 95%: 82,3%-84,9%). MCI era associato a una sopravvivenza senza demenza inferiore rispetto a NC, come previsto. Sia in NC che in MCI, l'esposizione alla vitamina D era associata a una maggiore sopravvivenza senza demenza. In NC, la sopravvivenza a 5 anni per D- era dell'89,1% (95% CI: 87,9%-90,2%), mentre per D+ era del 95,3% (95% CI: 94,4%-96,3%). In MCI, la sopravvivenza a 5 anni per D- era del 34,5% (95% CI: 32,3%-36,9%), mentre per D+ era del 49,6% (95% CI: 46,1%-53,4%).

Figura 2.

(A) Curva KM della sopravvivenza senza demenza nell'arco di 10 anni, stratificata per esposizione alla vitamina D. (B) HR aggiustato per la demenza tra i gruppi di esposizione alla vitamina D. I gruppi di riferimento erano il gruppo non esposto (N = 7.751) per esposizione alla vitamina D, maschi (N = 5.487) per sesso, bianchi (N = 10.105) per razza, NC (N = 8.076) per diagnosi cognitiva, non depressi gruppo (N = 11.117) per lo stato di depressione e non portatori (N = 7.924) per lo stato APOE ε4. Le barre di errore rappresentano il 95% CI. APOE, apolipoproteina E; CI, intervallo di confidenza; HR, rapporto di rischio; KM, Kaplan-Meier; MCI, decadimento cognitivo lieve; NC, cognizione normale.

Figura 2.



Esposizione alla vitamina D e incidenza di demenza

Nell'intero campione, 2.696 partecipanti sono progrediti verso la demenza nell'arco di 10 anni e tra questi, 2.017 (74,8%) non hanno avuto esposizione alla vitamina D durante tutte le visite prima della diagnosi di demenza e 679 (25,2%) hanno avuto un'esposizione all'inizio. Dopo l'adeguamento per età, sesso, istruzione, razza, diagnosi cognitiva, depressione e stato APOE ε4 iniziale, l'esposizione alla vitamina D era associata a un'incidenza inferiore del 40% di demenza (HR = 0,60, IC 95%: 0,55-0,65, $p < 0,001$) rispetto a nessuna esposizione (Figura 2B). Le femmine erano a maggior rischio di demenza rispetto ai maschi (HR = 1,12, IC 95%: 1,04-1,22, $p = 0,004$) e i partecipanti neri erano a rischio inferiore rispetto ai bianchi (HR = 0,59, IC 95%: 0,51-0,67, $p < 0,001$). La depressione era associata a un'incidenza maggiore del 35% di demenza (HR = 1,35, IC 95%: 1,21-1,50, $p < 0,001$). Dei 4.637 partecipanti con esposizione alla vitamina D, il 14,6% ($n = 679$) è progredito verso la demenza, composta da 80,9% di AD ($n = 549$), 4% di demenza con corpi di Lewy (DLB; $n = 27$), 2,4% di demenza frontotemporale (bvFTD; $n = 16$), 0,6% di demenza vascolare ($n = 4$) e 12,1% di sottotipi di

demenza non registrati (n = 83). Tra i 7.751 partecipanti senza esposizione alla vitamina D, il 26% (n = 2.017) è progredito verso la demenza, composta da 82,6% AD (n = 1.667), 4,8% DLB (n = 97), 2,4% bvFTD (n = 48), 2,1% demenza vascolare (n = 42) e 8,1% sottotipi di demenza non registrati (n = 163). Sono stati osservati effetti di interazione significativi per sesso, stato cognitivo e APOE ε4. Le femmine D+ avevano un tasso di incidenza di demenza inferiore rispetto ai maschi D+ (test di interazione moltiplicativo: HR = 0,68, IC 95%: 0,57-0,81, p <0,001). Le femmine D+ avevano un tasso di incidenza di demenza inferiore del 49% rispetto alle femmine D- (HR = 0,51, IC 95%: 0,45-0,57, p <0,001) e i maschi D+ avevano un tasso inferiore del 26% rispetto ai maschi D- (HR = 0,74, 95% CI: 0,65-0,85, p <0,001). I partecipanti D+ NC avevano un tasso di incidenza di demenza inferiore rispetto ai partecipanti D+ MCI (test di interazione moltiplicativo: HR = 0,66, IC 95%: 0,54-0,81, p <0,001). I partecipanti D+ NC avevano un tasso di incidenza inferiore del 56% rispetto a D-NC (HR = 0,44, IC 95%: 0,37-0,53, p <0,001) e i partecipanti D+ MCI avevano un tasso di incidenza inferiore del 33% rispetto a D-MCI (HR = 0,67, IC 95%: 0,60-0,74, p <0,001). I non portatori D+ APOE ε4 avevano un tasso di incidenza inferiore per la demenza rispetto ai portatori D+ (test di interazione moltiplicativa: HR = 0,78, IC 95%: 0,66-0,93, p = 0,005). I non portatori D+ APOE ε4 avevano un tasso di incidenza di demenza inferiore del 47% rispetto ai non portatori D- (HR = 0,53, IC 95%: 0,46-0,60, p <0,001) e i portatori D+ APOE ε4 avevano un tasso inferiore del 33% rispetto ai portatori D- (HR = 0,67, IC 95%: 0,60-0,76, p <0,001). Non ci sono stati effetti di interazione significativi dell'esposizione alla vitamina D con la razza (neri contro bianchi, p = 0,95; neri contro altri, p = 0,12, altri contro bianchi, p = 0,07) o depressione (p = 0,17; Tabella 2).

Effetto individuale di ciascuna forma di vitamina D sul rischio di demenza

All'interno del campione di partecipanti esposti alla vitamina D al basale, 1.797 avevano solo calcio-vitamina D (età = 71,7 ± 8,4; 78% femmine), 1.046 avevano solo colecalciferolo (età = 70,2 ± 8,6; 63,2% femmine), 1.283 avevano ergocalciferolo solo (età = 71,1 ± 8,7; 63,2% femmine) e 511 avevano almeno due forme contemporaneamente (età = 71,3 ± 8,1; 77,5% femmine), principalmente ergocalciferolo più calcio-vitamina D (n = 268) e colecalciferolo più calcio - vitamina D (n = 233). Nove partecipanti assumevano sia ergocalciferolo che colecalciferolo e solo un partecipante assumeva tutte e tre le forme. Rispetto all'assenza di esposizione, l'esposizione a ciascuna forma da sola ha avuto un tasso di incidenza sulla demenza inferiore (vedere la Figura S1 nelle informazioni di supporto; calcio-vitamina D: HR = 0,56, IC 95%: 0,49-0,64, p < 0,001; colecalciferolo: HR = 0,63, 95% CI: 0,53-0,75, p < 0,001; ergocalciferolo: HR = 0,61, 95% CI: 0,53-0,71, p < 0,001; combinazioni di formulazioni: HR = 0,50, 95% CI: 0,4-0,64, p < 0,001). Gli effetti di interazione erano simili a quelli dell'analisi primaria. Solo per calcio-vitamina D (p = 0,003) ed ergocalciferolo (p = 0,003), le femmine D+ avevano un tasso di incidenza sulla demenza inferiore rispetto ai maschi D+. Solo per calcio-vitamina D (p = 0,0003) e solo colecalciferolo (p = 0,003), i partecipanti D+ NC avevano un'incidenza inferiore rispetto a D+ MCI. Per i partecipanti esposti a più di una forma di vitamina D, l'unica interazione significativa era con la depressione, ovvero i

partecipanti D+ non depressi avevano un'incidenza inferiore rispetto ai partecipanti D+ depressi ($p = 0,016$).

DISCUSSIONE

In questo studio longitudinale l'esposizione dei partecipanti alla vitamina D è stata associata a una maggiore sopravvivenza senza demenza e a tassi di incidenza di demenza inferiori nell'arco di 10 anni. Questi risultati erano simili per ogni forma di vitamina D: calcio-vitamina D, colecalciferolo ed ergocalciferolo. Le analisi di interazione hanno rivelato che mentre l'esposizione alla vitamina D era associata a una minore incidenza di demenza in tutti i gruppi di stratificazione per sesso, diagnosi cognitiva e stato APOE $\epsilon 4$, i tassi erano inferiori nelle femmine rispetto ai maschi, NC rispetto a MCI e APOE $\epsilon 4$ non portatori rispetto ai portatori. Diversi studi hanno indagato l'associazione dell'integrazione di vitamina D con le condizioni cognitive e la demenza in soggetti con e senza deficit cognitivo all'inizio dello studio, ma i risultati sono stati contraddittori. In una revisione sistematica e meta-analisi di nove RCT sull'efficienza della vitamina D nel migliorare le prestazioni cognitive, non sono state riportate differenze significative nella condizione di cognizione globale.⁽¹⁴⁾ In un'altra revisione sistematica di 20 RCT sulla correlazione tra vitamina D e stato cognitivo, i risultati contrastanti sono stati riportati in metà degli RCT, ma un quarto di essi ha riportato effetti positivi in seguito all'esposizione alla vitamina D sulla performance cognitiva. Un recente RCT su 210 pazienti con AD ha valutato l'effetto dell'integrazione di vitamina D per 12 mesi sullo stato cognitivo e sui livelli di $A\beta$, riportando un miglioramento delle prestazioni cognitive in diversi test cognitivi e un minor carico di $A\beta$.¹² Diversi studi osservazionali hanno fornito prove sull'associazione di livelli inferiori di vitamina D con un rischio maggiore di AD e demenza,⁽¹⁰⁾ e l'effetto positivo dell'integrazione di vitamina D sulle prestazioni nei test neuropsicologici⁽²⁹⁾ e sul rischio di sviluppare AD.⁽³⁰⁾ I nostri risultati in seguito agli studi longitudinali con un ampio campione di anziani senza demenza forniscono un ulteriore supporto all'effetto benefico dell'integrazione di vitamina D sul rischio di demenza.

Mentre l'esposizione alla vitamina D era associata a un'incidenza di demenza significativamente inferiore sia nei maschi che nelle femmine, anche la differenza specifica per sesso era statisticamente significativa. L'effetto dell'esposizione alla vitamina D era maggiore nelle femmine rispetto ai maschi.

Questa scoperta potrebbe essere spiegata dall'associazione tra estrogeni e vitamina D e dal calo dei livelli di estrogeni nelle donne che invecchiano. Studi hanno dimostrato che gli estrogeni possono aumentare l'attività degli enzimi responsabili dell'attivazione della vitamina D.⁽³¹⁾ Di conseguenza si può ipotizzare che il calo dei livelli di estrogeni nelle fasi peri e post-menopausa potrebbe contribuire alla carenza di vitamina D nelle donne. Nel nostro campione di partecipanti con un'età media di 71,2 anni, la maggior parte delle partecipanti di sesso femminile era in post-menopausa e, ipotizziamo, con maggiori probabilità di avere bassi livelli della forma attivata di vitamina D a causa di livelli più

bassi di estrogeni. Pertanto, l'integrazione potrebbe aver avuto un impatto maggiore nel campione di donne anziane a causa dei livelli relativamente più bassi di vitamina D attivata associati ai cambiamenti peri- e post-menopausa.

Detto questo, nel nostro campione, il gruppo D+ aveva una percentuale di femmine significativamente più alta, rispetto al gruppo D- (D+: 70,5% femmine, D-: 46,9% femmine). La maggiore percentuale di donne che assumono vitamina D potrebbe essere spiegata dall'elevato rischio di decalcificazione ossea, fratture e osteoporosi tra le donne in peri- e post-menopausa e dai ben noti effetti protettivi della vitamina D sulla salute delle ossa. L'osteoporosi è uno dei problemi muscoloscheletrici più comuni tra le donne in post-menopausa ed è più comune nelle donne che negli uomini.⁽³²⁾ La carenza di estrogeni è uno dei fattori chiave che contribuiscono all'osteoporosi post-menopausa.⁽³³⁾ Diversi RCT hanno dimostrato un effetto positivo della vitamina D sulla densità minerale ossea.⁽³⁴⁾ Il maggior rischio di osteoporosi nelle donne in peri- e post-menopausa rispetto ai maschi può spiegare il maggior tasso di integrazione di vitamina D tra le donne più anziane del nostro campione. Tuttavia, questi risultati contribuiscono ulteriormente ad evidenziare l'importanza delle differenze sesso-specifiche nei fattori di rischio di demenza.^(35, 36) Sia in NC che in MCI, l'esposizione alla vitamina D era associata a un tasso di incidenza di demenza significativamente inferiore rispetto a nessuna esposizione; questa associazione era più forte in NC, che aveva una riduzione del 56% dell'incidenza rispetto a MCI, che aveva una riduzione del 33% rispetto al gruppo D-. Risultati simili sono stati osservati per ciascuna forma di vitamina D. Questi risultati sottolineano l'importanza di intervenire all'inizio del decorso della malattia, idealmente prima della comparsa di sintomi cognitivi evidenti. Se la vitamina D è coinvolta nella clearance dell'A β ,^{7,8} un'integrazione precoce potrebbe influenzare la cascata amiloide in una fase in cui si potrebbe osservare un impatto maggiore sull'amiloide e la successiva produzione di tau fosforilata. Nel MCI, la malattia potrebbe essere progredita ulteriormente, con altri fattori che hanno contribuito alla progressione. In questa fase, fattori esterni come l'integrazione di vitamina D possono essere meno efficaci nell'incidere sulla progressione della demenza rispetto all'incidenza nel decorso della malattia. Mentre la depressione è stata associata a un'incidenza maggiore del 35% di sviluppare demenza, non è stata identificata alcuna interazione significativa tra la depressione e l'esposizione alla vitamina D.⁽³⁷⁾ Questo ultimo dato va comunque preso con le pinze perché nelle auto segnalazioni dei partecipanti ci può essere il rischio di anosognosia ovvero un disordine neurologico che interferisce con la capacità delle persone di capire di avere un problema medico e quindi di non segnalare uno stato depressivo.^(38,39) Studi futuri possono indagare sulle diverse definizioni di casi di depressione per determinare se esistono sottogruppi di depressione più strettamente legati alla neurodegenerazione e più sensibili alla vitamina D.⁽⁴⁰⁻⁴³⁾ Nel nostro studio, mentre l'esposizione alla vitamina D era associata a un'incidenza significativamente inferiore di demenza sia nei portatori che nei non portatori di APOE ϵ 4, l'effetto era maggiore nei non portatori. Risultati simili sono stati osservati in passato,⁽⁴⁴⁾ spiegati da una minore carenza di vitamina D nei portatori di APOE ϵ 4. I portatori di APOE ϵ 4 possono avere concentrazioni più elevate di vitamina D nel

sistema circolatorio rispetto ai non portatori nonostante la stessa assunzione, a causa del maggiore assorbimento intestinale della vitamina D alimentare e della minore escrezione renale. ^(45, 46)

Con un livello basale di vitamina D potenzialmente più alto, i portatori di APOE ε4 possono trarre meno beneficio dall'integrazione di vitamina D, come dimostrato dai nostri risultati. Va detto che APOE ε4 è il più forte fattore di rischio genetico per AD47 e l'integrazione di vitamina D potrebbe semplicemente non essere efficace proprio per questo motivo. Per quanto riguarda le diverse forme di vitamina D, nel nostro studio tutte le forme erano associate a tassi di incidenza di demenza inferiori e gli HR non differivano significativamente tra le tre forme indagate (calcio-vitamina D, HR = 0,56; colecalciferolo, HR = 0,63; ergocalciferolo, HR = 0,61). Gli studi precedenti sull'associazione tra calcio-vitamina D e demenza sono limitati. Uno studio longitudinale su 4.143 donne anziane non affette da demenza, 2.034 delle quali assumevano carbonato di calcio in combinazione con vitamina D e 2.109 con placebo, non ha riportato differenze significative tra i gruppi in termini di incidenza di demenza, MCI o funzione cognitiva. ⁽²⁰⁾ Nel nostro studio non si avevano informazioni sui dosaggi di calcio e vitamina D assunti né su quello che erano i livelli basali di vitamina D e calcio. Sono necessari futuri studi clinici più specifici per determinare i valori specifici del dosaggio e dei livelli basali di vitamina D e calcio in modo da comprendere meglio questa associazione. Quello che era stato precedentemente dimostrato era che il colecalciferolo risultava essere più efficace dell'ergocalciferolo nell'innalzare e mantenere i livelli sierici di vitamina D. ^(23,24) Tuttavia, nel nostro studio entrambe le forme hanno dimostrato effetti simili a favore di una minore incidenza di demenza.

Maggiori informazioni sui dosaggi e sui livelli sierici basali di ciascuna forma potrebbero aiutare a chiarire ulteriormente questa relazione tra vitamina D e incidenza di demenza. Nonostante il vantaggio di aver indagato su un ampio campione di partecipanti, ci sono alcuni limiti di questo studio che meritano considerazione. Ad esempio le potenziali eterogeneità nella durata dell'esposizione alla vitamina D non sono state prese in considerazione nell'analisi. Non erano disponibili né il dosaggio né i livelli basali di vitamina D e, quindi, non è noto se i tassi di incidenza di demenza differissero in base al dosaggio o alla carenza di vitamina D. Dosi più elevate o una maggiore assunzione di vitamina D sono state collegate a una migliore cognizione e a un rischio inferiore di incidenza, specialmente per chi presentava carenza di vitamina D. ^(18, 30, 48) Studi clinici futuri dovrebbero prendere in considerazione il dosaggio dell'integrazione di vitamina D, prestando molta attenzione ai livelli sierici di vitamina D al basale. Chiarire la durata dell'esposizione, le relazioni dose-risposta e il ruolo della carenza di vitamina D sarà necessario per avere dati più chiari e attendibili possibili anche in previsione di futuri studi. Il focus primario di questo studio era quello di combinare i dati dell'esposizione a tre forme diverse di vitamina D.

I partecipanti con esposizione a una qualsiasi di queste formulazioni sono stati considerati D+, interpretazione potenzialmente limitante. Tuttavia, le analisi di sensibilità hanno rivelato che ciascuna forma da sola era associata a un rischio di demenza inferiore simile, in linea con i risultati primari. Tuttavia, il nostro studio non ha tenuto conto dell'esposizione

a integratori diversi dalla vitamina D, che potrebbe aver contribuito ulteriormente alla riduzione del rischio di demenza.

Considerando che l'esposizione al sole è la fonte naturale più importante di vitamina D, la mancanza di informazioni sull'esposizione alla luce solare dei partecipanti può essere considerata un'altra limitazione del presente studio.

Il pregiudizio di selezione verso partecipanti bianchi altamente istruiti può aver limitato il poter generalizzare i risultati.⁽⁴⁹⁾ Inoltre, le differenze nello stato socioeconomico (SES) tra i partecipanti possono aver contribuito alle differenze nell'esposizione all'integrazione vitaminica. Gli individui con SES più elevato potrebbero essere stati più propensi ad assumere integratori vitaminici. Il SES può anche essere associato a stili di vita sani, al ritmo dell'invecchiamento biologico e al rischio di demenza. Gli studi hanno dimostrato che livelli più bassi di istruzione e ricchezza erano associati a un invecchiamento biologico accelerato, a un più rapido declino della memoria⁽⁵⁰⁾ e a un rischio sostanzialmente maggiore di demenza.⁽⁵¹⁾ Infine, non abbiamo informazioni sul motivo per visitare un ADRC, in particolare per le persone con NC, o per assumere integratori di vitamina D. Nonostante queste limitazioni, i nostri risultati implicano che la vitamina D sia un potenziale agente per la prevenzione della demenza e forniscono un ulteriore supporto per il suo utilizzo in individui a rischio di demenza AD. Questi risultati possono risultare utili per studi futuri sull'integrazione di vitamina D e sull'incidenza di demenza. Gli studi futuri dovrebbero considerare le differenze di sesso, razza, esposizione al sole e stato APOE durante il reclutamento dei partecipanti. Le informazioni sul dosaggio dell'integrazione di vitamina D e sui livelli basali di vitamina D saranno essenziali per chiarire ulteriormente l'efficacia e perfezionare la popolazione target per l'integrazione di vitamina D nella prevenzione dell'AD e della demenza.

Bibliografia

1. Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais JA, Webster C. World Alzheimer Report 2021: Journey Through the Diagnosis of Dementia. Alzheimer's Disease International; 2021;
2. Gauthier S, Albert M, Fox N, et al. Why has therapy development for dementia failed in the last two decades? *Alzheimers Dement.* 2016; 12(1): 60- 64.
3. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020; 396(10248): 413- 446.
4. Montero-Odasso M, Ismail Z, Livingston G. One third of dementia cases can be prevented within the next 25 years by tackling risk factors. The case "for" and "against". *Alzheimers Res Ther.* 2020; 12(1): 1- 5.
5. Cashman KD, Dowling KG, Skrabakova Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016; 103(4): 1033- 1044.
6. Zar O, Khare S, Goyal A, Bansal P, Givler A. Vitamin D Deficiency. *StatPearls*; 2021.
7. Guo YX, He LY, Zhang M, Wang F, Liu F, Peng WX. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ regulates expression of LRP1 and RAGE in vitro and in vivo, enhancing Abeta₁₋₄₀ brain-to-blood efflux and peripheral uptake transport. *Neuroscience.* 2016; 322: 28- 38.
8. Mizwicki MT, Menegaz D, Zhang J, et al. Genomic and nongenomic signaling induced by 1alpha,25(OH)₂-vitamin D₃ promotes the recovery of amyloid-beta phagocytosis by Alzheimer's disease macrophages. *J Alzheimers Dis.* 2012; 29(1): 51- 62
9. Lin CI, Chang YC, Kao NJ, Lee WJ, Cross TW, Lin SH. 1,25(OH)₂D₃ alleviates Abeta₍₂₅₋₃₅₎-induced tau hyperphosphorylation, excessive reactive oxygen species, and apoptosis through interplay with glial cell line-derived neurotrophic factor signaling in SH-SY5Y cells. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(12): 4215.
10. 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
11. Schietzel S, Fischer K, Brugger P, et al. Effect of 2000 IU compared with 800 IU vitamin D on cognitive performance among adults age 60 years and older: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2019; 110(1): 246- 253.
12. Jia J, Hu J, Huo X, Miao R, Zhang Y, Ma F. Effects of vitamin D supplementation on cognitive function and blood Abeta-related biomarkers in older adults with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019; 90(12): 1347- 1352
13. Beauchet O, Cooper-Brown LA, Allali G. Vitamin D supplementation and cognition in adults: a systematic review of randomized controlled trials. *CNS Drugs.* 2021; 35(12): 1249- 1264.
14. Du Y, Liang F, Zhang L, Liu J, Dou H. Vitamin D supplement for prevention of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther.* 2021; 28(6): e638- e648.
15. DeDea L. Understanding vitamin D formulations. *JAAPA.* 2013; 26(10):10,12.
16. Jorde R, Kubiak J, Svartberg J, et al. Vitamin D supplementation has no effect on cognitive performance after four months in mid-aged and older subjects. *J Neurol Sci.* 2019; 396: 165- 171.
17. Hu J, Jia J, Zhang Y, Miao R, Huo X, Ma F. Effects of vitamin D₃ supplementation on cognition and blood lipids: a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018; 89(12): 1341- 1347.
18. Pettersen JA. Does high dose vitamin D supplementation enhance cognition? A randomized trial in healthy adults. *Exp Gerontol.* 2017; 90: 90- 97.
19. Owusu JE, Islam S, Katumuluwa SS, et al. Cognition and Vitamin D in older African-American Women- Physical

performance and Osteoporosis prevention with vitamin D in older African Americans Trial and Dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2019; 67(1): 81- 86.

20. Rossom RC, Espeland MA, Manson JE, et al. Calcium and vitamin D supplementation and cognitive impairment in the women's health initiative. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60(12): 2197- 1205

21. Stein MS, Scherer SC, Ladd KS, Harrison LC. A randomized controlled trial of high-dose vitamin D₂ followed by intranasal insulin in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2011; 26(3): 477- 484.

22. Przybelski R, Agrawal S, Krueger D, Engelke JA, Walbrun F, Binkley N. Rapid correction of low vitamin D status in nursing home residents. *Osteoporos Int.* 2008; 19(11): 1621- 1628. 23. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. Comparison of vitamin D₂ and vitamin D₃ supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95(6): 1357- 1364.

24. Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D₂) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84(4): 694- 697.

25. Norman AW. Intestinal calcium absorption: a vitamin D-hormone-mediated adaptive response. *Am J Clin Nutr.* 1990; 51(2): 290- 300.

26. Weintraub S, Salmon D, Mercaldo N, et al. The Alzheimer's disease centers' uniform data set (UDS): The neuropsychological test battery. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2009; 23(2): 91.

27. Beekly DL, Ramos EM, Lee WW, et al. The National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) database: the uniform data set. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2007; 21(3): 249- 258.

28. Morris JC, Weintraub S, Chui HC, et al. The Uniform Data Set (UDS): clinical and cognitive variables and descriptive data from Alzheimer Disease Centers. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006; 20(4): 210- 216.

29. Annweiler C, Montero-Odasso M, Llewellyn DJ, Richard-Devantoy S, Duque G, Beauchet O. Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. *J Alzheimers Dis.* 2013; 37(1): 147- 171.

30. Annweiler C, Rolland Y, Schott AM, et al. Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of Alzheimer's disease: a 7-year follow-up. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012; 67(11): 1205- 1211.

31. Buchanan JR, Santen R, Cauffman S, Cavaliere A, Greer RB, Demers LM. The effect of endogenous estrogen fluctuation on metabolism of 25-hydroxyvitamin D. *Calcif Tissue Int.* 1986; 39(3): 139- 144.

32. Group ECW. Perimenopausal risk factors and future health. *Hum Reprod Update.* 2011; 17(5): 706- 717.

33. Gambacciani M, Spinetti A, de Simone L, et al. The relative contributions of menopause and aging to postmenopausal vertebral osteopenia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77(5): 1148- 1151

34. Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25(4): 585- 591.

35. Guan DX, Rockwood K, Smith EE, Ismail Z. Sex moderates the association between frailty and mild behavioral impairment. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022; 9(4): 692- 700.

36. Gosselin P, Guan D, Chen H-Y, et al. The relationship between hearing and mild behavioral impairment and the influence of sex: a study of older adults without dementia from the COMPASS-ND Study. *J Alzheimers Dis Rep.* 2022; 6(1): 57- 66.

37. Ismail Z, Gatchel J, Bateman DR, et al. Affective and emotional dysregulation as pre-dementia risk markers: exploring the mild behavioral impairment symptoms of depression, anxiety, irritability, and euphoria. *Int Psychogeriatr.* 2018; 30: 185-

38. Verhulsdonk S, Quack R, Höft B, Lange-Asschenfeldt C, Supprian T. Anosognosia and depression in patients with Alzheimer's dementia. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013; 57(3): 282- 287.

39. Ismail Z, Elbayoumi H, Fischer CE, et al. Prevalence of depression in patients with mild cognitive impairment:

a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017; 74(1): 58- 67.

40. Ismail Z, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, et al. The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): a rating scale for neuropsychiatric symptoms in pre-dementia populations. *J Alzheimers Dis*. 2017; 56(3): 929- 938.

41. Ismail Z, Smith EE, Geda Y, et al. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimer's & Dementia*. 2016; 12(2): 195- 202.

42. Miao R, Chen HY, Gill S, et al. Plasma beta-amyloid in mild behavioural impairment - neuropsychiatric symptoms on the Alzheimer's continuum. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2022; 35(3): 434- 441.

43. Hu S, Patten S, Charlton A, et al. Validating the mild behavioral impairment checklist in a cognitive clinic: comparisons with the neuropsychiatric inventory questionnaire. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2022; 8919887221093353.

44. Dursun E, Alaylioglu M, Bilgic B, et al. Vitamin D deficiency might pose a greater risk for ApoE epsilon4 non-carrier Alzheimer's disease patients. *Neurol Sci*. 2016; 37(10): 1633- 1643.

45. Egert S, Rimbach G, Huebbe P. ApoE genotype: from geographic distribution to function and responsiveness to dietary factors. *Proc Nutr Soc*. 2012; 71(3): 410- 424.

46. Huebbe P, Nebel A, Siegert S, et al. APOE epsilon4 is associated with higher vitamin D levels in targeted replacement mice and humans. *FASEB J*. 2011; 25(9): 3262- 3270.

47. Harold D, Abraham R, Hollingworth P, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2009; 41(10): 1088- 1093.

48. Pettersen JA. Vitamin D and executive functioning: are higher levels better? *J Clin Exp Neuropsychol*. 2016; 38(4): 467- 477.

49. Babulal GM, Zhu Y, Roe CM, et al. The complex relationship between depression and progression to incident cognitive impairment across race and ethnicity. *Alzheimers Dement*. 2022; 18(12): 2593- 2602.

50. Avila-Rieger J, Turney IC, Vonk MJ, et al. Socioeconomic status, biological aging, and memory in a diverse national sample of older us men and women. *Neurology*. 2022; 99(19): e2114- e2124.

51. Wang AY, Hu HY, Ou YN, et al. Socioeconomic status and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 39 prospective studies. *J Prev Alzheimers Dis*. 2023; 10(1): 83- 94.