

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara

“Vitamine Liposolubili e Declino Cognitivo: quale ruolo per Vitamina E e Vitamina D ?”

Dr. A Zurlo
U.O. Geriatria
Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara

**Convegno “La Terapia Multifattoriale “ nel deterioramento cognitivo dell’anziano: quali evidenze?”
Ferrara 24/10/2014**

“ ...Una vitamina è una sostanza che rende malati se non la si assume
Le scoperte consistono nel vedere ciò che tutti hanno visto e nel pensare ciò che nessuno ha pensato...”

Albert Szent-Gyorgyi

(premio Nobel 1937 per la scoperta della vitamina C)



La Vitamina E e il cervello

- La ***vitamina E*** è il nome collettivo che viene attribuito ad un gruppo di **otto composti liposolubili (alfa, beta, gamma e delta-tocoferolo e alfa, beta, gamma e delta-tocotrienoli)** con diversi livelli di attività biologica. L'alfa (α) tocoferolo è l'unica forma che viene utilizzata per soddisfare le esigenze umane.
- Molte affermazioni sono state fatte circa le potenzialità della vitamina E di promuovere la salute e di prevenire e curare le malattie, potrebbe essere utile in tal senso grazie alla sua funzione di **antiossidante** e al ruolo assunto nei **processi anti-infiammatori, nell'inibizione dell' aggregazione piastrinica** e nel **miglioramento della risposta immunitaria**.



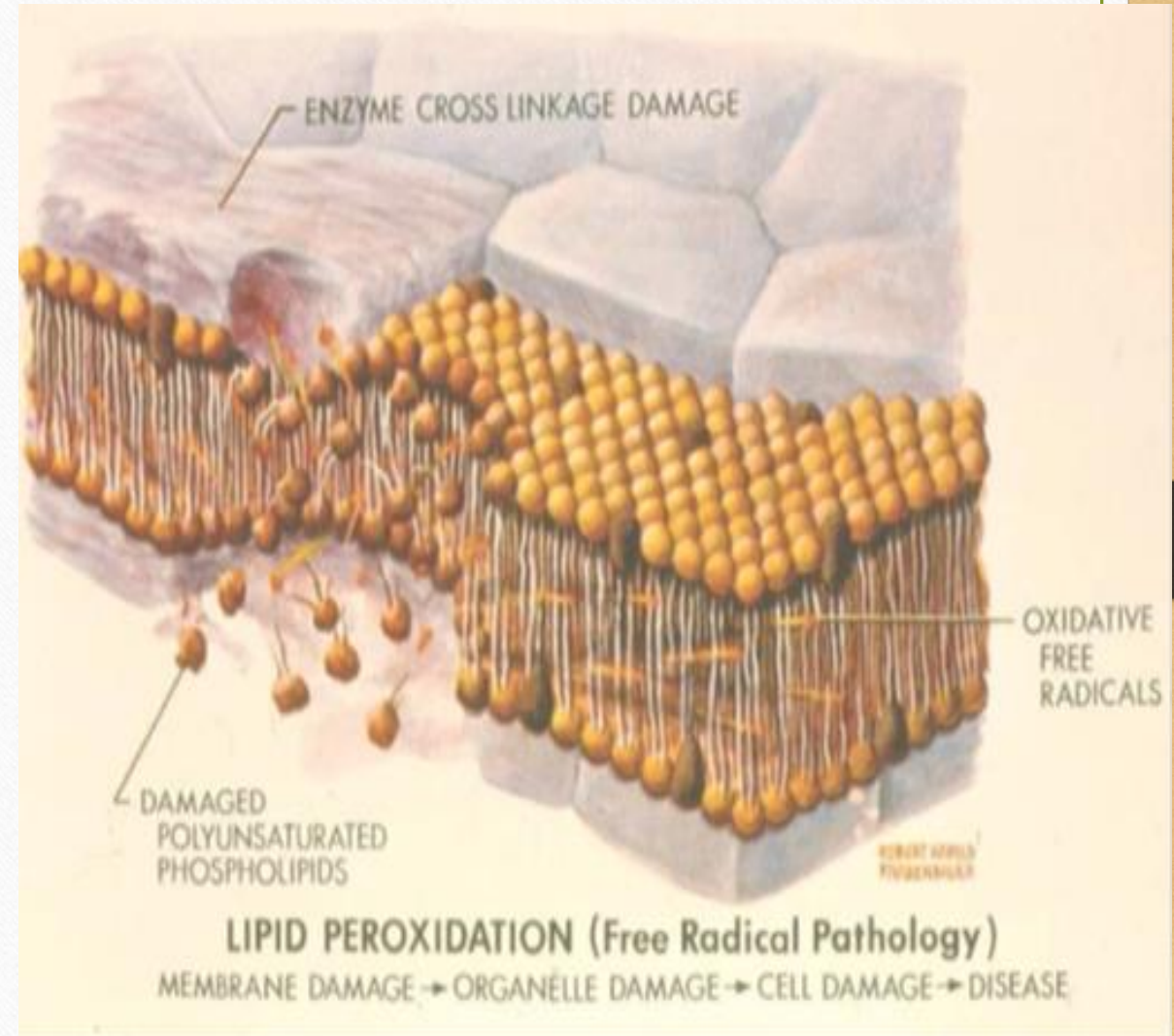
Alimenti con maggiore quantità di VITAMINA E

Alimento	Cal	Percentuale giornaliera
Semi di girasole	204	61.5%
Mandorle	206	44.8%
Spinaci	41	18.7%
Bietole	35	16.5%
Cime di rapa	29	13.5%
Papaya	119	11.1%
Cavolo cappuccio	21	8.4%
Cavolo	49	8.3%
Asparagi	27	7.5%
Peperoni	29	7.2%



Il fabbisogno raccomandato quotidiano per uomini e donne sopra i 14 anni di età è di **22,4 UI** (15 mg di alfa-tocoferolo) (National Academy of Sciences 2000).

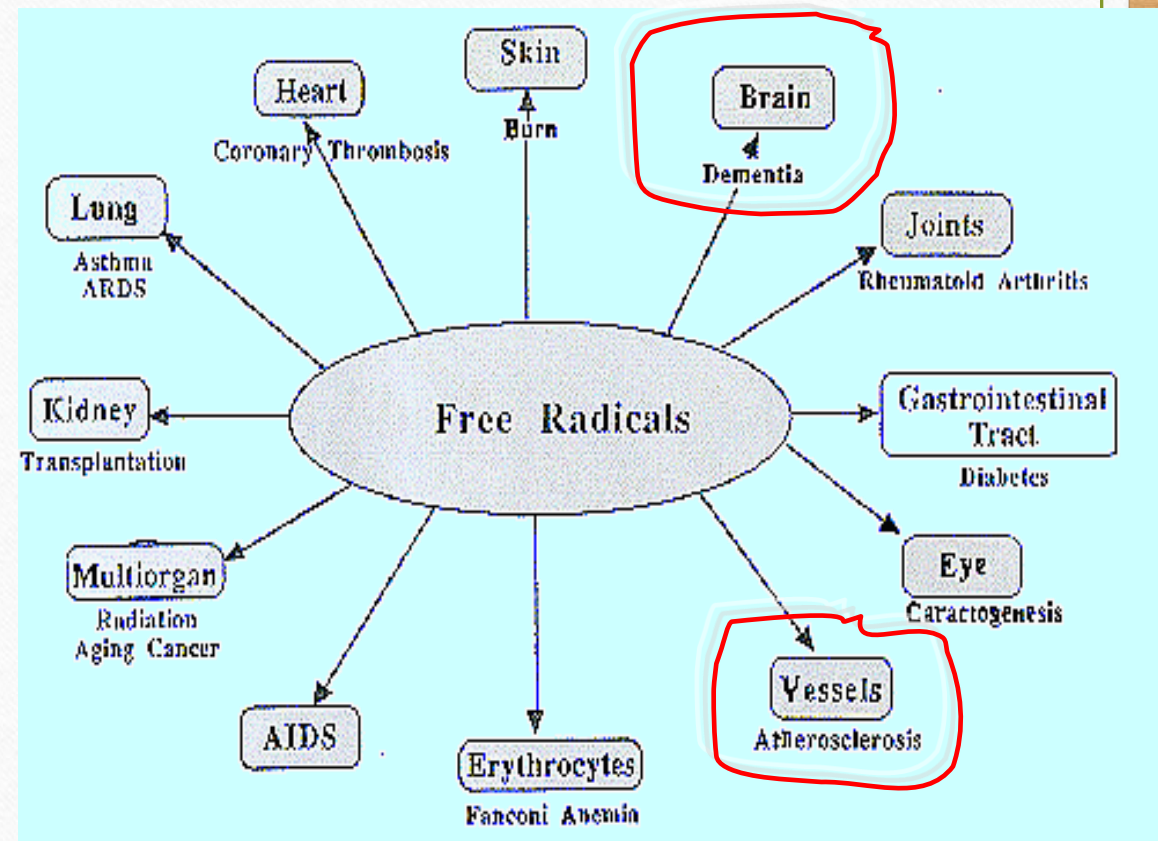
La Vitamina E protegge le membrane cellulari e le lipoproteine plasmatiche dai radicali perossidi, che reagiscono preferibilmente e competitivamente con la vit. E (Traber 2011). In particolare si pensa che la vit. E **inibisca la lipoperossidazione che danneggia gli acidi grassi poliinsaturi, essenziali per la integrità delle membrane cellulari**



EFFETTI BIOLOGICI

- E' il più potente antiossidante lipofilico non enzimatico del SNC, fondamentale per prevenzione da danni da radicali liberi.
- Protegge la vitamina C e quelle del gruppo B dall'ossidazione
- Protegge diversi ormoni dall'ossidazione
- Consente una riduzione del fabbisogno di vitamina A, proteggendola dai processi di degradazione
- Migliora corretto utilizzo da parte dell'organismo dell'acido linoleico
- E' coinvolta anche nei processi energetici
- Migliora la trasportabilità dell'ossigeno da parte dei globuli rossi.
- Esplica azione vasodilatatoria
- Possiede attività antitrombotica e anticoagulante, di rinforzo sulla integrità pareti dei capillari e dell'azione dell'ASA.
- Stimola la diuresi

POSSIBILI UTILIZZI



Vitamina E e *prevenzione*
del declino cognitivo
(i dati epidemiologici)



Nutrient biomarker patterns, cognitive function, and MRI measures of brain aging

Bowman GL et al. *Neurology* 2012 Jan 24;78(4):241-9

“... gli effetti di questa combinazione di vitamine (BCDE) sulla cognitivà appaiono non completamente mediati da **mutamenti strutturali**.

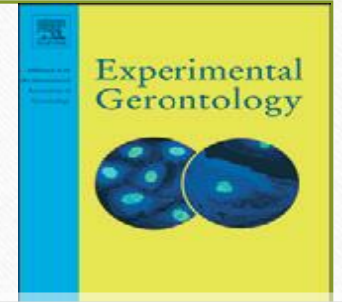
Altri meccanismi attraverso cui questo pattern può offrire benefici cognitivi includono:

**la promozione della neurogenesi ippocampale,
la riduzione: dell'attività della β -secretasi, dello stress ossidativo,
della neurotossicità indotta dall'iperomocisteinemia e forse dalla
capacità di mantenere l'integrità della barriera emato-encefalica..”**



Serum levels of vitamin E forms and risk of cognitive impairment in a Finnish cohort of older adults

Francesca Mangialasche , Alina Solomon, Ingemar Kåreholt , Babak Hooshmand, Roberta Cecchetti,
Laura Fratiglioni , Hilikka Soininen, Tiina Laatikainen, Patrizia Mecocci, Miia Kivipelto
Experimental Gerontology 48 (2013) 1428–1435



“ ..Quando sono stati analizzati i livelli sierici assoluti di vitamina E è stata riscontrata una **riduzione del rischio** per deterioramento cognitivo più evidente per **i livelli più alti di γ -tocoferolo, α -tocotrienolo e tocotrienoli totali**. Elevati livelli delle isoforme di tocoferoli e tocotrienoli sono associati con una riduzione del rischio di deterioramento cognitivo in soggetti anziani..”

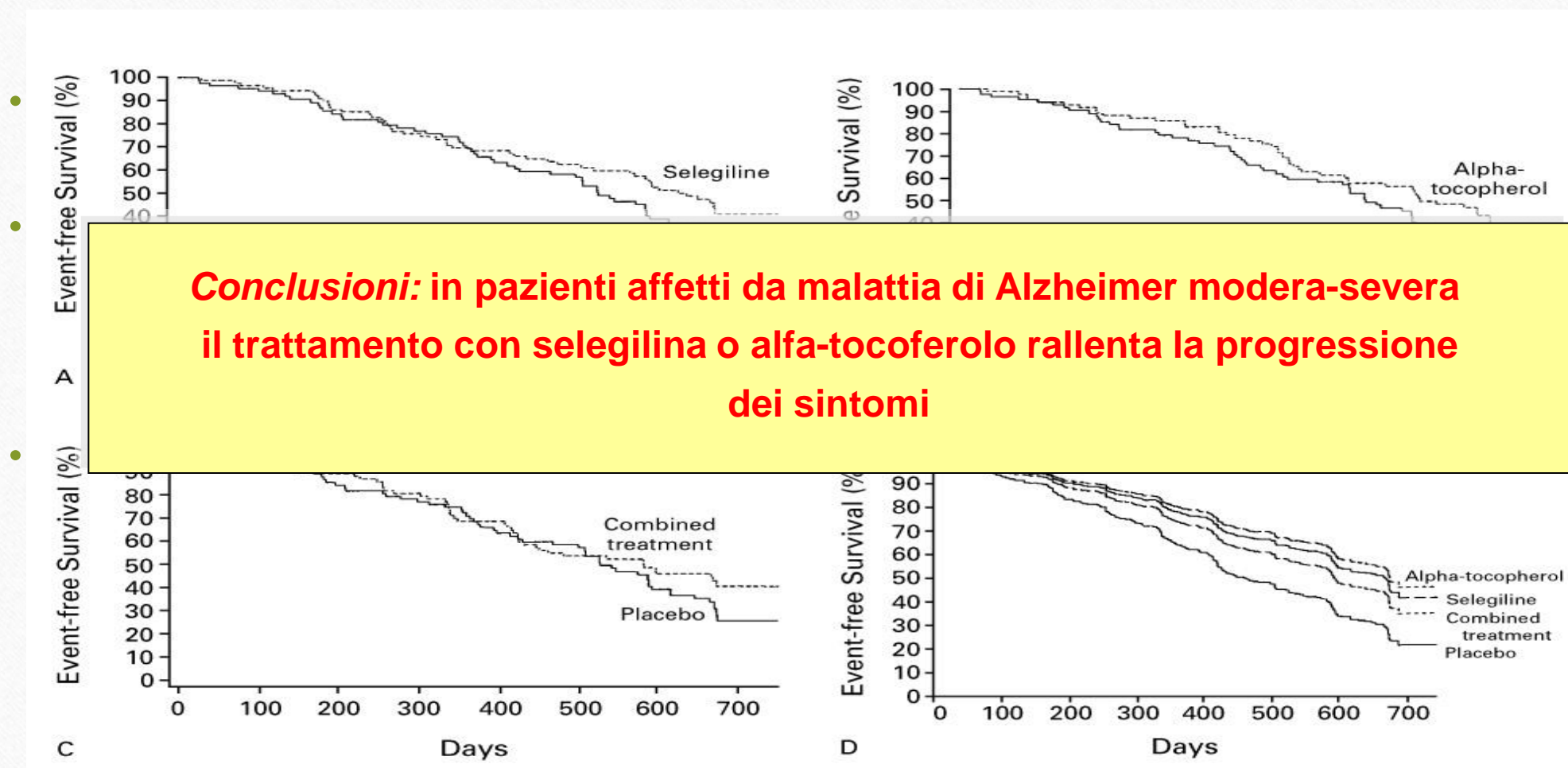
“..In conclusione i nostri risultati rinforzano l'ipotesi che **ognuna delle forme naturali della Vit. E giochi un ruolo specifico** nella salute dell'uomo. Perciò **i livelli del solo α -tocoferolo** potrebbero **non costituire il più accurato indice** dello stato vitaminico E nei soggetti testati e gli studi sia clinici che epidemiologici dovrebbero tenere in conto questo fattore nell'analisi degli effetti biologici...”



Vitamina E come terapia
del declino cognitivo
(i dati clinici)



A CONTROLLED TRIAL OF SELEGILINE, ALPHA-TOCOPHEROL, OR BOTH AS TREATMENT FOR ALZHEIMER'S DISEASE M.



Conclusioni: in pazienti affetti da malattia di Alzheimer modera-severa il trattamento con selegilina o alfa-tocoferolo rallenta la progressione dei sintomi



Effect of Vitamin E and Memantine on Functional Decline
in Alzheimer Disease The TEAM-AD VA Cooperative Randomized Trial
M.W. Dysken et al. *JAMA*. 2014;311(1):33-44

**“...CONCLUSIONI E RILEVANZA : in pazienti affetti da AD lieve-moderata ,
2000 IU/d di alfa tocoferolo hanno permesso un significativo rallentamento
del declino funzionale rispetto al gruppo trattato con placebo .**

Non si sono rilevate significative differenze rispetto ai gruppi trattati con
memantina da sola o in associazione con alfa tocoferolo.

Questi risultati suggeriscono **il beneficio dell'uso dell'alfa tocoferolo nell'AD
di grado lieve o moderato nel rallentamento del declino funzionale e nella
riduzione del carico del caregiver ...”**



Cholinesterase inhibitors and add-on nutritional supplements in Alzheimer's disease: A systematic review of randomized controlled trials

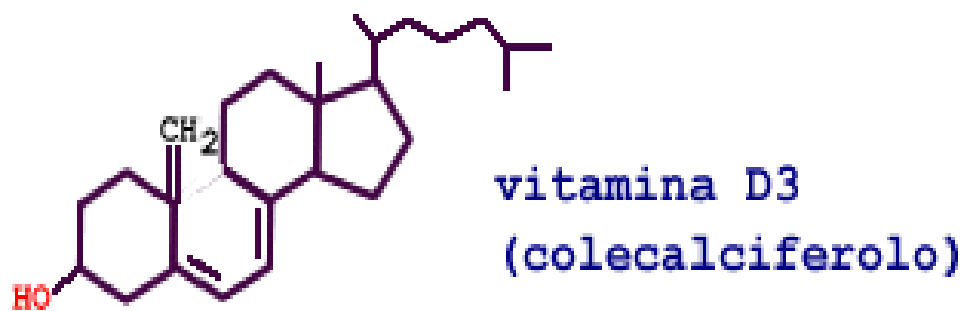
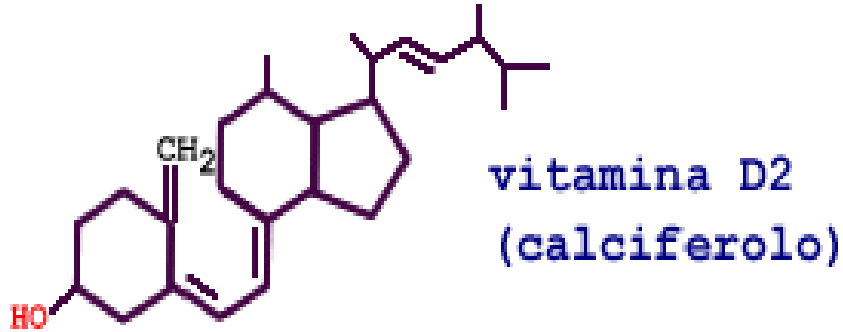
A. Rijpma et al. *Ageing Research Reviews*, Vol.16, July 2014



To date, single drug and nutrient-based interventions have failed to show a clinically relevant effect on Alzheimer's disease (AD). Multidomain interventions may alleviate symptoms and alter the disease course in a synergistic manner. This systematic review **examines the effect of adding nutritional supplementation to cholinesterase inhibitors**. A systematic PubMed and Cochrane search resulted in **nine high quality studies**. The studies had low to moderate risk of bias and focused on oxidative stress, homocysteine levels, membrane fluidity, inflammation and acetylcholine levels. **Only the use of vitamin E supplements could reduce the rate of functional decline when combined with cholinesterase inhibitors in one study**, whereas cognition was not affected in both this and other studies. **None of the other nutritional supplements showed convincing evidence of a beneficial effect when combined with cholinesterase inhibitors**. This shows that cognitive and functional improvement is difficult to achieve in patients with AD, despite epidemiological data and evidence of biological effects of nutritional supplements. Addressing one disease pathway in addition to cholinesterase inhibitor therapy is probably insufficient to alter the course of the disease. Personalized, multifactorial interventions may be more successful in improving cognition and daily functioning.

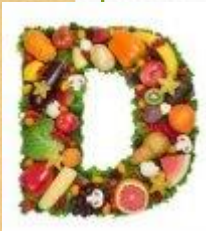
Vitamina D e processi cognitivi

Una **D-menza** come nuova frontiera ?



Il fabbisogno minimo giornaliero (nella dieta o come supplementazione) di vit. D3 per i soggetti al disopra dei 65 anni equivale a circa **800-1200 UI/die** (AGS 2014)

- Sia Vit.D2 che D3 assunte anche con la dieta, ma quota preponderante di D3 deriva da **conversione 7-deidrocolesterolo (pro-vitamina D) dopo esposizione cute a raggi UVB tra 290 e 315 nm** presenti nella luce solare solo per poche ore/die, a seconda stagione e latitudine
- Gli **anziani** a parità di esposizione solare producono **il 30% in meno** rispetto ai giovani
- Alle latitudini temperate (Italia) apporto Vit.D3: **80 % per irradiazione e 20 % da alimentazione**



Apporto nutrizionale e Vitamina D



Contenuto di vitamina D di alcuni alimenti ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)

Aringa	19,0	Anguilla di fiume	6,6
Tonno	16,3	Caviale	5,9
Aringa affumicata, marinata, salata	16,0	Acciughe o alici sott'olio	5,0
Latterini	11,0	Uovo di gallina, tuorlo	4,9
Cernia di fondo	11,0	Tonno sott'olio sgocciolato	4,9
Pesce spada	11,0	Sarda	4,5
Acciughe od alici	11,0	Funghi porcini	3,1
Carpa	10,6	Sgombro o maccarello	2,9
Luccio	10,6	Uovo di gallina, intero	1,8
Tinca	10,6	Suino, fegato	1,7
Trota	10,6	Triglia	1,3
Salmone	8,0	Carne di vitello magra	1,3



Vitamina D → sviluppo e funzioni del SNC

Sviluppo sinaptico, migrazione e crescita neurale

Segnale intraneuronale del calcio

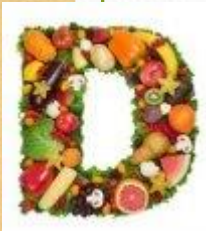
VITAMINA D → ORMONE NEUROSTEROIDE

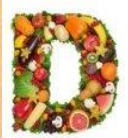
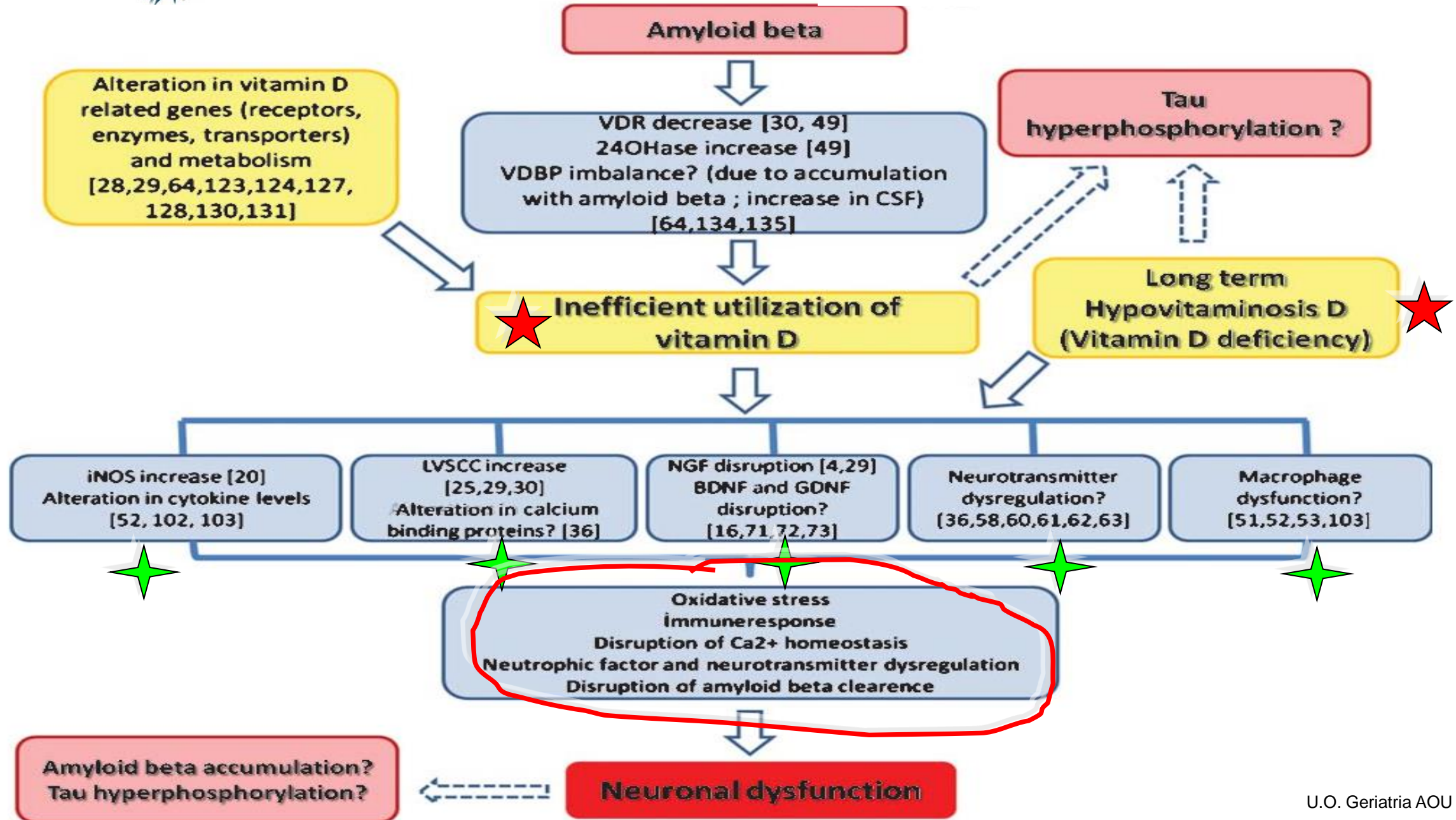
Espressione del NGF

Protezione tossicità glutamatergica

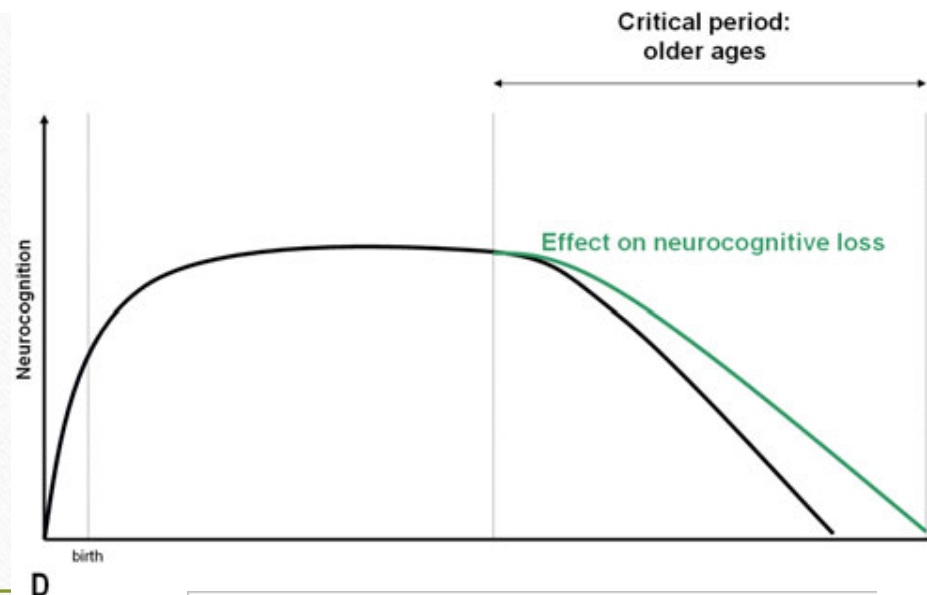
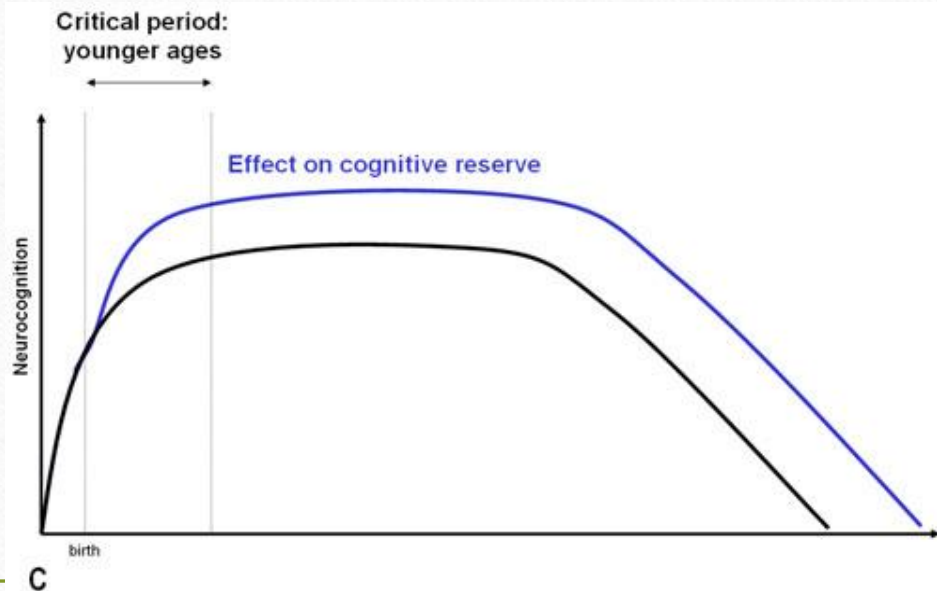
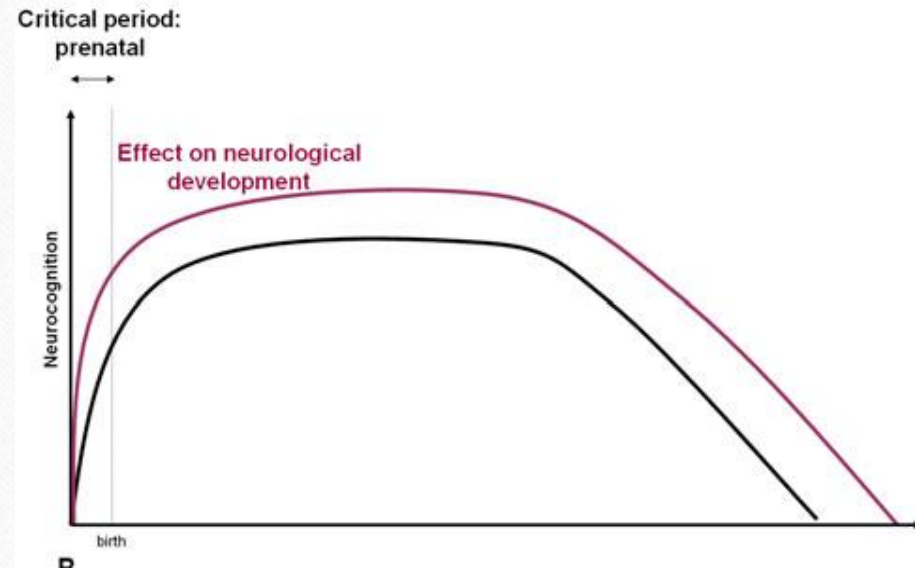
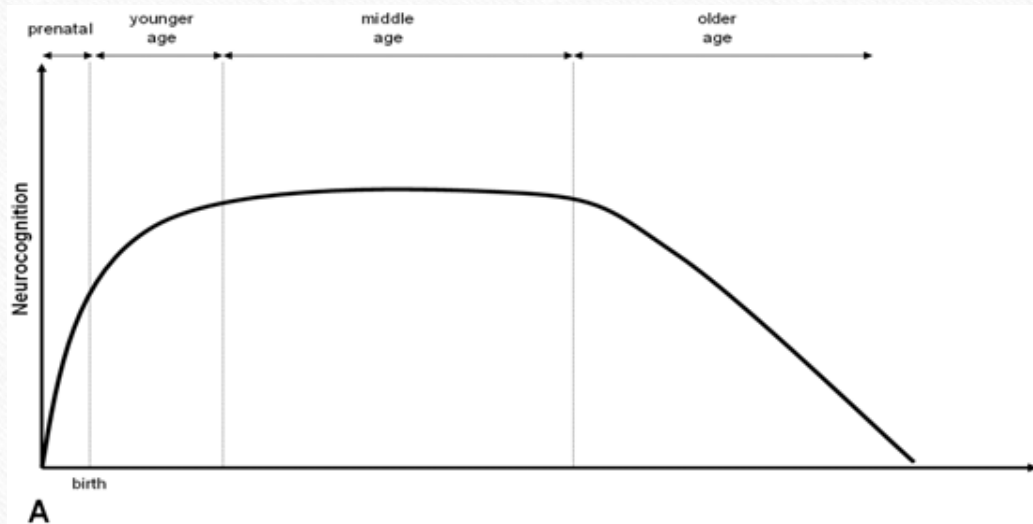
Regolazione citochine infiammatorie

Stimolazione fagocitosi beta-amiloide da macrofagi







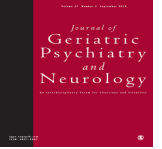



VIT. D E SVILUPPO/DEGRADO DEI SISTEMI COGNITIVI: L'IPOTESI DEL "PERIODO CRITICO"



Vitamina D e prevenzione
declino cognitivo
(i dati osservazionali)









LE EVIDENZE: GLI STUDI DI POPOLAZIONE 1

Autore	Casistica	Titolo	Anno	Fonte
J. Buell et al.	Cross-sectional 1.080	Vitamin D Is Associated With Cognitive Function in Elders Receiving Home Health Services	2009	
D.M. Lee	Coess-sectional 3.369	Association between 25-hydroxyvitamin D levels and cognitive performance in middle-aged and older European men	2009	
D.G. Llewellyn	Population-based study 7.998	Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Cognitive Impairment	2009	
Y. Slinin	Cross-sectional 1.604	25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men	2010	
C. Annweiler	Cross-sectional 5.596	Dietary intake of vitamin D and cognition in older women	2010	
J. Buell et al.	Cross-sectional 318	25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services	2010	



LE EVIDENZE: GLI STUDI DI POPOLAZIONE 2

Autore	Casistica	Titolo	Anno	Fonte
D. Lewellyn	Prospective population based study 858 pt.	Vitamin D and Risk of Cognitive Decline in Elderly Persons	2010	
C. Annweiler	Cross-sectional 752	Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women	2010	
C. Balion	Meta-analysis > 50.000	Vitamin D, cognition, and dementia	2012	
Y. Slinin	Cross-sectional 6.257	Association Between Serum 25(OH) Vitamin D and the Risk of Cognitive Decline in Older Women	2012	
T.J. Littlejohns	Prospective population-based study 1.658	Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease	2014	
P. Knekt	Prospective population-based study 5010	Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Risk of Dementia	Nov. 2014	



Vitamin D, cognition, and dementia

by Cynthia Balion et al. *Neurology* Volume 79(13):1397-1405 September 25, 2012

**“... Conclusioni: Questi risultati suggeriscono che
basse concentrazioni di vit. D sono associate a
performances cognitive deficitarie
e a un elevato rischio di sviluppare AD.
Ulteriori studi sono necessari
per determinare il significato e il potenziale beneficio
sulla salute pubblica di queste associazioni...”**



“ ...Conclusioni: I risultati confermano che
**la carenza di vit.D è associata a un rischio sostanzialmente
aumentato di demenza per tutte le cause e per AD.**
Ciò si aggiunge al dibattito in corso
circa il ruolo della vit. D in alterazioni organiche non scheletriche...”



Vitamina D come terapia
del declino cognitivo
(esistono evidenze ?)

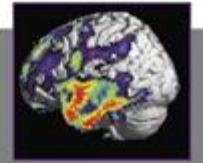


Study protocol Alzheimer's disease - input of vitamin D with mEmantine assay (AD-IDEA trial): study protocol for a randomized controlled trial

Cédric Annweiler et al. *Trials* 2011, 12:230

- **Background:** current treatments for Alzheimer's disease and related disorders (ADRD) are symptomatic and can only temporarily slow down ADRD. Future possibilities of care rely on multi-target drugs therapies that address simultaneously several pathophysiological processes leading to neurodegeneration. **We hypothesized that the combination of memantine with vitamin D could be neuroprotective in ADRD, thereby limiting neuronal loss and cognitive decline. The aim of this trial is to compare the effect after 24 weeks of the oral intake of vitamin D3 (cholecalciferol) with the effect of a placebo on the change of cognitive performance in patients suffering from moderate ADRD and receiving memantine**
- **Methods:** The AD-IDEA Trial is a unicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, intent-to-treat, superiority trial. Patients aged 60 years and older presenting with moderate ADRD (i.e., Mini-Mental State Examination [MMSE] score between 10-20), hypovitaminosis D (i.e., serum 25-hydroxyvitamin D [25OHD] < 30 ng/mL), normocalcemia (i.e., serum calcium < 2.65 mmol/L) and receiving no antimentia treatment at time of inclusion are being recruited. All participants receive memantine 20 mg once daily -titrated in 5 mg increments over 4 weeks- and each one is randomized to one of the two treatment options: either cholecalciferol (one 100,000 IU drinking vial every 4 weeks) or placebo (administered at the same pace). One hundred and twenty participants are being recruited and treatment continues for 24 weeks. Primary outcome measure is change in cognitive performance using Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognition score. Secondary outcomes are changes in other cognitive scores (MMSE, Frontal Assessment Battery, Trail Making Test parts A and B), change in functional performance (Activities of Daily Living scale, and 4-item Instrumental Activities of Daily Living scale), posture and gait (Timed Up & Go, Five Time Sit-to-Stand, spatio-temporal analysis of walking), as well as the between-groups comparison of compliance to treatment and tolerance. These outcomes are assessed at baseline, 12 and 24 weeks, together with the serum concentrations of 25OHD, calcium and parathyroid hormone





Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: a pre-post pilot study

Annweiler C., Herrmann F.R. Fantino B., Brugg B., Beauchet O. *Cogn. Behav. Neurol.* 2012 Sep;25(3):121-7

*“ ... Questo trial controllato a 6 mesi ha dimostrato che la **combinazione di memantina+ vit. D si è rilevata superiore sia alla memantina che alla vit. D assunte separatamente nel prevenire il declino cognitivo in pazienti affetti da AD.***

I pazienti con duplice terapia hanno dimostrato un guadagno clinicamente rilevante e statisticamente significativo di 4 punti al MMSE ...”



Linee guida/Expert Panel su Vit. D e funzioni cognitive?

Come comportarsi ?



Vitamin D and Cognition in Older Adults': updated international recommendations C. Annweiler et al. J Intern Med. Jul 3, 2014



- **Background.** **Hypovitaminosis D**, a condition that is highly prevalent in older adults aged 65 years and above, **is associated with brain changes and dementia**. Given the rapidly accumulating and complex contribution of literature in the field of vitamin D and cognition, clear guidance is needed for researchers and clinicians.
- **Methods.** International experts met at an invitational **summit on 'Vitamin D and Cognition in Older Adults'**. Based on previous reports and expert opinion, the **task force** focused on key questions relating to the role of vitamin D in Alzheimer's disease and related disorders. Each question was discussed and voted using a **Delphi-like approach**.
- **Results.** The experts reached agreement that hypovitaminosis D increases the risk of cognitive decline and dementia in older adults and may alter the clinical presentation as a consequence of related comorbidities; however, at present, vitamin D level should not be used as a diagnostic or prognostic biomarker of Alzheimer's disease due to lack of specificity and insufficient evidence. This population should be screened for hypovitaminosis D because of its high prevalence, and should receive supplementation, if necessary; but this advice was not specific to cognition. During the debate, the possibility of 'critical periods' during which vitamin D may have its greatest impact on the brain was addressed; whether hypovitaminosis D influences cognition actively through deleterious effects and/or passively by loss of neuroprotection was also considered.
- **Conclusions.** The international task force **agreed on five overarching principles related to vitamin D and cognition in older adults**. Several areas of uncertainty remain, and it will be necessary to revise the proposed recommendations as new findings become available.



Vitamin D and Cognition in Older Adults': updated international recommendations C. Annweiler et al. J Intern Med. Jul 3, 2014

Journal of
INTERNAL MEDICINE

CONCLUSIONI





“...In conclusione questa prima task force su “Vitamina D e Cognitività negli Anziani” ha permesso al panel internazionale di esperti di raggiungere un agreement circa il fatto che **l'ipovitaminosi D o l'inefficiente utilizzo di Vit. D aumentano il rischio di declino cognitivo e di demenza nei pazienti anziani e possono alterare la presentazione clinica dei disturbi cognitivi**, specialmente in situazioni di comorbidità. Perciò il panel di esperti **raccomanda la correzione degli stati di ipovitaminosi D in tutte le condizioni di deterioramento delle funzioni cognitive**; al momento l'ipovitaminosi D **non** deve essere utilizzata come un **marker diagnostico o prognostico** di declino cognitivo/demenza a causa di una carenza di specificità e di evidenze ancora non sufficienti...”

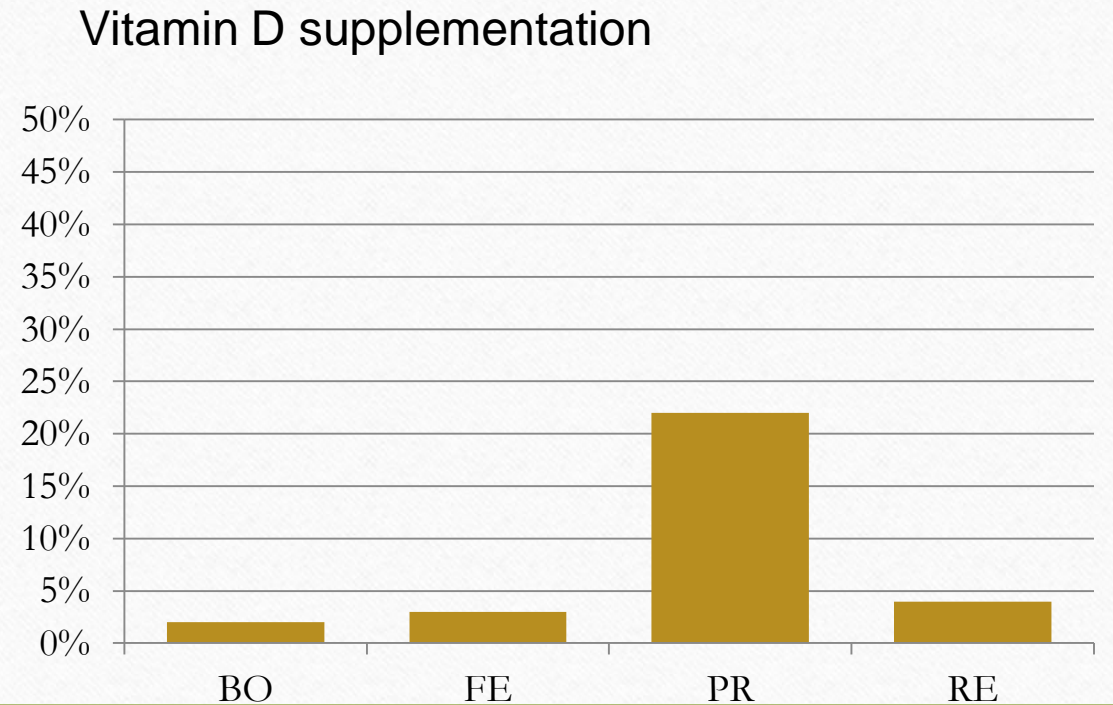
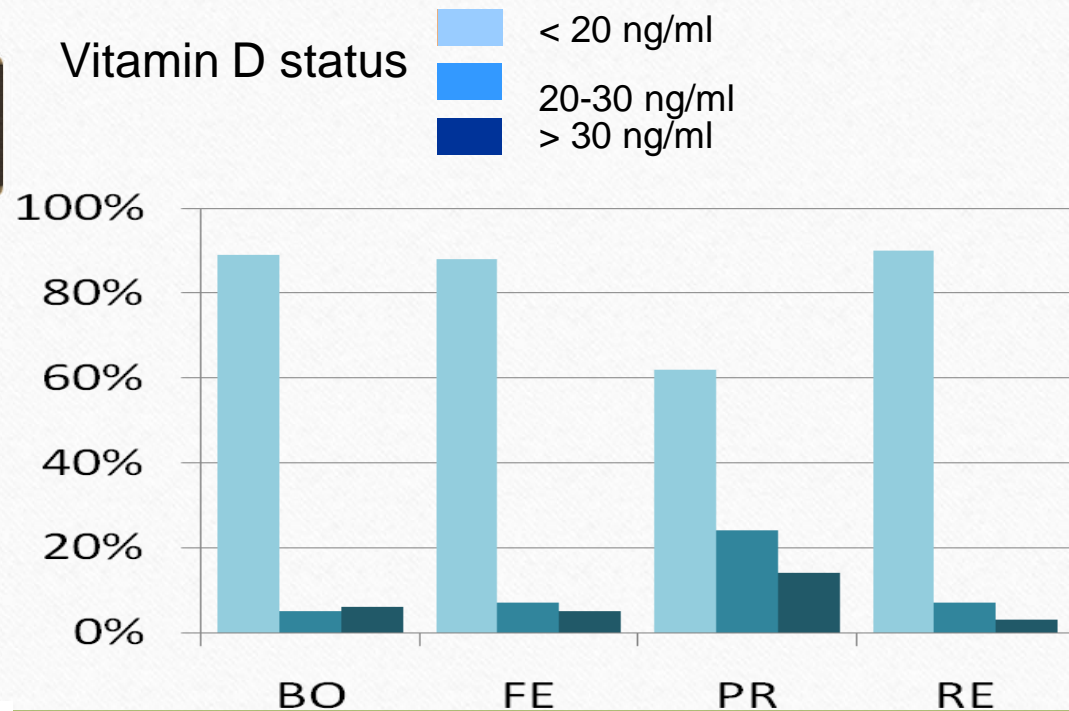


Carenza Vit. D e anziani

Un'emergenza misconosciuta ?



	 BO	 FE	 PR	 RE	ALL (974 cases)	p
25-OH2-(ng/ml)	13,0 ± 8,5	10,4 ± 9,2	19,1 ± 9,43	8,7 ± 7,9	12,2 ± 9,4	,000
PTH (pg/ml)	94,6 ± 61,2	94,7 ± 68,24	80,4 ± 31,0	144 ± 108	106 ± 80	,000
Hyper-PTH (%)	52%	51%	60%	75%	60%	



Conclusioni

- Le vitamine E e D vengono assimilate in **maniera complessivamente insufficiente con la dieta** abitualmente assunta dalle persone anziane
- Le vitamine liposolubili **E e D** hanno riconosciuti **effetti positivi** sulle strutture e sulle funzioni superiori dedicate alla **cognitività**
- Esistono evidenze osservazionali che mettono **in relazione la riduzione delle performances cognitive**, associata a **riscontri oggettivi di modificazioni involutive strutturali del SNC**, con una **situazione di deficit dei livelli di vitamine E e D**
- Ciò depone a **favore di una condotta nutrizionale o terapeutica che prevenga tale situazione di carenza** nei pazienti anziani, specie in soggetti che presentino i primi sintomi di una diminuita efficienza delle funzioni cognitive
- Attualmente, nonostante un attivo fermento culturale in termini di ricerca sull'argomento, non sono ancora stati formalizzati protocolli terapeutici che prevedano **un utilizzo standardizzato delle vitamine E e D nella terapia farmacologica delle condizioni di MCI o AD**

Take Home Questions

- Se sappiamo che alla base di fenomeni fisiologici o patologici comuni nella senescenza come il declino delle funzioni cognitive esiste una condizione di iperossidazione, perché non adottare preventivamente una **dieta ricca di antiossidanti o la loro supplementazione** in caso di diete carenti (vitamina E) ???
- Se una sostanza ci viene data in natura per una miriade di funzioni biologiche e ci rendiamo conto che per varie ragioni ne siamo **carenti**, perché **non assumerla come tale** (vitamina D) ???
- Le evidenze ormai acclamate di uno stretto legame tra livelli di vit.D e affezioni comuni nei soggetti anziani (cadute, frattura da fragilità, deterioramento delle funzioni cognitive) come si conciliano con l'attuale **indifferenza della comunità medica** circa l'assoluta prevalenza di **carenza di vit. D nella popolazione anziana italiana** e la necessità di ovviare a questo problema ???
- Perché parliamo sempre di **approccio terapeutico multifattoriale** nelle demenze e poi **non lo praticiamo** ???



Diamoci da fare



Grazie per l'attenzione....