Défice de Vitamina D e Demência – Qual a Associação?

Maria Margarida Baldaque de Sousa Soares da Silva Oliveira, Maria Inês Monteiro da Silva Dinis Capitão, Joana Maria Pedrosa Coelho, Fernando José Lima Fernandes

Resumo

Introdução: A vitamina D é considerada uma hormona esteroide major que, para além do seu reconhecido papel no metabolismo ósseo, poderá estar envolvida no funcionamento cerebral e na neuroprotecção. Estudos recentes parecem indicar que a deficiência da vitamina D é mais prevalente em indivíduos com demência e que pode constituir um fator de risco potencial para o seu desenvolvimento. O objetivo deste trabalho foi rever a evidência científica mais atual sobre a associação entre o défice da vitamina D e a demência.

Metodologia: Pesquisa bibliográfica de metanálises (MA), revisões sistemáticas (RS), normas de orientação clínica e estudos observacionais, em sites de medicina baseada na evidência, publicados nos últimos 10 anos, utilizando os termos MeSH: “vitamin D” e “dementia”. Foram selecionados os artigos nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa. Para atribuição do nível de evidência (NE) foi utilizada a escala *Strenght of Recommendation Taxonomy (SOR)* da *American Academy of Family Physicians*.

Resultados: Obtiveram-se 370 artigos. Treze satisfizeram os critérios de elegibilidade: 5 revisões sistemáticas (RS), 4 delas com metanálise, 3 estudos de coorte prospetivo e 3 estudos transversais. Na maioria das publicações incluídas verificou-se que a deficiência de vitamina D é mais prevalente em indivíduos com demência e que está associada ao risco de desenvolvimento da doença.

Conclusões: A evidência disponível mostra uma associação direta entre o défice de vitamina D e a demência (SOR B). Parece haver associação positiva entre o défice de vitamina D e o risco de desenvolvimento de demência (SOR B).

Abstract

Introduction: Vitamin D is considered a major steroid hormone, that in addition to its well-established role on the bone metabolism may be also involved in the brain functioning and neuro-protection. Recent studies suggest that vitamin D insufficiency is more prevalent in people with dementia and that may be a risk factor to its development. The goal of this study is to review the recent scientific evidence associating vitamin D deficiency and dementia.

Methods: Literature search of meta-analysis, systematic reviews, guidelines and observational studies, in evidence based medicine sites, published in the last 10 years, using the MeSH terms: “vitamin D”, “dementia” and “Alzheimer disease”. We selected articles written in portuguese, spanish and english. To attribute the level of evidence we used the Strength of Recommendation Taxonomy (SOR) scale from the American Academy of Family Physicians.

Results: We collected 370 articles. 13 filled the criteria for eligibility: 5 systematic reviews – 4 of them with meta-analysis, 3 prospective cohort studies and 3 transversal studies. In the majority of the included publications it was concluded that the deficiency in vitamin D is more prevalent in individuals with dementia and that this deficiency is associated with the risk of development of the disease.

Conclusion: The available evidence shows a direct association between the deficit of vitamin D and dementia (SOR B). There seems to be a positive association between the deficiency of vitamin D and the risk of developing dementia (SOR B).

Será importante a realização de ensaios clínicos prospectivos, bem desenhados, randomizados e controlados que permitam avaliar a existência de causalidade, bem como a eficácia da suplementação de vitamina D em populações com hipovitaminose D.

Palavras-chave: vitamina D, demência, doença de Alzheimer

It will be important to perform prospective clinical trials - well designed, controlled and randomized - that would allow to determine causality, as well as the efficacy of supplementing with vitamin D populations with hypovitaminosis D.

MeSH terms: vitamin D, dementia, Alzheimer disease

Introdução

Segundo dados de 2010, existem cerca de 24.3 milhões de pessoas com demência em todo o mundo e o número irá duplicar a cada 20 anos, pelo que é importante identificar fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento de demência, incluindo fatores relacionados com o estilo de vida e dieta.^{1,2}

A vitamina D é considerada uma hormona esteróide major que, para além do seu reconhecido papel no metabolismo ósseo, poderá estar envolvida no funcionamento cerebral e na neuroproteção.³ As numerosas funções da vitamina D no sistema nervoso incluem a regulação da produção do fator neurotrófico, a libertação de neurotransmissores, a homeostasia do cálcio, os mecanismos do stress oxidativo, a modulação do sistema imune e do processo inflamatório e a estimulação da fagocitose do péptido beta-amiloide.⁴⁻⁹ Sabe-se que estes processos estão alterados durante o envelhecimento e na demência, nomeadamente na Doença de Alzheimer (DA).¹⁰

O estado nutricional de vitamina D é refletido pelas concentrações séricas 25 hidroxivitamina D (25(OH) D). De acordo com a *Endocrine Society*, o défice de vitamina D é definido como níveis de vitamina D abaixo de 20 ng/ml (50 nmol/L) e insuficiência de vitamina D entre 21-29 ng/ml (52.5-72.5 nmol/L).¹¹ A carência de vitamina D é prevalente em todo o mundo, pensando-se que atinja cerca de um milhão de indivíduos. Trata-se de um problema transversal a todas as idades nos países ocidentais, mas também, na Ásia e Médio Oriente e que tem vindo a aumentar. Estima-se que nos Estados Unidos da América, 34% da população adulta entre os 18 e os 65 anos apresente défice de vitamina D.¹² Em Portugal, não existem estudos epidemiológicos acerca da prevalência de valores inadequados de vitamina D. Todavia, vários estudos europeus mostram proporções importantes desta carência, sendo expectável que a realidade portuguesa seja semelhante.¹³⁻¹⁵

Níveis baixos de vitamina D parecem constituir um fator de risco potencial para o desenvolvimento de DA e outras demências, tornando a vitamina D uma potencial ferramenta terapêutica e preventiva.^{10,16,17} Deste modo, este estudo teve como objetivo rever a evidência científica mais atual sobre a associação entre o défice da vitamina D e a demência.

Métodos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica em setembro de 2016, utilizando os termos MeSH: “*vitamin D*” e “*dementia*”. Foi efetuada a pesquisa de metanálises (MA), revisões sistemáticas (RS), normas de orientação clínica e estudos originais, nas fontes de dados *National Guideline Clearinghouse*, *Guidelines Finder*, *TRIP Database*, *Cochrane Library*, *DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness)*, *Evidence Based Medicine Online* e *Pubmed*. A pesquisa foi limitada aos artigos publicados entre janeiro de 2006 e setembro de 2016. Para garantir a atualidade da revisão, foram procurados artigos originais publicados nos últimos dois anos na *Pubmed*, utilizando a opção “*Clinical Queries*”. Foram selecionados os artigos nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa, que incluíam indivíduos adultos, acima dos 18 anos e sem limite superior de idade cujos níveis de vitamina D foram determinados. O *outcome* avaliado foi a associação entre o défice de vitamina D e demência.

Foram excluídos artigos repetidos ou que não cumpriam os critérios de inclusão no que se refere à população e *outcome*, nomeadamente os que se referiam só a défice/declínio cognitivo.

Para atribuição do nível de evidência (NE) foi utilizada a escala *Strenght of Recommendation Taxonomy (SOR)* da *American Academy of Family Physicians*.

Resultados

A pesquisa por termos MESH resultou num total de 370 artigos. Dezassete foram excluídos por serem repetidos, 316 foram excluídos por se encontrarem fora do objetivo do trabalho, pela língua de redação, tipo de artigo ou não ser possível a sua obtenção após contacto com os autores. Trinta e sete foram selecionados para leitura integral, dos quais 11 foram incluídos e agrupados de acordo com o tipo de artigo: 5 revisões sistemáticas (RS), 4 delas com metanálise (MA), 3 estudos de coorte prospectivo, 3 estudos transversais. (Figura1)

Em muitos dos artigos selecionados era avaliada, no mesmo artigo, a associação entre os níveis de vitamina D e a função cognitiva, défice cognitivo ligeiro (DLC) e demência. Os autores desta revisão, tendo por base o seu objetivo, apresentam apenas os resultados que associam os níveis de vitamina D e demência.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos.

Quadro 1. Revisões sistemáticas analisadas.**Revisões sistemáticas e metanálises:**

Tipo de estudo	Referências	Objetivo do estudo	População/Intervenção	Conclusões	NE
Revisão sistemática e Metanálise	Annweiler <i>et al</i> 2013	Rever a evidência que associa concentrações séricas baixas de vit. D e DA	<ul style="list-style-type: none"> 10 estudos: 9 casos-controlo (dos quais 7 foram sujeitos a MA) e 1 coorte n= 440 (casos); n=786 (controles) MA: n=357 (casos) e n=648 (controles) Maioria do sexo feminino, idades: 66-81 anos 	Os casos de DA apresentaram concentrações séricas de vit. D inferiores aos controles	2
Revisão sistemática e Metanálise	Cao <i>et al</i> 2015	Avaliar a associação entre a dieta mediterrânica e alguns componentes da dieta e o risco de demência	<ul style="list-style-type: none"> 3 estudos prospectivos Follow-up 5.6 a 21 anos 	Baixos níveis de vit. D foram associados a declínio cognitivo e demência	2
Revisão sistemática	van der Schaft <i>et al</i> 2013	Avaliar a associação entre os níveis séricos de vit. D e a cognição	<ul style="list-style-type: none"> 22 estudos transversais (n=93921; 20-97 Ano) 6 estudos prospectivos (n=10896; ≥65 Anos; follow-up 4 a 7 Anos) Níveis de Vit. D (doseamento, ingestão na dieta ou suplementação) 	A hipovitaminose D está associada a um pior resultado em um ou mais testes de função cognitiva ou com uma maior frequência de demência	2
Revisão sistemática e Metanálise	Lopes da Silva <i>et al</i> 2014	Comparar os níveis plasmáticos de micronutrientes e ácidos gordos em pacientes com DA e em controlos idosos sem alterações cognitivas e que não difiram na ingestão diária de proteínas e energia	<ul style="list-style-type: none"> 5 RS com MA n=394 (casos) e n=471 (controles) 	3 estudos não mostraram diferença estatística nos níveis de vit. D nos doentes com DA face aos controlos; 2 estudos mostraram níveis mais baixos de vit. D nos doentes com DA face aos controlos	2
Revisão sistemática e Metanálise	Shen and Ji 2015	Estimar a associação entre a deficiência de vit. D e risco de desenvolver DA e demência	<ul style="list-style-type: none"> 2 estudos prospectivos e 3 estudos transversais n=25157 	Indivíduos com deficiência de vit. D (≤ 50 nmol/L) apresentaram um risco maior para o desenvolvimento da DA e demência em comparação com aqueles com níveis > 50 nmol/L	2

Três das RS¹⁸⁻²⁰, as duas primeiras com MA, concluíram que níveis séricos baixos de vitamina D estão associados a DA ou demência. Lopes da Silva *et al* (2014)²¹ realizaram uma RS com MA, que incluiu outras 5 RS com MA em que foi avaliada a associação entre os níveis de vitamina D e a DA. Destas, 3 não mostraram diferença estatisticamente significativa nos níveis de vitamina D

nos doentes com DA face aos controlos e duas mostraram níveis de vitamina D mais baixos nos doentes com DA face aos controlos.

Shen and Ji (2015)²² concluíram que indivíduos com deficiência de vitamina D apresentaram maior risco para o desenvolvimento de DA e outros tipos de demência.

Quadro 2. Estudos originais analisados.**Estudos originais:**

Tipo de estudo	Referências	Objetivo do estudo	População/Intervenção	Conclusões	NE
Coorte prospectivo	Karakis <i>et al</i> (2016)	Estudar a associação entre os níveis séricos de vit. D e os tipos de demência, os marcadores imagiológicos de envelhecimento cerebral e a função neuropsicológica	<ul style="list-style-type: none"> n=1663 Idade média 72.4 anos Follow-up 9 anos Medição dos níveis séricos basais de vit. D (deficiência < 10 ng/ml) 	Não se observou associação entre os níveis séricos de vit. D e a demência, em nenhum dos modelos ajustados	1
Coorte prospectivo	Moon <i>et al</i> 2015	Estudar a associação entre os níveis basais de vit. D e o risco de desenvolver DCL e demência em idosos	<ul style="list-style-type: none"> n=412 Idade média 72,5 anos Follow-up 5 anos Medição dos níveis basais de vit. D 	Níveis baixos de vit. D estão associados com a progressão de declínio cognitivo e com o desenvolvimento de DCL e demência	2
Coorte prospectivo	Knekt <i>et al</i> 2014	Investigar se os níveis séricos de vit. D se relacionam com a incidência de demência	<ul style="list-style-type: none"> n=5010 40-79 anos Follow-up: 17 anos 	Verificada uma associação inversa entre a concentração sérica de vit. D e a incidência de casos de demência em mulheres mas não nos homens	1
Transversal	Vedak <i>et al</i> 2015	Avaliar o papel da vit. D no declínio cognitivo	<ul style="list-style-type: none"> n=86 >50 anos Follow-up: 17 anos 	Foram encontrados níveis mais baixos de vit. D nos pacientes com demência quando comparados com o grupo controlo e com o grupo do DCL	3
Transversal	Prabhakar <i>et al</i> 2015	Avaliar a associação entre os níveis séricos de vit. D e a demência vascular	<ul style="list-style-type: none"> n=140 (casos) n=132 (controlos) ≥65 anos 	O déficit de vit. D foi associado a um risco 2.2 vezes maior de demência vascular, após ajustamento de variáveis	2
Transversal	Yesil <i>et al</i> 2015	Comparar os níveis séricos de vit. D entre indivíduos com função cognitiva normal, DCL e DA	<ul style="list-style-type: none"> n=989 (158 DA; 228 DCL; 603 controlos) ≥65 anos 	Os níveis de vit. D foram estatisticamente diferentes entre os 3 grupos. Houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo controlo e o DCL e entre o grupo controlo e a DA, com níveis mais baixos nos segundos	2

Em dois estudos transversais²³⁻²⁴ foram encontrados níveis séricos mais baixos de vitamina D nos pacientes com DA e demência, quando comparados com o grupo controlo. Também o estudo transversal de Prabhakar *et al* (2015)²⁵ concluiu, após ajustamento de variáveis, que o déficit de vitamina D estava associado a um risco 2.2 vezes maior de demência vascular.

Relativamente aos estudos prospectivos, o estudo de Moon *et al* (2015)²⁶, com follow-up de 5 anos de 412 indivíduos, concluiu que níveis baixos de vitamina D estão associados com o desenvolvimento de demência. O estudo Knekt *et al* (2014)²⁷, com seguimento de 5010 indivíduos ao longo de 17 anos, com o objetivo de investigar se níveis séricos de vitamina D se relacionavam com a

incidência de demência, concluíram existir uma associação inversa entre a concentração sérica de vitamina D e a incidência de casos de demência em mulheres mas não nos homens. Por último, na coorte de Karakis *et al* (2016)²⁸, com um período de follow-up de 9 anos e 1663 participantes, não foi observada associação entre os níveis basais de vitamina D e o desenvolvimento de demência em nenhum dos modelos ajustados.

Conclusão

A evidência disponível mostra uma associação direta entre o défice de vitamina D e a demência (SOR B). Para além disto, parece haver associação positiva entre o défice de vitamina D e o risco de desenvolvimento de demência (SOR B). No entanto e, apesar desta evidência, é de ressaltar que apenas um dos dois estudos prospetivos de maior qualidade^{27,28} incluídos nesta revisão mostrou uma associação entre a concentração sérica de vitamina D e a incidência de demência no sexo feminino.

Ainda não está completamente esclarecido o modo como a vitamina D e a demência estão associadas e se esta associação é causal. Parece haver duas principais interpretações. Por um lado, a demência poderá afetar a concentração de vitamina D. O declínio cognitivo e funcional associado a esta patologia, com subsequente perda de autonomia, pode dificultar a adequada exposição solar bem como uma alimentação com consumo adequado de alimentos ricos em vitamina D. Por outro lado, o défice de vitamina D poderá preceder o estabelecimento de demência. Esta hipótese é suportada pelo facto desta associação já se encontrar presente nas fases iniciais da demência e mesmo em casos de DCL, que não cursam com incapacidade funcional significativa.

De realçar que, apesar de a maioria dos idosos apresentarem concentrações baixas de vitamina D, nem todos irão desenvolver demência. É portanto pouco provável que o seu défice explique o desenvolvimento de demência por si só, ainda que possa constituir um factor predisponente, com aumento da susceptibilidade à doença.

Salientam-se, contudo, as principais limitações metodológicas dos estudos incluídos: a grande variedade na idade dos participantes (sendo que participantes jovens poderão ter subestimado o efeito da hipovitaminose D na demência); a inclusão de participantes de ambos os sexos no mesmo estudo (sendo que parece haver respostas diferentes à vitamina D em homens e em mulheres); o baixo tamanho amostral de alguns estudos; o uso de diferentes valores de referência na categorização dos níveis de vitamina D (com diferentes definições de hipovitaminose); os diferentes métodos de determinação das concentrações séricas de vitamina D; uma única medição das concentrações séricas de vitamina D (que não reflete a variabilidade sazonal nem ao longo do tempo); o não ajustamento para variáveis confundidoras em alguns dos estudos; a suplementação com vitamina D em alguns dos controlos dos estudos; a existência de estudos com duração de *follow-up* potencialmente insuficiente.

A prevenção da demência é um assunto de grande importância em termos de saúde pública numa população em envelhecimento e, de acordo com os estudos realizados nos últimos anos, a hipovitaminose D poderá ser um factor de risco modificável de demência. Desta forma, será importante a realização de ensaios clínicos prospetivos, bem desenhados, randomizados e controlados que, por um lado, permitam avaliar a existência de causalidade e, por outro, testem a eficácia e segurança da suplementação de vitamina D na prevenção ou atraso no desenvolvimento de demência em populações idosas com hipovitaminose D.

Referências Bibliográficas

1. Sampson EL. Palliative care for people with dementia. *Br Med Bull* 2010; 96:159–174.
2. Cherniack EP, Florez H, Roos BA, Troen BR, Levis S. Hypovitaminosis D in the elderly: From bone to brain. *J Nutr Health Aging* 2008; 12:366–373.
3. Grant WB. Does vitamin D reduce the risk of dementia? *J Alzheimers Dis* 2009; 17:151-9.
4. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13:100-105.
5. Neveu I, Naveilhan P, Baudet C, Brachet P, Metsis M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates NT-3, NT-4 but not BDNF mRNA in astrocytes. *Neuroreport* 1994; 6:124-126.
6. Neveu I, Naveilhan P, Jehan F, Baudet C, Wion D, De Luca HF, Brachet P. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells. *Brain Res Mol Brain Res* 1994; 24:70-76.
7. Bouillon R, Carmeliet G, Daci E, Segaert S, Verstuyf A. Vitamin D metabolism and action. *Osteoporos Int* 1998; 8(2):S13-S19.
8. Cornet A, Baudet C, Neveu I, Baron-Van Evercooren A, Brachet P, Naveilhan P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates the expression of VDR and NGF gene in Schwann cells in vitro. *J Neurosci Res* 1998; 53:742-746.
9. Naveilhan P, Neveu I, Baudet C, Funakoshi H, Wion D, Brachet P, Metsis M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates the expression of the low-affinity neurotrophin receptor. *Brain Res Mol Brain Res* 1996; 41:259-268.
10. Gezen-Ak D, Yilmazer S, Dursun E. Why vitamin D in Alzheimer's disease? The hypothesis. *J Alzheimers Dis* 2014; 40:257-269.
11. Holick MF et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Jul; 96(7):1911-30.
12. Palacios C, Gonzalez L. Is Vitamin D a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014 October; 144PA:138–145.
13. Santos MJ, Fernandes V, Garcia FM. Carência de vitamina D numa população hospitalar: uma Fotografia pela Perspetiva Laboratorial. *Acta Med Port* 2015 Nov-Dec; 28(6):726-734.
14. Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V. Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008;65:1348–52.
15. Sato Y, Asoh T, Oizumi K. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in elderly women with Alzheimer's disease. *Bone*. 1998;23:555–7.
16. Gu Y, Nieves JW, Stern Y, Luchsinger JA, Scarmeas N. Food combination and Alzheimer disease risk: a protective diet. *Arch Neurol* 2010; 67(6):699–706.
17. Etgen T, Sander D, Bickel H, Sander K, Forstl H. Vitamin D deficiency, cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 33(5):297–305.
18. Annweiler C, Llewellyn DJ and Beauchet O. Low Serum Vitamin D Concentrations in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease* 2013; 33:659-674.
19. Cao L, Tan L, Wang H, et al. Dietary Patterns and Risk of Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Mol Neurobiol* 2015.
20. Schaft JVD, Koeka HL, Dijkstra E, Verhaar HJJ, Scouw YT, Emmelot-Vonka MH. The association between vitamin D and cognition: A systematic review. *Ageing Research Reviews* 2013; 12:1013–1023.
21. Silva SL, Vellas B, Elemans S, et al. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia* 2014; 10:485–502.
22. 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; 1:14:76.
23. Vedak TK, Ganwir V, Shah AB, et al. Vitamin D as a marker of cognitive decline in elderly Indian population. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015; 18(3):314-319.
24. Yesil Y, kuyumcu ME, Kara O, et al. Vitamin D status and its association with gradual decline in cognitive function. *Turk J Med Sci* 2015; 45:1051-1057.
25. Prabhakar P, Chandra SR, Supriya M, Issac TG, Prasad C, Christopher R. Vitamin D status and vascular dementia due to cerebral small vessel disease in the elderly Asian Indian population. *Journal of the Neurological Sciences* 2015; 359:108-111.
26. Moon JH, Lim S, Hant JW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level and the risk of mild cognitive impairment and dementia: the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Clinical Endocrinology* 2015; 83:36-42.
27. Knekt P, Saaksjarvi K, Jarvinen R, et al. Serum 25-hydroxyvitamin d concentration and risk of dementia. *Epidemiology* 2014; 25:799-804.
28. Karakis I, Pase MP, Beiser A, et al. Association of Serum Vitamin D with the Risk of Incident Dementia and Subclinical Indices of Brain Aging: The Framingham Heart Study. *J Alzheimers Dis* 2016; 51(2):451-461.
29. Muscogiuru G, Altieri B, Annweiler C, et al. Vitamin D and chronic diseases: the current state of the art. *Arch Toxicol* 2016.
30. 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.

Conflito de Interesses

Os autores declaram não ter conflitos de interesses.

Endereço para Correspondência:

Maria Margarida Baldaque de Sousa Soares da Silva Oliveira
E-mail: