

Metabolismo de la vitamina D y su papel en la enfermedad de Alzheimer

Fernanda Ávila U.⁽¹⁾, Nohela B. Arévalo^(2,3), Carol D. SanMartín⁽⁴⁻⁶⁾

⁽¹⁾Estudiante de Medicina, Universidad de Chile

⁽²⁾Depto. de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

⁽³⁾Depto. de Biología Celular y Molecular, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile

⁽⁴⁾Centro de Investigación Clínica Avanzada, HCUCH y Facultad de Medicina, Universidad de Chile

⁽⁵⁾Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile

⁽⁶⁾Servicio de Neurología y Neurocirugía, HCUCH

SUMMARY

Alzheimer disease (AD) is a type of dementia that affects memory, thinking and behavior. Meanwhile, mild cognitive impairment (MCI) is the transitional period between normal aging and dementia, and is the best predictor of future dementia, with an accelerated rate of progression to AD. Amyloid β peptide ($A\beta$) deposition in AD is due to an imbalance in the production/clearance rate. Vitamin D is a multipurpose secosteroid hormone classically associated with calcium homeostasis, bone formation, and maintenance. However, currently know that vitamin D is a neurosteroid affecting brain development and function; implications for neurological and psychiatric disorders. Many studies have linked low plasma levels of vitamin D with a high prevalence of MCI and AD. Vitamin D acts through its specific nuclear receptor (VDR), which is a transcription factor that binds to the Vitamin D Response Element in the genome. $A\beta$ peptide is transported across the blood brain barrier by LRP1 and P-gp as efflux transporters and RAGE as influx transporter. Numerous evidence indicates that vitamin D modulates the clearance of the $A\beta$ peptide through the regulation of LRP1 and P-gp transporters. This evidence supports the importance of vitamin D food fortification policies recently approved in Chile.

Fecha recepción: 13 noviembre 2023 | Fecha aceptación: 5 junio 2024

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y DETERIORO COGNITIVO

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia. Se estima que afecta a más de 55 millones de personas en todo

el mundo (WHO). Mientras que el deterioro cognitivo leve (DCL) es el periodo de transición entre el envejecimiento normal y la demencia^(1,2) en el que, aunque existen molestias cognitivas, éstas no comprometen las actividades de la vida diaria. El DCL es el mejor predictor del desarrollo para la

EA, presentando una tasa de conversión a EA de 10-30% en comparación con los personas cognitivamente normales⁽²⁾. Algunos factores de riesgo que predicen una progresión acelerada del DCL a EA son las mutaciones o polimorfismos genéticos⁽³⁾, la depresión, la obesidad, el estilo de vida y otros factores modificables como los niveles de vitamina D (25-hidroxivitamina D)⁽⁴⁻⁶⁾.

Los principales marcadores histopatológicos de la EA son los agregados de dos proteínas en el cerebro: la proteína Tau hiperfosforilada (p-Tau), que forma ovillos neurofibrilares intracelulares, y el péptido β -Amiloide (A β), que forma las placas seniles extracelulares. Estas últimas están formadas mayoritariamente por las isoformas del péptido A β de 42 aminoácidos (A β 42) y de 40 aminoácidos (A β 40).

La hipótesis de la “cascada amiloide”^(7,8) propone que la patología comienza con la acumulación y agregación del péptido A β junto con una disminución en la capacidad de eliminarlo desde el cerebro hacia la circulación sanguínea periférica a través de la barrera hematoencefálica (BHE). Estos eventos iniciales desencadenan una serie de eventos neurodegenerativos como el daño y posterior eliminación de la sinapsis excitatorias, la alteración de los mecanismos relacionados con la señalización del glutamato^(9,10), excitotoxicidad⁽¹¹⁾, el aumento de las especies reactivas del oxígeno, desregulación de las quinasas/fosfatasa y disfunción mitocondrial^(12,13).

VITAMINA D

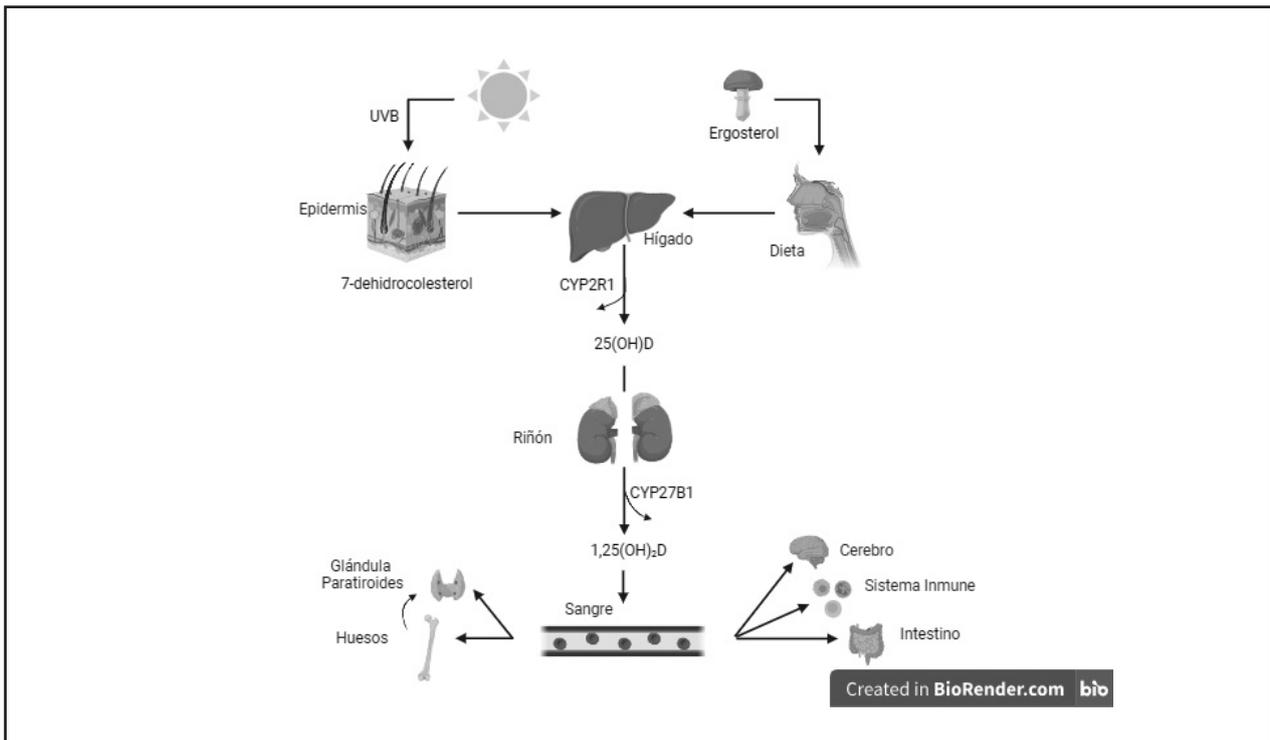
La vitamina D es una hormona esteroide asociada clásicamente con la homeostasis del calcio, la mineralización del hueso y el mantenimiento de la salud ósea⁽¹⁴⁾. Sin embargo, actualmente hay evidencia suficiente que sustenta que la vitamina D es un neuroesteroide que participa en el neurodesarrollo y en la función cerebral adulta, además de

tener propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y neuroprotectoras⁽¹⁵⁾. Debido a esto, en los últimos años se ha destacado su rol en la salud cerebral y cómo sus niveles inadecuados están implicados en enfermedades neurológicas y trastornos psiquiátricos⁽¹⁶⁾.

La vitamina D tiene dos formas principales en la naturaleza: la vitamina D2 (ergocalciferol) y la vitamina D3 (colecalfiferol). La vitamina D2 se sintetiza a partir del ergosterol presente en levaduras y hongos⁽¹⁷⁾. La vitamina D3 se sintetiza mediante una reacción generada por la radiación de rayos ultravioletas B (UVB) sobre la epidermis que generan la fotoconversión del precursor 7-dehidrocolesterol a vitamina D3 o colecalfiferol⁽¹⁷⁾ (Figura 1). Posteriormente, la vitamina D3 o colecalfiferol es transportada al hígado, donde es hidroxilada por la enzima 25-hidroxilasa (CYP2R1), generando el 25-hidroxi-vitamina D (25(OH)D) o calcidiol, el cual es la molécula utilizada como marcador validado para la medición de la vitamina D en la sangre⁽¹⁷⁾. Posteriormente, el calcidiol es transportado a los riñones, donde sufre una segunda hidroxilación mediada por la enzima 1- α -hidroxilasa (CYP27B1), generando la forma biológicamente activa 1- α -25-dihidroxi vitamina D (1,25(OH)2D, o calcitriol)⁽¹⁷⁾. Del total de la vitamina D3, el 80% se obtiene de la fotoconversión del precursor 7-dehidrocolesterol y el 20% restante se obtiene de alimentos de origen animal. El nivel de vitamina D en la sangre se regula mediante el *feedback* de los niveles de calcio, fósforo, calcitriol, la hormona paratiroidea (PTH) y el factor de crecimiento de fibroblastos 3⁽¹⁸⁾.

La vitamina D actúa, mediante vías genómicas y no genómicas. El efecto no genómico de la vitamina D está mediado a través de la proteína isomerasa de disulfuro de proteína asociada 3 (PDIA3), que genera una entrada rápida de Ca²⁺ a través del canal tipo L, L-VGCC⁽¹⁹⁾. Por otro

Figura 1. Metabolismo de la vitamina D



La vitamina D se produce en la piel cuando la radiación ultravioleta B (UVB) produce la fotoconversión del precursor 7-dehidrocolesterol, en la capa basal de la epidermis, a colecalfiferol. Otra fuente de vitamina D es a través del ergosterol presente en levaduras y hongos. La vitamina D producida en la piel o ingerida en la dieta es absorbida por el torrente sanguíneo y transportada al hígado, por acción de la enzima CYP2R1 se convierte en 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], la principal forma de almacenamiento. La 25(OH) D se transporta luego a los riñones, donde es convertida en su forma activa, la 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D] por la enzima CYP27B1. Esta forma activa de la vitamina D es la que ejerce la mayoría de sus efectos biológicos en huesos, glándula paratiroides, cerebro, sistema inmune e intestino. Disponible en <https://www.redclinica.cl/institucional/noticias-c/newsid/2787.aspx>

lado, el efecto genómico está mediado por su interacción con el receptor nuclear de la vitamina D (VDR) de alta afinidad⁽¹⁷⁾, el cual se encuentra ampliamente distribuido en el intestino, el páncreas, el riñón, la glándula paratiroidea, los bronquios, la próstata, glándula mamaria, monocitos, y linfocitos⁽²⁰⁻²²⁾, además de estar presente en el cerebro⁽²³⁾. La vitamina D en su forma activa es el ligando específico de VDR; este se une con alta afinidad y selectividad a la vitamina D y tras su activación realiza sus funciones respectivas⁽²⁴⁾. La unión de la vitamina D a VDR da paso a cambios conformacionales en la estructura de VDR que permiten su heterodimerización con el receptor retinoico α (RXR α). Una vez formado este

complejo, VDR puede reconocer los elementos de respuesta a vitamina D (VDRE's) en los genes blanco y mediar su transcripción. La evaluación de expresión génica de todo el genoma influida por la suplementación con vitamina D reveló un cambio en el 3% del genoma⁽²⁵⁾. Estos genes expresados diferencialmente estaban asociados con funciones inmunitarias, la regulación transcripcional, la actividad del ciclo celular, la replicación del ADN, homeostasis del calcio y fósforo y la respuesta al estrés^(26, 27).

En cuanto al aspecto clínico y según la US Endocrine Society⁽¹⁴⁾, se considera que una persona tiene un nivel de vitamina D suficiente cuando posee 30 nanogramos por mililitro (ng/mL) en la sangre.

Entre 21 a 29 ng/mL se considera insuficiencia y bajo 20 ng/mL se considera deficiencia⁽¹⁵⁾.

Los niveles de vitamina D disminuyen con la edad, debido a una disminución en la concentración del precursor 7-dehidrocolesterol, lo que resulta en una reducción en la síntesis de la vitamina⁽²⁸⁾. Por lo tanto, las personas mayores solo pueden alcanzar los niveles normales recomendados (>30ng/ml) mediante suplementación oral.

La hipovitaminosis D (deficiencia o insuficiencia) en las personas mayores es un problema de salud a nivel mundial que afecta la salud ósea, el funcionamiento correcto del sistema inmunológico y aumenta la incidencia de algunas patologías como el cáncer, el deterioro cognitivo y la EA. En nuestro país, la Encuesta Nacional de Salud del año 2017⁽²⁹⁾, demostró que el 84% de las mujeres entre 14 y 49 años muestra niveles insuficientes y un 16% presenta deficiencia severa, es decir, niveles inferiores a los 12 ng/mL, mientras que sólo un 13% presentaba niveles superiores a los 30 ng/mL. Así mismo, el 21,5% de las personas mayores presentaba niveles inferiores a los 12 ng/mL, mientras que el 13,4% presentaba niveles adecuados. A raíz de esto, en el año 2022 se aprobó el Decreto N°48, “que modifica el Decreto Supremo N°977 de 1996 del Ministerio de Salud, el Reglamento Sanitario de los Alimentos”⁽³⁰⁾. Este indica que toda la leche líquida y sólida (en polvo) que sea usada como materia prima o para consumo directo, así también como la harina, deberá ser fortificada con vitamina D₃ (colecalfiferol).

FUNCIONES DE LA VITAMINA D EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Debido a su naturaleza esteroidea, la vitamina D ingresa al cerebro por medio de difusión pasiva y a través de transportadores ubicados en la BHE que aún no han sido identificados⁽³¹⁾. En el cerebro, VDR se expresa mayoritariamente en el hipocam-

po, tálamo, el hipotálamo, la corteza y la subcorteza⁽²⁰⁻²²⁾. En este sentido, en el sistema nervioso central la vitamina D tiene la capacidad de regular diversos aspectos del funcionamiento de este órgano^(25,32-34). Entre ellos, la vitamina D participa en la síntesis de agentes neurotróficos, como el factor de crecimiento nervioso (NGF), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF). Mientras que la ausencia de vitamina D reduce la expresión de estos factores neurotróficos cruciales para las neuronas y las células gliales en cerebros en desarrollo y adultos⁽³⁵⁻³⁸⁾.

Por otro lado, la vitamina D regula la biosíntesis de serotonina a través de la expresión de la triptófano hidroxilasa (TH1/2), enzima que cataliza el paso limitante de la síntesis de este neurotransmisor⁽³⁹⁾. Esto sustenta la evidencia que relaciona la vitamina D con enfermedades psiquiátricas como la depresión. Estudios observacionales y prospectivos en personas mayores de 60 años sugieren una asociación entre los bajos niveles de vitamina D y la depresión^(40,41).

Por otra parte, las especies reactivas del oxígeno y el subsiguiente aumento de estrés oxidativo se encuentran ampliamente descritos como un causante de la disfunción sináptica y muerte neuronal. Evidencia reciente ha demostrado que la vitamina D podría ejercer una función antioxidante y, por lo tanto, neuroprotectora^(42,43). Esto estaría mediado por el factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2 (Nrf2) (Figura 3). Nrf2 se considera un regulador maestro del estado redox celular al regular la expresión genética de componentes clave del sistema antioxidante como glutatión y tiorredoxina (TRX), así como enzimas involucradas en la regeneración de NADPH⁽⁴⁴⁾. El complejo vitamina D/VDR regula la transcripción de Nrf2 debido a la presencia de elementos de respuesta VDR (VDREs) en la región promotora de Nrf2⁽⁴⁵⁾,

umentando la expresión de Nrf2 y favoreciendo su translocación al núcleo⁽⁴⁶⁾. Por lo tanto, niveles normales de vitamina D permitirían mantener la maquinaria de defensa antioxidante neuronal.

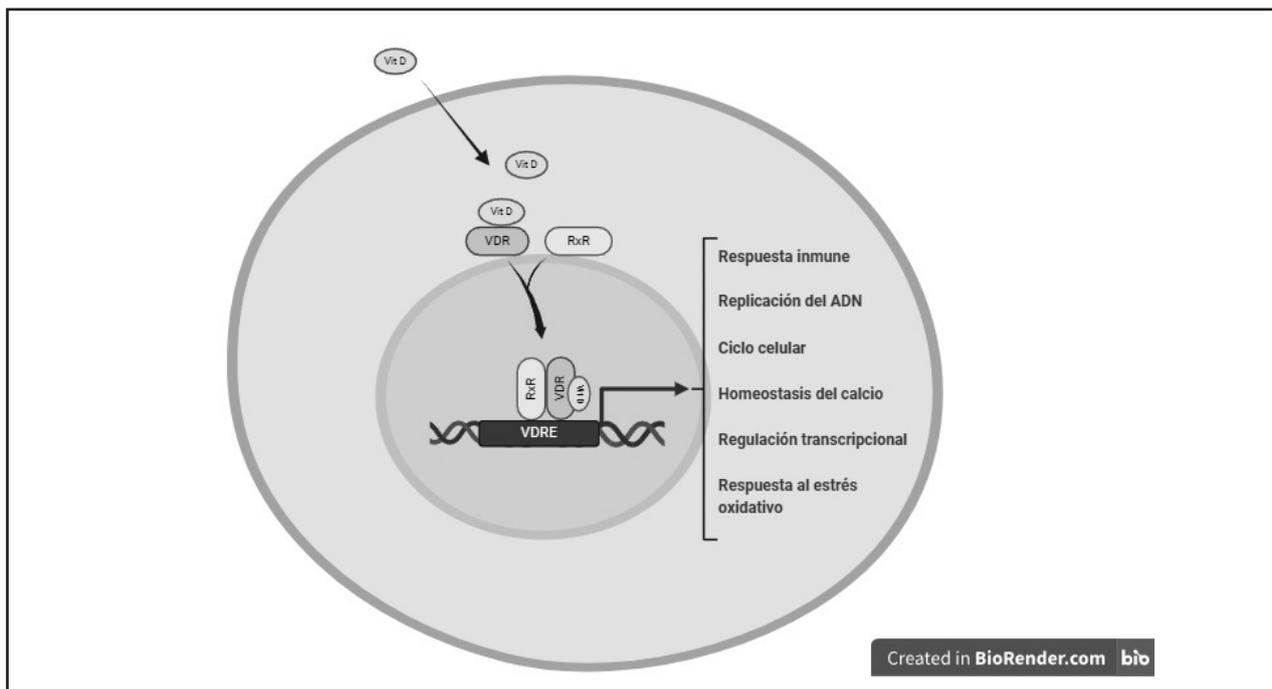
Actualmente se cuenta con evidencia de que una ingesta de vitamina D3 superior a la normal puede mantener y mejorar la sinapsis en el hipocampo, lo que tiene efectos protectores contra el deterioro cognitivo⁽³³⁾.

VITAMINA D EN EL DCL Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Las bajas concentraciones séricas de vitamina D se han relacionado con enfermedades neurológicas como depresión, esclerosis múltiple, trastornos del espectro autista, esquizofrenia, parkinson, DCL y EA⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

Diversos estudios han relacionado los niveles bajos de vitamina D con la alta prevalencia de EA, DCL y el bajo volumen del hipocampo en estos pacientes⁽⁵⁰⁻⁵⁴⁾. Una concentración baja de vitamina D en personas mayores está asociada con un rendimiento cognitivo reducido y es más prevalente en aquellos con pacientes con EA⁽⁵⁰⁻⁵²⁾, mostrando que las personas mayores con concentraciones bajas de vitamina D tenían un riesgo significativamente mayor de declive cognitivo global y disfunción ejecutiva en comparación con aquellos con concentraciones más altas. Así mismo, los niveles plasmáticos elevados de vitamina D pueden asociarse a un mejor estado cognitivo, mayores concentraciones de Aβ42 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y mayores medidas volumétricas de la amígdala, el tálamo y el giro cingulado anterior^(55,56).

Figura 2. Acción genómica de la vitamina D



En su acción genómica, la vitamina D se une a su receptor de tipo nuclear VDR (*vitamin D receptor*) para posteriormente formar un heterodímero con el receptor de retinoico (RxR). Este complejo se transloca al núcleo celular donde se une a elementos de respuesta a vitamina D (VDRE) localizados en la región promotora de los genes regulados por vitamina D. De esta manera regula la expresión de genes de la respuesta inmune, regulación de DNA, ciclo celular, homeostasis de calcio, regulación de la transcripción génica y de respuesta al estrés oxidativo. Disponible en <https://www.redclinica.cl/institucional/noticias-c/newsid/2787.aspx>

Resultados de nuestro grupo demostraron que la suplementación con 50.000 UI vitamina D una vez a la semana durante 6 semanas, seguido de 1.500 UI diarias durante 18 meses aumentó 2,3 puntos el valor del test Montreal Cognitive Assessment (MoCA) en pacientes con DCL e hipovitaminosis D⁽⁵⁷⁾, en conjunto con cambios en los niveles plasmáticos del péptido A β 40. Posteriormente, otros investigadores han corroborado estos hallazgos en pacientes con EA, donde la suplementación con 800 UI diarias de vitamina por 12 meses mejoró la función cognitiva y disminuyó los biomarcadores relacionados con EA⁽⁵⁸⁾. En modelos animales de EA, la suplementación con vitamina D reduce la acumulación del péptido A β en el cerebro y mejora la transmisión sináptica basal, la función cognitiva, la neurogénesis del hipocampo adulto, la síntesis de neurotransmisores y la eliminación del péptido A β . En conjunto, todos estos antecedentes apuntan a que la suplementación con vitamina D mejora la función cognitiva en estadios tempranos, como el DCL, y en la EA, probablemente debido a la función de la vitamina D en la eliminación del péptido A β .

VITAMINA D Y EL TRANSPORTE DEL PÉPTIDO A β

La vitamina D reduce la acumulación del péptido A β favoreciendo el transporte de péptido desde el cerebro a la circulación periférica a través de la BHE^(60,61).

La BHE desempeña un papel central en el control de la homeostasis cerebral y la regulación del microambiente cerebral, ajustando con precisión el suministro de nutrientes y oxígeno en función de las necesidades del cerebro, eliminando metabolitos tóxicos del cerebro a la sangre y protegiendo el cerebro de moléculas tóxicas exógenas. La BHE está formada por células endoteliales de los capilares cerebrales, astrocitos y pericitos. Estas células están altamente especializadas para apoyar las

funciones esenciales de la BHE que incluyen: 1) actuar como barrera de difusión, 2) transportar sustancias dentro y fuera del cerebro y 3) servir como interfaz para la comunicación entre el sistema nervioso central y la periferia⁽⁶²⁾.

En la BHE, el péptido A β soluble puede ser transportado a la circulación sistémica, mediante los transportadores presentes en las células endoteliales de los capilares cerebrales que median la eliminación del péptido A β y viceversa. La proteína 1 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP1) se une directamente al péptido A β o mediante ligandos que se unen a él, como apolipoproteína E (ApoE) y 2 α -macroglobulina (2 α M)^(63,64). Ambas proteínas son moléculas chaperonas que facilitan la internalización del péptido A β a las células endoteliales de la BHE para ser transportado desde el intersticio cerebral a las células endoteliales, mediante LRP1. Por otra parte, la glicoproteína P (P-gp, proteína de resistencia a múltiples fármacos, ABCB1) se expresa en la membrana luminal de las células endoteliales de la BHE y su función es transportar sustratos del endotelio a la sangre.

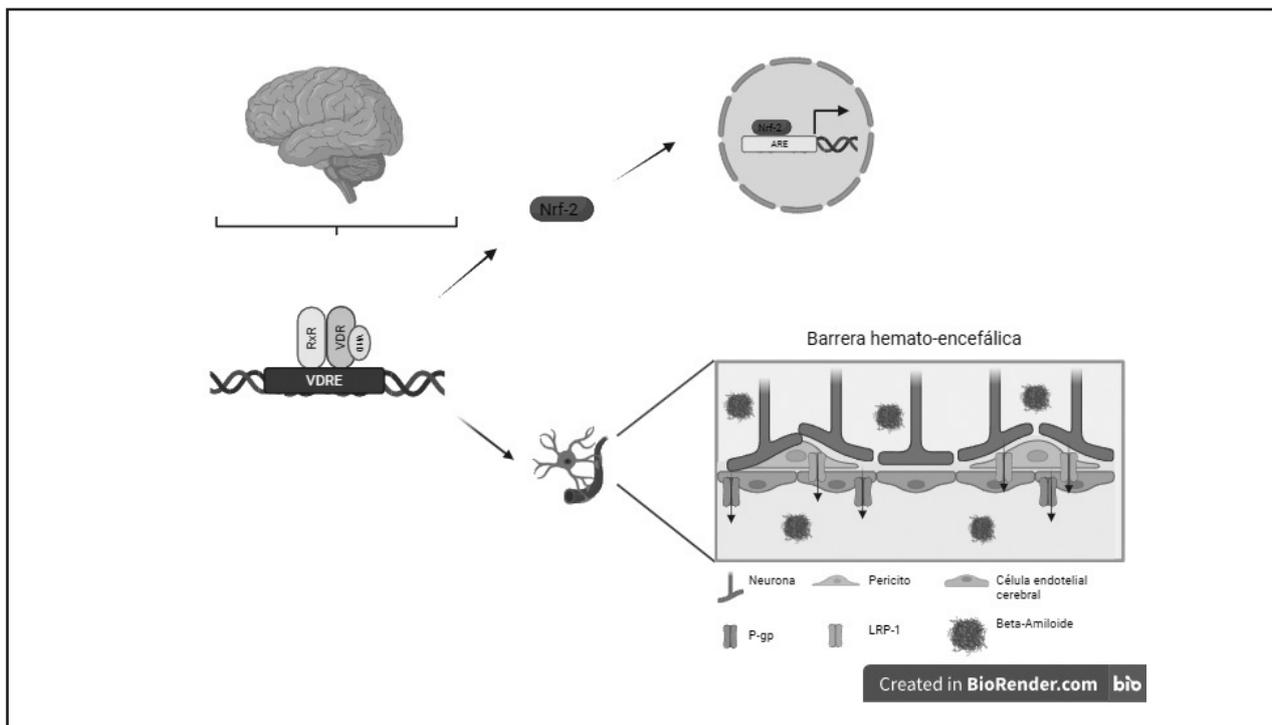
La acción conjunta de LRP-1 y P-gp forma un sistema completo, eficaz y coordinado para el transporte y la eliminación de A β desde el cerebro hacia la sangre. Se ha reportado que LRP1 participa en la endocitosis de péptido A β , la degradación cerebral y la transcitosis del péptido a través del endotelio cerebral⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾. Algunos estudios en modelos *in vivo* han demostrado que la expresión del receptor LRP-1 disminuye con la edad y con implicancias importantes en la acumulación del péptido A β ⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾. Por su parte, P-gp además de proteger contra la entrada de agentes patógenos, actúa como un transportador de salida de productos tóxicos como el péptido A β ⁽⁷¹⁾. Al respecto, se ha reportado que su expresión disminuye con la edad y además se ha encontrado evidencia de que la expresión de P-gp es menor en pacientes con

DCL y EA en comparación con individuos cognitivamente normales⁽⁷²⁻⁷⁴⁾. Estas investigaciones han demostrado que hay una correlación inversa entre el depósito de péptido A β y P-gp y que existen polimorfismos del gen de P-gp que podrían contribuir al depósito del péptido A β ⁽⁷⁵⁾.

En ratones, la inyección intraperitoneal de vitamina D mejora el aclaramiento cerebral de A β 40 a través de la BHE, acompañado de un aumento en la expresión del ARN mensajero de VDR⁽⁷⁶⁾. Durk *et al* demostraron en dos modelos transgénicos de la EA, que el tratamiento a largo plazo con vitamina D durante el período de formación de placa reduce la acumulación de péptido A β en el cerebro, disminuye la carga de placas y mejora la función cognitiva⁽⁶⁰⁾.

Un estudio desarrollado por Guo *et al* (2016) demostró, en un modelo celular de BHE, que el tratamiento con vitamina D mejora el transporte de A β 40. Además, tanto *in vivo* como *in vitro* el tratamiento con vitamina D aumentaba la expresión de LRP1 y de VDR. En consecuencia, los autores propusieron que el aumento de la expresión de LRP1 es dependiente de vitamina D y de VDR⁽⁷⁷⁾; sin embargo, no hay claridad sobre el mecanismo que relaciona a la vitamina D, VDR y LRP1. Se ha propuesto que la expresión de LRP1 está mediada por la unión de VDR a VDRE en el promotor proximal del gen (Figura 3)⁽⁷⁸⁾, pero esto no ha sido confirmado hasta el momento. Por otra parte, la interacción indirecta de la vitamina D a través de LRP1 sobre la vía Wnt/ β -catenina, comúnmente alterada en EA es otro mecanismo posible⁽⁷⁹⁾.

Figura 3. Funciones de la vitamina D en el sistema nervioso central



Vitamina D podría ejercer una función antioxidante y neuroprotectora mediada por el factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2 (Nrf-2). El complejo VDR-RxR regula positivamente transcripción génica de Nrf-2, aumentando su expresión y favoreciendo su translocación al núcleo donde actúan como factor de transcripción de genes de la respuesta antioxidante (ARE, *antioxidant response elements*). Por otra parte, el complejo VDR-RxR regula positivamente transcripción génica de los transportadores del péptido A β , como P-gp y LRP-1, localizados en las células endoteliales de la barrera hematoencefálica. Estos transportadores son los responsables de eliminar el péptido A β hacia la circulación sanguínea. Disponible en <https://www.redclinica.cl/institucional/noticias-c/newsid/2787.aspx>

Por su parte, P-gp está codificada por el gen de la proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos (MDR1), cuya expresión está regulada por el VDR⁽⁶¹⁾. La inducción de MDR1 por la vitamina D está mediada por la unión de VDR/RXR a varios VDRE del gen MDR1, lo que contribuye en parte a explicar la respuesta de la vitamina D⁽⁶⁰⁾. Por lo tanto, el complejo de vitamina D/VDR se une a los elementos de respuesta (VDRE) ubicados en la región promotora del gen P-gp y aumentan su transcripción en las células endoteliales de la BHE (Figura 3). Una mayor expresión de P-gp mejora la eliminación de A β del cerebro a la sangre en respuesta a la vitamina D^(49,60,61).

DISCUSIÓN

La implementación de la nueva estrategia de fortificación con vitamina D en los próximos meses permitirá que los niveles de vitamina D de la población puedan mejorar sustancialmente. Sin em-

bargo, aún queda la incertidumbre si esto llegará a toda la población, considerando la diversidad de dietas, las cuales muchas veces pueden dispensar de productos lácteos y harinas. A pesar de lo anterior, es esperable que esto genere una mejora en la salud general de la población, en todos los grupos etarios, pero principalmente en las personas mayores que tienen menores niveles plasmáticos de vitamina D.

De acuerdo a todos los antecedentes disponibles sobre el rol protector de la vitamina D en el sistema nervioso central, esta política pública podría contribuir en disminuir el desarrollo de demencias en Chile. Adicionalmente, considerando la participación de la vitamina D en el transporte del péptido A β a través de la BHE, es importante considerar la suplementación con vitamina D como una terapia coadyuvante al tratamiento convencional para el DCL y EA.

REFERENCIAS

1. Tangalos EG, Petersen RC. Mild cognitive impairment in geriatrics. *Clin Geriatr Med* 2018;34:563-89.
2. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-8.
3. Andrade-Guerrero J, Santiago-Balmaseda A, Jeronimo-Aguilar P, Vargas-Rodríguez I, Cadena-Suárez AR, Sánchez-Garibay C *et al.* Alzheimer's disease: an updated overview of its genetics. *Int J Mol Sci* 2023;24:3754.
4. Flores-Cordero JA, Pérez-Pérez A, Jiménez-Cortegana C, Alba G, Flores-Barragán A, Sánchez-Margalet V. Obesity as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: the role of leptin. *Int J Mol Sci* 2022;23:5202.
5. Clarke R, Birks J, Nexo E, Ueland PM, Schneede J, Scott J *et al.* Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1384-91.
6. Reed B, Villeneuve S, Mack W, de Carli C, Chui HC, Jagust W. Associations between serum cholesterol levels and cerebral amyloidosis. *JAMA Neurol* 2014;71:195-200.
7. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992;256:184-5.
8. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med* 2016;8:595-608.

9. De Felice FG, Vieira MN, Bomfim TR, Decker H, Velasco PT, Lambert MP *et al.* Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: insulin signaling prevents the pathogenic binding of A β oligomers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:1971-6.
10. Hayden EY, Teplow DB. Amyloid β -protein oligomers and Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2013;5:60.
11. Brito-Moreira J, Paula-Lima AC, Bomfim TR, Oliveira FB, Sepúlveda FJ, de Mello FG *et al.* A β oligomers induce glutamate release from hippocampal neurons. *Curr Alzheimer Res* 2011;8:552-62.
12. SanMartín CD, Veloso P, Adasme T, Lobos P, Bruna B, Galaz J *et al.* RyR2-mediated Ca²⁺ release and mitochondrial ROS generation partake in the synaptic dysfunction caused by amyloid β peptide oligomers. *Front Mol Neurosci* 2017;10:115.
13. Lee A, Kondapalli C, Virga DM, Lewis TL Jr, Koo SY, Ashok A *et al.* A β ₄₂ oligomers trigger synaptic loss through CAMKK2-AMPK-dependent effectors coordinating mitochondrial fission and mitophagy. *Nat Commun* 2022;13:4444.
14. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
15. Umar M, Sastry KS, Chouchane AI. Role of vitamin D beyond the skeletal function: a review of the molecular and clinical studies. *Int J Mol Sci* 2018;19:1618.
16. Groves NJ, McGrath JJ, Burne TH. Vitamin D as a neurosteroid affecting the developing and adult brain. *Annu Rev Nutr* 2014;34:117-41.
17. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh JC *et al.* Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int* 2013;92:77-98.
18. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency and calcium intake. *JAMA* 2005;294:2336-41.
19. Chen J, Olivares-Navarrete R, Wang Y, Herman TR, Boyan BD, Schwartz Z. Protein-disulfide isomerase-associated 3 (Pdia3) mediates the membrane response to 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in osteoblasts. *J Biol Chem* 2010;285:37041-50.
20. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29:21-30.
21. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys* 2012;523:123-33.
22. Keisala T, Minasyan A, Lou YR, Zou J, Kalueff AV, Pyykkö I *et al.* Premature aging in vitamin D receptor mutant mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009;115:91-7.
23. Annweiler C, Dursun E, Féron F, Gezen-Ak D, Kalueff AV, Littlejohns T *et al.* Vitamin D and cognition in older adults: updated international recommendations. *J Intern Med* 2015;277:45-57.
24. J. Wesley Pike, Mark B. Meyer, Seong Min Lee. The vitamin D receptor: biochemical, molecular, biological, and genomic era investigations. *Vitamin D- Academic Press* 2011:97-135
25. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, Maugeri NJ, Lincoln MR, Burrell A *et al.* A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations

- with disease and evolution. *Genome Res* 2010;20:1352-60.
26. Hossein-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One* 2013;8:e58725.
 27. Hanel A, Veldhuizen C, Carlberg C. Gene-regulatory potential of 25-hydroxyvitamin D3 and D2. *Front Nutr* 2022;9:910601.
 28. Mac Laughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* 1985;76:1536-8.
 29. Subsecretaría de Salud Pública, División de Planificación Sanitaria, Departamento de Epidemiología. Informe Encuesta Nacional de Salud. 2016-2017. Vitamina D.
 30. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud. Modifica Decreto Supremo No 97, de 1996, del Ministerio de Salud, Reglamento Sanitario de los Alimentos. Núm 48. 11 de mayo de 2022.
 31. Stumpf WE, O'Brien LP. 1,25 (OH)₂ vitamin D3 sites of action in the brain. An autoradiographic study. *Histochemistry* 1987;87:393-406.
 32. Shirvani A, Kalajian TA, Song A, Holick MF. Disassociation of vitamin D's calcemic activity and non-calcemic genomic activity and individual responsiveness: a randomized controlled double-blind clinical trial. *Sci Rep* 2019;9:17685.
 33. Latimer CS, Brewer LD, Searcy JL, Chen KC, Popović J, Kraner SD *et al.* Vitamin D prevents cognitive decline and enhances hippocampal synaptic function in aging rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:E4359-66.
 34. Cui X, Eyles DW. Vitamin D and the central nervous system: causative and preventative mechanisms in brain disorders. *Nutrients* 2022;14:4353.
 35. Brown J, Bianco JJ, McGrath JJ, Eyles DW. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 2003;343:139-43.
 36. Neveu I, Naveilhan P, Jehan F, Baudet C, Wion D, De Luca HF *et al.* 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells. *Brain Res Mol Brain Res* 1994;24:70-6.
 37. Wion D, MacGrogan D, Neveu I, Jehan F, Houlgatte R, Brachet P. 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a potent inducer of nerve growth factor synthesis. *J Neurosci Res* 1991;28:110-4.
 38. Orme RP, Bhangal MS, Fricker RA. Calcitriol imparts neuroprotection in vitro to midbrain dopaminergic neurons by upregulating GDNF expression. *PLoS One* 2013;8:e62040.
 39. Kaneko I, Sabir MS, Dussik CM, Whitfield GK, Karrys A, Hsieh JC *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D regulates expression of the tryptophan hydroxylase 2 and leptin genes: implication for behavioral influences of vitamin D. *FASEB J* 2015; 29:4023-35.
 40. Hoang MT, Defina LF, Willis BL, Leonard DS, Weiner MF, Brown ES. Association between low serum 25-hydroxyvitamin D and depression in a large sample of healthy adults: the Cooper Center longitudinal study. *Mayo Clin Proc.* 2011;86:1050-5.
 41. Milaneschi Y, Shardell M, Corsi AM, Vaz-zana R, Bandinelli S, Guralnik JM *et al.*

- Serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in older women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3225-33.
42. Hajiluian G, Abbasalizad Farhangi M, Nameni G, Shahabi P, Megari-Abbasi M. Oxidative stress-induced cognitive impairment in obesity can be reversed by vitamin D administration in rats. *Nutr Neurosci* 2018;21:744-52.
 43. Zhong W, Gu B, Gu Y, Groome LJ, Sun J, Wang Y. Activation of vitamin D receptor promotes VEGF and CuZn-SOD expression in endothelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;140:56-62.
 44. Tonelli C, Chio IIC, Tuveson DA. Transcriptional regulation by Nrf2. *Antioxid Redox Signal* 2018;29:1727-45.
 45. Chen L, Yang R, Qiao W, Zhang W, Chen J, Mao L *et al.* 1,25-dihydroxyvitamin D exerts an antiaging role by activation of Nrf2-antioxidant signaling and inactivation of p16/p53-senescence signaling. *Aging Cell* 2019;18:e12951.
 46. Yang R, Zhang J, Li J, Qin R, Chen J, Wang R *et al.* Inhibition of Nrf2 degradation alleviates age-related osteoporosis induced by 1,25-Dihydroxyvitamin D deficiency. *Free Radic Biol Med* 2022;178:246-61.
 47. Parker GB, Brotchie H, Graham RK. Vitamin D and depression. *J Affect Disord* 2017;208:56-61.
 48. Bivona G, Gambino CM, Lacolino G, Ciaccio M. Vitamin D and the nervous system. *Neurol Res* 2019;41:827-35.
 49. Berridge MJ. Vitamin D deficiency: infertility and neurodevelopmental diseases (attention deficit hyperactivity disorder, autism, and schizophrenia). *Am J Physiol Cell Physiol* 2018;314:C135-C151.
 50. Chai B, Gao F, Wu R, Dong T, Gu C, Lin Q *et al.* Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: an updated meta-analysis. *BMC Neurol* 2019;19:284.
 51. Balion C, Griffith LE, Striffler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G *et al.* Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2012;79:1397-405.
 52. Annweiler C, Llewellyn DJ, Beauchet O. Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2013;33:659-74.
 53. Karakis I, Pase MP, Beiser A, Booth SL, Jacques PF, Rogers G *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;51:451-61.
 54. Soares JZ, Valeur J, Šaltytė Benth J, Knap-skog AB, Selbæk G, Arefi G *et al.* Vitamin D in Alzheimer's disease: low levels in cerebrospinal fluid despite normal amounts in serum. *J Alzheimers Dis* 2022;86:1301-14.
 55. Hooshmand B, Lökk J, Solomon A, Mangialasche F, Miralbell J, Spulber G *et al.* Vitamin D in relation to cognitive impairment, cerebrospinal fluid biomarkers, and brain volumes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69:1132-8.
 56. Annweiler C, Rolland Y, Schott AM, Blain H, Vellas B, Beauchet O. Serum vitamin D deficiency as a predictor of incident non-Alzheimer dementias: a 7-year longitudinal study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;32:273-8.
 57. SanMartin C, Henriquez M, Chacon C, Ponce D, Salech F, Rogers N *et al.* Vitamin D increases Abeta140 plasma levels and protects lymphocytes from oxidative death

- in mild cognitive impairment patients. *Curr Alzheimer Res* 2018;15:561-9.
58. Jia J, Hu J, Huo X, Miao R, Zhang Y, Ma F. Effects of vitamin D supplementation on cognitive function and blood A β -related biomarkers in older adults with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:1347-52.
 59. Morello M, Landel V, Lacassagne E, Baranger K, Annweiler C, Féron F *et al.* Vitamin D improves neurogenesis and cognition in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2018;55:6463-79.
 60. Durk MR, Han K, Chow EC, Ahrens R, Henderson JT, Fraser PE *et al.* 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ reduces cerebral amyloid- β accumulation and improves cognition in mouse models of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2014;34:7091-101.
 61. Durk MR, Chan GN, Campos CR, Peart JC, Chow EC, Lee E *et al.* 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃-liganded vitamin D receptor increases expression and transport activity of P-glycoprotein in isolated rat brain capillaries and human and rat brain microvessel endothelial cells. *J Neurochem* 2012;123:944-53.
 62. Erickson MA, Banks WA. Blood-brain barrier dysfunction as a cause and consequence of Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;33:1500-13.
 63. Kanekiyo T, Bu G. The low-density lipoprotein receptor-related protein 1 and amyloid- β clearance in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2014;6:93.
 64. Lillis AP, Van Duyn LB, Murphy-Ullrich JE, Strickland DK. LDL receptor-related protein 1: unique tissue-specific functions revealed by selective gene knockout studies. *Physiol Rev* 2008;88:887-918.
 65. Deane R, Wu Z, Sagare A, Davis J, Du Yan S, Hamm K *et al.* LRP/amyloid beta-peptide interaction mediates differential brain efflux of Abeta isoforms. *Neuron* 2004;43:333-44.
 66. Fujiiyoshi M, Tachikawa M, Ohtsuki S, Ito S, Uchida Y, Akanuma S *et al.* Amyloid- β peptide(1-40) elimination from cerebrospinal fluid involves low-density lipoprotein receptor-related protein 1 at the blood-cerebrospinal fluid barrier. *J Neurochem* 2011;118:407-15.
 67. Kang DE, Pietrzik CU, Baum L, Chevallier N, Merriam DE, Kounnas MZ *et al.* Modulation of amyloid beta-protein clearance and Alzheimer's disease susceptibility by the LDL receptor-related protein pathway. *J Clin Invest* 2000;106:1159-66.
 68. Silverberg GD, Messier AA, Miller MC, Machan JT, Majmudar SS, Stopa EG *et al.* Amyloid efflux transporter expression at the blood-brain barrier declines in normal aging. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010;69:1034-43.
 69. Bell RD, Deane R, Chow N, Long X, Sagare A, Singh I *et al.* SRF and myocardin regulate LRP-mediated amyloid-beta clearance in brain vascular cells. *Nat Cell Biol* 2009;11:143-53.
 70. Sagare AP, Bell RD, Srivastava A, Sengillo JD, Singh I, Nishida Y *et al.* A lipoprotein receptor cluster IV mutant preferentially binds amyloid- β and regulates its clearance from the mouse brain. *J Biol Chem* 2013;288:15154-66.
 71. Kuhnke D, Jedlitschky G, Grube M, Krohn M, Jucker M, Mosyagin I *et al.* MDR1-P-Glycoprotein (ABCB1) Mediates Transport of Alzheimer's amyloid-beta peptides--implications for the mechanisms

- of Abeta clearance at the blood-brain barrier. *Brain Pathol* 2007;17:347-53.
72. Bartels AL, Kortekaas R, Bart J, Willemsen AT, de Klerk OL, de Vries JJ *et al.* Blood-brain barrier P-glycoprotein function decreases in specific brain regions with aging: a possible role in progressive neurodegeneration. *Neurobiol Aging* 2009;30:1818-24.
 73. Vogelgesang S, Cascorbi I, Schroeder E, Pahnke J, Kroemer HK, Siegmund W *et al.* Deposition of Alzheimer's beta-amyloid is inversely correlated with P-glycoprotein expression in the brains of elderly non-demented humans. *Pharmacogenetics* 2002;12:535-41.
 74. Deo AK, Borson S, Link JM, Domino K, Eary JF, Ke B *et al.* Activity of P-Glycoprotein, a β -Amyloid transporter at the blood-brain barrier, is compromised in patients with mild Alzheimer disease. *J Nucl Med* 2014;55:1106-11.
 75. Van Assema DM, Lubberink M, Rizzu P, van Swieten JC, Schuit RC, Eriksson J *et al.* Blood-brain barrier P-glycoprotein function in healthy subjects and Alzheimer's disease patients: effect of polymorphisms in the ABCB1 gene. *EJNMMI Res* 2012;2:57.
 76. Ito S, Ohtsuki S, Nezu Y, Koitabashi Y, Murata S, Terasaki T. $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D3 enhances cerebral clearance of human amyloid- β peptide(1-40) from mouse brain across the blood-brain barrier. *Fluids Barriers CNS* 2011;8:20.
 77. 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 A β 1-40 brain-to-blood efflux and peripheral uptake transport. *Neuroscience* 2016;322:28-38.
 78. Łaczmański Ł, Jakubik M, Bednarek-Tupikowska G, Rymaszewska J, Słoka N, Lwow F. Vitamin D receptor gene polymorphisms in Alzheimer's disease patients. *Exp Gerontol* 2015;69:142-7.
 79. Koduah P, Paul F, Dörr JM. Vitamin D in the prevention, prediction and treatment of neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. *EPMA J* 2017;8:313-25.

CORRESPONDENCIA

Dra. Carol D. SanMartín
 Servicio de Neurología y Neurocirugía
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Dr. Carlos Lorca Tobar 999
 Independencia, Santiago
 E-mail: carol.sanmartin@inta.uchile.cl
 Fono: 562 2978 9405

