

Vitamina D e malattie psichiatriche

Alessandro Cuomo, Andrea Fagiolini

Divisione di Psichiatria, Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Siena

Abstract

La vitamina D è nota non solo per il suo ruolo essenziale nell'omeostasi del calcio e nella salute del sistema scheletrico ma anche per il mantenimento di una mente sana. Molte delle recenti ricerche hanno infatti dimostrato una correlazione tra la malattia psichiatrica e il deficit di vitamina D.

In aggiunta alle altre sue funzioni, la vitamina D agisce infatti come un potente ormone neurosteroido, fondamentale per lo sviluppo e la normale funzione cerebrale, ed è nota per proprietà antiinfiammatorie capaci di influenzare vari aspetti della salute umana.

Il recettore della vitamina D, che ne media molte delle azioni biologiche, è stato riscontrato in tutto l'organismo, incluso il sistema nervoso centrale.

Il deficit di vitamina D è comune nei pazienti con gravi malattie mentali come la depressione, la schizofrenia e i disturbi neurocognitivi.

Diversi fattori di rischio, come quello genetico, ambientale, la stagione di nascita, la latitudine e la migrazione, sono stati associati alla carenza di vitamina D e possono spiegare almeno una parte delle associazioni tra ipovitaminosi D e malattia mentale. Il rapporto di causalità è probabilmente bi-direzionale: la malattia mentale aumenta il rischio di ipovitaminosi D e l'ipovitaminosi D aumenta il rischio di malattia mentale. Il meccanismo biologico che sottende la relazione tra ipovitaminosi D e malattia mentale è molto probabilmente correlato all'azione della vitamina D sulla regolazione dei processi infiammatori e immunologici, che a loro volta possono agire da mediatori o modulatori dello sviluppo di sintomi clinici e/o della risposta ai trattamenti.

La nostra revisione ha trovato prove sostanziali di una relazione significativa tra le malattie mentali e la carenza di vitamina D, ma ha anche evidenziato la necessità di ulteriori studi per esplorare meglio la direzione della causalità nell'associazione tra la carenza di vitamina D, e le specifiche variabili coinvolte, al fine di determinare le migliori strategie di prevenzione e trattamento per ipovitaminosi D in pazienti con malattie mentali come depressione, psicosi e disturbi neurocognitivi.

Corrispondenza

ANDREA FAGIOLINI

andrefagiolini@icloud.com

VITAMIN D - UpDates

2019;2(1):3-10

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2019-01>

© Copyright by Pacini Editore srl



OPEN ACCESS

BACKGROUND E RUOLO DELLA VITAMINA D NEL CERVELLO

Dalla sua scoperta nel 1921, la vitamina D è ben nota per il suo ruolo nell'omeostasi del calcio e nella salute delle ossa, mentre livelli inadeguati di vitamina D sono stati associati a disturbi ossei quali rachitismo, osteomalacia e osteoporosi¹. Tuttavia, questi disturbi possono essere considerati la punta dell'iceberg di carenza di vitamina D. Le recenti scoperte che la maggior parte dei tessuti e delle cellule del corpo, incluso il cervello, hanno recettori della vitamina D hanno fornito nuove informazioni sulla funzione di questa vitamina².

La vitamina D svolge una funzione importante nella fisiopatologia delle malattie psichiatriche, come dimostrato da diversi studi sulla presenza di questa vitamina, dei suoi recettori (Recettori della vitamina D = VDR) e degli enzimi associati (CYP 24A1, CYP 27B1) in molteplici aree cerebrali. L'espressione dei recettori specifici della vitamina D (VDR) in corteccia prefrontale, giro cingolato, talamo, ipotalamo, cervelletto, amigdala, ippocampo e substantia nigra suggerisce un possibile ruolo chiave di questa vitamina nella fisiopatologia di disturbi psichici come depressione e psicosi³⁻⁶.

Vi sono evidenze che la vitamina D ha ruoli importanti nel neurosviluppo, nella neuroprotezione, nella neuroplasticità e nella neuromodulazione non solo esercitando direttamente la sua funzione biologica, ma anche influenzando l'espressione dei geni a livello cellulare⁶⁻⁸.

Sono emerse, inoltre, nuove conferme in merito all'azione neuroprotettiva che la vitamina D esercita nei processi infiammatori cerebrali^{9,10}, come la sovraregolazione di citochine proinfiammatorie, legati alla depressione e ai disturbi psichici¹¹.

La scoperta dei recettori della vitamina D nei sistemi extrascheletrici ha creato un maggiore interesse nelle sue azioni non scheletriche. Ricerche successive hanno mostrato associazioni tra carenza di vitamina D e tumori, condizioni croniche come diabete, patologie metaboliche, autoimmuni, infettive, cardiovascolari^{2,12-20}.

Studi clinici osservazionali e conseguenti revisioni sistematiche hanno dimostrato che sembrano biologicamente plausibili relazioni tra carenza di vitamina D e disturbi mentali, in particolare quelli riguardanti affettività, sensopercezione ed elaborazione di attenzione, concentrazione e

memoria, nonché aspetti neuroendocrini. Non è chiaro se questo sia il risultato di una grave malattia mentale e di un conseguente isolamento sociale o se la vitamina D abbia un ruolo regolatore nei geni a monte coinvolti nelle reti neurali che influenzano l'affettività, la cognizione e la sensopercezione²¹⁻²⁴.

È stato dimostrato che i pazienti con malattia psichiatrica hanno molte più probabilità di essere carenti rispetto alla popolazione generale; in particolare, i pazienti con schizofrenia hanno maggiori probabilità di essere carenti di individui con altri disturbi psichiatrici^{21,22,25-30}.

DEPRESSIONE

Alcuni studi hanno dimostrato una forte relazione tra vitamina D e depressione.

Il *Third National Health and Nutrition Examination Survey*³¹, che ha arruolato un campione di 7.970 residenti statunitensi di età compresa tra 15 e 39 anni, ha confermato che le persone con vitamina D ≤ 50 nmol/L hanno un rischio significativamente più elevato di mostrare depressione rispetto a individui i cui livelli sierici di vitamina D sono maggiori o uguali a 75 nmol/L.

Ad esempio, uno studio su 1.282 adulti di età compresa tra 65 e 95 anni nei Paesi Bassi³² ha rilevato che i soggetti depressi mostravano livelli di 25 idrossivitamina D inferiori del 14% rispetto ai controlli. Inoltre, è stata trovata una relazione tra gravità della depressione e bassi livelli sierici di 25 idrossivitamina D, che sono rimasti significativi anche dopo aggiustamento di variabili come età, sesso, stato di fumatore, indice di massa corporea e numero di malattie croniche in comorbidità.

Ridotti livelli di 25 idrossivitamina D ed elevati livelli di ormone paratiroideo (PTH) sono stati associati a sintomi depressivi in vari contesti clinici. Di interesse, una inversa relazione tra i livelli sierici di 25 idrossivitamina D e la depressione è stata dimostrata anche dopo aver corretto per diversi fattori confondenti come lo stile di vita e di salute in pazienti europei³³.

La relazione tra depressione e carenza di vitamina D è stata anche studiata nella popolazione più anziana e/o in soggetti con comorbidità mediche^{34,35}.

Molteplici lavori hanno mostrato una relazione significativa tra carenza di vitamina D e depressione nell'età avanzata e a latitudini settentrionali³⁶.

In un'ulteriore valutazione di una coorte più anziana basata sulla popolazione che vive alle latitudini settentrionali³⁷, è stata osservata una relazione inversa moderata tra il livello sierico di vitamina D e i sintomi depressivi tra i due sessi. Inoltre, gli uomini anziani con bassi livelli di vitamina D (< 30 nmol/L) avevano il doppio di probabilità di essere depressi al momento della valutazione rispetto agli uomini di età simile i cui livelli ematici di vitamina D erano adeguati (≥ 50 nmol/L), anche dopo aver controllato per fattori come l'ipertensione e il diabete che possono contribuire alla depressione.

È interessante notare che non è stata trovata alcuna relazione significativa tra i livelli di vitamina D e l'attuale depressione tra le donne. Infine, alti livelli sierici di vitamina D si sono rivelati protettivi contro lo sviluppo della depressione post-ictus (DPI)³⁸. È stata inoltre documentata una relazione tra basso livello sierico di vitamina D e lo sviluppo/presenza di ictus, così come è stata trovata un'associazione tra i bassi livelli di vitamina D e lo sviluppo di DPI a 1 mese post-ictus³⁸.

Un recente ampio studio di coorte ha mostrato un'associazione tra bassi livelli di vitamina D e presenza e gravità di depressione, il che suggerisce la possibilità che l'ipovitaminosi D indichi una sottostante suscettibilità biologica alla depressione³⁹. Risultati simili sono stati trovati in un gruppo di soggetti con iperparatiroidismo secondario ($n = 21$), in cui i bassi livelli sierici di vitamina D erano significativamente correlati ai punteggi più alti sul *Beck Depression Inventory* (BDI) rispetto a un gruppo di controllo⁴⁰.

Milaneschi et al. (2010)⁴¹ hanno esaminato l'associazione tra i livelli di vitamina D al basale e la successiva depressione nel loro studio prospettico a 6 anni con 954 adulti di età pari o superiore a 65 anni. Hanno riferito che individui con bassi livelli di 25 idrossivitamina D al basale (cioè < 50 nmol/L o < 20 ng/mL) avevano punteggi di depressione significativamente più alti nei due periodi di follow-up (3 e 6 anni) rispetto a quelli con livelli elevati al basale e con l'associazione che è più distintiva per le donne che per gli uomini.

Milaneschi et al. (2013)⁴² hanno studiato l'associazione tra i livelli di 25 idrossivitamina D e i disturbi depressivi in una grande coorte di età compresa tra 18 e

65 anni dallo Studio olandese di depressione e ansia. Rispetto ai controlli sani, i livelli inferiori di 25 idrossivitamina D sono stati quantificati nei partecipanti con attuale depressione clinica, in particolare in quelli con i sintomi più gravi.

Una correlazione negativa tra livelli sierici di vitamina D e sintomi depressivi clinicamente significativi rilevati in cinque valutazioni settimanali è stata riscontrata in un gruppo di donne giovani adulte⁴³. Questi risultati hanno indicato che le giovani donne nere erano più inclini a mostrare insufficienza di vitamina D e più probabilità di essere depresse rispetto ad altre donne, questo in linea con i risultati di ricerche precedenti⁴⁴⁻⁴⁶.

Robinson et al.⁴⁷ hanno riportato che bassi livelli sierici di vitamina D durante la gravidanza sono risultati essere un fattore di rischio per lo sviluppo dei sintomi della depressione post partum.

Risultati simili sono stati trovati da Murphy et al.⁴⁸ che hanno valutato la relazione tra i livelli di vitamina D e i sintomi depressivi in un campione di 97 donne, che sono state valutate su base mensile, per i primi sette mesi del periodo post partum. In questo studio, le donne con bassi livelli di vitamina D hanno mostrato costantemente tassi di depressione più elevati rispetto alle donne con livelli di vitamina D più elevati.

Due ulteriori studi hanno indicato una correlazione negativa e significativa tra i livelli sierici di vitamina D nel primo trimestre di gestazione e la presenza di sintomi depressivi nel secondo trimestre⁴⁹⁻⁵⁰.

Inoltre, è stata studiata la relazione tra i livelli di vitamina D nel secondo trimestre di gravidanza e la depressione post partum durante i primi sei mesi dopo la gravidanza⁵¹. Questo studio ha mostrato che i bassi livelli materni di 25 idrossivitamina D nel secondo trimestre di gravidanza erano correlati con sintomi depressivi di grado più elevato a una settimana, sei settimane e sei mesi del periodo post partum. Una revisione sistematica con meta-analisi condotta da Anglin et al. (2013)⁵² ha valutato la relazione tra depressione e ipovitaminosi D riportando un'associazione tra bassi livelli di vitamina D e depressione.

Sebbene la maggior parte degli studi confermi l'ipotesi che la bassa concentrazione di vitamina D sia associata alla depressione, ci sono state ricerche che non sono riuscite a dimostrare tale relazione. Ad esempio, un ampio studio epi-

demiologico condotto in Cina⁵³ non ha identificato una relazione tra vitamina D e depressione in 3.262 uomini e donne di età compresa tra 50 e 70 anni.

In un altro report, Zhao et al. (2010)⁵⁴ hanno condotto un ampio studio trasversale tra adulti di tutte le età. Non sono riusciti a dimostrare un'associazione significativa tra deficit di vitamina D e depressione dopo l'aggiustamento per i potenziali fattori confondenti (ad esempio il grado di esposizione al sole, il livello di attività fisica, dieta, età e indice di massa corporea).

Inoltre, Black et al. (2014)⁵⁵ hanno intrapreso uno studio trasversale di giovani adulti reclutati dal *Western Australian Pregnancy Cohort Study*, indagando la relazione tra le concentrazioni sieriche di 25 idrossivitamina D e i sintomi di depressione, ansia e stress. Dopo aggiustamento per fattori confondenti (cioè età, razza, BMI e attività fisica), un aumento sierico di 25 idrossivitamina D di 10 nmol/L è stato associato a una diminuzione di appena l'8% nei punteggi della scala della depressione nei maschi (non nelle femmine) ma non c'erano associazioni significative con sintomi di stress e ansia.

Almeida et al. (2015)⁵⁶ hanno eseguito uno studio osservazionale per esaminare le associazioni retrospettive, trasversali e prospettiche tra la concentrazione di vitamina D e l'umore depresso in un campione derivato dalla comunità di 3.105 uomini anziani. Gli Autori hanno interpretato i loro risultati come non sostenenti un ruolo per la vitamina D come causa della depressione.

DISTURBI COGNITIVI

Bassi livelli di vitamina D sono stati anche associati a deficit cognitivi generali più gravi⁵⁷ e demenza⁵⁸⁻⁶⁰.

Le basse concentrazioni di vitamina D sono state associate a menomazioni delle funzioni cognitive quali memoria e orientamento⁶¹, disabilità della funzione esecutiva⁶² e malattia di Alzheimer⁶³. Un ampio studio condotto dal 1998 al 2006 in Italia ha concluso che le persone con grave deficit di vitamina D (< 25 nmol/L) hanno un rischio più elevato di riduzione sostanziale del *Mini-Mental State Examination* rispetto a quelle con livelli sufficienti (≥ 75 nmol/L)⁶⁴. I bassi livelli di vitamina D nelle donne anziane sono stati associati al rischio di malattia di Alzheimer ma non ad altre demenze⁶⁵. I

polimorfismi dei recettori della vitamina D sono stati associati a depressione e scarsa performance cognitiva⁶⁶.

DISTURBI PSICOTICI

La carenza di vitamina D è stata collegata a una vasta gamma di importanti malattie psichiatriche ed è un'area di interesse emergente per i ricercatori. In pazienti con psicosi e schizofrenia, sia in regime di ricovero che in regime ambulatoriale, si riscontrano spesso bassi livelli di vitamina D e la gravità dei sintomi risulta inversamente correlata ai livelli sierici di vitamina D.

Mentre il meccanismo non è chiaro, recenti ricerche suggeriscono che l'azione della vitamina D sulla regolazione dei processi infiammatori e immunologici probabilmente influisce sulla manifestazione dei sintomi clinici e della risposta al trattamento nei pazienti schizofrenici⁶⁷.

I risultati di revisioni narrative, sistematiche o meta-analisi convergono nel riportare un'associazione tra carenza di vitamina D e schizofrenia⁶⁸⁻⁷⁴.

Anche i risultati provenienti in gran parte da studi caso-controllo sui livelli sierici di vitamina D in soggetti schizofrenici, in confronto con controlli sani, hanno rilevato una significativa associazione inversa tra livelli di vitamina D e schizofrenia⁷⁵.

Il legame tra carenza di vitamina D e sviluppo della schizofrenia è stato studiato tra i pazienti di tutte le età in tutto il mondo. Recentemente, la carenza di vitamina D è stata dimostrata in due meta-analisi²²⁻²⁷ in pazienti con disturbi psicotici rispetto ai controlli. Una di queste meta-analisi²² ha esaminato 19 studi pubblicati tra il 1988 e il 2013 e ha trovato una forte associazione tra la carenza di vitamina D e la schizofrenia. Dei 2.804 partecipanti a questi studi, oltre il 65% dei partecipanti con schizofrenia era carente di vitamina D. I partecipanti carenti di vitamina D avevano dunque 2,16 volte in più la probabilità di avere la schizofrenia rispetto ai partecipanti con livelli di vitamina D sufficienti.

Bassi livelli di vitamina D sono stati inoltre riportati in psicosi consolidata⁷⁶ e in psicosi al primo episodio⁷⁷.

Il rischio di schizofrenia e i livelli di vitamina D variano a seconda della stagione di nascita, stato migratorio, latitudine di residenza e pigmentazione della pelle⁷⁸⁻⁸⁰. I raggi UV necessari per rendere disponibile la vitamina D sono ridotti nei mesi invernali,

gli stessi associati con un aumento della nascita di individui che successivamente sviluppano la schizofrenia. Una revisione che includeva un totale di 437.710 individui con schizofrenia ha rilevato che la maggior parte delle persone è nata a gennaio e febbraio. Questi neonati sono stati quindi esposti a livelli inferiori di raggi UV nei loro periodi prenatale e perinatale. Un aumento del tasso di schizofrenia si osserva anche a latitudini più elevate, specialmente tra gli immigrati. Questo potrebbe essere nuovamente correlato alla disponibilità dei raggi UV e al successivo stato vitaminico D. Alle alte latitudini, un individuo dalla pelle scura avrà anche una riduzione più pronunciata di vitamina D rispetto a un individuo dalla pelle più chiara. L'individuo dalla pelle più chiara avrà meno melanina che consente alla pelle di assorbire i raggi UV in modo più efficace. Si stima che gli individui con pelle più scura a latitudini più elevate abbiano maggiori probabilità di sviluppare la schizofrenia rispetto alla popolazione generale ⁶⁷.

Diversi studi epidemiologici hanno collegato bassi livelli di vitamina D alla schizofrenia e ad altri disturbi psicotici. Ricercatori norvegesi che hanno utilizzato una panoramica clinica strutturata per identificare la psicosi hanno trovato costantemente bassi livelli di 25 idrossivitaminina D tra immigrati e norvegesi nativi con sintomi psicotici ⁸¹. Ricercatori svedesi hanno esaminato le cartelle cliniche presso un reparto ambulatoriale psichiatrico per identificare possibili fattori predittivi di carenza di vitamina D. Oltre l'85% dei 117 pazienti psichiatrici aveva livelli di vitamina D subottimali. Quelli con schizofrenia e autismo avevano i livelli più bassi. Erano forti predittori di bassa vitamina D il provenire dal Medio Oriente, Mediterraneo, Sud-Est asiatico o l'essere di origine etnica africana. I pazienti che ricevevano supplementi di vitamina D per correggere le loro carenze ottennero un notevole miglioramento dei sintomi di psicosi e depressione ⁸².

Le concentrazioni di vitamina D sono state misurate in 50 pazienti con schizofrenia in Israele tra i 19 e i 65 anni. Concentrazioni medie più basse di vitamina D sono state rilevate tra i pazienti con schizofrenia (15 ng/mL) rispetto ai controlli (20 ng/mL) dopo l'aggiustamento per l'impatto dell'esposizione solare e degli integratori ⁸³. Allo stesso modo, il 92% di 102 ricoverati psichiatrici adulti in Nuova Zelanda

presentava livelli di vitamina D subottimali ed era più del doppio rispetto agli europei aventi livelli di deficienza grave inferiori a 10 ng/mL ⁸⁴.

Un'azione neurosteroidica inadeguata della vitamina D sul cervello, in particolare durante lo sviluppo, è correlata ai cambiamenti come i disturbi infiammatori e immunologici, che sono presenti anche nella schizofrenia ^{85 86}.

Più recentemente negli studi sull'uomo, la carenza di vitamina D è stata collegata alla disfunzione dell'ippocampo, una regione ritenuta coinvolta nella patogenesi dei disturbi psicotici, e una correlazione positiva è stata rilevata tra la vitamina D e il volume di materia grigia regionale ⁸⁷. La privazione della vitamina D nella vita prenatale o precoce potrebbe aumentare il rischio di sviluppare in seguito la schizofrenia ⁵.

Uno studio finlandese di coorte di neonatologia ha rilevato che l'uso di supplementi di vitamina D durante il primo anno di vita ha ridotto l'incidenza della schizofrenia ⁸⁸. Uno studio su 8.411 donne svedesi ha riscontrato bassi livelli di vitamina D associati a sintomi psicotici ⁸⁹.

In un altro studio pilota, i ricercatori hanno misurato i livelli sierici di 25 idrossivitaminina D nel terzo trimestre e hanno trovato che bassi livelli di vitamina D materna possono essere associati a un aumentato rischio di schizofrenia ⁹⁰. Questi studi suggeriscono che bassi livelli di vitamina D prenatale possono avere un impatto negativo sullo sviluppo del cervello, aumentando il rischio di schizofrenia a esordio nell'adulto.

McGrath et al. (2010) ⁹¹ hanno studiato la relazione tra lo stato neonatale della vitamina D e il successivo rischio di schizofrenia. Hanno identificato 424 casi con schizofrenia dal registro centrale psichiatrico danese e analizzato campioni ematici neonatali. Non sorprende che abbiano trovato una significativa variazione stagionale nello stato di vitamina D e livelli significativamente più bassi di vitamina D nella progenie delle madri immigrate in Danimarca. Hanno anche scoperto che quelli con concentrazioni neonatali più basse di vitamina D avevano un aumentato rischio di schizofrenia. I ricercatori hanno stimato che se tutti questi neonati avessero avuto livelli ottimali di vitamina D, oltre il 40% dei casi di schizofrenia avrebbe potuto essere evitato.

Inoltre, è stato suggerito un collegamento tra la carenza di vitamina D e la presenza di sintomi psicotici: gli adolescenti ⁹² o i bambini ⁹³ con livelli di vitamina D insufficienti hanno sofferto più spesso di sintomi psicotici rispetto a quelli con livelli normali di vitamina D.

In uno studio prospettico di 3.182 bambini in Inghilterra, i ricercatori hanno misurato i livelli di vitamina D all'età media di 9,8 anni e hanno valutato esperienze psicotiche all'età media di 12,8 anni. Le concentrazioni di vitamina D durante l'infanzia sono state associate a esperienze psicotiche durante la prima adolescenza. Se le esperienze psicotiche fossero correlate allo sviluppo della schizofrenia, ciò supporterebbe una possibile associazione protettiva delle maggiori concentrazioni di vitamina D con la schizofrenia ⁹³.

Sono state condotte inoltre analisi trasversali su adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni che hanno richiesto il ricovero ospedaliero o parziale. Dei 104 pazienti valutati, il 72% aveva livelli di vitamina D insufficienti. Lo stato vitaminico D era correlato alla gravità della malattia mentale. Quelli con carenza di vitamina D avevano 3,5 volte più probabilità di avere allucinazioni, deliri o sintomi paranoidei (Gracious et al., 2012). Un secondo studio supporta questa scoperta. La vitamina D è stata analizzata in 20 pazienti con schizofrenia del primo episodio. Una maggiore severità dei sintomi negativi (appiattimento affettivo, ritiro emotivo, scarsità di rapporti, ritiro sociale, pensiero astratto e pensiero stereotipato) era fortemente correlata con lo stato vitaminico D più basso ⁹².

CONCLUSIONI

L'evidenza suggerisce un potenziale legame tra carenza di vitamina D e depressione, disturbi psicotici e disfunzione cognitiva. Non è chiaro se la carenza di vitamina D sia una causa o un effetto della patologia mentale. I soggetti con tali condizioni possono avere maggiori probabilità di sviluppare bassi livelli di vitamina D a causa di un'attività all'aperto più bassa, di una ridotta assunzione di sostanze nutritive, di un trattamento farmacologico assunto. Viceversa, il rapporto di causalità potrebbe essere in modo opposto. In effetti, l'identificazione dei recettori della vitamina D nelle aree del cervello che sono state associate allo sviluppo di depressione, psicosi e disturbi neurocognitivi rafforza la plausibilità

di un comune percorso patogenetico e di interazioni che influenzano i meccanismi cellulari che alla fine divergono in diversi fenotipi clinicamente osservati.

Inoltre, resta da stabilire se l'aggiunta di supplementi di vitamina D possa prevenire e/o curare tali condizioni patologiche in individui con carenza di vitamina D. In effetti, gli studi sul ruolo dell'integrazione con vitamina D hanno prodotto risultati contrastanti. Ciò può essere dovuto a diversi motivi, tra cui l'uso di diverse dosi di supplementi di vitamina D per diversi periodi di tempo in diversi studi, l'uso di diversi parametri per definire la carenza di vitamina D, l'uso di diversi strumenti psicometrici per misurare la salute mentale e la somministrazione di vitamina D a frequenze diverse (cioè, ogni giorno, una volta alla settimana o una volta al mese). A causa delle differenze metodologiche tra diversi studi, è difficile stabilire il ruolo esatto della vitamina D nella prevenzione o nel trattamento. La letteratura sta già fornendo dati sufficienti relativi allo screening e al trattamento del deficit di vitamina D in soggetti con malattia mentale, il che è facile, conveniente e può migliorare l'esito di queste patologie.

La relazione non specifica tra l'insufficienza di vitamina D e la malattia psichiatrica può riflettere la sottostante disfunzione immunitaria e lo stress ossidativo che, combinati con altri fattori genetici, ambientali e comorbilità, determinano le varie presentazioni fenotipiche osservate nelle popolazioni cliniche.

La depressione è stata associata a una funzione immunitaria mediata da cellule aberranti, alterazioni nei livelli plasmatici di antiossidanti, aumento delle specie reattive dell'ossigeno (radicali liberi) e stress ossidativo e nitrosativo che porta alla neurodegenerazione^{60 94 95}.

Si è anche ipotizzato che la disregolazione immunitaria, lo stress ossidativo e la successiva neurodegenerazione possano giocare un ruolo nella patogenesi del disturbo bipolare e della schizofrenia⁹⁶⁻¹⁰⁰. Le cellule a basso contenuto di vitamina D producono alti livelli di citochine infiammatorie mentre le cellule con un adeguato livello di vitamina D rilasciano livelli significativamente inferiori di queste citochine. Quindi, potrebbe esserci un meccanismo antiinfiammatorio da parte di livelli adeguati di vitamina D⁶⁷. La vitamina D regola la trascrizione di molti geni coinvolti in per-

corsi implicati nella schizofrenia, compresi i geni coinvolti nella plasticità sinaptica, nello sviluppo neuronale e nella protezione contro lo stress ossidativo⁵⁷. Studi su animali dimostrano che la carenza di vitamina D nel periodo gestazionale influenza il metabolismo della dopamina e altera il sistema dopaminico nel cervello in via di sviluppo. La dopamina è stata implicata nella patogenesi della schizofrenia. La carenza di vitamina D durante il periodo gestazionale può anche influenzare le strutture cerebrali associate alla schizofrenia²⁵.

Infine, la malattia di Alzheimer e altre forme di demenza sono state associate a disfunzione immunitaria e stress ossidativo¹⁰¹⁻¹⁰⁴. La maggior parte degli studi disponibili utilizza un disegno trasversale, che permette solo di esaminare il ruolo della vitamina D nei disturbi mentali in un determinato momento, il che non consente di fare alcuna inferenza sulla direzionalità dell'associazione. Sono pertanto necessari studi futuri con disegno longitudinale, randomizzati, controllati per consentire una maggiore comprensione del nesso di causalità. Inoltre, in letteratura emerge grande eterogeneità delle variabili utilizzate, variazione delle soglie impostate e definizioni multiple di ciascuna variabile. In particolare, vi sono dati limitati sui farmaci psicotropi, sulla vitamina D e sui risultati clinici. Gli studi futuri dovrebbero considerare l'utilizzo di variabili coerenti con le variabili della letteratura passata al fine di rafforzare le associazioni note o individuare associazioni sconosciute e poter generalizzare le conclusioni.

Dato il ruolo potenziale di questa deficienza nell'eziologia delle condizioni psichiatriche comunemente trattate, nonché il suo ruolo nelle condizioni non psichiatriche, identificare gli ostacoli a una supplementazione adeguata e affrontarli sarà importante per la salute generale dei pazienti con malattia psichiatrica.

Bibliografia

- 1 Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. *Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat.* Mayo Clin Proc 2010;85:752-7.
- 2 Holick MF. *Vitamin D deficiency.* N Engl J Med 2007;357:266-81.
- 3 Prufer K, Veenstra TD, Jirikowski GF, et al. *Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord.* J Chem Neuroanatomy 1999;16:135-45.

- 4 Eyles DW, Smith S, Kinobe R, et al. *Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain.* J Chem Neuroanat 2005;29:21-30.
- 5 Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. *Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease.* Front Neuroendocrinol 2013;34:47-64.
- 6 Kalueff AV, Tuohimaa P. *Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition.* Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2007;10:12-9.
- 7 DeLuca GC, Kimball SM, Kolasinski J, et al. *Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease.* Neuropathol Appl Neurobiol 2013;39: 458-84.
- 8 Kesby JP, Eyles DW, Burne TH, et al. *The effects of vitamin D on brain development and adult brain function.* Mol Cell Endocrinol 2011;347:121-27.
- 9 Buell JS, Dawson-Hughes B. *Vitamin D and neurocognitive dysfunction: preventing "D" ecliptic?* Mol Aspects Med 2008;29:415-22.
- 10 Zittermann A, Dembinski J, Stehle P. *Low vitamin D status is associated with low cord blood levels of the immunosuppressive cytokine interleukin-10.* Pediatr Allergy Immunol 2004;15:242-6.
- 11 Song C, Wang H. *Cytokines mediated inflammation and decreased neurogenesis in animal models of depression.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011;35:760-8.
- 12 Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, et al. *Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature.* Autoimmun Rev 2012;12:127-36.
- 13 Grant WB. *Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis.* Anticancer Res 2012;32:223-36.
- 14 Holick MF. *Resurrection of vitamin D deficiency and rickets.* J Clin Invest 2006;116:2062-72.
- 15 Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. *Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants.* Eur J Epidemiol 2013;28:205-21.
- 16 Wu SH, Ho SC, Zhong L. *Effects of vitamin D supplementation on blood pressure.* South Med J 2010;103:729-37.
- 17 Liu L, Chen M, Hankins SR, et al. *Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and mortality from heart failure and cardiovascular disease, and premature mortality from all-cause in United States adults.* Am J Car-

- diol 2012;110:834-9. doi:10.1016/j.amjcard.2012.05.013.
- 18 Lally J, Gardner-Sood P, Firdosi M, et al. *Clinical correlates of vitamin D deficiency in established psychosis*. BMC Psychiatry 2016;16:76. doi:10.1186/s12888-016-0780-2.
 - 19 Abdullah AK, Khan S, Mustafa SF, et al. *Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in long-term psychiatric inpatients*. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2012;14.
 - 20 Wacker M, Holick MF. *Sunlight and vitamin D: a global perspective for health*. Dermatoendocrinol 2013;5:51-108.
 - 21 Anglin RES, Samaan Z, Walter SD, et al. *Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis*. Br J Psychiatry 2013;202:100-7.
 - 22 Valipour G, Saneei P, Esmailzadeh A. *Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:3863-72.
 - 23 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.
 - 24 Bertone-Johnson ER. *Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence?* Nutr Rev 2009;67:481-92.
 - 25 Menkes DB, Lancaster K, Grant M, et al. *Vitamin D status of psychiatric inpatients in New Zealand's Waikato region*. BMC Psychiatry 2012;12:68.
 - 26 Veronese N, Solmi M, Rizza W, et al. *Vitamin D status in anorexia nervosa: a meta-analysis*. Int J Eat Disord 2015;48:803-13. doi:10.1002/eat.22370.
 - 27 Belvederi Murri M, Respino M, Masetti M, et al. *Vitamin D and psychosis: mini meta-analysis*. Schizophr Res 2013;150:235-9.
 - 28 Ristic S, Zivanovic S, Milovanovic DR, et al. *Vitamin D deficiency and associated factors in patients with mental disorders treated in routine practice*. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2017;63:85-95. doi:10.3177/jnsv.63.85.
 - 29 Schneider B, Weber B, Frensch A, et al. *Vitamin D in schizophrenia, major depression, and alcoholism*. J Neural Transm 2000;107:839-42.
 - 30 Berk M, Jacka F, Williams IJ, et al. *Is this D vitamin to worry about? Vitamin D insufficiency in an inpatient sample*. Aust N Z J Psychiatry 2008;42:874-8.
 - 31 Ganji V, Milone C, Cody MM, et al. *Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Int Arch Med 2010;3:29.
 - 32 Hoogendijk WJ, Lips P, Dik M, et al. *Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults*. Arch Gen Psychiatry 2008;65:508-12.
 - 33 Lee DM, Tajar A, O'Neill TW, et al. *Lower vitamin D levels are associated with depression among community-dwelling European men*. J Psychopharmacol 2011;25:1320-8.
 - 34 May HT, Bair TL, Lappe DL, et al. *Association of vitamin D levels with incident depression among a general cardiovascular population*. Am Heart J 2010;159:1037-43.
 - 35 Lapid MI, Cha SS, Takahashi PY. *Vitamin D and depression in geriatric primary care patients*. Clin Interv Aging 2013;8:509-14.
 - 36 Stewart R, Hirani V. *Relationship between vitamin D levels and depressive symptoms in older residents from a national survey population*. Psychosom Med 2010;72:608-12.
 - 37 Imai CM, Halldorsson TI, Eiriksdottir G, et al. *Depression and serum 25-hydroxyvitamin D in older adults living at northern latitudes - AGES-Reykjavik study*. J Nutr Sci 2015;4:e37.
 - 38 Han B, Lyu Y, Sun H, et al. *Low serum levels of vitamin D are associated with post-stroke depression*. Eur J Neurol 2015;22:1269-74.
 - 39 Milaneschi Y, Hoogendijk W, Lips P, et al. *The association between low vitamin D and depressive disorders*. Mol Psychiatry 2014;19:444-51.
 - 40 Jorde R, Waterloo K, Saleh F, et al. *Neuropsychological function in relation to serum parathyroid hormone and serum 25-hydroxyvitamin D levels. The Tromso study*. J Neurol 2006;253:464-70.
 - 41 Milaneschi Y, Shardell M, Corsi AM, et al. *Serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in older women and men*. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:3225-33.
 - 42 Milaneschi Y, Hoogendijk W, Heijboer AC, et al. *The association between low vitamin D and depressive disorders*. Mol Psychiatry 2013;19:444-51.
 - 43 Kerr DC, Zava DT, Piper WT, et al. *Associations between vitamin D levels and depressive symptoms in healthy young adult women*. Psychiatry Res 2015;227:46-51.
 - 44 Hollis BW. *Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D*. J Nutr 2005;135:317-22.
 - 45 Eisenberg D, Hunt J, Speer N. *Mental health in American colleges and universities: variation across student subgroups and across campuses*. J Nerv Ment Dis 2013;201:60-7.
 - 46 Norman AW. *Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system*. Am J Clin Nutr 1998;67:1108-10.
 - 47 Robinson M, Whitehouse AJ, Newnham JP, et al. *Low maternal serum vitamin D during pregnancy and the risk for postpartum depression symptoms*. Arch Womens Ment Health 2014;17:213-19.
 - 48 Murphy PK, Mueller M, Hulsey TC, et al. *An exploratory study of postpartum depression and vitamin D*. J Am Psychiatr Nurses Assoc 2010;16:170-7.
 - 49 Cassidy-Bushrow AE, Peters RM, Johnson DA, et al. *Vitamin D nutritional status and antenatal depressive symptoms in African American women*. J Womens Health (Larchmt) 2012;21:1189-95.
 - 50 Brandenbarg J, Vrijkotte TG, Goedhart G, et al. *Maternal early-pregnancy vitamin D status is associated with maternal depressive symptoms in the Amsterdam born children and their development cohort*. Psychosom Med 2012;74:751-7.
 - 51 Gur EB, Gokduman A, Turan GA, et al. *Mid-pregnancy vitamin D levels and postpartum depression*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014;179:110-16.
 - 52 Anglin RES, Samaan Z, Walter SD, et al. *Vitamin D deficiency and depression in adults: systemic review and meta-analysis*. Br J Psych 2013;202:100-17.
 - 53 Pan A, Lu L, Franco OH, et al. *Association between depressive symptoms and 25-hydroxyvitamin D in middle-aged and elderly Chinese*. J Affect Disord 2009;118:240-3.
 - 54 Zhao G, Ford ES, Li C, et al. *No associations between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone and depression amongst US adults*. Br J Nutr 2010;104:1696-702.
 - 55 Black LJ, Jacoby P, Allen KL, et al. *Low vitamin D levels are associated with symptoms of depression in young adults*. Aust N Z J Psychiatry 2015;48:464-71.
 - 56 Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, et al. *Vitamin D concentration and its association*

- with past, current and future depression in older men: the health in men study. *Maturitas* 2015;81:36-41.
- 57 Graham K, Lieberman J, Lansing K, et al. Relationship of low vitamin D status with positive, negative and cognitive symptom domains in people with first-episode schizophrenia. *Early Interv Psychiatry* 2015;9:397-405.
- 58 Barnard K, Colón-Emeric C. Extraskelatal effects of vitamin D in older adults: cardiovascular disease, mortality, mood, and cognition. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010;8:4-33.
- 59 Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, et al. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:1032-40.
- 60 Maes M, Mihaylova I, Kubera M, et al. Activation of cell mediated immunity in depression: association with inflammation, melancholia, clinical staging and the fatigue and somatic symptom cluster of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;36:169-75.
- 61 Przybelski RJ, Binkley NC. Is vitamin D important for preserving cognition? A positive correlation of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with cognitive function. *Arch Biochem Biophys* 2007;460:202-5.
- 62 Lee DM, Tajar A, Ulubaev A, et al. Association between 25-hydroxyvitamin D levels and cognitive performance in middle-aged and older European men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:722-9.
- 63 Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, et al. 25-hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* 2010;74:18-26.
- 64 Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med* 2010;170:1135-41.
- 65 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;67:1205-11.
- 66 Kuningas M, Mooijaart SP, Jolles J, et al. VDR gene variants associate with cognitive function and depressive symptoms in old age. *Neurobiol Aging* 2009;30:466-73.
- 67 Chiang M, Natarajan R, Xiaoduo F. Vitamin D in schizophrenia: a clinical review. *Evidence Based Mental Health* 2016;19:6-9.
- 68 Murri MB, Respino M, Masotti M, et al. Vitamin D and psychosis: mini meta-analysis. *Schizophr Res* 2013;150:235-9.
- 69 Norelli IJ, Coates AD, Kovasznay BM. A comparison of 25-hydroxyvitamin D serum levels in acute and long-stay psychiatric in-patients: a preliminary investigation. *e-SPEN* 2010;5:e187-9.
- 70 Higuchi T, Komoda T, Sugishiita M, et al. Certain neuroleptics reduce bone mineralization in schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 1988;18:185-8.
- 71 Bergemann N, Parzer P, Mundt C, et al. High bone turnover but normal bone mineral density in women suffering from schizophrenia. *Psychol Med* 2008;38:1195-201.
- 72 Kesby JP, Eyles DW, Burne TH, et al. The effects of vitamin D on brain development and adult brain function. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:121-7.
- 73 Kiraly SJ, Kiraly MA, Hawe RD, et al. Vitamin D as a neuroactive substance: review. *Scientific World Journal* 2006;6:125-39.
- 74 McGrath JJ, Burne TH, Feron F, et al. Developmental vitamin D deficiency and risk of schizophrenia: a 10-year update. *Schizophr Bull* 2010;36:1073-8.
- 75 Itzhaky D, Amital D, Gorden K, et al. Low serum vitamin D concentrations in patients with schizophrenia. *Isr Med Assoc J* 2012;14:88-92.
- 76 Lally J, Gardner-Sood P, Firdosi M, et al. Clinical correlates of vitamin D deficiency in established psychosis. *BMC Psychiatry* 2016;16:76. doi:10.1186/s12888-016-0780-2.
- 77 Crews M, Lally J, Gardner-Sood P, et al. Vitamin D deficiency in first episode psychosis: a case-control study. *Schizophr Res* 2013;150:533-7. doi:10.1016/j.schres.2013.08.036.
- 78 Torrey EF, Miller J, Rawlings R, et al. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res* 1997;28:1-38.
- 79 Miller CL. Evidence for phenotypic plasticity in response to photic cues and the connection with genes of risk in schizophrenia. *Front Behav Neurosci* 2013;7:82.
- 80 Dealberto MJ. Ethnic origin and increased risk for schizophrenia in immigrants to countries of recent and longstanding immigration. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:325-39.
- 81 Berg AO, Melle I, Torjesen PA, et al. A cross-sectional study of vitamin D deficiency among immigrants and Norwegians with psychosis compared to the general population. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1598-604.
- 82 Humble MB, Gustafsson S, Bejerot S. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) among psychiatric out-patients in Sweden: relations with season, age, ethnic origin and psychiatric diagnosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121(Proceedings of the 14th Vitamin D Workshop):467-70.
- 83 Itzhaky D, Bogomolni A, Amital D, et al. Low serum Vitamin D concentrations in patients with schizophrenia. *Isr Med Assoc J* 2012;14:88-92.
- 84 Menkes D, Marsh R, Lancaster K, et al. Vitamin D status of psychiatric inpatients in New Zealand's Waikato region. *BMC Psychiatry* 2012;12:68.
- 85 Cieslak K, Feingold J, Antonius D, et al. Low vitamin D levels predict clinical features of schizophrenia. *Schizophr Res* 2014;159:543-5.
- 86 Chiang M, Natarajan R, Fan X. Vitamin D in schizophrenia: a clinical review. *Evid Based Ment Health* 2016;19:6-9.
- 87 Shivakumar V, Kalmady SV, Amaresha AC, et al. Serum vitamin D and hippocampal gray matter volume in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2015;233:175-9. doi:10.1016/j.psychres.2015.06.006.
- 88 McGrath J, Saari K, Hakko H, et al. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res* 2004;67:237-45.
- 89 Hedelin M, Löf M, Olsson M, et al. Dietary intake of fish, omega-3, omega-6 polyunsaturated fatty acids and vitamin D and the prevalence of psychotic-like symptoms in a cohort of 33,000 women from the general population. *BMC Psychiatry* 2010;10:38.
- 90 McGrath J, Eyles D, Mowry B, et al. Low maternal vitamin D as a risk factor for schizophrenia: a pilot study using banked sera. *Schizophr Res* 2003;63:73-8.
- 91 McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, et al. Neonatal Vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;889.
- 92 Gracious BL, Finucane TL, Friedman-Campbell M, et al. Vitamin D deficiency and psychotic features in mentally ill adolescents: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2012;12:38.
- 93 Tolppanen A, Sayers A, Fraser WD, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 and D2 and non-clinical psychotic experiences in childhood. *Plos ONE* 2012;7:1-8.
- 94 American Psychiatric Association. *Global*

- Assessment of Functioning scale*. In: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000, pp. 32-4.
- ⁹⁵ Brian L, Michael M. *Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression*. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:764-85.
- ⁹⁶ Steckert AV, Valvassori SS, Moretti M, et al. *Role of oxidative stress in the pathophysiology of bipolar disorder*. *Neurochem Res* 2010;35:1295-301.
- ⁹⁷ Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, Frey BN, et al. *Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis*. *J Affect Disord* 2008;111:135-44.
- ⁹⁸ Yao JK, Reddy R. *Oxidative stress in schizophrenia: pathogenetic and therapeutic implications*. *Antioxid Redox Signal* 2011;15:1999-2002.
- ⁹⁹ Fendri C, Mechri A, Khiari G, et al. *Oxidative stress involvement in schizophrenia pathophysiology: a review*. *Encephale* 2006;32:244-52.
- ¹⁰⁰ Watanabe Y, Sommeiya T, Nawa H. *Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: evidence from human studies and animal models*. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010;64:217-30.
- ¹⁰¹ Blasko I, Grubeck-Loebenstien B. *Role of the immune system in the pathogenesis, prevention and treatment of Alzheimer's disease*. *Drugs Aging* 2003;20:101-13.
- ¹⁰² Mattson MP. *Oxidative stress, perturbed calcium homeostasis, and immune dysfunction in Alzheimer's disease*. *J Neurovirol* 2002;8:539-50.
- ¹⁰³ Morales I, Farias G, Maccioni RB. *Neuroimmunomodulation in the pathogenesis of Alzheimer's disease*. *Neuroimmunomodulation* 2010;17:202-4.
- ¹⁰⁴ Bennett S, Grant MM, Aldred S. *Oxidative stress in vascular dementia and Alzheimer's disease: a common pathology*. *J Alzheimers Dis* 2009;17:245-57.