

Vitamina D e malattie psichiatriche: analisi delle possibili relazioni di causalità

VITAMIN D

UpDates

2021;4(2):4-7

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2021-3>

**Alessandro Cuomo, Bruno Beccarini Crescenzi,
Maria Nitti, Pietro Carmellini, Andrea Fagiolini**

Università di Siena e Azienda Ospedaliera Universitaria Senese,
Dipartimento di Salute Mentale e Organi di Senso, Siena

INTRODUZIONE

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità oltre un miliardo di persone soffre di un disturbo mentale o comportamentale. Si stima che oltre 300 milioni di persone al mondo, ossia il 4,4% della popolazione mondiale, soffrano di depressione. La schizofrenia ha un tasso di prevalenza che varia da 4 a 7 persone ogni 1000 individui, interessando pertanto circa 20 milioni di soggetti. Ne deriva che trattare un così elevato numero di persone, oltre che rappresentare un notevole sforzo economico per l'intero sistema sanitario, rappresenti una sfida per l'intero settore medico, dato l'impatto di tali patologie su diversi settori clinici.

Numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato l'esistenza di un'associazione tra la deficienza di vitamina D e la depressione o schizofrenia. La vitamina D è presente nel cervello umano ed è stata identificata come uno dei fattori chiave nella regolazione di numerosi percorsi di neurotrasmissione, inclusi quelli di dopamina, serotonina, noradrenalina e glutammina. Studi recenti hanno dimostrato come il deficit di vitamina D sia associato a disfunzioni dell'ippocampo – regione coinvolta nella patogenesi dei disturbi mentali – e come sia positivamente correlato al volume della sostanza grigia.

Tuttavia, la relazione di causalità tra la vitamina D e i disturbi mentali rimane ancora poco chiara. Sebbene sia evidente il connubio tra una deficienza di vitamina D e i disturbi mentali maggiori, la letteratura in merito non è ancora riuscita a comprendere se la deficienza di vitamina D sia la causa, la conseguenza o il fattore concomitante del disturbo mentale osservato¹.

Lo scopo di questo studio è riassumere le principali evidenze scientifiche riguardanti l'associazione tra il deficit di vitamina D e i disturbi mentali, così da aumentare il livello di cono-

scenza dei clinici di ogni settore medico e stimolare la produzione scientifica e l'osservazione sperimentale al riguardo. L'identificazione della relazione di causalità consentirebbe infatti di poter comprendere se e in quale misura, la supplementazione di vitamina D possa prevenire l'insorgenza di disturbi mentali o ridurre la sintomatologia.

VITAMINA D: MECCANISMI DI AZIONE PER I DISTURBI MENTALI

La vitamina D è un ormone steroideo che svolge un ruolo fondamentale nel bilanciamento minerale dell'organismo, nel corretto funzionamento del sistema immunitario e nella patogenesi di vari disturbi, come il cancro e le malattie autoimmuni.

Nei disturbi psichiatrici la vitamina D stessa è coinvolta nell'espressione regione-specifica dei recettori della vitamina D (VDR) in aree quali la corteccia cingolata, il talamo, il cervelletto, la *substantia nigra*, nell'amigdala e nell'ippocampo². La maggior parte di queste regioni esprime enzimi 1 α -idrossilasi, in grado di metabolizzare 25(OH)D in 1,25(OH)₂D₃; ciò significa che la vitamina D svolge nel cervello umano sia una funzione autocrina sia una funzione paracrina.

La presenza di vitamina D, di VDR e di enzimi correlati (CYP27B1, CYP24A1) in varie regioni del cervello ha permesso di comprendere il ruolo fondamentale della vitamina D quale ormone neuroattivo/neurosteroidale nei processi di neuro-immuno-modulazione, di neuro-protezione, di sviluppo del cervello e nella normale funzione cerebrale. Il deficit di vitamina D nei primi anni di vita influenza negativamente la differenziazione neuronale, la connettività assonale, la struttura e la funzione del cervello, tutti meccanismi che spiegano l'associazione tra la deficienza di vitamina D nell'infanzia e il maggiore rischio di schizofrenia³. Allo stesso modo, sono sta-

Corrispondenza

Alessandro Cuomo

alessandrocuomo86@gmail.com

Conflitto di interessi

Andrea Fagiolini è/è stato consulente e/o relatore e/o ha ricevuto assegni di ricerca da Allergan, Angelini, Apsen, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica, Doc Generici, FB-Health, Italfarmaco, Janssen, Lundbeck, Mylan, Otsuka, Pfizer, Recordati, Sanofi Aventis, Sunovion, Vifor.

Alessandro Cuomo è/è stato consulente e/o relatore e/o ha ricevuto assegni di ricerca da Angelini, Doc Generici, Janssen, Lundbeck, Mylan, Otsuka, Pfizer, Recordati, Sanofi Aventis.

Maria Nitti, Bruno Beccarini Crescenzi, Pietro Carmellini dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Cuomo A, Beccarini Crescenzi B, Nitti M, et al. Vitamina D e malattie psichiatriche: analisi delle possibili relazioni di causalità. *Vitamin D – Updates* 2021;4(2):4-7. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2021-3>

© Copyright by Pacini Editore srl



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

te segnalate alterazioni dell'espressione del trasportatore della dopamina, espressione della catecol-O-metil transferasi neonatale e del metabolismo della dopamina, evidenze che legano la vitamina D e una sua deficienza alla schizofrenia.

Nel caso della depressione, dato il coinvolgimento della vitamina D nel controllo della risposta infiammatoria, si ipotizza che essa agisca come meccanismo di modulazione, regolando la sovra espressione di citochine pro-infiammatorie associate alla depressione e la risposta infiammatoria stessa ⁴. La vitamina D è inoltre coinvolta nella regolazione dell'attività di enzimi, quali la tirosina-idrossilasi e l'enzima limitante la velocità di biosintesi di dopamina, norepinefrina ed epinefrina, tutti meccanismi che possono giustificare un'associazione positiva tra il deficit di vitamina D e la depressione.

VITAMINA D E DEPRESSIONE

La depressione è la malattia psichiatrica più comunemente debilitante, i cui meccanismi eziopatogenetici sono patologici e correlati a molteplici aspetti della funzionalità neurale ¹. Negli anziani la depressione colpisce principalmente coloro che sono affetti da malattie croniche e da un deterioramento cognitivo, in quanto i processi legati all'invecchiamento e alla malattia cronica e i cambiamenti infiammatori a essi connessi, sia endocrini che immunitari, compromettono l'integrità dei circuiti frontostriatali, dell'amigdala e dell'ippocampo, aumentando dunque la vulnerabilità alla depressione.

L'associazione tra la scarsa esposizione al sole e i cambiamenti dell'umore è riconosciuta da oltre 2000 anni ⁵. Studi recenti hanno messo in evidenza la correlazione tra i bassi livelli ematici di vitamina D e l'aumento del rischio di depressione dall'8 al 14%, con una percentuale di rischio di suicidio pari al 30% ^{6,8}, senza una particolare differenza tra la popolazione dei giovani adulti e degli anziani ⁷.

Allo stesso modo, Sherchand et al. (2018), nell'analizzare la relazione tra bassi livelli di vitamina D e il rischio di depressione hanno dimostrato una probabilità 3,8 volte maggiore di sviluppare depressione negli individui con un deficit di vitamina D rispetto a quelli con dei normali livelli di vitamina D ⁹. Il *Third National Health and Nutrition Examination Survey*, studiando un campione di 7.970 individui di età compresa tra 15 e 39 anni, ha identificato un più alto rischio di sviluppo di depressione nei pazienti con livelli

di vitamina D < 50 nmol/L rispetto a quelli con livelli di vitamina D > 75 nmol/L ⁶.

Inoltre, l'ipovitaminosi D sembra essere connessa allo sviluppo della depressione post-partum ^{10,11}. Studi recenti hanno infatti evidenziato una correlazione negativa tra i bassi livelli di vitamina D durante il primo trimestre di gravidanza e lo sviluppo di sintomi depressivi durante il secondo trimestre ^{12,13}; allo stesso modo è stata dimostrata una correlazione tra l'ipovitaminosi D nel secondo trimestre e un più alto rischio di sviluppo di sintomi depressivi peri-partum sei mesi dopo il parto ¹⁴.

Un'altra importante osservazione riguarda l'associazione tra il deficit di vitamina D e lo sviluppo di depressione in età tardiva e nelle popolazioni geograficamente più a nord ¹⁵. A tal proposito, uno studio condotto su 1.282 pazienti olandesi (di età compresa tra i 65 e i 95 anni) ha osservato una deficienza di vitamina D nel 14% dei pazienti depressi; percentuali nettamente inferiori di ipovitaminosi D sono state evidenziate nel gruppo di controllo ⁷.

In uno studio trasversale, condotto su 80 pazienti anziani (di età compresa fra i 60 e i 92 anni), di cui 40 affetti da demenza di Alzheimer e 40 senza alcuna forma di demenza, l'ipovitaminosi D è stata riscontrata in circa il 58% del campione (Wilkins, 2006).

Infine, i pazienti affetti da malattie croniche come la fibromialgia o quelli affetti da depressione in comorbidità presentano una più alta incidenza di deficit o un'insufficienza di vitamina D (*Hospital and Anxiety Depression Scale* = 31) ¹⁶.

VITAMINA D E SCHIZOFRENIA

La schizofrenia è un disturbo mentale dal decorso cronico, caratterizzato da un anomalo comportamento sociale e con un grave *impairment* sul contenuto del pensiero e sul piano comportamentale dell'individuo affetto. La schizofrenia riconosce una patogenesi multifattoriale: la vulnerabilità genetica, le alterazioni del neuro sviluppo, le infezioni virali, il fumo, il coefficiente intellettivo, l'uso di cannabis o i traumi infantili rappresentano degli importanti fattori di rischio.

Secondo una recente meta-analisi, il rischio di sviluppare schizofrenia è 2,14 volte maggiore negli individui con un deficit di vitamina D rispetto agli individui con dei normali livelli ematici ¹⁷. Si riconoscono alcuni fattori di rischio ambientali, quali la stagionalità di nascita, il luogo di nascita, la latitudine e

la migrazione, che legano la deficienza di vitamina D alla schizofrenia ^{3,18}.

In particolare, secondo una revisione eseguita su 86 studi, per un totale di 437.710 individui, il rischio di schizofrenia è risultato del 5-8% più alto nei soggetti nati tra dicembre e maggio, con un picco di maggiore vulnerabilità nei soggetti nati tra gennaio e febbraio, data la minore presenza di raggi UVB idonei a stimolare la produzione di vitamina D ¹⁹.

In uno studio condotto su 424 pazienti schizofrenici e su altrettanti controlli selezionati per età, genere e data di nascita, i pazienti sono stati suddivisi in quintili, a seconda dei livelli di vitamina D misurati entro un anno dalla nascita; negli individui appartenenti ai due quintili più bassi e al quintile più alto, è stato riscontrato un rischio maggiore (il doppio) di sviluppo di schizofrenia rispetto ai soggetti classificati secondo gli altri quintili ³. Analogamente, uno studio condotto su una coorte di 12.058 bambini finlandesi, ha dimostrato che la supplementazione di vitamina D durante il primo anno di vita si associa a una riduzione significativa del rischio di sviluppo di schizofrenia in età adulta, specialmente nei maschi ²⁰.

A corroborare tali ipotesi, in uno studio recente condotto da Okasha et al. (2020) su 20 pazienti schizofrenici e 20 pazienti di controllo, è stato osservato che i livelli di vitamina D risultano essere statisticamente più bassi nei pazienti con schizofrenia (55%) rispetto ai pazienti non schizofrenici ²¹.

Inoltre, il deficit di vitamina D sembra essere correlato con un più alto rischio di sintomi psicotici isolati. In uno studio svedese, condotto su 33.623 donne, è stata evidenziata una significativa associazione tra i bassi livelli di vitamina e lo sviluppo di sintomi psicotici isolati, permettendo dunque di ipotizzare che l'ipovitaminosi D rappresenti un possibile fattore rischio per lo sviluppo di psicosi in età adulta ²².

SUPPLEMENTAZIONE DI VITAMINA D

La supplementazione di vitamina D potrebbe rappresentare un approccio valido per il miglioramento dei sintomi depressivi e psicotici. In un trial clinico randomizzato, condotto in doppio cieco su 441 soggetti (di età compresa fra i 21 e i 70 anni) suddivisi in tre gruppi e sottoposti per un anno a un trattamento con dosi di 20.000 UI (primo gruppo) e 40.000 UI (secondo gruppo) di vitamina D o con placebo (terzo gruppo), è stato riscontrato un miglioramento dei valori

della *Back Depression Inventory Scale* (BDI) dopo un anno di trattamento²³. In un trial clinico randomizzato di 8 settimane, condotto su 42 pazienti affetti da un disturbo depressivo maggiore, l'uso concomitante di fluoxetina (20 mg) e vitamina D (1500 IU) ha condotto al conseguimento di un miglioramento significativo dei sintomi depressivi rispetto al gruppo fluoxetina-placebo, dopo appena quattro settimane di trattamento²⁴. Tuttavia, i risultati sull'efficacia della supplementazione appaiono ancora contrastanti. Secondo le meta-analisi condotte da Gowda et al. (2015) e da Shaffer (2014), la supplementazione di vitamina D non produrrebbe in generale alcun miglioramento dei sintomi depressivi, salvo un moderato effetto nei pazienti con dei sintomi depressivi clinicamente significativi^{25,26}.

Nel caso della schizofrenia, un trial clinico randomizzato open label condotto da Sheikhmoonesi (2016) su un campione di pazienti schizofrenici trattati con supplementi di vitamina D in aggiunta alla terapia standard di base, non ha evidenziato alcun cambiamento dei sintomi²⁷.

CONCLUSIONE

Dalla breve revisione narrativa condotta emergono molteplici spunti di riflessione. Numerosi studi hanno messo in evidenza la relazione tra l'ipovitaminosi D durante lo sviluppo embrionale e nell'età infantile e l'insorgenza di schizofrenia in età adulta, sebbene questa correlazione non abbia ancora trovato definitivi consensi. Per quanto concerne la depressione, la relazione resta non del tutto chiara e comunque di tipo multifattoriale. Oltre ai meccanismi di azione che legano la carenza di vitamina D ai meccanismi biologici tipici della depressione, altri fattori di tipo comportamentale rendono la comprensione della relazione ancora più complessa. Da un lato la depressione è associata a una riduzione dell'attività fisica all'aperto, con conseguente riduzione dell'assorbimento di luce solare. Dall'altro, i sintomi del deficit di vitamina D, quali senso di fatica e dolore, sono di per sé elementi in grado di generare un abbassamento dell'umore e quindi un conseguente stato depressivo.

Sono necessarie ulteriori ricerche per definire dei protocolli appropriati per il test e l'integrazione della vitamina D nella pratica clinica e per stabilire se, quando e quanto l'integrazione di vitamina D può migliorare il decorso della depressione o ridurre l'inci-

denza della schizofrenia. Per i clinici è consigliabile inserire la valutazione dei livelli di vitamina D nel proprio percorso decisionale-diagnostico: dall'analisi di tali livelli è possibile prevedere con un buon margine di probabilità le possibili conseguenze psicofisiche connesse ai bassi livelli di vitamina D e dunque prevenirle.

Stili di vita sani che comprendono l'alimentazione con cibi ad alto contenuto di vitamina D, integratori alimentari per ridurre la deficienza o l'insufficienza e un aumento dell'esposizione alla luce solare sono indicazioni indispensabili per migliorare il benessere mentale e devono rientrare nell'ordinario percorso educativo di ogni paziente, a prescindere dalla specifica condizione patologica.

Bibliografia

- Geng C, Shaikh AS, Han W, et al. Vitamin D and depression: mechanisms, determination and application. *Asia Pac J Clin Nutr* 2019;28:689-694. [https://doi.org/10.6133/apjcn.201912_28\(4\).0003](https://doi.org/10.6133/apjcn.201912_28(4).0003)
- Prüfer K, Veenstra TD, Jirikowski GF, et al. Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *J Chem Neuroanat* 1999;16:135-145. [https://doi.org/10.1016/s0891-0618\(99\)00002-2](https://doi.org/10.1016/s0891-0618(99)00002-2)
- 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;67:889-894. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.110>
- Song C, Wang H. Cytokines mediated inflammation and decreased neurogenesis in animal models of depression. *Progress Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:760-768. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.06.020>
- Spedding S. Vitamin D and depression: a systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. *Nutrients* 2014;6:1501-1518. <https://doi.org/10.3390/nu6041501>
- 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. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-3-29>
- Hoogendijk WJG, Lips P, Dik MG, et al. Depression is associated with decreased

25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:508-512. [10.1001/archpsyc.65.5.508](https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.5.508)

- Umhau JC, George DT, Heaney RP, et al. Low vitamin D status and suicide: a case-control study of active duty military service members. *PLoS one* 2013;8:e51543. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051543>
- Sherchand O, Sapkota N, Chaudhari RK, et al. Association between vitamin D deficiency and depression in Nepalese population. *Psychiatry Res* 2018;267:266-271. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.06.018>
- Robinson M, Whitehouse AJO, Newnham JP, et al. Low maternal serum vitamin D during pregnancy and the risk for postpartum depression symptoms. *Arch Womens Ment Health* 2014;17:213-219. <https://doi.org/10.1007/s00737-014-0422-y>
- Murphy PK, Mueller M, Hulsey TC, et al. An exploratory study of postpartum depression and vitamin D. *J Am Psychiatr Nurses Assoc* 2010;16:170-177. <https://doi.org/10.1177/1078390310370476>
- Cassidy-Bushrow AE, Peters RM, Johnson DA, et al. Vitamin D nutritional status and antenatal depressive symptoms in African American women. *J Womens Health* 2012;21:1189-1195. <https://doi.org/10.1089/jwh.2012.3528>
- Brandenburg J, Vrijkotte TGM, Goedert 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;74:751-757. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3182639fdb>
- Gur EB, Gokduman A, Turan GA, et al. Mid-pregnancy vitamin D levels and postpartum depression. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;179:110-116. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.05.017>
- Stewart R, Hirani V. Relationship between vitamin D levels and depressive symptoms in older residents from a national survey population. *Psychosom Med* 2010;72:608-612. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181e9bf15>
- Armstrong DJ, Meenagh GK, Bickle I, et al. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 2007;26:551-554. <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0348-5>

- ¹⁷ 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;99:3863-3872. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1887>
- ¹⁸ Cantor-Graae E, Selten J-P. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *The Am J Psychiatry* 2005;162:12-24. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.1.12>
- ¹⁹ 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. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(97\)00092-3](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(97)00092-3)
- ²⁰ 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;67:237-245. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.08.005>
- ²¹ Okasha TA, Sabry WM, Hashim MA, et al. Vitamin D serum level in major depressive disorder and schizophrenia. *Middle East Current Psychiatry* 2020;27:34. <https://doi.org/10.1186/s43045-020-00043-y>
- ²² 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. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-10-38>
- ²³ Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, et al. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *J Intern Med* 2008;264:599-609. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.02008.x>
- ²⁴ Khoraminy N, Tehrani-Doost M, Jazayeri S, et al. Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with major depressive disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2013;47:271-275. <https://doi.org/10.1177/0004867412465022>
- ²⁵ Gowda U, Mutowo MP, Smith BJ, et al. Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition* 2015;31:421-429. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.06.017>
- ²⁶ Shaffer JA, Edmondson D, Wasson LT, et al. Vitamin D supplementation for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychosom Med* 2014;76:190-196. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000044>
- ²⁷ Sheikhmoonesi F, Zarghami M, Masmashli S, et al. Effectiveness of Vitamin D Supplement Therapy in Chronic Stable Schizophrenic Male Patients: A Randomized Controlled Trial. *Iran J Pharm Res* 2016;15:941-950.