

Rolul vitaminei D în tulburarea depresivă

Bianca Augusta Oroian
Medic rezident anul I

- **Deficitul de vitamina D** este cea mai slab diagnosticată și netratată carență nutrițională din lume.
Studiile recente au arătat o prevalență ridicată a **deficitului de vitamina D** la pacienții cu tulburări psihice. (Newsmed,2017)

Importanța screeningului!

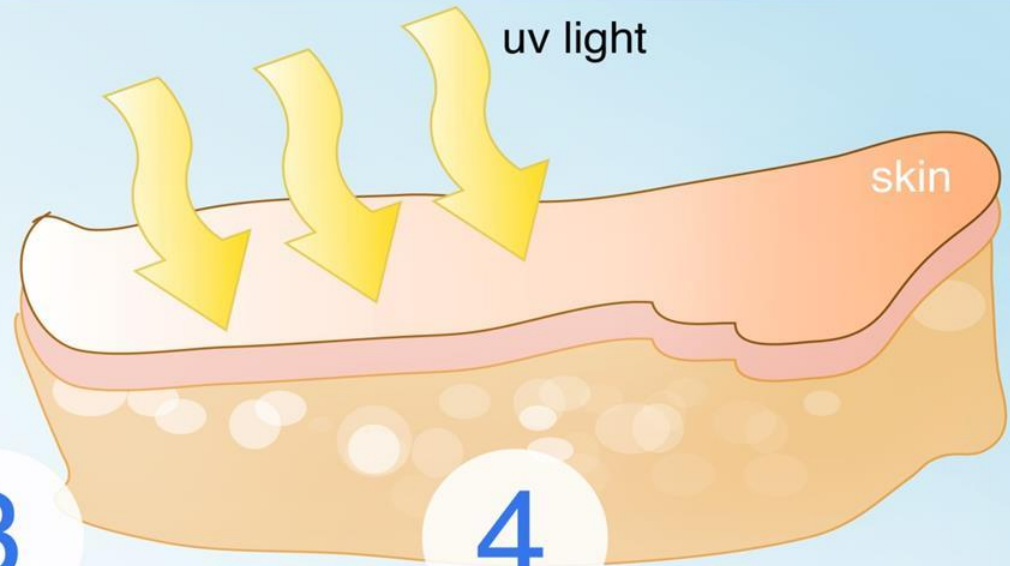
- Legătura dintre **deficitul de vitamina D** și **depresie** rezultă din rolul vitaminei D asupra dezvoltării creierului, plasticității sinaptice, dezvoltării neuronale și a factorilor de protecție împotriva stresului oxidativ.

Ce este vitamina D? Cum se sintetizează și metabolizează?

- Vitamina D este disponibilă sub două forme: vitamina D2 (ergocalciferol) și vitamina D3 (colecalciferol).
- Vitamina D3 este formată în piele de la 7-dehidrocholesterol, care este distribuit în epiderm și derm, dar are cea mai mare concentrație în straturile inferioare ale epidermei. Formarea D3 este rapidă și atinge un maxim în decurs de câteva ore de la expunerea la iradierea solară sau ultravioletă. (Newsmed, 2017)
- Gradul de pigmentare epidermică, vârsta pielii și intensitatea expunerii afectează timpul necesar pentru atingerea concentrației maxime de vitamina D3.

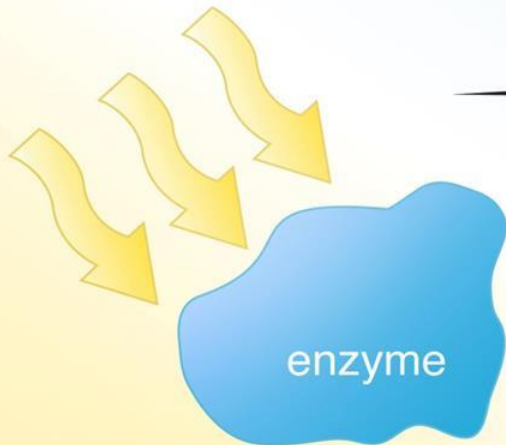
1

skin is exposed to
uv light



2

uv light reacts with
an enzyme called
7-dehydrocholesterol



3

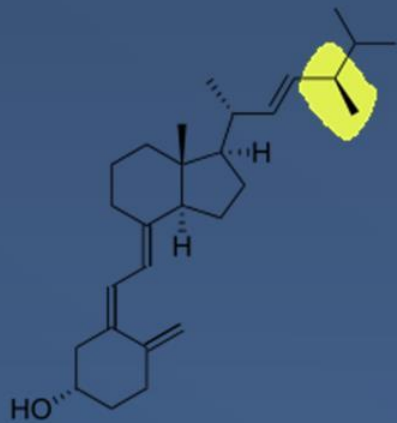
this reaction creates
pre-vitamin D



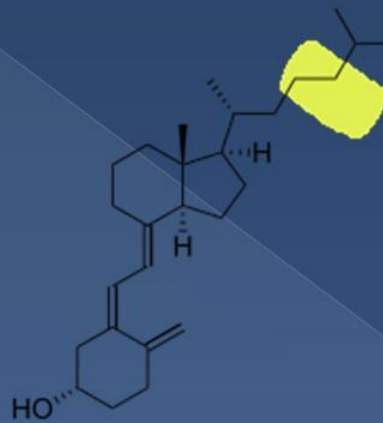
4

pre-vitamin D rearranges
its structure to form
vitamin D

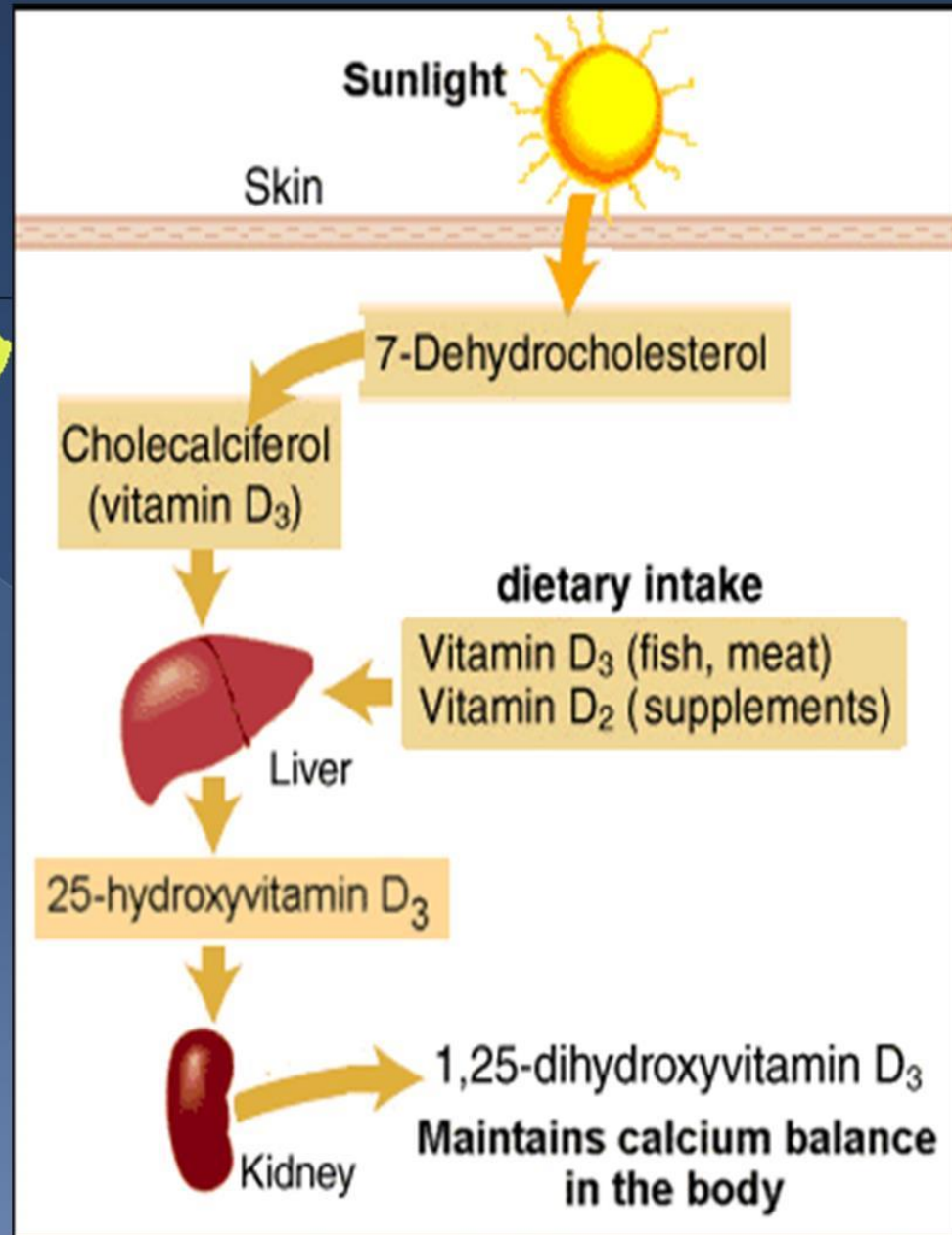




Ergocalciferol
(Vitamin D2)

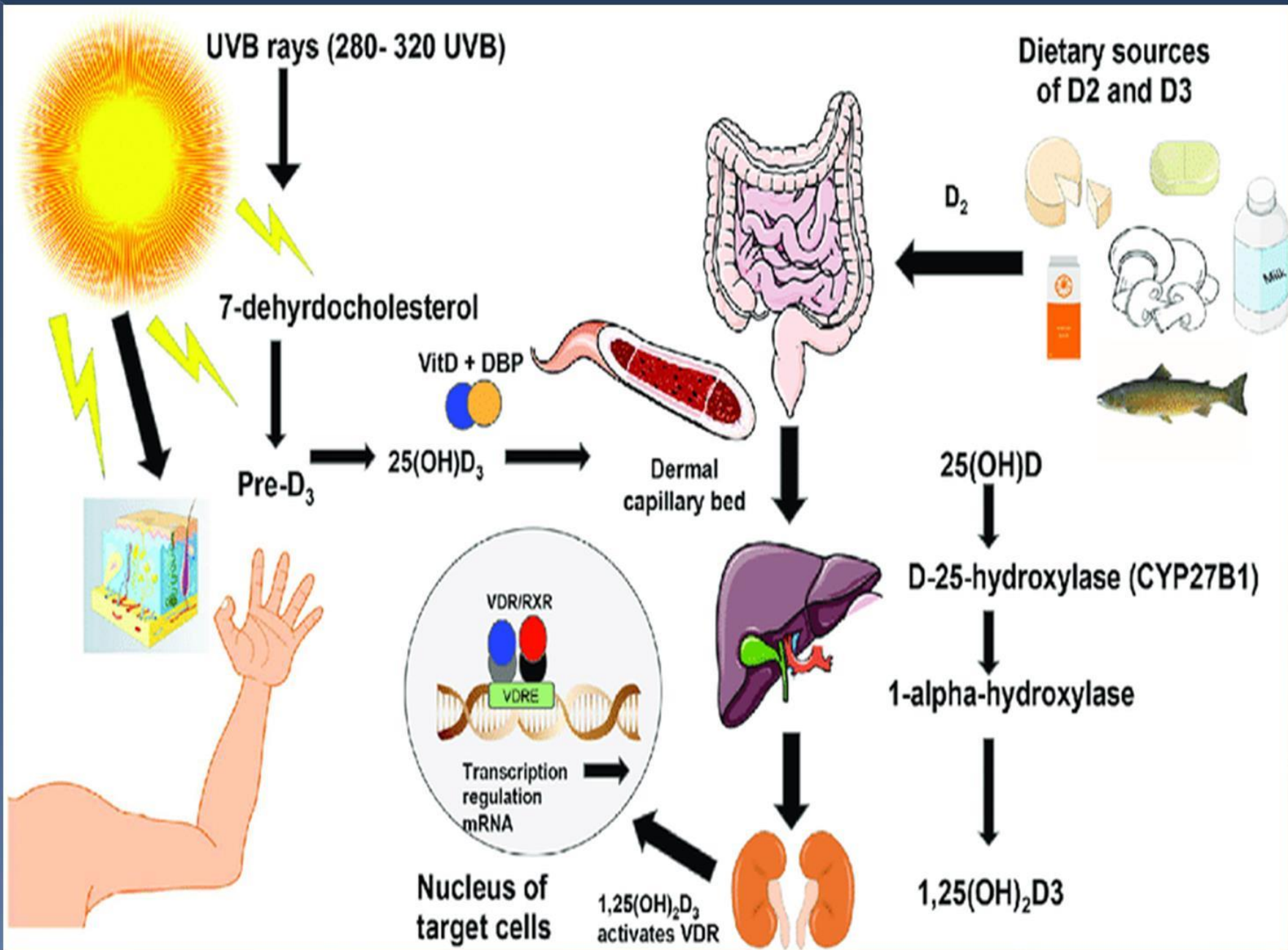


Cholecalciferol
(Vitamin D3)



Ce este vitamina D? Cum se sintetizează și metabolizează?

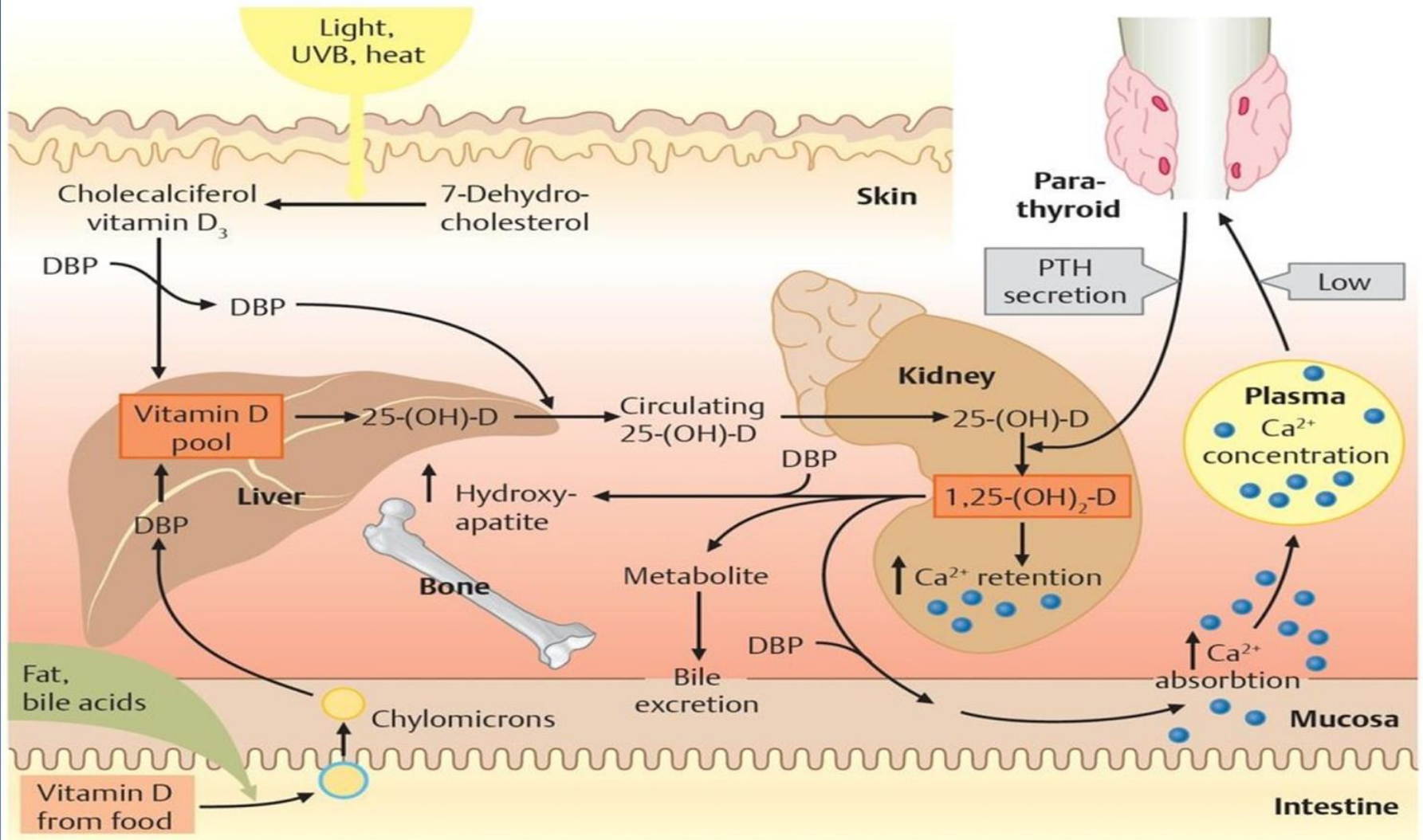
- Organismul uman metabolizează vitamina D în mai multe etape: inițial, vitamina D suferă o 25-hidroxilare în ficat, prin enzime specifice, la 25-hidroxicholecalciferol (25 (OH) D), principala formă a vitaminei D din circulația noastră. Ulterior, (25 (OH) D) este transformat în hormon steroid activ, (1,25 (OH) 2D), printr-o enzimă specifică, în rinichi. (NIH,2012)
- Utilizarea cronică a medicamentelor care utilizează aceeași enzimă pentru metabolizare, precum antiepileptice, glucocorticoizi, antiretrovirale, antifungice și medicamente care interferează cu absorbția de grăsime, pot interfera cu absorbția, activarea și producerea vitaminei D.



Metabolizarea vitaminei D (Jones, 2008)

Vitamin D metabolism

Ultraviolet light B (UVB) converts 7-dehydrocholesterol to cholecalciferol (vitamin D₃). Ingested vitamin D is fat soluble and is transported to the liver in chylomicrons. All free vitamin D is transported in the blood and liver by a specific vitamin D-binding protein (DBP). The liver converts vitamin D to 25-hydroxycholecalciferol 25-(OH)-D, which is then transported to the kidneys, where it is converted to its active form 1,25-(OH)₂-D, under the influence of parathyroid hormone. The effects of this are increased mineralization of bone, increased calcium and phosphate reabsorption in the kidneys, and increased calcium absorption in the gut. Excess vitamin D is excreted into bile.



DBP (Vitamin D binding protein)

Pharmacology - An Illustrated Review (Thieme Illustrated Review Series) - Simmons, Mark

Table 2: Risk factors associated with vitamin D deficiency.

AGE (>65)

INSUFFICIENT SUNLIGHT

DARK SKIN

BREASTFEEDING

RENAL DISEASE

HEPATOBIILIARY DISEASE

USE OF MEDICATIONS THAT ALTER VITAMIN D METABOLISM (EG, ANTICONVULSANTS, GLUCOCORTICOIDS)

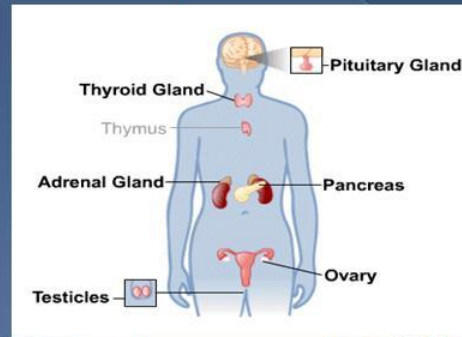
OBESITY (BMI >30 KG/M²)

MALABSORPTION DISEASE

Modified From: Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010. Accessed at <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/> on March 18, 2017

Cum acționează vitamina D asupra țesuturilor?

- Majoritatea proceselor celulare mediate de 1,25 (OH) vitamina D implică receptorul nuclear de vitamina D (VDR), care se găsește într-un număr mare de țesuturi, pe lângă intestin, os și rinichi. (Holick,2002)



- În plus, procesele maligne care apar în aceste țesuturi conțin adesea VDR și răspund la acțiunile antiproliferative ale 1,25 (OH) D. Mai mult, multe dintre aceste țesuturi conțin o enzimă specifică (1-hidroxi-laza) și astfel sunt capabile să producă propriul lor 1,25 (OH) D din 25 (OH) 2D circulant. (Carter,2009)

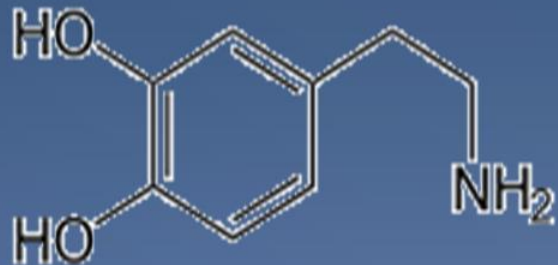
Astfel, 1,25 hidroxi vitamina D are rol în:

- absorbția intestinală a calciului
- reglarea formării și resorbției osoase
- stimulează absorbția renală de fosfor și calciu
- stimulează secreția de insulină
- inhibă secreția de parathormon
- activează sistemul imunitar înăscut
- modulează contractilitatea miocardică și tonusul vascular
- scade proliferarea celulelor tumorale de origine mamară, scheletală, limfatică, intestinală și sangvină.

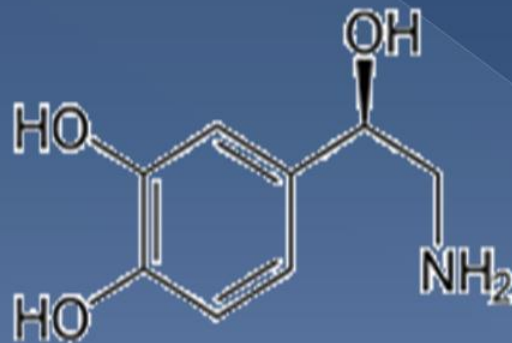
Care este legătura între deficitul de vitamina D și depresie?

- Descoperirea recentă a receptorilor de vitamina D (VDR) în creier a condus la o explicație ulterioară a impactului și a contribuției vitaminei D în dezvoltarea, condițiile și comportamentul psihiatric și neurologic. (Jones,2008)
- VDR s-au găsit în hipocamp, cerebel și substanța neagră, zonele creierului responsabile pentru depresie, schizofrenie și alte tulburări ale dispoziției.

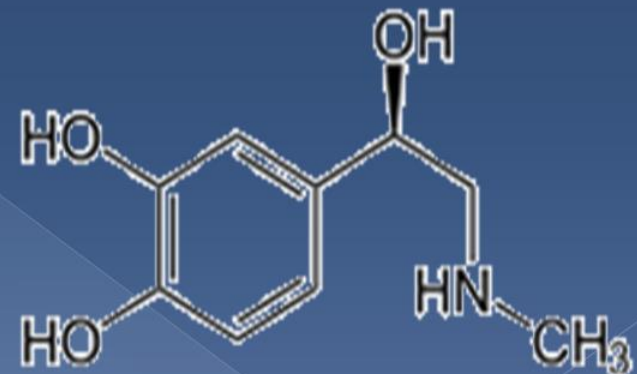
Activitatea vitaminei D este considerată a fi implicată în modularea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale (HPA), care reglementează producția neurotransmițătorilor, precum epinefrină, norepinefrină și dopamină în cortexul suprarenalei. (Newsmed,2017)



Dopamine



Norepinephrine



Epinephrine

- Pe baza localizării în zonele cheie ale creierului și a efectelor asupra neurotransmițătorilor care reglează comportamentul, deficitul de vitamină D a fost asociat cu **iritabilitate**, **anxietate**, **depresie**, **psihoze** și deficite în dezvoltarea psihică. (Patrick, 2014)
- Studiile au identificat căile de metabolizare ale vitaminei D la nivelul hipocampului și cerebelului, zone implicate în procesarea informațiilor și formarea de amintiri noi.

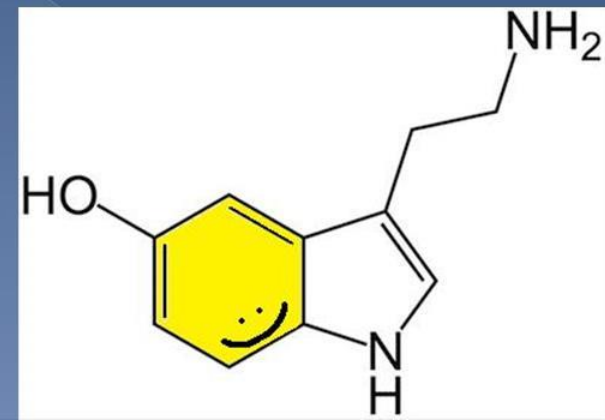


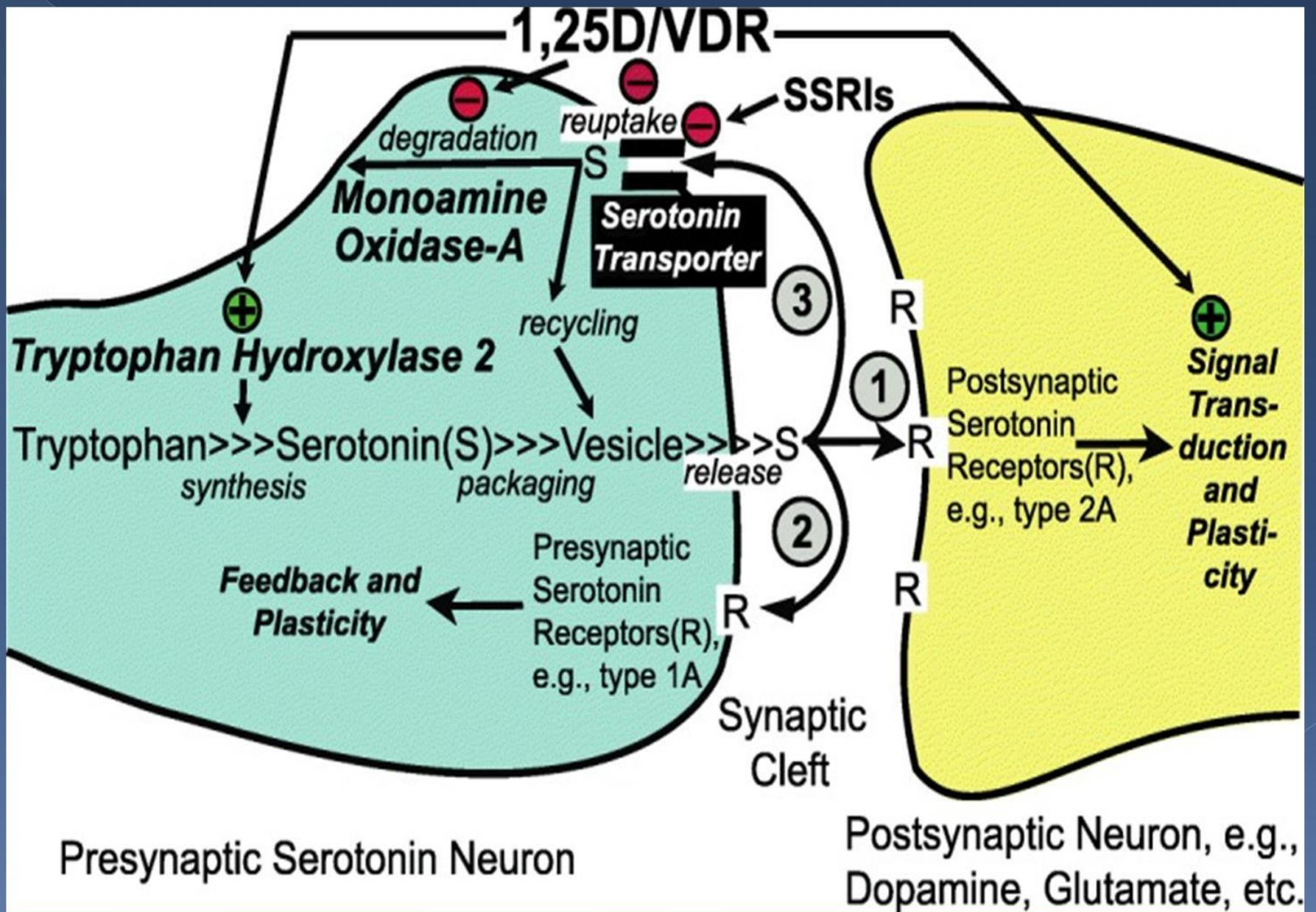
- Rolul vitaminei D în tulburările psihiatrice este sugerat de expresia receptorilor specifici (VDR) de la nivelul **cortexului cingulat, talamusului, cerebelului, substanței negre, amigdalei și hipocampusului.**
- Multe dintre aceste regiuni exprimă enzime 1alfa-hidroxilaza capabile să metabolizeze $25(\text{OH})\text{D}$ în $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, ceea ce sugerează posibilitatea ca vitamina D să joace un rol autocrin sau paracrin în creier. (Andrews,2015)

- Vitamina D joacă un rol cheie în patofiziologia depresiei, încât numeroase studii au arătat prezența acesteia, a receptorilor VDR și enzimele sale asociate (**CYP24A1** și **CYP27B1**) în diferite regiuni ale creierului, subliniind rolul vitaminei D drept hormon **neuroactiv/neurosteroid** implicat în funcții ca **neuroprotecție**, **neuroimunomodulare**, dezvoltarea creierului și a **funcțiilor** sale.

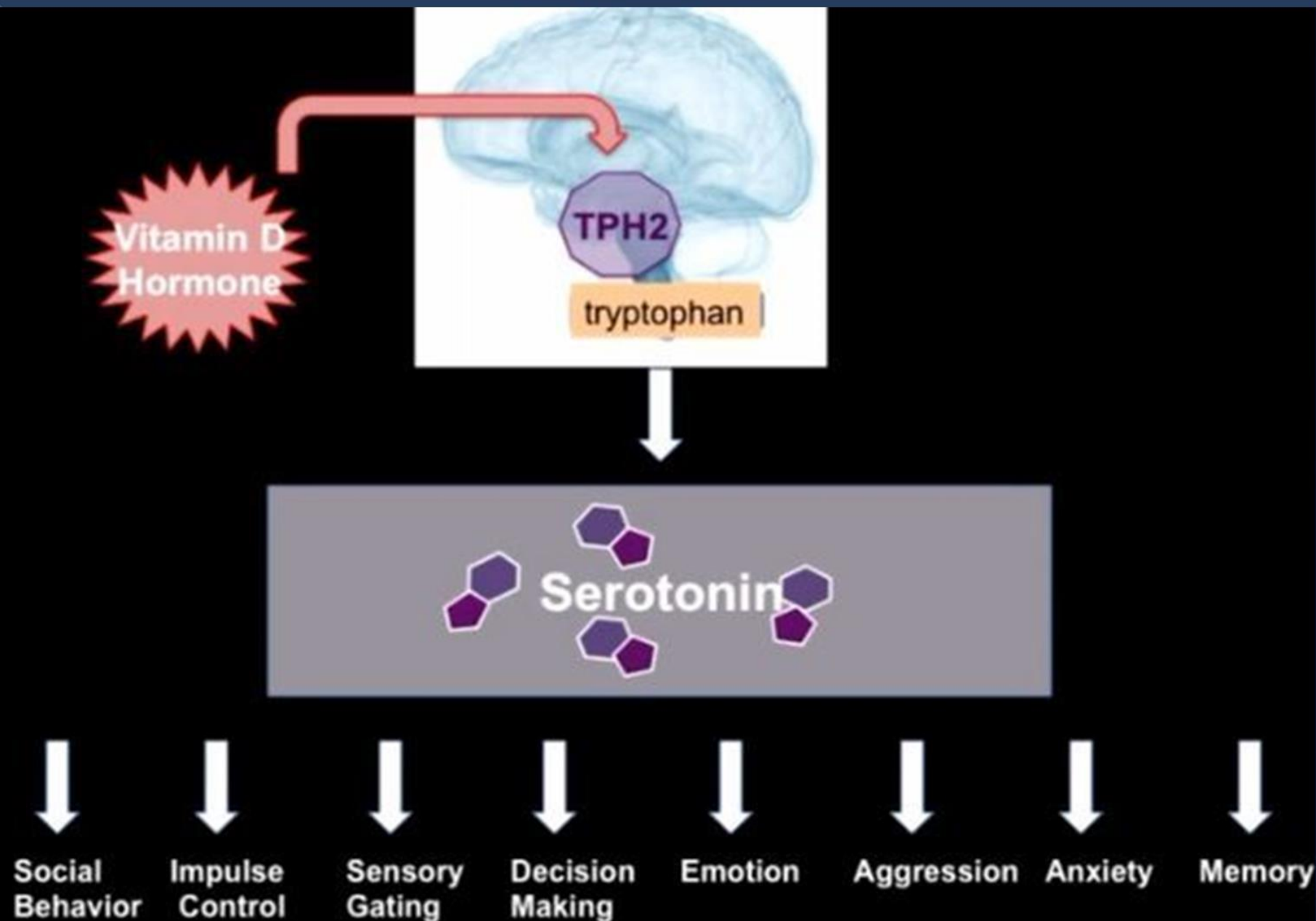


- Sinteza de serotonină, eliberarea și funcția acesteia în creier este modulată de către vitamina D. (Patrick, 2014)
- Serotonina de la nivelul creierului este sintetizată din triptofan, cu ajutorul triptofan hidroxilaza 2 (TPH2), care este activat de către vitamina D (1,25 D-metabolitul activ al vit D). Niveluri inadecvate de vitamina D duc la o sinteză inadecvată de serotonină.





Acțiunea 1,25D/VDR în dinamica serotoninei la nivelul sinapselor (Sabir,2018)

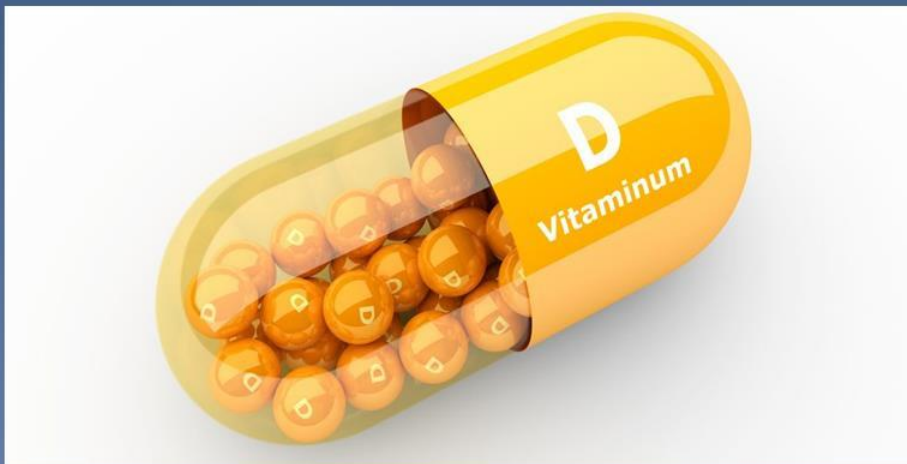


- S-au observat asocieri importante între niveluri necorespunzătoare ale concentrației de serotonină cu tulburări precum ADHD, autism, tulburare bipolară, schizofrenie, depresie, tulburare de tip antisocial, obsesiv-compulsiv, ideație suicidară.



- Datorită sintezei organice a vitaminei D din lumina soarelui, se poate aștepta ca populația internată, care poate fi instituționalizată și pacienții cu boli psihiatrice în comunitate, adesea supuși izolației sociale și expunerii la soare scăzute, să aibă niveluri insuficiente.
- Pacienții cu boli psihiatrice severe pot avea un regim cu asocieri de mai multe medicamente, inclusiv medicamente care pot inhiba sinteza și absorbția organismului de vitamina D. (Giovannucci, 2007)

- Având în vedere riscurile asociate cu insuficiența sau cu deficitul de vitamină D din întreaga populație, se justifică suplimentarea cu vitamină D la acești pacienți. În plus, suplimentarea vitaminei D este o intervenție simplă, ieftină și cu risc scăzut, având beneficii demonstrate asupra întregului organism.



- O meta-analiză recentă (2014) asupra studiilor observaționale a concluzionat că riscul de depresie scade cu 10% pentru fiecare creștere de 10 ng/ml a nivelurilor serice de 25 (OH) D.
- Un studiu realizat de Polak în 2014 a întărit aceste constatări, observând că media scorurilor de depresie este asociată negativ cu nivelurile de vitamina D, chiar și atunci când se controlează datele demografice ale pacienților și timpul petrecut în aer liber. (Newsmed,2017)

- Valoarea serică a **25(OH)D** este considerată standardul de măsurare al nivelului vitaminei D încât este cea mai stabilă formă a acesteia.
- În practică local se utilizează valoarea de referință **30-55.5 ng/mL**
- Un nivel seric de vitamina D **<50 nmol/l** este corelat cu un risc crescut de a dezvolta o tulburare depresivă.



Table 4: Recommended Dietary Allowances (RDAs) for Vitamin D per day.

Age	Male	Female	Pregnancy	Lactation
>70 years	800 IU (20 mcg)	800 IU (20 mcg)		
51-70 years	600 IU (15 mcg)	600 IU (15 mcg)		
19-50 years	600 IU (15 mcg)	600 IU (15 mcg)	600 IU (15 mcg)	600 IU (15 mcg)
14-18 years	600 IU (15 mcg)	600 IU (15 mcg)	600 IU (15 mcg)	600 IU (15 mcg)
1-13 years	600 IU (15 mcg)	600 IU (15 mcg)		
0-12 months*	400 IU (20 mcg)	400 IU (20 mcg)		

Modified From: Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academy Press, 2010. Accessed at on March 18, 2017 at <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>

Alessandro Cuomo, 2017

Table 3: Serum 25-Hydroxyvitamin D [25(OH)D] Concentrations and Health*.

nmol/L**	ng/mL*	Health status
>125	>50	Emerging evidence links potential adverse effects to such high levels, particularly >150 nmol/L (>60 ng/mL)
≥50	≥20	Generally considered adequate for bone and overall health in healthy individuals
30 to < 50	12 to <20	Generally considered inadequate for bone and overall health in healthy individuals
<30	<12	Associated with vitamin D deficiency, leading to rickets in infants and children and osteomalacia in adults

* Serum concentrations of 25(OH)D are reported in both nanomoles per liter (nmol/L) and nanograms per milliliter (ng/mL).

** 1 nmol/L = 0.4 ng/mL

Modified From: Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academy Press, 2010.

Accessed at <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/> on March 18, 2017

Alessandro Cuomo, 2017

- Datele colectate de la WHO susțin că proporția populației de peste 60 ani va ajunge de la 12% la 22% între anii 2015 și 2050, iar 15 % dintre aceștia vor suferi de o tulburare psihiatrică. (Raport Mondial privind dizabilitatea, 2012)

- Ipoteza a fost propusă inițial în 2006, în cadrul unui studiu ce a vizat 80 persoane vârstnice, s-a constatat că cei cu niveluri scăzute de vitamina D sunt de 11 ori mai susceptibili la a avea simptome de tip depresiv decât cei cu niveluri normale de vitamină D.

- Un studiu de 8 săptămâni efectuat în 2019 ce a avut ca populație țintă persoanele peste 60 ani a raportat reduceri semnificative ale scorurilor ce monitorizau gradul de depresie (GDS-15) după ce alimentația acestora a fost suplimentată cu vitamina D.

- Practic, unui grup țintă de 80 persoane cu vârsta peste 60 ani li s-a administrat săptămăanal o cantitate de 50.000 UI de vitamina D/ placebo.
- Pe lângă scorurile corespunzătoare GDS-15, s-a măsuraț niveluț seric de vitamina D
- S-a constataț o scădere semnificativă a scorurilor GDS, înțrucăț în hipocamp se găsesc mulți receptori aferenți vitaminei D



- Într-un alt studiu: consumul de minim 400 unități de vitamina D din surse alimentare este corelat cu un risc cu 20% mai mic de a dezvolta o tulburare depresivă.
- Recomandarea actuală ajungând până la 8000 UI/zi, astfel încât în sânge nivelul seric să fie între 50-100 ng/ml.



- Prin expunerea la soare preț de 15-30 de minute, de 2-3 ori pe săptămână, organismul va obține o doză de 2000 UI vitamina D.
- Bineînțeles, această doză poate varia în funcție de altitudinea la care se află persoana (implicit, de intensitatea radiațiilor ultraviolete).

Bibliografie

- 1. Vitamin D and Depression: Cellular and Regulatory Mechanisms-Michael J. Berridge, Pharmacological Reviews April 2017
- 2. Asocierea dintre deficitul de vitamină D și depresie- newsmed.ro, 2017
- 3. Optimal vitamin D spurs serotonin:1,25-dihydroxyvitamin D represses serotonin reuptake transport (SERT) and degradation (MAO-A) gene expression in cultured rat serotonergic neuronal cell lines-Marya S. Sabir, 2018
- 4. Raport Mondial privind dizabilitatea, Organizația Mondială a Sănătății 2012
- 5. Depression and Vitamin D Deficiency: Causality, Assessment, and Clinical Practice Implications- Alessandro Cuomo, 2017
- 6. Holick MF. Vitamin D. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, eds. Modern Nutrition in Health and Disease, 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- 7. National Institutes of Health- Vitamina D, 2012
- 8. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity.2008;
- 9. Carter GD. 25-hydroxyvitamin D assays: the quest for accuracy. 2009
- 10. Holick MF. Photobiology of vitamin D. In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, eds. Vitamin D, Second Edition, Volume I. Burlington, MA: Elsevier, 2005.
- 11. Wolpowitz D, Gilcrest BA. The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? 2006
- 12. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health.2002
- 13. Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF. An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston
- 14. Ensrud KE, Ewing SK, Fredman L, Hochberg MC, Cauley JA, Hillier TA, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women. 2010
- 15. Giovannucci E. Can vitamin D reduce total mortality? 2007
- 16. Patrick RP, Ames BN. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. 2014
- 17. Andrews PW, Bharwani A, Lee KR, Fox M, Thomson JA Jr. Is serotonin an uppper or a downner? The evolution of the serotonergic system and its role in depression and the antidepressant response.2015

Vă mulțumesc!



Savage Chickens

by Doug Savage

