

Olga Józefowicz¹, Jolanta Rabe-Jabłońska¹,
Jarosław Bogaczewicz², Anna Woźniacka²

Rola witaminy D₃ w patogenezie zaburzeń psychicznych

Role of vitamin D₃ in pathogenesis of psychiatric disorders

¹ Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych I Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jolanta Rabe-Jabłońska

² Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Krzemieniecka 5, 94-017 Łódź, tel.: 042 686 79 81. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Anna Sysa-Jędrzejowska

Correspondence to: Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych I Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, e-mail: opoprawska@hotmail.com

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Witaminę D od zawsze uważano za czynnik odpowiedzialny za utrzymanie gospodarki wapniowo-fosforanowej w organizmie oraz strukturę kośćca. Od około 20 lat wiadomo, że witamina ta odgrywa w ustroju nie tylko tę rolę. Badania prowadzone w ostatnich latach wskazują na szeroki zakres jej oddziaływań na ludzki organizm. Dowiedziono, że organy docelowe odpowiadają na aktywny metabolit witaminy D poprzez działanie neuroprotektynne, immunomodulacyjne, detoksykacyjne i antyproliferacyjne. W związku z tym „słoneczna witamina” powoduje obniżenie ryzyka rozwoju wielu chorób, takich jak: cukrzyca typu I, stwardnienie rozsiane, reumatoidalne zapalenie stawów, rak. Witamina D działa poprzez jej receptory VDR, które zlokalizowane są w wielu narządach: kościach, mięśniach szkieletowych, komórkach układu immunologicznego, a także w mózgu. Działanie neuroprotektynne witaminy D przejawia się poprzez regulację homeostazy wapnia i syntezę neurotrofin. Autorzy wielu prac wskazują na udział tej witaminy w rozwoju i funkcjonowaniu mózgu, na pogorszenie pracy mózgu przy nieprawidłowym jego zaopatrzeniu w mikroelementy oraz na poprawę funkcji poznawczych u osób, u których stężenie witamin i mikroelementów jest prawidłowe. Biologiczne działania sugerują, że witamina D może wpływać na występowanie objawów depresji oraz na funkcje poznawcze. Istnieją prace potwierdzające korzystny wpływ suplementacji witaminy D na choroby autoimmunologiczne, reumatologiczne i inne. Pojedyncze prace przeprowadzone na niewielkich grupach pacjentów także dowodzą wpływu suplementacji na poprawę kliniczną pacjentów z objawami depresji.

Słowa kluczowe: witamina D, kalcytriol, depresja, zaburzenia psychiczne – patogeneza, VDR

Summary

Through many years vitamin D was considered to be responsible for maintaining calcium-phosphorus homeostasis and bone metabolism. From 20 years it is known that this is not the only role vitamin D plays in an organism. The target tissues responds for active form of calcitriol by neuroprotection, immunomodulation and detoxification. “Sunshine vitamin” reduces the risk for a variety of diseases including type I diabetes, sclerosis multiplex, rheumatoid arthritis, cancer. Vitamin D acts through the VDR receptors located in many organs: bones, skeletal muscles, immune cells, and several body tissues, including the brain. Calcium homeostasis and neurotrophins synthesis is a neuroprotective activity of vitamin D. According to many researchers vitamin D plays an important role in the brain functioning and development. It is also believed that deficiency in microelements may impair brain functioning. Thus cognitive function improves when microelements and vitamins supply is sufficient. Biological activities suggest vitamin D can influence appearing depressive disorders and cognitive functions. Vitamin D supplementation can influence the development of autoimmune diseases, rheumatoid diseases and others. Supplementation with high doses of vitamin D seems to ameliorate depressive symptoms indicating a possible causal relationship.

Key words: vitamin D, calcitriol, depression, mood disorders – pathogenesis, VDR

WSTĘP

Witamina D jest najprawdopodobniej wytwarzana od ponad 750 milionów lat. Taką zdolność posiadały już pierwsze formy życia na Ziemi, jest to zatem jeden z najstarszych hormonów obecnych w żywych organizmach. Nadal fito- oraz zooplankton, większość zwierząt i roślin pod wpływem działania promieni słonecznych ma zdolność jej syntezy.

Podstawowe zadania witaminy D to udział w procesach rozwoju i wzrostu oraz utrzymanie prawidłowej kondycji kości – poprzez wpływ na homeostazę wapnia w organizmie, czyli przez nasilenie procesów wchłaniania jonów wapnia z jelit oraz zwrotnego ich wchłaniania w nerkach⁽¹⁾.

Witamina D bierze również udział w innych mechanizmach biochemicznych ustroju, dlatego też obniżenie jej stężenia stanowi podwyższone ryzyko rozwoju wielu chorób (nowotworowych, autoimmunologicznych, kości, serca oraz zaburzeń nastroju).

Działanie witaminy D odbywa się poprzez jej receptory VDR, które są zlokalizowane w wielu narządach: kościach, mięśniach szkieletowych, komórkach układu immunologicznego, a także w mózgu.

METABOLIZM WITAMINY D

Termin „witamina D” obejmuje grupę związków chemicznych należących do steroidów. Najważniejsze dla człowieka to: witamina D₂ (ergokalcyferol) i D₃ (cholekalcyferol), które różnią się budową łańcucha bocznego.

Synteza witaminy D w skórze jest głównym jej źródłem dla organizmu ludzkiego. Wiele czynników zewnętrznych oraz ogólny stan zdrowia wpływa na produkcję cholekalcyferolu. W 80% witamina D znajdująca się w ustroju pochodzi z syntezy skórnej pod wpływem działania promieniowania UVB na keratynocyty naskórka⁽²⁾. Zawarty w keratynocytach 7-dehydrocholesterol (prowitamina D₃) ulega przekształceniu w cholekalcyferol, czyli witaminę D₃. Produkt ten staje się aktywny biologicznie dopiero po dwóch hydroksylacjach. Pierwsza z nich zachodzi w wątrobie, a katalizatorem reakcji jest 25-hydroksylaza witaminy D. Produktem końcowym reakcji jest 25-hydroksywitamina D₃ – 25(OH)D₃ – kalcydiol. Jest on uwalniany do krwiobiegu i transportowany w kompleksie z białkiem DBP (*vitamin D-binding protein*). Przemiana kalcydiolu w najbardziej aktywną biologicznie formę – kalcytriol [1,25(OH)₂D₃], zachodzi w komórkach cewek nerkowych. Reakcję katalizuje mitochondrialna 1-hydroksylaza 25-hydroksywitaminy D⁽³⁾.

Kalcytriol powstały w nerkach przedostaje się do krwiobiegu jako hormon powiązany z DBP. Stężenie witaminy D najczęściej określamy, mierząc stężenie jej aktywnego metabolitu 25(OH)D₃ w surowicy krwi. Istnieje również możliwość oznaczenia stężenia kalcytriolu, ale ze względu na mniejszą stabilność tej formy oznaczenie to jest mniej przydatne.

Stężenie formy 25(OH)D₃ jest 1000 razy większe niż 1,25(OH)₂D₃, a czas półtrwania wynosi około 14 dni, natomiast kalcytriolu – około 4 do 6 godzin⁽⁴⁾.

Jedni badacze uważają, że optymalne stężenie kalcytriolu to takie, które wpływa w odpowiedni sposób na resorpcję wapnia

w jelitach i jego wzrost nie powoduje nasilenia tego zjawiska (32 ng/ml), inni, że jest to maksymalne stężenie, powstające pod wpływem skórnej fotosyntezy (60 ng/ml). Zgodnie z najnowszymi badaniami przyjmuje się, że najkorzystniejsze jest utrzymanie stężenia witaminy D w granicach 30-80 ng/ml. Wartości 20-30 ng/ml świadczą o hipowitaminozie, 10-20 ng/ml o niedoborze, natomiast stężenie poniżej 10 ng/ml – o wyraźnym deficycie^(5,6).

Hipokalcemia, hipofosfatemia, wzrost stężenia parathormonu (PTH), ale również obniżone stężenie 1,25(OH)₂D₃ aktywują proces 1 α -hydroksylacji 25(OH)D₃ prowadzący do powstania 1,25(OH)₂D₃. Jest to mechanizm złożonych, wzajemnie powiązanych na zasadzie sprzężeń zwrotnych, działań hormonalnych. Hydroksylacja jest również pobudzana przez inne hormony, tj. estrogeny, androgeny, hormon wzrostu, prolaktynę, tyroksynę, kortyzol, insulinę. Hydroksylacja ulega zahamowaniu na skutek spadku stężenia PTH, hiperfosfatemii, hiperkalcemii oraz wzrostu stężenia 1,25(OH)₂D₃ w surowicy.

Kalcytriol stymuluje transport fosforanów i pobudza syntezę białka wiążącego wapń (*Ca-binding protein*, CaBP) w enterocytach, co ułatwia transport wapnia przez ścianę jelita⁽⁷⁾.

Witamina D₃ występuje w produktach spożywczych, takich jak jaja, mleko i produkty mleczne, a także w rybach (łosoś, makrela, tuńczyk, sardynki, śledź, dorsz) oraz w tranie. Witamina D₂ dostarczana jest do organizmu wraz z pokarmami roślinnymi i grzybami.

Jednostką międzynarodową (IU) witaminy D jest 0,025 μ g czystego kalcyferolu. Dzienna zalecana dawka witaminy D (wg Recommended Dietary Allowance, RDA) u osób dorosłych wynosi 400 IU.

Liczne badania naukowe wykazują, iż produkty spożywcze dostarczane w codziennej diecie nie pokrywają całkowitego zapotrzebowania ustroju na tę witaminę. Jak wspomniano wcześniej, synteza witaminy D zależy w dużym stopniu od ekspozycji na działanie promieni słonecznych, czyli od szerokości geograficznej, a co się z tym wiąże – od kąta padania promieni słonecznych. Webb w swoich badaniach wykazał, że zimą w szerokościach geograficznych poniżej 35° S i powyżej 35° N synteza witaminy D jest istotnie mniejsza⁽⁸⁾. W badaniach polskich autorów ustalono, iż w okresie od października do kwietnia ryzyko deficytu lub niedoboru witaminy D jest dziesięć razy większe niż w okresie od kwietnia do października⁽⁹⁾.

Stosowanie fotoprotekcji znacznie zmniejsza syntezę witaminy D₃ zachodzącą w skórze. Badania dowodzą, iż krem z filtrem 8 SPF zmniejsza syntezę o 97,5%⁽¹⁰⁾. Stężenie witaminy D w surowicy zależy również od BMI (*body mass index*) – wskaźnika masy ciała. U osób otyłych stężenie w surowicy jest obniżone. Mechanizm nie jest do końca poznany. Sugeruje się, że ma na to wpływ mniejsza ekspozycja na słońce, ale również gromadzenie witaminy D w tkance tłuszczowej⁽¹¹⁾.

AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA WITAMINY D

Biologicznie aktywne metabolity witaminy D charakteryzują się wielokierunkowym działaniem na organizm człowieka. Podstawowa rola witaminy D polega na regulacji gospodarki

wapniowo-fosforanowej. Kalcemia utrzymywana jest przez wchłanianie jonów wapnia z jelit, wtórną resorpcję tych jonów w nerkach pod wpływem działania PTH oraz uwalnianie jonów wapnia z kości, które są głównym rezerwuarem wapnia w organizmie.

Klasyczne działanie witaminy D polega na kontroli poziomu wapnia w surowicy poprzez regulację jelitowego wchłaniania jonów wapnia, regulację sekrecji w nerkach oraz mobilizację rezerwuarów z kości. Witamina D jest odpowiedzialna za utrzymanie prawidłowego stanu kości. Jej niedobór prowadzi do niedoborów wapnia, co skutkuje aktywacją osteoklastów, powoduje rozpad macierzy kostnej, uwolnienie wapnia z kości do krwiobiegu, a w konsekwencji – zmniejszenie gęstości masy kostnej (*bone mineral density*, BMD)^(12,13). Osteoporoza obserwowana jest w przypadku stwierdzenia stężenia wapnia poniżej 10 ng/ml⁽¹⁴⁾. W odróżnieniu od innych witamin, które zazwyczaj pełnią funkcje grup prostetycznych i koenzymów lub są ich prekursorami, działanie kalcytriolu polega na regulowaniu transkrypcji określonych genów w sposób analogiczny do hormonów steroidowych. Tak szeroki zakres biologicznych właściwości kalcytriolu jest możliwy dzięki występowaniu jądrowego receptora dla witaminy D (*vitamin D receptor*, VDR) w wielu rodzajach komórek, różnych tkanek i narządów, między innymi w kościach, nerkach, łożysku, gruczołach sutkowych, w trzustce, nadnerczach, tarczycy, przysadce, a nawet w komórkach dendrytycznych i pobudzonych limfocytach⁽¹⁵⁾.

Locus genu kodującego receptor witaminy D umiejscowiony jest na długim ramieniu 12. pary chromosomów (12q13.11). Produktem transkrypcji tego genu jest mRNA o długości 4669 nukleotydów. Gen VDR może występować w kilku wariantach, co związane jest z jego polimorfizmem⁽¹⁶⁾. W związku z przyjętą metodyką badania (analiza długości fragmentów restrykcyjnych, sekwencjonowanie DNA) oraz lokalizacją różniących się sekwencji nukleotydów w obrębie genu VDR wyróżnia się między innymi polimorfizm *TruI*, *TaqI*, *BsmI*, *EcoRV*, *ApaI*, *FokI*, *Cdx-2*, *UTR*⁽¹⁶⁾. Na poziomie genomu jest czynnikiem transkrypcyjnym, który po związaniu się z kalcytriolem umożliwia uruchomienie ekspresji około 200 genów. Sklonowania i charakterystyki molekularnej genu kodującego ludzki receptor dla witaminy D dokonali Baker i wsp. w 1988 roku. Struktura pierwszorzędowa VDR zawiera sekwencję 427 aminokwasów⁽¹⁷⁾. Receptor ten jest fosfoproteiną o masie 48 kD⁽¹⁸⁾. Na poznanie konformacji VDR po związaniu się z ligandem czekano jednak 20 lat, tj. do czasu przeprowadzenia przez Rochel i wsp. badań opartych na metodzie krystalograficznej⁽¹⁹⁾. Po stereospecyficznym połączeniu kalcytriolu z jądrowym receptorem witaminy D dochodzi do jego heterodimeryzacji z receptorem dla retinoidu X (*retinoid X receptor*, RXR). Powstały w ten sposób heterodimer (VDR-RXR) działa jako zależny od ligandu, tj. kalcytriolu, czynnik transkrypcyjny. Wiąże się on z odpowiednimi sekwencjami nukleotydów w promotorach genów docelowych (*vitamin D responsive elements*, VDRE), regulując ich ekspresję⁽²⁰⁾. Regulacja ekspresji genów na poziomie transkrypcji pod wpływem kalcytriolu odbywa się w analogiczny sposób do innych czynników transkrypcyjnych zaangażowanych w uruchomienie aparatu transkrypcyjnego. W procesie

tym poza czynnikiem transkrypcyjnym VDR-RXR i polimerazą RNA II uczestniczy wiele innych białek rozpoznających specyficzne sekwencje nukleotydowe w DNA, a także enzymów rozplatających DNA. Stwierdzono interakcję VDR z *TFIIB* (*transcription factor polymerase RNA II*, podstawowy czynnik transkrypcyjny IIB), *TAFs* (*TATA box-binding protein associated factors*, białka oddziałujące z białkiem rozpoznającym sekwencję TATA w kompleksie preinicjacyjnym transkrypcji), *GRIP1/TIF-2* (*glucocorticoid receptor interacting protein 1/transcription intermediary factor 2*), *SRC-1*, *NCoA-62* (*nuclear receptor coactivator*; 62 000 Da), *TIF1*⁽²¹⁻²⁴⁾.

W wielu tkankach (ponad 50) odnaleziono jądrowe VDR. Na podstawie sekwencji aminokwasowej stwierdzono, że VDR należy do tej samej rodziny białek regulacyjnych (czynniki transkrypcyjne) co receptory hormonów steroidowych i tyroksyny. Zlokalizowano VDR w narządach biorących udział w regulacji gospodarki mineralnej organizmu (w jelicie, nerkach, kościach, przystarczycach) oraz w narządach niebiorących udziału w regulacji stężenia wapnia, fosforu i homeostazy mineralnej – są to tzw. nieklasyczne lokalizacje⁽²⁵⁾.

Receptory VDR zidentyfikowano również w wielu komórkach OUN, między innymi w komórkach mikrogleju, astrocytach, oligodendrocytach, komórkach Schwanna⁽²⁶⁾. Te „nieklasyczne” organy docelowe dla witaminy D odpowiadają na 1,25(OH)₂D₃ w bardzo różny sposób (np. działanie immunomodulacyjne, kontrola innych układów hormonalnych, inhibicja proliferacji komórek oraz indukcja różnicowania się komórek, działanie neuroprotektoryjne)⁽²⁶⁾. Działania te podsunęły szereg nowych potencjalnych zastosowań dla witaminy D, na przykład w dysfunkcjach układu immunologicznego (choroby autoimmunizacyjne), zaburzeniach hormonalnych (nadczynność przystarczycy), chorobach proliferacyjnych (białaczka, nowotwory, łuszczyca)⁽¹²⁾.

Działanie witaminy D jest modulowane przez jądrowy VDR, zlokalizowany również w mózgu. W ostatnich trzech latach pojawiają się pojedyncze prace analizujące polimorfizm w obrębie genu VDR u chorych na schizofrenię⁽²⁷⁾ i depresję⁽²⁸⁾. Badano występowanie polimorfizmów: *Cdx-2*, *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* u 85-letnich osób i korelowano je z zaburzeniami funkcji poznawczych oraz występowaniem objawów depresji. Gorsze wyniki w testach oceniających funkcje poznawcze mieli nosiciele polimorfizmu *BsmI* i *TaqI*, podobnie jak większe nasilenie objawów depresji. Wyniki wskazują, że występowanie niektórych polimorfizmów zwiększa ryzyko pogorszenia funkcji poznawczych i objawy depresji związane z wiekiem⁽²⁸⁾.

Witamina D przenika przez barierę krew-mózg, ale jest również syntetyzowana w mózgu. Kalcytriol, wpływając na ekspresję licznych genów, reguluje syntezę ich produktów, takich jak: neurotropiny, czynniki wzrostu, białka wiążące wapń, oksytocyny oraz enzymy – acetylocholinesteraza odpowiedzialna za syntezę acetylocholinyl i gammadglutamylotranspeptydaza⁽²⁶⁾. Współczesne badania sugerują, że metabolity witaminy D mogą wpływać na zachowanie funkcji poznawczych poprzez ich specyficzne działanie neuroprotektoryjne. Osoby z obniżonym stężeniem witaminy D osiągają gorsze wyniki w testach badających funkcje poznawcze⁽²⁹⁾.

NIEKLASYCZNE DZIAŁANIE WITAMINY D

W ostatnich latach nastąpił wzrost zainteresowania tzw. nieklasycznym działaniem witaminy D na organizm człowieka. Liczne badania sugerują związek pomiędzy niedoborem witaminy D a występowaniem takich chorób, jak: nowotwory (rak jelita grubego, rak sutka), nadciśnienie, cukrzyca, zespół metaboliczny, stwardnienie rozsiane⁽⁴⁾.

Feskanych w swoich badaniach wskazał na wzrost częstości występowania raka jelita grubego i raka piersi u kobiet w okresie pomenopauzalnym, u których stężenie witaminy D jest obniżone⁽³⁰⁾. Inne badanie przeprowadzone przez Garlanda wykazało, że kobiety, u których stężenie witaminy D jest wyższe niż 52 ng/ml, mają o 50% mniejsze ryzyko zachorowania na raka piersi niż kobiety, u których stężenie witaminy D w surowicy jest mniejsze niż 10 ng/ml⁽³¹⁾.

Giovannucci ustalił na podstawie dostępnej literatury, że większa ekspozycja na promieniowanie UV oraz stosowanie suplementacji witaminy D pozostaje w odwrotnej korelacji do występowania raka jelita grubego⁽³²⁾. Ryzyko rozwoju chorób autoimmunologicznych, np. stwardnienia rozsianego (SM)^(33,34), reumatoidalnego zapalenia stawów^(35,36), cukrzycy typu I⁽³⁷⁻⁴⁰⁾, jest mniejsze u osób z prawidłowym stężeniem witaminy D w surowicy.

Badania dzieci ujawniły, że suplementacja witaminy D w dawce 2000 IU w pierwszym roku życia zmniejsza ryzyko rozwoju cukrzycy typu I o 80%^(38,40,41).

STĘŻENIE I ROLA WITAMINY D W ZABURZENIACH PSYCHICZNYCH

Istnieją również dowody immunohistochemiczne, biochemiczne i molekularne wskazujące na udział witaminy D w rozwoju i funkcjonowaniu mózgu. Autorzy wielu prac donoszą o pogorszeniu pracy mózgu przy nieprawidłowym jego zaopatrzeniu w mikroelementy⁽⁴²⁻⁴⁵⁾, inni badacze wskazują na poprawę funkcji poznawczych u osób, u których stężenie witamin i mikroelementów było prawidłowe⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾.

Schneider badał w swojej pracy związek pomiędzy stężeniem metabolitów witaminy D, tj. 25-hydroksywitaminy D₃, 1,25-dihydroksywitaminy D₃ oraz wapnia, fosforanów i PTH w 3 grupach pacjentów: chorych na schizofrenię, uzależnionych od alkoholu oraz u chorych na dużą depresję. Wyniki porównano z grupą kontrolną osób zdrowych. Okazało się, że nie istnieją statystycznie istotne różnice w stężeniach witaminy D pomiędzy grupami osób cierpiących na zaburzenia psychiczne, jednak w porównaniu z grupą kontrolną stężenia 25-hydroksywitaminy D₃, 1,25-dihydroksywitaminy D₃ były obniżone we wszystkich grupach chorych, z kolei poziom fosforanów wapnia i PTH nie różnił się. Wyniki te sugerują, że witamina D może nie odgrywać roli w patogenezie badanych zaburzeń psychicznych, oraz wskazują na różnice socjalne, na przykład inne przyzwyczajenia żywieniowe chorych w porównaniu z osobami zdrowymi⁽⁴⁹⁾.

WITAMINA D A SCHIZOFRENIA

Istnieją dane wskazujące na prawdopodobny związek między występowaniem schizofrenii a niskim stężeniem witaminy D⁽⁵⁰⁻⁵²⁾.

Do argumentów przemawiających dodatkowo za tą koncepcją należą częstsze występowanie schizofrenii u osób urodzonych zimą, u emigrantów rasy czarnej mieszkających w chłodnym klimacie oraz stwierdzone różnice w rozpowszechnieniu schizofrenii zależne od szerokości geograficznej. U chorych na schizofrenię obserwowane są zmiany w OUN polegające na poszerzeniu układu komorowego oraz zmniejszeniu warstwy kory mózgowej. Podobne zmiany morfologiczne wykryto w mózgu szczurów pozbawionych witaminy D⁽⁵³⁾.

Przeprowadzono tylko nieliczne badania na niewielkich grupach chorych dotyczące oceny bezpośredniego związku między występowaniem objawów schizofrenii a niskim stężeniem witaminy D^(54,55). Jedno z badań retrospektywnych wykazało istnienie związku między suplementacją witaminy D w pierwszym roku życia a późniejszym rozwojem schizofrenii. Zdecydowanie mniejsze ryzyko rozwoju choroby odnotowano u mężczyzn, którzy w okresie niemowlęcym podlegali suplementacji; takiej korelacji nie odnotowano u kobiet⁽⁵⁵⁾. W innym badaniu mierzono stężenie witaminy D w osoczu pobranym w trzecim trymestrze ciąży od niewielkiej grupy matek chorujących na schizofrenię i w grupie kontrolnej zdrowych matek. Jedynie w grupie czarnoskórych Amerykanów istniał związek pomiędzy obniżonym stężeniem witaminy D a wystąpieniem schizofrenii, choć wyniki nie były istotne statystycznie.

Badania eksperymentalne na szczurach, u których wytworzono sztucznie niedobór witaminy w okresie prenatalnym, wykazały, że zwierzęta te miały szereg neurologicznych zaburzeń, które mogą teoretycznie odgrywać rolę w patogenezie schizofrenii. Noworodki szczurów z deficytem witaminy D charakteryzowały zwiększona proliferacja komórek, zmniejszona apoptoza, większe komory boczne, zmieniona neurogeneza, zmniejszona gęstość receptora neurotrofiny, zmniejszone stężenie czynnika wzrostu nerwów NGF (*nerve growth factor*) i GDNF (*glial cell line-derived neurotrophic factor*), natomiast dorosłe osobniki były bardziej aktywne i ruchliwe niż zwierzęta bez niedoboru⁽⁵⁶⁾.

WITAMINA D A DEPRESJA

Istnieją badania wskazujące na związek pomiędzy niedoborem witaminy D a zaburzeniami nastroju, takimi jak: duża depresja, sezonowe zaburzenia nastroju, zespół napięcia przedmiesiączkowego. Wydaje się, że liczne biologiczne mechanizmy mogą łączyć zaburzenia nastroju z obniżonym stężeniem witaminy D u kobiet. Najprawdopodobniej ma to związek z rozmieszczeniem i zbyt małym wysyceniem receptorów witaminy D w mózgu⁽⁵⁷⁾. Z drugiej strony sezonowe zaburzenia nastroju (*seasonal affective disorder*, SAD) występują zimą, kiedy to ekspozycja na promienie słoneczne jest mniejsza⁽⁵⁸⁾.

Norwescy naukowcy przeprowadzili badanie 441 osób z rozpoznaną depresją i z nadwagą lub otyłością (BMI 28-47). Po określeniu stężenia witaminy D w badanej grupie pacjentów stosowano suplementację (w jednej grupie 20 000, w drugiej – 40 000 IU witaminy D raz w tygodniu przez rok), natomiast trzecia grupa pacjentów otrzymywała placebo. W obu grupach, w których zastosowano suplementację witaminy D, zaobserwowano zmniejszenie nasilenia objawów depresji mierzonych

kwestionariuszem samooceny Becka, natomiast w grupie otrzymującej placebo takich korzystnych zmian nie odnotowano⁽⁵⁹⁾. W kolejnym badaniu, przeprowadzonym w Amsterdamie, obejmującym 1282 osoby w wieku 65-95 lat, w którym wykluczono szereg czynników mających wpływ na stężenia witaminy D, również wykazano związek pomiędzy nasileniem depresji a obniżonym stężeniem witaminy D. Żaden z następujących czynników: wiek, płeć, BMI, palenie tytoniu, pora roku, w której przeprowadzono badanie, aktywność fizyczna, przyjmowane leki przeciwdepresyjne, nie zmienił tej zależności. Ustalono, że stężenie witaminy D u chorych na depresję było o 14% niższe niż u osób z grupy kontrolnej, natomiast stężenie PTH było wyraźnie podwyższone, nawet o 33%. Ogólnie prawie 39% mężczyzn i 57% kobiet biorących udział w badaniu miało niedobór witaminy D. Dane te wskazują, że PTH może odgrywać rolę w patogenezie depresji, co z kolei może wyjaśniać częstsze występowanie depresji u osób z pierwotną nadczynnością przytarczyc.

PRZEGLĄD BADAŃ DOTYCZĄCYCH STĘŻENIA WITAMINY D U CHORYCH Z ZESPOŁAMI OTEPIENNYMI

Dowiedziano, że chorzy na chorobę Parkinsona, Alzheimera mają niższe stężenia witaminy D (kalcydiolu) niż osoby zdrowe. Ustalono, że aktywne metabolity witaminy D mogą mieć działanie ochronne na neurony i drogi transmisji w mózgu, co może przyczynić się do poprawy funkcji poznawczych. Ich protekcyjny wpływ na komórki OUN tłumaczy się stymulacją produkcji neurotrofin (czynników sprzyjających lepszemu odżywianiu neuronów) lub hamowaniem syntezy tlenu azotu⁽⁶⁰⁾. Stwierdzono również korzystny wpływ kalcytriolu na szlaki, w których mediatorem jest acetylocholina. Ostatnie prace sugerują, że kalcytriol może przyczyniać się do zmniejszenia produkcji cytokin prozapalnych, w tym czynnika martwicy nowotworu α , który należy do białek mających istotny wpływ na patogenezę schorzeń neurodegeneracyjnych⁽²⁶⁾. Ustalono także, że niskie stężenia witaminy D u starszych pacjentów mogą pogarszać ich zdolności poznawcze, nawet gdy nie stwierdza się u nich ww. chorób. Świadczą o tym wyniki badań prowadzonych na Uniwersytecie w Cambridge, opublikowane w ubiegłym roku w „Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology”, dotyczące 212 osób w wieku powyżej 65 lat. Rezultaty badań okazały się zaskakujące, bowiem pacjenci z najniższym poziomem witaminy D osiągnęli dwukrotnie gorsze wyniki w testach oceniających ich pamięć i orientację. Inni autorzy podkreślają możliwość istnienia odwrotnego zjawiska i wskazują, że pogorszenie funkcji poznawczych może przyczyniać się do nasilenia niedoboru witaminy D, bowiem choroba Alzheimera czy Parkinsona prowadzi do niedożywienia i wtórnego niedoboru witaminy D. Będąc skutkiem choroby zmniejszona aktywność życiowa sprawia, że chorzy ci więcej czasu spędzają w pomieszczeniach zamkniętych, przez co ich ekspozycja na naturalne promieniowanie słoneczne jest znikoma. Dodatkowo ich wiek może być przyczyną znacznie zmniejszonej syntezy skórnej.

SUPLEMENTACJA WITAMINY D U OSÓB Z ZABURZENIAMI PSYCHICZNYMI

Odkąd wiadomo, że obniżone stężenie witaminy D jest powszechne u osób starszych z objawami depresji, próbowano ustalić, czy suplementacja witaminy D może zredukować objawy sezonowych zaburzeń nastroju. Wyniki badań nie są jednoznaczne, okazuje się bowiem, iż suplementacja tylko u części chorych wpływa korzystnie na stan psychiczny. Być może poprawa stanu psychicznego zależy od podawanej dawki witaminy D.

W przeprowadzonym przez angielskich badaczy eksperymencie, podczas którego kobietom po 70. roku życia podawano 800 IU witaminy D, nie odnotowano poprawy nastroju w badanej grupie⁽⁶¹⁾. Kolejne badanie dotyczyło SAD i hipowitaminozy D. Amerykańscy naukowcy zbadali 15 osób z diagnozą SAD. W jednej grupie podawano witaminę D w dawce 100 000 IU, a u drugiej stosowano fototerapię (długość fali 280-320 nm). Przeprowadzono ocenę nastroju Skalą Depresji Hamiltona na początku i po miesiącu leczenia. Stwierdzono poprawę w zakresie obecności i nasilenia objawów depresyjnych u wszystkich osób otrzymujących witaminę D, z kolei nie odnotowano istotnej poprawy po zastosowaniu fototerapii⁽⁵⁷⁾.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Holick M.F.: Vitamin D and bone health. *J. Nutr.* 1996; 126 (supl.): 1159S-1164S.
- Walicka M., Jasik A., Paczyńska M. i wsp.: Niedobór witaminy D – problem społeczny. *Postępy Nauk Med.* 2008; 1: 14-22.
- Haddad J.G., Matsuoka L.Y., Hollis B.W. i wsp.: Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 2552-2555.
- Woźniacka A., Bogaczewicz J., Sysa-Jędrzejowska A.: Drugie oblicze słońca. Prawdziwy „D”ylemat. Część 1. *Przegl. Dermatol.* 2008; 95: 467-474.
- Segaert S., Bouillon R.: Vitamin D and regulation of gene expression. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 1998; 1: 347-354.
- NAS/DRI: Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. National Academy Press, Washington, D.C. 1997.
- Romer T.E.: Endokrynologia kliniczna dla ginekologa, internisty i pediatri. Springer PWN, Warszawa 1998.
- Webb A.R., Kline L., Holick M.F.: Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 67: 373-378.
- Bogaczewicz J., Sysa-Jędrzejowska A., Arkuszewska C. i wsp.: Czy chorzy na tocznię rumieniowatą wymagają suplementacji witaminą D – doniesienie wstępne. *Przegl. Dermatol.* 2008 w druku.
- Matsuoka L.Y., Ide L., Wortsman J. i wsp.: Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 64: 1165-1168.
- Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C. i wsp.: Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72: 690-693.

12. Heaney R.P., Abrams S., Dawson-Hughes B. i wsp.: Peak bone mass. *Osteoporos. Int.* 2000; 11: 985-1009.
13. Holick M.F.: Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging* 2007; 24: 1017-1029.
14. Grant W.B.: Epidemiology of disease risks in relation to vitamin D insufficiency. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006; 92: 65-79.
15. Norman A.W., Roth J., Orci L.: The vitamin D endocrine system: steroid metabolism, hormone receptors, and biological response (calcium binding proteins). *Endocr. Rev.* 1982; 3: 331-366.
16. Valdivielso J.M., Fernandez E.: Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin. Chim. Acta* 2006; 371: 1-12.
17. Becker A., Eyles D.W., McGrath J.J., Grecksch G.: Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with subtle alterations in learning and memory functions in adult rats. *Behav. Brain Res.* 2005; 161: 306-312.
18. Toell A., Polly P., Carlberg C.: All natural DR3-type vitamin D response elements show a similar functionality *in vitro*. *Biochem. J.* 2000; 352: 301-309.
19. Rochel N., Wurtz J.M., Mitschler A. i wsp.: The crystal structure of the nuclear receptor for vitamin D bound to its natural ligand. *Mol. Cell* 2000; 5: 173-179.
20. Rachez C., Freedman L.P.: Mechanisms of gene regulation by vitamin D₃ receptor: a network of coactivator interactions. *Gene* 2000; 246: 9-21.
21. Baudino T.A., Kraichely D.M., Jefcoat S.C. Jr i wsp.: Isolation and characterization of a novel coactivator protein, NCoA-62, involved in vitamin D-mediated transcription. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 16434-16441.
22. Hong H., Kohli K., Garabedian M.J., Stallcup M.R.: GRIP1, a transcriptional coactivator for the AF-2 transactivation domain of steroid, thyroid, retinoid, and vitamin D receptors. *Mol. Cell. Biol.* 1997; 17: 2735-2744.
23. Masuyama H., Jefcoat S.C. Jr, MacDonald P.N.: The N-terminal domain of transcription factor IIB is required for direct interaction with the vitamin D receptor and participates in vitamin D-mediated transcription. *Mol. Endocrinol.* 1997; 11: 218-228.
24. Le Douarin B., vom Baur E., Zechel C. i wsp.: Ligand-dependent interaction of nuclear receptors with potential transcriptional intermediary factors (mediators). *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 1996; 351: 569-578.
25. Woźniacka A., Bogaczewicz J., Sysa-Jędrzejowska A.: Druge oblicze słońca. *Prawdziwy „D”ylemat. Część 2. Przgl. Dermatol.* 2009; 96: 37-43.
26. McCann J.C., Ames B.N.: Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *FASEB J.* 2008; 22: 982-1001.
27. Handoko H.Y., Nancarrow D.J., Mowry B.J., McGrath J.J.: Polymorphisms in the vitamin D receptor and their associations with risk of schizophrenia and selected anthropometric measures. *Am. J. Hum. Biol.* 2006; 18: 415-417.
28. Kuningas M., Mooijaart S.P., Jolles J. i wsp.: VDR gene variants associate with cognitive function and depressive symptoms in old age. *Neurobiol. Aging* 2009; 30: 466-473.
29. Przybelski R.J., Binkley N.C.: Is vitamin D important for preserving cognition? A positive correlation of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with cognitive function. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007; 460: 202-205.
30. Feskanich D., Ma J., Fuchs C.S. i wsp.: Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2004; 13: 1502-1508.
31. Garland C.F., Gorham E.D., Mohr S.B. i wsp.: Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007; 103: 708-711.
32. Giovannucci E.: The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States). *Cancer Causes Control* 2005; 16: 83-95.
33. Munger K.L., Levin L.I., Hollis B.W. i wsp.: Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296: 2832-2838.
34. Arnsen Y., Amital H., Shoenfeld Y.: Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66: 1137-1142.
35. Kamen D.L., Cooper G.S., Bouali H. i wsp.: Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun. Rev.* 2006; 5: 114-117.
36. Merlino L.A., Curtis J., Mikuls T.R. i wsp.: Iowa Women's Health Study: Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 72-77.
37. The EURODIAB Substudy 2 Study Group: Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 51-54.
38. Hyppönen E., Läärä E., Reunanen A. i wsp.: Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-1503.
39. Harris S.S.: Vitamin D in type 1 diabetes prevention. *J. Nutr.* 2005; 135: 323-325.
40. Hyppönen E.: Micronutrients and the risk of type 1 diabetes: vitamin D, vitamin E, and nicotinamide. *Nutr. Rev.* 2004; 62: 340-347.
41. Hyppönen E., Sovio U., Wjst M. i wsp.: Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: Northern Finland Birth Cohort 1966. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004; 1037: 84-95.
42. Bryan J., Osendarp S., Hughes D. i wsp.: Nutrients for cognitive development in school-aged children. *Nutr. Rev.* 2004; 62: 295-306.
43. McCann J.C., Ames B.N.: Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82: 281-295.
44. McCann J.C., Hudes M., Ames B.N.: An overview of evidence for a causal relationship between dietary availability of choline during development and cognitive function in offspring. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2006; 30: 696-712.
45. McCann J.C., Ames B.N.: An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85: 931-945.
46. Siega-Riz A.M., Popkin B.M.: Dietary trends among low socioeconomic status women of childbearing age in the United States from 1977 to 1996: a comparison among ethnic groups. *J. Am. Med. Womens Assoc.* 2001; 56: 44-48, 72.
47. Lee J.S., Frongillo E.A. Jr: Nutritional and health consequences are associated with food insecurity among U.S. elderly persons. *J. Nutr.* 2001; 131: 1503-1509.
48. Dixon L.B., Winkleby M.A., Radimer K.L.: Dietary intakes and serum nutrients differ between adults from food-insufficient and food-sufficient families: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J. Nutr.* 2001; 131: 1232-1246.
49. Schneider B., Weber B., Frensch A. i wsp.: Vitamin D in schizophrenia, major depression and alcoholism. *J. Neural Transm.* 2000; 107: 839-842.
50. Mackay-Sim A., Féron E., Eyles D. i wsp.: Schizophrenia, vitamin D, and brain development. *Int. Rev. Neurobiol.* 2004; 59: 351-380.
51. McGrath J.J., Saha S., Lieberman D.E., Buka S.: Season of birth is associated with anthropometric and neurocognitive outcomes during infancy and childhood in a general population birth cohort. *Schizophr. Res.* 2006; 81: 91-100.

52. Davies G., Welham J., Chant D. i wsp.: A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2003; 29: 587-593.
53. Harrison P.J.: The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999; 122: 593-624.
54. McGrath J., Eyles D., Mowry B. i wsp.: Low maternal vitamin D as a risk factor for schizophrenia: a pilot study using banked sera. *Schizophr. Res.* 2003; 63: 73-78.
55. McGrath J., Saari K., Hakko H. i wsp.: Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr. Res.* 2004; 67: 237-245.
56. McGrath J., Iwazaki T., Eyles D. i wsp.: Protein expression in the nucleus accumbens of rats exposed to developmental vitamin D deficiency. *PLoS ONE* 2008; 3: e2383.
57. Gloth F.M. 3rd, Alam W., Hollis B.: Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J. Nutr. Health Aging* 1999; 3: 5-7.
58. Stumpf W.E., Privette T.H.: Light, vitamin D and psychiatry. Role of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ (solatriol) in etiology and therapy of seasonal affective disorder and other mental processes. *Psychopharmacology (Berl.)* 1989; 97: 285-294.
59. Jorde R., Sneve M., Figenschau Y. i wsp.: 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.
60. Neveu I., Naveilhan P., Jehan F. i wsp.: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1994; 24: 70-76.
61. Dumville J.C., Miles J.N., Porthouse J. i wsp.: Can vitamin D supplementation prevent winter-time blues? A randomised trial among older women. *J. Nutr. Health Aging* 2006; 10: 151-153.

XLIII Zjazd Psychiatrów Polskich „Świat współczesny a psychiatria”

23-26 czerwca 2010 r.

Miejsce: Centrum Kongresowe Międzynarodowych Targów Poznańskich

Organizatorzy: Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, Katedra Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu oraz Wydawnictwo Termedia

Zgłoszenia abstraktów:

- wystąpienia ustne – do 31 stycznia 2010 r.
- wystąpienia plakatu – do 28 lutego 2010 r.

Oплата rejestracyjna	do 15.01.2010 r.	od 16.01.2010 r.
Członkowie PTP	400 zł	500 zł
Emeryci i renciści	250 zł	350 zł
Studenci do 26. roku życia	150 zł	200 zł
Osoby towarzyszące	200 zł	300 zł
Pozostałe osoby, w tym członkowie PTP, którzy nie płacą składek	500 zł	600 zł
Udział w bankiecie	60 zł	60 zł

UWAGA!

Osoby zgłaszające udział w zjeździe, które dokonają rejestracji na stronie www.konferencje.termedia.pl, otrzymają 5% upustu.

Prosimy o wpłaty na konto: Termedia sp. z o.o., Bank Zachodni WBK S.A. III Oddział Poznań, 30 1090 1359 0000 0001 0559 9169 (z dopiskiem Zjazd Psychiatrów Polskich)

Zarejestrować się można:

- wysyłając e-mail na adres: szkolenia@termedia.pl
- zgłaszając udział na www.termedia.pl
- wysyłając faks na nr: 061 656 22 00

Ostateczny termin przyjmowania wpłat przelewem upływa **16 czerwca 2010 r.**

Po tym terminie istnieje możliwość uiszczenia opłaty w biurze Zjazdu.

Biuro organizacyjne: Termedia sp. z o.o., ul. Wenedów 9/1, 61-614 Poznań, tel./faks: 061 656 22 00, e-mail: szkolenia@termedia.pl

Uczestnicy otrzymają punkty edukacyjne.