

Witamina D i objawy depresji: metaanaliza badań

Vitamin D deficiency and depressive symptoms: Meta-analysis of studies

Krzysztof Maria Wilczyński^{1,2}, Katarzyna Chęcińska³,
Krzysztof Kulczyk³, Małgorzata Janas-Kozik^{1,2}

¹ Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katedra Psychiatrii i Psychoterapii,
Oddział Kliniczny Psychiatrii i Psychoterapii Wieku Rozwojowego

² Centrum Pediatrii im. Jana Pawła II w Sosnowcu

³ Akademia Koźmińskiego, Warszawa

Summary

Aim. The aim of this study was the identification and summary of studies examining the relationship between vitamin D levels and the risk of depression and depressive symptoms severity, published between January 2008 and January 2019.

Methods. A systematic review of literature published within the last 10 years and accessible in PubMed database was conducted by each author separately based on predetermined inclusion criteria.

Results. Out of the 823 studies qualified to the initial abstract analysis, 24 were included into the full-text review and 18 into the meta-analysis. Statistically significant odds ratio was obtained for risk of depression in the course of vitamin D deficiency (OR = 1.51; 95% CI: 1.4–1.62; $p < 0.01$).

Conclusions. The analysis of available literature seems to indicate that there is an association between risk of depression and vitamin D deficiency. However, current literature does not give the possibility to state explicitly what is the exact mechanism and direction of this dependency.

Słowa kluczowe: witamina D, kalcytriol, depresja

Key words: vitamin D, calcitriol, depression

Wstęp

Depresja jest obecnie najczęstszym zaburzeniem psychicznym na świecie. Szacuje się, że dotyka ona około 350–840 milionów osób [1–3]. Jej objawy obserwuje się nawet u 15% populacji osób powyżej 60. roku życia, przy czym depresja wraz z cuk-

rzyca i chorobą niedokrwienną serca stanowią główne przyczyny niepełnosprawności [4]. Według klasyfikacji DSM-5 zasadnicze elementy obrazu klinicznego większego epizodu depresyjnego to: (1) obniżony nastrój, (2) zmniejszenie odczuwania przyjemności – anhedonia, (3) istotna utrata masy ciała oraz zmiana apetytu, (4) spowolnienie napedu psychoruchowego, (5) przemęczenie, (6) poczucie obniżonej wartości lub nieadekwatne poczucie winy, (7) zaburzenia koncentracji oraz trudności w podejmowaniu decyzji i (8) nawracające myśli rezygnacyjne oraz ideacje suicydalne aż do prób samobójczych [5]. Na szczególną uwagę zasługuje tutaj punkt trzeci, głównie ze względu na charakterystyczne dla tego typu zaburzeń obniżenie lub podwyższenie apetytu, omijanie i nieregularne przyjmowanie posiłków oraz preferowanie pokarmów słodkich [6]. Szacuje się, że depresja związana jest z około 1,5–6-krotnym wzrostem ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych i cukrzycy, a także z otyłością oraz zespołem metabolicznym [7]. Schemat odżywiania obserwowany w przebiegu depresji może się łączyć z ryzykiem wielu niedoborów pokarmowych. W dostępnej literaturze przedmiotu najczęściej wskazuje się na deficyty: (1) kwasów omega-3, (2) witamin z grupy B, (3) mikroelementów oraz (4) aminokwasów, prekursorów neurotransmiterów takich jak np. tryptofan (prekursor serotoniny) [6]. Tego typu zaburzenia mogą prowadzić do nasilenia objawów zaburzeń afektywnych, zmniejszać skuteczność leczenia oraz pogarszać rokowanie. Z tego względu w ostatnich latach zagadnienia zaburzeń odżywiania i deficytów pokarmowych w przebiegu depresji budzą duże zainteresowanie.

Witamina D to grupa steroidowych hormonów rozpuszczalnych w tłuszczach, których unikatową cechą jest fotoizomeryzacja, stanowiąca kluczowy element procesu biosyntezy aktywnego związku. Proces ten przebiega w naskórku i zapewnia nawet do 100% zapotrzebowania organizmu na witaminę D, jednakże w tym celu konieczna jest ekspozycja na słońce (promieniowanie UV) [8]. Mimo że jej źródło wydaje się łatwo dostępne, niedobór witaminy D staje się istotnym problemem na całym świecie. Dotyczy to także krajów o tak znacznej ekspozycji na słońce jak Australia (średnio >3000 h rocznie; dla porównania Polska: 1200–1600 h), gdzie nawet u 1/3 populacji stwierdza się obniżone stężenie witaminy D [3]. Aktualnie niedobór witaminy D definiuje się jako spadek jej stężenia poniżej 20 ng/ml (50 nmol/l), poza endogenną produkcją zaś głównym jej źródłem jest podaż egzogenna z produktów roślinnych (ergokalcysterol) i zwierzęcych (cholekalcytriol). Bogatym źródłem witaminy D są np. tłuste ryby [3,9]. Niedobory witaminy D mogą nieść ze sobą poważne konsekwencje, wynikające z szerokiego spektrum zadań, jakie witamina ta spełnia w ludzkim organizmie. Klasyczne postrzeganie funkcji tej grupy związków obejmowało kontrolę homeostazy wapniowo-fosforanowej oraz resorpcji i odbudowy kości poprzez regulację wchłaniania wapnia w przewodzie pokarmowym oraz jego sekrecji w nerkach, a także modulacji funkcji osteoklastów. Ten paradygmat zmieniło odkrycie w około 50 różnych tkankach receptorów jądrowych dla witaminy D (VDR) [9–11]. Jedną z lokalizacji, w których odkryto obecność VDR, są neurony oraz komórki glejowe, co pociągnęło za sobą kolejne odkrycia w zakresie funkcji witaminy D w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Badania wskazują, że może ona uczestniczyć m.in. w regulacji syntezy neurotransmiterów, zapobiegając spadkowi stężeń dopaminy i serotoniny w OUN [3], w biosyntezie czynników neurotroficznycy, oraz wywierając

działanie neuroprotekcyjne poprzez hamowanie syntezy wolnych rodników tlenowych i indukcję syntezy glutationu [9,11].

W kontekście wzrastającego zainteresowania badaczy zagadnieniem niedoborów pokarmowych w przebiegu depresji, w połączeniu z systematycznie powiększającą się w ciągu ostatnich 15 lat bazą literaturową dotyczącą ośrodkowych funkcji witaminy D, obserwowany wzrost liczby publikacji łączących jej niedobór z depresją nie powinien dziwić.

Cel pracy

Celem pracy jest wyszukanie i podsumowanie badań analizujących związek między stężeniem witaminy D a ryzykiem depresji opublikowanych pomiędzy styczniem 2008 a styczniem 2019 roku.

Material i metody

Prezentowany przegląd literatury przedmiotu skupiał się na publikacjach z ostatnich 10 lat pozyskiwanych poprzez bazę danych MEDLINE/PubMed. W trakcie wyszukiwania stosowano następujące słowa kluczowe: „vitamin D”, „cholecalciferol”, „24,25-dihydroxyvitamin D3”, „ergocalciferol”, „calcitriol”, „calcifeldiol”, „D3”, „25-hydroxyvitamin D 2”, „depression”, „depressive disorder”, „depress”, „depressed”, „depressive”. Przegląd obejmował polsko – i anglojęzyczne oryginalne prace opublikowane w uznanych czasopismach krajowych i międzynarodowych, z wykluczeniem badań na zwierzętach. Przegląd przeprowadzało osobno dwóch autorów, w trzech fazach, na podstawie 6 następujących kryteriów włączenia:

1. Prace opublikowane pomiędzy styczniem 2008 a styczniem 2019 roku.
2. Opublikowane w języku angielskim lub polskim.
3. Opublikowane w czasopismach (wykluczano np. fragmenty/rozdziały książek).
4. Analizujące bezpośrednio związek stężenia witaminy D z objawami depresji:
 - a. Do metaanalizy włączano badania, które wyrażały ten związek za pomocą ilorazu szans z 95% przedziałem ufności lub prezentowały dane umożliwiające jego wyliczenie.
1. W sposób jasny i wyczerpujący prezentujące metodologię (np. kryteria włączenia i wykluczenia), dane demograficzne o uczestnikach oraz metodykę potwierdzenia i wykluczenia objawów depresyjnych.
2. Wykorzystujące dobrą metodologię (m.in. wiarygodne narzędzia badawcze, zwalidowane dla docelowej populacji, jasno określone hipotezy badawcze, zadowalający opis wykorzystanych metod statystycznych).

Pierwsza faza przeglądu obejmowała wyszukiwanie publikacji oraz analizę ich zgodności z tematem przeglądu na podstawie tytułu pracy. W drugim etapie analizowano abstrakt pod kątem zgodności z kryteriami włączenia do badania. Badania zakwalifikowane przez każdego z autorów do dalszej analizy zostały ze sobą porównane i po wykreśleniu duplikatów poddane wstępnej analizie pełnotekstowej mającej

na celu ocenę zgodności z założonymi kryteriami włączenia. Przeprowadzono także analizę bibliografii włączonych prac. Ostatecznie wyłoniono 21 prac, które zostały włączone do metaanalizy. Schemat selekcji publikacji do przeglądu i metaanalizy prezentuje rysunek 1.

Prace zakwalifikowane do ostatniego etapu analizy w ramach przeglądu literatury przedmiotu zostały poddane ocenie jakościowej za pomocą *The Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale* (NOQAS). Jest to ustrukturyzowany formularz służący do oceny jakości badania pod kątem doboru grupy („dobór”) i weryfikacji diagnozy („ekspozycja”), w którym przyznaje się gwiazdki za spełnienie określonych kryteriów. Praca może uzyskać odpowiednio 5 gwiazdek za dobór grupy i 3 gwiazdki za ekspozycję. W niniejszym badaniu interpretację wyniku oparto na następującym schemacie (dobór/ekspozycja): jakość dobra (5 lub 4*/3 lub 2*); jakość przeciętna (3* lub 2*/1*); jakość słaba (0 lub 1*/0*).

Do opracowania wyników metaanalizy zastosowano program PQstat w wersji 1.6.6 z użyciem ilorazu szans z 95% przedziałem ufności, współczynnikiem *b* Eggera, badaniem heterogeniczności (I^2) oraz liczbą publikacji „fail-safe” ustalaną za pomocą metody Rosenthala.

Istotną trudnością w zestawieniu analizowanych publikacji były różnice w stosowanych jednostkach oraz normach zawartości witaminy D. Większość publikacji wykorzystywała „ng/ml”, jednakże część prezentowała wyniki w „nmol/L”. W związku z tym w poniższej analizie w celu zachowania spójności danych zdecydowano o zastosowaniu „ng/ml”, natomiast wyniki w „nmol/L” przeliczano poprzez podzielenie ich wartości przez 2,496 [12]. Kolejną kwestią były wykorzystywane w publikacjach normy. Znakomita większość autorów opierała wyliczenia ilorazu szans na normie 20 ng/ml (50 nmol/L), jednakże w kilku pracach opierano się na autorskim podziale stężeń – zazwyczaj na kwartyle. Z tego względu w analizie przyjmowano iloraz szans z zestawienia grupy o najwyższym i najniższym stężeniu witaminy D. Zasadniczy wzór do wyliczania ilorazów szans w analizowanych publikacjach był następujący:

$$OR = (A/B) / (A'/B')$$

Jednakże niektórzy autorzy alternatywnie stosowali wzór:

$$OR' = (A'/B') / (A/B)$$

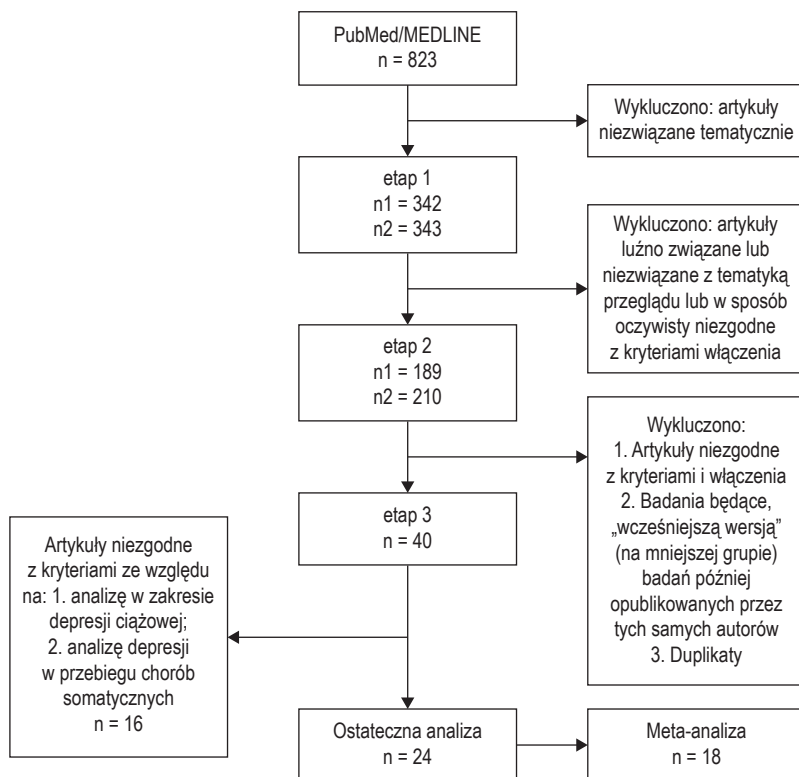
I w takich wypadkach w celu zachowania spójności danych wynik przeliczano zgodnie ze wzorem:

$$OR = 1/OR'$$

Tabela 1. Symbole wykorzystywane w obliczeniu ilorazów szans do celów metaanalizy

	Najniższe stężenie vit D	Najwyższe stężenie vit D
Depresja (+)	A	A'
Depresja (-)	B	B'

Finalnie nie wszystkie z analizowanych prac obejmowały wartości ilorazu szans, więc tam gdzie przedstawione dane umożliwiały tego typu kalkulację, dokonywano jej z wykorzystaniem programu PQstat w wersji 1.6.6.



Rysunek 1. Schemat procedury przeglądu literatury

n1, n2 – prace wyszukane przez autora 1 i autora 2

Wyniki

Początkowo, na podstawie wcześniej ustalonych słów kluczy, wyodrębniono 823 publikacje, z których po pierwszym etapie do dalszego przeglądu zakwalifikowano, w zależności od autora, odpowiednio 342 i 343 prace. W drugim etapie jako niezgodne z kryteriami włączenia określono odpowiednio 152 i 133 publikacje. Po analizie pełnotekstowej, porównaniu wyników przeglądu pomiędzy autorami i usunięciu duplikatów, do trzeciego etapu zakwalifikowano łącznie 40 publikacji. Z tego kolejnych 16 prac usunięto ze względu na niezgodność z kryteriami włączenia z powodu (1) analizy depresji w przebiegu chorób somatycznych i (2) analizy depresji poporodowej. Ostatecznie do przeglądu włączono 24 prace, z których 18 zostało objętych metaanalizą. Charakterystykę prac włączonych do przeglądu zawiera tabela 2.

Tabela 2. Przegląd literatury

Publikacja	n	Dgn.	Wiek uczestników M(SD) lub min./max.	Wnioski oraz wyniki	Potwierdzenie hipotezy o związku	NOQAS
Hoogendijk i wsp. (2008) [12]	1282	CES-D	76,6	Istotne ↓ stężenia witaminy D u pacjentów z depresją Średnie CvitD (depr): 19 ng/ml Średnie CvitD (cont): 22 ng/ml, p < 0,001 OR: 1,34 (95% CI: 0,92–1,94), p < 0,05	+	Dobra jakość (4*/2*)
Johnson i wsp. (2008) [13]	158	GDS	77 (8)	Brak istotnej różnicy w nasileniu objawów depresji według GDS między stężeniem witaminy D <20 ng/ml i >20 ng/ml	-	Przeciętna jakość (4*/2*)
Nanri i wsp. (2009) [14]	527	CES-D	43	(n/s) związek ↓ stężenia witaminy D z ryzykiem depresji bliższy istotności statystycznej w miesiącach o niższej ekspozycji na słońce Badanie przeprowadzone w lipcu: OR: 0,63 (95% CI: 0,09–4,60), p = 0,62 Badanie przeprowadzone w listopadzie: OR: 0,4 (95% CI: 0,16–1,03), p = 0,12	-	Przeciętna jakość (3*/2*)
Stewart i Hirani (2010) [15]	3151	GDS	73,7	Istotne ↓ stężenia witaminy D u pacjentów z depresją; OR: 1,46 (95% CI: 1,17–1,82), p < 0,001	+	Przeciętna jakość (3*/2*)
Zhao i wsp. (2010) [16]	3916	PHQ	n/a	(n/s) ↓ stężenia witaminy D u pacjentów z depresją; Średnie CvitD (depr): 19,6 ng/ml Średnie CvitD (cont): 22,0 ng/ml p < 0,01 OR: 0,92 (95% CI: 0,6–1,41) Obniżone stężenie witaminy D nie pozostaje w związku z objawami depresji	-	Przeciętna jakość (3*/2*)

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Milaneschi i wsp. (2010) [17]	531	CES-D	74,4 (6,9)	Istotny związek ↓ stężenia witaminy D u kobiet z ryzykiem depresji HR(F): 2,0 (95% CI: 1,2–3,2), p = 0,005 (n/s) związek ↓ stężenia witaminy D u mężczyzn z ryzykiem depresji HR(M): 1,6 (95% CI: 0,9–2,8), p = 0,1	+/-	Dobra jakość (4*/2*)
Ganji i wsp. (2010) [18]	7970	DIS	27,5 (0,2)	(n/s) związek ↓ stężenia witaminy D z ryzykiem depresji Średnie CvitD (depr): 32 (SD: ±0,8) ng/ml Średnie CvitD (cont): 31,2 (SD: ±0,4) ng/ml, p < 0,01 OR: 1,85 (95% CI: 0,9–3,81), p = 0,021 (unadjusted) OR: 2,01 (95% CI: 1,25–3,24), p < 0,001	+	Przeciętna jakość (3*/2*)
Chan i wsp. (2011) [19]	939	GDS	72,4 (5,1)	Istotne ↓ stężenia witaminy D u pacjentów z depresją Średnie CvitD (depr): 29,2 (SD: ±7,33) ng/ml Średnie CvitD (cont): 31,4 (SD: ±8,33) ng/ml, p < 0,023 OR: 2,17 (95% CI: 1,02–4,54), p = 0,004	+	Przeciętna jakość (3*/2*)
Lee i wsp. (2011) [20]	3151	BDI	59,7 (11)	Istotne ↓ stężenia witaminy D u pacjentów z depresją Średnie CvitD (depr): 20,95 (SD: ±10,1) ng/ml Średnie CvitD (cont): 25,4 (SD: ±12,66) ng/ml, p < 0,01 OR: 1,74 (95% CI: 1,00–3,00), p = 0,04	+	Przeciętna jakość (3*/2*)
Brouwer-Brolsma i wsp. (2012) [21]	118	GDS	70/75	(n/s) ↓ stężenia witaminy D u pacjentów z depresją RR: 0,74 (0,53–1,06), p = 0,41	-	Przeciętna jakość (3*/2*)

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Kwasky i Groh (2012) [22]	139	BDI	20,3 (1,8)	Brak istotnego związku między depresją a stężeniem witaminy D Średnie CvitD (depr): 28,0 (SD: 17,9) ng/ml Średnie CvitD (cont): 23,8 (SD: 11,2) ng/ml, p = 0,212	-	Przeciętna jakość (2*/2*)
Black i wsp. (2014) [23]	735	DASS	19,95 (0,5)	Istotne ↓ stężenia witaminy D u mężczyzn z depresją RR(F): 0,99 (95% CI: 0,95–1,03), p = 0,5 RR(M): 0,92 (95% CI: 0,87–0,96), p = 0,001	+	Dobra jakość (4*/2*)
Maddock i wsp. (2013) [24]	7401	CIS-R	45	Istotne ↓ stężenia witaminy D u mężczyzn z depresją OR: 2,32 (95% CI: 1,36–3,84), p = 0,001	+	Przeciętna jakość (3*/1*)
Lapid i wsp. (2013) [25]	1618	HICDA	73,8 (8,48)	Istotne ↓ stężenia witaminy D u pacjentów z depresją; Średnie CvitD (depr): 32,7 (SD: ±13,5) ng/ml Średnie CvitD (cont): 35,0 (SD: ±15,4) ng/ml, p = 0,002 OR: 2,093 (95% CI: 1,092–4,011), p = 0,026	+	Przeciętna jakość (3*/2*)
Almeida i wsp. (2015) [4]	3105	GDS	77 (3,6)	Istotne ↓ stężenia witaminy D u pacjentów z depresją Mediana CvitD (depr): 24,31 (IQR: 18,99–30,4) ng/ml Mediana CvitD (cont): 27,36 (IQR: 21,5–33,3) ng/ml, p = 0,001 OR: 2,70 (1,39–5,25), p < 0,05	+	Przeciętna jakość (3*/1*)
Jääskeläinen i wsp. (2015) [26]	5371	BDI	50,4 (12,7)	Istotne ↓ stężenia witaminy D u pacjentów z depresją OR: 0,65 (95% CI: 0,46–0,93), p = 0,006	+	Dobra jakość (4*/2*)

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Von Känel i wsp. (2015) [27]	380	HADS; BDI	47 (12)	Istotne ↓ stężenia witaminy D u mężczyzn z depresją G1 <50 nmol/l (n = 211; 55,5%): HADS-D av = 13,12 ± 0,29; BDI-II total av = 31,67 ± 0,77 G2 (50–75 nmol/l) (n = 121; 31,8%): HADS-D av = 12 ± 0,38; BDI-II total av = 29,9 ± 1,01 G3 >75 nmol/l (n = 48; 12,6%): HADS-D av = 11,28 ± 0,61; BDI-II total av = 26,7 ± 1,62; p-value: (HADS): 0,01; (BDI): 0,023	+	Słaba jakość (2*/0*)
Krysiak i wsp. (2016) [28]	14	BDI	30 (5)	Istotny statystycznie związek między objawami depresji a stężeniem witaminy D Grupa pacjentów z niedoborem witaminy D CvitD = 12 ± 4 ng/dL (G1) Grupa pacjentów z prawidłowym poziomem witaminy D CvitD = 46 ± 8 ng/dL (G2) BDI: G1 vs. G2: 12,5 (SD: 4,5) vs. 7,6 (SD: 3), p < 0,01	+	Przeciętna jakość (2*/2*)
Moy i wsp. (2017) [29]	770	DASS	41,15 (95% CI: 40,5–41,78)	Istotne ↓ stężenia witaminy D u pacjentów z depresją OR: 1,88 (95% CI: 1,27–2,79), p < 0,05	+	Przeciętna jakość (2*/2*)
Lee i wsp. (2017) [30]	7198	S/R	39	Istotne ↓ stężenia witaminy D u pacjentów z depresją Średnie CvitD (depr): 15,8 (95% CI: ±5,84) ng/ml Średnie CvitD (cont): 17,14 (95% CI: ±5,76) ng/ml, p < 0,05 OR: 1,54 (95% CI: 1,20–1,98), p < 0,001	+	Przeciętna jakość (2*/1*)

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

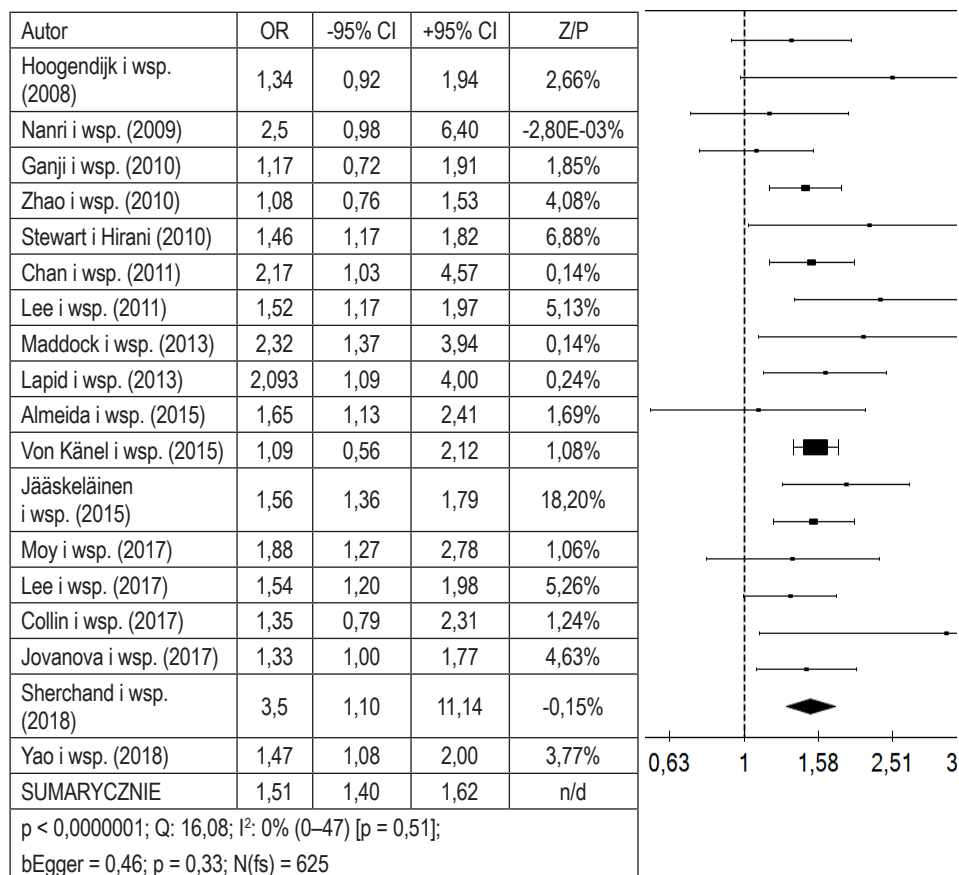
Jovanova i wsp. (2017) [31]	3251	CES-D	71 (6,6)	Istotny związek ↓ stężenia witaminy D z nasileniem objawów depresyjnych $\beta = -0,27$; 95% CI: (-0,51)–(-0,04), $p = 0,023$ Osoby z CvitD <20 ng/ml: N/ogółem CES-D >16 pkt: 129/1843 Osoby z CvitD >20 ng/ml: N/ogółem CES-D >16 pkt: 75/1408 OR: 1,33 (95% CI: 0,99–1,79), $p = 0,03$	+	Dobra jakość (4*/2*)
Collin i wsp. (2017) [32]	1196	CES-D	51,3 (6)	Istotne ↓ stężenia witaminy D u pacjentów z depresją Średnie CvitD (depr): 19,75 ng/ml Średnie CvitD (cont): 20,9 ng/ml	+	Dobra jakość (4*/2*)
Sherchand i wsp. (2018) [33]	300	BDI	38,3 (10,2)	Istotne ↓ stężenia witaminy D u pacjentów z depresją Średnie CvitD (depr): 16,89 (95% CI: $\pm 7,14$) ng/ml Średnie CvitD (cont): 21,28 (95% CI: $\pm 7,13$) ng/ml, $p < 0,0001$ OR: 3,5 (95% CI: 1,1–11,9), $p < 0,05$	+	Przeciętna jakość (2*/1*)
Yao i wsp. (2018) [34]	940	GDS	102,5 (2,7)	Istotne ↓ stężenia witaminy D u pacjentów z depresją Średnie CvitD (depr): 20,8 (95% CI: $\pm 8,7$) ng/ml Średnie CvitD (cont): 23,7 (95% CI: $\pm 9,7$) ng/ml, $p < 0,0001$ OR: 1,47 (95% CI: 1,08–2,00), $p < 0,05$	+	Przeciętna jakość (3*/1*)
SUMARYCZNI	54161	n/d	45,17 lat		16 (+); 5 (-); 1 (+/-)	Przeciętna jakość (2,91*/1,75*)
PHQ – Patient Health Questionnaire; GDS – Geriatric Depression Scale; BDI – Beck's Depression Inventory; CES-D – Center for Epidemiologic Studies Depression scale; S/R – subiektywna ocena nastroju; DIS – Diagnostic Interview Schedule; CIS-R – Clinical Interview Schedule Revised; HICDA – Hospital International Classification of Disease Adaptatio						

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

NOQAS – The Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale – Dobór / Ekspozycja: Jakość: dobra (5 lub 4*/3 lub 2*); przeciętna (3* lub 2*/1*); słaba (0 lub 1*/0*)

OR – iloraz szans; RR – ryzyko względne; HR – hazard ratio; CvitD – stężenie witaminy D; (depr) – grupa pacjentów z objawami depresji/z depresją; (cont) – grupa pacjentów bez objawów depresji/bez depresji; (n/s) – non-significant; (F) – females; (M) – males; gk – grupa kontrolna; gb – grupa badana; β – współczynnik beta – regresja

Z prac zakwalifikowanych do metaanalizy wyodrębniono wartości ilorazu szans z 95% przedziałem ufności, liczebności grup oraz wiek badanych. Łączna populacja z wszystkich analizowanych publikacji wynosiła 52 130 osób. Uzyskany iloraz szans wynosił $OR = 1,51$ (95% CI: 1,4–1,62) i był istotny statystycznie ($p < 0,000001$). Wśród analizowanych prac obserwowano znikomą heterogeniczność (statystyka $Q = 16,08$; I^2 : 0% (95% CI: 0–47,11), $p = 0,51$). Współczynnik b Eggera (asymetryczność) wynosił 0,46 (95% CI: (-0,53–1,477), $p = 0,33$), zaś liczba publikacji „fail-safe” ustalona metodą Rosenthala wynosiła $N(fs) = 625$. Wyniki metaanalizy przedstawiono na rysunku 2.



Rysunek 2. Forest plot dla badań włączonych do metaanalizy

Z/P – zmiana precyzji; n/d – nie dotyczy

Dyskusja

Prace wyłonione w toku prezentowanego badania wydają się raczej zgodne co do tego, że istnieje związek między niedoborami witaminy D a objawami depresji w populacji ogólnej. Potwierdzają to także wyniki metaanalizy przeprowadzonej zarówno pod kątem jednorodności prezentowanych danych w analizowanych publikacjach, jak i samego efektu końcowego, gdzie uzyskany iloraz szans był istotny statystycznie i wynosił $OR = 1,51$ (95% CI: 1,4–1,62; $p > 0,05$). Jednakże faktyczna natura oraz kierunek tej zależności pozostają wciąż niejasne. Z jednej strony, biorąc pod uwagę liczne ośrodkowe funkcje, jakie pełni witamina D [9], jej rola w patofizjologii wydaje się prawdopodobna. Z drugiej strony, należy pamiętać, że sam obraz kliniczny depresji tworzy predyspozycję do jej niedoboru – zarówno w zakresie mniejszej ekspozycji na słońce związanej z obniżoną aktywnością, jak i w związku ze spadkiem apetytu i nieprawidłową dietą, a co za tym idzie – mniejszą podażą witaminy D egzogennej [5].

Hipoteza o pierwotnym wobec objawów depresji niedoborze witaminy D stała się podstawą licznych badań nad skutecznością suplementacji jako leczenia łagodnych postaci depresji lub adiuwantu w leczeniu postaci cięższych. Ich skuteczność oceniali m.in. Stefanowski i wsp. w 2017 roku, wykazując, że suplementacja 3–6 tysięcy IU/d, połączona z monitorowaniem poziomu witaminy D w surowicy, może mieć istotne działanie przeciwdepresyjne [9]. W pracach innych autorów wyniki są wszakże mniej jednorodne i często sugerują nieskuteczność tego typu interwencji. Shaffer i wsp. w 2014 roku w metaanalizie obejmującej 7 prac (3191 uczestników) dowiedli, że suplementacja witaminy D jest skuteczna w grupie osób ze znacznym nasileniem objawów depresyjnych (standaryzowana różnica średnich $SMD = -0,6$ (95% CI: (-1,19)–(-0,01)), $p = 0,046$), lecz nie w grupie z niewielkim ich nasileniem ($SMD = -0,04$ (95% CI: $-0,2$ – $0,12$), $p = 0,61$) [35]. W metaanalizie Gowdy i wsp. z 2015 roku, obejmującej 9 prac z łącznie 4923 uczestnikami, nie zaobserwowano różnicy w nasileniu objawów depresji między chorymi z włączoną suplementacją a grupą placebo ($SMD = 0,28$ (95% CI: $-0,14$ – $0,69$), $p = 0,19$) [36]. Tak duża rozbieżność wyników najprawdopodobniej wynika przede wszystkim ze znacznej niejednorodności badań, które opierają się na różnych populacjach, nie weryfikują poziomu witaminy D na początku leczenia czy też wykorzystują zróżnicowane, często subterapeutyczne dawki. Ograniczenia te próbował zaadresować w swojej metaanalizie z 2014 roku Spedding [3]. Po selekcji prac, w których nie występowały istotne błędy metodologiczne, wykazał on, że suplementacja dawką >800 IU dziennie witaminy D miała pewne działanie przeciwdepresyjne ($SMD = 0,78$ (95% CI: 0,24–1,27), $p < 0,05$). Najnowsza metaanaliza z 2019 roku, przeprowadzona przez Vellekkatta i Menona [37], obejmowała 4 prace (948 uczestników) i również wykazała istotną przewagę suplementacji nad placebo (wielkość efektu Cohen's $d = 0,58$ (95% CI: 0,45–0,72)). Odrębną kwestią pozostaje wykorzystanie nutraceutyków jako terapii wspomagającej klasyczne leki przeciwdepresyjne. Tego typu połączenie analizowali Khoraminyia i wsp. w 2012 roku na grupie 42 pacjentów, wykazując istotnie wyższą skuteczność terapii fluoksetyną 20 mg w połączeniu z suplementacją 1500 IU witaminy D nad monoterapią za pomocą fluoksetyny [38].

Tak więc aktualne doniesienia dotyczące skuteczności suplementacji witaminą D pozostają niejednoznaczne, ze wskazaniem na potencjalną korzyść z tego typu interwencji terapeutycznej. Istnieje kilka potencjalnych mechanizmów, poprzez które witamina D może oddziaływać na nasilenie objawów depresji. Po pierwsze, wywiera ona istotny wpływ na regulację metabolizmu neurotransmitterów w OUN. W publikacji Patrick i Ames z 2014 roku [39] autorzy wskazują, że witamina D może aktywować transkrypcję genu dla hydroksylazy tryptofanu 2 (*TPH2*) w OUN i hamować jej aktywność poza mózgiem. Jako że enzym ten stanowi kluczowy element szlaku biosyntezy serotoniny, tego typu oddziaływanie może istotnie zwiększać jej stężenie w OUN – a przez to działać synergistycznie z np. inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny. Kolejną kwestią jest postulowane m.in. przez Kesby'ego i wsp. [38] w publikacji z 2010 roku oddziaływanie witaminy D na stężenie i funkcję dopaminy w OUN, [40] [40] jak również noradrenaliny [41]. Nie mniej ważna jest także funkcja modulacyjna witaminy D w zakresie neuroplastyczności oraz neuroprotekcji mózgowia. Zaobserwowano, że istotnie zwiększa ona stężenia neurotropowych czynników wzrostu (np. NGF czy GDNF) [9], których stężenia we krwi osób cierpiących na depresję są obniżone, a tego typu działanie jest ponownie synergistyczne z lekami przeciwdepresyjnymi, również istotnie podwyższającymi stężenie tych związków [42]. Działanie neuroprotekcyjne witaminy D może być również wywierane poprzez nasilanie procesów antyoksydacyjnych w OUN m.in. dzięki indukowaniu syntezy glutationu [9]. W badaniach przeprowadzonych w populacji pacjentów cierpiących na schizofrenię (nigdy nie stosujących leków neuroleptycznych) wykazano także, że stężenie witaminy D jest istotnie powiązane z objętością istoty szarej hipokampu [43]. W badaniach na zwierzętach dodatkowo dowiedziono, że niedobory witaminy D prowadziły do zwiększenia objętości komórek mózgu, a także zaburzeń funkcji mitochondriów w całym OUN [44]. Tak więc witamina D ma szeroki zakres zróżnicowanych działań w obrębie mózgowia, których dysfunkcja może nieść ze sobą poważne konsekwencje dla funkcjonowania, nastroju oraz samopoczucia danej osoby.

Dostępna literatura nie pozwala wskazać na jednoznaczne określenie kierunku zależności między witaminą D a depresją. Obniżenie jej stężenia może być wtórne do objawów depresyjnych i wynikać z niedoborów pokarmowych i niskiej ekspozycji na słońce, do czego przedstawiciele tej grupy chorych są istotnie predysponowani. Tego typu wtórny niedobór witaminy D może oczywiście prowadzić z kolei do zaostżenia objawów depresji, co tłumaczyłoby skuteczność suplementów w badaniach klinicznych. Za tą hipotezą przemawiają wyniki części badań prospektywnych. Almeida i wsp. [4] w 2015 roku wykazali istotny związek między stężeniem witaminy D a objawami depresji w momencie badania (OR: 2,70 (95% CI: 1,39–5,25), $p < 0,05$). Jednakże dalsza obserwacja osób z obniżonymi stężeniami witaminy D, a bez objawów depresyjnych, ujawniła, że na przestrzeni 6 lat od badania ryzyko względne epizodu depresyjnego było nieistotne statystycznie i wynosiło HR = 1,03 (95% CI: 0,59–1,79), wskazując na raczej wtórny charakter niedoborów u pacjentów z depresją [4]. Podobnie w badaniu Jovanovej i wsp. [31] z 2017 roku, jakkolwiek stężenie witaminy D w momencie badania było istotnie powiązane z objawami depresji (OR: 1,33 (95% CI: 1,00–1,77), $p < 0,05$), to w dalszej obserwacji nie stwierdzono istotnego związku

między obniżonym stężeniem witaminy D a wystąpieniem objawów depresji zarówno po 5 latach ($B = 0,01$ (95% CI: $-0,28-0,29$), $p = 0,95$), jak i po 12 latach ($B = 0,05$ (95% CI: $-0,31-0,4$), $p = 0,8$). Stężenie witaminy D nie umożliwiło także predykcji ryzyka diagnozy większego epizodu depresyjnego na przestrzeni 12 lat od badania (HR = $0,95$ (95% CI: $0,86-1,05$), $p = 0,61$).

Wśród badań o charakterze prospektywnym poruszających tę tematykę interesujących spostrzeżeń dostarczają też prace analizujące ryzyko depresji poporodowej u kobiet z obniżonym stężeniem witaminy D w trakcie ciąży. W ramach opisanego przeglądu literatury natrafiono na pięć tego typu prac, z czego cztery miały charakter prospektywny. Badania te nie zostały zakwalifikowane do przeglądu ze względu na niezgodność z kryteriami włączenia. Pierwszą z nich była publikacja autorstwa Nielsen i wsp. [45] z 2013 roku, obejmująca 1480 kobiet w ciąży, u których wykonano pomiary stężenia witaminy D w 23.–25. tygodniu ciąży. Mediana stężeń wynosiła dla pacjentek z diagnozą depresji poporodowej $55,62$ nmol/L ($5,3-127,0$ nmol/L; IQL: $36,9-74,6$ nmol/L) oraz $55,6$ nmol/L ($5,9-227,8$ nmol/L; IQL: $37,5-72,4$ nmol/L) dla pacjentek u których nie stwierdzono depresji poporodowej. Iloraz szans wystąpienia depresji w trakcie obserwacji wynosił OR = $1,12$ (95% CI: $0,91-1,34$; $p = 0,27$) dla grupy pacjentek ze stężeniem <50 nmol/L (<20 ng/ml), wskazując, podobnie jak wymienione wcześniej badania, na brak związku między stężeniem witaminy D a depresją w analizie prospektywnej. Zbliżone wyniki uzyskali także Huang i wsp. [44] w 2014 roku [46] [46] na grupie 498 kobiet, u których mierzono stężenie witaminy D w 15. tygodniu ciąży, a następnie prowadzono obserwację w kierunku depresji przedporodowej. Iloraz szans w tej grupie wynosił OR = $1,08$ (95% CI: $0,56-1,43$; $p > 0,05$) i był nieistotny statystycznie, również wskazując na brak związku. Co ciekawe, z kolejnych badań wynikają przeciwne wnioski. W analizie autorstwa Robinson i wsp. [47] z 2014 roku, obejmującej 706 kobiet, stężenie witaminy D w 18. tygodniu ciąży stanowiło czynnik predykcyjny wystąpienia depresji w ciągu pierwszych dni po porodzie, z ilorazem szans równym OR = $2,19$ (95% CI: $1,26-3,78$; $p < 0,05$) dla grupy ze stężeniem <20 ng/ml. Podobnie w opracowaniu Esra i wsp. z 2014 roku, dotyczącym grupy 179 kobiet, poziom witaminy D poniżej 20 ng/ml w 24.–28. tygodniu ciąży stanowił silny czynnik predykcyjny depresji poporodowej w okresie pierwszych 7 dni (OR = $2,61$ (95% CI: $1,24-3,85$), $p < 0,05$), jak również po 6 miesiącach od porodu (OR = $4,35$ (95% CI: $2,01-6,8$), $p < 0,05$) [48].

Godny uwagi jest także związek między niedoborami witaminy D a częstością depresji w populacji osób starszych, gdzie ryzyko niedoborów tej witaminy jest istotnie wyższe niż w populacji ogólnej [49]. Wśród 24 prac zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu literatury przedmiotu w 10 średni wiek pacjentów przekraczał 70 lat. Siedem z tych publikacji wskazuje, że zachodzi istotny statystycznie związek między depresją a niedoborami witaminy D ($n = 14\,404$), dwie temu przeczą ($n = 276$), w jednej zaś publikacji wykazano nieistotny statystycznie związek u mężczyzn i istotny statystycznie u kobiet ($n = 531$).

Podsumowanie

Publikacje włączone do opisywanego przeglądu były stosunkowo jednorodne w zakresie wyników i protokołów badawczych. Dzięki temu uzyskaną na ich podstawie wartość ilorazu szans można uznać za wiarygodną, co z kolei wydaje się potwierdzać istnienie związku między stężeniem witaminy D a objawami depresji w populacji bez obciążeń somatycznych. Jednakże aktualna literatura przedmiotu nie przynosi jednoznacznego wyjaśnienia, jaki jest dokładny mechanizm oraz kierunek tej zależności. Z jednej strony, poprzez działanie ośrodkowe niedobory witaminy D mogą być pierwotne i potencjalnie mogą odgrywać pewną rolę w patogenezie depresji. Z drugiej strony, sam w sobie obraz kliniczny zaburzeń nastroju może predysponować do ich wtórnego wystąpienia, co oczywiście nie wyklucza, że mogą one nasilać objawy depresyjne, pogarszając stan pacjenta. W obu wypadkach, zwłaszcza w kontekście dotychczasowych badań nad suplementacją, stosowanie nutraceutyków w tej grupie pacjentów pod kontrolą stężenia witaminy D może wykazywać pewną użyteczność kliniczną, zarówno w celu wspomagania leczenia przeciwdepresyjnego, jak i uniknięcia możliwych powikłań obwodowych niedoboru witaminy D. Jednakże ocena faktycznej przydatności tego typu terapii wymaga lepszego zrozumienia mechanizmów, na których może się ona opierać. Do tego zaś konieczne są dalsze badania prospektywne analizujące ryzyko depresji powiązane z niskimi stężeniami witaminy D, jak również badania kliniczne oceniające skuteczność suplementacji względem placebo.

Piśmiennictwo

1. Poniatowska-Leszczyńska K, Małyszczak K. *Depresja a patologia osobowości w ujęciu psychodynamicznym*. Postepy Psychiatr. i Neurol. 2013; 22(3): 201–209.
2. Anglin RES, Samaan Z, Walter SD, Sarah DM. *Vitamin D deficiency and depression in adults: Systematic review and meta-analysis*. Br. J. Psychiatry. 2013; 202(2): 100–107.
3. Spedding S. *Vitamin D and depression: A systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws*. Nutrients. 2014; 6(4): 1501–1518.
4. Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. *Vitamin D concentration and its association with past, current and future depression in older men: The Health in Men Study*. Maturitas. 2015; 81(1): 36–41.
5. American Psychiatric Association: *Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
6. Sathyanarayana Rao T, Asha M, Ramesh B, Jagannatha Rao K. *Understanding nutrition, depression and mental illnesses*. Indian J. Psychiatry. 2008; 50(2): 77.
7. Lang UE, Beglinger C, Schweinfurth N, Walter M, Borgwardt S. *Nutritional aspects of depression*. Cell Physiol. Biochem. 2015; 37(3): 1029–1043.
8. Holick MF. *Photosynthesis of vitamin D in the skin: Effect of environmental and life-style variables*. Fed. Proc. 1987; 46(5): 1876–1882.
9. Stefanowski B, Antosik-Wójcińska A, Świącicki Ł. *Wpływ niedoboru witaminy D3 na poziom nasilenia objawów depresyjnych. Przegląd aktualnych badań*. Psychiatr. Pol. 2017; 51(3): 437–354.

10. Józefowicz O, Rabe-Jabłońska J, Bogaczewicz J, Woźniacka A. *Rola witaminy D3 w patogenezie zaburzeń psychicznych*. Psychiatr. i Psychol. Klin. 2009; 9(3): 200–206.
11. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. *New clues about vitamin D functions in the nervous system*. Trends Endocrinol. Metab. 2002; 13(3): 100–105.
12. Hoogendijk WJG, Lips P, Dik MG, Deeg DJH, Beekman ATF, Penninx BWJH. *Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults*. Arch. Gen. Psychiatry. 2008; 65(5): 508.
13. Johnson MA, Fischer JG, Park S. *Vitamin D deficiency and insufficiency in the Georgia Older Americans Nutrition Program*. J. Nutr. Elder. 2008; 27(1–2): 29–46.
14. Nanri A, Mizoue T, Matsushita Y, Poudel-Tandukar K, Sato M, Ohta M i wsp. *Association between serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in Japanese: Analysis by survey season*. Eur. J. Clin. Nutr. 2009; 63(12): 1444–1447.
15. Stewart R, Hirani V. *Relationship between vitamin D levels and depressive symptoms in older residents from a national survey population*. Psychosom. Med. 2010; 72(7): 608–612.
16. Zhao G, Ford ES, Li C, Balluz LS. *No associations between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone and depression among US adults*. Br. J. Nutr. 2010; 104(11): 1696–1702.
17. Milaneschi Y, Shardell M, Maria Corsi A, Vazzana R, Bandinelli S, Guralnik JM i wsp. *Serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in older women and men*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95(7): 3225–3233.
18. Ganji V, Milone C, Cody MM, McCarty F, Wang YT. *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(1): 29.
19. Chan R, Chan D, Woo J, Ohlsson C, Mellström D, Kwok T i wsp. *Association between serum 25-hydroxyvitamin D and psychological health in older Chinese men in a cohort study*. J. Affect. Disord. 2011; 130(1–2): 251–259.
20. Lee DM, Tajar A, O’Neill TW, O’Connor DB, Bartfai G, Boonen S i wsp. *Lower vitamin D levels are associated with depression among community-dwelling European men*. J. Psychopharmacol. 2011; 25(10): 1320–1308.
21. Brouwer-Brolsma EM, Feskens EJM, Steegenga WT, De Groot LCPGM. *Associations of 25-hydroxyvitamin D with fasting glucose, fasting insulin, dementia and depression in European elderly: The SENECA study*. Eur. J. Nutr. 2013; 52(3): 917–925.
22. Kwasky AN, Groh CJ. *Vitamin D and depression: Is there a relationship in young women?* J. Am. Psychiatr. Nurses Assoc. 2012; 18(4): 236–243.
23. Black LJ, Jacoby P, Allen KL, Trapp GS, Hart PH, Byrne SM i wsp. *Low vitamin D levels are associated with symptoms of depression in young adult males*. Aust. N Z J. Psychiatry. 2014; 48(5): 464–471.
24. Maddock J, Berry DJ, Geoffroy MC, Power C, Hyppönen E. *Vitamin D and common mental disorders in mid-life: Cross-sectional and prospective findings*. Clin. Nutr. 2013; 32(5): 758–764.
25. Lapid MI, Cha SS, Takahashi PY. *Vitamin D and depression in geriatric primary care patients*. Clin. Interv. Aging. 2013; 8: 509–514.
26. Jääskeläinen T, Knekt P, Suvisaari J, Männistö S, Partonen T, Sääksjärvi K i wsp. *Higher serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are related to a reduced risk of depression*. Br. J. Nutr. 2015; 113(09): 1418–1426.
27. Von Känel R, Fardad N, Steurer N, Horak N, Hindermann E, Fischer F i wsp. *Vitamin D deficiency and depressive symptomatology in psychiatric patients hospitalized with a current depressive episode: A factor analytic study*. PLoS One. 2015; 10(9): 1–15.

28. Krysiak R, Gilowska M, Okopień B. *Sexual function and depressive symptoms in young women with low vitamin D status: A pilot study*. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016; 204: 108–112.
29. Moy FM, Hoe VCW, Hairi NN, Vethakkan SR, Bulgiba A. *Vitamin D deficiency and depression among women from an urban community in a tropical country*. Public Health Nutr. 2017; 20(10): 1844–1850.
30. Lee SH, Suh E, Park KC, Haam JH, Kim K, Koo HS i wsp. *Association of serum 25-hydroxy-vitamin D and serum total cholesterol with depressive symptoms in Korean adults: The Fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V, 2010–2012)*. Public Health Nutr. 2017; 20(10): 1836–1843.
31. Jovanova O, Aarts N, Noordam R, Carola-Zillikens M, Hofman A, Tiemeier H. *Vitamin D serum levels are cross-sectionally but not prospectively associated with late-life depression*. Acta Psychiatr. Scand. 2017; 135(3): 185–194.
32. Collin C, Assmann KE, Deschasaux M, Andreeva VA, Lemogne C, Charnaux N i wsp. *Plasma vitamin D status and recurrent depressive symptoms in the French SU.VI.MAX cohort*. Eur. J. Nutr. 2017; 56(7): 2289–2298.
33. Sherchand O, Sapkota N, Chaudhari RK, Khan SA, Baranwal JK, Pokhrel T i wsp. *Association between vitamin D deficiency and depression in Nepalese population*. Psychiatry Res. 2018; 267(March): 266–271.
34. Yao Y, Fu S, Zhang H, Li N, Zhu Q, Zhang F i wsp. *The prevalence of depressive symptoms in Chinese longevous persons and its correlation with vitamin D status*. BMC Geriatr. 2018; 18(1): 198.
35. Shaffer JA, Edmondson D, Wasson LT, Falzon L, Homma K, Ezekoli N i wsp. *Vitamin D Supplementation for Depressive Symptoms*. Psychom Med. 2014; 76(3): 190-196
36. Gowda U, Mutowo MP, Smith BJ, Wluka AE, Renzaho AMN. *Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: Meta-analysis of randomized controlled trials*. Nutrition. 2015; 31(3): 421–429.
37. Vellekkatt F, Menon V. *Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: A meta-analysis of randomized controlled trials*. J. Postgrad. Med. 2019; 65(2): 74–80.
38. Khoraminy N, Tehrani-Doost M, Jazayeri S, Hosseini A, Djazayeri A. *Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with major depressive disorder*. Aust N Z J Psychiatry. 2013;47(3):271–5.
39. Patrick RP, Ames BN. *Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: Relevance for autism*. FASEB J. 2014; 28(6): 2398–2413.
40. Kesby JP, Cui X, O’Loan J, McGrath JJ, Burne THJ, Eyles DW. *Developmental vitamin D deficiency alters dopamine-mediated behaviors and dopamine transporter function in adult female rats*. Psychopharmacology (Berl). 2010; 208(1): 159–168.
41. Eyles DW, Burne THJ, 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(1): 47–64.
42. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. *A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: Implications for the role of neuroplasticity in depression*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2008; 11(8): 1169–1180.
43. Shivakumar V, Kalmady SV, Amaresha AC, Jose D, Narayanaswamy JC, Mahavir S i wsp. *Serum vitamin D and hippocampal gray matter volume in schizophrenia*. Psychiatry Res. 2015; 233(2): 175–179.

44. McCann JC, Ames BN. *Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction?* FASEB J. 2008; 22(4): 982–1001.
45. Nielsen NO, Strøm M, Boyd HA, Andersen EW, Wohlfahrt J, Lundqvist M i wsp. *Vitamin D status during pregnancy and the risk of subsequent postpartum depression: A case-control study.* PLoS One. 2013; 8(11): e80686.
46. Huang JY, Arnold D, Qiu C, Miller RS, Williams MA, Enquobahrie DA. *Association of serum vitamin D with symptoms of depression and anxiety in early pregnancy.* J. Women's Heal. 2014; 23(7): 588–595.
47. Robinson M, Whitehouse AJO, Newnham JP, Gorman S, Jacoby P, Holt BJ i wsp. *Low maternal serum vitamin D during pregnancy and the risk for postpartum depression symptoms.* Arch Womens Ment Health. 2014; 17(3): 213–219.
48. Gur EB, Gokduman A, Turan GA, Tatar S, Hepyilmaz I, Zengin EB, i wsp. *Mid-pregnancy vitamin D levels and postpartum depression.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;179:110–6.
49. Mosekilde L. *Vitamin D and the elderly.* Clin. Endocrinol (Oxf). 2005; 62(3): 265–281.

Adres: Krzysztof Maria Wilczyński
Oddział Kliniczny Psychiatrii i Psychoterapii Wieku Rozwojowego
Katedra Psychiatrii i Psychoterapii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
41-218 Sosnowiec, ul. Gabrieli Zapolskiej 3
e-mail: wilczynskimed@gmail.com

Otrzymano: 16.06.2020

Zrecenzowano: 23.07.2020

Otrzymano po poprawie: 24.10.2020

Przyjęto do druku: 29.11.2020