

Wpływ niedoboru witaminy D3 na poziom nasilenia objawów depresyjnych. Przegląd aktualnych badań

The effect of vitamin D3 deficiency on the severity of depressive symptoms. Overview of current research.

Bogdan Stefanowski, Anna Antosik-Wójcińska, Łukasz Święcicki

Oddział Chorób Afektywnych, II Klinika Psychiatryczna,
Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

Summary

Traditional methods of depression treatment with the use of pharmacotherapy with antidepressants have limited effectiveness. Biological, psychological and environmental causes of depressive disorders are known, but pathophysiology of depression has not been fully explained. Many factors and mechanisms play role in the pathophysiology of depression, one of which may be vitamin D3 deficiency. Deficiency or border level of vitamin D3 is fairly common in the general population and may occur even in one billion people globally. Epidemiological studies show that vitamin D3 or its metabolites do not reach an optimal level in most adults. Even lower than the optimal level may cause clinical symptoms and be one of the risk factors for depression. In the population of patients suffering from depressive disorders deficiency or insufficiency of vitamin D3 occur more frequently than in the general population. The use of vitamin D3 in patients with depression may have antidepressant effect. Continuous supplementation may also reduce the risk of recurrence. This article is a review of literature on the possible impact of vitamin D3 deficiency on the prevalence of depression and antidepressant effect of the supplementation. Selection of articles was made by searching the Medline and PubMed databases using specific keywords: depression, vitamin D3 deficiency.

Previous studies on the use of vitamin D3 and its role in prevention and treatment of depressive disorders included too small number of people to clearly assess the effectiveness and safety of supplementation used as adjunctive therapy to antidepressants, as well as dose range which should be used.

Słowa kluczowe: depresja, witamina D3, leczenie depresji

Key words: depression, vitamin D3, depression treatment

Wstęp

Zaburzenia depresyjne są najczęstszą przyczyną niepełnosprawności [1] oraz wpływają na ogólny stan zdrowia podobnie do innych schorzeń przewlekłych, a niekiedy nawet bardziej niż one [2]. Tradycyjne metody leczenia depresji z zastosowaniem farmakoterapii lekami przeciwdepresyjnymi mają ograniczoną skuteczność [3]. W powstawaniu zaburzeń depresyjnych ma znaczenie wiele czynników i mechanizmów, a jak wskazują wyniki badań, jednym z nich może być niedobór witaminy D3 [4]. Receptory dla kalcytriolu (aktywnej formy witaminy D3) stwierdza się niemal we wszystkich komórkach. Choć znaczenie tego związku nie zostało do końca poznane, nie ulega wątpliwości, że pełni on funkcje regulacyjne w wielu narządach i tkankach oraz jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania gospodarki wapniowo-fosforanowej, gruczołów endokrynych, układu odpornościowego oraz nerwowego.

Aktywna forma witaminy D3, kalcytriol ($1,25(\text{OH})_2$), ma budowę steroidową wykazującą działanie endokryne, parakryne oraz autokryne. Udowodniono wpływ niedoboru witaminy D3 na powstawanie różnych schorzeń, takich jak choroby autoimmunologiczne, choroby sercowo-naczyniowe, infekcje, osteoporoza, otyłość, cukrzyca, niektóre nowotwory [5, 6]. W ostatnich latach wykazano także związek pomiędzy zbyt niskim poziomem witaminy D3 a chorobami neuropsychiatrycznymi, takimi jak stwardnienie rozsiane, choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, oraz między poziomem witaminy D3 a ogólnym osłabieniem w zakresie funkcjonowania poznawczego [7-9].

W 1982 roku odkryto obecność receptorów dla witaminy D3 w OUN [10] w strukturach mózgu, które uczestniczą m.in. w procesach regulacji emocji i nastroju (kora zakrętu obręczy, hipokamp, wzgórze, podwzgórze) [11]. Dowiedziono, że witamina D3 znacząco wpływa na funkcjonowanie OUN, biorąc udział w procesach neuromodulacji, regulując wydzielanie mózgowych czynników neurotropowych, procesy neuroprotekcji i neuroplastyczności [12]. Kalcytriol aktywuje ekspresję hydroksylazy tyrozyny, która uczestniczy w syntezie katecholamin, zwiększając produkcję dopaminy, noradrenaliny oraz adrenaliny [13]. Może także wzmacniać przekaznictwo cholinergiczne, aktywując acetylocholino-transferazę, enzym uczestniczący w syntezie acetylocholiny [14].

Witamina D3 wpływa też na zwiększenie poziomu neurotropowych czynników wzrostu, tj. NGF i GDNF, NT-3 [15-17]. Ostatnie badania wykazały, że dysfunkcja NGF, NT-3 oraz GDNF mogą mieć istotne znaczenie w patogenezie zaburzeń depresyjnych i schizofrenii [18-23]. Witamina D3 zwiększa syntezę gama-glutamyl-transpeptydazy – enzymu, który uczestniczy w syntezie glutationu, pełniącego w mózgu funkcje antyoksydacyjne [24]. Wykazuje ona zatem w ośrodkowym układzie nerwowym działanie ochronne przed wolnymi rodnikami.

Głównym źródłem witaminy D u ludzi (80–90% witaminy D) jest synteza skórna *de novo* z 7-dehydrosterolu, zachodząca w skórze pod wpływem promieniowania ultrafioletowego UVB, o długości 290 nm do 315 nm. Pozostała część witaminy dostarczana jest z pożywieniem. Związek pomiędzy występowaniem zaburzeń nastroju a niewystarczającą ekspozycją na światło słoneczne jest dobrze znany i po raz pierwszy został zaobserwowany prawdopodobnie już 2000 lat temu [25]. Niedobór bądź niższy

od optymalnego poziomu witaminy D3 występuje w populacji ogólnej dość powszechnie. Ma on związek z poziomem nasłonecznienia, strefą klimatyczną, ale także z indywidualnymi cechami osobniczymi i może dotyczyć w skali globalnej nawet miliarda osób [26]. Dużą częstość występowania niedoboru witaminy D3 stwierdzono wśród mieszkańców Stanów Zjednoczonych oraz Europy. W USA występowanie niedoboru witaminy D3 szacuje się na 25–50% populacji dorosłych, przy czym warto zauważyć, że nie ma bezpośredniej korelacji między poziomem witaminy D3 a poziomem nasłonecznienia w miejscu zamieszkania [27,28]. W Europie rozpowszechnienie niedoboru bądź granicznego poziomu witaminy D3 w populacji ogólnej może być nawet większe i dotyczyć 28–87% populacji dorosłych [29-31].

Wyróżniamy dwa główne źródła podaży witaminy D3: przyjmowaną egzogennie z pożywieniem oraz wytwarzaną endogennie w organizmie. Witamina D3 może być dostarczana z produktów roślinnych jako ergokalcylferol (D2) oraz jako aktywna forma cholekalcyltriol z produktów zwierzęcych. Bogatym źródłem tej witaminy są tłuste ryby (łosoś, makrela, tuńczyk, sardynki, śledź). Synteza endogenna witaminy D3 zachodzi w naskórku i skórze, gdzie 7-dehydrocholesterol jest przekształcany do witaminy D3 po ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe B. Witamina D2 oraz D3 pochodząca z produktów spożywczych jest transportowana do wątroby przy udziale chylomikronów, podczas gdy forma D3 pochodząca z produkcji skórnej jest transportowana przez krew. W wątrobie obie formy są hydroksylowane do 25-hydroksywitaminy D(25)(OH)D. 25(OH)D jest hydroksylowana do 1,25(OH)2D przez 1- α -hydroksylazę w nefronach nerek. Receptory dla witaminy D3 VDRs znajdują się w różnych tkankach i narządach organizmu. Aktywacja receptorów VDRs przez witaminę D3 aktywuje transkrypcję genów. 1,25(OH)2D wiąże się również receptorami VDRs znajdującymi się w błonach komórkowych, pośrednicząc w różnych procesach w organizmie.

Bezwzględny niedobór witaminy D stwierdza się wówczas, gdy poziom 25(OH)D w surowicy jest niższy niż 10 ng/dl (25 nmol/l). Sytuacje, gdy jej poziom mieści się w przedziale 10–30 ng/dl (25–75 nmol/l), można określić jako względny niedobór witaminy. Zgodnie z zaleceniami Międzynarodowego Zespołu Ekspertów (*Wytyczne suplementacji witaminy D dla Europy Środkowej*, Endokrynologia Polska 2013) [32] w celu podtrzymania zalecanego stężenia (≥ 30 ng/ml) należy podawać dorosłym pacjentom 2000 IU/dobę. Z kolei u osób ze stwierdzonym niedoborem stosuje się 7000–10 000 IU/dobę, aż do osiągnięcia wartości prawidłowych, a następnie zaleca się podawanie typowej dawki podtrzymującej.

Metodologia

Doboru artykułów dokonano, wyszukując w bazach danych Medline oraz Pubmed publikacje z wykorzystaniem słów kluczowych: depresja, niedobór witaminy D3, z ogólnym wynikiem wyszukiwania wynoszącym 653 publikacje. Kryteria włączające do analizy obejmowały rok publikacji od 2009 do 2015 roku. W niniejszej pracy wzięto pod uwagę badania populacyjne oceniające wpływ niedoboru witaminy D3 na występowanie zaburzeń depresyjnych oraz badania oceniające wpływ suplementacji

witaminą D3 na redukcję objawów depresyjnych. Podsumowanie wyników wyszukiwania artykułów spełniających kryteria przedstawiono na diagramie 1.

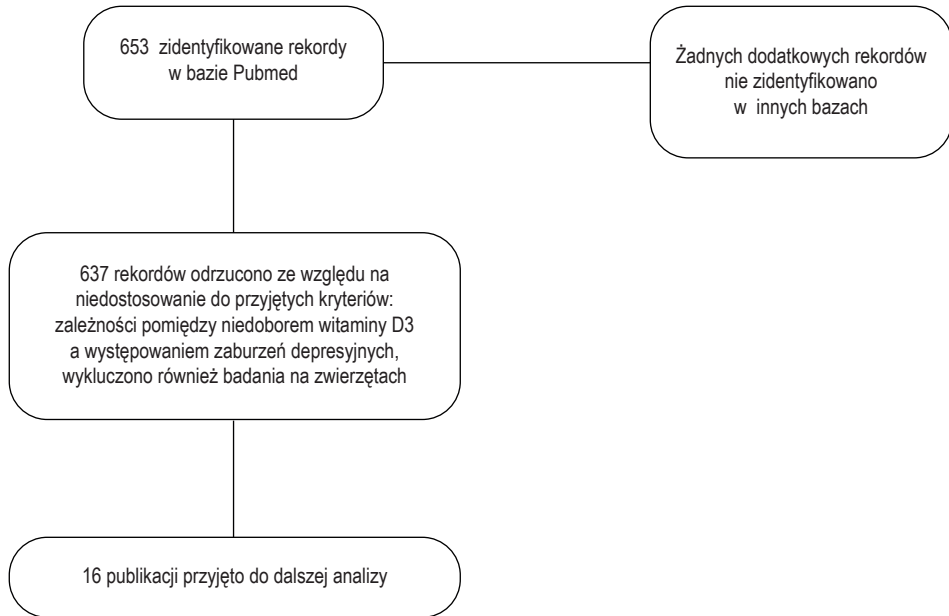


Diagram 1.

Cele

Celem pracy jest przegląd wyników najnowszych badań oceniających wpływ niedoboru witaminy D3 na występowanie i nasilenie objawów depresyjnych i możliwości zastosowania jej suplementacji jako dodatkowej metody leczenia przeciwdepresyjnego. W pierwszej części zostaną przedstawione badania epidemiologiczne wykazujące związek pomiędzy niedoborem witaminy D3 a występowaniem zaburzeń depresyjnych. W dalszej części artykułu dokonano przeglądu badań oceniających wpływ suplementacji witaminą D3 na redukcję objawów depresji.

Badania epidemiologiczne wykazujące związek między niedoborem witaminy D3 a występowaniem zaburzeń depresyjnych

Analiza bazy danych dowodzi, że na świecie prowadzono liczne badania wskazujące na związek między niedoborem witaminy D3 a występowaniem różnie definiowanych zaburzeń nastroju. W badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Norwegii w latach 2007–2008, w którym udział wzięło 10 086 pacjentów, wykazano, że niski poziom witaminy D3 jest czynnikiem predykcyjnym wystąpienia zaburzeń depresyj-

nych. Do oceny stanu psychicznego użyto skali SCL-10 (*Hopkins Symptoms Check List 10*), za kryterium występowania depresji przyjęto wynik w skali SCL-10 $\geq 1,85$. Związek pomiędzy niskim poziomem witaminy D3 a występowaniem zaburzeń depresyjnych był istotny statystycznie, także po uwzględnieniu czynników, które mogły mieć wpływ na wyniki badania, takich jak: płeć, aktywność fizyczna, status materialny, choroby przewlekłe, pora roku, wiek, wskaźnik BMI [33]. Zależność pomiędzy niskim poziomem witaminy D3 a większym nasileniem objawów depresyjnych była większa w grupie kobiet.

Interesujące były wyniki analizy przeprowadzonej przez szwedzkich badaczy, którzy porównali poziom witaminy D3 w surowicy u pacjentów leczonych psychiatrycznie, którzy dokonali próby samobójczej, u osób z rozpoznaną depresją oraz u osób zdrowych z grupy kontrolnej [34]. W badaniu udział wzięło 59 pacjentów leczonych psychiatrycznie, którzy podjęli próbę samobójczą, 17 pacjentów z depresją bez prób samobójczych w wywiadzie oraz 14 osób zdrowych w grupie kontrolnej. W grupie pacjentów, którzy usiłowali popełnić samobójstwo, średni poziom witaminy D3 był znacznie niższy niż w grupie chorych na depresję bez prób samobójczych w wywiadzie oraz w grupie kontrolnej. U 58% pacjentów z próbą samobójczą w wywiadzie stwierdzono niedobór witaminy D3 (stężenie witaminy D3 w surowicy < 20 ng/ml). Natomiast w grupie osób chorujących na depresję, które nigdy nie próbowały popełnić samobójstwa, niedobór witaminy D3 dotyczył 29% badanych. Ujawniono również korelację pomiędzy niskim poziomem witaminy D3 a wzrostem stężenia cytokin prozapalnych IL-6 oraz IL-1beta we krwi. Badacze wskazują na związek pomiędzy dysregulacją układu odpornościowego a wzrostem ryzyka samobójstwa u pacjentów leczonych psychiatrycznie. W grupie pacjentów po próbie samobójczej obniżony poziom witaminy D3 łączył się ze wzrostem poziomu interleukiny IL-1beta w surowicy. W grupie pacjentów chorujących na depresję bez próby suicydalnej w wywiadzie stwierdzono korelację pomiędzy poziomem witaminy D3 a poziomem IL-6.

Wyniki innych badań wskazują także na możliwe immunomodulujące działanie witaminy D3, co mogłoby w jakimś stopniu tłumaczyć mechanizm wpływu tej substancji na występowanie zaburzeń depresyjnych. Działanie immunomodulujące D3 ma się odbywać poprzez zwiększenie poziomu cytokin przeciwzapalnych, tj. IL-10, IL-4, IL-5 i zmniejszenie poziomu cytokin prozapalnych, tj. IL-1beta, IL-2, IL-6, INF-gama, TNF-alfa [35, 36]. Autorzy tych doniesień podkreślają, że oznaczenie poziomu witaminy D3 oraz leczenie jej ewentualnego niedoboru może przynieść korzyści w leczeniu zaburzeń depresyjnych.

Związek pomiędzy obniżonym poziomem witaminy D3 w surowicy a występowaniem zaburzeń depresyjnych potwierdzają także wyniki badań przeprowadzonych w Holandii w ramach programu Netherlands Study of Depression and Anxiety-NESDA [37]. W badaniu wzięło udział 1102 pacjentów z rozpoznaniem epizodem depresji, 790 osób będących w stanie remisji oraz 494 osoby zdrowe należące do grupy kontrolnej. W grupie pacjentów z depresją, a także w grupie osób skutecznie leczonych z powodu depresji i będących obecnie w stanie remisji poziom witaminy D3 był istotnie niższy niż w grupie kontrolnej. U osób z większym niedoborem witaminy D3 stwierdzano również większe nasilenie objawów depresji. Podczas

dwuletniej obserwacji ujawniono zwiększenie ryzyka nawrotu depresji u pacjentów z niedoborem witaminy D3. Wyższy poziom witaminy D3 korelował z krótszym okresem trwania epizodu depresji.

Związek pomiędzy niedoborem witaminy D3 a objawami depresji potwierdzili także badacze w USA [38]. W prowadzonym przez nich badaniu wzięło udział 185 studentek. Kryteriami włączenia do badania były: płeć żeńska, wiek 18–25 lat, waga co najmniej 49 kg. Z badania wyłączono kobiety w ciąży. W trakcie czterotygodniowej obserwacji poziom witaminy D3 oznaczano w odstępach tygodniowych. W tych samych odstępach czasowych oceniano stan psychiczny uczestniczek badania. Do oceny stanu psychicznego użyto skali CES-D (*Center for Epidemiologic Studies Depression*) i przyjęto punkt odcięcia 16 punktów do potwierdzenia występowania objawów depresyjnych. Niedobór witaminy D3, definiowany jako < 30 ng/ml, stwierdzono u 42% osób w pierwszym tygodniu oraz u 46% w oznaczeniu po czwartym tygodniu obserwacji. W badaniu wykazano, że w grupie pacjentek ze stwierdzonym podczas pierwszego badania niedoborem witaminy D3 częściej występowały w trakcie kolejnych 4 tygodni obserwacji objawy depresji w porównaniu z populacją z prawidłowym poziomem witaminy D3. Zależność ta była istotna statystycznie także po uwzględnieniu takich zmiennych, jak pora roku, wskaźnik masy ciała (BMI), przynależność do grupy etnicznej, stosowana dieta, poziom aktywności fizycznej, czas spędzany na zewnątrz. Objawy depresyjne wykryto w pierwszym tygodniu u 26% pacjentek z prawidłowym poziomem witaminy D3, natomiast w grupie osób z niedoborem witaminy D3 objawy depresji dotyczyły 45% badanych.

W badaniu prospektywnym przeprowadzonym przez Hoang i wsp. [39] wykorzystano dane zebrane w ramach Cooper Center Longitudinal Study (CCLS). W badaniu przekrojowym prowadzonym w Cooper Clinic w okresie od listopada 2006 do października 2010 roku wzięło udział łącznie 12 594 pacjentów. U 11 031 pacjentów nie stwierdzono depresji w przeszłości, natomiast 1563 osoby chorowały wcześniej na depresję. U każdego z badanych oznaczono poziom witaminy D3 w surowicy. Do oceny nasilenia depresji użyto skali *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D). Objawy depresji rozpoznano w tym czasie u pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 10 punktów w skali CES-D. Ponadto uczestnicy badania wypełniali kwestionariusz dotyczący występowania objawów depresyjnych w przeszłości. Dane kwestionariuszowe były dodatkowo weryfikowane podczas wywiadu zbieranego przez lekarza.

Niedobór witaminy D3 dotyczył 50,7% osób uczestniczących w badaniu ($25(\text{OH})\text{D} < 20$ ng/ml). Nie stwierdzono różnic w średnim poziomie witaminy D3 między osobami, u których w przeszłości zdiagnozowano depresję, a osobami, u których w przeszłości depresja nie występowała. Ujawniono jednak, że w grupie pacjentów, którzy chorowali wcześniej na depresję, zachodzi związek między występowaniem w trakcie obecnego badania objawów depresji a obniżonym poziomem witaminy D3. Takiej zależności nie wykryto w grupie pacjentów, którzy nie chorowali wcześniej na depresję. Ponadto stwierdzono, że w całej grupie badanych wyższy poziom witaminy D3 jest związany ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia depresji w ocenianym przez autorów okresie.

Niezwykle istotne dla dalszych prac dotyczących roli witaminy D3 w występowaniu depresji były wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Ju i wsp. [40]. Autorzy podsumowali wyniki 11 badań przekrojowych obejmujących łącznie 43 137 uczestników oraz 5 badań kohortowych, w których udział wzięło 12 648 badanych. Istotną statystycznie zależność pomiędzy występowaniem depresji a poziomem 25(OH)D stwierdzono w 5 z 11 badań przekrojowych oraz 2 z 5 badań kohortowych. Badacze wykazali, że wzrost poziomu witaminy D3 o 10 ng/ml wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia depresji o 8% w badaniach kohortowych i o 4% w badaniach epidemiologicznych. Autorzy artykułu sądzą, że podawanie witaminy D3 może mieć znaczenie protekcyjne, zwracają przy tym uwagę na to, że za najniższy bezpieczny poziom uważa się na ogół 30 ng/ml, ale niedobór rozpoznaje się dopiero poniżej 20 ng/ml. Można przyjąć, że osoby, u których poziom witaminy D3 znajduje się pomiędzy tymi dwiema wartościami, choć nie mają bezwzględnie niedoboru, znajdują się jednak w grupie podwyższonego ryzyka.

Profilaktyczna dawka dobową witaminy D3 wynosząca co najmniej 1000 IU jest zdaniem autorów wystarczająca dla uzyskania zwiększenia poziomu witaminy o 10 ng/ml i zapewnienia tym samym przekroczenia granicy 30 ng/ml u ponad połowy osób w badanej populacji, co powinno istotnie zmniejszyć ryzyko wystąpienia depresji. Zależność pomiędzy występowaniem depresji a niewystarczającym poziomem witaminy D3 była większa u pacjentów w podeszłym wieku niż u osób młodszych oraz u mieszkańców Europy Zachodniej.

Osoby w podeszłym wieku należą do grupy ryzyka występowania niedoboru witaminy D3 ze względu na obniżoną syntezę skórą witaminy D3, mniejszą ekspozycję na światło słoneczne, rzadsze przebywanie na wolnym powietrzu oraz obniżoną zdolność do produkcji wystarczającej ilości kalcytriolu z powodu obniżenia wraz z wiekiem hydroksylacji witaminy D w nerkach. Wszystkie te czynniki wpływają na zwiększenie ryzyka niedoboru witaminy D3 w tej populacji i tym samym ewentualne zwiększenie ryzyka depresji, gdyby ostatecznie potwierdziło się znaczenie niedoboru tej witaminy dla ryzyka wystąpienia omawianej choroby.

Ograniczeniem w projekcie Ju i wsp. [40] było włączenie do analizy zarówno badań, w których do rozpoznania depresji posłużyły ustrukturalizowany wywiad kliniczny lub diagnoza kliniczna na podstawie kryteriów przyjętych w DSM, jak i badań, w których opierano się wyłącznie na kwestionariuszach samooceny. Ta druga strategia postępowania stwarza ryzyko włączenia do badania jako chorych z depresją osób, u których objawy mają nasilenie subkliniczne i które w rzeczywistości nie spełniają klinicznych kryteriów rozpoznania depresji. Zdaniem tych autorów uwzględnienie wyłącznie badań, w których do rozpoznania depresji zastosowano wywiad kliniczny i kryteria DSM czy ICD, spowodowałoby pominięcie istotnej części danych, aczkolwiek analizowana grupa byłaby wówczas niewątpliwie bardziej homogenna.

Anglin i wsp. [41] przeprowadzili metaanalizę obejmującą 10 badań przekrojowych, 3 badania kohortowe oraz jedno badanie z grupą kontrolną przyjmującą placebo (łącznie 31 424 badanych). U pacjentów chorujących na depresję stwierdzono niższy średni poziom witaminy D3 w porównaniu z grupą kontrolną (SMD = 0,60, 95% CI 0,23–0,97). W badaniach przekrojowych wykazano zwiększenie ryzyka wystąpienia

depresji w grupie osób z najniższym poziomem witaminy D3 w porównaniu z grupą z najwyższym poziomem (OR = 1,31, 95% CI 1,0–1,71). Ponadto w badaniach kohortowych ujawniono zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia depresji w grupie z najniższym poziomem witaminy D3 w porównaniu z grupą z jej najwyższym poziomem (HR = 2,21, 95% CI 1,40–3,49).

W związku z tym, że choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią istotny problem zdrowia publicznego i są główną przyczyną zgonów zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn, amerykańscy badacze postanowili zbadać zależności między poziomem witaminy D3 a ryzykiem depresji w grupie osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego [42]. Do udziału w badaniu zakwalifikowano 7358 pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie (choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, udar mózgu, przemijający udar niedokrwienny, migotanie przedsionków lub choroby naczyń obwodowych), którzy nigdy nie chorowali na depresję. Przeprowadzono analizę prospektywną na podstawie amerykańskich baz danych, obejmujących chorych kardiologicznie. U osób biorących udział w badaniu oceniano poziom witaminy D3 oraz parathormonu (PTH) w surowicy. Średni czas obserwacji wynosił $1,07 \pm 1,13$ roku. Pacjenci zostali podzieleni na 4 grupy ze względu na poziom witaminy D3: optymalny (> 50 ng/ml, $n = 367$), normalny (31–50 ng/ml, $n = 2264$), niski (16–30 ng/ml, $n = 3402$) oraz bardzo niski (≤ 15 ng/ml, $n = 1325$). U $\frac{2}{3}$ pacjentów (64,2%) stwierdzono niedobór witaminy D3. Najwięcej przypadków depresji odnotowano w grupie pacjentów z bardzo niskim poziomem witaminy D3. Wykryto większe ryzyko wystąpienia epizodu depresji wśród pacjentów z niedoborem witaminy D3, przy czym ryzyko depresji było trzykrotnie większe u pacjentów z bardzo niskim poziomem witaminy D3, a dwukrotnie większe u pacjentów z niskim poziomem witaminy D3 w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłowym poziomem tej witaminy. Wykazano również, że poziom witaminy D3 stanowi czynnik pozwalający na przewidywanie wystąpienia zaburzeń depresyjnych niezależnie od poziomu PTH.

Znaczenie prawidłowego poziomu witaminy D3 dla utrzymania wyrównanego stanu psychicznego potwierdziło także badanie przeprowadzone przez Gur i wsp. [43]. Autorzy ci ocenili wpływ niedoboru witaminy D3 podczas ciąży na występowanie depresji poporodowej. Do badania zakwalifikowano kobiety w 2. trymestrze ciąży (24–28 tygodni). Badanie ukończyło 179 kobiet. Z badania wykluczono kobiety z czynnikami ryzyka depresji poporodowej oraz kobiety, u których wystąpiły komplikacje podczas porodu bądź komplikacje zdrowotne u dziecka. Wszystkim uczestniczkom oznaczono poziom witaminy D3 w 2. trymestrze ciąży, w 1. i 6. tygodniu po porodzie oraz 6 miesięcy po porodzie. Badanie stanu psychicznego przeprowadzono w tych samych odstępach czasowych. Do oceny występowania depresji poporodowej użyto Edynburskiej Skali Depresji Poporodowej (EPDS). Wykazano częstsze występowanie depresji poporodowej wśród kobiet, u których odnotowano niedobór witaminy D3 podczas ciąży, we wszystkich trzech okresach obserwacji po porodzie. Zależność między poziomem witaminy D3 a nasileniem objawów depresyjnych po porodzie była istotna statystycznie dla wszystkich pomiarów ($p = 0,003$, $p = 0,004$ oraz $p < 0,001$).

Podsumowując tę część przeglądu, można przyjąć, że w znacznej większości przeprowadzonych badań (w części z nich uczestniczyła duża liczba osób) stwierdzono wyraźne powiązanie między występowaniem depresji a niedoborem witaminy D3. Występowanie depresji jest związane nie tylko z bezwzględnym niedoborem witaminy D3, ale wydaje się, że także jej graniczne poziomy zwiększają ryzyko pojawienia się zaburzeń.

Podsumowanie wyników omówionych powyżej badań zawarto w tabeli 1.

Tabela 1. Badania epidemiologiczne oceniające zależność między niedoborem wit. D3 a występowaniem zaburzeń depresyjnych

Nazwa badania	Zastosowana skala natężenia objawów depresyjnych	Co oceniono	Liczebność grup	Wnioski	Uwagi
May i wsp.[42] 2010		Zależność między poziomem wit. D3 a występowaniem zaburzeń depresyjnych	7358 osób	Większe ryzyko wystąpienia epizodu depresji u pacjentów z niedoborem wit. D3 w porównaniu z grupą z prawidłowym poziomem	Badanie prospektywne
Hoang i wsp. [39] 2012	CES-D	Ocena wpływu poziomu wit. D3 na występowanie zaburzeń depresyjnych	12 594 osoby	Spadek ryzyka wystąpienia epizodu depresji u pacjentów z wyższym poziomem wit. D3	Badanie prospektywne
Kjærgaard i wsp. [33] 2011	SCL-10	Związek pomiędzy występowaniem zaburzeń depresyjnych a poziomem wit. D3 w surowicy	10 086 pacjentów	Niski poziom wit. D3 predyktorem zaburzeń depresyjnych	Badanie populacyjne
Ju i wsp. [40] 2013		Ocena wpływu poziomu wit. D3 na ryzyko występowania zaburzeń depresyjnych	11 badań populacyjnych (43 137 osób), 5 badań kohortowych (12 648 osób)	Zmniejszenie ryzyka wystąpienia depresji wraz ze wzrostem poziomu wit. D3	Metaanaliza badań epidemiologicznych i kohortowych
Anglin i wsp. [41] 2013		Ocena wpływu poziomu wit. D3 na występowanie zaburzeń depresyjnych	31 424 osoby	Wzrost ryzyka wystąpienia depresji wraz ze spadkiem poziomu wit. D3	Metaanaliza 10 badań przekrojowych, 3 badań kohortowych, 1 badania z grupą kontrolną

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Milaneschi I wsp. [37] 2014		Porównanie poziomu wit. D3 w grupie osób w trakcie epizodu depresji z osobami w stanie remisji oraz osobami zdrowymi z grupy kontrolnej	1102 pacjentów z rozpoznany epizodem depresji, 790 w stanie remisji, 494 z grupy kontrolnej	Niższy poziom wit. D3 w grupie pacjentów z epizodem depresji i w grupie będących w stanie remisji w porównaniu z grupą kontrolną	Większe nasilenie depresji u pacjentów z cięższym niedoborem wit. D3. Większe ryzyko wystąpienia epizodu depresji u pacjentów z niedoborem D3
Grudet i wsp. [34] 2014		Porównanie poziomu wit. D3 w 3 grupach: u pacjentów po próbie suicydalnej, chorych na depresję bez próby suicydalnej w wywiadzie, zdrowych ochotników	Pacjenci po próbie suicydalnej (n = 59), pacjenci z depresją bez prób suicydalnych (n = 17), grupa kontrolna (n = 14)	Niższy średni poziom wit. D3 u pacjentów po próbie suicydalnej w porównaniu z grupą bez prób suicydalnych w wywiadzie i grupą kontrolną	Wykazano korelację pomiędzy niskim poziomem wit. D3 a wzrostem stężenia cytokin prozapalnych (IL6, IL1-β)
Gur i wsp [43] 2014	7,6% kobiet suplementowało wit. D3 w dawce 1200 IU/d regularnie (co najmniej 3 dni w tygodniu); 84,6% suplementowało wit. D3 w dawce 400 IU/d; 7,6% nie otrzymywało wit. D3	Wpływ niedoboru wit. D3 na występowanie depresji poporodowej	179 osób	Wykazano częstsze występowanie depresji poporodowej wśród kobiet, które miały niedobór wit. D3 podczas ciąży	Z badania wykluczono kobiety z czynnikami ryzyka depresji poporodowej
Kerr i wsp. [38] 2015		Ocena częstości występowania zaburzeń depresyjnych w grupie osób z prawidłowym poziomem wit. D3 i w grupie z jej niedoborem	185 kobiet	Częstsze występowanie zaburzeń depresyjnych w grupie z niedoborem wit. D3 w porównaniu z grupą z prawidłowym jej poziomem. Niższy poziom wit. D3 w 1. tygodniu badania był predyktorem wystąpienia zaburzeń depresyjnych w trakcie 4 kolejnych tygodni obserwacji	Mniejsze nasilenie objawów depresji u pacjentek badanych jesienią w porównaniu z osobami badanymi zimą i wiosną

Badania oceniające wpływ suplementacji preparatami witaminy D3 na redukcję objawów depresji

Zupełnie zrozumiałe jest, że w sytuacji, w której stwierdzono, że niedobór określonego czynnika (witaminy D3) zwiększa ryzyko depresji, przeprowadzono także badania, których celem miało być sprawdzenie, czy uzupełnienie tego czynnika ma znaczenie lecznicze. Choć istnienie takiego związku wydaje się logiczne, to jednak wcale nie musi znaleźć potwierdzenia w rzeczywistości. Wykazano np. związek między obniżonym poziomem estrogenu u kobiet a ryzykiem depresji, mimo to estrogen nie ma istotnego działania przeciwdepresyjnego. Dlatego też samo wykrycie związku między niedoborem danego czynnika a występowaniem choroby nie wystarcza do uznania leczniczego działania uzupełniania czynnika niedoborowego.

Gowda i wsp. [44] przeprowadzili metaanalizę prac oceniających skuteczność działania przeciwdepresyjnego preparatów witaminy D3. Do analizy włączono 9 badań randomizowanych, z kontrolą placebo, w których łącznie wzięło udział 4923 pacjentów. Analizą objęto badania, w których stosowano suplementację witaminy D3 w monoterapii bądź łącznie z lekami przeciwdepresyjnymi. Do analizy włączono pacjentów dorosłych z depresją rozpoznaną według kryteriów diagnostycznych *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)* bądź skal oceniających występowanie zaburzeń nastroju. Z badania wykluczono pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej oraz zaburzeń schizofrenicznych. W omawianej analizie nie wykazano skuteczności suplementacji witaminy D3 w redukowaniu objawów depresji. Należy podkreślić, że większość uczestników badań miała prawidłowy poziom witaminy D3 w surowicy, co mogło wpłynąć na osłabienie przypuszczalnego działania przeciwdepresyjnego suplementacji witaminą D3. Ponadto przeważająca część badanych miała zaburzenia depresyjne o nasileniu łagodnym. Autorzy wskazują, że pacjenci z większym nasileniem zaburzeń depresyjnych oraz znacznym niedoborem witaminy D3 mogą uzyskać większe korzyści z suplementacji preparatami witaminy D3. Należy podkreślić, że badania różniły się między sobą pod względem stosowanej dawki kalcytriolu i czasu suplementacji, co mogło wpłynąć na osłabienie ewentualnego działania przeciwdepresyjnego preparatów witaminy D3.

Wyniki innego badania przeprowadzonego w USA przez Shipowick i wsp. [45] potwierdziły przypuszczenie o przeciwdepresyjnym działaniu witaminy D3. Do udziału w tym badaniu zakwalifikowano 9 pacjentek z niedoborem bądź niewłaściwym poziomem witaminy D3 w surowicy (< 40 ng/ml) i rozpoznaną depresją. Przed włączeniem do badania oznaczono poziom witaminy D3 w surowicy oraz oceniono nasilenie objawów depresji z wykorzystaniem skali BDI-II. Średnia punktacja w skali BDI-II wyniosła $31,8 \pm 4,79$. U wszystkich pacjentek zastosowano 8-tygodniową suplementację witaminy D3 w dawce 5000 IU na dobę. Po 8 tygodniach ponownie oznaczono uczestniczkom poziom witaminy D3 w surowicy oraz oceniono ich stan psychiczny. Badanie ukończyło 6 pacjentek. U wszystkich badanych wykazano zmniejszenie nasilenia objawów depresyjnych, średnia punktacja w skali BDI-II w punkcie końcowym wynosiła $21,2 \pm 11,7$. Suplementacja witaminy D3 u badanych spowodowała wzrost

poziomu tej witaminy w surowicy o średnio 27 ng/ml i zmniejszenie punktacji w skali BDI-II o średnio 10 punktów.

Wpływ uzupełnienia niedoboru witaminy D3 na nasilenie objawów depresji w grupie nastolatków wykazali Högberg i wsp. [46]. W badaniu udział wzięło 54 nastolatków chorych na depresję. U 48 badanych stwierdzono niedobór witaminy D3 (definiowany jako poziom < 60 nmol/l) i zakwalifikowano ich do suplementacji przez 3 miesiące. Przez pierwszy miesiąc podawano uczestnikom doustnie 4000 IU witaminy D3 na dobę, a następnie 2000 IU przez kolejne 2 miesiące. Do oceny stanu psychicznego użyto skal: *WHO-5 Well-being Scale* (WHO-5), *MFQ-Mood and Feelings Questionnaire* oraz skali niedoboru witaminy D3 przed suplementacją oraz po 3 miesiącach jej przyjmowania. Wszyscy pacjenci korzystali z psychoterapii; dwóch pacjentów ze współistniejącym zespołem nadpobudliwości ruchowej zażywało metylofenidat. Leki przeciwdepresyjne były stosowane u czterech pacjentów (trzy osoby otrzymywały fluoksetynę, a jeden pacjent duloksetynę). Wykazano poprawę stanu psychicznego w skali WHO-5, MFQ-S oraz poprawę w ośmiu z dziewięciu punktów skali niedoboru witaminy D3. Poziom witaminy D3 wynosił średnio 41 na początku badania i 91 nmol/l ($p < 0,001$) po 3 miesiącach otrzymywania witaminy. Zarówno poprawa samopoczucia ($p < 0,001$), jak i poprawa w zakresie takich parametrów, jak uczucie przygnębienia, drażliwość, męczliwość, wahania nastroju, zaburzenia snu, uczucie słabości, zdolność do koncentracji uwagi oraz odczuwanie bólu, były istotne statystycznie ($p < 0,05$ lub $p < 0,01$), podobnie jak stwierdzona po 3 miesiącach poprawa w skali MFQ-S.

Wpływ uzupełniania niedoboru witaminy D3 na występowanie zaburzeń nastroju potwierdzono także w norweskim badaniu przekrojowym autorstwa Jorde i wsp. [47], przeprowadzonym z wykorzystaniem podwójnie ślepej próby i grupy kontrolnej przyjmującej placebo, w populacji 441 osób z nadwagą bądź otyłych. Badanie ukończyły 334 osoby. Przed rozpoczęciem badania oznaczono poziom witaminy D3 w surowicy i oceniono stan psychiczny badanych za pomocą 21-punktowej skali BDI-II. Z badania wykluczono pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do trzech grup: w grupie pierwszej chorzy przyjmowali 2 tabletki witaminy D3 (40 000 IU na tydzień), w drugiej grupie 1 tabletkę witaminy D3 (20 000 IU) oraz 1 tabletkę placebo na tydzień, natomiast w grupie trzeciej pacjenci otrzymywali jedynie dwie tabletki placebo. Badanie trwało 12 miesięcy. W grupie pacjentów, u których poziom witaminy D3 w surowicy nie przekraczał 40 nmol/l, stwierdzono wyższą średnią punktację w skali BDI-II w porównaniu z grupą z poziomem ≥ 40 nmol/l (średnio 6,0 pkt vs. 4,5 pkt w BDI-II). Wykazano również istotną statystycznie poprawę stanu psychicznego po upływie roku w obu grupach przyjmujących preparaty witaminy D3 w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. W grupach otrzymujących suplementację witaminy D3 odnotowano także zmniejszenie stężenia parathormonu oraz wzrost stężenia wapnia w surowicy, co jest oczywistym następstwem uzupełnienia poziomu D3, wskazuje jednak na to, że niedobór miał wpływ na funkcje fizjologiczne.

Stokes i wsp. [48] ujawnili korzystny wpływ suplementacji witaminy D3 na redukcję objawów depresji w populacji chorych z przewlekłymi chorobami wątroby. Niedobór witaminy D3 oraz współistniejąca z nim depresja występują u pacjentów z przewlekłymi schorzeniami wątroby częściej niż w populacji ogólnej. W badaniu

wzięło udział 111 pacjentów, do oceny występowania objawów depresyjnych użyto Skali Depresji Becka II (BDI-II). U 77 pacjentów (81%) stwierdzono nieprawidłowy poziom witaminy D3 (< 30 ng/ml), depresję zdiagnozowano u 31% pacjentów (liczba punktów w skali BDI-II ≥ 14). Osoby z niedoborem witaminy D3 zostały zakwalifikowane do suplementacji tej witaminy w dawce 20 000 IU na tydzień przez 6 miesięcy. U pacjentów z rozpoznaną depresją wykazano odwrotną zależność pomiędzy poziomem witaminy D3 a nasileniem objawów depresyjnych. U pacjentów otrzymujących suplementację witaminy D3 stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów depresji po upływie 3 i 6 miesięcy.

Warto zauważyć, że działanie przeciwdepresyjne witaminy D3 było silniejsze u pacjentów, którzy nie przyjmowali leków przeciwdepresyjnych. Przypuszczalnie pacjenci, którzy otrzymywali leki przeciwdepresyjne, mieli zarazem mniejsze nasilenie depresji, co mogło wpływać na zmniejszenie stwierdzonego wpływu suplementacji witaminą D3 na redukcję objawów depresji. Po 6 miesiącach od zakończenia suplementacji dokonano ponownej oceny stanu psychicznego badanych i oznaczono poziom witaminy D3. W obu grupach pacjentów stwierdzono spadek poziomu witaminy D3 po 6 miesiącach od zakończenia suplementacji. Ponadto w grupie pacjentów z rozpoznaną depresją spadek poziomu witaminy D3 wiązał się z ponownym nasileniem objawów depresji, manifestującym się jako wzrost uzyskanych punktów w skali BDI-II.

Shaffer i wsp. [49] przeprowadzili metaanalizę badań z randomizacją oceniających wpływ suplementacji witaminy D3 w populacjach pacjentów chorujących na depresję oraz zdrowych. Wykazali, że u pacjentów z rozpoznaną depresją suplementacja witaminy D3 w sposób umiarkowany, ale istotny statystycznie wpływa na redukcję objawów depresji (2 badania: SMD – *Standardized Mean Difference*, $-0,60$; 95 CI, $-1,19$ do $-0,01$; $p = 0,046$). Natomiast nie stwierdzono korzyści z podawania preparatów witaminy D3 pacjentom bez objawów depresji (5 badań: SMD, $-0,04$; CI, $-0,20$ do $0,12$; $p = 0,61$).

Wpływu suplementacji witaminy D3 na stan psychiczny pacjentów z depresją dotyczyła również metaanaliza opublikowana przez Speddinga i wsp. [50]. W omawianej pracy wprowadzono pojęcie tzw. błędów w leczeniu biologicznym – autorzy określili w ten sposób następujące działania: niewłaściwą interwencję polegającą na braku suplementacji witaminy D3; interwencję, która nie przynosi wzrostu poziomu witaminy D3; zaniechanie oznaczenia wyjściowego poziomu witaminy D3 oraz kwalifikowanie do badań pacjentów z prawidłowym poziomem witaminy D3, co oczywiście może zmniejszyć stwierdzony wpływ suplementacji witaminą D3 na redukcję objawów depresji. Oddzielnie oceniono badania z „błędami w leczeniu biologicznym” i badania, które nie zawierały takich nieprawidłowości. Do metaanalizy zakwalifikowano łącznie 15 badań z randomizacją.

W metaanalizie badań bez błędów w leczeniu biologicznym (7 badań) wykazano, że wzrost poziomu witaminy D3 wiąże się ze zmniejszeniem nasilenia objawów depresji ($+0,78$ CI $+0,24$, $+1,27$). Natomiast metaanaliza badań z błędami w leczeniu biologicznymi (8 badań) ujawniła, że podawanie witaminy D3 może wywołać niekorzystny efekt, powodując pogorszenie stanu psychicznego ($-1,1$ CI $-0,7$, $-1,5$). Autorzy dowodzą, że badania z błędami w leczeniu biologicznym powinny być wykluczone z przyszłych analiz skuteczności suplementacji witaminy D3 w leczeniu depresji. Warto podkreślić,

że stwierdzona w tym badaniu skuteczność suplementacji witaminy D3 na redukcję objawów depresji jest porównywalna do skuteczności leków przeciwdepresyjnych.

Podsumowanie wyników omówionych powyżej badań zawarto w tabeli 2.

Tabela 2. Badania oceniające wpływ suplementacji preparatami witaminy D3 na redukcję objawów depresji.

Nazwa badania	Co oceniono	Liczebność grup	Wnioski	Uwagi	Leczenie	Dawka
Jorde i wsp. [47] 2008	Ocena wpływu suplementacji wit. D3 na redukcję objawów depresyjnych	441 osób z nadwagą bądź otyłych	Zmniejszenie objawów depresyjnych w grupach przyjmujących wit. D3 w porównaniu z grupą przyjmującą placebo	Badanie z randomizacją i kontrolą placebo	Wit. D3	20 000 lub 40 000 IU/tydzień
Shipowick i wsp. [45] 2009	Ocena wpływu 8-tygodniowej suplementacji wit. D3 na redukcję objawów depresji	9 kobiet	Potwierdzono wpływ suplementacji na redukcję objawów depresyjnych	Badanie bez randomizacji i kontroli placebo	Wit. D3	5000 IU/d
Högberg i wsp. [46] 2012	Wpływ 3-miesięcznej suplementacji wit. D3 na redukcję objawów depresji w grupie nastolatków z niedoborem wit. D3	54 nastolatków	Poprawa stanu psychicznego w wyniku suplementacji	Badanie bez randomizacji i kontroli placebo	Wit. D3	4000 IU/dzień i 2000 IU/dzień
Gowda i wsp. [44] 2014	Skuteczność suplementacji wit. D3 w leczeniu depresji	4923 pacjentów	Nie wykazano wpływu (w porównaniu z placebo)	Metaanaliza 9 badań randomizowanych z kontrolą placebo	Wit. D3 w monoterapii bądź augmentacja leczenia lekami przeciwdepresyjnymi	400 IU/dzień–2 miliony IU/ jako dawka łączna
Shaffer i wsp. [49] 2014	Wpływ suplementacji wit. D3 na redukcję objawów depresji	3191 osób	Wykazano wpływ suplementacji wit. D3 na zmniejszenie objawów depresji	Metaanaliza badań z randomizacją	Wit. D3 w monoterapii bądź łączenie z lekami przeciwdepresyjnymi	600 IU–300 000 IU/dzień bądź tydzień
Spedding [50] 2014	Wpływ suplementacji wit. D3 na redukcję objawów depresji	9658 osób	Pozytywny wpływ suplementacji w metaanalizie, po wykluczeniu badań zawierających błędy w leczeniu biologicznym	Metaanaliza 15 badań	Wit. D3	400 IU–18400/dzień
Stokes i wsp. [48] 2015	Wpływ 6-miesięcznej suplementacji wit. D3 na redukcję objawów depresji	111 osób	Korzystny wpływ suplementacji na zmniejszenie objawów depresyjnych	Pacjenci z przewlekłymi chorobami wątroby	Wit. D3	20 000 IU/tydzień

Podsumowanie

Z dużym prawdopodobieństwem można stwierdzić, że witamina D3 wywiera wpływ na funkcjonowanie OUN. Wyniki wielu badań wskazują, że niedobór tej witaminy zwiększa ryzyko wystąpienia depresji. Stosowanie witaminy D3 u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi może mieć działanie przeciwdepresyjne oraz zabezpieczać przed występowaniem nawrotów choroby. Wyniki części przedstawionych w artykule badań dowodzą, że stosowanie suplementacji witaminy D3 i sumienna kontrola jej poziomu w surowicy w populacjach szczególnie zagrożonych wystąpieniem depresji – takich jak osoby obciążone przewlekłymi chorobami somatycznymi, pacjenci w starszym wieku, osoby, u których w przeszłości występowały epizody depresyjne, pacjentki w ciąży – mogą przynieść w tych grupach chorych nawet większe korzyści niż w populacji ogólnej.

Właściwy poziom witaminy D3 wpływa na ogólny stan zdrowia, zmniejszając ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, osteoporozy, cukrzycy, powstawania niektórych nowotworów. Ograniczona skuteczność tradycyjnych metod leczenia zaburzeń depresyjnych zmusza do poszukiwań innych potencjalnych oddziaływań leczniczych. Jednym z takich oddziaływań może być stosowanie suplementacji witaminy D3. Preparaty witaminy D3 są stosunkowo tanie, dobrze tolerowane i nie stwarzają dużego ryzyka działań niepożądanych. Przyjmowanie dawek dobowych witaminy D3 do 10 tysięcy IU/dobę jest zwykle uznawane za skuteczne i względnie bezpieczne.

Przeprowadzone dotychczas badania wskazują, że pacjenci chorujący na depresję są w grupie podwyższonego ryzyka niedoboru witaminy D3. Istnieje kilka czynników związanych ze stylem życia, które mogą predysponować do powstawania niedoboru witaminy D3 w organizmie. Osoby z depresją często odżywiają się w sposób mało zróżnicowany, nie dostarczając organizmowi właściwej ilości witaminy D3 z pożywieniem. Są także zwykle mało aktywne, także fizycznie i więcej czasu spędzają w pomieszczeniach zamkniętych w porównaniu z osobami zdrowymi. Wszystkie wymienione czynniki mogą sprzyjać powstawaniu niedoboru witaminy D3 w organizmie, co może z kolei predysponować do nasilenia zaburzeń depresyjnych. W świetle przeprowadzonych badań można stwierdzić, że największe korzyści w postaci redukcji objawów depresji mogą uzyskać pacjenci ze znacznym niedoborem witaminy D3. Dotychczasowe badania nad zastosowaniem witaminy D3 w profilaktyce i leczeniu zaburzeń nastroju obejmowały zbyt małe grupy osób, aby można było jednoznacznie określić, jaka jest skuteczność uzupełniania poziomu witaminy D3 w depresji w monoterapii oraz jako terapii dodanej do leku przeciwdepresyjnego oraz czy standardowe i uznawane jako bezpieczne dawki witaminy D3 stosowane w leczeniu niewielkiego stopnia jej niedoboru, a zatem 3–6 tysięcy IU/d, wykazują istotne działanie przeciwdepresyjne.

Warto zauważyć, że kryteria niedoboru i niewystarczającego poziomu witaminy D3 i sposób jej suplementacji różnią się w zależności od kraju i badania, dlatego autorzy tego podsumowania każdorazowo przytaczali, jakie wartości badacze przyjęli za graniczne i jak prowadzona była suplementacja. Jak wskazują Spedding i wsp. [50], błędy w metodologii badania dostrzegalne w wielu opublikowanych pracach sprawiają, że uzyskane wyniki są wątpliwe, a wnioski mogą być błędne. Badania z błędami me-

todologicznymi i błędami w zakresie prowadzenia suplementacji (interwencja, która nie przynosi wzrostu poziomu witaminy D3, niewłaściwa dawka lub niewłaściwy czas suplementacji, brak oznaczenia wyjściowego poziomu witaminy D3) nie powinny być brane pod uwagę w analizach dotyczących skuteczności podawania witaminy D3. Konieczne są zatem dalsze, poprawne metodologicznie i obejmujące duże grupy chorych prace oceniające wpływ witaminy D3 na przebieg i leczenie zaburzeń depresyjnych.

Piśmiennictwo

1. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, Girolamo de G i wsp. *Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode*. BMC Med. 2011; 9: 90.
2. Katon W. *The impact of depression on workplace functioning and disability costs*. Am. J. Manag. Care. 2009; 15: 322–327.
3. Bracken P, Thomas P, Timimi S, Asen E, Behr G, Beuster C i wsp. *Psychiatry beyond the current paradigm*. Brit. J. Psychiat. 2012; 201: 430–434.
4. Berk M, Sanders KM, Pasco JA, Jacka FN, Williams LJ, Hayles AL i wsp. *Vitamin D deficiency may play a role in depression*. Med. Hypotheses. 2007; 69: 1316–1319.
5. Pearce SH, Cheetham TD. *Diagnosis and management of vitamin D deficiency*. BMJ. 2010; 340: 5664.
6. Holick MF. *Vitamin D deficiency*. New Engl. J. Med. 2007; 357: 266–281.
7. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Muniz-Terrera G, Phillips CL, Cherubini A i wsp. *Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons*. Arch. Intern. Med. 2010; 170: 1135–1141.
8. Buell JS, Dawson-Hughes B. *Vitamin D and neurocognitive dysfunction: preventing “D” decline?* Mol. Aspects Med. 2008; 29: 415–422.
9. Knekt P, Kilkinen A, Rissanen H, Marniemi J, Sääksjärvi K, Heliövaara M. *Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease*. Arch. Neurol. 2010; 67: 808–811.
10. Stumpf WE, Sar M, Clark SA, DeLuca HF. *Brain target sites for 1,25-dihydroxyvitamin D3*. Science 1982; 215: 1403–1405.
11. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. *Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain*. J. Chem. Neuroanat. 2005; 29: 21–30.
12. Fernandes de Abreu DA, Eyles D, Féron F. *Vitamin D, a neuro-immunomodulator: Implications for neurodegenerative and autoimmune diseases*. Psychoneuroendocrinol. 2009; 34(Suppl. 1): 265–277.
13. Puchacz E, Stumpf WE, Stachowiak EK, Stachowiak MK. *Vitamin D increases expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells*. Brain Res. Mol. Brain Res. 1996; 36: 193–196.
14. Sonnenberg J, Luine VN, Krey LC, Christakos S. *1,25-Dihydroxyvitamin D3 treatment results in increased choline acetyltransferase activity in specific brain nuclei*. Endocrinology 1986; 118: 1433–1439.
15. Wion D, MacGrogan D, Neveu I, Jehan F, Houlgatte R, Brachet P. *1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent inducer of nerve growth factor synthesis*. J. Neurosci. Res. 1991; 28: 110–114.
16. Holick MF. *Vitamin D deficiency*. New Engl. J. Med. 2007; 357: 266–268.
17. Brown J, Bianco JJ, McGrath JJ, Eyles DW. *1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons*. Neurosci. Lett. 2003; 343: 139–143.

18. Neveu J, Naveilhan P, Baudet C, Brachet P, Metsis M. *1-25-Dihydroxyvitamin D3 regulates NT-3, NT-4 but not BDNF mRNA in astrocytes*. Neuroreport. 1994; 6: 124–126.
19. Angelucci F, Aloe L, Jiménez-Vasquez P, Mathé AA. *Lithium treatment alters brain concentrations of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor in rat model of depression*. Int. J. Neuropsychoph. 2003; 6: 225–231.
20. Pae CU, Marks DM, Han C, Patkar AA, Steffens D. *Does neurotrophin-3 have a therapeutic implication in major depression?* Int. J. Neurosci. 2008; 118: 1515–1522.
21. Shoval G, Weizman A. *The possible role of neurotrophins in the pathogenesis and therapy of schizophrenia*. Eur. Neuropsychopharm. 2005; 15: 319–329.
22. Zhang X, Zhang Z, Xie C, Xi G, Zhou H, Zhang Y i wsp. *Effect of treatment on serum glial cell line-derived neurotrophic factor in depressed patients*. Prog. Neuro-Psychoph. 2008; 32: 886–890.
23. Zhang X, Zhang Z, Sha W, Xie C, Xi G, Zhou H i wsp. *Electroconvulsive therapy increases glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF) serum level in patients with drug-resistant depression*. Psychiat. Res. 2009; 170: 273–275.
24. Garcion E, Sindji L, Leblondel G, Brachet P, Darcy F. *1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of gamma-glutamyl transpeptidase and glutathione levels in rat primary astrocytes*. J. Neurochem. 1999; 73: 859–866.
25. Mierow CC. red. *Jordanes. The Origin and Deeds of the Goths*. Princeton, NJ: Princeton University Press; 1908.
26. Holick MF. *Vitamin D deficiency*. New Engl. J. Med. 2007; 357: 266–281.
27. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. *Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III*. Bone. 2002; 30: 771–777.
28. Tangpricha V, Scanlon KS, Chen TC, Holick MF. *Vitamin D insufficiency among free-living health Young adults*. Am. J. Med. 2002; 112: 659–662.
29. Hyppönen E, Power C. *Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and life style predictors*. Am. J. Clin. Nutr. 2007; 85(3): 860–868.
30. Hintzpeter B, Mensink GB, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave Ch. *Vitamin D status and health correlates among German adults*. J. Clin. Nutr. 2007; 62(9): 1079–1089.
31. Lamberg-Allardt CJ, Outila TA, Kärkkäinen MU, Rita HJ, Valsta LM. *Vitamin D deficiency and bone health in health adults in Finland: could this be a concern in other parts of Europe?* J. Bone. Miner. Res. 2001; 16(11): 2066–2073.
32. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D. *Wytyczne suplementacji witaminy D dla Europy Środkowej – rekomendowane dawki witaminy D dla populacji zdrowej oraz dla grup ryzyka deficytu witaminy D*. Endokrynol. Pol. 2013; 64(4): 319–327.
33. Kjærgaard M, Joakimsen R, Jorde R. *Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with depression in an adult Norwegian population*. Psychiat. Res. 2011; 190(2–3): 221–225.
34. Grudet C, Malm J, Westrin A, Brundin L. *Suicidal patients are deficient in vitamin D, associated with a pro-inflammatory status in the blood*. Psychoneuroendocrino. 2014; 50: 210–219.
35. Bake F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. *Vitamin D: modulator of the immune system*. Curr. Opin. Pharmacol. 2010; 10: 482–496.
36. Zhang Y, Leung DY, Richers BN, Liu Y, Remigio LK, Riches DW i wsp. *Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1*. J. Immunol. 2012; 188: 2127–2135.

37. Milaneschi Y, Hoogendijk W, Lips P, Heijboer AC, Schoevers R, Hemert van AM i wsp. *The association between low vitamin D and depressive disorders*. Mol. Psychiatr. 2014; 19: 444–451.
38. Kerr DCR, Zava DT, Walter TP, Saturn SR, Frei B, Gombart AF. *Associations between vitamin D levels and depressive symptoms in healthy young adult women*. Psychiatr. Res. 2015; 227: 46–51.
39. Hoang MT, Defina LF, Willis BL, Leonard DS, Weiner MF, Sherwood Brown E. *Association between low serum 25-hydroxyvitamin D and depression in a large sample of healthy adults: the Cooper Center Longitudinal Study*. Mayo Clin. Proc. 2011; 86: 1050–1055.
40. Ju SY, Lee YJ, Jeong SN. *Serum 25 Hydroxyvitamin D levels and the risk of depression: a systematic review and meta-analysis*. J. Nutr. Health Aging. 2013; 17: 447–455.
41. Anglin RES, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. *Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis*. Brit. J. Psychiatr. 2013; 202: 100–107.
42. May HT, Bair TL, Lappé DL, Anderson JL, Horne BD, Carlquist JF. *Association of vitamin D levels with incident depression among a general cardiovascular population*. Am. Heart J. 2010; 159: 1037–1043.
43. Gur EB, Gokduman A, Turan GA, Tatar S, Hepyilmaz I, Zengin EB i wsp. *Mid – pregnancy vitamin D levels and postpartum depression*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2014; 179: 110–116.
44. Gowda U, Mutowo MP, Smith BJ, Wluka AE, Renzaho AM. *Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: meta-analysis of randomized controlled trials*. Nutrition. 2015; 31: 421–429.
45. Shipowick CD, Moore CB, Corbett C, Bindler R. *Vitamin D and depressive symptoms in women during the winter: A pilot study*. Appl. Nurs. Res. 2009; 22: 221–225.
46. Högborg G, Gustafsson SA, Hällström T, Gustafsson T, Klawitter B, Petersson M. *Depressed adolescents in a case series were low in vitamin D and depression was ameliorated by vitamin D supplementation*. Acta Paediatrica. 2012; 101: 779–783.
47. Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J, Waterloo K. *Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial*. J. Intern. Med. 2008; 263: 599–609.
48. Stokes CS, Grünhage F, Baus C, Volmer DA, Wagenpfeil S, Riemenschneider M i wsp. *Vitamin D supplementation reduces depressive symptoms in patients with chronic liver disease*. Clin Nutr. 2016; 35(4):950-7. doi: 10.1016/j.clnu.2015.07.004. Epub 2015 Jul 16.
49. Shaffer JA, Edmondson D, Wasson LT, Falzon L, Homma K, Ezeokoli N i wsp. *Vitamin D supplementation for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Psychosom. Med. 2014; 76(3): 190–196.
50. Spedding S. *Vitamin D and depression: a systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws*. Nutrients. 2014; 6: 1501–1518.
51. Krishnan V, Nestler EJ. *Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression*. Am. J. Psychiatr. 2010; 167: 1305–1320.

Adres: Anna Antosik-Wójcińska,
Oddział Chorób Afektywnych, Instytut Psychiatrii i Neurologii,
02-947 Warszawa, ul. Sobieskiego 9

Otrzymano: 22.09.2016

Zrecenzowano: 24.10.2016

Otrzymano po poprawie: 1.11.2016

Przyjęto do druku: 8.11.2016