

Modularni del specializacije iz družinske medicine

Na izsledkih temelječa medicina

VITAMIN D IN DEPRESIJA

24. modularna skupina

Avtorici: Anja Bukovnik in Jasmina Trstenjak

Mentorica:izr. prof. dr. Marija Petek-Šter, dr. med.

Maribor, 4. 1. 2017

Opis problema

V našo ambulanto pride 43-letna gospa z laboratorijskim izvidom vrednosti vitamina B12, folne kisline in vitamina D. Napotna zdravnica preiskav je bila psihiatrinja. Bolnica pove, da je pri njej obravnavana zaradi ponavljajočih epizod depresije. V preteklosti se je zdravila z antidepresivi, sedaj sta se dogovorili za »naravno zdravljenje« depresije. Ker ugotavljajo znižane vrednosti vitamina D, je prišla po recept za kapljice. V kartoteki nimamo nobenega izvida od psihiatrinje.

Klinična vprašanja:

Ali obstaja povezava depresije s pomanjkanjem vitamina D?

V kolikor to drži, ali je nadomeščanje vitamina D uspešna oblika zdravljenja?

Pri problemu smo zajeli celotno populacijo in se nismo starostno ali spolno omejili.

Relevantnost problema za delo v ambulanti

Prevalenca depresije narašča. Po projekcijah bo leta 2020 drugi najpogostejši svetovni zdravstveni problem, takoj za kardiovaskularnimi obolenji. Depresija je povezana z zvišano smrtnostjo in zmanjšano kvaliteto življenja. Pogosto je depresija neprepoznana in nezdravljena, še posebej pri starostnikih. Zaradi slabe sprejetosti zdravljenja in stranskih učinkov antidepresivov je zdravljenje depresije pogosto suboptimalno ter neredko samovoljno prekinjeno.

V ambulanti družinskega zdravnika se z depresijo pogosto srečujemo. Za zdravljenje uporabljamo splošne ukrepe (nudimo čustveno oporo, ga motiviramo in spodbujamo k pozitivnem odnosu do življenja), psihoterapijo ter antidepresive. Cilj zdravljenja je popolna odsotnost simptomov in izboljšana kvaliteta življenja. Kljub boljšem počutju spodbujamo bolnika za nadaljevanje jemanja antidepresivov. Pozorni moramo biti na ponovitve epizod depresije; tveganje za ponovitev je 50 % po prvi, 70 % po drugi in kar 90 % po tretji epizodi. Po treh ali več epizodah je smiselno razmisliti o trajnem zdravljenju z antidepresivi.

Kljub možnosti različnih skupin antidepresivov pogosto ne dosežemo popolnega učinka ali pa se pojavijo neželeni učinki.

Možnost »naravnega zdravljenja« je verjetno v sodobnem času zelo zelena ter iskana, saj je že skoraj moderen trend posluževanja prehranskih dopolnil, superživil in eleksirjev zdravja. V ambulantah nas pogosto sprašujejo o učinkovitosti videnih tržnih oglasov ali nas z njihovo uporabo seznanjajo.

Nadomeščanje vitamina D za zdravljenje depresije ni v indikacijah uporabe zdravila, niti ni jasna odobritev s strani zavarovalnice.

Pomanjkanje vitamina D je posledica nezadostnega izpostavljanja sončni svetlobi, zmanjšane vnosa s hrano, povezano je z debelostjo in s starostjo. Več sistematičnih pregledov in meta analiz je potrdilo korist jemanja vitamina D pri starejših kot monoterapija ali v kombinaciji s kalcijem za osteoporozo ter preventivo padcev in zlomov.

Neželeni učinki jemanja vitamina D, ki jih poročajo, so hiperkalcemija, nefrolitiaz, hiperkalciurija, ledvična odpoved, gastrointestinalne motnje, kožne spremembe itd.

Pregled relevantnih člankov in virov

1. Shaffer JA, Edmondson D, Wasson LT, et al. **Vitamin D Supplementation for Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.** *Psychosom Med.* 2014;76(3):190-196. (PubMed, PMC)

Sistematski pregled in meta analiza sedmih randomiziranih kontroliranih študij (3292 oseb) je opredelila zmeren, klinično pomemben učinek dopolnjevanja vitamina D za zmanjšanje depresivnih simptomov pri bolnikih s klinično pomembno depresijo ($P=0.046$). Učinek je majhen in nesignifikanten pri osebah brez klinično pomembne depresije $P=0.61$.

Vse študije, razen ene, so nadomeščale v obliki vitamina D3, doza je bila raznolika (600-300 000 IU), odmerjanje dnevno, tedensko ali enkratno, trajanje nadomeščanja je bilo 6 tednov do 2 leti. Skupno zmanjšanje depresivnih simptomov v povezavi z nadomeščanjem vitamina D je bilo malo in nesignifikantno ($P=0.16$). Analiza podskupin je pokazala, da so imeli udeleženci v raziskavi z zadostnimi koncentracijami vitamina D (nad 50 nmol/l) pomembnejše zmanjšanje depresivnih simptomov ($P=0.15$) v primerjavi z udeleženci s pomanjkanjem ($P=0.69$). Vendar pomen med obema ni signifikanten ($P=0.40$).

Opozarjajo, da je študija, v kateri so opisovali največji učinek vitamina D na depresivne simptome, izvedena pri posameznikih s hudo depresivno motnjo in kot dopolnilno zdravljenje fluoksetinu. V drugi so uporabljali intramuskularno administracijo ter dozo, ki je presegala ostale. Vse, razen dveh pregledanih študij, so imele vsaj eno nejasnega naklonjenost ali visoko tveganega za pristranskost (bias).

Analiza je pokazala, da je učinek vitamina D na depresivne simptome zmeren in statistično signifikanten pri udeležencih s klinično pomembnimi depresivnimi simptomi in/ali hudo depresivno motnjo ($P=0.046$), za razliko od slabe povezave pri udeležencih brez klinične depresije. Razlika med obema skupinama je bila statistično pomembna.

V zaključku so poudarili heterogenost študij in pomen nadaljevanja študij za opredelitev režima nadomeščanja vitamina D. Ugotovili so, da nadomeščanje vitamina D ne poslabša in ne izboljša depresivnih simptomov. Povzemajo, da uporaba vitamina D za zmanjšanje depresivnih simptomov pri posameznikih brez klinično pomembne depresije ni utemeljena.

Splošna kvaliteta dokazov posameznih raziskave je nizka, zato ostaja učinek vitamina D na depresivne simptome negotov.

2. Spedding S. **Vitamin D and Depression: Systematic Review and Meta-analysis Comparing Studies with and without Biological Flaws.** *Nutrients.* 2014; 6(4):1501-18. (PubMed, PMC)

V primarnih študijah so kot možen razlog za neuspeh dokaza povezave vitamina D in depresije opredelili biološke pomanjkljivosti. Uporabili so 15 randomiziranih kontroliranih študij. Biološke pomanjkljivosti so bile odkrite v osmih študijah. Zaradi njih je bila omejena zmožnost opredelitve sprememb v vitaminskem statusu. Pomanjkljivosti študij so bile: brez merjenja serumskih vrednosti vitamina D (5 študij), nadomeščanje z dozami, ki so manjše od minimalne učinkovite doze 600-800 IU (2 študiji), previsoke bazalne serumske vrednosti, neučinkovito jemanje vitamina D (ena študija). V eni študiji je prišlo celo do znižanja serumskih vrednosti vitamina D, v drugi pa do padcev in zlomov. Od sedmih študij brez pomanjkljivosti jih je šest dokazalo izboljšanje depresije zaradi nadomeščanja vitamina D. Šest od devetih pomanjkljivih je imelo ničelni rezultat.

Meta analiza dveh študij brez pomanjkljivosti in z istim načinom merjenja učinka je pokazala statistično signifikanten pozitiven učinek vitamina D na depresijo.

Učinkovitost nadomeščanja vitamina D pri depresiji je kontroverzna in potrebuje dodatne analize.

3. Li G, Mbuagbaw L, Samaan Z, et al. **Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(3):757-67. (PubMed, PMC)

Pregled šestih randomiziranih kontroliranih študij z 1203 udeleženci (72 % žensk), od tega 71 depresivnih bolnikov. Vključujoč kriterij je bila kontrolna skupina z uporabo placeba. Ugotovili so, da ni signifikantnega učinka vitamina D na spremembo lestvice depresije, $p=0.79$. Naredili so tudi analizo podskupin glede na dozo vitamina D, spol, lokacijo izvedbe raziskave in različno vzorčenje; v nobeni podskupini ni bilo signifikantnega učinka nadomeščanja vitamina D na depresijo. Pomembno je tudi dejstvo, da udeleženci niso poročali o stranskih učinkih nadomeščanja vitamina D. Tri študije so poročale o visoki komplianci jemanja vitamina D, ki je variirala 93-95 %. Kakovost dokazov, pridobljenih iz vključenih raziskav je ocenjena kot nizka zaradi nedosledne heterogenosti in tveganja za pristranskost izida.

Populacija, vključena v sistematični pregled, je bila zelo raznolika; od starejših, prekomerno prehranjenih, odraslih s pomanjkanjem vitamina D do depresivnih udeležencev. Depresivne

simptome so merili z različnimi lestvicami. Čas trajanja v dveh študijah je bil kratek, le 8 tednov. Ena je imela veliko tveganje pristranskosti, štiri zmerno tveganje. Skupno rezultira v dokazih nizke kvalitete. Članek še povzema, da ni konsenza glede optimalne serumske koncentracije vitamina D. Dokazi za potrditev učinkovitosti nadomeščanja vitamina D pri depresivnih simptomih so pomanjkljivi.

Bolnikom z normalnimi vrednostmi vitamina D v krvi se jemanje vitamina D za preventivo ali celo zdravljenje depresije odsvetuje. Tisti, ki imajo pomanjkanje vitamina D ter tveganje za depresivne simptome, pa bi lahko od nadomeščanja imeli koristi.

Prispevek zaključujejo z mislijo, da niso potrdili učinka nadomeščanja vitamina D pri depresiji. Ocenjen nivo depresije po intervenciji v skupini z nadomeščanjem vitamina D in skupini s placebom ni bil statistično različen. Dosedanji sistematični pregledi, ki so dokazovali pomembno povezavo, so temeljili na observatornih študijah. Vzročno povezavo, podano pri opazovanju, je težko vrednotiti zaradi dodatnih povezav nivoja vitamina D in depresije, kot so manj aktivnosti na prostem ter nezadostni vnos hranil, posledično vitamina D.

4. Ju SY, Lee YJ, Jeong SN. **Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of depression: A systematic review and metaanalysis.** *J Nutr Health Aging.* 2013; 17(5):447-55. (PubMed)

V meta analizi podatkov več kot 50 000 udeležencev je bil nivo vitamina D signifikantno obratno povezan z depresijo v 5 od 11 študij primera in 2 od 5 kohortnih študijah. Povečanje koncentracije serumskega vitamina D za 10 ng/ml je bilo povezano z 8 % zmanjšanjem incidence depresije v kohortnih študijah.

Povezava vitamina D in depresije je bila močnejša pri starejših, klinično diagnosticiranih depresijah, zahodno evropski populaciji ter geografskim področjem nad 37° severno od Ekvatorja.

Obratna povezava med koncentracijo vitamina D in depresijo je povzročena z multiplimi mehanizmi; depresivni slabše skrbijo za prehrano, se manj gibajo ter so manj izpostavljeni sončni svetlobi.

5. Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. **Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis.** *Br J Psychiatry.* 2013; 202:100-7. (PubMed)

Ena študija primerov in kontrol, deset prečnih prerezov ter tri kohortne študije, skupaj analiziranih 31424 udeležencev. V analizi so potrdili, da so nižje vrednosti vitamina D povezane z depresijo.

6. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. **Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials.** *BMJ.* 2014; 1;348:g2035. (PubMed)

Vključujoči kriteriji: sistematični pregledi in meta analize, ki so opazovale povezavo med koncentracijami vitamina D v krvi ter kliničnem izidu. Kljub več kot dvestotim virom ni močnih ali prepričljivih dokazov vloge vitamina D za zdravstveno stanje posameznikov. Je pa možna povezava.

7. Imai CM, Halldorsson TI, Eiriksdottir G, et al. **Depression and serum 25-hydroxyvitamin D in older adults living at northern latitudes - AGES-Reykjavik Study.** *J Nutr Sci.* 2015; 4:e37. (PubMed, PMC)

Študija na 5006 starejših prebivalcih Irske. Udeleženci s pomanjkanjem ali z nezadostnimi vrednostmi vitamina D so imeli več depresivnih simptomov. Moški s pomanjkljivim vitaminskim statusom so imeli pogosteje akutno potekajočo težjo depresivno motnjo v primerjavi z moškimi z zadostnimi vrednostmi vitamina D. Povezava pri ženskah ni bila signifikantna.

8. 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. (PubMed)

Observacijska študija je pregledala retrospektivne študije, študije prereza ter prospektivne povezave med koncentracijami vitamina D in depresivnim razpoloženjem na vzorcu 3105 starejših moških v Avstraliji. Opredelili so anamnezo depresije v preteklosti ali sedanjo prisotno depresijo. Koncentracije vitamina D pod 50 nmol/l so bile povezane z večjim odstotkom sedanje depresije, niso pa bile povezane s preteklimi epizodami.

Podatki iz študij ne podpirajo vloge vitamina D kot vzroka ali oblike zdravljenja depresije. V prispevku je omenjen tudi obširen sistematičen pregled 290 prospektivnih kohortnih študij in 172 kliničnih poskusov v povezavi s statusom vitamina D ter boleznimi (vključujoč depresijo), ki je zaključil, da je nizka vrednost vitamina D najverjetneje marker bolezni in ne vzrok. (Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:76–89.) Visoke vrednosti vitamina D pa niso nujno tako varne, kot se je predvidevalo. Trditev so podprli z veliko randomizirano placebo kontrolirano študijo 2256 žensk, starejših od 70 let. V njej je bilo zdravljenje z visokimi dozami vitamina povezano s povečanim tveganjem za padce in zlome. (Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815–22)

9. Sepehrmanesh Z, Kolahdooz F, Abedi F et al. **Vitamin D Supplementation Affects the Beck Depression Inventory, Insulin Resistance, and Biomarkers of Oxidative Stress in Patients with Major Depressive Disorder: A Randomized, Controlled Clinical Trial.** *J Nutr.* 2016; 146(2):243-8. (PubMed)

Randomizirana dvojno slepa, placebo kontrolirana klinična študija na 40 pacientih z diagnozo hude depresivne motnje. Pacienti so naključno dobivali 1 kapsulo dnevno 8 tednov, 50 kIU vitamina D ali placebo. Nadomeščanje vitamina D je imelo koristne učinke.

Na voljo le izvleček. Preostali članek plačljiv.

10. 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(3):421-9. (PubMed)

Meta analiza randomiziranih kontroliranih študij: 9 študij, 4923 posameznikov. Analiza ni pokazala signifikantnega zmanjšanja depresij po nadomeščanju vitamina D ($P=0.19$); večina študij je bila usmerjena na posameznike z blago depresijo in zadostnimi serumskimi vrednostmi vitamina D. Vnos vitamina D je bil z različnimi dozami in trajanjem. Potrebne so dodatne študije.

Na voljo le izvleček. Preostali članek plačljiv.

11. Black LJ, Jacoby P, Allen KL, et al. **Low vitamin D levels are associated with symptoms of depression in young adult males.** *Aust N Z J Psychiatry.* 2014; 48(5):464-71. (PubMed)

Raziskava ni pokazala signifikantno pomembne povezave med serumskimi koncentracijami vitamina D ter simptomi depresije, anksioznosti in stresa pri ženskah. Je pa bila ugotovljena povezava s simptomi depresije pri moških. 10 nmol/l višja koncentracija serumskega vitamina D je pomenila 8 % zmanjšanje skupne ocene depresije ($p=0.001$).

V raziskavo je bilo ob rojstvu vključenih 2868 otrok, ki so jih spremljali do dvajsetega leta. Podatkov o serumskih vrednostih 25(OH)D ter izpolnjeno lestvico depresije anksioznosti in stresa (DASS-21) je bilo zbranih za 945 udeležencev. Vrednosti serumskega vitamina D so razdelili v tri skupine: pomanjkljiva, nezadostna in zadostna.

Vitamin D igra pomembno vlogo v motnjah razpoloženja. Domneva se, da deluje kot neurosteroid. Njegovi metaboliti prehajajo krvno možgansko pregrado, receptorje za vitamin D so opisali na nevronskih in glialnih celicah v centralnem živčnem sistemu. Številne epidemiološke študije kažejo povezavo med serumskimi koncentracijami in depresijo, neodvisno od življenjskega stila. Medtem ko druge to povezavo izključujejo.

12. Nadkarni PS, Odejayi G. **Vitamin D and depression: A case series.** *SAGE Open Med Case Rep.* 2014; 2: 2050313X14561570. (PubMed, PMC)

Vloga vitamina D v zdravljenju depresije je kontroverzna. Jasnih dokazov za povezavo ni.

13. Milaneschi Y, Hoogendijk W, Lips P, et al. **The association between low vitamin D and depressive disorders.** *Mol Psychiatry.* 2014; 19(4):444-51. (PubMed)

Velika kohortna študija na Nizozemskem je pokazala povezavo nizkih vrednosti 25(OH)D s prisotnostjo in težavnostjo depresije. Učinek je pomembnejši pri posameznikih s hujšo obliko depresije. Hipovitaminoza bi lahko predstavljala biološko dovzetnost za razvitje depresije, vendar je lahko tudi posledica depresije zaradi njenega učinka na življenjski slog – telesna aktivnost, prehrana in debelost. Vse omenjeno so povezali z vrednostjo serumskega vitamina D. Udeležence so statistično obdelali glede na starost, spol, izobrazbo, izpostavljenost sončni svetlobi (v zadnjih 10 tednih in glede na lokacijo prebivanja – število prebivalcev na km²), življenjski stil, težo, število kroničnih bolezni, uporabo antidepresivov ...

V primerjavi s kontrolami so bile nizke vrednosti vitamina D ugotovljene pri udeležencih raziskave s trenutno potekajočo depresijo, še posebej pri hujši simptomatiki (P=0.001). Pacienti s prisotno depresijo in nizko vrednostjo vitamina D so bili povezani s slabšim potekom bolezni oziroma tveganjem ponovitve tekom dvoletnega spremljanja.

14. de Koning EJ, van Schoor NM, Penninx BW. **Vitamin D supplementation to prevent depression and poor physical function in older adults: Study protocol of the D-Vitaal study, a randomized placebo-controlled clinical trial.** *BMC Geriatr.* 2015; 15:151. (PubMed)

Objavljen je protokol za randomizirano, dvojno slepo, placebo kontrolirano študijo o učinku dnevne doze 1200 IU vitamina D3 v primerjavi s placebom za eno leto. Opazovali so simptome depresije in psihične funkcije pri starejših osebah. Rezultati bi naj bili znani leta 2016, vendar jih na svetovnem spletu ne najdemo.

15. Kwon SI, Son JS, Kim YO, et al. **Association between serum vitamin D and depressive symptoms among female workers in the manufacturing industry.** *Ann Occup Environ Med.* 2015; 27:28. (PubMed, PMC)

68.4 % delavk v proizvodni industriji v Koreji je spadalo v skupino s pomanjkanjem serumskih vrednosti vitamina D. Študija je pokazala signifikantno povezavo med pomanjkanjem in depresivnimi simptomi.

16. Jääskeläinen T, Knekt P, Suvisaari J. **Higher serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are related to a reduced risk of depression.** *Br J Nutr.* 2015; 113(9):1418-26. (PubMed)

Študija prečnega prereza na Finskem je vključevala 5371 posameznikov, od teh 354 diagnosticiranih depresivnih motenj in 222 anksioznih motenj. Posamezniki z višjimi serumskimi vrednostmi vitamina D so imeli manjše tveganje za depresijo ($P=0.006$). Višje vrednosti so povezane z manjšo prevalenco depresije, predvsem med moškim spolom, mlajšimi, ločenimi in posamezniki z nezdravim življenjskim slogom ali metabolnim sindromom. Izsledki raziskave potrjujejo hipotezo, da imajo višje koncentracije vitamina D protektivno vlogo proti depresiji, vendar ne proti anksioznosti.

17. Grudet C, Malm J, Westrin A, Brundin L. **Suicidal patients are deficient in vitamin D, associated with a pro-inflammatory status in the blood.** *Psychoneuroendocrinology.* 2014; 50:210-9. (PubMed, ScienceDirect)

V študiji so primerjali nivoje vitamina D pri osebah, ki so poskušali izvesti samomor, pri depresivnih bolnikih brez samomorilnih vzgonov in zdravih kontrolah. Rezultati so pokazali signifikantno znižane vrednosti vitamina D pri osebah s poskusom samomora ($P < 0.05$, pomanjkanje vitamina D pri 58 %; pri ostalih dveh skupinah v 30 %). Vzorce krvi so jemali v vseh letnih časih, najnižje vrednosti vitamina D so bile pozimi, vendar med obdobji ni bilo signifikantno pomembne razlike.

18. Nielsen NO, Strøm M, Boyd HA, et al. **Vitamin D Status during Pregnancy and the Risk of Subsequent Postpartum Depression: A Case-Control Study.** Thorne C, ed. *PLoS ONE.* 2013; 8(11):e80686. (PubMed, PMC)

Nepričakovano je raziskava ugotovila, da so imele ženske z višjimi vrednostmi vitamina D (več kot 79 nmol/l) signifikantno povečano tveganje za poporodno depresijo v primerjavi z ostalimi ženskami. Pomanjkanje vitamina D ni bilo povezano z višjim tveganjem poporodne depresije.

19. Brouwer-Brolsma EM, Dhonukshe-Rutten RAM, van Wijngaarden JP, et al. **Low vitamin D status is associated with more depressive symptoms in Dutch older adults.** *Eur J Nutr.* 2016; 55(4):1525-34. (PubMed, PMC)

Nizke serumske vrednosti vitamina D so bile povezane z višjimi vrednostmi depresivnih simptomov, ovrednotenimi s 15 točkovno geriatrično depresivno lestvico.

20. Kerr DCR, Zava DT, Piper WT, Saturn SR, Frei B, Gombart AF. **Associations between Vitamin D Levels and Depressive Symptoms in Healthy Young Adult Women.** *Psychiatry Res.* 2015; 227(1):46-51. (PubMed, PMC)

Vrednosti vitamina D so bile negativno povezane s klinično signifikantnimi depresivnimi simptomi tekom pettedenskega spremljanja zdravih mladih odraslih žensk.

21. Dana-Alamdari L, Kheirouri S, Noorazar SG. **Serum 25-Hydroxyvitamin D in Patients with Major Depressive Disorder.** *Iran J Public Health.* 2015; 44(5):690-7. (PubMed, PMC)

Serumske vrednosti vitamina D niso povezane z depresijo. Opisana je negativna korelacija med težavnostjo depresije in vrednostmi vitamina D pri pacientih s potekajočimi depresivnimi epizodami ($P=0.08$) ter zimskimi vzorci (med decembrom in marcem, $P=0.004$).

22. Von Känel R, Fardad N, Steurer N, et al. **Vitamin D Deficiency and Depressive Symptomatology in Psychiatric Patients Hospitalized with a Current Depressive Episode: A Factor Analytic Study.** *PLoS One.* 2015; 10(9):e0138550. (PubMed, PMC)

Študija na 380 hospitaliziranih pacientih je odkrila nizke doze vitamina D (55.5 % pomanjkanje in 31.8 % nezadostne vrednosti vitamina D). Vrednosti pod 50 nmol/l (pomanjkanje vitamina D) so bile povezane s kognitivno afektivnimi depresivnimi simptomi.

23. Kim S-H, Seok H, Kim DS. **Relationship Between Serum Vitamin D Levels and Symptoms of Depression in Stroke Patients.** *Ann Rehabil Med.* 2016; 40(1):120-5. (PubMed, PMC)

Analiza 126 bolnikov po infarktu. Pomanjkanje vitamina D je bilo v korelaciji z depresijo pri bolnikih po infarktu.

24. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. **Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults.** *Cochrane Database of Syst Rev.* 2014; (7):CD007470. (The Cochrane Library)

Našli so dokaze, da vitamin D3 zmanjša smrtnost ne glede na vzrok in smrtnost zaradi raka pri starejših bolnikih. Vitamin D3 v kombinaciji z kalcijem poveča tveganje za nefrolitiazio. Vitamin D2, alfacalcidol in calcitrol nimajo statistično pomembnega učinka na smrtnost.

Zaradi možnosti nepristranskosti raziskav uporabe vitamina D za preprečevanje smrtnosti ni možno potrditi ali ovreči kot koristno. Potrebuje se več študij.

25. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. **Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (6):CD007469. (The Cochrane Library)

Dostopni dokazi randomiziranih študij so kontradiktorni. Večina vključenih posameznikov ni imela pomanjkanja vitamina D. Vnos je trajal v povprečju šest let in je bil v obliki vitamina D3. Niso našli trdnih dokazov, da bi dodatek vitamina D zmanjšal ali povečal pojavnost raka, opazili pa so zmanjšanje celokupne smrtnosti in smrtnosti zaradi raka v primerjavi s kontrolno skupino. Rezultati so lahko posledica naključne napake.

26. Van den Berg K1, Marijnissen RM, van den Brink RH, et al. **Vitamin D deficiency, depression course and mortality: Longitudinal results from the Netherlands Study on Depression in Older persons (NESDO).** *J Psychosom Res.* 2016; 83:50-6. (PubMed)

Prospektivna kohortna študija je vključevala 367 depresivnih starostnikov (nad 60 let). Rezultati so pokazali, da ni učinka na depresijo ali remisijo. Pri hudem pomanjkanju (pod 25 nmol/l) je bil opazen manjši odstotek remisij. Ugotovili so še, da so pacienti, ki so umrli med spremljanjem, imeli nižje vrednosti vitamina D.

Na voljo le izvleček. Preostali članek plačljiv.

27. Zam W. **Vitamin D deficiency and depressive disorders: review study of probable relationship.** *Int J Pharm Pharm Sci.* 2016; 1(8):16-22.

Prispevek opisuje značilnosti vitamina D, metabolizem, etiologijo pomanjkanja ter pregled epidemioloških študij povezave med vitaminom D in depresijo ter učinek nadomeščanja na depresivno motnjo.

Povzetek virov in osnovnih dilem

Kljub morju literature in raziskav si strokovnjaki niso enotni glede povezave in vloge vitamina D pri depresivni simptomatiki. Zaradi nizke kvalitete dokazov posameznih raziskav ostaja učinek vitamina D negotov, dokazi za učinkovitost pa pomanjkljivi.

Sistematični pregledi literature so kontradiktorni. Večinsko zastopano stališče potrjuje povezavo vitamina D z depresijo. Povzemajo zmeren in klinično signifikanten učinek dopolnjevanja vitamina D pri bolnikih s klinično pomembno depresijo. Po izločitvi študij z biološkimi pomanjkljivostmi so potrdili izboljšanje simptomov depresije pri nadomeščanju vitamina D.

Stališču nasprotuje en sistematični pregled, ki je temeljil na raziskavah z uporabo kontrolnih skupin s placebom. Analiza literature in podskupin ni pokazala signifikantnega učinka vitamina D pri udeležencih večinoma brez depresivnih simptomov na spremembo ocene depresije s pomočjo lestvic.

Izsledki posameznih raziskav potrjujejo, da imajo višje koncentracije vitamina D protektivno vlogo pri depresiji; da imajo bolniki z aktivno hujšo epizodo nižje serumske vrednosti vitamina D; da je povezava vitamina D in depresije izrazitejša pri moškem spolu; da imajo osebe, ki so poskusile storiti samomor, signifikantno znižane vrednosti vitamina D; zanimivo pa pomanjkanje vitamina D ni bilo povezano s tveganjem poporodne depresije.

Vsi prispevki opozarjajo na heterogenost raziskav, neprimerljive doze vitamina D in režima pri nadomeščanju, biološke pomanjkljivosti pri zbranih podatkih, različne lestvice ocenjevanja depresije, tveganje pristranskosti itd.

Še vedno imamo premalo kvalitetnih raziskav, da bi nesporno dokazali učinek nadomeščanja vitamina D za zdravljenje in preprečevanje depresije ali kot adjuvantno terapijo utečenim smernicam. Dodatne raziskave so potrebne predvsem za opredelitev optimalnih serumskih vrednosti, doziranje in trajanje nadomeščanja.

Če bodo nove raziskave dokazale učinkovitost nadomeščanja vitamina D pri zmanjševanju depresivnih simptomov, bo to učinkovit dvosmerni preventivni ukrep pri starejših (jemanje vitamina D za preventivo zlomov in padcev). Nadomeščanje je cenovno ugodno in z minimalnimi stranskimi učinki.

Najbolj relevantna vira

1. Shaffer JA, Edmondson D, Wasson LT, et al. Vitamin D Supplementation for Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Psychosom Med*. 2014;76(3):190-196. (PubMed, PMC)
2. Spedding S. Vitamin D and Depression: Systematic Review and Meta-analysis Comparing Studies with and without Biological Flaws. *Nutrients*. 2014; 6(4):1501-18. (PubMed, PMC)

Priporočilo za prakso

Najpomembnejša predstavnika skupine sta vitamin D2 (ergokalciferol) in vitamin D3 (cholecalciferol). Slednji nastaja v koži pod vplivom sončne svetlobe iz 7-dehidroholesterolola. Obe obliki se metabolizirata v bioaktivno obliko, ki deluje kot steroidni hormon.

Pomanjkanje vitamina D je posledica pomanjkanja izpostavljenosti sončni svetlobi, slabemu dietnemu vnosu, moteni absorpciji pri obolenjih gastrointestinalnega trakta, bolezni jeter in ledvic.

Pomanjkanje vitamina D je definirano z vrednostjo 25(OH)D3 pod 50 nmol/l. Priporočene serumske vrednosti so nad 75 nmol/l. Priporočila vnosa vitamina D v svetu temeljijo na smernicah Endokrinega združenja iz leta 2011. Za odrasle (19 - 50 let) se priporoča vnos vsaj 600 IE/dan. Za starejše od 65 let se za preventivo zlomov in padcev priporočajo višje vrednosti – vsaj 800 IE/dan. Pri nezadostnih zalogah se priporoča za odrasle (19 - 70+ let) zvišan dnevni vnos 1500 – 2000 IE. Pri pomanjkanju priporočajo nadomeščanje 50 000 IE na teden v trajanju 8 tednov do zapolnitve zalog. Pri debelejših in bolnikih z znano malabsorbpcijo priporočajo dva do trikrat višje doze. (Holick, M. F., et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin Endocrinol Metab. July 2011; 96(7):1911-30.)

Žal v dostopni literaturi ne najdemo priporočil, v kakšni obliki, dozi ter za koliko časa se svetuje zdravljenje v primeru depresivnih simptomov.

Večina naravne hrane ima nizko vsebnost vitamina D3. Pomembni viri vitamina D2 so kvas, nekatere gobe, zelje, špinača; največ ga vsebuje ribje olje. Vitamin D3 pa najdemo v jajčnem rumenjaku, maslu, kravjem mleku ter govejih in svinjskih jetrih. Pri posameznikih z zadostno izpostavljenostjo sončne svetlobe je največji vir endogeni vitamin D. Vitamin je topen v maščobah, absorbira se v tankem črevesju in v hilomikronih potuje preko limfatičnega sistema. V nekaj urah se akumulira v jetrih in metabolizira v 25-hidroksivitamin D, ki je zastopan v serumu. Nadaljnja pretvorba v aktivno obliko poteka v jetrih.

Raziskave potrjujejo, da bi D hipovitaminoza lahko predstavljala biološko dovzetnost za razvoj depresije. Vendar je ugotovljeno pomanjkanje vitamina D v krvi lahko tudi posledica depresije zaradi njenega učinka na življenjski slog – telesna aktivnost, prehrana in debelost.

- Nadomeščanje vitamina D za zmanjšanje depresivnih simptomov pri posameznikih brez klinično pomembne depresije ni utemeljena.

- Bolnikom z normalnimi vrednostmi vitamina D v krvi se jemanje vitamina D za preventivo ali celo zdravljenje depresije odsvetuje.

- Tisti, ki imajo pomanjkanje vitamina D ter tveganje za depresivne simptome, bi lahko imeli koristi od nadomeščanja.