

Er der kausal sammenhæng mellem lav D-vitamin og depression?



Holdnr. FT46

Kassem Maanaki, Sophie Hauerberg, Veronica Kristensen

Vejleder: Annemette Bondo Lind

Baggrund

Vitamin D er et vitamin der påvirker en lang række celler og organsystemer. D-vitamins vigtigste fysiologiske funktion er at opretholde tilstrækkeligt høje koncentrationer af calcium og fosfat i blodet til at sikre optimale forhold for funktionen af nerver, muskler og knogler, men $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -receptorer findes også i andet væv som ex. parathyroidea, hjerne og hypofyse. D-vitamin mangel kan resultere i somatiske såvel som psykiatriske symptomer.

Sundhedsstyrelsen beskriver, at D-vitamin mangel primært rammer bevægeapparatet, men at symptomerne ofte ledsages eller kompliceres af depressive tanker [1]. Man får vitamin D fra solesponering, kosten og kosttilskud.

Sundhedsstyrelsens kliniske grænseværdier er aktuelt 25-hydroksyvitamin D <12 nmol/L = svær vitamin mangel, <25 nmol/L = moderat vitamin D-mangel og <50 nmol/L = let mangel.

Depression er en udbredt mental tilstand som påvirker flere end 264 mio. mennesker på verdensplan fordelt over alle aldre. Depression er en multifaktoriel sygdom, der involverer både psykologi, biologi, miljø og kultur. Depression er associeret med lavere livskvalitet, sygelighed og øget dødelighed [2].

WHO vurderer, at prævalensen i Danmark i 2015 var 267.213, hvilket svarer til 5% [3].

Sundhedsstyrelsen vurderer, at omkring 15-25 % af alle kvinder og 7-12 % af alle mænd får en behandlingskrævende depression i løbet af livet. WHO antager, at i løbet af de næste 20 år vil depression være blandt de to mest belastende sygdomme (efter hjertekarsygdomme), hvad angår sygdomsbyrde og økonomiske konsekvenser for samfundet [4]. Baseret på denne teori er det naturligt relevant at undersøge årsagerne til depression i forsøget på at forebygge og behandle tilstanden. I denne forbindelse har flere studier forsøgt at undersøge relationen mellem D-vitamin og depression. Der er divergerende konklusioner om hvorvidt der er sammenhæng mellem depression og D-vitaminmangel eller ej. Ønsket med denne opgave er derfor, gennem et litteraturstudie, at samle aktuelle viden omkring ovenstående for at danne baggrund for brug af D-vitamin til vores depression patienter i praksis.

Metode og søgning

På pubmed er lavet søgning med følgende ord: "Vitamin D deficiency and depressive disorder" og "Vitamin D deficiency and depression". Der blev samlet set fundet 30 relevante artikler baseret på abstract.

Følgende filtre anvendt: Full text, 10 years. Engelsk som sprog.

8 primærartikler blev valgt på baggrund af følgende kriterier:

Inklusionskriterier:

- Voksne >18 år
- Patienter med depression
- Randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kohortestudier, tværsnitsstudier eller case-kontrol studier

Eksklusionskriterier:

- Konkurrerende somatisk sygdom
- Ringe beskrevet metode
- Uklare definitioner af studiedesign

Gennemgang af artikler:

Mozaffari-Khosravi et al.

**The Effect of 2 Different Single Injections of High Dose of Vitamin D on Improving the Depression in Depressed Patients With Vitamin D Deficiency
A Randomized Clinical Trial [5].**

Studiets formål var at undersøge om 2 forskellige injektioner af D-vitamin tilskud, henholdsvis 150.000 IU (G150) og 300.000 IU (international unit) (G300) til deprimerede patienter med D-vitamin mangel (<40nmol/L) kunne forbedre symptomerne på depression. Man sammenlignede grupperne med en kontrolgruppe (NTG), som ikke fik nogen form for tilskud eller placebo.

Det kliniske randomiseret studie blev udført i perioden 2011-2012 i Yazd, Iran, med 120 deltagere (Mænd og kvinder mellem 20-60år). Alle deltagere havde Beck depression inventory score (BDI-score) >17 og havde D-vitamin mangel blev randomiseret til 3 forskellige grupper. 2 grupper fik forskellige doseringer af IM D-vitamin, den 3. gruppe fik ikke injektioner. BDI-score blev anvendt og målet før studiestart og ved studiets afslutning. Periode over 3 mdr.

Der var ingen forskel i BDI-score blandt de 3 grupper for intervention. Man fandt et signifikant ændret billede på dette efter intervention, hvor det laveste gennemsnit af BDI-score tilhørte G300 og den mindste ændring tilhørte NTG. Der var ingen signifikant forskel mellem G150 og NTG gruppen, dog en signifikant forskel mellem G300 og NTG gruppen.

Man konkluderer, at en korrektion af D-vitaminmangel på deprimerede (BDI>17) faktisk kan forbedre depressionssymptomerne. Der findes en signifikant effekt ved behandling med 300.000 IU IM men ikke 150.000 IU.

Marie Kjærgaard et al 2012

Effect of vitamin d supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomized clinical trial [6].

Studiets formål var at sammenligne depressive symptomer hos deltagere med lavt og højt D-vitamin. Man undersøgte om symptomerne ville bedres ved et tilskud blandt deltagere med lavt D-vitamin. Studiet havde 12.984 deltagere og blev udført som et nested case-kontrol studie med integreret randomiseret klinisk forsøg, i Tromsø, Norge. D-vitamin blev målt og 4 forskellige ratingskemaer blev anvendt til at vurdere Depressionssymptomerne. De fleste af de depressive scorede lavt og havde således milde depressioner. Adfordeling i grupper, blev delt i normal/højt D-vitamin (>70 nmol/L) som blev til kontrolgruppen samt lavt D-vitamin (<55nmol/L), som blev randomiseret til behandling med højdosis D-vitamin eller placebo. Gruppen med lavt D-vitamin, der fik tilskud havde efter 6 mdr. signifikant højere D-vitamin. Deltagerne blev herefter igen depressionsscoret med 4 forskellige skemaer, og man fandt ved 2 forskellige depressionsscore, at personer, der scorede højt havde signifikant effekt af D-vitamin sammenlignet med placebo. Dette kunne dog ikke findes ved de resterende scoringsskemaer. Her fandt man signifikant effekt af placebo. Deltagere med lav D-vitamin niveau havde højere depressionsscore end deltagere med højt D-vitamin niveau. Man fandt ingen forskel mellem gruppen af deprimerede med lav D-vitamin, der fik tilskud samt placebogruppen hvad gjaldt depressionsscore. Man kom frem til at lavt D-vitamin niveau nok var forårsaget af depression og ikke en årsag til depressionen.

Rebecca E et al (2013)

Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and metaanalysis [7].

Studiets formål var at belyse en mulig sammenhæng mellem D-vitamin mangel og depression. Designet var et litteraturstudie samt meta-analyse. Meta-analysen indeholdte flere slags studier: Et case-kontrol-studie, 10 tværsnitsstudier og 3 kohorte-studier med i alt 31.424 deltagere blev analyseret. Man fandt studierne via databaser. Inklusionskriterier var, at alle deltagere skulle være 18 år eller ældre. Ingen sprogrestriktioner. Blandt deltagere med depression fandtes der lavere D-vitaminstatus sammenlignet med kontroller. I tværsnitsstudierne fandt man deltagere med lav D-vitamin højere odds ratio for depression. I Kohorte-studierne fandt man hos deltagere med lavt D-vitamin signifikant forhøjet hazard ratio

af depression. Konklusionen var, at man fandt en sammenhæng mellem lavt D-vitamin niveau samt depression. Man anbefalede dog reproduktion af studiet i form af RCT grundet høj evidens rate til at undersøge sammenhængen mellem D-vitamin mangel og depression.

S.-Y. et. al.

SERUM 25-HYDROXYVITAMIN D LEVELS AND THE RISK OF DEPRESSION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS [8].

Studiets formål var at samle aktuelle evidens fra tværsnitsundersøgelser (11 studier, 43.137 deltagere) og prospektive kohorte studier (5 studier, 12.648 deltagere) som har undersøgt associationen mellem 25(OH)D niveauer og risikoen for depression. Søgningen blev foretaget i april 2012.

Den interessante eksponering var D-vitamin og udfald var depression.

Studiet finder at øgning i D-vitamin på 10ng/ml var associeret med et 8% fald i prævalensen af depression i kohortestudierne og 4% i tværsnitsundersøgelserne. Følsomhedsanalysen i studiet, indikerer at 10ng/ml stigning i d-vitamin, sænker risikoen for depression med 3% i følge tværsnitsundersøgelserne og 7% i følge kohortestudierne. Til en sådan stigning estimerer de, at der kræves et dagligt indtag på ca. 1000 IU.

Resultaterne viser at depression er signifikant omvendt associeret med niveau af D-vitamin. Dette findes i 5 ud af 11 tværsnitsundersøgelserne, og 2 ud af 5 kohortestudier, hvilket talmæssigt er nok til at skabe signifikant sammenhæng generelt i studiet. Der er klart stærkest association hos personer <60, vesteuropæere, og cases med depressions diagnosen stillet klinisk frem for ud fra selv-tests, samt i breddegrader over 37*. Der fremhæves en teori om, at ældre kommer mindre ud i solens lys og oftere har nedsat nyrefunktion, hvilket vil nedsætte evnen til at aktivere D-vitamin.

Yalamachili et. al.

Dose ranging effects of vitamin D3 on the geriatric depression score: a clinical trial [9]

Formålet med studiet var, at efterprøve sammenhængen mellem depression og lav D-vitamin. Effekten over et år af forskellige doser D-vitamin blev undersøgt på ældre hvide og afro-amerikanske kvinder og sammenholdt med deres Geriatric depression score (GDS). I alt 273 kvinder (57-90 år), hvoraf 16 opfyldte kriterierne for depression.

Forsøgspersonerne blev randomiseret til 8 grupper, én placebo og 7 forskellige niveauer af D-vitamin. Desuden fik alle calcium.

Opfølgning var efter et år. Ca. 85% gennemførte og 35 droppede ud. Der skete desuden løbende opfølgning i forhold til adherence ved 3, 6, og 9 måneder hvor deltagerne fik nye d-vitaminer og calcium og der blev ikke taget andre former for vitaminer eller kosttilskud under studieperioden. Serum D-vitamin og PTH niveauer blev målt til 0, 6 og 12 måneder. Studiets vigtigste resultat er, at der ikke findes signifikant forbedring i de depressive symptomer hos hverken afro-amerikanske eller kaukasiske kvinder hos dem som får højere dosis af D-vitamin, sammenlignet med dem som får placebo eller lav dosis.

Wendy K. Marsh, Jessica L. Pennyony J. Rothschild

Vitamin D supplementation in bipolar depression: A double blind placebo controlled trial [10]

Studiets formål var at undersøge D-vitamins effekt på bipolar depression. Deltagerne i undersøgelsen, var 18-70 årige med DSM IV (interview til diagnostik af bipolar lidelse og screening for andre psykiatriske lidelser) bipolar depression og vitamin d- mangel (under 30ng/ml).

Opfølgning skete efter 12 uger. Både interventions og kontrolgruppen havde fortsat D-vitamin mangel ved afslutning. 5/17 faldt fra i interventionsgruppen, 3/16 i kontrolgruppen. Således 25 der fuldførte forsøget.

Eksponeeringsgruppen fik 5000UI D-vitamin, kontrolgruppen en placebo tablet produceret af det samme firma.

Primær effektmål var forskel i MADRS depressions score fra start til slutningen af forsøget.

Sekundær effektmål, var forskelle i YMRS og Hamilton score.

Det vigtigste resultat er, at interventionsgruppen stiger i D-vitamin til gennemsnit 28ng/ml, og at MADRS score faldt signifikant i begge grupper. Faktisk mest i kontrolgruppen, dog ikke signifikant forskel. Altså oplever alle (i gennemsnit) en bedring i depressive symptomer.

Således er der ikke effekt af behandling med D-vitamin til bipolar depression.

Hansen et al.

Vitamin D3 supplementation and treatment outcomes in patients with depression [11]

I artiklen stilles forskningsspørgsmålet om hvorledes tilskud af vitamin D hos patienter med depression kan reducere deres symptomer. Spørgsmålet belyses ved et randomiseret kontrolleret forsøg.

Forsøgspersonerne er fundet blandt henviste til én af tre affektive klinikker i Region Syddanmark, i alt inkluderende 62 personer. Der gøres rede for såvel inklusionskriterier (mild til svær depression, alder mellem 18 og 65 år og skriftligt samtykke) som eksklusionskriterier. Forsøgspersonerne randomiseres computerbaseret og dobbeltblindet, hvilket sammen med redegørelse for studiepopulationen beskrives fyldestgørende i artiklen. Ligeledes redegøres for alle patienter ved forsøgets afslutning, hvilket understøttes af et flowchart. Interventions- og kontrolgruppen er umiddelbart sammenlignelige og behandles i øvrigt ens under hele perioden. Således tilbydes begge grupper udover enten tablet D-vitamin eller placebo, den gængse behandling for depression med antidepressiva, kognitiv terapi og psykoedukation efter gældende retningslinjer.

Patienterne blev diagnosticeret og på baggrund heraf inkluderet ud fra vurdering af erfaren psykiater vha. Hamilton D17. Outcome blev målt ud fra samme procedurer.

Ved forsøgets afslutning var der både hos interventionsgruppen og kontrolgruppen sket en bedring, således en lavere Hamiltonscore på samme niveau hos begge grupper. Forfatterne konkluderer, at der ikke er effekt af D-vitamin tilskud på depressive symptomer.

Foruden ovenstående konklusion fandt man heller ingen signifikant ændring i depressionsscore ved end-point hos deltagere med et målt lavt D-vitamin niveau ved baseline.

Gowda et al.

Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: Meta-analysis of randomized controlled trials [12]

Formålet med denne metaanalyse har været at estimere effekten af vitamin D supplement til voksne med depression/depressive symptomer på reduktion i symptomer.

Sagen er belyst gennem en velbeskrevet litteratursøgning. Udvælgelseskriterier er opstillet og inkluderer randomiserede kontrollerede forsøg. Eksklusionskriterier benævnes også herunder major psykiatrisk lidelse som fx. bipolar affektiv sindslidelse og skizofreni.

Udvælgelsen af de endeligt inkluderede studier efter databasesøgning er angivet ved et flowdiagram, hvorved processen fra initialt 2195 studier til slutteligt 9 beskrives. I alt 4923 deltagere som demografisk er bredt favnende. Studiernes data er undersøgt i forhold til, om der er sammenlignelige forhold hinanden imellem. Ligeledes er kvalitet og grad af bias analyseret efter specifikke værktøjer. Der er stor heterogenitet blandt de inkluderede studier, hvilket også påpeges, men når der tages højde herfor, fremkommer samme resultater. Efter grundig analyse findes intet bevis for, at D-vitamin bedrer symptomer hos depressive.

Forfatterne konkluderer herudover, at der er behov for yderligere forskning, som kan belyse hvorvidt billedet er anderledes hos depressive, som initialt har for lavt D-vitamin niveau, da disse ikke inddrages i metaanalysen her. Desuden kunne man også i dette studie holde sig for øje at der alene er tale om milde til moderat depressive symptomer samt det faktum at klassifikation af symptomer beror på vidt forskellige klassifikationer.

Studie	Design	n	Formål	Resultat	Styrker	Svagheder
Mozaffari-Khosravi et al. 2013	Randomiseret klinisk forsøg	120	Om D-vitamin injektion til deprimerede personer med D-vitamin mangel kunne forbedre symptomerne på depression	Korrektion af D-vitaminmangel på deprimerede (BDI>17) kan forbedre depressionssymp.	Klare inklusions- og eksklusionskriterier. Alle deltagere har BDI>17 og D-vitamin < 40 mmol/L Randomisering af grupperne. Lige fordeling af patienter i de 3 grupper.	Kort studie (3mdr.) Få patienter i hver gruppe. Usikre på resultaterne – muligvis anderledes ved gentagelse af forsøg. Ikke dobbeltblindet – Ingen placebo til kontrolgruppe. Forskellige doseringer af D-vitamin til de forskellige grupper. Få deltagere.
Marie Kjærgaard et al. 2012	Randomiseret klinisk forsøg med indebygget case-kontrol	12.984	Er der en sammenhæng mellem depression og lavt D-vitamin? Om depressionen ændres ved højdosis d-vit. behandling.	Ingen effekt af D-vitamin. i forbedring af depression. Personer med lavt D-vitamin var mere deprimerede end personer med højt D-vitamin status.	Stor undersøgelse med mange deltagere Man måler både på depression samt D-vitamin løbende og på samme tid. Der gives samme mængde D-vitamin til alle Personer Randomiseret klinisk studie.	Svært deprimerede patienter blev ekskluderet i studiet. Aldersforskel - case gruppen var yngre end kontrolgruppen. De yngre scorede højere end de ældre. Forskellige redskaber til scoring af depression - som skal sammenlignes
Rebecca E et al 2013	Meta-analyse	31.424	Er der en sammenhæng mellem D-vitamin mangel og depression?	Stor signifikant sammenhæng mellem øget risiko for depression hos personer med lavt D-vitaminstatus.	Meta-analyse med 13 studier.	Forskellige studier - case-kontrol og tværsnitsstudier. Nogle små studier. Forskellige studier med forskellige definitioner af D-vitamin mangel. Nogle studier brugte selvrapporing i forhold til depression.

Studie	Design	n	Formål	Resultat	Styrker	Svagheder
S.-Y. et. al.	Meta-analyse	55.785	Association mellem D-vitamin og depression	Risiko for depression omvendt associeret med serum D-vitamin. Stærkest hos yngre, klinisk diagnosticeret depression, vesteuropæer og breddegr. > 37gr.	Mange deltagere, Avanceret teknikker til at summere. Metoden er grundigt beskrevet	Lavt D-vitamin er associeret med fysisk performance, hvilket typisk er lavt hos mindre sunde individer.
Yalamanchili et. al.	Dobbeltblindet randomiseret, case-control	232	Sammenhængen mellem depression og lav D-vitamin	Ikke signifikant forbedring på depressive symptomer hos dem som får højere dosis af D-vitamin.	Studiedesign: Dobbelt blindet, randomiseret, placebo- kontrolleret.	Lille studie. Ganske få, af de undersøgte, har depression fra start. 16/273
Wendy K et al.	Dobbeltblindet randomiseret, case-control	25	D-vitamins effekt på bipolar depression	Ikke effekt af D-vitamin på bipolar depression.	Studiedesign: Dobbelt blindet, randomiseret, placebo- kontrolleret	Lille studie. Opfølgning skete efter 12 uger, hvilket er relativt kort tid. Der blev der ikke talt tabletter op, for at vurdere compliance. Interpersonel usikkerheder forbundet med testning
Hansen et al.	Dobbeltblindet randomiseret kontrolleret	62	At undersøge om tilskud af D-vitamin hos patienter med depression reducerer symptomer efter 3+6 mdr.	Ingen signifikant effekt	Randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret. Outcome bedømt med samme værktøj: Hamilton depressionsskala	Lille forsøgsgruppe. Patienter med normalt D-vit. niveau ved baseline er inkluderet, hvilket kan mindske chancen for at detektere en mulig effekt.
Gowda et al.	Metaanalyse	4923	At undersøge betydningen af D-vit.tilskud på symptomerne hos depressive voksne	Ingen signifikant effekt	Søgemetoden er så udvidet at den inkluderer så mange studier som muligt til en start. Herefter er studierne nøje gennemgået for at opnå størst mulig sammenlignelighed blandt de inkluderede. Inkluderer kun randomiserede kontrollerede forsøg.	Der er anvendt forskellige værktøjer til vurdering af depression/outcome. Stor heterogenitet blandt de inkluderede studier.

Resultat

Af de otte inddragede studier viser blot én enkelt artikel [5] signifikant effekt af behandling med D-vitamin til depressive patienter.

Tre [8, 6, 7] af artiklerne finder en association mellem depression og lav D-vitamin. Ingen af dem belyser dog sikkert om D-vitaminmanglen ligger til grund for depressionen, eller om depressionen er årsag til lav D-vitamin.

Diskussion

Der er stor forskel i follow up tiden i de forskellige studier. To af studierne [5, 10] med kun 12 uger. I det ene af studierne [10] stiger D-vitamin kun fra 25-28 mmol/L i interventionsgruppen, og således opnås et optimalt niveau på D-vitamin langt fra. Opfølgningstiden bør umiddelbart være minimum så lang at D-vitamin niveauet kan nå at normaliseres, for at en egentlig effekt kan vurderes.

Definition på lav D-vitaminstatus er forskellig i de respektive studier vs den danske sundhedsstyrelsens definition. Nogle måler i ng/ml, andre i mmol/L. Definitionen på depression er også forskellig i flere af studierne og der formodes at være stor forskel på om diagnosen depression er stillet via spørgeskema eller ved samtale. Ligeledes kan være interpersonelle forskelle på interviewere hvis diagnosen stilles sådan. Begge dele giver en naturlig usikkerhed ved sammenligning.

Der er i flere studier ganske få deltagere i interventionsgruppen, fx ét [9] med 16/273 kvinder opfyldende kriterier for depression fra start, hvilket mindsker studiets styrke. Omvendt har vi 3 metaanalyser med et noget større antal deltagere, som øger den samlede styrke.

I den ene metaanalyse [8] inddragende i alt 55.785 personer undersøges associationen mellem depression og lav D-vitamin og finder signifikant omvendt association mellem niveau af D-vitamin og risiko for depression. Hvis man omvendt ser på metaanalysens enkelte studier hver for sig, findes der "kun" signifikant sammenhæng i 5/11 tværsnitsundersøgelser studier, og 2/5 kohorte studier hvilket overordnet ikke er helt overbevisende. Grunden til den samlede signifikans der findes i studiet, skyldes enkelte meget store studier, der finder signifikant omvendt association mellem niveau af D-vitamin og depression. Den statistiske signifikans, afhænger naturligt af antal personer i studierne, men når man ser på de enkelte

studier, er det påfaldende at flertallet af studierne ikke genfinder den samme statistiske signifikans.

Helt naturligt vil meta-analyserne stå stærkt i deres konklusioner, pga. de store populationer, der i alt belyses. Der bliver i dem alle brugt avancerede teknikker til at udregne statistik, hvilket gør det muligt at sammenligne de enkelte studier i meta-analyserne. Ved at inddrage meta-analyser øges således evidensgraden, da meta-analyser i sig selv som videnskabeligt instrument bidrager med størst styrke i forhold til evidensbaseret medicin. En ulempe er dog altid risikoen for publikationsbias.

Deltagerne i de enkelte studier repræsenterer en smal gruppe af de patienter vi ser i almen praksis, men i den samlede gruppe rammer vi alligevel en god bred og repræsentativ population.

I flere studier [10, 11, 12] finder man en bedring af depressive symptomer under studiernes forløb, hvor deltagerne tilbydes den for de enkelte landes gældende retningslinjer med såvel antidepressiva og kognitiv terapi.

Konklusion

Dette litteraturstudie finder ikke sikker evidens for bedring af depressive symptomer ved tilskud af D-vitamin. Til gengæld efterlades et spørgsmål om hvorvidt der findes en association mellem depression og lavt D-vitaminiveau. Således kunne fremtidige studier undersøge hvor mange med D-vitamin-mangel, der har depressive symptomer og hvorvidt personer med depression i højere grad end baggrundsbefolkningen har lavt D-vitamin.

Baseret på ovenstående vil vi umiddelbart ikke ændre valget af behandling for nuværende, men fortsat have fokus på at få undersøgt for D-vitamin mangel hos patienter med depression og fortsat råde til D-vitamin tilskud ved lave værdier.

Referencer:

1. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/endokrinologi/tilstande-og-sygdomme/knoglevaev-og-vitamin-d/D-vitamin-mangel/>

2. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>

3. <https://www.who.int/publications-detail/depression-global-health-estimates>

4. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/psykiatri/tilstande-og-sygdomme/depressioner/depression/>

5. Hassan Mozaffari-Khosravi, PhD,* Lale Nabizade, MSc,* Seyed Mojtaba Yassini-Ardakani, MD,† Hossein Hadinedoushan, PhD,‡ and Kazem Barzegar, MSc§
The Effect of 2 Different Single Injections of High Dose of Vitamin D on Improving the Depression in Depressed Patients With Vitamin D Deficiency A Randomized Clinical Trial
Journal of Clinical Psychopharmacology: June 2013 - Volume 33 - Issue 3
- p 378-385 doi: 10.1097/JCP.0b013e31828f619a

6. Marie Kjærgaard, Knut Waterloo, Catharina E. A. Wang, Bjørg Alma °s, Yngve Figenschau, Moira S. Hutchinson, Johan Svartberg and Rolf Jorde
Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case–control study and randomised clinical trial{
The British Journal of Psychiatry Volume 201, Issue 5 November 2012 , pp. 360-368

7. Rebecca E. S. Anglin, Zainab Samaan, Stephen D. Walter and Sarah D. McDonald
Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis
The British Journal of Psychiatry Volume 202, Issue 2 February 2013 , pp. 100-107

8. S.-Y. JU, Y.-J. LEE, S.-N. JEONG

Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of depression: A systematic review and meta-analysis.

The journal of nutrition, health & aging volume 17, 447–455(2013)

Published: 03 December 2012

9. Vinod Yalamachili, J. Christopher Galagher

Dose ranging effects of vitamin D3 on the geriatric depression score: a clinical trial.

The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology

Volume 178, April 2018, Pages 60-64

10. Wendy K. Marsh, Jessica L. Pennyony J. Rothschild

Vitamin D supplementation in bipolar depression: A double blind placebo controlled trial

Journal of Psychiatric Research Volume 95, December 2017, Pages 48-53

11. Jens Peter Hansen^{1,2*} , Manan Pareek³, Allan Hvolby^{1,2}, Anne Schmedes⁴, Tomas Toft⁵, Erik Dahl⁶ and Connie Thurøe Nielsen^{1,7}

Vitamin D3 supplementation and treatment outcomes in patients with depression (D3-vit-dep).

BMC Research Notes - 12, Article number: 203 (2019) Published: 03 April 2019