Har supplementering av vitamin D effekt på depression hos vuxna?

En systematisk litteraturöversikt av randomiserade, placebo-kontrollerade studier

Linda Andersson, Gabrielle Winther och Therese Alm

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Linnea Bärebring
Examinator: Anna Winkvist
2021-03-31

Sahlgrenska akademin

GÖTEBORGS UNIVERSITET

Sahlgrenska Akademin
vid Göteborgs universitet
Avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition

Sammanfattning

Titel: Har supplementering av vitamin D effekt på depression hos vuxna
En systematisk litteraturöversikt av randomiserade, placebo-kontrollerade studier
Författare: Linda Andersson, Gabrielle Winther, Therese Alm

Handledare: Linnea Bärebring
Examinator: Anna Winkvist
Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete: Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp
Datum: 2021-03-31

Bakgrund: Depression är en av våra stora folksjukdomar och drabbar människor i alla åldrar. Med mer än 264 miljoner drabbade i världen är depressionssjukdomar en av de vanligaste orsakerna till ohälsa, produktivitetsbortfall och arbetsoförmåga. Forskning har visat att det finns ett samband mellan låga nivåer av vitamin D och depression samt att vitaminet och dess samverkande faktorer återfinns i delar av hjärnan som styr våra känslor och beteenden.

Syfte: Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att undersöka om det finns vetenskaplig evidens för att supplementering av vitamin D kan ha effekt på depressiva symtom hos vuxna.

Sökväg: Litteratursökningen genomfördes i databaserna PubMed och Scopus. Sökorden var uppdelade i fyra delar, en vad beträffar vitamin D, en för depression, en för kosttillskott, samt en för randomiserade studier.

Urvalskriterier: Inkluderade studier var RCT-studier med tillskott av D-vitamin på deprimerade vuxna mellan 18–75 år. Studierna skulle vara minst fyra veckor och vara skrivna på svenska eller engelska. Icke-blindade studier, studier på multivitaminer, samt på individer med andra kroniska sjukdomar utöver depression, exkluderades.

Datainsamling och analys: Artiklar sållades bort utifrån relevans och tre valdes ut. Dessa granskades enligt mallen "Bedömning av randomiserade studier" för risk för bias, och kvaliteten för studierna sammantaget granskades enligt "Underlag för sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet enligt GRADE".

Resultat: Tre studier kvalitetsgranskades - två av studierna bedömdes vara av medelhög studiekvalitet och en studie av hög studiekvalitet. Två studier visade att vitamin D inte hade någon effekt på depression medan en studie visade på en tendens till effekt.

Slutsats: Tillskott av vitamin D i doser om 70 µg respektive 125 µg/dag, samt 1 250 µg/vecka under 8–12 veckor verkar inte förbättra depressiva symtom hos vuxna med klinisk depression (++).
Nyckelord: Kalcitriol, vitamin D, depression, supplementering.

Sahlgrenska Academy
at University of Gothenburg
Department of Internal Medicine and Clinical Nutrition

Abstract

Title: Does the supplementation of vitamin D in adults have an effect on depression? - A systematic review of randomized, placebo-controlled trials
Author: Linda Andersson, Gabrielle Winther, Therese Alm

Supervisor: Linnea Bärebring
Examiner: Anna Winkvist
Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS
Type of paper: Bachelor´s thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits
Date: 2021-03-31

Background: Depression is one of our greatest endemic diseases and affects people of all ages. With more than 264 million people affected in the world, depression is one of the most common causes of illness, loss of productivity, and incapacity for work. Research has shown a correlation between depression and low levels of vitamin D, as well as the fact that the vitamin and its concurrent factors are found in parts of the brain controlling emotions and behavior.

Objective: The objective of this review was to examine if there is any scientific basis for supplementation of vitamin D having an effect on depressive symptoms in adults.

Search strategy: The literature search was conducted in databases PubMed and Scopus. The keywords were split into four parts, one concerning vitamin D, one for depression, one for dietary supplementation, as well as one for including randomized trials.

Selection criteria: Included studies were RCTs using vitamin D supplements on depressed adults, ages 18-75. The trials had to be at least four weeks long and written in the Swedish or English languages. Non-blinded trials, trials using multivitamins, as well as trials conducted on individuals with chronic diseases other than depression, were excluded.

Data collection and analysis: Articles were screened for their relevance and three were chosen. These were further reviewed according to a template used for determining the risk of a study being biased, and the overall quality of the studies was determined using the GRADE template.

Main results: Three studies were reviewed – two of which were rated as having medium study quality and one as having high study quality. Two studies showed vitamin D having no effect on depression whilst the third one indicated a possible effect.

Conclusions: Supplementation of vitamin D in doses ranging from 70 to 125 μg/day to 1250 μg/week for 8-12 weeks, does not seem to improve depressive symptoms amongst adults with clinical depression (++).

Keywords: Calcitriol, vitamin D, depression, supplementation.

Förkortningar:

APA - American Psychiatric Association

BDI - Beck Depression Inventory

DSM-5 - Diagnostic and statistical manual of mental disorders

EFSA - European Food Safety Authority

GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

HAM-D (HDRS) – Hamilton Depression Rating Scale

ICD-10 - International statistical classification of diseases and related health problems

IU – International Unit

MADRS – Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

MDD – Major depressive disorder

MeSH – Medical Subject Headings

NNR – Nordiska näringsrekommendationerna

RCT - Randomized Controlled Trial

RI - Rekommenderat Intag

SBU - Statens Beredning för medicinsk och social Utvärdering

SLV – Svenska Livsmedelsverket

UL – Tolerable upper intake level

WHO – World Health Organization

25(OH)D – 25-hydroxyvitamin D

Innehåll

1 Introduktion 6
1.1 Depression 6
1.2 Orsaker till depression 6
1.3 Diagnostik och klassifikation 6
1.4 Behandling av depression 7
1.5 Vitamin D 8
1.6 Vitamin D och latitud 8
1.7 Nordiska Näringsrekommendationerna 9
1.8 Vitamin D och Hyperkalcemi 10
1.9 Vitamin D-brist 10
1.10 Vitamin D och depression 10
1.11 Problemformulering 11
1.12 Syfte 11
1.13 Frågeställning 11
2 Metod 12
2.1 Inklusions- och exklusionskriterier 12
2.2 Datainsamlingsmetod 12
2.3 Databearbetning 12
2.4 Granskning av relevans och kvalitet 13
3 Resultat 14
3.1 Inkluderade studier 14
3.1.1 Hansen et al, 2019 (30). 14
3.1.2 Marsh et al, 2017 (11). 15
3.1.3 Sepehrmanesh et al, 2016 (31). 15
3.2 Evidensgradering 17
4 Diskussion 18
4.1 Resultatdiskussion 18
4.2 Metoddiskussion 20
4.3 Exkluderade artiklar 21
4.4 Forskningsbehov 21
4.5 Mänskliga rättigheter 21
4.6 Hållbarhet 21
5 Slutsats 22
6 Referenser 23

1 Introduktion

1.1 Depression

Depression och ångestsyndrom är två av våra stora folksjukdomar och drabbar människor i alla åldrar. Risken att insjukna i en depression är cirka 36 procent för kvinnor och 23 procent för män, det vill säga betydligt fler kvinnor än män drabbas (1). Med mer än 264 miljoner drabbade i världen (2) är depressionssjukdomar en av de vanligaste orsakerna till ohälsa, produktivitetsbortfall och arbetsoförmåga (3). Depressions- och ångestdiagnoser står för cirka 90 procent av alla sjukskrivningar i Sverige som beror på psykisk ohälsa (1) och orsakar samhället stora omkostnader (3). Allvarlighetsgraden av depression är olika, men även en lindrig depression innebär försämrad livskvalitet och svårigheter att klara av vardags- och arbetsliv. Bland personer med depressions- och ångestsyndrom finns en ökad risk för suicidtankar och suicidförsök, liksom större risk att drabbas av somatiska sjukdomar (1).

Beroende på sjukdomens karaktär kan depressionssjukdomar delas in i olika undergrupper – unipolär- respektive bipolär sjukdom. Patienter med unipolär sjukdom upplever enbart nedstämdhet medan de med en bipolär sjukdom upplever förhöjd sinnesstämning, expansiva planer, snabba associationer varvat med försämrat omdöme och en känsla av gränslöshet (3).

1.2 Orsaker till depression

Vad som påverkar en persons känslighet att insjukna i depression kan bero på många olika faktorer. Biokemi, genetik, personlighet och miljöbetingade faktorer är några av de element som kan påverka vem som drabbas (4). Livsstilsfaktorerna spelar en annan viktig roll vid utveckling av depression. De utlösande faktorerna kan till exempel vara stress och negativa livshändelser, socioekonomiska faktorer, alkoholkonsumtion, sömnbesvär och läkemedelsbehandlingar (5). Det är också vanligare att de som lever med långvariga sjukdomar som exempelvis hjärt-kärlsjukdom, stroke eller diabetes drabbas av depression. För att motverka funktionsnedsättning och risk för långvarig sjukdom är det därför viktigt med adekvat behandling i god tid (1).

1.3 Diagnostik och klassifikation

Vid depression och ångestsyndrom förekommer både depressiva symptom och ångestsymptom. För att ställa rätt diagnos, finns särskilda kriterier att uppfylla. I diagnossystemen ICD-10 (International statistical classification of diseases) som är en standard för sjukdomsklassificering utgiven av WHO, och DSM-5 (Diagnostic and statistical manual of mental disorders) anges dessa kriterier (1). I Sverige används oftast ICD-10 för diagnos inom hälso- och sjukvården och DSM-5 främst inom psykiatrin och i forskningssammanhang. För att diagnostiseras enligt ICD-10 ska man i mer än två veckor upplevt symptom i form av nedstämdhet, nedsatt energi eller förlust av intresse för aktiviteter som tidigare varit tillfredsställande. Andra viktiga symptom är förlust av självtillit, skam, skuldkänslor, tankar på döden, svårigheter att tänka, sömnsvårigheter och aptitförändringar (1).

Självskattningsskalor

När det kommer till att mäta förbättring av depressionsgrad efter en behandling, är det vanligaste tillvägagångssättet att använda sig av en skattningsskala (5). De mätmetoder som förekommer i de tre inkluderade studierna är Beck Depression Inventory (BDI), Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) och Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS/HAM-D17). Dessa skalor är också några av de vanligast förekommande intervjuskalorna för att bestämma svårighetsgrad av depressionstillstånd i samband med behandlingsstudier (5). Alla

skalor är utformade på liknande sätt - de består av ett självskattningsformulär med flervalsfrågor som patienten själv får fylla i.

Beck Depression Inventory (BDI) är ett självskattat frågeformulär som består av 21 flervalsfrågor. För varje fråga finns fyra påståenden och deltagaren instrueras att välja det alternativ som bäst beskriver dess tillstånd under de senaste två veckorna. Svaren är rangordnade från noll till tre, där noll står för minst deprimerad och tre för mest deprimerad (6). Ett totalvärde räknas fram genom att man summerar poängen från alla frågor. Maxpoängen på skalan är 63 och ju högre poäng desto mer deprimerad är deltagaren. Resultatet tolkas enligt följande referensvärden: 0–13 poäng – minimal depression, 14–19 poäng – lindrig depression, 20–28 poäng – måttlig depression och 29–63 poäng – svår depression (7).

Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), men även förkortad HAM-D. Hamiltonskalan är en klinikerskala som konstruerades redan år 1960 av Max Hamilton. Hamiltons depressionsskala finns i många olika versioner med mellan 9 och 28 frågor. Den ursprungliga och oftast använda skalan består dock av 17 frågor som patienten får svara på, därav ser man ofta förkortningen HAM-D17 (5, 8). Varje fråga består av ett ledord som efterföljs av en tre- eller femgradig skala. Skalstegen har en förklarande text som beskriver en ökande intensitet av symtom (från 0 till 2 alternativt 0 till 4 poäng). Påståenden summeras och totalpoängen ger depressionens svårighetsgrad (9). En totalpoäng om 0–7 innebär ett normalt tillstånd utan depression. 8–13 poäng tyder på en mild depression, 14–18 en måttlig depression och 19–22 poäng en svår depression. Värden på 23 eller mer, innebär att man lider av väldigt svår depression (10).

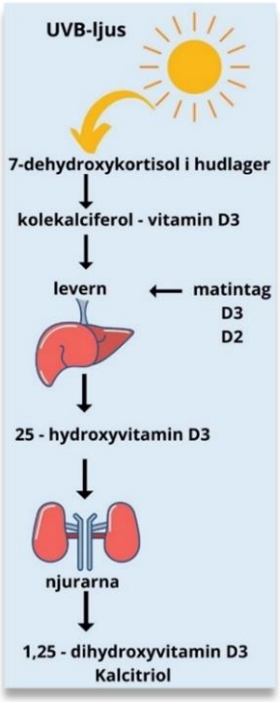
Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) konstruerades utefter skattningar gjorda av engelska och svenska patienter med en omfattande psykopatologisk skattningsskala (8). Det är en depressionsskala med 10 frågor som utvecklats i syfte att användas främst i behandlingsstudier (5, 8). Varje fråga kan ge 0–6 poäng och maxpoängen för testet är således 60 poäng. Resultatet tolkas enligt följande referensvärden: 0–6 poäng – ingen depression, 7–19 poäng – mild depression, 20–34 poäng – måttlig depression och 35–60 poäng – svår depression (11). Den finns också som självskattningsskala med 9 frågor, då kallad MADRS-S (5, 8).

1.4 Behandling av depression

Lindrig och medelsvår depression behandlas vanligen med kognitiv beteendeterapi (KBT), interpersonell psykoterapi (IPT), psykodynamisk korttidsterapi (PDT) eller antidepressiva läkemedel. Valet av behandling anpassas utefter depressionens svårighetsgrad och i samråd med patienten och dess närstående. I de nationella riktlinjerna prioriteras psykologisk behandling med KBT, IPT och PDT. Medelsvår till svår depression behandlas med antidepressiva läkemedel. Dos och val av preparat anpassas till individ och svårighetsgrad. Antidepressiva läkemedel påverkar signalsubstanser i hjärnan vilket förbättrar depressionen. Det finns många preparat som på olika sätt har effekt på depressionssymtom, bland annat selektiva serotoninupptagshämmare (SSRI-preparat), selektiva serotonin- och noradrenalinupptagshämmare (SNRI-preparat) och tricykliska antidepressiva (TCA) (12). Fysisk aktivitet anses också vara en effektiv behandling vid depression (13). Målet med all behandling är att personen ska tillfriskna och återfå en god funktionsnivå. Det innebär inte bara att vara fri från symtom utan också att kunna återgå till skola eller arbete, samt att återvinna social funktion och livskvalitet. Att minska risken för återinsjuknande är ett annat viktigt mål (1).

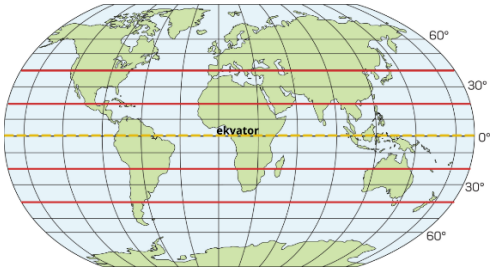
1.5 Vitamin D

Vitamin D är ett prohormon till ett hormon som benämns kalcitriol eller 1,25(OH)D (1,25-dihydroxyvitamin D_3). Vitamin D finns i två former, D_2 (ergokalciferol) som återfinns i vegetabilier och D_3 (kolekalciferol) som bildas i animalier. Båda formerna kan omvandlas till den hormonellt aktiva formen 1,25(OH)D i människans kropp genom hydroxylering i två steg. Det första steget sker i levern där vitamin D omvandlas till 25(OH)D och det andra i njurarna där 25(OH)D omvandlas till 1,25(OH)D. (figur 1). Receptorer för 1,25(OH)D återfinns i mer än 35 olika celltyper varav mer än 17 innehar enzymet 1-alfa-hydroxylas som krävs för dess aktivering. Detta innebär att 1,25(OH)D även kan aktiveras lokalt i dessa cellvävnader, men huruvida denna aktivering har lokal effekt eller ej är inte klart. Människan kan tillskansa sig vitamin D på två sätt. Antingen via UVB-strålning från solen eller födan (14). När UVB ljus når huden och dess innehåll av kolesterol i form av 7-dehydrokolesterol omvandlas detta prohormon till vitamin D_3, som därefter transporteras till levern för lagring eller hydroxylering (figur 1). Vitamin D från föda absorberas från tarmen med hjälp av fett då vitaminet är hydrofobt. Kalcitriol (1,25(OH)D) har flera funktioner i kroppen varav den mest underbyggda är reglering av kalcium och fosfat. Andra funktioner rör påverkan av genuttryck och reglering av immunförsvaret (14).



Figur 1: Omsättning av vitamin D

1.6 Vitamin D och latitud



Figur 2. Jorden och dess latituder från ekvatorn. Röd gränsdragning visar latitud 20º och 40º

Människan är känd för att ha utvecklats nära ekvatorn med optimala förutsättningar för att leva, och med det även att kunna tillgodose sitt behov av vitamin D enbart från UV-ljus. Vistelsen vid ekvatorn skapade en anpassning av mörk hudpigmentering mot UV-ljusets skadliga effekt, men strålningen var ändå tillräcklig för adekvat syntes av vitamin D (15). I och med människans utbredning migrerade hen och bosatte sig på latituder mellan 20–40 norr och söder om ekvatorn. Men även i mindre skala på latitud 50, och då vanligen i kustområden. Forskare har påvisat att latitud 42 är det längsta avstånd från ekvatorn där enbart UV-ljuset kan tillgodose människans behov av vitamin D. Detta då antalet ljustimmar under en dag på breddgrader inom latitud 42 ökar i takt med avståndet från ekvatorn, vilket ger en likvärdig dos UV-strålning som vid ekvatorn. Människan har dock som tidigare nämnt bosatt sig på högre breddgrader. Till exempel har golfströmmens inverkan på liv och tillgång på föda bidragit till att hen bosatt sig på latituder över 60, däribland Skandinavien och Grönland (15).

För att då kompensera den minskande tillgången på UV-ljus har människan utvecklat hud med mindre pigmentering. Men på latitud 55 är den dagliga dosen av UV-ljus under vintermånaderna så låg att det inte går att syntetisera vitamin D via huden. Här blir i stället tillgången på föda innehållande vitaminet viktigt för att tillgodose behovet. Eskimåer på Grönland har kompenserat bristen på solljus med en kost mestadels bestående av marin föda med högt innehåll av vitamin D. Medan vikingar som tidigare levde där anses ha dött ut dels beroende av brist på vitaminet då dessa brukade jorden i stället för att fiska. Evidens som talar för teorin är lämningar som visar på krympande medellängd, minskad storlek på hjärnan, rakit, osteoporos och muskelatrofi. Alla

associerade till brist på vitamin D. (15) För jordens olika gränser av latituder från ekvatorn se figur 2.

Andelen vitamin D som kommer från solen på nordliga breddgrader är som nämnt inte tillräcklig för att allena tillgodose människans behov (15). Status av vitaminet bland befolkningen inom dessa breddgrader, men även övriga delar av världen, varierar dock oberoende latitud. Flertalet faktorer påverkar både i positiv och negativ riktning. Hur högt över havet en individ bor påverkar tillgång på strålning och likaså väderlek, luftföroreningar, skuggande stadslandskap och graden av inomhusaktivitet. Religion och klädkultur inverkar även, likt den mat som intas. En annan faktor är migration norrut, vilket medför att folkslag med hud adapterad för högre strålningsgrad får än lägre tillgång till UVB-ljuset (15). För riskfaktorer gällande brist av vitamin D, se tabell 4.

Det finns få naturliga råvaror som innehåller vitamin D, vilket medför att berikade livsmedel kan krävas för att nå rekommenderat intag (14). I tabell 1 redovisas de grupper av livsmedel innehållande vitamin D som år 2010–2011 utgjorde den största källan till vitaminet via föda i den svenska befolkningen.

Tabell 1. Vitamin D intag från olika livsmedelsgrupper i Sveriges befolkning

Livsmedelsgrupp	%
Kött, fisk och ägg	50
Matfett	14
Mejeri	12
Sötsaker, läsk och snacks	6
Ost	1

1.7 Nordiska Näringsrekommendationerna

De nordiska näringsrekommendationerna är ett vetenskapligt underlag för råd om kost och näringsintag. Dess syfte är att ta fram rekommendationer som motverkar uppkomst av bristsjukdomar, samt negativa symptom orsakat av för högt intag av specifika mikronäringsämnen. Dessa rekommendationer uttrycks som RI respektive UL. För dessa rekommendationer gällande vitamin D, se tabell 2 (17).

Tabell 2. Rekommenderat intag (RI) per dag samt gräns för tolerable upper intake level (UL)

Åldersgrupper	RI (µg)	Åldersgrupper	UL (µg)
Spädbarn och barn under 2 år	10	Spädbarn 0-1 år	25
Barn och vuxna under 75 år	10	Barn 1-10 år	50
Vuxna med lite eller ingen solexponering	20	Barn och vuxna över 10 år	100
Vuxna över 75 år	20		

För att bedöma status av vitamin D mäts nivån av 25(OH)D i serum eller plasma. Brist anses uppstå på en nivå under 50 nmol/l vilket associeras med tappad benmassa och benfrakturer, medan allvarlig brist anses uppstå vid en nivå under 30 nmol/l som i sin tur associeras med ökad risk för infektion och flertalet sjukdomar. Vad som anses vara en optimal nivå är inte fastställt (18). Referensvärden för serum 25(OH)D, se tabell 3 (19).

Tabell 3. Referensvärden för serum 25(OH)D

Status 25(OH)D i serum	nmol/l
Brist	< 30
Inadekvat status	< 50
Adekvat status	≥ 50

1.8 Vitamin D och Hyperkalcemi

Då vitamin D lagras i kroppen kan intag på sikt leda till för höga nivåer med negativa konsekvenser som följd. Den första kända negativa effekten anses vara hyperkalcemi med symptom som trötthet, muskelsvaghet, kräkning, hjärtklappning och viktnedgång (17). Högsta tolererbara intag, tidigare beskrivet som UL är framtaget i syfte att undgå hyperkalcemi. Enligt EFSA, uppskattas UL vara 100 μg/dag. Men ett medelvärde från kliniska studier som givit högst prövade dos av vitamin D visar att UL kan vara 250 μg/dag. Gällande serumnivå av 25(OH)D i syfte att sätta gränsvärden för hyperkalcemi säger EFSA att sådana inte går att fastställa då befintlig forskning visar på stor spridning gällande dess samband (20).

1.9 Vitamin D-brist

Vitamin D-nivåerna i olika befolkningar varierar beroende av olika faktorer som nämnt tidigare (15). I Iran har studier visat att 70% av landets kvinnor har serumnivåer under 25 nmol/l samt 13 % hos männen. En skillnad som kan förklaras av klädkulturen (21). Förekomsten av allvarlig brist på vitamin D i USA och Europa har rapporterats vara 5,9 respektive 13%, medan brist med serumvärden under 50 nmol/l har rapporterats till 24 respektive 40% (18). Riskfaktorer för brist på vitamin D redovisas i tabell 4 (17).

Tabell 4. Riskfaktorer för brist på vitamin D

Riskfaktorer för brist på vitamin D
Barn under 2 år som inte får D-droppar enligt rekommendation
Lite solexponering
Ålder från 75 år och äldre
Övervikt och fetma
Lågt energiintag. Under 6,5 MJ/dag
Utebliven konsumtion av fet fisk eller D-vitamin berikade produkter
Mörk hud
Försämrat upptag pga. allergi eller annan sjukdom
Vegan eller vegetarian

1.10 Vitamin D och depression

Studier på människor har visat att vitamin D, dess receptor samt enzymet som krävs för dess aktivering till kalcitriol både finns i hjärnans neuroner och dess skyddande gliaceller. Koncentrationer av dessa hjärnceller innehållande vitamin D och dess samverkande faktorer har återfunnits i stora delar av hjärnan, däribland prefrontala- och cingulate cortex, thalamus, cerebellum, substantia nigra, amygdala och hippocampus (22). Vitaminet har kommit att betraktas som en neurosteroid då den har effekt på hjärnans funktion. Studier har visat att vitaminets effekter bland annat kan innefatta en påverkan på hjärnans utveckling genom reglering av tillväxt, skydd av neuron genom exempelvis antioxidativ verkan, immunförsvarets funktion via neuroimmunmodulering samt en antidepressiv effekt, om än okänd mekanism (23). Vitaminets roll vid neuroimmunmodulering innefattar immunsystemets cellers egen förmåga att

aktivera vitamin D, vilket bland annat sker vid inflammationsrespons. Vitamin D har då en dämpande effekt på cytokinbildningen och med det en dämpande effekt på inflammation (24). Individer med depression har en ökad produktion av proinflammatoriska cytokiner som kan leda till för hög produktion av fria radikaler och stresshormoner. Detta kan i sig påverka gliacellers funktion och med det orsaka skada på hjärnans neuron. Depression är associerat med en ökad inflammationsprocess och minskad produktion av nya neuron (25).

En senare översiktsartikel har lyft fram tre grunder till D-vitaminets tänkbara effekt vid behandling av depression. Den första beskriver att individer med depression har visat sig ha lägre nivåer av vitamin D i serum jämfört med kontroller. Den andra att receptorer för vitamin D återfinns i många områden i hjärnan som påverkar känslor och beteende och den tredje talar om vitaminets roll i regleringen av immunförsvarets inflammationsrespons vilket visat sig vara relevant i patofysiologin av depression. Evidensen för att vitamin D skulle ha positiva effekter på depressiva symtom är dock oklar (26).

1.11 Problemformulering

Depression är en av våra stora folksjukdomar och drabbar människor i alla åldrar. Med mer än 264 miljoner drabbade i världen (2) är depressionssjukdomar en av de vanligaste orsakerna till ohälsa, produktivitetsbortfall och arbetsoförmåga (3). Det finns teorier om att vitamin D skulle kunna ha en antidepressiv effekt men evidensen för detta är oklar.

1.12 Syfte

Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att undersöka om det finns vetenskaplig evidens för att supplementering av vitamin D kan ha effekt på depression hos vuxna.

1.13 Frågeställning

Vad ger supplementering med vitamin D för effekt på depressiva symtom hos vuxna med klinisk depression jämfört med placebo?

2 Metod

2.1 Inklusions- och exklusionskriterier

Inklusionskriterierna var humanstudier på individer med depression och interventionen skall avse personer mellan 18–75 år. Det skall vara interventionsstudier (RCT) med D-vitamintillskott, skrivna på svenska eller engelska. Interventionstiden skulle vara minimum fyra veckor och studierna skulle vara dubbelblindade. Exklusionskriterier var interventioner med supplementering av multivitamin, studier som inte är RCT, icke-blindade studier, och studier på individer med andra kroniska sjukdomar utöver depression.

2.2 Datainsamlingsmetod

Litteratursökningen för denna systematiska översiktsartikel gjordes i databaserna PubMed och Scopus under perioden 19:e till 20:e januari, 2021. Sökningen bestod av fyra block, varav det första beträffande vitamin D och relaterade termer funna i Svensk MeSH (27) (D3-vitamin, Calcitriol), nästa berör depression och dess synonym "Depressive disorder", den tredje var MeSH-termen för kosttillskott, "Dietary supplement*", och den fjärde syftade till att få fram randomiserade studier (Random*, blind*). Sökord, avgränsningar, antal träffar och utvalda artiklar återfinns i tabell 5.

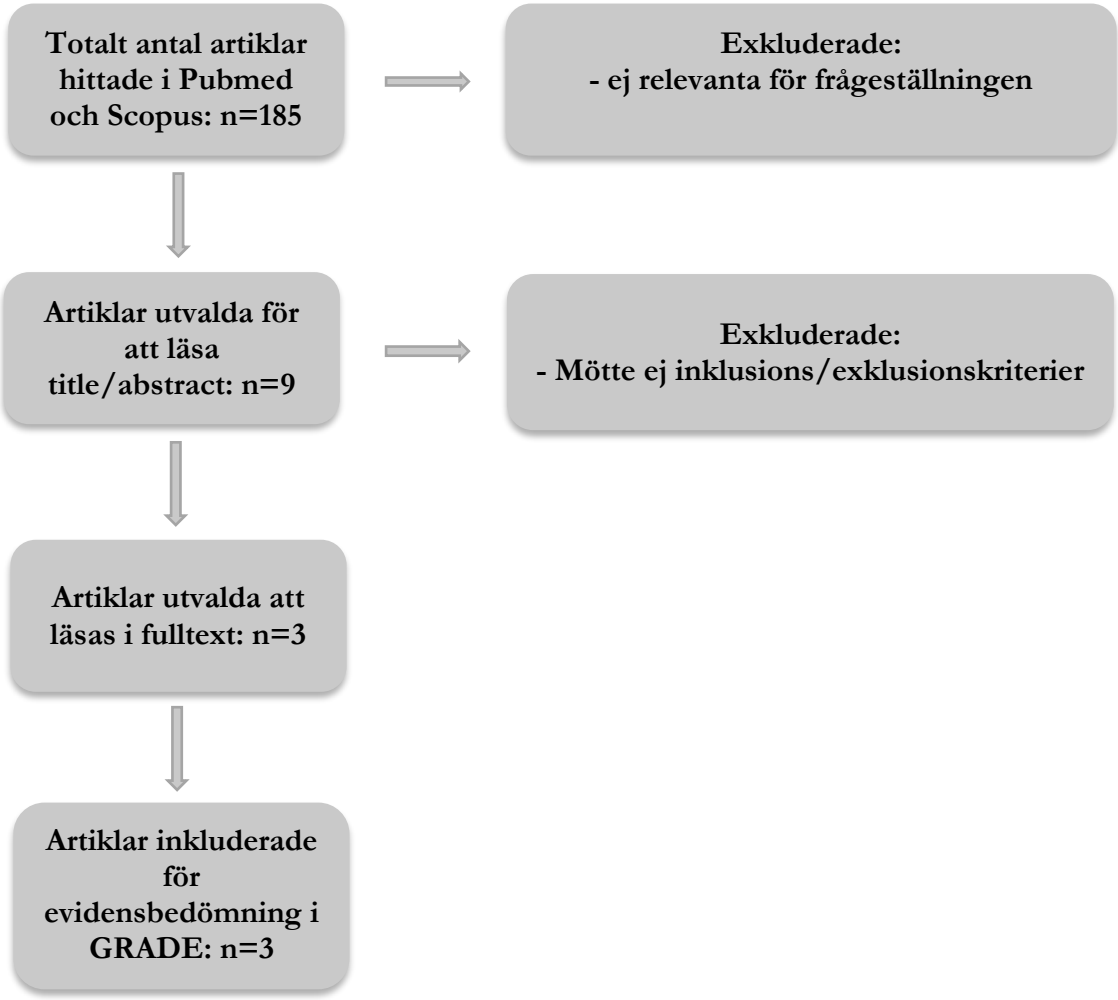
Tabell 5. Beskrivning av litteratursökningen

Sökning	Databas	Datum	Sökord, fri sökning	Antal träffar	Antal utvalda artiklar*	Referenser till utvalda artiklar
1	**PubMed**	**20-jan**	((((vitamin D OR D3 vitamin OR calcitriol [MeSH Terms]) OR (vitamin D[Title/ Abstract] OR D3 vitamin[Title/Abstract] OR calcitriol[Title/Abstract])) AND ((depression OR depressive disorder [MeSH Terms]) OR (depression[Title/Abstract] OR depressive disorder[Title/Abstract]))) AND (dietary supplement*[MeSH Terms])) AND (random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract])	**89**	**3**	**Hansen et al, 2019** **Marsh et al, 2017** **Sepehrmanesh et al, 2016**
2	**Scopus**	**21-jan**	TITLE-ABS-KEY ("Vitamin D" OR "D3-vitamin" OR "Calcitriol" AND "Depression" OR "Depressive disorder" AND "Dietary supplement*"AND random* OR blind*and) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "MEDI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA,"NURS")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Human") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Humans") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Dietary Supplements") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Vitamin D") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD,"Depression")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English"))	**96**	**(3)**	
Totalt antal studier:				**185**	**3**	

*** Dubbletter redovisas inom parentes**

2.3 Databearbetning

Artiklar sållades bort om titeln pekade på bristande relevans. Av de kvarstående artiklarna lästes abstract för att bedöma om de skulle behållas utifrån satta inklusions- exklusionskriterier. Slutligen kvarstod nio studier som granskades noggrannare för att avgöra om de skulle ingå. Av dessa valdes tre av intresse ut då de uppfyllde kriterierna. Dessa tre gick vidare för att läsas i fulltext och granskas i sin helhet (figur 3). Av de studier som exkluderades var det fyra som inte uppfyllde det åldersspann som efterfrågades. Av dessa studier fanns en som även undersökte vitamin D i förebyggande syfte och inte dess effekt på depression. Av denna anledning uteslöts även en femte artikel. Slutligen uteslöts en sjätte artikel då dess fråga gällde vitamin D och dess effekt på diagnosen SAD som står för årstidsbunden depression.



Figur 3. Flödesschema över urvalsprocessen

2.4 Granskning av relevans och kvalitet

De tre studierna som kvalificerat (11, 30, 31) granskades enligt mallen "Bedömning av randomiserade studier", hämtad från SBU:s hemsida (28). En mall för respektive studie användes. Mallen används för att avgöra studiens risk för bias utifrån fem kategorier: randomisering, avvikelser från planerade interventioner, bortfall, mätning av utfall, samt rapportering. Dessutom ingår jäv/intressekonflikter i bedömningen. Risken bedöms som hög, måttlig eller låg. Risken bedömdes först separat av de tre oberoende författarna, och diskuterades därefter gemensamt.

Därefter genomfördes en sammanvägd bedömning av studiernas kvalitet och tillförlitlighet, enligt "Underlag för sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet enligt GRADE", också hämtad från SBU:s hemsida. Även denna bedömning genomfördes först separat och därefter gemensamt. Då de ingående studierna var RCT-studier, utgår man från fyra "poäng" (++++) och gör avdrag för varje bristande kategori. De fyra kategorierna är: risk för bias, bristande samstämmighet, bristande överförbarhet, samt publikationsbias. Evidensstyrkan redovisas som hög (++++), måttlig (+++), låg (++) eller mycket låg (+).

Det gjordes också eftersökningar av studieprotokoll på ClinicalTrials (29) för att se om det fanns några pågående opublicerade studier på området.

3 Resultat

3.1 Inkluderade studier

De tre inkluderade studierna var Hansen et al. (30), Marsh et al. (11), samt Sepehrmanesh et al. (31). Nedan beskrivs var studie för sig. En överblick av studierna och deras bedömda risk för bias ses i tabell 6 och resultatet för respektive studies effektmått återfinns i tabell 7.

3.1.1 Hansen et al, 2019 (30).

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

Denna studie genomfördes i USA mellan 2010 och 2013 på 18–65 åringar, både män och kvinnor, med mild till svår depression. De var alla inlagda på en av tre kliniker för depression och psykisk ohälsa i södra Danmark. Syftet med studien var att se om en behandling med tillskott av vitamin D skulle kunna lindra depressionssymptom jämfört med en kontrollgrupp. De ville dessutom undersöka korrelationerna mellan serum 25(OH)D och symptom på depression, välbefinnande, systoliskt blodtryck och midjeomfång. Exklusionskriterier var bland annat bipolär sjukdom, schizofreni, tuberkulos, graviditet eller intag av mer än 10 µg D-vitamin dagligen. Patienter uteslöts även om de vid baslinjen hade serum 25(OH)D mindre än 10 nmol/L eller mer än 100 nmol/L. Deltagarna randomiserades till antingen 70 µg (2800 IU) vitamin D dagligen alternativt placebo. De gavs piller för tolv veckor. För att kontrollera följsamheten skulle burken efter dessa tolv veckor returneras för räkning. Båda grupperna fick sin behandling som vanligt inklusive psykiatrisk undersökning med diagnostisk intervju, KBT, psykoterapi och antidepressiva läkemedel.

Mätningar utfördes efter tre och sex månader och det primära utfallsmåttet var självskattningen Hamilton D-17 depression score. Utöver det mättes bland annat även blodtryck och midjeomfång. Enligt en Power-beräkning skulle de ha behövt 80 individer per grupp, 62 individer randomiserades till studien men endast 26 respektive 19 individer slutförde studien, i interventionsgruppen respektive kontrollgruppen. Sammantaget fanns ett bortfall om 27%.

Resultat:

Aktuella serumvärden i grupperna visades vid start variera mellan <25 nmol/l, 25 – 50 nmol/l och ≥ 50 nmol/l, där varje nivå utgjorde ca 1/3 i respektive grupp. Efter tolv veckor respektive sex månader sågs inga signifikanta förbättringar i depression i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen (p=0.73). Däremot sågs en signifikant sänkning av depression i interventionsgruppen, men båda grupperna såg en förbättring, så till följd av låg Power drar forskarna slutsatsen att detta till större del berodde på medvetenheten om att vara med i en studie. De konkluderar med att deltagarna var för få för att kunna avgöra om vitamin D kan vara användbart i en population som får sedvanlig behandling för depression. Inga signifikanta skillnader i biverkningar sågs mellan grupperna.

Kvalitetsbedömning:

Efter granskning för bias bedömdes studien ha måttlig risk. Risken drogs ned av att den var randomiserad och dubbelblindad, grupperna behandlades därav lika, och datainsamlingen såväl. Likaså av att resultat redovisades enligt "intention to treat". Risken ökades dock till måttlig på grund av det stora bortfallet om 27%, samt ett bristande protokoll där relevant information saknas, däribland analysmetoder. I protokollet redovisades också att supplementering skulle ske under hela studiens gång på 24 veckor men i rapporten framgår det att endast 12 veckor skulle supplementeras.

3.1.2 Marsh et al, 2017 (11).
"*Vitamin D supplementation in bipolar depression: A double blind placebo-controlled trial*"

Denna dubbelblindade placebo-kontrollerade studie genomfördes mellan juni 2013 och april 2014. Syftet med studien var att undersöka effekten av supplementering med vitamin D på depressionssymptom hos vuxna individer med bipolär depression. Individerna som studerades var i åldrarna 18–70 år, både män och kvinnor, med bipolär depression, samt med vitamin D brist (nivåer under 75 nmol/l) fick delta. De patienter som stod på antidepressiv medicin måste ha haft en stabil dos under de senaste två veckorna. Exklusionskriterier var systemiska sjukdomar som diabetes mellitus, lever- och njursjukdomar, bisköldkörtelstörningar, störningar i vitamin D-ämnesomsättningen, onormalt PTH, kalcium eller fosfor och tar vitamin D tillskott. Gravida och personer med akut psykisk sjukdom uteslöts också.

Primärt utfallsmått var förändring i MADRS som är ett självskattningsmått på depression. 33 personer randomiserades för att ta ett dagligt tillskott på 5000 UI (125 µg) vitamin D alternativt placebo under tolv veckor. 13 respektive 12 individer slutförde studien, vilket innebär ett bortfall om 24%.

Resultat:
Grupperna var likartade vid baslinjen. Serumvärde av vitamin D vid baslinjemätningen visade sig vara ca 47 nmol/l i båda grupperna, och efter tolv veckor hade interventionsgruppens nivåer ökat signifikant även om nivåerna genom hela studien fortfarande var bristfälliga. MADRS förbättrades signifikant i båda grupper, men man fann ingen signifikant skillnad mellan grupperna. Forskarna drog slutsatsen att trots en ökning i nivåerna av vitamin D, fann man ingen signifikant minskning i depressiva symptom. Inga allvarliga biverkningar inträffade.

Kvalitetsbedömning:
Risk för bias bedömdes som måttlig på grund av brister i protokollet, stort bortfall (beräknat till 24%) samt avsaknad av känslighetsanalys trots bortfallet. Dock var randomiseringen positiv och det faktum att studien var dubbelblindad så att datainsamlingen inte heller kunde skilja sig mellan grupperna.

3.1.3 Sepehrmanesh et al, 2016 (31).
"*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*"

Denna studie syftade till att undersöka om tillskott av vitamin D kan minska depressiva symtom, samt metabol profil, och markörer för inflammation respektive oxidativ stress, för individer diagnosticerade med MDD. Studien utfördes i Kashan, Iran, från oktober 2014 till december 2014. Alla patienter valdes från Kargarneghad Hospital, Kashan University of Medical Scienes. Individer med en historia av hjärtinfarkt, stroke eller njursjukdom, samt gravida eller ammande kvinnor uteslöts. Rökare, personer med leverproblem eller drogmissbruk, de som inte har normala kreatininkoncentrationer eller tagit kosttillskott under de senaste två månaderna uteslöts också.

Det primära utfallsmåttet var självskattningen BDI. 40 män och kvinnor, 18–65 år, randomiserades till antingen ett D-vitamintillskott á 50 000 IU (1250 µg) per vecka, alternativt placebo, under åtta veckor. Denna dos skulle motsvara 179 µg per dag. Placebo-kapslarnas utseende, det vill säga färg, form, storlek och förpackning, var identisk med vitamin D-kapslarna.

Vid studiens baslinje uppmanades patienterna att inte förändra sina rutinmässiga vanor såsom fysisk aktivitet och kostintag under studiens gång. Följsamheten kontrollerades genom att deltagarna fick återlämna de tomma läkemedelspaketen. För att öka efterlevnaden, fick alla patienter en påminnelse till sina mobiltelefoner om att ta tillskotten. Det förekom två bortfall per grupp, vilket resulterar i ett bortfall om 10%. Enligt en Power-beräkning behövde man 16 deltagare per grupp vilket uppfylldes i interventionen.

Resultat:
Baslinjeserum 25-hydroxyvitamin D skilde sig signifikant åt mellan grupperna, cirka 22 nmol/l i placebogruppen respektive 35 nmol/l i interventionsgruppen. Efter åtta veckor hade nivån av vitamin D stigit signifikant i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen, och en trend mot lägre BDI sågs (p=0.06). Efter att ha kontrollerat analyserna för baslinjeålder och BMI, var förbättringen i BDI i interventionsgruppen signifikant större än i kontrollgruppen (-8.0 respektive –3.2, p=0.04). Författarna drog slutsatserna att 50 000 IU vitamin D per vecka, i åtta veckor, för patienter med MDD, hade positiva effekter på markörer för glukosmetabolism och oxidativ stress, men påverkade inte fasteplasmaglukos, insulinkänslighet, fettprofil, eller inflammation. I båda grupperna hade deltagarna låga nivåer av vitamin D vid baslinjen. Biverkningar rapporteras inte, dock mättes förändring i serumnivåer av kalcium, vilket inte skiljde sig signifikant mellan grupperna.

Kvalitetsbedömning:
Denna artikel bedömdes ha låg risk för bias. Analyser som genomfördes i studien fanns inte tillgängliga i det i förväg publicerade studieprotokollet, men bortfallet var förhållandevis lågt och balanserat i båda grupperna. Orsakerna till bortfallet var också analyserade och tydligt förklarade i artikeln. Att gruppindelningen var randomiserad och studien dubbelblindad drog också upp omdömet.

Tabell 6. Beskrivning av studierna

Försteförfattare, år, land	Studiedesign	Studiepopulation	D vitamin vid baslinje	Interventioner	Risk för bias
Hansen et al, 2019, Danmark	Dubbel-blindad RCT	n=45 (62 randomiserades) 18–65 (39*) år	36% Normal >50 nmol/l 36% Insufficient 25-50 nmol/l 27% Deficient <25 nmol/l	70 µg (2800 IU)/dag vs placebo, 6 mån	Måttlig
Marsh et al, 2017, USA	Dubbel-blindad RCT	n=25 (33 randomiserades) 18–70 (44*) år	47,5 nmol/l	5000 IU (125 µg)/dag vs placebo, 12 v	Måttlig
Sepehrmanesh et al, 2016, Iran	Dubbel-blindad RCT	n=36 (40 randomiserades) 18–65 (36*) år	Placebo 22,5 nmol/l Intervention 35 nmol/l	50 000 IU (1250 µg) 1 ggr/v vs placebo, 8 v	Låg

*Genomsnittsålder

Tabell 7. Beskrivning av studiernas resultat

	Effekt i interventions-grupp, I (% förändring från baslinjen)	Effekt i kontrollgrupp, K (% förändring från baslinjen)	Interventions-effekt (ΔI minus ΔK)	P-värde för differens	Effektmått
Hansen et al	**-9.58 (-52%)**	**7.1 (-39%)**	**-2.48**	**p=0.17**	**HAM-17**
Marsh et al	**-11.76 (-55%)**	**-16.38 (-72%)**	**4.62**	**p=0.89**	**MADRS**
Sepehrmanesh et al	**-8.0 (-32%)**	**-3.3 (-12%)**	**-4.3**	**p=0.06**	**BDI**

3.2 Evidensgradering

Nedan följer GRADEs evidensgraderingen för det undersökta utfallsmåttet, det vill säga vilken effekt vitamin D har på depressionssymptom utefter självskattningsskalorna. GRADE består av följande rubriker – risk för bias, bristande samstämmighet, bristande precision, bristande överförbarhet och publikationsbias och motivering för graderingen presenteras under vardera rubrik nedan. Tabell 8 visar den sammanvägda bedömningen och gjorda nedgraderingar.

Risk för bias

De inkluderade studierna hade över lag relativt stora bortfall och korta interventioner. Protokollen innehöll inte heller all den information som kan behövas då de till exempel inte rapporterat analysmetoderna i förväg. Risken för bias drogs dock ned då samtliga studier bedömts ha gjort bra randomiseringar och är dubbelblindade, vilket utesluter att grupperna skulle behandlats olika. Trots bortfallen bedömdes det inte finnas tillräckliga begränsningar för att göra en nedgradering.

Bristande samstämmighet

Det rådde viss heterogenitet då två studier visade på frånvaro av effekt av supplementering, medan en studie visade en tendens till en positiv effekt. Värt att notera är att det var just denna studie som bedömdes ha lägst risk för bias (Sepehrmanesh et al). Dock visade ingen av studierna en signifikant skillnad, därmed rådde en samstämmighet studierna emellan och det behövdes inte heller här göras något avdrag i GRADE.

Bristande precision

Det föreligger breda konfidensintervall, till följd av lågt antal deltagare i interventionerna. Två av studierna hade dock gjort en så kallad powerberäkning för antalet deltagare som behövdes för interventionen, och en av dem (Sepehrmanesh et al) uppfyllde kravet på antal deltagare. Det bör också tilläggas att i och med att alla studier använt olika självskattningsskalor för att mäta utfallsmåttet, är dessa inte helt och hållet jämförbara. I och med storleken på studierna och deras låga Power, bedömdes det finnas tillräckliga brister i precision för en nedgradering.

Bristande överförbarhet

Användningen av vitamin D som tillskott i studierna, går att översätta och implementera i den kliniska vardagen, då det är fullt möjligt och praktiskt att förskriva ett tillskott. Dock användes relativt höga doser, vilket skulle kunna bli toxiskt. Även populationsmässigt stämmer det mot verkligheten då majoriteten av studiedeltagarna var kvinnor, vilket även är fallet i det verkliga livet - fler kvinnor än män drabbas av depressionssjukdomar. Däremot var deltagarna i en av studierna inlagda på en klinik för sin psykiska ohälsa, vilket mindre speglar verkligheten för de flesta som lever med depression. Därmed blir det något mindre överförbart till verkligheten. Bristerna är inte tillräckligt stora för att överväga en nedgradering.

Publikationsbias

Studierna genomfördes i olika delar av världen - Danmark, Iran och USA och forskningsgrupperna tycks inte ha någon koppling mellan sig. Sökningarna som gjordes på ClinicalTrials (29) påvisade inte några pågående opublicerade studier på området. Därmed anses risken för publikationsbias vara låg.

Resultatets tillförlitlighet

Sammantaget gjordes ett avdrag för bristande precision, samt ett avdrag till följd av en kombination av vissa problem med samstämmighet, respektive risk för bias. Två frågetecken resulterar alltså i ytterligare en degradering av evidensstyrkan, därav slutade bedömningen med två plus (++), vilket innebär låg tillförlitlighet. Tillskott av vitamin D i doser om 70 µg respektive

125 µg/dag, samt 1 250 µg/vecka under 8–12 veckor verkar inte förbättra depressiva symtom hos vuxna med klinisk depression (låg evidensstyrka).

Tabell 8. Sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet

	Effektmått: Depressiva symptom (BDI, MADRS, HAM D-17)
Antal studier:	3
Risk för bias:	?
Bristande samstämmighet:	?
Bristande precision:	-1
Bristande överförbarhet:	0
Publikationsbias:	0
Resultatets tillförlitlighet:	**++**

0= inga begränsningar, **?**= vissa begränsningar, **-1**= allvarliga begränsningar,
++= låg tillförlitlighet

4 Diskussion

Denna litteraturöversikt presenterar tre studier som granskats och vägts samman. I samtliga studier fick interventionsgrupperna supplementering av vitamin D men dos och frekvens av vitamin D-supplementeringen har varierat något mellan studierna. Kontrollgrupperna har tilldelats placebotabletter. Resultaten av denna översikt visar att tillskott av vitamin D i doser om 70 respektive 125 µg/dag, samt 1 250 µg/vecka under åtta till tolv veckor inte verkar förbättra depressiva symtom hos vuxna med klinisk depression. Det finns dock en antydan till att tillskott av 1 250 µg/vecka i åtta veckor kan minska symptom av depression hos patienter med brist på vitamin D.

4.1 Resultatdiskussion

Det kan vara svårt att göra en studie där deltagarna lider av depression. Utöver den vanliga behandlingen med bland annat psykoterapi, KBT eller liknande är personerna medicinerade med ett flertal olika mediciner och olika doser med mera. Därav kan det också bli svårt att undersöka enbart vitaminets effekt och utesluta övriga faktorers eventuella inverkan. Detta diskuterar även Marsh et al. vars resultat visade en högre respons i kontrollgruppen jämfört med interventionsgruppen. Möjliga orsaksfaktorer ansågs vara den ökade uppmärksamheten, den terapeutiska miljön, förväntanseffekt eller effekt av naturlig variation i depressiva symptom. Det senare syftat till naturlig variation i bipolär depression. Hansen et al. vars kontrollgrupp även visade hög respons, för liknande resonemang i sin diskussion där den konventionella behandlingen av depression anses ha bidragit till resultatet.

Svårigheten med att isolera effekten av vitamin D kan tänkas bottna i ställningstagandet att det är oetiskt att ta bort den konventionella behandlingen för de ingående studiedeltagarna. Detta då god forskningssed bland annat baseras på principen att behandla studiedeltagare med respekt och omsorg utifrån rådande rättsliga och etiska föreskrifter (32). Som ett exempel talar etikprövningslagen om att forskning bara får bedrivas om dess risker gentemot deltagarnas hälsa uppvägs av det vetenskapliga värdet (33). Att ta bort den konventionella behandlingen av depression i utbyte mot tillskott av vitamin D som inte har någon erkänd effekt på tillståndet och som därmed inte på förhand kan tydliggöra det vetenskapliga värdet, kan därför anses oetiskt. Skälet stärks ytterligare av vetskapen att symptom på depression medför ökad risk för suicidförsök (1).

En svaghet med översikten är att populationerna i studierna skiljer sig något åt. I Marsh et al. lider populationen av bipolär sjukdom, medan de i Hansen et al. och Sepehrmanesh et al. endast inkluderar de med klinisk depression. Resultatet från Marsh et al kan därför utgöra en osäkerhet vid jämförelse av resultaten. Detta då bipolär sjukdom växlar mellan perioder av depression respektive mani. Mättillfällen kan ha inträffat under den maniska perioden då deltagare kan skatta sig själva högt på ett självskattningstest, något Marsh et al. också antyder i sin diskussion.

En annan svaghet är att studierna genomförts i tre olika länder, med olika klimat och klädkultur, vilket kan bidra till att serum 25(OH)D skiljer sig åt mellan deltagarna i de tre studierna vid baslinjestart, oberoende av studiernas inklusionskriterier. Likaså utgör det en okontrollerbar faktor under studiernas gång då deltagare kan ha vistats i solljus i olika grad. Detta skulle kunna bidra till olika utfall av resultaten. Två av studierna låter screena sina deltagare under vintermånaderna medan den tredje även inkluderar sommarmånaderna. Något som skulle kunna påverka resultaten. Men då gruppen deprimerade till övervägande andel inte tros vistas mycket utomhus beroende av sin sjukdom, är det inte troligt att graden av solljusexponering skulle ha någon större inverkan på resultaten.

Då man funnit samband mellan låga serumnivåer av s-25(OH)D och depression skulle det kunna vara så att deltagare med lägre serumnivåer har större effekt av supplementering. I Sepehrmanesh et al. samt i Marsh et al, hade alla deltagare en uttalad brist med låga medelvärden på 29 respektive 47 nmol/l, medan 37% av deltagarna i Hansen et al. som inte redovisade medelvärden, hade normala nivåer. Interventionsgruppernas nivåer av självskattning förbättrades dock i samtliga studier, men efter justering av baslinjevärdena för ålder och BMI, blev denna effekt signifikant hos Sepehrmanesh, vars medelvärde av s-25(OH)D vid baslinjemätningen antas ha varit det lägsta. Möjligtvis skulle man funnit en större effekt om deltagarna haft än lägre nivåer från början.

Sepehrmanesh et al. gav sina studiedeltagare högst dos av de ingående studierna, som alla hade olika nivå av given dos, vilket är en ytterligare svaghet med översikten då det ger bristande jämförelser. Då Sepehrmanesh et al. var den enda som påvisade en tendens till effekt, kan detta möjligen bero på den större dosen. Det likt antagandet om effekten av ett lägre serumvärde från start.

De ingående studierna har även olika lång interventionstid – åtta veckor, tolv veckor respektive sex månader, vilket gör det svårare att jämföra resultaten. För en mer rättvis och tillförlitlig jämförelse hade det därför varit önskvärt med samma längd på interventionerna.

En styrka med översikten är att deltagarna i interventionerna är övervägande andel kvinnor, vilket speglar förhållandet i verkligheten (1). En till styrka med studierna är att både deltagare och behandlare är dubbelblindade vilket innebär att samtliga är blindade för vilken intervention som tilldelas. Därav minskar risken att forskare och behandlare påverkat resultaten.

Det kan vara nämnvärt att två av studierna använder sig av högre doser än vad EFSA satt som gräns för UL. Detta gör att interventionerna kan medföra en ökad risk för hyperkalcemi. Ingen av studierna har dock redovisat några biverkningar, men då dessa har en relativt kort interventionstid, går det inte att utesluta att biverkningar av hyperkalcemi skulle kunna uppstå på längre sikt. Marsh et al. som var en av de studier som gav en dos över UL diskuterar inte detta. I stället lyfter de fram att en högre dos under en längre interventionsperiod skulle kunna ge bättre effekt. Detta med hänvisning till att vitamin D skulle ha hög tolererbarhet. Detta kan tänkas bero på att den forskning EFSA grundat sitt gränsvärde på, visar att högre intag per dag, det vill säga 234 µg respektive 250 µg, inte medför någon risk. Dock har EFSA som ansvariga för

riskbedömning av vår mat lagt till en säkerhetsfaktor på grund av brister i dessa studier, vilket resulterat i den lägre säkerhetsmarginalen (20).

Deltagarnas övriga matintag skulle kunna ha påverkat utfallen, men detta verkar inte särskilt sannolikt. Sepehrmanesh et al. samlade in tre dagars matdagböcker vid vecka två, fyra och sex, och baserat på dessa bedömde forskarna att det inte fanns några statistiskt signifikanta skillnader mellan gruppernas intag. De övriga studierna undersöker inte kostintag, men detta innebär förmodligen inte någon störfaktor då intag av vitamin D från kosten generellt sett är lågt (14), samt att den studie som undersökte kosten ändå inte fann någon signifikant skillnad mellan intagen.

Studiernas resultat pekar åt samma håll, även om studieresultaten indikerar en viss heterogenitet. Detta kan ses som en av styrkorna i denna översiktsartikel. Hansen et al. och Marsh et al. menar dock att supplementering med vitamin D inte har någon effekt, medan Sepehrmanesh et al. menar att supplementering med vitamin D skulle kunna ha en viss effekt på depressionssymtom.

Denna översiktsartikels resultat går emot en nyligen publicerad översikt (26) som konkluderar att det finns måttlig evidens för att supplementering med vitamin D till patienter med klinisk depression kan ha en positiv effekt. Men i likhet med denna översikts diskussion poängterar den att faktorer som lågt deltagarantal, varierande dos mellan de olika studierna och effekten av den konventionella behandlingen kan ha påverkat resultaten. Den nämner även att det krävs fortsatt forskning för att ta reda på om den positiva effekten endast gäller patienter med brist på vitaminet. Värt att nämna är att den publicerade översiktsartikelns ingående studier till övervägande del genomförts i Iran (tre av fyra). Det land som av religion och klädsel medför låg exponering av solljus (21), och som i denna översikt bidrog med en studie som gav indikation till positiv effekt.

4.2 Metoddiskussion

För att genomföra litteratursökningen användes två utvalda databaser - PubMed och Scopus. Artiklar som publicerats i andra databaser har därför inte tagits med, vilket skulle kunna vara en begränsning. De valda databaserna PubMed och Scopus anses dock vara tillräckliga för att få med det viktigaste material som är kopplat till ämnet. Sökningarna gjordes i fyra block och de sökord som användes i PubMed användes också i Scopus. MeSH-termer och synonymer till dessa användes för att få en så bred sökning som möjligt.

Avgränsning gällande publikationsår användes inte som inklusions- eller exklusionskriterie då det ansågs viktigare att hitta bra studier som specifikt undersökt vitamin D-supplementering som enskild intervention. Dock inkluderades endast artiklar på svenska och engelska, det är därför möjligt att relevanta artiklar på andra språk kan ha missats.

Denna systematiska översiktsartikel har skrivits av tre författare, därav har tre personer valt ut och läst artiklar utifrån satta kriterier. Kvalitetsgranskning och evidensgradering av studierna som använts gjordes först separat av författarna med hjälp av SBU:s granskningsmallar, därefter gemensamt. Genom gemensamma diskussioner ses detta som en styrka i översiktsartikeln då det ger flera olika synvinklar på materialet och på så sätt en säkrare och mer tillförlitlig granskning.

Författarnas begränsade kunskap och erfarenhet gällande granskning och gradering enligt GRADE skulle kunna ses som en svaghet i bedömningen av studierna. Därför är det svårt att utesluta att resultatet påverkats av detta. Arbetet har dock granskats av en erfaren handledare och väger därför upp risken för en eventuell felbedömning.

4.3 Exkluderade artiklar

En granskad artikel exkluderades på grund av att deltagarna hade SAD, seasonal affective disorder. Detta är en typ av depression som karaktäriseras av att ha ett årstidsmönster, vilket innebär att en drabbad individ insjuknar i samband med årstidsväxlingar. Vanligen från sommar till senhöst, för att senare tillfriskna i skiftet från vinter till vår (34). Då denna egenskap skiljer SAD från vanlig depression och manodepressiv depression fattades beslutet om exklusion i syfte att stärka jämförbarheten mellan de ingående studierna.

Övervägande andel av de artiklar som exkluderades valdes bort på grund av ett för högt åldersspann. Vi sökte interventioner med en population mellan 18–75 år, därav exkluderades de studier som enbart fokuserade på de äldre. Medelåldern för de ingående studierna i översikten sträckte sig mellan 36 och 45 år. Detta resulterade i att översikten inte svarar för vilken effekt supplementering av vitamin D kan ha på depression hos äldre.

4.4 Forskningsbehov

Även om de tre inkluderade studierna i översiktsartikeln inte visar någon signifikant effekt av interventionerna, kan det finnas dignitet för fortsatt forskning på området. Som tidigare nämnts kan det stora bortfallet, det låga deltagarantalet, effekten av den konventionella behandlingen, olika serumvärden vid baslinjen, en för kort interventionstid samt en otillräcklig dos för populationens hälsotillstånd vara anledningar till det resultat de fick. Långsiktiga studier med fler deltagare hade därför varit av intresse, vilket också är vad de inkluderade studierna konkluderar.

4.5 Mänskliga rättigheter

Den allmänna förklaringen om de mänskliga rättigheterna antogs av FN år 1948 (35). I FN:s internationella konvention om ekonomiska, sociala och kulturella rättigheter, artikel tolv, framgår det att var och en har rätt till bästa möjliga fysiska och psykiska hälsa. De åtgärder som konventionsstaterna skall vidta för att tillgodose denna rätt innefattar åtgärder som är nödvändiga för att förbättra alla aspekter av samhällets hälsovård. Såsom att förebygga, behandla och bekämpa sjukdomar samt skapa förutsättningar som tillförsäkrar alla läkar- och sjukhusvård vid sjukdom.

För att leva upp till de mänskliga rättigheterna är det därför viktigt med fortsatt forskning kring alternativ behandling för dem som lider av klinisk depression. Det är också viktigt att komma fram till vilken behandlingsmetod som bör användas för att tillgodose en så god vård som möjligt oberoende av kön, ålder, etnicitet, religiös tillhörighet, socioekonomisk status eller funktionsnedsättning.

4.6 Hållbarhet

Som tidigare nämnt innehåller fet fisk vitamin D (15). Det är även den livsmedelsgrupp som innehåller högst halter (36). Att då öka sitt intag av vitaminet genom att äta fet fisk kan tyckas självklart. Men sett ur ett miljöperspektiv visar det sig att berikade vegetabilier kan vara bättre även om den feta fisken inte behöver uteslutas helt.

Projektet "Klimatdata för medvetna val av livsmedelsvaror i storkök" har låtit göra en sammanställning av olika livsmedels påverkan på klimatet genom att redovisa effekten av varje livsmedels så kallade livscykelanalys (LCA). I en LCA sammanvägs varje steg i ett livsmedels väg, från produktion av råvara och färdigt livsmedel till återvinning. Detta resulterar i ett tal som står för hur mycket koldioxid/kg producerad produkt ett livsmedel genererar (37).

Lax har ett klimattal mellan 0,8–7,5 och annan fet fisk, till exempel sill och makrill, som till skillnad från lax lever i stim, har tal mellan 0,3–1,8. Matfettsblandningar som i berikad form innehåller mest vitamin D av övriga livsmedelsgrupper (36) har klimattal mellan 0,9–5.5. Växtdrycker som även de berikas har ett tal på 0,2 medan berikad mjölk har talen 0,8–1,1 (37). Det höga tal 7,5 för laxen kan tänkas stå för den odlade, då den bland annat kräver produktion av foder. Man kan av detta dra slutsatsen att det är mer miljövänligt att välja berikade vegetabiliska produkter för sitt intag av vitamin D. Likaså att fisk inte behöver vara belastade för miljön då talet 0,3 indikerar att det i stället handlar om vilken fisk konsumenten väljer.

5 Slutsats

Tillskott av vitamin D i doser om 70 µg respektive 125 µg/dag, samt 1 250 µg/vecka under 8–12 veckor verkar inte förbättra depressiva symtom hos vuxna med klinisk depression (++).

6 Referenser

1. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom - stöd för styrning och ledning [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen; 2020 [uppdaterad oktober 2020; citerad 2021-02-08] hämtad från: https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2020-9-6936.pdf

2. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392(10159):1789-858.

3. Ramsberg J, Wessling A. Genomgången av läkemedel mot depression [Internet]. Solna: TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; 2008 [uppdaterad december 2008; citerad 2021-02-08] hämtad från: https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac33e24/1510316368839/slutrapport-depression.pdf

4. American Psychiatric Association (APA), Torres F. Depression [Internet]. Washington: American Psychiatric Association (APA); 2020 [uppdaterad oktober 2020; citerad 2021-02-08] hämtad från: https://www.psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression

5. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). Behandling av depressionssjukdomar - en systematisk litteraturöversikt. Vol. 1 [Internet]. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2004 [citerad 2021-02-08] hämtad från: https://www.sbu.se/contentassets/00f42eab171e4ab699292a6bb6db920c/depression-vol-1.pdf

6. Kjærgaard M, Waterloo K, Wang CE, Almås B, Figenschau Y, Hutchinson MS, et al. 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. Br J Psychiatry. 2012;201(5):360-8

7. Socialstyrelsen. BDI (Becks Depression Inventory). [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen; 2018 [uppdaterad 2019-08-27; citerad 2021-02-08] hämtad från: https://www.socialstyrelsen.se/utveckla-verksamhet/evidensbaserad-praktik/metodguiden/bdi-becks-depression-inventory/

8. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). Behandling av depressionssjukdomar - en systematisk litteraturöversikt. Vol. 3 [Internet]. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2004 [citerad 2021-02-08] hämtad från: https://www.sbu.se/contentassets/00f42eab171e4ab699292a6bb6db920c/depression-vol-3.pdf

9. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). Diagnostik och uppföljning av förstämningssyndrom [Internet]. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2012 [citerad 2021-03-15] Hämtad från: https://www.sbu.se/contentassets/56adfbafa780477b9bc44d1abcdbb65e/Forstamningssyndrom_2012.pdf

10. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960;23(1):56-62.

11. Marsh WK, Penny JL, Rothschild AJ. Vitamin D supplementation in bipolar depression: A double blind placebo controlled trial. J Psychiatr Res. 2017;95:48-53

12. Socialstyrelsen. Vård vid depression och ångestsyndrom [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen; 2019 [citerad 2021-02-08] Hämtad från: https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2019-5-13.pdf

13. Hallgren M, Kraepelien M, Öjehagen A, Lindefors N, Zeebari Z, Kaldo V, et al. Physical exercise and internet-based cognitive-behavioural therapy in the treatment of depression: randomised controlled trial. Br J Psychiatry. 2015;207(3):227-34.

14. Abrahamsson L, Andersson A, Nilsson G. Näringslära för högskolan: från grundläggande till avancerad nutrition. 6 rev. uppl. Stockholm: Liber; 2013.

15. Göring H, Koshuchowa S. Vitamin D Deficiency in Europeans Today and in Viking Settlers of Greenland. Biochemistry (Mosc). 2016;81(12):1492-7.

16. Livsmedelsverket. Riksmaten-vuxna 2010-11: Livsmedel – och näringsintag bland vuxna i Sverige [Internet]. Uppsala: Livsmedelsverket (SLV); 2012. [citerad 13 februari 2021] Hämtad från: https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/matvanor---undersokningar/riksmaten-2010-11---vuxna

17. Livsmedelsverket. Effekter av och risker med D-vitamintillskott: vetenskapligt underlag inför råd om D-vitamintillskott [Internet]. Uppsala: Livsmedelsverket (SLV); 2016. rapportserie; 24. [citerad 13 mars 2021]. Hämtad från: https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/publikationsdatabas/rapporter/2016/effekter-av-och-risker-med-d-vitamintillskott.pdf

18. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. Eur J Clin Nutr. 2020;74(11):1498-513.

19. Nordic Nutrition Recommendations 2012. Nord 2014:002 uppl: Nordic Council of Ministers; 2014.

20. European Food Safety Authority. Efsa Journal: Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D [Internet]. Parma: European Foos Safety Authority; 2012. [citerad 2021 Mars 16]. Hämtad från: https://efsa.onlonelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2012.2813

21. Irandoust M, Nayeri H, Irandoust H. Average levels of vitamin D in different continents. J parathyr dis. 2020; 8(1).

22. 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(1):21-30.

23. Kalueff AV, Tuohimaa P. Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2007;10(1):12-9.

24. van Etten E, Stoffels K, Gysemans C, Mathieu C, Overbergh L. Regulation of vitamin D homeostasis: implications for the immune system. Nutr Rev. 2008;66(10 Suppl 2):S125-34.

25. Song C, Wang H. Cytokines mediated inflammation and decreased neurogenesis in animal models of depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011;35(3):760-8.

26. Vellekkatt F, Menon V. Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Postgrad Med. 2019;65(2):74-80.

27. Karolinska Institutet. Svensk MeSH. Stockholm: Karolinska Institutet Universitetsbiblioteket; [citerad 2020-01-20]. Hämtad från: https://mesh.kib.ki.se/

28. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Vår Metod [Internet] Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering; 2017 [citerad 2020-02-01]. Hämtad från: https://www.sbu.se/sv/metod/

29. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [Internet] USA: U.S. National Library of Medicine [citerad 2020-02-01] Hämtad från: https://www.clinicaltrials.gov/

30. Hansen JP, Pareek M, Hvolby A, Schmedes A, Toft T, Dahl E, et al. Vitamin D3 supplementation and treatment outcomes in patients with depression (D3-vit-dep). BMC Res Notes. 2019;12(1):203.

31. Sepehrmanesh Z, Kolahdooz F, Abedi F, Mazro ii N, Assarian A, Asemi Z, 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.

32. All European Academies. The European Code of Conduct Research Intregrity: revised edition [Internet]. Berlin: All European Academies (ALLEA); 2017. [citerad 6 mars 2021]. Hämtad från: https://www.vr.se/download/18.7f26360d16642e3af99e94/1540219023679/%20SW_ALLEA_Den_europeiska_kodexen_f%C3%B6r_forskningens_integritet_digital_FINAL.pdf

33. Lag om etikprövning av forskning som avser människor (SFS 2003:460) [Internet]. Stockholm: Utbildningsdepartementet [citerad 6 mars 2021]. Hämtad från: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/lag-2003460-om-etikprovning-av-forskning-som_sfs-2003-460

34. National Institute of Mental Health. Seasonal Affective Disorder [Internet]. Bethesda: National Institute of Mental Health (NIMH); 2020. [citerad 13 mars 2021]. Hämtad från: https://www.nimh.nih.gov/health/publications/seasonal-affective-disorder/index.shtml

35. Regeringskansliet. FN:s konventioner om Mänskliga rättigheter [Internet]. Stockholm: Regeringskansliet; 2011 [citerad 2020-03-09]. Hämtad från: https://www.regeringen.se/contentassets/d6d5653029e14e338a4b86f5f4b34c6b/fns-konventioner-om-manskliga-rattigheter

36. Livsmedelsverket. Sök näringsinnehåll [internet]. Uppsala: Livsmedelsverket; 2020 [uppdaterad 2020-01-16; citerad 2021-04-04]. Hämtad från: http://www.slv.se/Sök näringsinnehåll - Livsmedelsverket (slv.se)

37. SP Sveriges Tekniska Forskningsinstitut. Lätt att välja rätt - Klimatdata för medvetna val av livsmedelsråvaror i storkök. Borås: SP Sveriges Tekniska Forskningsinstitut; 2015. 47: 4S00275