

D för depression

**Har D- vitamintillskott lindrande effekt på
depressiva symptom?**

En systematisk översiktsartikel

Emelie Nacksten och Lua Ferreira Rangel

Sahlgrenska akademien

Examensarbete 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Fredrik Bertz
Examinator: Ingrid Larsson
2013-05-22



Sammanfattning

| | |
|----------------|--|
| Titel: | D för depression: Har D-vitamintillskott lindrande effekt på depressiva symptom? – En systematisk översiktsartikel |
| Författare: | Emelie Nacksten och Lua Ferreira Rangel |
| Handledare: | Fredrik Bertz |
| Examinator: | Ingrid Larsson |
| Linje: | Dietistprogrammet 180/240 hp |
| Typ av arbete: | Examensarbete, 15 hp |
| Datum: | 2013-05-22 |

Bakgrund

Depression är en av de största folksjukdomarna i världen och rankas enligt WHO som den främsta orsaken till invaliditet. Flera studier tyder på att det finns ett samband mellan låga s-25(OH)D nivåer och förekomsten av depression. Nuvarande forskning har hittat enzymer som krävs för syntes av den aktiva formen av D-vitamin samt dess receptorer (VDR) i hjärnan. Vitaminets potentiella roll som en neuroaktiv steroid har resulterat i ett ökat intresse av att undersöka D-vitaminets roll vid behandling av depression.

Syfte

Att granska det vetenskapliga underlaget för att undersöka om behandling med tillskott av D-vitamin lindrar depressiva symptom hos vuxna.

Sökväg

Litteratursökningen genomfördes i databaserna Scopus, Pubmed, Cochrane och PsychInfo. De använda sökorden var "vitamin D", "depression", "D-vitamin supplementation" samt "depressive disorder" i varierande kombinationer.

Urvalskriterier

RCT studier med placebokontroll, på svenska/engelska som bedömer depressiva symptom med BDI-II hos vuxna (≥ 18 år). Studier som undersökte andra psykiska sjukdomar, studier som har annan studiedesign och studier som använder sig av multivitamin som intervention exkluderades.

Datainsamling och analys

Tre RCT studier inkluderades för granskning och bedömning av studiekvalitet och relevans med hjälp av SBU:s "Granskningsmall för randomiserade studier". Evidensgradering på det sammanlagda underlaget genomfördes enligt "Sammanfattande evidensformulär" baserad på GRADE.

Resultat

En studie visade på en blygsamt lindrande effekt av D-vitamintillskott tillsammans med kalcium på depressiva symptom. De andra två studierna hittade ingen signifikant minskning i BDI-II score mellan placebogruppen och interventionsgruppen.

Slutsats

Efter bedömning av befintlig vetenskaplig litteratur anser författarna av översiktsartikeln att det saknas underlag för att rekommendera D-vitamintillskott för att lindra depressiva symptom hos vuxna. För lindring av depressiva symptom mätt med BDI-II score vid ingen till minimal depression saknas påvisad tydlig effekt av D-vitamintillskott. Evidensstyrkan för detta är låg. För allvarigare grader av depression fanns det inte något vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av D-vitamintillskott vid litteratursökningen. Det behövs mer forskning inom ämnet som kan bekräfta eller förkasta D-vitaminets roll vid depressiva tillstånd.

Abstract

Title: D for depression: Does vitamin D supplementation have a palliative effect on depressive symptoms? – A systematic review

Author: Emelie Nacksten and Lua Ferreira Rangel

Supervisor: Fredrik Bertz
Examiner: Ingrid Larsson
Programme: Dietician study programme, 180/240 ECTS
Type of paper: Examination paper, 15 hp
Date: May 22th, 2013

Background

Depression is one of the major diseases in the world and is ranked by the WHO as the leading cause of disability. Several studies suggest that there is a correlation between low s-25(OH)D levels and the occurrence of depression. Current research has found enzymes required for synthesis of the active form of vitamin D and its receptors (VDR) in the brain. The potential role of the vitamin as a neuroactive steroid has resulted in an increased interest in investigating the role of vitamin D in the treatment of depression.

Objective

Study the scientific evidence to determine if vitamin D supplementation can relieve depressive symptoms in adults.

Search strategy

The literature search was conducted in the databases Scopus, Pubmed, Cochrane and PsychInfo. The keywords used were "vitamin D", "depression", "vitamin D supplementation" and "depressive disorder" in various combinations.

Selection criteria

RCT studies, with a placebo control group, in Swedish/English that assesses depressive symptoms with BDI-II in adults (≥ 18 years). Studies that examined other mental disorders, had different study designs, or studies that used multivitamin as an intervention were excluded.

Data collection and analysis

Three RCT studies were included for review and assessment of study quality and relevance using SBU's "Granskningsmall för randomiserade studier". Furthermore grading of evidence was conducted according to GRADE's "Sammanfattande evidensformulär".

Main results

One study showed a modest palliative effect of vitamin D supplementation on depressive symptoms. The other two studies found no significant difference between the placebo group and the intervention group.

Conclusions

After evaluating the existing scientific literature, we believe that there is little evidence to recommend vitamin D supplements for alleviating depressive symptoms in adults. For relief of depressive symptoms measured by the BDI-II score, in cases of minimum depression or none at all, there is no clear effect of vitamin D supplementation. The strength of evidence is low, however. For more severe degrees of depression, we found no scientific studies to assess the effect of vitamin D supplements in the literature search. More research is needed on the subject that can confirm or reject vitamin D's role in depressive disorders.

Termlista

| | |
|----------------------------|---|
| Affektiv | känslomässig, känsloladdad |
| Anhedoni | likgiltighet eller lustlöshet |
| Cortex | hjärnbarken, det vill säga ett anatomiskt avgränsat område i hjärnan |
| HPA-axeln | en beteckning på det system av hormoner som utgör kroppens svar på stress. Hypothalamus (H), hypofysen (P för pituitary gland) och binjure (barken) (A för adrenal gland) |
| International units | måttenhet (1000IU = 25µg) |
| Kylomikroner | partiklar av proteiner och lipider som i blod och lymfa transporterar lipider |
| Livstidsprevalens | andelen ur en population som någon gång under sin livstid drabbas av en viss sjukdom |
| Monoaminer | grupp av ämnen som innehåller en aminogrupp ($-NH_2$) |
| Neurotransmittorer | signalsubstanser i nervsystemet. |
| Prevalens | andel av befolkningen som under en viss tid har en viss sjukdom |
| Skensamband | Samband som finns mellan två variabler som är skenbart (den ena förorsakar inte eller beror på förändringar i den andra) |

Förkortningar

| | |
|---------------|--|
| 5-HT | Serotonin |
| BDI-II | The Beck Depression Inventory |
| BDNF | Brain derived neurotrophic factor |
| BMI | Body Mass Index (vikt kg/längd m^2) |
| CNS | Centrala nervsystemet |
| DA | Dopamin |
| DPB | Vitamin D binding protein |
| DSM-IV | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, upplaga 4 |
| GH | Growth hormone; tillväxthormon |
| GRADE | Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation |
| ICD-10 | International Classification of Diseases, upplaga 10 |
| ITT | Intention-to-treat |
| IU | International units |
| MeSH | National Library of Medicine i USA |
| NA | Noradrenalin |
| NT-3 | Neurotrophin-3 |
| PTH | parathyroid hormone; paratyroideahormon |
| RCT | Randomiserad kontrollerad studie |
| RDI | Rekommenderat dagligt intag |
| SBU | Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering |
| UL | Upper Level Intake |
| VDR | vitamin D receptor |

Innehållsförteckning

| | |
|--|-----------|
| 1. Introduktion | 6 |
| 1.1 Depression | 6 |
| Epidemiologi..... | 6 |
| Diagnos och klassificering..... | 6 |
| Etiologi och Patofysiologi | 6 |
| Behandling..... | 7 |
| D-vitamin..... | 7 |
| Sambandet mellan D-vitamin och depression | 8 |
| 1.2 Problemformulering..... | 8 |
| 1.3 Syfte..... | 8 |
| 1.4 Frågeställning..... | 8 |
| 2. Metod | 9 |
| 2.1 Inklusions- och exklusionskriterier | 9 |
| 2.2 Datainsamlingsmetod..... | 9 |
| 2.3 Databearbetning..... | 9 |
| 2.4 Granskning av relevans och kvalitet | 9 |
| 3. Resultat | 11 |
| 3.1 Beskrivning av studierna..... | 11 |
| <i>Jorde R et al., 2012</i> | 11 |
| <i>Kjærgaard M et al., 2012</i> | 11 |
| <i>Dean A J et al., 2011</i> | 12 |
| 3.2 Evidensgradering | 14 |
| 4. Diskussion | 15 |
| 4.1 Population..... | 15 |
| 4.2 Metod..... | 15 |
| 4.3 Resultat | 16 |
| 4.4 Översiktsartikelns begränsningar..... | 16 |
| 4.5 Framtida forskning | 17 |
| 5. Slutsats | 17 |
| 6. Referenser | 18 |
| Bilaga 1 – BDI-II frågeformulär | |
| Bilaga 2 – Figur 1 <i>Syntes och metabolism av D-vitamin och dess reglering av kalcium-, fosfat- och benmetabolismen</i> | |
| Bilaga 3 – SBU:s Granskningsmall för randomiserade studier | |
| Bilaga 4 – GRADE:s Sammanfattande Evidensformulär | |

1. Introduktion

1.1 Depression

Depression är en vanligt förekommande psykiatrisk sjukdom som drabbar personer i alla åldrar, fler kvinnor än män. Vanliga symptom är nedstämdhet, ledsamhet, förlust av motivation och intresse, anhedoni, skuld känslor, dålig självkänsla, nedsatt aptit och koncentrationsförmåga samt trötthet. Symptomen kan vara kroniska eller uppträda periodvist och leder till funktionsnedsättning. I värsta fall kan tillståndet få ett dödligt utfall eftersom depression är kopplat till en ökad risk för att begå självmord(1). Eftersom sjukdomen är av heterogen karaktär och samvarierar ofta med andra sjukdomar, är behandlingen komplex och involverar hela vårdkedjan (2). Vidare medför sjukdomen en stor samhällskostnad. Sobocki P et al.(3) fann att den årliga kostnaden för direkta och indirekta vårdkostnader hamnade på 33 miljarder kronor år 2005.

Epidemiologi

Ungefär 350 miljoner människor uppskattas vara drabbade i världen. Enligt The World Mental Health Study (1) rapporteras en av 20 individer ha haft en period av depression år 2011. Livstidsprevalensen för behandlingskrävande depression bland kvinnor i Sverige (2) beräknas till minst 25 procent och bland män 15 procent. Enligt läkemedelsboken är prevalensen av depression i Sverige sex procent (4).

Diagnos och klassificering

Depression tillhör gruppen affektiva syndrom och delas in i unipolär depressiv sjukdom och bipolär manisk-depressiv sjukdom. Lämplig diagnos ställs i enlighet med de diagnostiska kriterierna DSM-IV eller ICD-10. Självskattningsskalor av depressiva symptom används för att bedöma grad av depression och dessutom utreds differentialdiagnoser (4).

Den vanligast förekommande mätmetoden i de inkluderade studierna är BDI-II. The Beck Depression Inventory (bilaga 1) är ett frågeformulär som deltagaren fyller i själv. Det består av 21 flervalfrågor och deltagaren väljer det påstående som passar bäst relaterat till deras upplevda tillstånd under de två senaste veckorna. Svaren är rangordnade från noll till tre. Tre betyder mest deprimerade och noll minst deprimerade. Alla värden läggs samman för att få en slutlig siffra mellan noll och 63. Ju högre siffror desto mer deprimerade är deltagarna (5, 6). Resultatet tolkas enligt följande referensvärden: ingen eller minimal depression <10; mild till måttlig depression 10-18; måttlig till svår depression 19-29 och svår depression 30-63 (7).

Etiologi och Patofysiologi

Etiologin är till viss del okänd men tros bero på flera samverkande faktorer. Genetiska- och psykosociala predispositioner, miljöfaktorer och förekomsten av comorbiditeter tros vara en del av förklaringen. Detta resulterar i biokemiska- och endokrina störningar i hjärnans centrala nervsystem (CNS) (8, 9). Det finns flera olika teorier som beskriver sjukdomsutvecklingen vid depression. En av dem är Monoaminbristhypotesen. Den förutsätter att det råder brist på serotonin-, noradrenalin- och/eller dopamininducerad synaptisk transmission i områden i CNS som påverkar vårt humör (9). Hjärnans nervceller kommunicerar med varandra genom synaptisk transmission som sker i flera steg: syntes av neurotransmittorer och förvaringen av dessa i presynapsens vesiklar, reglering och frisättning av neurotransmittorer i synapsgapet mellan det pre-och postsynaptiska neuronet, återupptag av transmittorsubstanserna i vesiklarna samt den slutliga effekten. Störningar i något led påverkar det cellulära svaret från det postsynaptiska neuronet.

Brist på neurotransmittorerne noradrenalin (NA), Serotonin (5-HT) och-/eller dopamin (DA), dess prekursorer eller enzymer som syntetiserar monoaminerna kan vara en förklaring till störningar i signalöverföringen. Andra förklaringar innefattar minskad tillgång av transportproteiner som reglerar återupptaget av monoaminerna i presynapsen eller ändringar i receptorernas funktion (10). Sambandet mellan neurotransmittorer, nervbanor i hjärnan och specifika symptom vid depression håller på att utforskas (11). Med hjälp av neuroradiologiska metoder har avvikelser från hjärnans normala funktion och anatomi registrerats i områden som styr vårt känsloliv. Hjärnbarken, amygdala, substantia nigra och thalamus är exempel på sådana områden (12).

Långvarig och kronisk stress i samband med depression är kopplad till störningar i HPA-axeln och hormonella obalanser i CNS. Exempel på obalanser är ökade nivåer av stresshormonet kortisol samt förändrade nivåer av neurotrofa faktorer såsom tillväxthormon (GH), BDNF och NT-3. Förändringarna bidrar i förlängningen till anatomiska och funktionella störningar i hjärnans serotonerga, noradrenerga och dopaminerga system. Vidare kan patofysiologin förklaras av inflammatoriska processer i kroppen. En ökad förekomst av cytokiner tros orsaka störningar i regleringen av funktioner i hjärnan, kopplade till sömn och aptit (10).

Behandling

Psykologisk behandling i form av framförallt kognitiv beteendeterapi (KBT) eller psykoterapi i kombination med läkemedelsbehandling rekommenderas enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård av depression och ångestsyndrom (2). Det finns många olika sorters antidepressiva preparat, exempelvis Tricykliska antidepressiva medel (TAD), Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), Specifika serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), Noradrenalin- och dopaminåterupptagshämmare samt Monoaminoxidashämmare (MAOI) för att nämna några. Vilket läkemedel som är lämpligast bestäms efter symptombilden (4). Målet med behandlingen är enligt Socialstyrelsen tillfrisknande, vilket definieras som symptomfrihet och återgång till normal funktion (2).

D-vitamin

D-vitamin är ett fettlösligt vitamin och finns i två former. Vitamin D3 och vitamin D2. Moderna definitioner kategoriserar vitaminet som ett prohormon på grund av dess steroidliknande kemiska struktur. Dess kända funktion i människokroppen är att reglera kalcium- och fosfatbalansen i blodet och spelar en stor roll för benhälsan. Vidare har D-vitamin även extraskeletala funktioner i kroppen (13,14).

Människan får i sig D-vitamin via UVB-strålning genom syntes i huden och från kosten/tillskott. I huden syntetiseras 7-dehydroxykolesterol och går ut i blodbanan. Därifrån transporteras provitaminet genom DBP till levern, där det konverteras till 25-hydroxyvitamin D av enzymet CYP2R1, och skickas vidare till njurarna. Där konverteras det igen av ett annat enzym CYP27B1 till den aktiva formen av D-vitamin $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (13, 14). Genom kosten/tillskott absorberas D-vitamin i olika delar av tarmen, framförallt i ileum (15) och transporteras via kylomikroner till levern (figur 1, bilaga 2).

D-vitaminstatus bestäms genom att mäta metaboliten $25(\text{OH})\text{D}$ i serum (16). Referensvärden för D-vitaminstatus ges i tabell 1 (14). Det rekommenderade dagliga intaget för D-vitamin skiljer sig mellan olika länder. Framförallt beror det på vilka breddgrader landet ligger på i förhållande till

ekvatorn, vilket avgör hur mycket solljus ett land exponeras för. Studierna som analyseras kommer från Australien och Norge. Av denna anledning redovisas respektive lands D-vitaminrekommendationer i tabell 2 (17, 18).

Tabell 1 Referensvärden för D-vitaminstatus i serum

| Serum nivå | D-vitaminstatus |
|---------------|-------------------------|
| <50 nmol/l | Brist |
| 52-72 nmol/l | Relativ brist |
| 50-250 nmol/l | Normalt |
| 75-150 nmol | Rekommenderat intervall |
| >374 nmol/l | Toxisk nivå |

Tabell 2 Rekommenderat dagligt intag (RDI) av D-vitamin i Australien och Norden

| Land eller område | Rekommendation för barn $\mu\text{g}/\text{dag}$ | Rekommendation för vuxna $\mu\text{g}/\text{dag}$ | Rekommendation för äldre $\mu\text{g}/\text{dag}$ | Upper Level för barn $\mu\text{g}/\text{dag}$ | Upper Level för vuxna $\mu\text{g}/\text{dag}$ |
|-------------------|--|---|---|---|--|
| Australien | 5 μg | 5 μg | 51-70år: 10 μg >70 år: 15 μg | 25 μg | 80 μg från 0 till 1 år |
| Norden | 0-2 år: 10 μg 2-17 år: 7,5 μg | Upp till 60 år: 7,5 μg | >60 år: 10 μg | 25 μg | 50 μg |

Sambandet mellan D-vitamin och depression

Flera studier och en systematisk översiktsartikel har visat på sambandet mellan låga s-25(OH)D nivåer och förekomsten av depression (19-21). Huruvida det är ett kausalt samband eller inte diskuteras(16).

I och med kategoriseringen av D-vitamin som ett prohormon har även vitaminets roll som en neuroaktiv steroid utforskats. Kartläggningen av D-vitaminets roll i hjärnan är inte fullständig. Nuvarande forskning har hittat enzymer som krävs för syntes av den aktiva formen av D-vitamin samt dess receptorer (VDR) i hjärnan. VDR har lokaliserats i substantia nigra som är kopplad till dopaminerga nervbanor, vilket indikerar att D-vitaminet har en effekt i hjärnan. Vidare föreslås D-vitamin ha neuroprotektiva funktioner i hjärnan på grund av sin förmåga att reglera vissa neurotrofa faktorer samt påverka inflammation (22).

1.2 Problemformulering

Depression är en av de största folksjukdomarna i världen och rankas enligt WHO som den främsta orsaken till invaliditet (1). Vidare innebär sjukdomen en stor samhällskostnad (3) och det är därför av värde att behandla tillståndet. Antidepressiva läkemedel som används för att lindra depressiva symptom har varierande effekt och kan ge biverkningar (9). Att kunna behandla depression med D-vitamintillskott skulle vara både kostnadseffektivt och innebära minskad risk för biverkningar.

1.3 Syfte

Syftet med den här systematiska översiktsartikeln är att granska det vetenskapliga underlaget för att undersöka om tillskott av D-vitamin lindrar depressiva symptom hos vuxna.

1.4 Frågeställning

Kan tillskott av D-vitamin lindra depressiva symptom hos vuxna?

2. Metod

Litteratursökningen i denna systematiska översiktsartikel avgränsades till RCT, eftersom denna studiedesign ger bäst svar på interventionen, det vill säga effekten av D-vitamin. Vidare inkluderades studier som innehöll en placebokontrollerad grupp för att tydligare visa effekten av D-vitaminbehandlingen. I tabell 3 redovisas övriga inklusions- och exklusionskriterier.

2.1 Inklusions- och exklusionskriterier

Tabell 3 Inklusions- och exklusionskriterier

| Inklusionskriterier | Exklusionskriterier |
|--|---|
| Depressiva symptom bedömda med BDI-II | Andra psykiska sjukdomar exempelvis schizofreni, demens och psykos. |
| Randomiserade kontrollerade studier (RCT) med placebo kontroll grupp | Kohortstudier, fall-kontroll studier, meta-analyser, tvärsnittsstudier, översikts- och systematiska översiktsartiklar |
| Intervention med D-vitamintillskott | Studier som använder sig av multivitamin |
| Populationsålder ≥ 18 år | Barn ≤ 17 år |
| Engelska, svenska | Bortfall över 30% |
| Tid för publikation ≤ 20 år | Studietid < 6 veckor |
| Humanstudier | |

2.2 Datainsamlingsmetod

Litteratursökningen genomfördes i databaserna Scopus, Pubmed, Cochrane och PsychInfo mellan den 29:e och 31:a januari, 2013. Sökorden, avgränsningarna och resultaten av sökningen redovisas i tabell 4. Under läsningen av en artikel hittades en RCT studie i referenslistan som inkluderades i efterhand. De Mesh (23) termer som sökordet 'D-vitamin' innefattar är kolekalciferol, vitamin D3, ergokalciferol, hydroxy-kolekalciferol, calcifediol, dihydroxycholecalciferoler, calcitriol, 24,25-dihydroxyvitamin D3, ergocalciferoler, dihydrotakisterol och 25-hydroxyvitamin D2. För sökordet 'depression' innefattas termerna nedstämdhet, depression och depressions symptom. Till sist, innefattar sökordet 'depressive disorder' följande termer: depressiv sjukdom, egentlig depression, melankoli och unipolär depression.

2.3 Databearbetning

Artiklar där titeln inte var relevant för arbetet uteslöts. De inkluderade artiklarnas sammanfattningar lästes och utvärderades. Efter närmare granskning av artiklarna uteslöts totalt tio artiklar på grund av att de inte uppfyllde inklusionskriterierna. Tre studier uteslöts då studiedesignen inte var RCT. Tre studier togs inte med eftersom de inte hade en placebokontrollerad grupp. Två studier exkluderades eftersom de inte undersökte effekten av D-vitamintillskott på depressiva symptom. En artikel uteslöts eftersom studielängden var för kort och en artikel eftersom den inte använde sig av BDI-II som mätmetod.

2.4 Granskning av relevans och kvalitet

Tre studier inkluderades för granskning och bedömning av studiekvalitet och relevans med hjälp av SBU's "Granskningsmall för randomiserade studier" (bilaga 2). Granskningsmallen bedömer studiernas risk för bias, publikationsbias samt brister i överförbarhet. En sammanlagd bedömning av studiernas kvalitet ger omdömena låg, medelhög eller hög (24). Evidensgradering på det sammanlagda underlaget genomfördes enligt GRADE (bilaga 3) och redovisas i resultatdelen. De studier som denna systematiska översiktsartikel grundar sig på är Dean AJ et al. (25), Kjærgaard M et al. (6) och Jorde R et al. (26).

Tabell 4 Beskrivning av litteratursökning

| Sökning | Databas | Datum | Sökord, fri sökning | Avgränsningar | Antal träffar | Antal utvalda artiklar* |
|---------|------------|-------|--|------------------------|---------------|-------------------------|
| 1 | PubMed | 29/1 | D-vitamin supplementation AND depression | Humans, RCT, 19+years | 13 | 7 |
| 2 | Scopus | 31/01 | D-vitamin supplementation AND depression | RCT | 52 | 9(6) |
| 3 | Cochrane | 31/01 | D-vitamin supplementation AND depression | | 1 | 0 |
| 4 | Psych.Info | 31/01 | D-vitamin supplementation AND depression | | 6 | 2(2) |
| 5 | PubMed | 30/1 | Vitamin D AND depressive disorder | Humans, RCT, 19+years | 8 | 5(3) |
| 6 | Scopus | 31/01 | Vitamin D AND depressive disorder | RCT | 68 | 3(3) |
| 7 | Cochrane | 31/01 | Vitamin D AND depressive disorder | | 4 | 0 |
| 8. | Psych.Info | 31/01 | Vitamin D AND depressive disorder | RCT, 18+ years, Humans | 2 | 2(2) |
| Totalt: | | | | | | 12 |

* Dubletter redovisas inom parentes

3. Resultat

3.1 Beskrivning av studierna

Nedan beskrivs studiernas resultat och upplägg. För information om bedömning av studiernas kvalitet samt kompletterande information om studiernas resultat se tabell 5.

Jorde R et al., 2012. "Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial"

Studien gjordes i Norge och hade som avsikt att göra en tvärsnittsstudie för att undersöka relationen mellan låg D-vitaminstatus och depressiva symptom hos överviktiga/feta samt att bedöma effekten av D-vitamintillskott på de depressiva symptomen. Deltagarna (n=441) i studien blev indelade i tre grupper. Den första gruppen fick en kapsel med 20 000 IU (500µg) D-vitamin plus en placebokapsel. Den andra gruppen erhöll två kapslar motsvarande 40 000 IU (1000µg) D-vitamin och den tredje gruppen fick två identiska placebokapslar. Alla deltagare tog sina kapslar en gång i veckan under ett år. Deltagarna var mellan 21 och 70 årsåldern, 159 av dem var män och 282 kvinnor. Deras BMI varierade mellan 28-47 kg/m². Mätmetoden som användes för att bedöma depressiva symptom var BDI-II. Vid baseline hade interventionsgrupperna och placebogruppen ingen eller minimal depression enligt skalan. Bortfallet beräknades till 25 procent, vilket motsvarar 107 deltagare. I tvärsnittsstudien visade det sig att deltagare med serum D-vitaminnivåer <40nmol/l hade ett högre score på BDI-II skalan. De var således mer deprimerade jämfört med dem som hade serumnivåer ≥40nmol/l ($p<0.05$). Hos båda grupperna som fick D-vitamintillskott påvisades en signifikant förbättring på BDI-II score efter ett år. Den förbättringen upptäcktes inte i placebogruppen. Studieförfattarna drar slutsatsen att det finns en relation mellan serum D-vitaminnivåer (25(OH)D) och förekomsten av depressiva symptom. Vidare fann artikelförfattarna att tillskott av höga doser av D-vitamin tillsammans med kalcium verkar förbättra dessa symptom, vilket skulle kunna indikera ett orsakssamband (26).

Kjærgaard M 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 randomised clinical trial"

Syftet med studien var att jämföra depressiva symptom hos studiedeltagarna med låga och höga serumvärden av 25-hydroxyvitamin D samt att undersöka om tillskott av D-vitamin hade en lindrande effekt på symptomen hos populationen med låga serumvärden. Studiedeltagarna (n=357) inkluderades i en typ av fallkontrollstudie (eng. nested case-referent study) som jämför deltagare med låga respektive höga s-25(OH)D värden. Stickprovet identifierad med låga s-25(OH)D värden (n=243) randomiserades till interventionsstudien. Deltagarna i interventionen blockrandomiserades och ett stratifierat urval delade in deltagarna i antingen interventions- eller placebogruppen. Interventionsgruppen erhöll två D-vitaminkapslar á 20 000 IU (500µg) per vecka i sex månader. Placebogruppen fick ta två identiska kapslar utan den aktiva substansen vitamin D. Bortfallet av studiedeltagare beräknades till 5,4 procent och resultaten redovisades på de 230 studiedeltagarna som fullföljde studien. BDI-II score vid baseline var hos Vitamin D gruppen (n=120) låga, vilket motsvarar ingen eller minimal depression. BDI-II score skiljde sig inte från placebogruppen (n=110). Resultaten från interventionsstudien visade ingen signifikant lindrande effekt av tillskott med en hög dos av D-vitamin på depressiva symptom ($p=0,929$). I fallkontrollstudien visade sig studiedeltagare med låga nivåer av s-25(OH)D vara mer deprimerade än de med höga nivåer (6).

Dean A J et al, 2011. "Effects of vitamin D supplementation on cognitive and emotional functioning in young adults – a randomized controlled trial"

Artikelförfattarna hade som syfte att bland annat ta reda på om tillskott av D-vitamin förbättrade BDI-II score (det vill säga gav lägre score) jämfört med placebokontrollen. Studiedeltagarna (n=128) blockrandomiserades till att erhålla antingen D-vitaminkapslar (5 000IU/125µg) eller identiska placebokapslar. Vitamin D gruppen (n=63) och kontrollgruppen (n=65) instruerades att ta en kapsel per dag i sex veckor. Effekten av behandlingarna på depressiva symptom bedömdes med BDI-II. Vid studiens början hade interventionsgruppen ett BDI-II score som motsvarar förekomsten av ingen eller minimal depression och detsamma gällde för kontrollgruppen. Uppföljning skedde efter sex veckor och resultatet visade inga signifikanta skillnader mellan interventions-och placebogruppen ($p=0,51$). Styrkan (eng. statistical power) hos det statistiska testet, för att kunna upptäcka små till medelstora effekter av interventionen, beräknades till 80 procent med en tvåsidig signifikansnivå på fem procent. Studiepopulationen bedömdes utifrån poweranalysen som tillräckligt stor. Sammanfattningsvis förbättrade inte tillskott av D-vitamin välbefinnandet hos studiedeltagarna jämfört med kontrollgruppen (25).

Tabell 5 Beskrivning av studiernas resultat och studiekvalitet

| Författare, År och land | Studiedesign, Uppföljningstid och Mätmetod av följsamhet | Studiepopulation och Bortfall (n/%) | Intervention Exponering | BDI-II score Baseline | BDI-II score Slutet av studien | Biverkningar och följsamhet | Begränsningar i studien | Kvalitet |
|---------------------------------|---|--|---|---|---|---|--|----------|
| Jorde et al., 2008, Norge* | RCT, dubbelblindade, placebokontroll. U = 1 år Räknade tabletter som returnerades | Överviktiga (BMI:28-47 kg/m ²) 21-70 år N= 441(334) B= 107(25%) | I ¹ = 1000µg D-vitamin/vecka I ² = 500µg D-vitamin/vecka K= identiska placebokapslar /vecka | I ¹ =4,5 I ² =5,0 K=4,0 | I ¹ =3,0 (<i>p</i> <0,01) I ² =4,0 (<i>p</i> <0,01) K=3,8 | Bi= Viss förhöjning i s-kalcium och mag- och tarmbesvär C= 95% | Enbart överviktiga deltagare Endast BDI-II som mätmetod Möjlig konfundning faktor med kalcium Studiedeltagare med inga eller milda depressiva symptom Stort bortfall | Medelhög |
| Kjærgaard et al., 2012, Norge* | RCT, dubbelblindade, placebokontroll U= 6 månader Telefonkontakt | Vuxna 30-75 år s-D-vitamin <55nmol/l N= 243 (230) B= 13 (5,4%) | I=1000µg D-vitamin/vecka K= identiska placebokapslar /vecka | I= 4,0 K=4,0 | I= 3,0 (<i>p</i> =0,929) n.s K=2,0 | Bi= 1 person fick förhöjd s-kalciumnivå C= 94% | Kort tid Studiedeltagare med inga eller milda depressiva symptom Risk för bedömningsbias | Hög |
| Dean et al., 2011, Australien** | RCT, dubbelblindade, placebokontroll U= 6 veckor E-post eller sms påminnelser en gång/vecka | Vuxna, friska Över 18 år, medelåldern 21 år N=128 (127) B= 1 (0,8%) | I= 125µg/dag K= identiska placebokapslar /dag | I= 7,24 (KI: 5,58-8,90) K=5,72 (KI: 4,09-7,36) | I=6,40 (KI=4,73-8,07) (<i>p</i> =0,51) n.s K= 5,38 (KI= 3,74-7,02) | Bi= mättes med ”Treatment Emergent Symptom Scale” C=saknas | Studiedeltagare med inga eller milda depressiva symptom Få deltagare med lågt s-D-vitamin vid baseline | Hög |

*=BDI-II score presenteras som medianvärdet, **=BDI-II score presenteras som medelvärdet, RCT=Radomiserad kontrollerad studie, U=Uppföljningstid, N=Deltagare () inkluderade i analysen, B=bortfall, s- =serum, I=Interventionsgrupp, I¹=indelning i interventionsgruppen, K=Kontrollgrupp, BDI-II = The Beck Depression Inventory, n.s=non-significant, Bi=biverkningar, C=följsamhet, KI=konfidens intervall, *p*=signifikans nivå

3.2 Evidensgradering

Evidensgraderingen genomfördes med hjälp av ”Sammanfattande evidensformulär”, baserat på GRADE systemet (bilaga 3), som erhållits från Sahlgrenska akademien på Göteborgs Universitet. Evidensstyrkorna bygger på en fyrgradig skala från (+) mycket låg, vilket betyder att effektmåttet saknar vetenskapligt underlag, till (++++) hög.

I tabell 6 redovisas bedömningen och resultatet av evidensgraderingen. Det finns låg (++) evidens för att tillskott av D-vitamin kan lindra depressiva symptom hos vuxna med ingen eller minimal depression. Nedgraderingen till låg evidensstyrka baserades på stora bortfall, heterogena resultat och grupper samt ej kliniskt deprimerade deltagare.

Tabell 6 Sammanfattning av effektmåttets evidensstyrka

| | Effektmått : Depressiva symptom (BDI-II) |
|--------------------------------------|--|
| Antal studier | 3 |
| Studiedesign-intern validitet | ? |
| Överensstämmelse: | -1 |
| Studiepopulation – Extern validitet: | ? |
| Oprecisa data: | ? |
| Osäkert underlag: | 0 |
| Evidensstyrka: | ++ |

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

4. Diskussion

Denna systematiska översiktsartikel har som avsikt att ta reda på om D-vitamin tillskott kan lindra depressiva symptom hos vuxna genom att kritiskt granska tillgängligt vetenskapligt underlag. Tre studier inkluderades, Jorde et al. (26), Dean et al. (25) och Kjærgaard et al. (6). Studiernas sammanlagda evidensstyrka bedöms som låg och det nuvarande vetenskapliga underlaget bedöms därför som otillräckligt för att svara på frågeställningen. Följaktligen saknas det underlag för att rekommendera D-vitamintillskott för att lindra depressiva symptom hos vuxna.

4.1 Population

Depression är en heterogen sjukdom med skiftande symptombild och således svårbedömd. Studiernas deltagare hade ingen eller minimal depression vid baseline. Önskvärt vore om deltagarna hade kliniskt diagnostiserade depressiva tillstånd för att bättre kunna påvisa en lindrande effekt eller ickeeffekt utav D-vitamin. I Dean et al. (25) samt Kjærgaard et al. (6) exkluderades personer innan studien började om de visade sig vara allvarligt deprimerade eller hade en historia av att vara deprimerade. Vidare är det komplicerat att göra en studie där populationen är djupt deprimerad. Dels för att personerna antagligen är medicinerade och det blir svårt att undersöka enbart D-vitamintillskottets effekt, dels för att det sannolikt är etiskt oförsvarbart att ta bort läkemedel från en sjuk person.

Populationen skiljer sig något i studierna. I Dean et al.(25) inkluderas bara unga vuxna (x=21 år). Medan i de andra var spridningen mellan 21-75 år. I Jorde et al. (26) inkluderades bara överviktiga individer med ett BMI mellan 28 och 47 kg/m². Eftersom det finns ett samband mellan låg D-vitaminstatus och fetma kan deras vikt ha påverkat resultatet.

Serum 25(OH)D nivåer skiljer sig mellan deltagarna i de tre studierna vid baseline. Kjærgaard et al.(6) inkluderar endast personer med låga värden (x=47 nmol/l) i interventionsstudien. Deltagarna i Dean et al. (25) har inte låga värden (x=76 nmol/l). I Jorde et al. (26) visar det sig att studiepopulationen också har låga värden (x=52 nmol/l). Studiernas olika serumvärden kan ha påverkat deras resultat, eftersom det finns ett samband mellan låga värden och förekomsten av depression.

Två studier (6,25) har låga bortfall medan Jorde et al. (26) har ett stort bortfall (25%). Studien inkluderades, trots det stora bortfallet, vilket sänker studiens kvalitet. Det stora bortfallet kan ha påverkat studiens resultat åt det ena eller det andra hållet. Däremot beskriver studieförfattarna (26) att det är vanligt med stora bortfall i studier med överviktiga och obesa populationer.

Följsamheten (eng. compliance) visade sig vara cirka 95% i två studier (6, 26), vilket förstärker studiernas resultat. I Dean et al. (25) beskrivs mätmetoden för följsamhet men uppgifter om deltagarnas följsamhet saknas.

4.2 Metod

Mätmetoderna för följsamhet i Jorde et al. (26) innebär att returnerade tabletter räknades. I Dean et al. (25) fick deltagarna påminnelser via e-post och sms om att ta sina kapslar. Till sist, i Kjærgaard et al. (6) kontaktades deltagarna via telefon. Inga av dessa metoder för mätning av följsamhet är validerade. Samtidigt är det väldigt svårt att mäta följsamhet för intag av vitaminer över lag. Alla studier mäter s-25(OH)D för att se om värdena skiljer sig mellan interventions- och placebo grupperna vid uppföljningen. Resultatet påvisar en höjning av s-25(OH)D nivåerna hos interventionsgruppen jämfört med kontrollen, vilket kan ses som ett komplementär mått av följsamheten.

BDI-II är en mätmetod av depressiva symptom som används i alla tre studier. Det är en validerad mätmetod för den generella populationen (5, 6) och anses därför som ett lämpligt val för de studerade individerna. Kjærgaard et al. (6) använder sig av fyra andra metoder för att mäta depressiva symptom. De metoderna togs inte med i denna översiktsartikels resultatdel eftersom ingen annan studie använder sig av dem. Det hade varit svårt att jämföra olika mätmetoder med varandra eftersom de är utformade på olika sätt. Dean et al. (25) mäter, förutom förekomsten av depression, andra effektmått exempelvis kognitiv funktion. BDI-II är det enda instrumentet som mäter depressiva symptom.

I den forskning som Dean et al. (25) gjort kan det diskuteras om interventionstiden är tillräckligt lång. Sex veckor kan vara en ganska kort tid med tanke på det depressiva tillståndets karaktär. Huruvida detta påverkar resultatet är oklart. Exempelvis har Kjærrgaard et al. (6) och Dean et al. (25), ett negativt resultat trots att studien varade i sex månader.

4.3 Resultat

Studierna använder sig av en mycket högre dos än det rekommenderade dagliga intaget. Doserna är även högre än den övre intagsgränsen (UL) för D-vitamin. Emellertid visar en studie att intag upp till 250µg D-vitamin per dag är ofarligt (27). Andra studier visar att D-vitaminets effekt kan vara U-format (6). Därför kan det vara avgörande att hitta lämplig dos av D-vitamin för att få en klinisk effekt vid depression.

Jorde et al.(26) är den enda studien som pekar på att D-vitamintillskott har en potentiellt lindrande effekt på depressiva symptom och resultatet är statistiskt signifikant men blygsamt. I Kjærgaard et al. (6) och Dean et al. (25) indikerar studiernas resultat att tillskott med D-vitamin inte har samma effekt. Studieresultatens heterogenitet gör att evidensstyrkan dras ner.

En av studierna (26) gav sina deltagare 500 mg kalcium som tillskott per dag. Både interventionsgruppen och kontrollgruppen fick samma mängd kalcium. Följaktligen är det D-vitamindosen som skiljer grupperna åt. Studieförfattarna själva beskriver att tillskottet kan ha påverkat resultatet på grund av en möjlig synergieffekt mellan vitaminet och mineralet. Sammanfattningsvis måste resultatet därför tolkas som en lindrande effekt på depressiva symptom av både D-vitamin och kalcium.

4.4 Översiktsartikelns begränsningar

Mallar användes för att granska studierna på ett standardiserat sätt. Trots granskningsmallarna riskerar bedömningen och tolkningen av studiernas evidensvärde att vara subjektiv. Orsaken beror på att författarna till denna översiktsartikels egna uppfattningar och åsikter kan ha varit avgörande för värderingen av studiernas kvalitet och sammanlagda evidens.

Vidare undersöker översiktsartikeln endast ett effektmått, depressiva symptom mätt med BDI-II. Valet berodde på att vi ville jämföra studierna med varandra. Av denna anledning exkluderades en studie som inte använde sig av samma mätmetod. Det hade varit intressant att titta på flera olika effektmått men eftersom studierna använder sig av väldigt många olika skattningsskalor blir jämförelsen svår.

Två av studierna (6, 26) är gjorda av ungefär samma forskargrupp, men är utformade på olika sätt och kommer fram till olika resultat.

Vid litteratursökningen fanns inte studier som undersökte D-vitaminets effekt på kliniskt deprimerade populationer med höga BDI-II score. Därför inkluderar översiktsartikeln endast studier som använder sig av relativt friska studiedeltagare med låga BDI-II score.

4.5 Framtida forskning

Sedan litteratursökningen gjordes har två studier tillkommit som undersöker D-vitaminets effekt på depressiva symptom (28, 29). Båda studierna använder sig av diagnostiserade deprimerade individer och resultaten visar en signifikant förbättring av depressiva symptom med hjälp av tillskott eller injektion av D-vitamin.

Den ena studien gjord av Khoraminy et al. (28) undersökte 40 deltagare med diagnostiserad egentlig depression (eng. major depressive disorder) som blev randomiserade till att få antingen det anti-depressiva läkemedlet fluoxetine tillsammans med 37 µg D-vitaminskott eller enbart fluoxetine under åtta veckor. Vid baseline hade deltagarna ett BDI-II score runt 31, vilket motsvarar svår depression. Från och med den fjärde veckan av behandlingen hade interventionsgruppen som erhöll både D-vitamin och fluoxetine ett signifikant bättre BDI-II score jämfört med gruppen som endast fick fluoxetine.

Den andra studien gjord av Mozaffari-Khosravi H et al. (29) undersökte 120 studiedeltagare med ett BDI-II score på minst 17, vilket motsvarar måttlig depression. Deltagarna randomiserades till tre grupper. Den första gruppen erhöll en enda dos utav D-vitamin på 7 500 µg intramuskulärt. Den andra gruppen fick en enda dos utav D-vitamin på 3 750 µg intramuskulärt och den tredje gruppen fick ingen intervention. Vid studiens slut, efter tre månader, konstaterades en signifikant förbättring av BDI-II score hos gruppen som erhöll den högsta dosen utav D-vitamin jämfört med kontrollgruppen som inte erhöll någon intervention.

Framtida studier bör fokusera på att framförallt undersöka enbart D-vitaminets effekt på en population med diagnostiserad depression och samtidigt hitta en optimal dos. Vidare bör det fastställas om sambandet mellan D-vitaminbrist och förekomsten av depressiva symptom är ett orsaks- eller skensamband. Till sist är D-vitaminets roll i hjärnan är inte fullständigt kartlagd och mer forskning inom ämnet behövs.

5. Slutsats

Efter bedömning av befintlig vetenskaplig litteratur anser författarna av översiktsartikeln att det saknas underlag för att rekommendera D-vitaminskott för att lindra depressiva symptom hos vuxna. För lindring av depressiva symptom mätt med BDI-II score vid ingen till minimal depression saknas påvisad tydlig effekt av D-vitaminskott. Evidensstyrkan för detta är låg. För allvarigare grader av depression fanns det inte något vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av D-vitaminskott vid litteratursökningen. Det behövs mer forskning inom ämnet som kan bekräfta eller förkasta D-vitaminets roll vid depressiva tillstånd.

6. Referenser

1. World Federation for Mental Health. Depression: a global crisis. 2012 [updated 2012; cited 24 april 2010]; Available from: http://www.who.int/mental_health/management/depression/wfmh_paper_depression_wmhd_2012.pdf.
2. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom 2010 - stöd för styrning och ledning.
3. Sobocki P, Lekander I, Borgstrom F, Strom O, Runeson B. The economic burden of depression in Sweden from 1997 to 2005. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2007 Apr;22(3):146-52.
4. Läkemedelsverket. Läkemedelsboken 2011-2012. Uppsala: Elanders Sverige AB; 2011 [cited. Available from: <http://www.lakemedelsboken.se>.
5. Aalto AM, Elovainio M, Kivimaki M, Uutela A, Pirkola S. The Beck Depression Inventory and General Health Questionnaire as measures of depression in the general population: a validation study using the Composite International Diagnostic Interview as the gold standard. *Psychiatry research*. 2012 May 15;197(1-2):163-71.
6. Kjærgaard M, Waterloo K, Wang CEA, 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. *British Journal of Psychiatry*. 2012 //;201(5):360-8.
7. Beck AT. Psychometric properties of the beck depression inventory: twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*. 1988;8:77-100.
8. Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*. 2010 Oct;9(3):155-61.
9. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *The New England journal of medicine*. 2008 Jan 3;358(1):55-68.
10. Brigitta B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2002 Mar;4(1):7-20.
11. Nutt D, Demyttenaere K, Janka Z, Aarre T, Bourin M, Canonico PL, et al. The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2007 Jul;21(5):461-71.
12. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current opinion in neurobiology*. 2001 Apr;11(2):240-9.
13. Feldman D. *Vitamin D*. 2 ed. Feldman D, editor.: Elsevier Academic Press; 2005.
14. Holick MF. Vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine*. 2007 Jul 19;357(3):266-81.
15. Nelms MN. *Nutrition therapy and pathophysiology*. Pacific Grove, Calif: Brooks/Cole; 2011.
16. Bertone-Johnson ER. Vitamin D and the occurrence of depression: Causal association or circumstantial evidence? *Nutrition Reviews*. 2009 //;67(8):481-92.
17. Australian National Health and Medical Research Council. *Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand Including Recommended Dietary Intakes: Vitamin D*. 2006 [updated 2006; cited 2013 24 April]; Available from: <http://www.nrv.gov.au/nutrients/vitamin%20d.htm>.
18. Nordiska m. *Nordic Nutrition Recommendations 2004: integrating nutrition and physical activity*. Copenhagen: Nordic Council of Ministers; 2004.

19. Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, Deeg DJ, Beekman AT, Penninx BW. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Archives of general psychiatry*. 2008 May;65(5):508-12.
20. Lee DM, Tajar A, O'Neill TW, O'Connor DB, Bartfai G, Boonen S, et al. Lower vitamin D levels are associated with depression among community-dwelling European men. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2011 Oct;25(10):1320-8.
21. Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2013 Feb;202:100-7.
22. Kesby JP, Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. The effects of vitamin D on brain development and adult brain function. *Molecular and cellular endocrinology*. 2011 Dec 5;347(1-2):121-7.
23. Karolinska Institutet Universitetsbiblioteket. Svensk Mesh. 2013 [updated 2013; cited 2013 24 april]; Available from: http://mesh.kib.ki.se/swemesh/swemesh_se.cfm.
24. Utvärdering SBfM. Granskningsmall för randomiserade studier. 2013 [updated 2013; cited 2013 10 maj]; Available from: <http://www.sbu.se/sv/>.
25. Dean AJ, Bellgrove MA, Hall T, Phan WM, Eyles DW, Kvaskoff D, et al. Effects of vitamin D supplementation on cognitive and emotional functioning in young adults--a randomised controlled trial. *PloS one*. 2011;6(11):e25966.
26. Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J, Waterloo K. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *Journal of internal medicine*. 2008 Dec;264(6):599-609.
27. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*. 2007 Jan;85(1):6-18.
28. Khoraminy N, Tehrani-Doost M, Jazayeri S, Hosseini A, Djazayeri A. Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with major depressive disorder. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2013 Mar;47(3):271-5.
29. Mozaffari-Khosravi H, Nabizade L, Yassini-Ardakani SM, Hadinedoushan H, Barzegar K. 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*. 2013 Jun;33(3):378-85.

Bilaga 1

Beck's Depression Inventory

This depression inventory can be self-scored. The scoring scale is at the end of the questionnaire.

1.
 - 0 I do not feel sad.
 - 1 I feel sad
 - 2 I am sad all the time and I can't snap out of it.
 - 3 I am so sad and unhappy that I can't stand it.
2.
 - 0 I am not particularly discouraged about the future.
 - 1 I feel discouraged about the future.
 - 2 I feel I have nothing to look forward to.
 - 3 I feel the future is hopeless and that things cannot improve.
3.
 - 0 I do not feel like a failure.
 - 1 I feel I have failed more than the average person.
 - 2 As I look back on my life, all I can see is a lot of failures.
 - 3 I feel I am a complete failure as a person.
4.
 - 0 I get as much satisfaction out of things as I used to.
 - 1 I don't enjoy things the way I used to.
 - 2 I don't get real satisfaction out of anything anymore.
 - 3 I am dissatisfied or bored with everything.
5.
 - 0 I don't feel particularly guilty
 - 1 I feel guilty a good part of the time.
 - 2 I feel quite guilty most of the time.
 - 3 I feel guilty all of the time.
6.
 - 0 I don't feel I am being punished.
 - 1 I feel I may be punished.
 - 2 I expect to be punished.
 - 3 I feel I am being punished.
7.
 - 0 I don't feel disappointed in myself.
 - 1 I am disappointed in myself.
 - 2 I am disgusted with myself.
 - 3 I hate myself.
8.
 - 0 I don't feel I am any worse than anybody else.
 - 1 I am critical of myself for my weaknesses or mistakes.
 - 2 I blame myself all the time for my faults.
 - 3 I blame myself for everything bad that happens.
9.
 - 0 I don't have any thoughts of killing myself.
 - 1 I have thoughts of killing myself, but I would not carry them out.
 - 2 I would like to kill myself.
 - 3 I would kill myself if I had the chance.
10.
 - 0 I don't cry any more than usual.
 - 1 I cry more now than I used to.
 - 2 I cry all the time now.
 - 3 I used to be able to cry, but now I can't cry even though I want to.

11.
0 I am no more irritated by things than I ever was.
1 I am slightly more irritated now than usual.
2 I am quite annoyed or irritated a good deal of the time.
3 I feel irritated all the time.
12.
0 I have not lost interest in other people.
1 I am less interested in other people than I used to be.
2 I have lost most of my interest in other people.
3 I have lost all of my interest in other people.
13.
0 I make decisions about as well as I ever could.
1 I put off making decisions more than I used to.
2 I have greater difficulty in making decisions more than I used to.
3 I can't make decisions at all anymore.
14.
0 I don't feel that I look any worse than I used to.
1 I am worried that I am looking old or unattractive.
2 I feel there are permanent changes in my appearance that make me look unattractive
3 I believe that I look ugly.
15.
0 I can work about as well as before.
1 It takes an extra effort to get started at doing something.
2 I have to push myself very hard to do anything.
3 I can't do any work at all.
16.
0 I can sleep as well as usual.
1 I don't sleep as well as I used to.
2 I wake up 1-2 hours earlier than usual and find it hard to get back to sleep.
3 I wake up several hours earlier than I used to and cannot get back to sleep.
17.
0 I don't get more tired than usual.
1 I get tired more easily than I used to.
2 I get tired from doing almost anything.
3 I am too tired to do anything.
18.
0 My appetite is no worse than usual.
1 My appetite is not as good as it used to be.
2 My appetite is much worse now.
3 I have no appetite at all anymore.
19.
0 I haven't lost much weight, if any, lately.
1 I have lost more than five pounds.
2 I have lost more than ten pounds.
3 I have lost more than fifteen pounds.

- 20.
- 0 I am no more worried about my health than usual.
 - 1 I am worried about physical problems like aches, pains, upset stomach, or constipation.
 - 2 I am very worried about physical problems and it's hard to think of much else.
 - 3 I am so worried about my physical problems that I cannot think of anything else.
- 21.
- 0 I have not noticed any recent change in my interest in sex.
 - 1 I am less interested in sex than I used to be.
 - 2 I have almost no interest in sex.
 - 3 I have lost interest in sex completely.

INTERPRETING THE BECK DEPRESSION INVENTORY

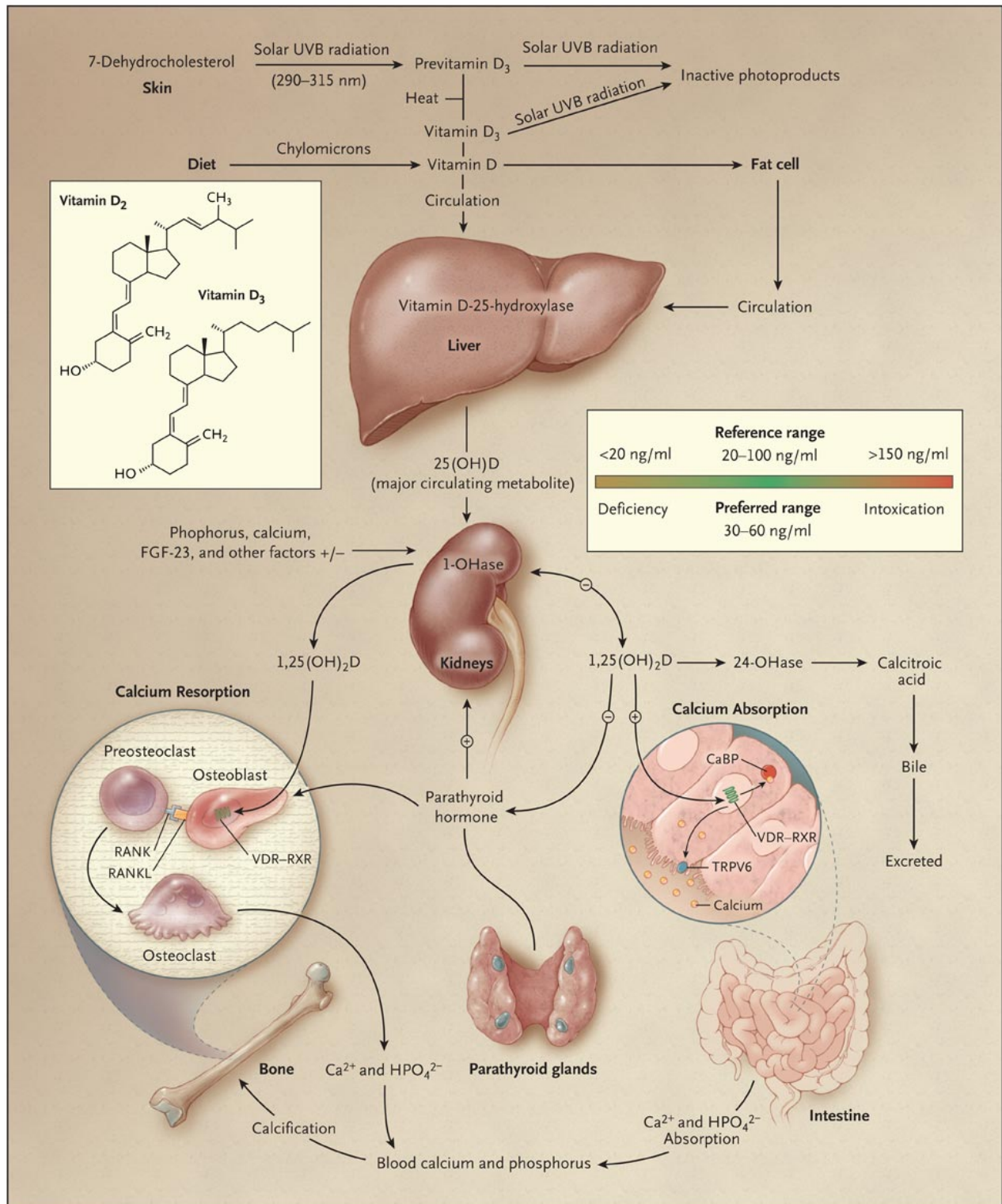
Now that you have completed the questionnaire, add up the score for each of the twenty-one questions by counting the number to the right of each question you marked. The highest possible total for the whole test would be sixty-three. This would mean you circled number three on all twenty-one questions. Since the lowest possible score for each question is zero, the lowest possible score for the test would be zero. This would mean you circles zero on each question. You can evaluate your depression according to the Table below.

Total Score _____ Levels of Depression

- 1-10 _____ These ups and downs are considered normal
- 11-16 _____ Mild mood disturbance
- 17-20 _____ Borderline clinical depression
- 21-30 _____ Moderate depression
- 31-40 _____ Severe depression
- over 40 _____ Extreme depression

A PERSISTENT SCORE OF 17 OR ABOVE INDICATES THAT YOU MAY NEED MEDICAL TREATMENT. IF YOU HAVE ANY CARDIAC CONCERNS, PLEASE CONTACT CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS, P.A. at 407-894-4880

Bilaga 2



Figur 1 Syntes och metabolism av D-vitamin och dess reglering av kalcium-, fosfat- och benmetabolismen (14).

Granskningsmall för randomiserade studier

| | |
|---------------|--|
| Författare | |
| År | |
| Artikelnummer | |

Alternativet "uppgift saknas" används när uppgiften inte går att få fram från texten.

Alternativet "ej tillämpligt" väljs när frågan inte är relevant.

| A1. Selektionsbias | Ja | Nej | Uppgift saknas | Ej tillämpligt |
|---|----|-----|----------------|----------------|
| a) Användes en lämplig randomiseringsmetod? | | | | |
| b) Om man har använt någon form av begränsning i fördelningsprocessen (ex block, strata, minimisering), är skälen till detta adekvata? | | | | |
| ... c) Var grupperna väl balanserade vid studiens start avseende relevanta baslinjevärden? | | | | |
| — d) Kan man utesluta att avhopp/exklusion efter randomisering kan snedvrída resultaten med tanke på storlek och fördelning på avhoppet över grupperna? | | | | |

Kommentarer:

A1. Bedömning av risk för selektionsbias: Låg Måttlig Hög

| A2. Behandlingsbias | Ja | Nej | Uppgift saknas | Ej tillämpligt |
|---|----|-----|----------------|----------------|
| a) Var studiedeltagare blindade? | | | | |
| b) Var behandlare/prövare blindade? | | | | |
| c) Är följsamheten acceptabel? | | | | |
| d) Är metoden för mätning av följsamhet/exponering validerad för den undersökta parametern? | | | | |
| e) Är metoden för mätning av följsamhet/exponering validerad för den aktuella populationen? | | | | |
| f) Är utfallet av valideringen acceptabel? | | | | |
| g) Är resultaten justerade för mätfel i metoden för registrering av exponering? | | | | |
| h) Har variationer i exponering över tid tagits med i analysen? | | | | |
| — i) Har deltagarna behandlats/exponerats på samma sätt bortsett från interventionen? | | | | |

Kommentarer:

A2. Bedömning av risk för behandlingsbias: Låg Måttlig Hög

| A3. Bedömningsbias (kritiska utfallsmått) | | Ja | Nej | Uppgift saknas | Ej tillämpligt |
|--|---|----|-----|----------------|----------------|
| ... | a) Är det kritiska utfallsmåttet okänsligt för bedömningsbias? | | | | |
| ... | b) Var den som utvärderade resultaten blindad för vilken intervention som gavs? | | | | |
| ■ | c) Är utfallet definierat på ett lämpligt sätt? | | | | |
| | d) Är utfallet identifierat/diagnosticerat med validerade mätmetoder? | | | | |
| ... | e) Var observatörsöverensstämmelsen acceptabel? | | | | |
| ... | f) Om det fanns obalanser i baslinjevariabler, har de korrigerats för på ett adekvat sätt i den statistiska analysen? | | | | |
| | g) Var tidpunkten för mätning lämplig? | | | | |
| ■ | h) Är valet av mått för rapporterad effekt lämpligt? | | | | |
| | i) Är den analyserade populationen lämplig för den fråga som är föremål för studien? | | | | |
| Kommentarer: | | | | | |
| A3. Bedömning av risk för bedömningsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög | | | | | |

| A4. Bortfallsbias | | Ja | Nej | Uppgift saknas | Ej tillämpligt |
|---|--|----|-----|----------------|----------------|
| ■ | a) Är bortfallet tillfredsställande lågt i förhållande till populationens storlek? | | | | |
| ■ | b) Är bortfallets storlek balanserad mellan grupperna? | | | | |
| ■ | c) Är relevanta baslinjevariabler balanserade mellan avhoppare och icke avhoppare? | | | | |
| ■ | d) Är den statistiska hanteringen av bortfallet adekvat (ex PP, ITT)? | | | | |
| Kommentarer: | | | | | |
| A4. Bedömning av risk för bortfallsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög | | | | | |

| A5. Summering av risk för bias | Låg | Måttlig | Hög |
|--|-----|---------|-----|
| A1) Selektionsbias | | | |
| A2) Behandlingsbias | | | |
| A3) Bedömningsbias | | | |
| A4) Bortfallsbias | | | |
| Kommentarer: | | | |
| A5. Bedömning av risk för bias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög | | | |

| B1. Risk för selektiv rapportering | Ja | Nej | Uppgift saknas | Ej tillämpligt |
|---|----|-----|----------------|----------------|
| a) Anges vilket/vilka utfallsmått som är primära respektive sekundära? | | | | |
| b) Har man uppgett att man följt ett i förväg publicerat studieprotokoll? | | | | |
| ■ c) Redovisas alla i förväg angivna utfallsmått på ett fullständigt sätt? | | | | |
| ■ d) Kan man utesluta rapportering av utfallsmått som inte angivits i förväg? | | | | |
| ■ e) Var tidpunkterna för mätning angivna i förväg? | | | | |
| ■ f) Mättes biverkningar/komplikationer på ett systematiskt sätt? | | | | |
| Kommentarer: | | | | |
| B1. Bedömning av risk för selektiv rapportering: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög | | | | |

| B2. Intressekonflikter | Ja | Nej | Uppgift saknas | Ej tillämpligt |
|--|----|-----|----------------|----------------|
| ■ a) Föreligger, baserat på författarnas angivna bindningar och jäv, låg risk att studiens resultat har påverkats av intressekonflikter? | | | | |
| ■ b) Föreligger, baserat på uppgifter om studiens finansiering, låg risk att studien har påverkats av en finansiär med ekonomiskt intresse i resultatet? | | | | |
| ■ c) Föreligger låg risk för annan form av intressekonflikt? | | | | |
| Kommentarer: | | | | |
| B2. Bedömning av intressekonflikter <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög | | | | |

| B3. Summering av risk för publikationsbias | Låg | Måttlig | Hög |
|--|-----|---------|-----|
| B1) Risk för selektiv rapportering | | | |
| B2) Intressekonflikter | | | |
| Kommentarer: | | | |
| B3. Bedömning av risk för publikationsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög | | | |

Bilaga 4



GÖTEBORGS
UNIVERSITET

Sahlgrenska akademien
Institutionen för medicin
Avdelningen för klinisk näringslära
Dietistprogrammet, 2012/AW

Sammanfattande Evidensformulär Effektmått:

RCT utgår från +++, kohortstudier utgår från ++. Sänk eller höj därefter graderingen utifrån studiekvalitet, överensstämmelse, överförbarhet, oprecisa data, risk för publikationsbias och effektstorlek.

| | |
|---|--|
| Tillstånd: | |
| Åtgärd: | |
| Effektmått: | |
| Ingående studier: RCT <input type="checkbox"/> (++++) Kohortstudier <input type="checkbox"/> (++) Alla eller några av studierna sammanfattade i en systematisk översikt <input type="checkbox"/> Antal studier: Antal pt: | + 4 alt. +2 |
| Studiedesign - Intern validitet (Randomiseringsförfarande, blindning, uppföljning, bortfall, intention-to-treat, vid kohortstudier – hantering av confounders) <input type="checkbox"/> Inga begränsningar <input type="checkbox"/> Vissa begränsningar (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>) <input type="checkbox"/> Allvarliga begränsningar (<i>minska ett steg</i>) <input type="checkbox"/> Mycket allvarliga begränsningar (<i>minska två steg</i>) Kommentera begränsningar eller grundvalen för nedgradering: | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> -1 <input type="checkbox"/> -2 |
| Överensstämmelse (Estimat av relativa effekten lika storlek och riktning mellan studierna? Överlappande konfidensintervall?) <input type="checkbox"/> Inga problem <input type="checkbox"/> Viss heterogenitet (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>) <input type="checkbox"/> Bekymmersam heterogenitet (<i>minska ett steg</i>) | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> -1 |



GÖTEBORGS
UNIVERSITET

Sahlgrenska akademien
Institutionen för medicin
Avdelningen för klinisk näringslära
Dietistprogrammet, 2012/AW

| | |
|---|---|
| <p>Kommentera brist på överensstämmelse eller grundvalen för nedgradering:</p> | |
| <p>Studiepopulation – extern validitet(överförbarhet) Interventionen (effektmaßtets relevans, relevans av jämförelsemetod, sjukvårdsmiljö, adekvat uppföljningstid)</p> <p><input type="checkbox"/> Ingen osäkerhet</p> <p><input type="checkbox"/> Viss osäkerhet (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Osäkerhet (<i>minska ett steg</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Påtaglig osäkerhet (<i>minska två steg</i>)</p> <p>Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:</p> | <p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p> <p><input type="checkbox"/> -2</p> |
| <p>Oprecisa data (Få händelser, vida konfidensintervall som infattar möjlig ogynnsam effekt) - kohort</p> <p><input type="checkbox"/> Inga problem</p> <p><input type="checkbox"/> Vissa problem med precision (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Oprecisa data (<i>minska ett steg</i>)</p> <p>Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:</p> | <p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p> |



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Sahlgrenska akademien
Institutionen för medicin
Avdelningen för klinisk näringslära
Dietistprogrammet, 2012/AW

| | |
|---|---|
| <p>Osäkert underlag (Få och små studier från samma forskargrupp eller företag som alla visar samma sak)</p> <p><input type="checkbox"/> Inga problem</p> <p><input type="checkbox"/> Vissa problem (men inte nog för nedgradering¹)</p> <p><input type="checkbox"/> Klar risk för publikationsbias (<i>minska ett steg</i>)</p> <p>Kommentera grundvalen för nedgradering</p> | <p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p> |
| <p>Effektstorlek Vid stor effekt eller mycket stor effekt kan man uppgradera evidensstyrkan (Kohort)</p> <p><input type="checkbox"/> Ej relevant</p> <p><input type="checkbox"/> Stor effekt (RR<0,5 eller >2) (öka ett steg)</p> <p><input type="checkbox"/> Mycket stor effekt (RR<0,2 eller >5) (öka två steg)</p> <p>Kommentera grundvalen för uppgradering</p> | <p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> +1</p> <p><input type="checkbox"/> +2</p> |
| <p>Kommentera andra viktiga aspekter som ska beaktas vid kategorisering av evidensstyrka/bedömning av vetenskapligt underlag, t.ex. stark dos-respons, allt-eller-ingen-effekter, confounders som maskerar del av effekt kan uppgradera evidensstyrkan. (kohort)</p> | <p><input type="checkbox"/> +1</p> |
| <p>Räcker summan av smärre brister under flera punkter till en nedgradering med ett helt steg? (beräkna antal ? i ovanstående frågor)</p> <p><input type="checkbox"/> Ja</p> <p><input type="checkbox"/> Nej</p> | <p><input type="checkbox"/> -1</p> <p><input type="checkbox"/> 0</p> |
| <p>Evidensstyrka</p> <p><input type="checkbox"/> Hög (++++)</p> <p><input type="checkbox"/> Måttlig (+++)</p> <p><input type="checkbox"/> Låg (++)</p> <p><input type="checkbox"/> Mycket låg (+) (= saknas vetenskapligt underlag)</p> | |