La Vitamina D protege contra la depresión: Evidencia de un metaanálisis de paraguas sobre metaanálisis de intervención y observacionales

Autores: Vali Musazadeh, Majid Keramati, Faezeh Ghalichi, Zeynab Kavyani, Zohre Ghoreishi, Kamar Allayl Alras, Naryman Albadawi, Abdullah Salem, Mohamed Ismail Albadawi, Raghad Salem, Ahmed Abu-Zaid, Meysam Zarezadeh y Rania A. Mekary

Fuente de artículo traducido:

Vali Musazadeh, M. K.-Z. (2023). Vitamin D protects against depression: Evidence from an umbrella meta-analysis on interventional and observational meta-analyses. *Pharmacological Research*.

ABSTRACTO

Los metaanálisis de estudios de intervención y estudios observacionales que investigan la eficacia y la relación entre la vitamina D y la depresión dieron resultados inconsistentes. El presente metaanálisis de paraguas se llevó a cabo para evaluar la evidencia disponible y proporcionar una conclusión definitiva al respecto. Se realizaron búsquedas sistemáticas hasta marzo de 2022 en las siguientes bases de datos internacionales: PubMed, Scopus, Embase, Web of Science y Google Scholar. Se aplicó un modelo de efectos aleatorios para calcular las estimaciones puntuales agrupadas y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC). Diez metaanálisis de ensayos controlados aleatorios (ECA) mostraron una reducción significativa en los síntomas de depresión comparando a los participantes que recibieron suplementos de vitamina D con aquellos que recibieron placebo (Diferencia de medias estandarizada agrupada: -0.40; IC del 95%: -0.60 a -0.21, $p < 0.01$; $I^2 = 89.1\%$, $p < 0.01$). Cuatro metaanálisis de estudios de cohorte (uno de ellos con dos subgrupos) indicaron que los participantes con niveles más bajos de vitamina D sérica tenían una mayor probabilidad de padecer depresión en comparación con aquellos con niveles más altos de vitamina D sérica (Odds ratio agrupado: 1.60; IC del 95%: 1.08 a 2.36, $p < 0.01$; $I^2 = 91.3\%$, $p < 0.01$). Este metaanálisis de paraguas confirma los posibles beneficios potenciales de la suplementación con vitamina D y de mantener niveles más altos de vitamina D sérica para reducir el desarrollo y los síntomas de la depresión.

1. INTRODUCCIÓN

La depresión es un trastorno mental caracterizado por efectos incapacitantes en los trastornos de ánimo y ansiedad, representando una causa principal de morbilidad a nivel mundial **[1,2]**. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, afecta a más de 264 millones de personas en el mundo **[3]**. El surgimiento de la pandemia de COVID-19 ha evidenciado, mediante diversos estudios, un incremento en la psicopatología depresiva y en las tendencias suicidas en varios países **[4]**. Durante la pandemia, los síntomas depresivos fueron la condición de salud mental más prevalente, con tasas que varían del 14,6 % al 48,3 % en la población general, de acuerdo con una revisión

sistemática [5]. Las personas que padecen depresión pueden manifestar estados emocionales de tristeza, ansiedad, desesperanza, sensación de desamparo, irritabilidad, percepción de falta de valor, culpa o vergüenza [6]. Es posible observar también alteraciones en el patrón alimenticio, como disminución del apetito o ingesta excesiva de alimentos, incapacidad para llevar a cabo actividad física, e incluso la presencia de ideación o intentos suicidas [7]. El uso de antidepresivos, terapia consolidada durante años para el manejo de la depresión, ha generado interrogantes respecto a su eficacia y perfil de tolerabilidad [8-10]. Adicionalmente, la falta de respuesta de la depresión ante una amplia variedad de intervenciones farmacológicas [11] señala la participación de otros mecanismos en su patogenia, incluyendo alteraciones en sistemas neuroendocrinos, inmunológicos, neurotróficos y metabólicos [12]. A pesar de estos retos, los tratamientos complementarios para la depresión han demostrado ser de utilidad.

La vitamina D es una hormona neuroesteroide única que puede tener intervenciones en la depresión [13]. Esta vitamina ejerce múltiples funciones en el sistema nervioso central, entre ellas la neuroinmunomodulación, la regulación de factores neurotróficos, la neuroprotección, la neuroplasticidad y el desarrollo neuronal [14]. Se ha identificado la presencia de receptores de vitamina D en las neuronas y células gliales de diversas regiones cerebrales, incluidas la corteza cingulada y el hipocampo [15]. La deficiencia de vitamina D podría haber tenido un impacto significativo en la incidencia de depresión asociada al estrés durante la pandemia de COVID-19, de acuerdo con estudios científicos recientes [16]. Se considera que la vitamina D influye en el sistema serotoninérgico y contribuye al mantenimiento de los ritmos circadianos, ambos vinculados con los síntomas depresivos [16,17]. Por lo tanto, es biológicamente probable que la vitamina D pueda desempeñar un papel importante en el tratamiento de trastornos depresivos [13]. De igual manera, cada vez existe más evidencia que indica que la vitamina D puede tener efectos beneficiosos sobre los trastornos depresivos. En este contexto, se han publicado numerosos metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales en los últimos años. Varios estudios de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) han demostrado un efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D en la depresión [18-21]. Por otro lado, otros estudios no han reportado un efecto significativo [22-24].

Por lo tanto, debido a que los resultados son contradictorios y no se pudo obtener una conclusión definitiva a partir de los metaanálisis existentes, se llevó a cabo el presente metaanálisis de paraguas para evaluar si la suplementación con vitamina D o niveles más altos de vitamina D en suero desempeñan un papel protector contra la depresión y, por ende, podrían considerarse como un enfoque terapéutico confiable. Este estudio se propone clarificar el potencial beneficio de la vitamina D en el contexto de la depresión, teniendo en cuenta la variabilidad y las limitaciones de las investigaciones previas.

2. MÉTODOS

2.1. Estrategia de búsqueda y selección de estudios

Se llevaron a cabo búsquedas en las bases de datos científicas EMBASE, Scopus, Web of Science, Cochrane Central Library y PubMed, además de Google Scholar, para identificar artículos relevantes publicados hasta marzo de 2022. La estrategia de

búsqueda utilizada se puede consultar en la (**Tabla Suplementaria 1)**. Este proceso de búsqueda exhaustiva se realizó con el fin de recopilar información actualizada y relevante para el estudio en cuestión, asegurando así una revisión completa de la literatura disponible en el tema de interés.

Para aumentar la sensibilidad de la estrategia de búsqueda, se utilizó el término comodín "*". Se incluyeron únicamente estudios publicados en inglés en el estudio actual. Además, se verificó la lista de referencias de los artículos relacionados en busca de posibles estudios elegibles que no hubieran sido considerados inicialmente.

2.2. Criterios de inclusión y exclusión

En este estudio, se incluyeron metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (RCT) y de estudios observacionales (de cohorte y transversales) que analizaron el efecto de la suplementación con vitamina D en los síntomas de depresión, teniendo en cuenta los siguientes criterios: la presentación de la diferencia de medias estandarizada (DME) o la razón de oportunidades (OR) y sus intervalos de confianza (IC) correspondientes para la suplementación con vitamina D en los síntomas de depresión. Se excluyeron otros tipos de estudios de esta revisión, como los estudios experimentales originales, informes de casos, investigaciones in vitro, ex vivo e in vivo.

2.3. Extracción de datos

Dos revisores independientes (ZK y MK) examinaron los artículos según los criterios de elegibilidad. En la primera etapa, los revisores revisaron los artículos por títulos y resúmenes. Posteriormente, evaluaron los textos completos de los artículos relevantes para determinar su idoneidad para el metaanálisis. Cualquier discrepancia se resolvió por consenso con el tercer revisor (MZ).

Se extrajeron los siguientes datos de los artículos seleccionados: año de publicación, tamaño de la muestra, la dosis y duración de la intervención de suplementación con vitamina D en ensayos clínicos aleatorizados, duración del seguimiento en estudios observacionales, y la DME o la OR junto con sus intervalos de confianza del 95 %.

2.4. Evaluación de calidad

Dos revisores (ZK y MK) evaluaron de manera independiente la calidad metodológica de los artículos seleccionados utilizando el cuestionario de evaluación de múltiples revisiones sistemáticas (AMSTAR2). El cuestionario AMSTAR2 consta de 16 ítems que solicitan a los revisores responder 'Sí', 'Parcialmente Sí', 'No' o 'Sin metaanálisis'. La lista de verificación de AMSTAR2 se categorizó en "calidad críticamente baja", "calidad baja", "calidad moderada" y "calidad alta" **[25]**. Adicionalmente, el tercer revisor (RM) resolvió cualquier discrepancia.

2.5. Síntesis de datos y análisis estadístico

Los tamaños de efecto generales se calcularon combinando las estimaciones puntuales y sus respectivos intervalos de confianza del 95 % para estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados, utilizando el modelo de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird **[26]**. Para detectar la heterogeneidad estadística, se emplearon el índice I^2 y la prueba Q de Cochrane. Se consideró significativa la heterogeneidad entre estudios cuando el valor de I^2 superaba el 40 % o el valor de P para la prueba Q era menor a 0.1. Cuando fue

posible, se realizaron análisis de subgrupos según la dosis de vitamina D (< 4000; 4000-5000; > 5000 UI/día), la duración de la intervención (≤ 20, > 20 semanas) y la edad promedio (≤ 50/> 50 años) para identificar posibles fuentes de heterogeneidad. De igual manera se llevó a cabo un análisis de sensibilidad, en el cual se excluyó individualmente cada estudio para evaluar el impacto de dicho estudio en la estimación puntual combinada. Para aquellos resultados que contaron con al menos 10 metaanálisis, se investigó el efecto de los estudios de menor tamaño aplicando las pruebas formales de Egger **[27]** y Begg **[28]**. Si estos análisis resultaban significativos, se procedía a una evaluación visual de los gráficos de embudo. En caso de detectarse asimetría en el gráfico de embudo, y asumiendo que el sesgo de publicación fuese la causa, se empleaba el método de recorte y relleno (trim-and-fill) para estimar el impacto de los posibles estudios pequeños no incluidos en el efecto general. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando la versión 16.0 de STATA (Stata Corporation, College Station, TX). A menos que se indique lo contrario, se consideró un valor de $p < 0.05$ como nivel de significancia.

3. RESULTADOS

3.1. Selección de estudios

Después de una búsqueda exhaustiva en bases de datos electrónicas, se encontraron un total de 300 artículos. Al eliminar 61 duplicados, se descartaron 239 estudios por tener títulos y resúmenes irrelevantes (n = 179), estudios en animales (n = 20) y revisiones bibliográficas (n = 17). Posteriormente, se revisaron 23 textos completos. Ocho estudios fueron excluidos por falta de la información requerida. Finalmente, 14 metaanálisis (un metaanálisis reportó estimaciones puntuales combinadas separadas para estudios ECA y para estudios observacionales, resultando en 10 tamaños de efecto para ECA y cinco tamaños de efecto para estudios observacionales) cumplieron con todos nuestros criterios de inclusión. Es importante mencionar que cuatro de estos metaanálisis reportaron estimaciones puntuales combinadas separadas para estudios de cohortes y estudios transversales. El proceso de selección de estudios se representa esquemáticamente en el diagrama de flujo del estudio PRISMA en la (**Figura 1)**.

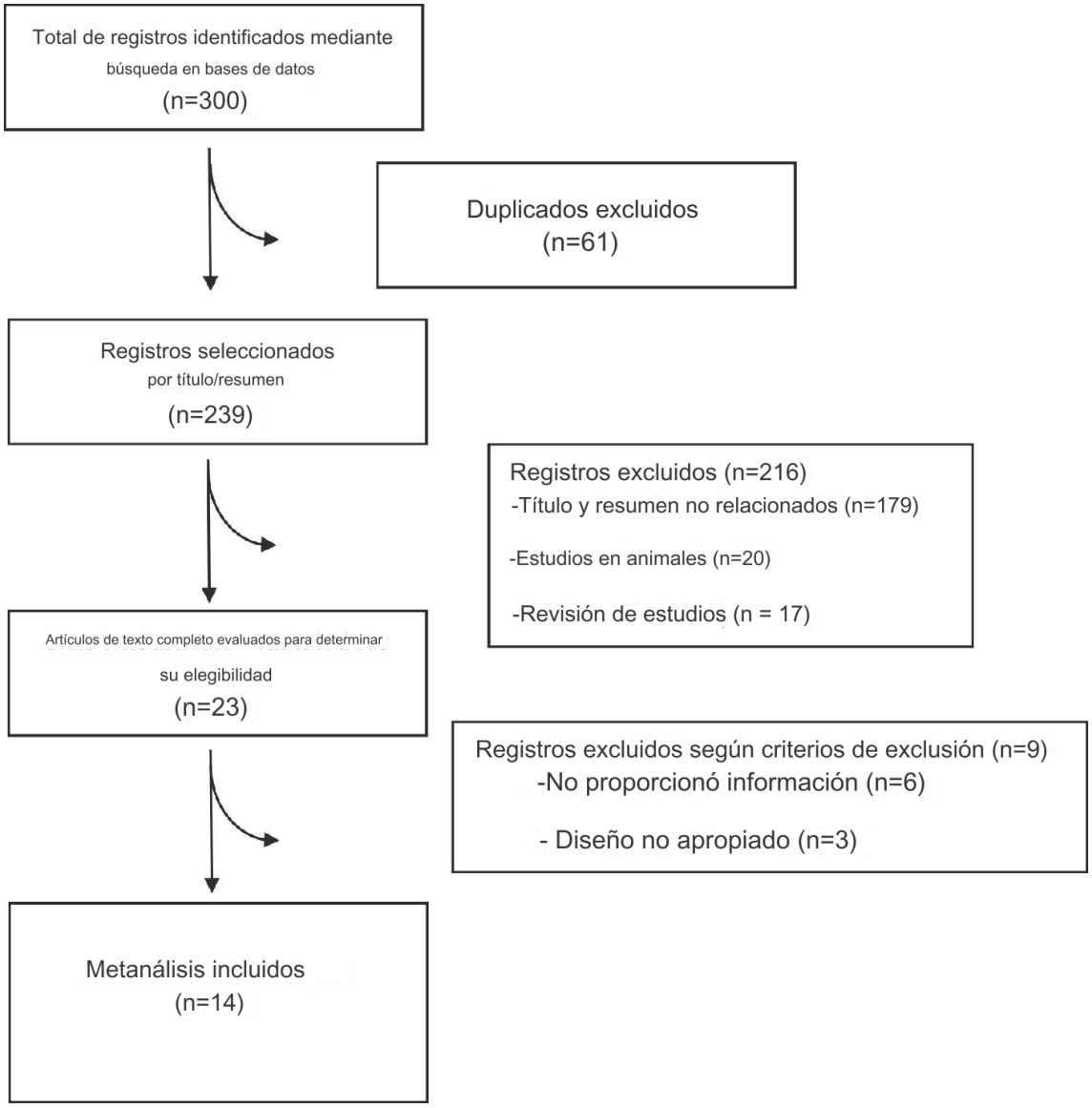

Fig. 1. Diagrama de flujo PRISMA

3.2. Características del estudio

En el metaanálisis de paraguas de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA), se incluyeron 10 metaanálisis que abarcaron un total de 24,510 participantes procedentes de 49 ECA. Estos metaanálisis reportaron diferencias medias ponderadas en los puntajes de riesgo de depresión al comparar el grupo que recibió vitamina D con el grupo que recibió placebo. Estos metaanálisis se realizaron entre los años 2014 y 2021, con un rango de participantes por estudio que varió entre 66 y 42,226. La edad promedio de los participantes fluctuó entre los 37 y 57 años. La duración de las intervenciones varió de 8 a 74 semanas, y las dosis de vitamina D empleadas variaron entre 2500 y 6000 UI/día (**Tabla 1**). Jamilian et al. **[29]** presentaron datos como la diferencia media ponderada (WMD) de -3.9 (con un intervalo de confianza del 95% de -5.15 a -2.66), lo cual fue transformado a diferencia de medias estandarizadas (DME) de -0.17 (con un intervalo de confianza del 95% de -0.23 a -0.12), mediante métodos estadísticos.

En el metaanálisis de paraguas, se analizaron cinco metaanálisis que incluyeron un total de 38,237 participantes provenientes de 16 estudios de cohortes. Estos estudios reportaron la razón de oportunidades (OR) ajustada para la incidencia de depresión, comparando los niveles inferiores de 25-hidroxivitamina D (indicativo de deficiencia de vitamina D) con niveles superiores. Los metaanálisis revisados se realizaron en un intervalo temporal que incluye desde el año 2013 hasta el año 2021, con un rango de participación que varió de 383 a 12,648 participantes. La media de edad de los participantes fue entre 28 y 73 años. El período de seguimiento de los estudios varió entre 6 meses y 3.5 años.

En el metaanálisis de paraguas de estudios transversales, tres análisis reportaron la Razón de Oportunidades (OR) con la participación de 66,409 individuos procedentes de 13 estudios transversales. Estos análisis se realizaron entre los años 2013 y 2021, con un rango de participantes que oscilaba entre 796 y 43,137 personas, y una edad promedio de 25 a 63 años.

3.3. Evaluación del riesgo de sesgo

Los resultados de la evaluación de calidad basada en el cuestionario AMSTAR2 se presentaron en la (**Tabla Suplementaria 2**). De los diez metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, ocho **[29-36]** fueron considerados de alta calidad y dos **[37,38]** fueron de calidad moderada. Además, cuatro metaanálisis de estudios observacionales fueron evaluados como de alta calidad y uno **[37]** fue considerado de calidad moderada.

3.4. Efectos de la suplementación con vitamina D en la depresión según metaanálisis de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)

La suplementación con vitamina D mostró un efecto significativo en la reducción de los síntomas depresivos (ES_{SMD}: -0.40; IC 95%: -0.60, -0.21, $p < 0.01$), de acuerdo con el análisis conjunto de 10 metaanálisis (**Fig. 2 A**). Hubo una heterogeneidad significativa entre los estudios ($I^2 = 89.1\%$, p-heterogeneidad < 0.01), donde la dosificación de vitamina D, el tamaño de la muestra y la duración de la intervención se determinaron como sus fuentes, después de realizar análisis de subgrupos (**Tabla 3**).

La suplementación con vitamina D, en dosificaciones de 4000-5000 UI diarias o durante un período de intervención de hasta 20 semanas, mostró una reducción significativamente mayor en los síntomas de depresión en comparación con otros subgrupos analizados (Tabla 3). De acuerdo con el análisis de eliminación de estudio por estudio, no se detectaron cambios significativos al retirar individualmente cada estudio (Archivo Suplementario 1). Además, no se observaron efectos significativos de sesgo por tamaño de estudio según los resultados de las pruebas de Egger (p=0.21) y Begg (p=0.78). Sin embargo, al revisar visualmente el gráfico de embudo se observó una distribución asimétrica de los estudios, indicando la posible presencia de un efecto de estudios pequeños (Figura 2B). Por lo tanto, se realizó el método de recorte y relleno con 12 estudios (dos estudios imputados) y los resultados siguieron siendo significativos (ES_{SMD}: -0.33; IC del 95%: -0.52, -0.13, $p < 0.05$).

Tabla 1. Características de los metaanálisis incluidos para ECA

Estudio, año, país.	Número de estudios en el metaanálisis	Número de participantes en el metaanálisis	Edad Media	Duración de la intervención	Intervención/dosis diaria	Escala de evaluación de la calidad y resultados.	Medición de los resultados obtenidos
Li, 2014, Canadá	6	1203 (sanos y con depresión)	57	74 semanas	Vit D/3700 UI/día	NR	Depresión → ↓
Spedding et al. 2014 Australia	15	42.226 (sanos y con depresión)	NR	41 semanas	Vit D/5200 UI/día	Sí (Cochrane) 10/15 alto	Depresión → ↓
Shaffer et al. 2014 Colombia	7	3191 (sano y con depresión)	47	34 semanas	Vit D/2500 UI/día	Sí (Cochrane) 3/7 alto	Depresión → efecto no significativo
Gowda et al. 2015 Australia	9	4923 con depresión	45	61 semanas	Vit D/3070 UI/día	Sí (Cochrane) 7/9 alto	Depresión → efecto no significativo
Firth et al. 2019 Australia	4	948 con depresión unipolar	NR	NR	Vit D/4300 UI/día	NR	Depresión → ↓
Vellekkatt et al. 2019 India	4	948 con depresión grave	NR	20 semanas	Vit D/4800 UI/día	Sí (Cochrane) 2/4 alto	Depresión → ↓
Jamiliano et al. 2019 Irán	9	1347 con trastornos psiquiátricos	40	13 semanas	Vit D/6000 UI/día	NR	Depresión → ↓
Cheng et al. 2020 Taiwán	25	9840 (sano y con depresión)	47	32 semanas	Vit D/4200 UI/día	NR	Depresión → ↓
Jeremías et al. 2020 Irlanda	2	66 con depresión	37	8 semanas	Vit D/4250 UI/día	Sí (Cochrane) 0/2 alto	Depresión → ↓
Nicolás et al.	10	1393 con depresión	46	20 semanas	Vit D/5250 UI/día	Sí (Cochrane) 8/10 alto	Depresión → efecto no

2021 España	significativo

UI: Unidades Internacionales; **NR,** no reportado**; vit D**, vitamina D

Tabla 2. Características de los metaanálisis incluidos para estudios observacionales

Estudio, año	Diseño del estudio	Participantes	Género	Edad media, años	Duración del seguimiento	Resultado
Metaanálisis de estudios de cohorte						
†Anglin, 2013, Canadá	Cohorte	8815	Ambos géneros	73	3,6 años	↑ riesgo de depresión
†Julio de 2013, Corea	Cohorte	12648	Ambos géneros	sesenta y cinco	NR	↑ riesgo de depresión
Li, 2014, Canadá	Cohorte	383	Femenino	73	3,5 años	Ninguna asociación estadísticamente significativa
§Wang, 2018, China	Cohorte	8470	Femenino	28	6 meses	↑ riesgo de depresión posparto
§Wang, 2018, China	Cohorte	8470	Femenino	28	6 meses	No hay asociación estadísticamente significativa durante el embarazo
†Bronceado, 2021, China	Cohorte	7921	Ambos géneros	28	NR	↑ riesgo de depresión
Metaanálisis de estudios transversales.						
†Anglin, 2013, Canadá	transversal	22.476	Ambos géneros	63	NR	↑ riesgo de depresión
†Julio de 2013, Corea	transversal	43.137	Ambos géneros	50	NR	↑ riesgo de depresión
†Bronceado, 2021, China	transversal	796	Ambos géneros	25	NR	↑ riesgo de depresión

NR, no reportado; **vit D**, vitamina D.

† Estos metaanálisis informaron estimaciones de puntos agrupadas separadas para estudios de cohortes y para estudios transversales.

‡ Solo se incluyó el subgrupo de estudios originales que incluían participantes que no estaban tomando antidepresivos.

§ Wang et al. fue dividido en dos grupos, uno para mujeres embarazadas y otro para mujeres después del parto.

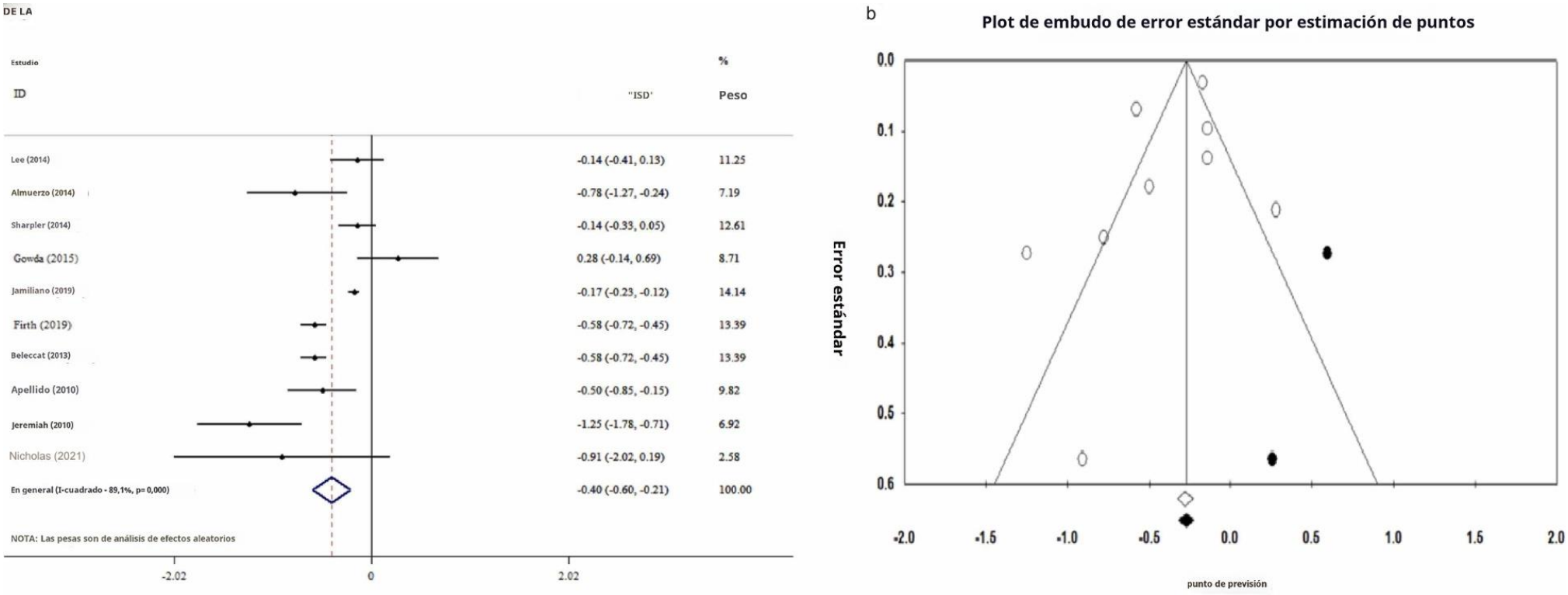

Fig. 2. Gráfico de bosque (A) gráfico de embudo con la diferencia media y los intervalos de confianza del 95 % (IC) **(B)** sesgo de publicación en los estudios sobre los efectos de la suplementación de vitamina D en los síntomas de depresión.

Tabla 3. Análisis de subgrupos para los efectos de la suplementación con vitamina D sobre los síntomas de depresión

Variables	nº estudios	Estimación puntual agrupada (IC del 95 %)	Valor p	I^2(%)	P-heterogeneidad
Metaanálisis de ECA (DME)					
General/Total	10	-0,40 (-0,60, -0,21)	< 0,001	89.1	< 0,001
Dosis (UI/día)					
< 4000	3	-0,09 (- 0,23, 0,06)	0,234	42,0	0,178
4000–5000	4	-0,59 (- 0,68, -0,50)	< 0,001	51,1	0,105
> 5000	3	-0,18 (- 0,23, -0,12)	< 0,001	71,5	0,030
Duración de la intervención (semanas)					
≤ 20	4	-0,24 (- 0,29, -0,19)	< 0,001	93,4	< 0,001
> 20	5	-0,19 (- 0,32, -0,06)	0,004	70,1	0,010
NR	1	-0,58 (- 0,71, -0,44)	< 0,001	–	–
Metaanálisis de estudios de cohortes (OR)					
General/Total	5	1,60 (1,08, 2,36)	< 0,001	91.3	< 0,001
Sexo					
Mujer	3	1,55 (1,13, 2,13)	0,007	69,7	0,037
Ambos	2	1,19 (1,12, 1,26)	< 0,001	97,3	< 0,001
Edad (años)					
≤ 50	3	2,02 (1,71, 2,39)	< 0,001	51,8	0,126
> 50	2	1,12 (1,05, 1,19)	< 0,001	0,0	0,973

UI: unidad internacional; **ECA**; ensayo de control aleatorio, **NR**; no reportado; **OR**: Razón de oportunidad; **DME**: diferencia de medias estandarizada

3.5. Asociación entre la vitamina D y la depresión según metaanálisis de estudios de cohorte

La asociación entre la vitamina D y la protección contra el riesgo de depresión en cuatro metaanálisis, incluyendo cinco tamaños de efecto con un total de 38,237 participantes. Nuestros hallazgos indicaron una asociación protectora significativa entre los niveles séricos de vitamina D y el riesgo general de depresión (OR combinado de los tamaños de efecto: 1.60; IC 95%: 1.08, 2.36, $p < 0.01$) (**Fig. 3**). Se observó un alto grado de heterogeneidad ($I^2 = 91.3\%$, p-heterogeneidad < 0.01). Los análisis de subgrupos revelaron que la asociación protectora entre niveles más altos de vitamina D sérica y la depresión fue mayor en individuos de ≤ 50 años en comparación con aquellos de mayor edad (**Tabla 3**). Adicionalmente, tras excluir los estudios de Tan et al. **[40]** y Wang et al. **[41]** mediante el análisis de eliminación de un estudio, la significancia estadística desapareció (OR de los tamaños de efecto: 1.43; IC 95%: 0.98, 2.10), y (OR de los tamaños de efecto: 1.41; IC 95%: 0.95, 2.09) (**Archivo Suplementario 1**). Un metaanálisis realizado por Anglin et al. **[13]** presentó una razón de riesgo combinada (HR) de tres estudios de cohorte, por lo tanto, no se incluyó en nuestro metaanálisis de paraguas de estudios de cohorte que reportaron principalmente OR. La dirección de los resultados del HR presento similitud con nuestros hallazgos, sugiriendo un mayor riesgo de depresión en los niveles más bajos de vitamina D sérica en comparación con los más altos (HR combinado = 2.21; IC 95%: 1.40, 3.49).

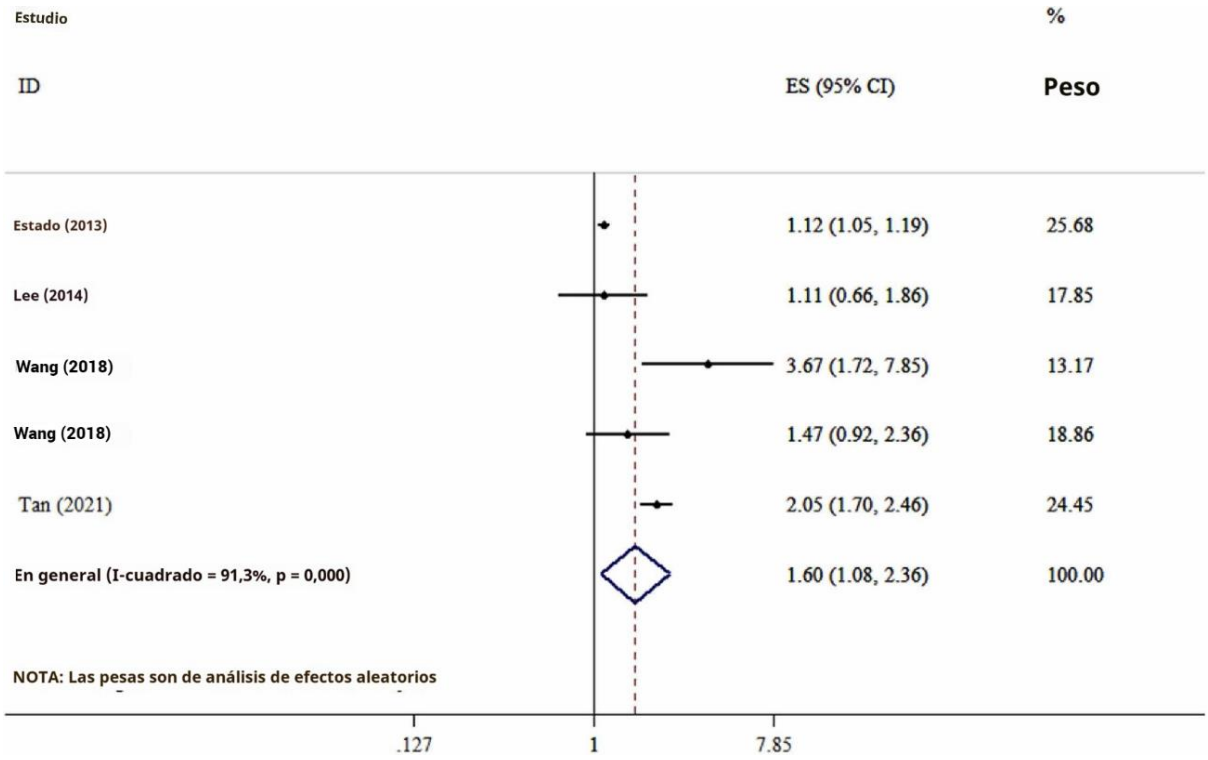

Fig. 3. Gráfico de bosque con la diferencia media y los intervalos de confianza del 95 %, la relación entre la vitamina D y los síntomas de depresión según los metaanálisis de estudios de cohortes.

3.6. Asociación entre la vitamina D sérica y la depresión según los metaanálisis de estudios transversales

La asociación entre la vitamina D sérica y la depresión se evaluó en tres metaanálisis de estudios transversales, incluyendo a un total de 66,411 participantes. El tamaño del efecto resumido para la depresión no indicó una asociación protectora significativa entre la vitamina D sérica y la depresión general (OR combinado del tamaño del efecto: 1.19; Intervalo de Confianza del 95%: 0.95, 1.49, p = 0.14; I^2 = 53.9%, p = 0.11) (**Fig. 4**). No se realizaron análisis de subgrupos en estos metaanálisis.

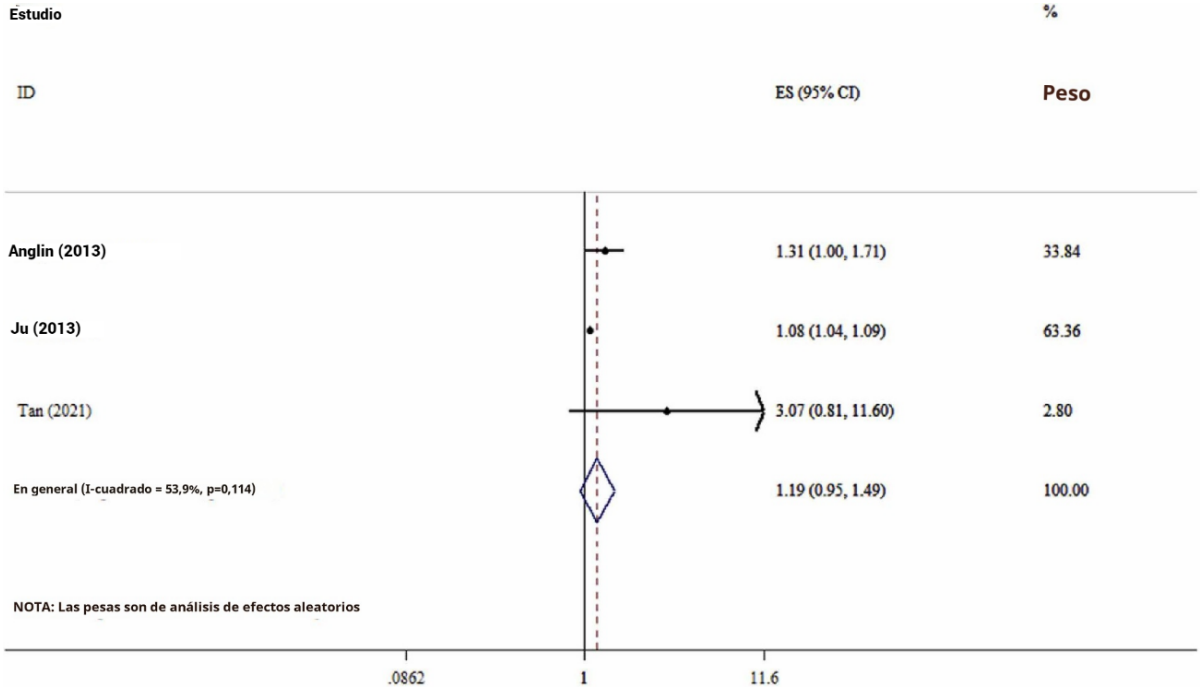

Fig. 4. Gráfico de bosque con la diferencia media e intervalos de confianza del 95 %, la relación entre la vitamina D y los síntomas de depresión según los metaanálisis de estudios transversales.

4. DISCUSIÓN

El presente metaanálisis de paraguas resumió 15 metaanálisis, que incluyeron 65 ensayos controlados aleatorios (ECA) y 31 estudios observacionales (estudios de cohorte y transversales). De acuerdo con los resultados, la suplementación con vitamina D demostró ser eficaz en el alivio de los síntomas depresivos, observándose una relación inversa entre niveles más altos de vitamina D en suero y la prevalencia de depresión. Los análisis de subgrupos revelaron que la suplementación con vitamina D en estudios que emplearon dosis superiores a 5000 UI/día y una duración de intervención de hasta 20 semanas mostró efectos más significativos en la disminución de los síntomas depresivos. Además, la relación inversa entre niveles bajos de vitamina D en suero y la depresión fue más evidente en participantes menores de 50 años.

Estudios recientes han demostrado una asociación significativa entre la insuficiencia o deficiencia de vitamina D y los trastornos depresivos [32]. Los receptores de vitamina D y las enzimas 1-alfa-hidroxilasa, que intervienen en la hidroxilación de la 25-hidroxi-vitamina D [25(OH)D] a su forma activa 1,25-dihidroxi vitamina D, se encuentran

presentes en neuronas y células gliales en múltiples regiones del cerebro, incluyendo la corteza prefrontal, la sustancia negra, la corteza cingulada, el hipocampo y el hipotálamo, los cuales desempeñan un papel importante en la fisiopatología de la depresión **[13, 30, 34, 39]**. La vitamina D está implicada en la síntesis de factores neurotróficos y neurotransmisores (serotonina, dopamina, adrenalina y noradrenalina) a través de los receptores de VDR en la corteza suprarrenal y, debido a su estructura esteroidea, regula el eje hipotálamo-pituitario-adrenal y la actividad de los receptores GABA-A **[30,34]**.

Durante la depresión, se observa un incremento en los marcadores inflamatorios **[34]**. Simultáneamente, la vitamina D manifiesta efectos antioxidantes en el sistema nervioso central, promueve los factores de crecimiento nervioso y la expresión génica de agentes antioxidantes, y disminuye la expresión de citosinas y mediadores inflamatorios, como el factor nuclear-kB, el cual se asocia con el estrés psicosocial y la depresión **[32]**. De manera general, la vitamina D previene la aparición de la depresión al intervenir en seis vías principales: **1)** Regulando la expresión de genes relacionados con la homeostasis del calcio; **2)** Regulando la síntesis de serotonina mediante la atenuación de la expresión de triptófano hidroxilasa 2 (TPH2) y al reprimir la triptófano hidroxilasa 1 (TPH1); **3)** Controlando la inflamación al reducir de la expresión de citosinas inflamatorias; **4)** Regulando la expresión de proteínas mitocondriales que mantienen la respiración mitocondrial normal; y **5)** Previniendo de la hipermetilación de promotores genéticos como la proteína de dominio Jumonji 1A y 3 (JMJD1A, JMJD3) y la demetilasa específica de lisina 1 y 2 (LSD1, LSD2). Estos genes desempeñan una importante función en la activación de neuronas GABAérgicas **[29,42]**. La (**Figura 5**) muestra el mecanismo de acción de la vitamina D en la prevención y reducción de los síntomas de la depresión.

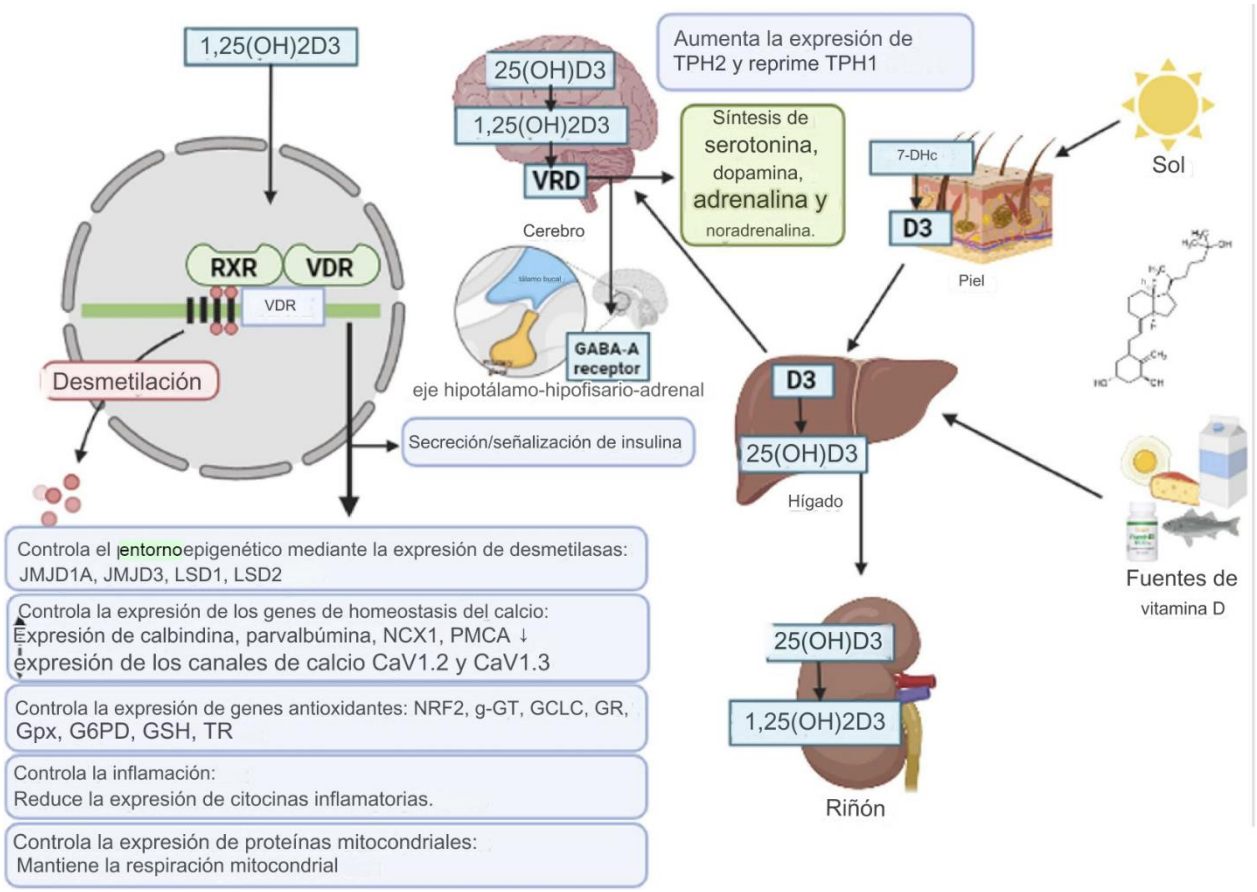

Fig. 5. El mecanismo de acción de la vitamina D en la prevención y disminución de los síntomas de la depresión.

A pesar de que la mayoría de los ensayos controlados aleatorios han reportado efectos beneficiosos de la suplementación con vitamina D sobre la depresión, y los estudios observacionales han confirmado la relación inversa entre los niveles séricos de vitamina D y la depresión, se observó una heterogeneidad significativa entre los estudios incluidos y algunos estudios que mostraron resultados contradictorios. Una explicación para los resultados inconsistentes en los estudios de cohorte se detalla a continuación: Primero, se incluyeron diversas poblaciones de estudio (pacientes con tuberculosis, diabetes, fatiga, diálisis y depresión bipolar). Segundo, se administraron diversas escalas para medir los síntomas depresivos. Tercero, algunas intervenciones tuvieron una duración más corta que otras. Cuarto, hubo diferencias en el nivel basal de vitamina D, la dosis y el diseño del estudio **[38]**. En el estudio de Gowda et al., los pacientes tenían un bajo nivel de depresión al inicio y no todos los pacientes fueron diagnosticados como clínicamente deprimidos. Mientras que, se considera que la vitamina D es beneficiosa para las personas deprimidas más que para las sanas. De hecho, el nivel basal de vitamina D del paciente no se consideró en la mayoría de los estudios. Por lo tanto, según los hallazgos, es posible que las personas con un bajo nivel sérico de 25(OH)D muestren un mayor beneficio de la suplementación con vitamina D en los síntomas depresivos. Los estudios longitudinales han indicado que un bajo nivel de vitamina D se asoció con el desarrollo de depresión en el futuro. Además, la deficiencia de vitamina D es común entre los ancianos, adolescentes, individuos obesos, personas que están confinadas en casa y tienen exposición solar limitada, y aquellos con enfermedades crónicas. Estos

individuos presentan un alto riesgo de desarrollar depresión. Varios estudios transversales tuvieron muestras no representativas, utilizaron autoinformes de depresión y tuvieron tamaños de muestra pequeños **[13]**. Además, la heterogeneidad atribuida a estrategias analíticas y características de los participantes, varios criterios de diagnósticos para la depresión y diferentes métodos para medir el 25(OH)D también se mencionaron como fuentes de sesgo en los estudios transversales **[39]**.

En los estudios de ensayos clínicos aleatorizados, la variabilidad de la dosis administrada de vitamina D fue un factor indispensable que influyó en los resultados. Algunos estudios emplearon dosis altas de vitamina D (superiores al nivel máximo tolerable de ingesta) y otros administraron dosis inferiores, insuficientes para alcanzar resultados óptimos. La depresión se desarrolla de manera gradual, perdura varios años y sus síntomas varían con el tiempo. Por lo tanto, para detectar cambios en los síntomas depresivos, se recomiendan estudios longitudinales organizados. La escasez de estudios con diseños variados, la significativa heterogeneidad, la incierta ocultación de la asignación, junto con las limitaciones en el enmascaramiento, fueron factores clave para el alto riesgo de sesgo observado en varios ensayos clínicos aleatorizados (ECA) **[13, 32, 39]**. Otros factores, como la administración de distintas dosis de vitamina D a participantes con y sin síntomas de depresión clínica, también se señalaron como causantes de los resultados inconsistentes en estudios previos. En algunos casos, la suplementación con vitamina D se administró conjuntamente con terapia de fluoxetina (un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina). Las diferentes formas de administrar la suplementación de vitamina D, ya sea mediante inyección intramuscular, cápsulas o alimentos, también fueron otra fuente de heterogeneidad **[31,37]**.

Dos de los metaanálisis de estudios de cohorte **[40,41]** resumieron la asociación entre la deficiencia de vitamina D y la depresión durante el embarazo y después del parto. Se han mencionado varios factores fisiológicos y metodológicos para explicar los hallazgos inconsistentes. Durante el embarazo, las proteínas de unión a la vitamina D aumentan y afectan la concentración de vitamina D medida. Además, debido a las adaptaciones fisiológicas, la concentración de 25-(OH) D materna varía para proporcionar al feto las cantidades adecuadas de calcio para la mineralización ósea. Se mencionaron como sesgos metodológicos la corta duración de la intervención, el reducido número de participantes, los antecedentes previos de depresión, las variaciones en el origen y período de la depresión, los diferentes puntos de corte y métodos para medir la vitamina D, y la calidad moderada de los estudios incluidos. Además, la mayoría de los estudios observacionales utilizaron un punto de corte escalonado en lugar de un diagnóstico clínico de depresión y no tomaron en cuenta covariables como el estrés, el apoyo social y el ejercicio. En un metaanálisis realizado por Tan et al., en 2021, no se analizaron por separado los efectos terapéuticos de 25(OH)D_2 y del 25(OH)D_3 **[40]**. La inflamación es un factor clave, debido a los cambios vasculares durante el embarazo, el entorno cerebral materno se vuelve sensible a la inflamación. Por lo tanto la inflamación presente en la depresión y las propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras de la vitamina D establecen una conexión entre la deficiencia de vitamina D y la depresión. El mecanismo de acción está relacionado principalmente con el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA), los niveles de estradiol y las citoquinas proinflamatorias involucradas en la depresión posparto. La vitamina D reduce la producción de citoquinas proinflamatorias. Además la disminución repentina en los niveles de estrógeno después del parto reduce

los depósitos de calcio materno e influye en la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) a través del eje HPA. La GnRH desempeña un papel significativo en la regulación fisiológica de la actividad neuronal y el ciclo de fertilidad, y disminuye los niveles de estrógeno **[41]**. Sin embargo debido a la limitada exposición al sol, la alimentación menos nutritiva y la menor actividad física, la deficiencia de vitamina D es común en mujeres embarazadas **[13,40]**.

Nuestros análisis de subgrupos para los metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) indicaron que cuando los estudios administraron vitamina D en dosis mayores a 5000 UI/día por un período de ≤ 20 semanas, se obtuvieron mejores resultados. Los hallazgos señalaron que los estudios que utilizaron menos de la ingesta máxima tolerable recomendada de vitamina D (< 4000 UI/día) no observaron efectos deseables. Un estudio informó que las dosis más bajas de vitamina D no fueron suficientes para provocar algún cambio en la incidencia y los síntomas de la depresión **[32]**. Cuando se administra vitamina D en dosis insuficientes, no se espera la regulación al alza del nivel de 25(OH)D de deficiente a suficiente. Sin embargo, se observó que dosis más altas de vitamina D son beneficiosas cuando se administran a pacientes con deficiencia de vitamina D (niveles séricos de vitamina D < 50 nmol/L al inicio) **[30]**. Otro estudio señaló que la suplementación con vitamina D tuvo un efecto significativo en los trastornos depresivos severos; sin embargo, no influyó en las emociones de sujetos saludables. Varios estudios sostuvieron que los efectos positivos de la vitamina D sobre las emociones se evidenciaron cuando se administró por más de ocho semanas **[29, 32, 34]**. La depresión se desarrolla de manera gradual, persiste durante varios años, y sus síntomas varían con el tiempo; por ende, la suplementación debe realizarse por lo menos durante ocho semanas y, según análisis de subgrupos, se observan mejores resultados cuando se administra por un periodo de hasta 20 semanas, dado que la adherencia disminuye en intervenciones de larga duración. Además, la vitamina D, conocida como una hormona secosteroide, y los elementos similares a esteroides actúan mediante la transcripción en el núcleo; por lo tanto, se requieren varias semanas para observar su efecto **[32]**. Cheng et al., exploraron el efecto del uso de antidepresivos en combinación con la administración de vitamina D en la depresión. En este contexto, clasificaron los estudios en tres categorías: aquellos que tomaron antidepresivos, los que no los tomaron, y los que no mencionaron el uso de antidepresivos. Un efecto significativo sobre la emoción negativa solo se observó en el último caso. No obstante, es importante señalar que el número de estudios que mencionaron esta última situación fue mayor. Por lo tanto, en los estudios que no reportaron el uso de antidepresivos o no, el efecto de la vitamina D fue significativo **[34]**.

Los análisis de subgrupos para metaanálisis de estudios de cohortes mostraron que la relación entre niveles bajos de vitamina D sérica y depresión era más evidente en participantes menores de 50 años. Se observó en un estudio que la suplementación con vitamina D no resultó efectiva en individuos de más de 65 años; no obstante, aquellos participantes entre 18 y 65 años experimentaron mayores beneficios **[34]**. Adicionalmente Jeremiah et al., también evidenciaron efectos más positivos de la suplementación con vitamina D en pacientes menores de 50 años en comparación con los mayores de 50 años. Esto podría explicarse porque los individuos de mayor edad presentan evoluciones crónicas de la depresión y muestran una menor respuesta a las terapias antidepresivas que los más jóvenes. La depresión mantiene una relación bidireccional con la resistencia

a la insulina, por lo que el deterioro de la función de las células β y la adaptación a la resistencia a la insulina, provocados por el envejecimiento, podrían reducir la eficacia de la suplementación con vitamina D en sujetos deprimidos de edad avanzada **[35]**. Además, debido a la disminución en la ingesta dietética, la exposición limitada al sol, la restricción de actividades al aire libre y la disminución de la capacidad renal para la hidroxilación y poder producir cantidades adecuadas de calcitriol, los adultos mayores se encuentran en un alto riesgo de desarrollar deficiencia de vitamina D **[39]**. Ju et al., informaron diferencias significativas en la asociación entre los niveles de 25(OH)D y la depresión. En conclusión, señalaron una reducción significativa del 4 % en el riesgo de depresión en individuos menores de 60 años y del 10 % en los mayores de 60 años. A pesar de las comorbilidades en los adultos mayores, la suplementación con vitamina D resulta beneficiosa en pacientes deprimidos con deficiencia de esta vitamina, especialmente con las dosis más elevadas administradas en este grupo de edad. No obstante, dada la escasez de estudios realizados en este grupo de edad, se deben interpretar los hallazgos con precaución **[39]**. En este metaanálisis de paraguas, solo se consideró el subgrupo de estudios originales que incluían participantes que no estaban bajo tratamiento con antidepresivos. Al comparar la eficacia de la suplementación de vitamina D entre mujeres o ambos sexos, no se observaron diferencias significativas, ya que se registraron efectos notables en ambas categorías. Esto podría explicar los beneficios de la suplementación de vitamina D en ambos géneros. Según los análisis de subgrupos, los estudios de cohorte mostraron de manera más concisa una relación inversa entre la deficiencia de vitamina D y la depresión en comparación con los estudios transversales. Estos últimos presentaban sesgos debido a la causalidad inversa (por ejemplo, menor actividad al aire libre/ingesta de nutrientes, y por ende, bajos niveles de vitamina D) que no fueron descartados. Además, los estudios transversales presentaban tamaños de muestra reducidos con muestras poco representativas, datos no ajustados (estrés vital, apoyo social, ejercicio) y depresión autoinformada. En contraste, los estudios de cohorte presentaban una calidad metodológica superior en comparación con los estudios transversales **[13]**.

Las limitaciones de este estudio incluyen una amplia variedad en las poblaciones de estudio, con distintas características, incluyendo la depresión materna y otros tipos de depresión (moderada y/o severa). Además, no se tomaron en cuenta factores ambientales como la exposición solar, la altitud o la dieta en relación con los niveles séricos de 25(OH)D en los metaanálisis incluidos. También es relevante mencionar que el nivel basal de vitamina D sérica de los individuos no fue medido ni reportado en todos los ensayos clínicos, lo cual es significativo ya que algunos participantes presentaban niveles bajos de vitamina D sérica, lo que podría influir en los síntomas de la depresión y en la eficacia del tratamiento con suplementación de vitamina D. A pesar de estas limitaciones, este metaanálisis de paraguas presenta varias fortalezas. La inclusión de múltiples estudios observacionales de alta y/o moderada calidad y ensayos controlados aleatorizados (ECA), evaluados según el cuestionario AMSTAR2, representa la principal fortaleza de este estudio. Otra fortaleza destacable es la realización de análisis de subgrupos tanto para los metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados (ECA) como para los metaanálisis de estudios de cohorte.

5. CONCLUSIÓN

El presente metaanálisis de paraguas confirma los posibles beneficios potenciales de la suplementación con vitamina D en la disminución de los síntomas depresivos y establece una relación inversa entre niveles séricos elevados de vitamina D y la prevalencia global de depresión. En estudios que administraron dosis superiores a 5000 UI/día y con una duración de intervención de hasta 20 semanas, se observaron mayores resultados en la disminución de los síntomas de depresión. Además, se identificó un riesgo incrementado de depresión en participantes de 50 años o menos con niveles séricos bajos de vitamina D.

Referencias

1. [1] N.J. Kassebaum, M. Arora, R.M. Barber, Z.A. Bhutta, J. Brown, A. Carter, D. C. Casey, F.J. Charlson, M.M. Coates, M. Coggeshall, Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015, Lancet 388 (10053) (2016) 1603–1658.
2. [2] V. Musazadeh, M. Zarezadeh, A.H. Faghfouri, M. Keramati, P. Jamilian, P. Jamilian, A. Mohagheghi, A. Farnam, Probiotics as an effective therapeutic approach in alleviating depression symptoms: an umbrella meta-analysis, Crit. Rev. Food Sci. Nutr. (2022) 1–9.
3. [3] S.L. James, D. Abate, K.H. Abate, S.M. Abay, C. Abbafati, N. Abbasi, H. Abbastabar, F. Abd-Allah, J. Abdela, A. Abdelalim, 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 392 (10159) (2018) 1789–1858.
4. [4] C.K. Ettman, S.M. Abdalla, G.H. Cohen, L. Sampson, P.M. Vivier, S. Galea, Prevalence of depression symptoms in US adults before and during the COVID-19 pandemic, JAMA Netw. Open 3 (9) (2020) (e2019686-e2019686).
5. [5] J. Xiong, O. Lipsitz, F. Nasri, L.M. Lui, H. Gill, L. Phan, D. Chen-Li, M. Iacobucci, R. Ho, A. Majeed, Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: a systematic review, J. Affect. Disord. 277 (2020) 55–64.
6. [6] J.L. Kim, J. Cho, S. Park, E.-C. Park, Depression symptom and professional mental health service use, BMC Psychiatry 15 (1) (2015) 1–12.
7. [7] S. Gawlik, L. Waldeier, M. Müller, A. Szabo, C. Sohn, C. Reck, Subclinical depressive symptoms during pregnancy and birth outcome—a pilot study in a healthy German sample, Arch. Women's Ment. Health 16 (2) (2013) 93–100.
8. [8] J.C. Jakobsen, K.K. Katakam, A. Schou, S.G. Hellmuth, S.E. Stallknecht, K. LethMøller, M. Iversen, M.B. Banke, I.J. Petersen, S.L. Klingenberg, J. Krogh, S.E. Ebert, A. Timm, J. Lindschou, C. Gluud, Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with metaanalysis and Trial Sequential Analysis, BMC Psychiatry 17 (1) (2017) 58.
9. [9] N.A. Khin, Y.F. Chen, Y. Yang, P. Yang, T.P. Laughren, Exploratory analyses of efficacy data from major depressive disorder trials submitted to the US Food and Drug Administration in support of new drug applications, J. Clin. Psychiatry 72 (4) (2011) 464–472.
10. [10] I. Kirsch, B.J. Deacon, T.B. Huedo-Medina, A. Scoboria, T.J. Moore, B.T. Johnson, Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration, PLoS Med. 5 (2) (2008), e45.
11. [11] M. Fava, Diagnosis and definition of treatment-resistant depression, Biol. Psychiatry 53 (8) (2003) 649–659.

12. [12] R. Strawbridge, A.H. Young, A.J. Cleare, Biomarkers for depression: recent insights, current challenges and future prospects, Neuropsychiatr. Dis. Treat. 13 (2017) 1245–1262.
13. [13] R.E. Anglin, Z. Samaan, S.D. Walter, S.D. McDonald, Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis, Br. J. Psychiatry 202 (2) (2013) 100–107.
14. [14] D.F. de Abreu, D. Eyles, F. Feron, Vitamin D, a neuro-immunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases, Psychoneuroendocrinology 34 (2009) S265–S277.
15. [15] D.W. Eyles, S. Smith, R. Kinobe, M. Hewison, J.J. McGrath, Distribution of the vitamin D receptor and 1α-hydroxylase in human brain, J. Chem. Neuroanat. 29 (1) (2005) 21–30.
16. [16] G. Ceolin, G.P.R. Mano, N.S. Hames, L.d.C. Antunes, E. Brietzke, D.K. Rieger, J. D. Moreira, Vitamin D, depressive symptoms, and Covid-19 pandemic, Front. Neurosci. 15 (2021), 670879.
17. [17] G.A. Casseb, M.P. Kaster, A.L.S. Rodrigues, Potential role of vitamin D for the management of depression and anxiety, CNS Drugs 33 (7) (2019) 619–637.
18. [18] C.H. Wilkins, Y.I. Sheline, C.M. Roe, S.J. Birge, J.C. Morris, Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults, Am. J. Geriatr. Psychiatry 14 (12) (2006) 1032–1040.
19. [19] H.T. May, T.L. Bair, D.L. Lapp´e, J.L. Anderson, B.D. Horne, J.F. Carlquist, J. B. Muhlestein, Association of vitamin D levels with incident depression among a general cardiovascular population, Am. Heart J. 159 (6) (2010) 1037–1043.
20. [20] G.B. Parker, H. Brotchie, R.K. Graham, Vitamin D and depression, J. Affect. Disord. 208 (2017) 56–61.
21. [21] J.F. Gould, A.J. Anderson, L.N. Yelland, L.G. Smithers, C.M. Skeaff, R.A. Gibson, M. Makrides, Association of cord blood vitamin D at delivery with postpartum depression in Australian women, Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 55 (5) (2015) 446–452.
22. [22] R. Chan, D. Chan, J. Woo, C. Ohlsson, D. Mellstrom, ¨ T. Kwok, P. Leung, Association between serum 25-hydroxyvitamin D and psychological health in older Chinese men in a cohort study, J. Affect. Disord. 130 (1–2) (2011) 251–259.
23. [23] A. Pan, L. Lu, O.H. Franco, Z. Yu, H. Li, X. Lin, Association between depressive symptoms and 25-hydroxyvitamin D in middle-aged and elderly Chinese, J. Affect. Disord. 118 (1–3) (2009) 240–243.
24. [24] N.O. Nielsen, M. Strøm, H.A. Boyd, E.W. Andersen, J. Wohlfahrt, M. Lundqvist, A. Cohen, D.M. Hougaard, M. Melbye, Vitamin D status during pregnancy and the risk of subsequent postpartum depression: a case-control study, PLoS One 8 (11) (2013), e80686.
25. [25] B.J. Shea, B.C. Reeves, G. Wells, M. Thuku, C. Hamel, J. Moran, D. Moher, P. Tugwell, V. Welch, E. Kristjansson, AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, bmj 358 (2017).
26. [26] R. DerSimonian, N. Laird, Meta-analysis in clinical trials, Control. Clin. Trials 7 (3) (1986) 177–188.
27. [27] M. Egger, G.D. Smith, M. Schneider, C. Minder, Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test, Bmj 315 (7109) (1997) 629–634.
28. [28] C.B. Begg, M. Mazumdar, Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias, Biometrics (1994) 1088–1101.
29. [29] H. Jamilian, E. Amirani, A. Milajerdi, F. Kolahdooz, H. Mirzaei, M. Zaroudi, A. Ghaderi, Z. Asemi, The effects of vitamin D supplementation on mental health, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry 94 (2019), 109651.

30. [30] S. Spedding, Vitamin D and depression: a systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws, Nutrients 6 (4) (2014) 1501–1518.
31. [31] J.A. Shaffer, D. Edmondson, L.T. Wasson, L. Falzon, K. Homma, N. Ezeokoli, P. Li, K.W. Davidson, Vitamin D supplementation for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, Psychosom. Med. 76 (3) (2014) 190.
32. [32] U. Gowda, M.P. Mutowo, B.J. Smith, A.E. Wluka, A.M. Renzaho, Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: meta-analysis of randomized controlled trials, Nutrition 31 (3) (2015) 421–429.
33. [33] J. Firth, S.B. Teasdale, K. Allott, D. Siskind, W. Marx, J. Cotter, N. Veronese, F. Schuch, L. Smith, M. Solmi, The efficacy and safety of nutrient supplements in the treatment of mental disorders: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials, World Psychiatry 18 (3) (2019) 308–324.
34. [34] Y.C. Cheng, Y.C. Huang, W.L. Huang, The effect of vitamin D supplement on negative emotions: a systematic review and meta-analysis, Depress. Anxiety 37 (6) (2020) 549–564.
35. [35] O.J. Jeremiah, G. Cousins, F. Boland, B.P. Kirby, B.K. Ryan, Evaluation of the effect of insulin sensitivity-enhancing lifestyle-and dietary-related adjuncts on antidepressant treatment response: a systematic review and meta-analysis, Heliyon 6 (9) (2020), e04845.
36. [36] F. Vellekkatt, V. Menon, Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: a meta-analysis of randomized controlled trials, J. Postgrad. Med. 65 (2) (2019) 74.
37. [37] G. Li, L. Mbuagbaw, Z. Samaan, M. Falavigna, S. Zhang, J.D. Adachi, J. Cheng, A. Papaioannou, L. Thabane, Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review, J. Clin. Endocrinol. Metab. 99 (3) (2014) 757–767. V. Musazadeh et al. Pharmacological Research 187 (2023) 1066059
38. [38] C.C. Nicolase, ´ M. Hernandez-Viadele, ´ Efficacy of vitamin D in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis, Actas Esp. Psiquiatr 49 (1) (2021) 12–23.
39. [39] S.-Y. Ju, Y.-J. Lee, S.-N. Jeong, Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of depression: a systematic review and meta-analysis, J. Nutr. Health Aging 17 (5) (2013) 447–455.
40. [40] Q. Tan, S. Liu, D. Chen, Poor vitamin D status and the risk of maternal depression: a dose–response meta-analysis of observational studies, Public Health Nutr. 24 (8) (2021) 2161–2170.
41. [41] J. Wang, N. Liu, W. Sun, D. Chen, J. Zhao, W. Zhang, Association between vitamin D deficiency and antepartum and postpartum depression: a systematic review andmeta-analysis of longitudinal studies, Arch. Gynecol. Obstet. 298 (6) (2018) 1045–1059.
42. [42] M.J. Berridge, Vitamin D and depression: cellular and regulatory mechanisms, Pharm. Rev. 69 (2) (2017) 80–92.