

مقایسه سطح سرمی ویتامین D، هورمون پاراتیروئید، کلسیم و فسفر در اسکیزوفرنی، افسردگی اساسی و افراد سالم

حمیدرضا جمیلیان^{۱*}، کامران باقرزاده^۲، زینب ناظری قادیکلای^۲

۱- استادیار، گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: ۸۹/۶/۱۶ تاریخ پذیرش: ۸۹/۱۲/۱۱

چکیده

زمینه و هدف: افسردگی اساسی یکی از شایع‌ترین بیماری‌های روانپزشکی و اسکیزوفرنی جزو بدترین بیماری‌های بشر می‌باشند. لذا یافتن روش درمانی ارزان و کم‌عارضه کمک شایانی به بیماران خواهد کرد. این مطالعه به منظور مقایسه سطح سرمی ویتامین دی، هورمون پاراتیروئید، کلسیم و فسفر در اسکیزوفرنی، افسردگی، و افراد سالم انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی-تحلیلی میزان سطح سرمی ویتامین دی، هورمون پاراتیروئید، کلسیم و فسفر در ۱۰۰ نفر بیمار افسردگی اساسی، ۱۰۰ نفر بیمار اسکیزوفرنی و ۱۰۰ نفر افراد سالم اندازه‌گیری شد. افرادی که نارسایی کلیه، نارسایی کبد، بیماری‌های پاراتیروئید، مصرف مکمل‌های کلسیم، فسفر، ویتامین دی و هورمون پاراتیروئید داشتند، از مطالعه حذف شدند. از نرم افزار SPSS ۱۵ جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: افسردگی با کاهش سطح سرمی ویتامین دی و افزایش سطح سرمی هورمون پاراتیروئید همراهی داشت (به ترتیب $p < 0/001$ و $p = 0/01$) ولی از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین افسردگی و افراد سالم از نظر میزان سطح سرمی کلسیم و فسفر مشاهده نشد (به ترتیب $p = 0/69$ و $p = 0/15$). اسکیزوفرنی با کاهش سطح سرمی ویتامین دی و کاهش سطح سرمی فسفر همراهی داشت (به ترتیب $p < 0/001$ و $p = 0/01$) ولی از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین اسکیزوفرنی و افراد سالم از نظر میزان سطح سرمی کلسیم و هورمون پاراتیروئید مشاهده نشد (به ترتیب $p = 0/47$ و $p = 0/67$).

نتیجه‌گیری: از آنجا که افسردگی و اسکیزوفرنی با کاهش سطح سرمی ویتامین دی همراهی دارد، استفاده از مکمل‌های ویتامین دی می‌تواند در درمان این بیماران مفید باشد.

واژگان کلیدی: کلسیم، افسردگی، هورمون پاراتیروئید، فسفر، اسکیزوفرنی، ویتامین دی

*نویسنده مسئول: اراک، خیابان شهید شیروودی، مرکز آموزشی درمانی امیرکبیر، گروه روانپزشکی

Email: Mjamilian@yahoo.com

مقدمه

ویتامین دی عمدتاً در پوست و به واسطه نور آفتاب تولید می‌شود و به میزان کمتری از طریق غذا دریافت می‌گردد. ویتامین دی برای آن که از نظر بیولوژیکی فعال شود، می‌بایست نخست در کبد و سپس در کلیه‌ها هیدروکسیله شده و به یک ویست وینج دی هیدروکسی ویتامین دی ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) تبدیل شود. به نظر می‌رسد ویتامین دی علاوه بر هموستاز کلسیم و سلامت استخوان، برای رشد و کارکرد مغز نیز ضروری باشد (۱-۳).

گیرنده‌های هسته‌ای خاص برای $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ و نیز آنزیم‌های ضروری برای هیدروکسیلاسیون ویتامین دی به $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ در سیستم عصبی مرکزی یافت شده‌اند (۴). بر این اساس مغز می‌تواند به صورت موضعی، ویتامین دی را فعال کند که همین امر نقش ویتامین دی را در کارکرد مغز محتمل‌تر می‌کند. گیرنده ویتامین دی و همچنین آنزیم فعال‌کننده ویتامین دی به نام ۱-آلفا-هیدروکسیلاز به طور گسترده‌ای در مغز یافت شده است که بیشترین غلظت آن در هیپوتالاموس و ماده سیاه مغز گزارش شده است (۶). مطالعات نشان داده است که در موش‌های مورد آزمایش، گیرنده ویتامین دی در هیپوکامپ، جسم سفید استراتیوم و کورپوس کالوزوم یافت شده است (۷-۹). در مطالعات بالینی، سطح سرمی پائین $25(\text{OH})\text{D}$ که شکل ذخیره‌ای ویتامین دی در بدن است، همراه با علائم روانپزشکی مانند اضطراب، افسردگی و کاهش عملکرد شناختی گزارش شده است (۱۰-۱۳). مشاهده کاهش سطح سرمی هورمون پاراتیروئید نیز در بیماران روانپزشکی می‌تواند حائز اهمیت باشد، چرا که گیرنده‌های هورمون پاراتیروئید در مغز یافت شده‌اند و سطح بالای هورمون پاراتیروئید با اختلال عملکرد سیستم عصبی مرکزی همراه بوده است (۱۴، ۱۵). وجود گزارشاتی مبنی بر کاهش سطح سرمی ویتامین دی در بیماری‌های مختلف روانپزشکی بر جذابیت و پیچیدگی این موضوع می‌افزاید (۱۶). ویتامین دی در بروز علائم افسردگی فصلی دخیل شناخته شده است (۱۷). در فصل زمستان که به دلیل کاهش نور آفتاب،

سطح سرمی $25(\text{OH})\text{D}$ افت کرده، تجویز مکمل‌های حاوی ویتامین دی، علائم افسردگی فصلی را در بعضی موارد بهبود می‌بخشند (۱۸، ۱۹). همراهی کاهش سطح سرمی $25(\text{OH})\text{D}$ و افسردگی و اثر مثبت مکمل ویتامین دی ممکن است نشانه وجود رابطه علت و معلولی، حداقل در یکی از انواع افسردگی (افسردگی فصلی) باشد (۲۰). مشاهده کاهش سطح سرمی ویتامین دی در سایر بیماری‌های روانپزشکی (مانند اسکیزوفرنی و سوء مصرف الکل) بدون وجود تفاوت معنی‌داری با سطح سرمی ویتامین دی در افسردگی (۱۶، ۲۱، ۲۲) بر پیچیدگی و جذابیت این موضوع می‌افزاید. علاوه بر افسردگی، وجود ارتباط بین ویتامین دی و اسکیزوفرنی مفروض است.

به منظور تعیین ارتباط سطوح ویتامین دی، هورمون پاراتیروئید (Parathyroid Hormon-PTH) و افسردگی در یک گروه ۱۲۸۲ نفری سالمند ۶۹-۶۵ ساله در هلند، سطح سرمی ویتامین دی و PTH ارزیابی شد. در افرادی که افسردگی داشتند، سطح سرمی ویتامین دی پائین‌تر و سطح سرمی هورمون پاراتیروئید بالاتر بود. شدت افسردگی نیز ارتباط معنی‌داری با میزان کاهش ویتامین دی و میزان افزایش هورمون پاراتیروئید داشت (۲۳). در مطالعه‌ای در دانشگاه فرانکفورت، سطوح ویتامین دی، کلسیم، فسفر در ۳۴ بیمار دچار اسکیزوفرنی، ۲۵ بیمار دچار افسردگی اساسی، ۳۰ بیمار الکلیک و ۳۱ نفر گروه سالم کنترل اندازه‌گیری شد. فقط سطوح ویتامین دی در همه گروه‌های بیماران نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری پائین‌تر بود. در بین سه گروه بیماران تفاوت معنی‌داری از نظر ویتامین دی وجود نداشت. محققین ایده‌های قبلی مبنی بر تأثیر اختصاصی ویتامین دی در پاتوفیزیولوژی افسردگی را رد کردند و وجود تفاوت بین بیماران و افراد سالم را به تفاوت در زمینه اجتماعی و عادات غذایی ربط دادند (۱۶).

در یک مطالعه مقطعی در سال ۲۰۰۵، سطح ویتامین دی در ۳۲۶۲ نفر از اهالی شانگ‌های و پکن چین در گروه سنی ۷۰-۵۰ ساله مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مطالعه، شیوع علائم افسردگی بین ۷/۲ تا ۱۱/۱ درصد بود محققین

معیارهای خروج عدم ابتلا به افسردگی و اسکیزوفرنی، نارسایی کلیه، نارسایی کبد، بیماری‌های پاراتیروئید، مصرف مکمل‌های کلسیم، فسفر، ویتامین دی و هورمون پاراتیروئید به هر دلیل بوده است.

در این مطالعه بیماران مبتلا به افسردگی و بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی، توسط روانپزشک و بر حسب معیارهای DSM-IV-TR مراجعه کننده به بیمارستان هاشمی سنجانی (اعم از سرپایی و بستری) و کلینیک امام رضا(ع) اراک در فاصله پانز و زمستان سال ۱۳۸۸ انتخاب شدند. افراد سالم مورد مطالعه، از بین افراد سالم جامعه که از هر جهت شبیه بیماران بودند (غیر از ابتلا به افسردگی و اسکیزوفرنی)، از بین افراد سالم جامعه و در فاصله پانز و زمستان سال ۱۳۸۸ انتخاب شدند. پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی از سه گروه مورد مطالعه، از هر شخص به میزان ۵ سی سی خون‌گیری انجام شد و توسط دستگاه سانتریفیوژ، سرم آن جدا شد و بلافاصله در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد، منجمد گردید. سرم‌های منجمد توسط جعبه های یخ در کمترین زمان ممکن به آزمایشگاه رفرنس دانشگاه علوم پزشکی اراک منتقل شد.

کیت مورد استفاده جهت انجام آزمایش‌های کلسیم و فسفر کیت‌های ساخت شرکت پارس آزمون می‌باشد که از روش فوتومتریک جهت اندازه‌گیری استفاده می‌کند.

کیت مورد استفاده جهت اندازه‌گیری PTH، کیت BIOMERICA ساخت کشور آمریکا می‌باشد که میزان PTH را براساس روش الایزا اندازه‌گیری می‌کند. کیت مورد استفاده جهت اندازه‌گیری ویتامین دی، کیت ids ساخت کشور آمریکا می‌باشد که میزان ۲۵ هیدروکسی ویتامین دی و سایر متابولیت‌های هیدروکسیله ویتامین دی را در سرم و بر اساس روش الایزا اندازه‌گیری می‌کند.

فصل، سال و رژیم غذایی بر روی مقادیر اندازه‌گیری شده موثرند که با توجه به حجم بالای نمونه‌ها، و تأثیر یکسان این عوامل بر سه گروه، قابل اغماض می‌باشد.

نتیجه گرفتند که در گروه میانسال و کهنسال چینی، بین سطح ویتامین دی و علائم افسردگی ارتباطی وجود ندارد و پیشنهاد نمودند به علت مقطعی بودن این مطالعه و نامشخص بودن ارتباط علیتی بین ویتامین دی و افسردگی، مطالعات دیگری لازم است انجام شود تا ارتباط علیتی بین ویتامین دی و افسردگی مشخص گردد (۲۴).

لذا با توجه به مطالب بیان شده و نیز عدم انجام چنین مطالعه‌ای در کشورمان، به منظور مقایسه سطح سرمی ویتامین دی، هورمون پاراتیروئید، کلسیم و فسفر در افسردگی، اسکیزوفرنی و افراد سالم، اقدام به این مطالعه می‌کنیم. بدون شک روشن شدن بهتر فیزیوپاتولوژی این بیماری‌ها می‌تواند راهگشای خوبی در یافتن روش‌های جدید درمانی باشد.

مواد و روش‌ها

این تحقیق، یک مطالعه مقطعی - تحلیلی می‌باشد که جامعه مورد آزمون شامل سه گروه صد نفره (جمعا ۳۰۰ نفر) از افراد می‌باشد: بیماران مبتلا به افسردگی و بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی که این دو دسته، از افراد مراجعه‌کننده به بیمارستان هاشمی سنجانی (اعم از سرپایی و بستری) و کلینیک امام رضا(ع) اراک انتخاب شدند و افراد سالم که از هر جهت شبیه بیماران دچار افسردگی و اسکیزوفرنی بودند (غیر از ابتلا به افسردگی و اسکیزوفرنی) که از بین افراد جامعه انتخاب شدند.

معیارهای ورود برای گروه افسرده شامل ابتلا به افسردگی اساسی بر اساس DSM-IV-TR شامل خلق افسرده، از بین رفتن علائق، فقدان انرژی، افکار خودکشی، احساس بی‌ارزشی، عدم تمرکز، کاهش یا افزایش فعالیت ذهنی حرکتی، کاهش یا افزایش اشتها یا وزن، کاهش یا افزایش خواب بوده است. معیارهای ورود برای گروه اسکیزوفرنی نیز ابتلا به اسکیزوفرنی بر اساس DSM-IV-TR شامل توهم، هذیان، کلام آشفته، رفتار آشفته و علائم منفی در نظر گرفته شد.

در این مطالعه، اطلاعات حاصل از نمونه‌ها، وارد نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۵ شد و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و از آزمون تی مستقل و آنالیز واریانس یکطرفه استفاده شد.

محققین کلیه موارد معاهده هلسینکی و کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک را رعایت کردند، که با کد اخلاق ۸۸/۵/۱۹ در دانشگاه علوم پزشکی اراک تصویب شد.

یافته‌ها

میانگین سنی در گروه افسردگی ۳۵/۸ سال با انحراف معیار ۸/۲، در گروه اسکیزوفرنی ۳۵/۶ سال با انحراف معیار ۱۰/۴ و در گروه سالم ۳۵/۲ سال با انحراف معیار ۴/۸ بود. از نظر آماری تفاوت معنی‌داری از نظر سن میان سه گروه، مشاهده نشد ($p=0/87$).

هیچ یک از نمونه‌های مورد مطالعه، مطالعه را ترک نکردند و مطالعه با حجم اولیه (۳۰۰ نفر) به پایان رسید. در گروه افسردگی ۳۵ نفر (۳۵ درصد) مرد و ۶۵ نفر (۶۵ درصد) زن، در گروه اسکیزوفرنی ۶۸ نفر (۶۸ درصد) مرد و ۳۲ نفر (۳۲ درصد) زن و در گروه سالم ۵۰ نفر (۵۰ درصد) مرد و ۵۰ نفر (۵۰ درصد) زن حضور داشتند.

میانگین سطح سرمی ویتامین دی در افسردگی ۴۵/۲ نانومول در لیتر با انحراف معیار ۱۴/۹، در اسکیزوفرنی ۴۷/۰ نانومول در لیتر با انحراف معیار ۱۱/۳، در افراد سالم ۵۳/۲ نانومول در لیتر با انحراف معیار ۱۰/۴ بود. از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین افسردگی و افراد سالم از نظر میزان سطح سرمی ویتامین دی وجود داشت ($p<0/001$). از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین اسکیزوفرنی و افراد سالم از نظر میزان سطح سرمی ویتامین دی وجود داشت ($p<0/001$).

میانگین سطح سرمی PTH در افسردگی ۳۵/۹ پیکوگرم در میلی‌لیتر با انحراف معیار ۱۶/۲، در اسکیزوفرنی ۳۲/۴ پیکوگرم در میلی‌لیتر با انحراف معیار ۱۱/۹ و در افراد سالم ۳۱ پیکوگرم در میلی‌لیتر با انحراف معیار ۱۱/۹ بود. از

نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین افسردگی و افراد سالم از نظر میزان سطح سرمی PTH وجود داشت ($p=0/01$). در حالی که تفاوت معنی‌داری بین اسکیزوفرنی و افراد سالم از نظر میزان سطح سرمی PTH مشاهده نشد ($p=0/47$).

میانگین سطح سرمی کلسیم در افسردگی ۹/۴ میلی‌گرم در دسی لیتر با انحراف معیار ۰/۳، در افسردگی ۹/۴ میلی‌گرم در دسی لیتر با انحراف معیار ۰/۴ و در افراد سالم ۹/۴ میلی‌گرم در دسی لیتر با انحراف معیار ۰/۵ بود. از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین افسردگی و افراد سالم از نظر میزان سطح سرمی کلسیم وجود نداشت ($p=0/69$). و هم‌چنین تفاوت معنی‌داری بین اسکیزوفرنی و افراد سالم از نظر میزان سطح سرمی کلسیم دیده نشد ($p=0/67$). میانگین سطح سرمی فسفر در افسردگی ۴/۲ میلی‌گرم درصد با انحراف معیار ۰/۶، در اسکیزوفرنی ۴/۱ میلی‌گرم درصد با انحراف معیار ۰/۷ و در افراد سالم ۴/۴ میلی‌گرم درصد با انحراف معیار ۰/۹ بود. از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین افسردگی و افراد سالم از نظر میزان سطح سرمی فسفر وجود نداشت ($p=0/15$). در حالی که تفاوت بین اسکیزوفرنی و افراد سالم از نظر میزان سطح سرمی فسفر در حد معنی‌داری بود ($p<0/001$).

بحث

همان‌طور که مشاهده شد براساس یافته‌های این مطالعه، افسردگی با کاهش سطح سرمی ویتامین دی و افزایش سطح سرمی هورمون پاراتیروئید همراهی داشت، ولی از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین افسردگی و افراد سالم از نظر میزان سطح سرمی کلسیم و فسفر مشاهده نشد. اسکیزوفرنی نیز با کاهش سطح سرمی ویتامین دی و کاهش سطح سرمی فسفر همراهی داشت، ولی از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین اسکیزوفرنی و افراد سالم از نظر میزان سطح سرمی کلسیم و هورمون پاراتیروئید مشاهده نشد.

در مطالعه‌ای که در آمستردام هلند بر روی ۱۲۸۲ نفر از افراد سالمند ۶۵-۶۹ ساله مبتلا به افسردگی انجام شد،

در یک مطالعه مقطعی در سال ۲۰۰۵، سطح ویتامین دی در ۳۲۶۲ نفر از اهالی شانگهای و پکن چین در گروه سنی ۷۰-۵۰ ساله مورد ارزیابی قرار گرفت چنین نتیجه گرفته شد که در گروه میانسال و کهنسال چینی، بین سطح ویتامین دی و علائم افسردگی ارتباطی وجود ندارد پیشنهاد شده است به علت مقطعی بودن مطالعه و نامشخص بودن ارتباط علیتی بین ویتامین دی و افسردگی، مطالعات دیگری لازم است انجام شود تا ارتباط علیتی بین ویتامین دی و افسردگی مشخص گردد (۲۴).

نتایج حاصل از مطالعه ما گویای همراهی کاهش ویتامین دی با افسردگی اساسی و اسکیزوفرنی می باشد، ولی قادر به نشان دادن رابطه علت و معلولی بین آنها نمی باشد. استفاده از مکمل ویتامین دی در درمان این بیماران به صورت کارآزمایی بالینی می تواند راهگشای خوبی در درمان این بیماران باشد، لذا مطالعات مداخله ای یا آینده نگر توصیه می گردد.

نتیجه گیری

از آنجا که افسردگی و اسکیزوفرنی با کاهش سطح سرمی ویتامین دی همراهی دارند، استفاده از مکمل های ویتامین دی می تواند روش مناسبی جهت درمان این بیماران باشد. به هر حال انجام کارآزمایی های بالینی در خصوص تأثیر مصرف مکمل های ویتامین دی در درمان بیماران افسرده و اسکیزوفرنیک جهت مطالعات بعدی توصیه می گردد.

تشکر و قدردانی

تحقیق حاضر، طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی اراک به شماره ۳۶۲ و نیز پایان نامه تحصیلی دکتر کامران باقرزاده و دکتر زینب ناظری می باشد که بدینوسیله از ایشان تقدیر و تشکر می گردد. هم چنین از کلیه عزیزان شرکت کننده در تحقیق و نیز از پرسنل محترم آزمایشگاه رفرنس دانشگاه علوم پزشکی اراک تشکر و قدردانی به عمل می آید.

سطح سرمی ویتامین دی پایین تر و سطح سرمی PTH بالاتر از افراد سالم گزارش شده است (۲۳). در مطالعه ما نیز، در افراد مبتلا به افسردگی با میانگین سنی ۳۵/۸ سال، سطح سرمی ویتامین دی پائین تر و سطح سرمی PTH بالاتر از افراد سالم بود، که نتایج حاصل از این دو طرح با هم انطباق دارند.

در مطالعه آمستردام میزان کلسیم و فسفر به طور اختصاصی مورد بررسی قرار نگرفته است اما به این مطلب اشاره شده است که اتورادیوگرافی و ایمونو هیستوکیستمتری، نشان دادند که بافت های هدف ۲۵ هیدروکسی ویتامین دی بیشتر وابسته به ترشحات اگزوکرین و اندوکرین و فرآیندهای سوماتوتروپیک هستند تا به کلسیم به تنهایی (۲۳).

در مطالعه ای در دانشگاه فرانکفورت که بر روی ۱۱۰ نفر شامل بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی، افسردگی اساسی، الکلیک و گروه سالم کنترل انجام شد، سطوح ویتامین دی، کلسیم و فسفر مورد بررسی قرار گرفت که فقط سطح ویتامین دی در همه گروه های بیماران نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری پائین تر بود که با مطالعه ما مطابقت دارد (۱۶). در مطالعه فرانکفورت محققین ایده های قبلی مبنی بر تأثیر اختصاصی ویتامین دی در پاتوفیزیولوژی افسردگی را رد کردند و وجود تفاوت بین بیماران و افراد سالم را به تفاوت در زمینه اجتماعی و عادات غذایی ربط دادند (۱۶). در مطالعه حاضر کاهش فسفر در اسکیزوفرنی مشاهده شده، اما در مطالعه دانشگاه فرانکفورت مقدار فسفر در اسکیزوفرنی نسبت به گروه سالم تفاوت معنی داری نداشته است (۱۶).

یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور درباره تأثیر مکمل ویتامین دی بر علائم افسردگی در افراد چاق در دانشگاه ترومسو (Tromsø) نروژ بر روی ۴۴۱ بیمار افسرده چاق نشان داد که ارتباطی بین سطح سرمی ویتامین دی و علائم افسردگی وجود دارد که با مطالعه ما نیز سازگار است (۲۰).

with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(12):1032-40.

13. Armstrong DJ, Meenagh GK, Bickle I, Lee AS, Curran ES, Finch MB. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. 2007; 26(4): 551-4.

14. Weaver DR, Deeds JD, Lee K, Segre GV. Localization of parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) and PTH/PTHrP receptor mRNAs in rat brain. *Brain Res Mol Brain Res*. 1995; 28(2): 296-310.

15. Smogorzewski MJ. Central nervous dysfunction in uremia. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38(4 Suppl 1): S122-8.

16. Schneider B, Weber B, Frensch A, Stein J, Fritz J. Vitamin D in schizophrenia, major depression and alcoholism. *J Neural Transm*. 2000; 107(7):839-42.

17. Schlager D, Schwartz JE, Bromet EJ. Seasonal variations of current symptoms in a healthy population. *Br J Psychiatry*. 1993; 163: 322-6.

18. Gloth FM, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging*. 1999;3(1):5-7.

19. Lansdowne AT, Provost SC. Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998; 135(4): 319-23.

20. 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. *J Intern Med*. 2008; 264(6): 599-609.

21. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):424-30.

22. McGrath J. Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophr Res*. 1999;40(3):173-7.

منابع

1. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience*. 2003;118(3):641-53.

2. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13(3):100-5.

3. McCann JC, Ames BN. Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *FASEB J*. 2008;22(4):982-1001.

4. Stumpf WE, Sar M, Clark SA, DeLuca HF. Brain target sites for 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Science*. 1982;215(4538):1403-5.

5. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(2): 888-94.

6. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat*. 2005;29(1):21-30.

7. Walters MR, Fischette CT, Fetzer C, May B, Riggle PC, Tibaldo-Bongiorno M, et al. Specific 1,25-dihydroxyvitamin D3 binding sites in choroid plexus. *Eur J Pharmacol*. 1992; 213(2): 309-11.

8. Langub MC, Herman JP, Malluche HH, Koszewski NJ. Evidence of functional vitamin D receptors in rat hippocampus. *Neuroscience*. 2001; 104(1): 49-56.

9. Baas D, Prüfer K, Ittel ME, Kuchler-Bopp S, Labourdette G, Sarliève LL, et al. Rat oligodendrocytes express the vitamin D(3) receptor and respond to 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Glia*. 2000;31(1):59-68.

10. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357(3):266-81.

11. Przybelski RJ, Binkley NC. Is vitamin D important for preserving cognition? A positive correlation of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with cognitive function. *Arch Biochem Biophys*. 2007;460(2):202-5.

12. Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, Birge SJ, Morris JC. Vitamin D deficiency is associated

23. 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. Arch Gen Psychiatry. 2008; 65(5): 508-12.

24. Pan A, Lu L, Franco OH, Yu Z, Li H, Lin X. Association between depressive symptoms and 25-hydroxyvitamin D in middle-aged and elderly Chinese. J Affect Disord. 2009;118(1-3): 240-3.

Archive of SID