

비타민 D와 우울증

- 총 설 -

조수경 · 구 슬 · 박 경

영남대학교 식품영양학과

Vitamin D and Depression

Su Kyung Cho, Sle Koo, and Kyong Park

Department of Food and Nutrition, Yeungnam University

ABSTRACT Recent studies have shown that insufficient or deficient vitamin D status may be linked to increased risk of depressive conditions or depression. The aim of this study was to review all available evidence on vitamin D, depression, and any association between them. Cross-sectional, case-control, and cohort studies have reported contradictory results. Some have reported that low levels of vitamin D may be associated with higher risk of depression or depressive symptoms while others reported that vitamin D status may not be related to depression. Recent clinical trials examining the effects of vitamin D supplementation on depression have also showed discrepant results. However, meta-analysis study results are consistent regarding the beneficial effects of vitamin D. Several mechanisms that account for these beneficial effects of vitamin D on depression have been reported but remain largely speculative. Vitamin D deficiency is very common, and prevalence of depression is increasing in the Asian population, especially females. However, limited literature is available on this population. Considering research results of a potential inverse association between vitamin D level and prevalence of depression, it is important to advance our understanding of the role of vitamin D in depression and conduct well-designed prospective trials in the Asian population.

Key words: vitamin D, serum 25-hydroxyvitamin D, depression, depressed condition

서 론

비타민 D는 피부의 자외선 노출 시 자연스럽게 생성되어 활성화되는 비타민으로 체내 수준이 낮아지면 칼슘 흡수력이 저하되고 부갑상선 호르몬의 농도가 증가하게 된다(1-3). 이러한 불균형은 골절 및 골다공증을 유발할 수 있다고 알려져 있으며(4), 최근에는 대사증후군(5), 당뇨병(6), 심혈관질환(7), 암(8) 등의 신체적인 만성질환뿐만 아니라 정신질환(9-12)과의 연관성도 제시되고 있다.

정신질환 중 우울증상 및 우울증은 인간에게 나타날 수 있는 기분장애(mood disorder) 중 하나이며 심각한 상태에 이르게 되면 편집 양상, 기억장애, 자살 시도 등의 증상을 보인다고 보고되고 있다(13). 우울증에 대한 원인은 명확하지 않으나 다양한 생화학적, 유전적 그리고 환경적 요인으로 야기될 수 있다고 알려져 있다(14,15). 특히 최근 연구에 따르면 체내 비타민 D의 결핍은 우울증 위험을 높일 수 있다는 연구 결과들이 주목을 받고 있다(9-12).

관련 연구를 요약해 보면 비타민 D 수준과 우울증 간 관련성을 분석한 역학연구의 대부분은 국외 연구 집단을 대상으

로 진행되었고 인과관계를 설명할 수 없는 횡단연구방법을 이용한 연구가 주류를 이루고 있다. 일부 역학연구를 종합한 메타 분석은 비타민 D의 결핍이 우울증의 위험을 높일 수 있다는 방향으로 결과를 제시하고 있다. 본 장에서는 비타민 D와 우울증의 관련요인, 국내외 비타민 D 결핍 및 우울증 현황 그리고 비타민 D와 우울증 간의 연관성에 대해 과학적 근거를 기반으로 체계적으로 고찰하고 요약하여 최근의 연구 동향을 살펴보고자 한다.

비타민 D의 급원 식품 및 결핍 판정 기준

비타민 D는 자연계에 주로 비타민 D₂(ergocalciferol)와 D₃(cholecalciferol) 두 가지 형태로 존재한다(16). 비타민 D₂는 효모나 식물이 햇빛에 노출될 때 생성되는 형태이며(17), 비타민 D₃는 사람이나 동물의 피부, 털 등이 태양 자외선에 노출되어 생성되는 물질이다. 사람의 경우 피부에 존재하는 7-디하이드로콜레스테롤(7-dehydrocholesterol)이 자외선에 의해 전구 비타민 D₃로 바뀌고 이는 체내에서 비타민 D₃로 전환된다(16). 일반적으로 팔다리를 약 5~10분 정도 햇빛에 노출시켰을 때 약 3,000 IU의 비타민 D₃를 얻을 수 있다고 알려져 있다(18).

각 식품으로부터 섭취될 수 있는 비타민 D의 형태와 양은 매우 다양하다(18). 주로 대구간유, 고등어, 정어리와 같은

Received 20 June 2014; Accepted 14 August 2014

Corresponding author: Kyong Park, Department of Food and Nutrition, Yeungnam University, Gyeongsan, Gyeongbuk 712-749, Korea
E-mail: kypark@ynu.ac.kr, Phone: +82-53-810-2879

지방이 많은 생선, 난황, 표고버섯 등이 주요 급원식품이라고 할 수 있다(16,18,19). 급원 식품의 100 g당 비타민 D₃ 함량을 살펴보면 연어에는 약 100~1,000 IU(자연산 600~1,000 IU, 양식산 100~250 IU, 통조림 300~600 IU), 정어리 약 300 IU, 고등어 약 250 IU, 참치 약 230 IU 정도가 포함되어 있으며(18), 그중 대구간유는 1 큰 술당 약 400~1,000 IU의 비타민 D₃가 포함되어 있다(18,20). 또한 생 표고버섯에는 100 g당 약 100 IU의 비타민 D₂가 함유되어 있으며, 이를 햇빛에 노출시켜 건조시킬 경우 비타민 D₂ 함량이 1,600 IU까지 높아지는 것으로 보고되고 있다(18). 난황에도 약 20 IU의 비타민 D₂가 포함되어 있다고 알려져 있다(18). 일상적인 식사를 통하여 얻어지는 비타민 D의 양은 매우 미미한 수준이며, 체내 비타민 D 수준은 주로 태양광선 노출을 통한 합성량 혹은 개인의 식이보충제의 복용량에 영향을 받는다고 보고되고 있다(1,21,22). 비타민 D가 함유된 보충제의 경우 캡슐이나 액체 형태의 종합비타민 및 비타민 D 단일 제제가 판매되고 있다(18). 그러나 햇빛 노출과는 달리 보충제를 과량 복용할 경우 독성을 나타낼 수 있으며, 개인의 비타민 D 요구량은 나이, 계절, 위도, 체중 등에 따라 다양하므로 이러한 모든 것을 신중하게 고려하여 식이보충제의 선택이 이루어져야 한다(1,18,21).

다수의 역학연구에서 가장 많이 사용되고 있는 비타민 D 상태 판정 지표는 혈중 25(OH)D 농도이며(23,24), 식품으로부터 섭취되는 비타민 D와 피부 합성으로부터 생성되는 비타민 D의 농도를 모두 반영하는 특징이 있다(23-26). 혈중 25(OH)D 농도를 측정하기 위한 방법으로는 방사선면역 측정법(radioimmunoassay, 이하 RIA법), 고성능 액체 크로마토그래피(high-performance liquid chromatography), 액체 크로마토그래피-연속 질량 분석기(liquid chromatography coupled with mass spectrometry), 효소면역분석법(enzyme-linked immunoassay), random access automated assay(RAAA) 등이 있고(27-29), 그중 RIA법은 우리나라와 미국 등을 포함한 여러 나라의 역학연구에서 국가적 표본의 비타민 D 수준을 측정하기 위하여 널리 이용되고 있다(30,31).

체내 비타민 D의 결핍 및 최적 수준 판정에 대한 기준은 학자마다 견해 차이가 있다(Table 1). 신장병 관리 가이드라인(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Guidelines)에 의하면 혈청 25(OH)D가 15 ng/mL 미만인 경우 '비타민 D 결핍'으로 정의하고 있고, 미국 의학기관(Institute of Medicine, IOM)의 기준에 의하면 12 ng/mL 미만을 '비타민 D 결핍', 12~20 ng/mL는 '비타민 D 불충분(insufficiency)'으로 정의하며, 50 ng/mL 이상일 경우 과잉으로 인한 건강문제의 가능성을 제기하고 있다. 근육 및 골절 위험과 관련된 비타민의 수준을 연구한 논문에서는 비타민 D 결핍 수준으로 25(OH)D 10 ng/mL 미만을 제시하였다. 그 외 논문들에서는 혈청 25(OH)D가 20 ng/mL(50 nmol/L) 미만이면 '비타민 D 결핍(deficiency)'으로 체내 비타민 D

Table 1. Definitions of vitamin D status

Studies	Vitamin D status	25(OH)D (ng/mL) ¹⁾
Levin et al. (106) (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Guidelines)	Deficiency	<15
Rosen (22)	Deficiency	<10
	Insufficiency	10~30
Institute of Medicine (107)	Deficiency	<12
	Insufficiency	12~20
	Sufficiency	20~50
	Possibly harmful	>50
Holick et al. (108)	Deficiency	<20
	Insufficiency	20~30
Peppone et al. (109)	Deficiency	<20
	Insufficiency	20~31
	Sufficiency	≥32
Pearce et al. (110)	Deficiency	<20
	Adequate	10~30
	Optimal	>30

¹⁾Metric unit (ng/mL)×conversion factor (2.496)=SI units (nmol/L).

영양상태 판정을 제시하고 있다. 건강유지 및 질병 예방을 위한 적정 혈청 25(OH)D 수준은 30~100 ng/mL로 이를 비타민 D 충분상태로 정의하고 이 수준을 유지하도록 권장하고 있다(32,33).

비타민 D 영양상태의 결정요인

국외 인구들을 대상으로 체내 비타민 D 수준을 측정하고 이와 관련된 주요 요인을 규명한 연구 결과들이 꾸준히 제시되어 왔다. 미국 국민건강영양조사(National Health and Nutrition Examination Survey, 이하 NHANES) 자료를 이용하여 1988~1994년과 2000~2004년 미국인 각각 18,158명, 20,289명을 대상으로 혈청 비타민 D 수준을 비교 연구한 결과 미국인의 비타민 D 수준은 과거 10~15년 동안 꾸준히 감소하는 경향을 보였고, 비타민 D 불충분 상태(혈청 25(OH)D 10~20 ng/mL)에 해당되는 대상자는 약 23~24%, 비타민 D 결핍(혈청 25(OH)D 10 ng/mL 미만)은 6~10% 수준을 보였다(34,35). 이는 캐나다 코호트 대상자의 2~3%가 비타민 D 결핍(혈청 25(OH)D가 11 ng/mL 미만)이라는 결과보다 높은 수준이었다(36).

비교적 햇빛 노출이 충분한 지역인 사우디아라비아 남여성인의 비타민 D 수준 역시 매우 낮은 수준이라는 흥미로운 연구 결과가 보고되었다(37,38). 사우디아라비아에 총 1,172명의 성인 여성 중 혈청 25(OH)D가 20 ng/mL 미만에 해당되는 여성이 전체 대상자의 약 80%를 차지하여 비타민 D 결핍률이 매우 높은 것으로 보였다(37). 동일한 기간과 지역에서 834명의 성인 남성을 대상으로 진행한 연구 결과 역시 비슷한 양상을 보였는데 대상자 중 약 88%의 남성이 비타민 D 결핍인 것으로 나타났다(38). 이러한 결과를 보인 이유는

몇 가지 요인으로 설명될 수 있다. 그중 한 요인으로 사우디아라비아에서 오랫동안 착용해온 고유의 의복 형태를 들 수 있다. 특히 자외선이 강한 여름에는 외부 노출을 극도로 꺼리는 경향이 있어 체내 비타민 D의 생성이 더욱 저조할 수 있고, 사우디아라비아인의 어두운 피부색 역시 비타민 D 결핍에 기여하는 요인이 될 수 있다.

비타민 D 영양 상태를 연구한 국내연구는 상대적으로 미비한 실정이다(39-41). 건강 검진을 목적으로 2004~2006년 서울대학교병원의 내분비외과를 방문한 환자 19~84세 남녀 994명의 혈청 비타민 D 수준을 분석한 결과 혈청 25(OH)D 수준이 20 ng/mL 미만인 대상자가 약 17% 수준이었고(40), 12~13세 청소년 188명을 대상으로 2009년에 진행한 연구에서는 20 ng/mL 미만인 대상자가 남녀 청소년 각각 89%, 99%로 매우 낮은 비타민 D 수준을 보인다고 보고하였다(41). 최근 제 4기 국민건강영양조사(The Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 이하 KNHANES)를 이용하여 10세 이상 남녀 6,925명의 비타민 D 수준을 성별 및 연령대를 구분하여 분석한 결과(39) 혈청 25(OH)D가 20 ng/mL 미만에 속하는 결핍자의 비율은 남성 약 47%, 여성 약 65%인 반면, 혈청 25(OH)D가 30 ng/mL 이상인 대상자는 남성 약 13%, 여성 약 7%에 불과하였다. 대상자의 나이가 증가할수록 혈청 비타민 D 수준이 높아지는 추이를 보였고, 특히 20~29세에서 비타민 D 불충분에 포함되는 대상자의 비율이 가장 높은 결과를 보였다. 이는 일본의 여성 간호사 연구에서 제시한 혈청 25(OH)D 수준과 나이가 비례한다는 결과와 비슷한 양상이다(42). 이러한 현상은 노화가 진행될수록 체내 비타민 D 수준이 낮아지는 것으로 보고되고 있는 대다수의 국외 선행 연구 결과와 매우 상이한 결과이며 젊은 인구의 실내 활동 증가, 자외선 차단제의 사용 증가, 식습관 등과의 관련성으로 설명될 수 있다. 그러나 다수의 연구에서 비타민 D와 관련된 식이 섭취 요인이 반영되지 않아 잠재적인 교란인자에 대한 가능성을 배제할 수 없다.

다양한 인구집단을 대상으로 비타민 D 수준을 고찰한 결과 요약은 다음과 같다. 국내외 여러 인구집단에서 비타민 D 결핍은 매우 높은 수준을 보이고 있으며, 체내 비타민 D의 수준에 영향을 미칠 수 있는 요인으로는 인종(34), 거주 지역(43,44), 의복 차림(44), 계절적 차이(44), 자외선 노출 정도(45), 위도(44), 보충제 복용 여부(45) 등이 보고되었다. 일반적으로 연령의 증가(16,18), 자외선 차단제의 사용(4), 어두운 피부색(4,16) 등은 체내 비타민 D의 합성을 감소시키며, 흡수 불량(46,47) 및 비만(48)인 경우 체내 비타민 D의 흡수 및 이용률이 저하되므로 체내 비타민 D 부족증의 원인이 될 수 있다고 보고되었다. 한국인의 경우 나이(타 연구와 반대 방향), 거주 지역, 직업 등이 체내 비타민 D 수준에 영향을 미칠 수 있다는 가능성을 제시하였다. 그러나 지금까지 한국인을 대상으로 진행되었던 연구는 횡단연구에 국한되어 있거나 비타민 D 수준에 영향을 미칠 수 있는

다양한 요인을 포괄적으로 고려하지 못한 제한점이 있어 전향적 연구방법을 이용한 후속 연구가 요구된다.

우울증의 진단 기준 및 관련 건강 문제

우울증이란 정서, 인지, 행동, 신체적 측면에서 다양한 문제를 나타내는 정신의학적 장애로 흔히 슬픔, 불안, 외로움, 죄책감, 무력감 등의 감정을 느끼는 현상을 말하며(13), 주의 집중력 저하, 수면장애, 식욕저하 등을 동반한다고 알려져 있다(49). 우울증은 전 세계적으로 높은 유병률을 보이고 있고(14,15), 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 2002년 가장 큰 공중 보건 부담을 야기하는 질환 중 우울증을 4위로 보고한 바 있으며 2030년에는 2위로 상승할 것으로 예측하고 있다(50,51).

다수의 역학 및 임상 연구에서 우울증의 종류와 증상 정도를 진단하기 위하여 다양한 측정 도구가 사용되어 왔으며, 대규모 역학연구의 경우 자기기입 설문 측정 방법이 빈번하게 사용되어 왔다. 그중 가장 널리 이용되고 있는 설문 측정 도구로는 PHQ-9(52), DSM(53,54), CES-D(55), HADS(56), BDI(57) 등이 있다. 그러나 우울증은 눈에 보이는 임상적인 증상에 의한 것이 아니고 복합적인 요인을 고려해야 하므로 역학연구 시 단 하나의 측정 도구를 이용하여 우울증을 진단하는 것에는 깊은 주의가 요구된다. 질병의 진단 시 정확성을 높이기 위한 방법 중 의사의 진단 여부는 중요한 지표 중 하나가 될 수 있다.

이러한 우울증 유병은 식행동 및 식습관의 장애와 관련이 있다고 보고되고 있다(13). 우울증 환자들은 식욕저하, 소화 불량, 오심, 구토 등의 증상들을 보이기도 하고(13), 섭식장애, 불규칙적 식습관 및 영양결핍 등 심각한 영양문제를 경험하기도 한다(58,59). 이와는 대조적인 식습관 장애로 우울증 환자들이 과식 및 폭식(60,61), 신체활동의 저하를 경험하는 경우도 있는데(62), 이는 특히 여성에게서 비만의 위험과 크게 상관관계가 있다고 제시되고 있다(63,64).

최근에는 우울증이 무력감, 피로, 불면증 등(13,49)의 단순 신체적 건강뿐만 아니라 다양한 대사질환과도 관련이 있다고 보고되고 있다(65-67). 일부 역학연구에서는 염증반응(68), 대사증후군(69), 당뇨병(67), 심혈관 질환(66) 등의 건강문제와 우울증이 관련이 있다고 제기하고 있다. 그러나 이러한 질환들과 우울증의 상호 인과관계는 명백하게 밝혀지지 않았으므로 향후 이에 대한 심층 연구가 필요하다.

이렇듯 우울증과 다양한 건강문제와의 관련성은 꾸준히 제시되고 있으며 최근까지 우리나라를 포함한 여러 국가에서 우울증 유병 상태를 파악하기 위하여 다수의 역학연구가 진행되어 왔다(70-74). 그러나 이러한 우울증 유병 수준을 보고한 선행 연구 결과들의 직접적인 상호 비교는 적절하지 않을 수 있다. 선행 연구들에서 이용한 우울증 측정 방법, 우울증 정의, 대상 인구집단 등에 따라 우울증의 유병률이 달라질 수 있으며(14,73,75), 정신적인 장애 관련 조사 연구

에서 갖는 제한점, 즉 비응답자의 정신적인 장애 유병률이 응답자보다 더 높은 경향을 보이고 이는 우울증의 유병률을 과소 측정(underestimation)하는 문제로 이어질 수 있기 때문이다(76,77). 이러한 우울증 유병률의 과소측정 문제는 대상 인구집단의 특성에 따라 그 정도가 다를 수 있는데, 특히 한국인의 우울증 진단의 과소측정 문제는 사회 문화적인 특성을 고려할 때 더 심각할 수 있다고 제시된 바 있다(78).

비타민 D와 우울증과의 연관성

최근 비타민 D 수준과 정신질환, 특히 우울증과의 관련성을 분석한 국외 역학연구들은 충분한 비타민 D 수준이 우울증 및 우울증상을 예방한다는 근거들을 제시하고 있다(9, 79-85)(Table 2). 미국인 남녀 성인 12,594명을 대상으로 한 횡단 분석 연구 결과, 대상자의 혈청 25(OH)D 수준이 10 ng/mL씩 증가할 때마다 우울증 유병 위험이 약 8% 더 낮아지는 결과를 보였으며(odds ratio(OR): 0.92, 95% confidence interval(95% CI): 0.87~0.97)(79), 65세 이상 남녀를 대상으로 진행된 암스테르담 노화추적연구(Longitudinal Aging Study Amsterdam) 데이터를 이용한 횡단 분석연구에서도 혈청 25(OH)D 수준과 우울증 간의 유의적인 음의 관계를 보였다(83). 또한 40~79세의 유럽인 중 노년기 남성 3,369명을 대상으로 혈청 비타민 D 영양 상태와 우울증 간의 관계를 횡단 분석한 결과에서도 혈청 25(OH)D 수준이 낮을수록 우울증 지표 점수가 높아지는 관련성을 보였다(82). 이 연구에서는 혈청 25(OH)D 수준이 가장 높은 그룹(30 ng/mL 이상)과 비교하여 가장 낮은 그룹(10 ng/mL 미만)의 우울증 유병률이 약 74% 더 높았으며 이는 유의적인 결과를 보였다(OR: 1.74, 95% CI: 1.03~2.93)(82). 위 연구의 결과들은 몇 가지 가능성으로 설명되었다. 첫째, 25(OH)D는 신경성장인자, 아세틸콜린 아세틸라제, 세로토닌, 테스토스테론, 갑상선호르몬, 티로신수산화효소 RNA의 합성에 영향을 미치며 이러한 물질들은 체내에서 우울증 발병 기전과 관련되어 있을 수 있다. 둘째, 비타민 D 수용체는 시상하부에 널리 분포되어 있으며 이는 신경내분비계의 기능에 영향을 미칠 수 있다고 알려져 있다. 따라서 시상하부에서의 비타민 D 수용체 분포와 우울증 발병과의 연관성이 추측된다(83). 셋째, 활성형 비타민 D는 뇌신경계에 직접적으로 작용하여 신경전달물질을 증가시키거나 신경보호작용 경로를 통하여 신경성장단백질인 뉴로트로핀의 생성을 자극시키는 것으로 보고되고 있으므로 우울증 예방에 긍정적인 영향을 줄 수 있다(83).

그러나 이러한 연구 결과들과는 대조적으로 비타민 D와 우울증 및 우울증상과의 연관성을 보이지 않는 연구 결과도 보고되고 있다(12,86-89)(Table 2). 중국의 국가적 표본 자료인 Nutrition and Health of Aging Population in China(NHAPC) project를 이용하여 50~70세의 건강한 남

녀 3,262명을 대상으로 25(OH)D 수준과 우울증 간의 관계를 횡단 분석한 결과(86) 나이, 성별, 지역, 생활습관, 만성질환 유병 여부 등의 공변량을 보정한 통계모델에서 비타민 D와 우울증과의 연관성은 관찰되지 않았다. 제3기 미국 국민건강영양조사(NHANES) 자료를 이용하여 총 7,970명의 15~39세의 남녀의 혈청 25(OH)D 수준과 우울증 간의 관계를 분석한 논문에서는(12), 혈청 25(OH)D가 20 ng/mL 미만인 사람은 30 ng/mL 이상인 사람에 비해 우울증 유병 위험이 약 2배(OR: 2.01, 95% CI: 1.25~3.24) 더 높았으나 나이, 성별, 식이보충제 사용 여부 등의 공변량을 보정한 후 이러한 관계는 더 이상 유의적이지 않았다. 미국 국민건강영양조사의 최근 데이터(2005~2006년)를 분석한 결과도 유의적이지 않은 결과를 제시하였다(87). 최근 국내에서도 2008~2010년 KNHANES 자료를 이용하여 혈청 25(OH)D와 우울증 및 우울증상 경험의 연관성을 분석한 결과가 보고되었다. 관련 교란인자를 보정한 결과 혈청 25(OH)D와 우울증 및 우울증상 경험과의 유의적인 연관성이 관찰되지 않았으며 남녀 모두 같은 결과를 보였다(89).

미국에서 우울증을 앓고 있는 폐경기여성을 대상으로 진행된 환자 대조군 연구에서 우울증과 비타민 D에 대한 유의적인 연관성을 보고하였다(90)(Table 3). 주요 우울 장애를 앓고 있는 환자(n=89, 25(OH)D: 27±10.1 ng/mL)와 대조군(n=44, 25(OH)D: 34±14.4 ng/mL)의 혈청 25(OH)D 수준을 비교한 결과 환자군의 혈청 25(OH)D 수준이 약 7 ng/mL 정도 낮은 수준을 보였다($P=0.002$)(90).

비타민 D 수준과 우울증 및 우울증상과의 관련성을 분석한 코호트 연구들도 불일치하는 양상을 보였다(10,11,91-93)(Table 3). 미국에서 심혈관 질환을 가지고 있는 50세 이상의 환자를 9년 동안 추적 조사한 코호트 연구 결과(10) 총 7,358명의 환자 중 335명(4.6%)에게서 우울증이 발생하였다. 혈청 25(OH)D 수준을 '15 ng/mL 이하', '16~30 ng/mL', '31~50 ng/mL', '50 ng/mL 초과'로 분류하여 우울증 발생률을 분석한 결과 혈청 25(OH)D 수준이 가장 낮은 그룹은 가장 높은 그룹에 비해 우울증 발생률이 유의적으로 약 2.7배(hazard ratios(HRs): 2.70, 95% CI: 1.35~5.40) 더 높은 수준을 보였다(10). 이탈리아에 거주하는 65세 이상 남녀 노령인구의 비타민 D 수준과 우울증상 경험과의 관련성을 분석한 코호트 연구에서 여성의 혈청 25(OH)D 수준은 우울증상 경험과 유의적인 음의 관계를 보였으나 남성의 혈청 25(OH)D 수준과 우울증상 경험과의 관련성은 발견되지 않았다(11). 또한 유럽의 70~75세의 남녀 노인들을 대상으로 진행된 Survey in Europe on Nutrition and the Elderly(SENECA) 연구에서도 25(OH)D 수준과 우울증 발생률과의 유의적인 관련성이 관찰되지 않았다(HRs: 0.76, 95% CI: 0.52~1.11)(92).

더 나아가 최근 비타민 D의 보충과 우울증 간의 관계를 규명하기 위하여 임상시험연구도 일부 진행되어 왔으며 이 또한 불일치한 결과를 보고하였다(94-97)(Table 4). 노르

Table 2. Summary of cross-sectional studies on vitamin D and depression

Studies	Study population	Location	Age (years)	Categories vitamin D, 25(OH)D (ng/mL)	Diagnosis of depression ¹⁾	Results ²⁾
Hoogendijk et al. (83)	1,282 men and women	Netherlands	65~95	≤14.7, <20.4, <27.4, ≥27.4	CES-D	+
Nanri et al. (88)	527 men and women	Japan	21~67	13.9, 18.5, 22.3, 29.2 (median)	CES-D	NS
Pan et al. (86)	3,262 men and women	China	50~70	10.4, 16.4, 26.4 (mean)	CES-D	NS
Stewart et al. (9)	2,070 men and women	U.K	≥65	<10, <20, <30	GDS10	+
Ganji et al. (12)	7,970 men and women	U.S	15~39	<20, <30, ≥30	DIS	NS
Zhao et al. (87)	3,916 men and women	U.S	≥20	≤15, <20, <26, ≥26	PHQ-9	NS
Hoang et al. (79)	12,594 men and women	U.S	≥20	Per 10 ng/mL increase	CES-D	+
Kjærgaard et al. (81)	10,086 men and women	Norway	30~87	8.7~28.6, 17.7~33.3, 22.0~38.7, 27.0~80.5	SCL-10	+
Lee et al. (82)	3,369 men	Europe	40~79	≤10, <20, <30, ≥30	BDI-II	+
Jaddou et al. (80)	4,002 men and women	Jordan	≥25	≤27.6, <42.3, <63.2, ≥63.2	DASS21-D	+
Cassidy-Bushrow et al. (84)	178 women	U.S	18~44	<12, <20, <30, <50, ≥50	CES-D	+
Lapid et al. (85)	1,618 men and women	U.S	≥60	<10, <25, ≥25	ICD-8	+
Koo et al. (89)	18,735 men and women	Korea	≥19	<10, <20, <30, ≥30	Physician diagnosis and experience	NS

¹⁾CES-D, Center for Epidemiological Studies Depression Scale; GDS, Geriatric Depression Scale; PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9; SCL-10, the Hopkins Symptoms Check List-10; BDI-II, the Beck Depression Inventory-II; DASS, Depression Anxiety Stress Scales; ICD, International Classification of Diseases.

²⁾NS, not significant; + indicates that higher levels of vitamin D are associated with lower risk of depression.

Table 3. Summary of case-control and cohort studies on vitamin D and depression

Studies	Study population	Location	Age (years)	Categories vitamin D, 25(OH)D (ng/mL) ¹⁾	Diagnosis of depression ²⁾	Results ³⁾
Case-control						
Eskandari et al. (90)	133 postmenopausal women	U.S	21~45	NA	DSM-IV	+
Cohort						
May et al. (10)	7,358 men and women with cardiovascular disease	U.S	≥50	≤15, <30, <50, ≥50	ICD-9	+
Milaneschi et al. (11)	954 men and women	Italy	≥65	≤12.7, <21.6, ≥21.6	CES-D	Men: NS Women: +
Chan et al. (91)	801 men	China	≥65	≤25.2, <30.8, <36.8, ≥36.8	GDS	+
Tolppanen et al. (93)	2,752 adolescents with depression	U.K	6~18	<20, <30	MFQ	+
Brouwer-Brolsma et al. (92)	118 men and women	Europe	70~75	≤13.6, <20.8, <50.0	GDS	NS

¹⁾NA, not applicable.

²⁾DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; ICD-9 codes, International Classification of Diseases-Ninth Edition diagnostic codes; CES-D, Center for Epidemiological Studies Depression Scale; GDS, Geriatric Depression Scale; MFQ, the Mood and Feelings Questionnaire.

³⁾NS, not significant; + indicates that higher levels of vitamin D are associated with lower risk of depression.

Table 4. Summary of clinical trial studies on vitamin D and depression

Studies	Study population	Location	Age (years)	Dose (IU, cholecalciferol)	Diagnosis of depression ¹⁾	Results ²⁾
Jorde et al. (94)	334 men and women with overweight and obesity	Norway	21~70	40,000/week and 20,000/week +calcium 500 mg/day	BDI score	+
Bertone-Johnson et al. (96)	36,282 postmenopausal women	U.S	50~79	400/day+calcium 1,000 mg/day	Burnam score	NS
Högberg et al. (97)	54 men and women with depression	Sweden	10~19	40,000/day (1 month, calciferol)	WHO-5, MFQ	+
Kjaergaard et al. (95)	230 men and women with low serum 25(OH)D	Norway	30~75	20,000/day (2 months, calciferol) 20,000/week	BDI score	NS

¹⁾BDI, Beck Depression Inventory; WHO-5, WHO-5 Well-being scale; MFQ, the Mood and Feelings Questionnaire.

²⁾NS, not significant; + indicates that higher levels of vitamin D are associated with lower risk of depression.

웨이에서는 과체중 혹은 비만인 성인 남녀 334명을 대상으로 플라시보 그룹(위약그룹), 비타민 D를 보충한 DP 그룹(주당 비타민 D 20,000 IU), DD 그룹(주당 비타민 D 40,000 IU 보충)으로 구분하여 1년간 우울증상에 대한 비타민 D 보충제의 효과를 연구하였다. 그 결과 DP 그룹과 DD 그룹에서는 1년간 우울증 점수가 각각 약 1점, 1.5점씩 유의적으로 감소하였으며, 위약그룹의 우울증 점수는 변화를 보이지 않음으로써 우울증 예방에 대한 비타민 D 보충제의 이로운 효과를 관찰하였다(94). 이와는 대조적으로 30~75세의 노르웨이인 남녀 230명을 대상으로 6개월간 진행된 임상시험연구(95)와 미국에서 진행된 폐경기 여성 36,282명의 2년간 임상시험연구에서 비타민 D의 보충제와 우울증간의 연관성은 제시되지 않았다.

보충제로부터 얻는 비타민 D와 식이로부터 얻는 비타민 D는 차이가 있을 수 있다고 설명한 연구를 주목할 필요가 있다(98). 첫째, 식이로 얻는 비타민 D는 보충제로 얻는 비타민 D보다 혈청 25 (OH)D 농도에 더 강한 관련이 있을 수도 있다고 보고하였다. 둘째, 우울증 및 우울증상을 경험했던 대상자라면 증상을 치료하기 위해서 비타민 D를 포함한 다른 보충제를 사용함으로 인해 보충제 사용의 효과를 약화시킬 수 있다. 마지막으로 식이로부터 얻는 비타민 D의 긍정적인 결과는 전반적으로 건강한 식사패턴에 의하거나 비타민 D가 풍부한 식품에 있는 다른 영양소에 의해 반영되는 교란인자(confounding factor)에 의해 그럴듯하게 반영되는 것일 수 있다고 가능성을 제시하고 있다.

최근 실시된 메타 분석 연구 두 편은 우울증에 대한 비타민 D의 이로운 효과에 대하여 일치하는 연구 결과를 제시하고 있다(99,100). 비타민 D 결핍과 우울증 사이의 관련성에 대하여 횡단연구 및 코호트 연구를 메타 분석한 결과(99) 횡단연구의 메타 분석에서는 비타민 D 수준이 낮은 그룹이 비타민 D 수준이 높은 그룹에 비해 우울증 유병률이 약 31% 높았고(OR: 1.31, 95% CI: 1.0~1.71), 코호트 연구의 메타 분석 결과는 비타민 D 수준이 낮은 그룹이 비타민 D 수준이 높은 그룹에 비해 위험률이 약 2.21배 증가하였다(HRs: 2.21, 95% CI: 1.40~3.49)(99). 11가지 횡단연구 및 5가지 코호트 연구를 메타 분석한 또 다른 연구 결과에서도 혈청 25(OH)D가 10 ng/mL 증가할 때 우울증 유병률이 약 8% (OR: 0.92, 95% CI: 0.87~0.98) 유의적으로 감소하는 반비례 관계를 보였다(100).

이와 같이 비타민 D와 우울증 간의 관계를 분석하기 위하여 다양한 국외 인구집단을 대상으로 역학연구가 진행되어 왔다. 선행 연구에서는 활성형 비타민 D 혹은 비타민 D 수용체가 신경전달물질 및 뇌 조직에서 명백하게 특정 기능을 가지는 것으로 보고하였다(82). 활성형 비타민 D는 뉴런에서 항산화 물질의 활성을 향상시켜 뉴런의 산화 변성과정을 저해하고(101,102), 신경생장촉진인자의 발현을 자극하는 역할이 있다고 보고되고 있다(103). 또한 비타민 D는 신경전달물질의 합성 조절에 관여하여 우울 장애와 연결될 수

있으며(104), 막 투과성과 신경세포의 축삭 전도에 관련하므로 간접적으로 신경전달물질 조절에 관여하는 것으로 추측된다(105).

그러나 아직까지 우울증에 대한 비타민 D의 독립적인 영향을 명확하게 제시하기에는 연구 결과가 부족한 상황이다. 지금까지 보고된 선행 연구들은 대부분 횡단 연구이므로 인과관계를 설명할 수 없거나 일부 인구집단을 대상으로 국한되어 수행되어 왔다. 무엇보다도 대부분의 연구 결과는 국외에서 진행된 연구를 토대로 제시되고 있으며 한국인을 대상으로 분석된 연구는 미비한 실정이다.

연구 디자인별로 살펴보았을 때 역학연구 결과들은 불일치한 양상을 보였으나 최근 메타 분석 결과들은 비타민 D의 수준이 우울증 및 우울증상 위험과 반비례 관계를 보인다고 보고하고 있다. 전반적인 문헌 고찰 결과 비타민 D 결핍으로 인한 우울증상의 위험은 꾸준히 제시되고 있으며 이에 대한 생물학적 기전도 보고되고 있다. 따라서 한국인을 대상으로 한 비타민 D와 우울증 및 우울증상의 연관성 연구, 특히 대규모 코호트 연구가 매우 필요한 실정이다.

요 약

본 연구에서는 비타민 D와 정신질환, 특히 전 세계적으로 높은 유병률 추이를 보이고 있는 우울증과의 연관성을 살펴 보기 위해 비타민 D의 종류, 급원 식품, 비타민 D 영양상태 현황 및 이에 영향을 미치는 요인, 비타민 D와 우울증과의 연관성에 대한 국내외 문헌을 체계적으로 고찰하여 요약하였다. 그 결과 첫째, 비타민 D는 자연계에 주로 비타민 D₂ (ergocalciferol)와 D₃(cholecalciferol) 두 가지 형태로 존재하며 주로 대구간유, 고등어, 정어리와 같은 지방이 많은 생선, 난황, 표고버섯 등이 주요 급원 식품이다. 둘째, 국내외 다양한 인구 집단을 대상으로 비타민 D 수준을 고찰한 결과 비타민 D 결핍은 매우 높은 수준을 보이고 있다. 특히 한국인의 청소년을 대상으로 한 연구 결과 혈청 25(OH)D 20 ng/mL 미만인 남녀는 각각 89%, 99%로 매우 낮은 비타민 D 수준을 보였다. 셋째, 체내 비타민 D의 수준에 영향을 미칠 수 있는 요인으로는 인종, 거주 지역, 위도, 의복차림, 계절적 차이, 직업, 자외선 노출 정도, 보충제 복용 여부 등이 보고되었으며, 일반적으로 연령의 증가(한국인 및 일본인의 경우 반대 방향), 자외선 차단제의 사용, 어두운 피부색, 흡수 불량 및 비만은 비타민 D의 합성, 흡수 및 이용률에 영향을 주어 비타민 D 부족증의 원인이 될 수 있다고 보고되었다. 넷째, 최근 비타민 D 수준과 우울증과의 연관성을 분석한 국외 역학연구들은 꾸준히 보고되고 있으며 이에 대한 횡단 연구와 코호트 연구 결과는 불일치한 양상을 보이고 있다. 또한 최근 비타민 D 보충과의 관계를 규명하기 위해 임상시험연구도 일부 진행되었으나 이 또한 불일치한 결과를 보였지만 보충제로 얻는 비타민 D는 식이로부터 얻는 비타민 D와 다르다는 가능성을 제시하고 있다. 더 나아가

횡단 연구 및 코호트 연구를 메타 분석한 연구 결과 우울증에 대한 비타민 D의 이로운 효과에 대하여 비교적 일치하는 연구 결과를 제시하고 있다. 그러나 대부분의 연구 결과는 국외에서 진행된 연구이며 한국인을 대상으로 분석된 연구는 매우 제한적이다. 따라서 한국인을 대상으로 한 후속 연구가 요구된다.

감사의 글

이 논문은 2012년도 정부(미래창조과학부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(NRF-2012R1A1A1009214).

REFERENCES

1. Korean Association for Vitamin Research. 2009. *Vitamin D*. Hansol Medical Book, Seoul, Korea. p 14-94.
2. Hadley ME, Levine JE. 2008. *Endocrinology*. Pearson Education Korea Ltd. and Bio Science, Seoul, Korea. p 189-219.
3. Koeppen BM, Stanton BA. 2009. *Berne & Levy Physiology*. 6th ed. E-public, Seoul, Korea. p 645-798.
4. Holick MF. 2006. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 116: 2062-2072.
5. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. 2005. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 28: 1228-1230.
6. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. 2011. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 65: 1005-1015.
7. Sun Q, Shi L, Rimm EB, Giovannucci EL, Hu FB, Manson JE, Rexrode KM. 2011. Vitamin D intake and risk of cardiovascular disease in US men and women. *Am J Clin Nutr* 94: 534-542.
8. Giovannucci E. 2009. Vitamin D and cancer incidence in the Harvard cohorts. *Ann Epidemiol* 19: 84-88.
9. Stewart R, Hirani V. 2010. Relationship between vitamin D levels and depressive symptoms in older residents from a national survey population. *Psychosom Med* 72: 608-612.
10. May HT, Bair TL, Lappe DL, Anderson JL, Horne BD, Carlquist JF, Muhlestein JB. 2010. Association of vitamin D levels with incident depression among a general cardiovascular population. *Am Heart J* 159: 1037-1043.
11. Milaneschi Y, Shardell M, Corsi AM, Vazzana R, Bandinelli S, Guralnik JM, Ferrucci L. 2010. Serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in older women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 3225-3233.
12. Ganji V, Milone C, Cody MM, McCarty F, Wang YT. 2010. Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int Arch Med* 3: 29.
13. Yang S, Ha YS, Lee GS, Lee JS, Kwon HJ, Lee MH. 2011. *Psychiatric-mental health nursing*. 4th ed. Hyunmoon, Seoul, Korea. p 243-276.
14. Park JH, Kim KW. 2011. A review of the epidemiology of depression in Korea. *J Korean Med Assoc* 54: 362-369.
15. Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. 2004. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 184: 386-392.
16. Lips P. 2006. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol*

- 92: 4-8.
17. Soram Khalsa MD. 2009. *The vitamin D revolution*. Health Chosun, Seoul, Korea. p 23-43.
 18. Holick MF. 2007. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357: 266-281.
 19. Muller DN, Kleinewietfeld M, Kvakon H. 2011. Vitamin D review. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 12: 125-128.
 20. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, Garland CF, Giovannucci E. 2006. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 134: 1129-1140.
 21. Cannell JJ, Hollis BW. 2008. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern Med Rev* 13: 6-20.
 22. Rosen CJ. 2011. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 364: 248-254.
 23. Zerwekh JE. 2004. The measurement of vitamin D: analytical aspects. *Ann Clin Biochem* 41: 272-281.
 24. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. 1989. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 320: 980-991.
 25. Wei MY, Giovannucci EL. 2010. Vitamin D and multiple health outcomes in the Harvard cohorts. *Mol Nutr Food Res* 54: 1114-1126.
 26. Weaver CM, Fleet JC. 2004. Vitamin D requirements: current and future. *Am J Clin Nutr* 80: 1735-1739.
 27. Wagner D, Hanwell HE, Vieth R. 2009. An evaluation of automated methods for measurement of serum 25-hydroxyvitamin D. *Clin Biochem* 42: 1549-1556.
 28. Hollis BW. 2008. Measuring 25-hydroxyvitamin D in a clinical environment: challenges and needs. *Am J Clin Nutr* 88: 507-510.
 29. Roth HJ, Schmidt-Gayk H, Weber H, Niederau C. 2008. Accuracy and clinical implications of seven 25-hydroxyvitamin D methods compared with liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a reference. *Ann Clin Biochem* 45: 153-159.
 30. Ng K, Meyerhardt JA, Wu K, Feskanich D, Hollis BW, Giovannucci EL, Fuchs CS. 2008. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and survival in patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26: 2984-2991.
 31. Yetley EA, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Phinney KW, Lacher DA, Christakos S, Eckfeldt JH, Fleet JC, Howard G, Hoofnagle AN, Hui SL, Lensmeyer GL, Massaro J, Peacock M, Rosner B, Wiebe D, Bailey RL, Coates PM, Looker AC, Sempos C, Johnson CL, Picciano MF. 2010. NHANES monitoring of serum 25-hydroxyvitamin D: a roundtable summary. *J Nutr* 140: 2030-2045.
 32. Holick MF. 2009. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 19: 73-78.
 33. Priemel M, von Demarus C, Klatte TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, Proksch N, Pastor F, Netter C, Streichert T, Puschel K, AmLing M. 2010. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 25: 305-312.
 34. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. 2008. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr* 88: 1519-1527.
 35. Looker AC, Johnson CL, Lacher DA, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Sempos CT. 2011. Vitamin D status: United States, 2001-2006. *NCHS Data Brief* 59: 1-8.
 36. Greene-Finestone LS, Berger C, de Groh M, Hanley DA, Hidioglou N, Sarafin K, Poliquin S, Krieger J, Richards JB, Goltzman D. 2011. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. *Osteoporos Int* 22: 1389-1399.
 37. Ardawi MS, Qari MH, Rouzi AA, Maimani AA, Raddadi RM. 2011. Vitamin D status in relation to obesity, bone mineral density, bone turnover markers and vitamin D receptor genotypes in healthy Saudi pre- and postmenopausal women. *Osteoporos Int* 22: 463-475.
 38. Ardawi MS, Sibiany AM, Bakhsh TM, Qari MH, Maimani AA. 2012. High prevalence of vitamin D deficiency among healthy Saudi Arabian men: relationship to bone mineral density, parathyroid hormone, bone turnover markers, and lifestyle factors. *Osteoporos Int* 23: 675-686.
 39. Choi HS, Oh HJ, Choi H, Choi WH, Kim JG, Kim KM, Kim KJ, Rhee Y, Lim SK. 2011. Vitamin D insufficiency in Korea—a greater threat to younger generation: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 643-651.
 40. Cho SW, Kim SW, Shin CS, Kim SY. 2007. The prevalence and the threshold of vitamin D insufficiency in Korea. *Korean J Bone Metab* 14: 19-26.
 41. Shin YH, Kim KE, Lee C, Shin HJ, Kang MS, Lee HR, Lee YJ. 2012. High prevalence of vitamin D insufficiency or deficiency in young adolescents in Korea. *Eur J Pediatr* 10: 1475-1480.
 42. Nakamura K, Nashimoto M, Matsuyama S, Yamamoto M. 2001. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in young adult Japanese women: a cross sectional study. *Nutrition* 17: 921-925.
 43. McKenna MJ. 1992. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 93: 69-77.
 44. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, El-Hajj Fuleihan G, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J. 2009. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 20: 1807-1820.
 45. Lips P. 2007. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 103: 620-625.
 46. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, Guise TA, Hardin DS, Haworth CS, Holick MF, Joseph PM, O'Brien K, Tullis E, Watts NB, White TB. 2005. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 1888-1896.
 47. Lo CW, Paris PW, Clemens TL, Nolan J, Holick MF. 1985. Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. *Am J Clin Nutr* 42: 644-649.
 48. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. 2000. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 72: 690-693.
 49. Peveler R, Carson A, Rodin G. 2002. Depression in medical patients. *BMJ* 325: 149-152.
 50. Mathers CD, Loncar D. 2005. *Updated projections of global mortality and burden of disease, 2002-2030: data sources, methods and results*. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
 51. Mathers CD, Loncar D. 2006. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 3: e442.
 52. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. 2001. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 16: 606-613.
 53. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. 1994. Lifetime

- and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 51: 8-19.
54. Kessler RC, Chiu WT, DemLer O, Merikangas KR, Walters EE. 2005. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 62: 617-627.
 55. Radloff LS. 1977. The CES-D scale A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement* 1: 385-401.
 56. Zigmond AS, Snaith RP. 1983. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 67: 361-370.
 57. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4: 561-571.
 58. Casper RC. 1998. Depression and eating disorders. *Depress Anxiety* 8 Suppl 1: 96-104.
 59. Devaud C, Jeannin A, Narring F, Ferron C, Michaud PA. 1998. Eating disorders among female adolescents in Switzerland: prevalence and associations with mental and behavioral disorders. *Int J Eat Disord* 24: 207-216.
 60. Park JE, Kim SJ, Choue RW. 2009. Study on stress, depression, binge eating, and food behavior of high school girls based on their BMI. *Korean J Community Nutrition* 14: 175-181.
 61. Sherwood NE, Jeffery RW, Wing RR. 1999. Binge status as a predictor of weight loss treatment outcome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23: 485-493.
 62. Cassidy K, Kotynia-English R, Acres J, Flicker L, Lautenschlager NT, Almeida OP. 2004. Association between lifestyle factors and mental health measures among community-dwelling older women. *Aust N Z J Psychiatry* 38: 940-947.
 63. Pan A, Sun Q, Czernichow S, Kivimaki M, Okereke OI, Lucas M, Manson JE, Ascherio A, Hu FB. 2012. Bidirectional association between depression and obesity in middle-aged and older women. *Int J Obes (Lond)* 36: 595-602.
 64. Simon GE, Ludman EJ, Linde JA, Operskalski BH, Ichikawa L, Rohde P, Finch EA, Jeffery RW. 2008. Association between obesity and depression in middle-aged women. *Gen Hosp Psychiatry* 30: 32-39.
 65. Vaccarino V, McClure C, Johnson BD, Sheps DS, Bittner V, Rutledge T, Shaw LJ, Sopko G, Olson MB, Krantz DS, Parashar S, Marroquin OC, Merz CN. 2008. Depression, the metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Psychosom Med* 70: 40-48.
 66. Atlantis E, Shi Z, Penninx BJ, Wittert GA, Taylor A, Almeida OP. 2012. Chronic medical conditions mediate the association between depression and cardiovascular disease mortality. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 47: 615-625.
 67. Pan A, Lucas M, Sun Q, van Dam RM, Franco OH, Manson JE, Willett WC, Ascherio A, Hu FB. 2010. Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women. *Arch Intern Med* 170: 1884-1891.
 68. Leonard BE. 2007. Inflammation, depression and dementia: are they connected? *Neurochem Res* 32: 1749-1756.
 69. Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, Hu FB. 2012. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care* 35: 1171-1180.
 70. Shim RS, Baltrus P, Ye J, Rust G. 2011. Prevalence, treatment, and control of depressive symptoms in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2005-2008. *J Am Board Fam Med* 24: 33-38.
 71. Pirkis J, Pfaff J, Williamson M, Tyson O, Stocks N, Goldney R, Draper B, Snowdon J, Lautenschlager N, Almeida OP. 2009. The community prevalence of depression in older Australians. *J Affect Disord* 115: 54-61.
 72. Solhaug HI, Romuld EB, Romild U, Stordal E. 2012. Increased prevalence of depression in cohorts of the elderly: an 11-year follow-up in the general population-the HUNT study. *Int Psychogeriatr* 24: 151-158.
 73. Roh MS, Jeon HJ, Kim H, Han SK, Hahm BJ. 2010. The prevalence and impact of depression among medical students: a nationwide cross-sectional study in South Korea. *Acad Med* 85: 1384-1390.
 74. Lee S, Tsang A, Huang YQ, He YL, Liu ZR, Zhang MY, Shen YC, Kessler RC. 2009. The epidemiology of depression in metropolitan China. *Psychol Med* 39: 735-747.
 75. Mulsant BH, Ganguli M. 1999. Epidemiology and diagnosis of depression in late life. *J Clin Psychiatry* 60 Suppl 20: 9-15.
 76. Eaton WW, Anthony JC, Tepper S, Dryman A. 1992. Psychopathology and attrition in the epidemiologic catchment area surveys. *Am J Epidemiol* 135: 1051-1059.
 77. de Graaf R, Bijl RV, Smit F, Ravelli A, Vollebergh WA. 2000. Psychiatric and sociodemographic predictors of attrition in a longitudinal study: The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Am J Epidemiol* 152: 1039-1047.
 78. Chang SM, Hahm BJ, Lee JY, Shin MS, Jeon HJ, Hong JP, Lee HB, Lee DW, Cho MJ. 2008. Cross-national difference in the prevalence of depression caused by the diagnostic threshold. *J Affect Disord* 106: 159-167.
 79. Hoang MT, Defina LF, Willis BL, Leonard DS, Weiner MF, Brown ES. 2011. Association between low serum 25-hydroxyvitamin D and depression in a large sample of healthy adults: The Cooper Center Longitudinal Study. *Mayo Clinic Proc* 86: 1050-1055.
 80. Jaddou HY, Batieha AM, Khader YS, Kanaan SH, El-Khateeb MS, Ajlouni KM. 2012. Depression is associated with low levels of 25-hydroxyvitamin D among Jordanian adults: results from a national population survey. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 262: 321-327.
 81. Kjærgaard M, Joakimsen R, Jorde R. 2011. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with depression in an adult Norwegian population. *Psychiatry Research* 190: 221-225.
 82. Lee DM, Tajar A, O'Neill TW, O'Connor DB, Bartfai G, Boonen S, Bouillon R, Casanueva FF, Finn JD, Forti G, Giwercman A, Han TS, Huhtaniemi IT, Kula K, Lean ME, Punab M, Silman AJ, Vanderschueren D, Wu FC, Pendleton N. 2011. Lower vitamin D levels are associated with depression among community-dwelling European men. *J Psychopharmacol* 25: 1320-1328.
 83. Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, Deeg DJ, Beekman AT, Penninx BW. 2008. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 65: 508-512.
 84. Cassidy-Bushrow AE, Peters RM, Johnson DA, Li J, Rao DS. 2012. Vitamin D nutritional status and antenatal depressive symptoms in African American women. *J Womens Health (Larchmt)* 21: 1189-1195.
 85. Lapid MI, Cha SS, Takahashi PY. 2013. Vitamin D and depression in geriatric primary care patients. *Clin Interv Aging* 8: 509-514.

86. Pan A, Lu L, Franco OH, Yu Z, Li H, Lin X. 2009. Association between depressive symptoms and 25-hydroxyvitamin D in middle-aged and elderly Chinese. *J Affect Disord* 118: 240-243.
87. Zhao G, Ford ES, Li C, Balluz LS. 2010. No associations between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone and depression among US adults. *Br J Nutr* 104: 1696-1702.
88. Nanri A, Mizoue T, Matsushita Y, Poudel-Tandukar K, Sato M, Ohta M, Mishima N. 2009. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in Japanese: analysis by survey season. *Eur J Clin Nutr* 63: 1444-1447.
89. Koo S, Park K. 2014. Associations of serum 25(OH)D levels with depression and depressed condition in Korean adults: results from KNHANES 2008-2010. *J Nutr Health* 47: 113-123.
90. Eskandari F, Martinez PE, Torvik S, Phillips TM, Sternberg EM, Mistry S, Ronsaville D, Wesley R, Toomey C, Sebring NG, Reynolds JC, Blackman MR, Calis KA, Gold PW, Cizza G. 2007. Low bone mass in premenopausal women with depression. *Arch Intern Med* 167: 2329-2336.
91. Chan R, Chan D, Woo J, Ohlsson C, Mellström D, Kwok T, Leung P. 2011. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and psychological health in older Chinese men in a cohort study. *J Affect Disord* 130: 251-259.
92. Brouwer-Brolsma EM, Feskens EJ, Steegenga WT, de Groot LC. 2013. Associations of 25-hydroxyvitamin D with fasting glucose, fasting insulin, dementia and depression in European elderly: the SENECA study. *Eur J Nutr* 52: 917-925.
93. Tolppanen AM, Sayers A, Fraser WD, William D, Lewis G, Zammit S, Lawlor DA. 2012. The association of serum 25-hydroxyvitamin D₃ and D₂ with depressive symptoms in childhood—a prospective cohort study. *J Child Psychol Psychiatry* 53: 757-766.
94. Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J, Waterloo K. 2008. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *J Intern Med* 264: 599-609.
95. Kjaergaard M, Waterloo K, Wang CE, Almas B, Figenschau Y, Hutchinson MS, Svartberg J, Jorde R. 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. *Br J Psychiatry* 201: 360-368.
96. Bertone-Johnson ER, Powers SI, Spangler L, Larson J, Michael YL, Millen AE, Bueche MN, Salmoirago-Blotcher E, Wassertheil-Smoller S, Brunner, Robert L, Ockene I, Ockene JK, Liu S, Manson JE. 2012. Vitamin D supplementation and depression in the women's health initiative calcium and vitamin D trial. *Am J Epidemiol* 176: 1-13.
97. Högberg G, Gustafsson SA, Hällström T, Gustafsson T, Klawitter B, Petersson M. 2012. Depressed adolescents in a case-series were low in vitamin D and depression was ameliorated by vitamin D supplementation. *Acta Paediatrica* 101: 779-783.
98. Bertone-Johnson ER, Powers SI, Spangler L, Brunner RL, Michael YL, Larson JC, Millen AE, Bueche MN, Salmoirago-Blotcher E, Liu S, Wassertheil-Smoller S, Ockene JK, Ockene I, Manson JE. 2011. Vitamin D intake from foods and supplements and depressive symptoms in a diverse population of older women. *Am J Clin Nutr* 94: 1104-1112.
99. Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. 2013. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 202: 100-107.
100. Ju SY, Lee YJ, Jeong SN. 2013. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging* 17: 447-455.
101. Shinpo K, Kikuchi S, Sasaki H, Moriwaka F, Tashiro K. 2000. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on cultured mesencephalic dopaminergic neurons to the combined toxicity caused by L-buthionine sulfoximine and 1-methyl-4-phenyl pyridine. *J Neurosci Res* 62: 374-382.
102. Jorde R, Waterloo K, Saleh F, Haug E, Svartberg J. 2006. Neuropsychological function in relation to serum parathyroid hormone and serum 25-hydroxyvitamin D levels. The Tromsø study. *J Neurol* 253: 464-470.
103. Brown J, Bianco JJ, McGrath JJ, Eyles DW. 2003. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 343: 139-143.
104. Newmark HL, Newmark J. 2007. Vitamin D and Parkinson's disease—a hypothesis. *Mov Disord* 22: 461-468.
105. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. 2002. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab* 13: 100-105.
106. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL. 2007. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 71: 31-38.
107. Institute of Medicine. 2011. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. National Academies Press, Washington, DC, USA. p 12.
108. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. 2011. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 1911-1930.
109. Peppone LJ, Huston AJ, Reid ME, Rosier RN, Zakharia Y, Trump DL, Mustian KM, Janelsins MC, Purnell JQ, Morrow GR. 2011. The effect of various vitamin D supplementation regimens in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 127: 171-177.
110. Pearce SH, Cheetham TD. 2010. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 340: b5664.