

Związek pomiędzy osoczym stężeniem leptyny a obecnością objawów depresji u osób starszych

Relationship between plasma levels of leptin and the presence of depressive symptoms in the elderly

Agnieszka Guligowska^{1*}, Hanna Wosik^{1,2,3*}, Jolanta Fryczak², Elizaveta Fife¹, Gabriela Meleń-Mucha², Tomasz Kostka¹

* Autorzy w równym stopniu przyczynili się do powstania pracy

¹ Klinika Geriatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Zakład Immunoendokrynologii Katedry Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

³ Wojewódzkie Specjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

Streszczenie

Wstęp. Przewlekłe zaburzenia nastroju, w tym depresja, stanowią ważny problem kliniczny u pacjentów w starszym wieku i w istotny sposób upośledzają ich funkcjonowanie, przyczyniając się między innymi do zaburzeń odżywiania. Liczne badania wskazują na istnienie związku pomiędzy występowaniem zaburzeń nastroju a obecnością przewlekłych schorzeń somatycznych i towarzyszących im zaburzeń gospodarki hormonalnej. Zgodnie z tzw. „hipotezą leptynową” jednym z hormonów zaangażowanych w proces regulacji nastroju jest leptyna, jednak wyniki dotychczasowych doniesień na ten temat są niejednoznaczne. **Cel.** W niniejszej pracy przeanalizowano związek pomiędzy osoczym stężeniem leptyny a nasileniem objawów depresji w grupie 33 osób (M = 14, K = 19) o średniej wieku $68,2 \pm 5,7$ roku. Stężenie leptyny oznaczano metodą immunoenzymatyczną w osoczu krwi pobranej na czczo, zaś nasilenie objawów depresji przy użyciu Geriatrycznej Skali Oceny Depresji (GDS). **Wyniki.** Średnie stężenie leptyny wyniosło $79,5 \pm 40,6$ ng/ml u kobiet i $33,3 \pm 25,2$ ng/ml u mężczyzn. Wykazano obecność wysokiej dodatniej korelacji pomiędzy wynikiem w skali GDS a stężeniem leptyny w grupie badanych kobiet ($r_s = 0,60$; $p < 0,05$) i zbliżonej siłą, ale ujemnej korelacji w grupie badanych mężczyzn ($r_s = -0,56$; $p < 0,05$). Korelacja między stężeniem leptyny a BMI i obwodem talii była dodatnia i umiarkowana lub wysoka w obydwu badanych grupach (dla kobiet i mężczyzn odpowiednio: $r_s = 0,63$; $p < 0,05$ i $r_s = 0,55$; $p < 0,05$ dla BMI oraz odpowiednio $r_s = 0,52$; $p < 0,05$ i $r_s = 0,58$; $p < 0,05$ dla obwodu talii). **Wnioski.** Zależność między stężeniem leptyny a nasileniem objawów depresyjnych może być związana z płcią. W celu jej potwierdzenia potrzebne są dalsze prospective badania. *Geriatra 2017; 11: 104-108.*

Słowa kluczowe: leptyna, depresja, BMI, osoby > 60 r.ż.

Abstract

Introduction. Chronic mood disorders, including depression, are important clinical problem in older patients and may significantly impair their functioning, contributing also to eating disorders. Numerous studies indicate a link between the occurrence of mood disorders and the presence of chronic somatic disorders as well as hormonal disturbances. According to the so-called "leptin hypothesis" one of the hormones involved in mood regulation is leptin, but the results of previous reports on this subject are ambiguous. **Objective.** In this paper we analyzed the relationship between serum leptin levels and the severity of symptoms of depression in a group of 33 persons (M = 14, K = 19) with mean age 68.2 ± 5.7 years. Leptin concentration was determined by immunoenzymatic method in fasting plasma, and depressive symptoms using Geriatric Depression Scale (GDS). **Results.** The mean leptin concentration was 79.5 ± 40.6 ng / ml in women and 33.3 ± 25.2 ng/ml in men. High positive correlation between GDS score and leptin concentration in female group ($r_s = 0.60$, $p < 0.05$) and similar but negative cor-

relation in the male group ($rS = -0.56$ $p < 0.05$) has been found. Correlation between leptin and BMI and waist circumference was positive and moderate or high in both groups (women and men): for BMI $rS = 0.63$, $p < 0.05$ and $rS = 0.55$, $p < 0.05$, respectively, and $rS = 0.52$; $p < 0.05$ and $rS = 0.58$; $p < 0.05$, respectively, for waist circumference. **Conclusions.** Association between leptin level and depressive symptom may be gender specific. Further prospective studies are needed to confirm those associations. *Geriatrics 2017; 11: 104-108.*

Keywords: leptin, depression, BMI, persons > 60 years

Wstęp

Przewlekłe zaburzenia nastroju, w tym depresja, stanowią jeden z najważniejszych problemów klinicznych u pacjentów w starszym wieku. Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) na całym świecie na depresję choruje około 350 milionów osób [1]. Badanie PolSenior wykazało, że częstość występowania zaburzeń nastroju wrasta wraz z wiekiem – choruje na nie co piąta osoba w wieku 55-59 lat, co czwarta w wieku 65-79 lat oraz co trzecia w wieku 80 lub więcej lat [2]. Depresja u osób starszych powoduje wielokierunkowe upośledzenie funkcjonowania, przyczyniając się między innymi do występowania zaburzeń odżywiania – zarówno niedożywienia, jak i nadwagi i otyłości. Zależność tę obserwuje się również w przeciwnym kierunku – nieprawidłowe odżywianie stanowi przyczynę lub czynnik ryzyka rozwoju przewlekłych schorzeń somatycznych, te zaś poprzez swój wpływ na przebieg procesów metabolicznych i zachwianie równowagi hormonalnej mogą skutkować pojawieniem się zaburzeń nastroju [3]. Szczegółowe mechanizmy patogenetyczne wiążące zaburzenia odżywiania z występowaniem objawów depresji nadal nie są jednak do końca wyjaśnione. Według tzw. „hipotezy leptynowej” jednym z czynników zaangażowanych w proces regulacji nastroju jest leptyna – hormon peptydowy produkowany głównie w tkance tłuszczowej. Jej podstawowe działanie obejmuje m.in. regulację przyjmowania pokarmu poprzez wpływ na odczuwanie sytości i kontrolę przemian metabolicznych lipidów i węglowodanów – zarówno na poziomie ośrodkowego układu nerwowego, jak i tkanek obwodowych [4]. Badania prowadzone w ostatnich latach sugerują jednak, że działanie leptyny jest o wiele bardziej wszechstronne i wielokierunkowe i dotyczy m.in. funkcjonowania układu odpornościowego, aktywności procesów zapalnych, angiogenezy, hematopoezy, a nawet reprodukcji [5,6]. Pojawiły się również doniesienia na temat udziału tego hormonu

w procesie regulacji nastroju, niemniej jak dotąd są one nieliczne i często wzajemnie sprzeczne. Wyższe stężenia leptyny u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną depresją opisali w swojej obszernej metaanalizie Carvalho i wsp. [7]. Donoszono jednak również o przeciwnych zależnościach, zwłaszcza przy uwzględnieniu różnic międzypłciowych [8,9]. Dotychczas prowadzone badania dotyczyły głównie pacjentów z już zdiagnozowaną kliniczną depresją. Brakuje podobnych doniesień dla grupy pacjentów starszych, u których zaburzenia nastroju często objawiają się w sposób dyskretny i na początku mogą być uchwycone tylko przy użyciu wystandaryzowanych skal diagnostycznych.

Celem niniejszego badania było przeanalizowanie związku pomiędzy stężeniem leptyny w osoczu pacjentów bez zdiagnozowanej klinicznie depresji a natężeniem zaburzeń nastroju ocenianym przy użyciu Geriatrycznej Skali Depresji, jako powszechnie dostępnego i łatwego do wykorzystania w badaniach przesiewowych narzędzia pomiarowego.

Material

Badania prowadzono w okresie od listopada 2015 do lutego 2016 roku. Uczestnicy badania byli rekrutowani spośród pacjentów Kliniki Geriatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, którzy zgłosili się na ochotnika do poddania się kompleksowej ocenie geriatrycznej i analizie krwi. Kryteriami włączenia do badania były: wiek ≥ 60 lat, brak barier w komunikowaniu się oraz zgoda na uczestnictwo w badaniu. Pacjenci z depresją, ciężkim otępieniem, ostrymi lub ciężkimi stanami somatycznymi takimi jak zakażenia, ostre lub przewlekłe stany zapalne, postępujące choroby nowotworowe, ciężkie zaburzenia czynności nerek, niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu zostali wyłączeni z badania. Ostatecznie włączona do pilotażowego badania grupa składała się z 33 osób ($M = 14$, $K = 19$) o średniej wieku $68,2 \pm 5,7$ roku.

Metody

W ramach analizy antropometrycznej pacjentom zmierzono wzrost i masę ciała, a także obwód talii i bioder. Oceniono wskaźnik BMI, dzieląc masę ciała w kilogramach przez wzrost w metrach podniesiony do kwadratu, wskaźnik talia/wzrost (waist to height ratio, WHtR), dzieląc obwód talii przez wzrost (wyrażone w centymetrach), oraz wskaźnik talia/biodro (weist to hip ratio, WHR), będący stosunkiem między obwodami talii i bioder (jw.). Oceniono także dobowy poziom przyjętej z dietą energii w oparciu o dane uzyskane podczas żywieniowego wywiadu 24-godzinnego i z analizy wykonanej przy użyciu programu komputerowego Dieta 5.0.

Do oceny natężenia objawów depresji posłużono się Geriatryczną Skalą Depresji (GDS) [10].

Stężenie leptyny oznaczono we krwi żyłnej, pobieranej na czczo (pomiędzy godziną 8:00 a 11:00) po upływie co najmniej 12 godzin od ostatniego posiłku. Krew w ilości ok. 2 ml pobierano do probówek zawierających jako antykoagulant EDTA, odwirowywano przez 10 minut z prędkością 3500 obrotów/min, a następnie oddzielano osocze i przenoszono je do polipropylenowych probówek Eppendorfa. Próbkę osocza zamrażano i przechowywano w temp. -21°C do momentu analizy. Oznaczenie stężenia leptyny wykonano metodą immunoenzymatyczną (ELISA) przy użyciu komercyjnych zestawów Human Leptin, Clinical Range firmy BioVendor (nr kat. RD191001100) o zakresie mierzonych stężeń do 50 ng/ml (dla osocza nierozcieńczonego) i czułości 0,2 ng/ml.

Analiza statystyczna obejmowała wykonanie statystyk opisowych (średnia, odchylenie standardowe, porównanie grup testem U Manna-Whineya) oraz obliczenie wskaźników korelacji rang Spearmana. Ocenę zależności pomiędzy wynikiem w skali GDS a stężeniem leptyny w osoczu i pozostałymi parametrami przeprowadzono w oparciu o ogólny model liniowy. W wykresach powierzchniowych wygładzanie najmniejszych kwadratów było ważone odległościami. Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Etyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (RNN/863/11/KB z 13.12.2011 r. i RNN/73/15/KE z dnia 21.04.2015 r.). Od wszystkich uczestników badania uzyskano pisemną zgodę.

Wyniki

Charakterystyka populacji z podziałem na płeć została przedstawiona w tabeli I. W grupie mężczyzn średnie wartości wzrostu, talii oraz wskaźników WHR

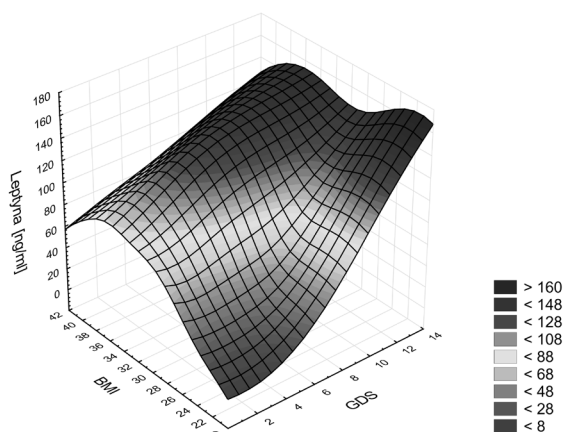
i WHtR były istotnie statystycznie większe, natomiast wiek, masa ciała oraz BMI nie różniły się istotnie pomiędzy grupami. Wykonywanie ćwiczeń fizycznych trwających minimum 30 minut dziennie deklarowało 79% populacji. 82% badanych miało zdiagnozowane nadciśnienie tętnicze, 24% cukrzycę, natomiast chorobę niedokrwienną serca i choroby żołądka oraz dwunastnicy po 18%.

Średnie stężenie leptyny w osoczu w całej grupie wynosiło $59,9 \pm 41,5$ ng/ml i było wyższe u kobiet niż u mężczyzn. W obydwu grupach wykazywało dodatnią korelację z BMI i obwodem talii (tabela II), ale nie było związane z kalorycznością diety. Stężenie leptyny w osoczu w umiarkowanym lub wysokim stopniu korelowało z wynikiem w skali GDS dla obydwu płci, jednak kierunek tej korelacji był odmienny dla kobiet (dodatni) i mężczyzn (ujemny) (tabela II). Zależność pomiędzy stężeniem leptyny w osoczu a wynikiem w skali GDS ($p = 0,037$) została zachowana również po włączeniu do ogólnego modelu liniowego BMI, wieku, płci oraz występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, choroby niedokrwiennej serca oraz chorób żołądka i dwunastnicy. Trójwymiarową zależność pomiędzy BMI, GDS a stężeniem leptyny prezentują ryciny 1 i 2. U kobiet największe stężenia leptyny u kobiet z najwyższymi BMI, a u mężczyzn ta zależność ma ukształt wyższe stężenia leptyny przy niskim BMI poniżej 26kg/m^2 oraz powyżej 32kg/m^2 .

Tabela I. Charakterystyka grupy badanej

Table I. Characteristics of the study group

Parametr	Mężczyźni (n=14)	Kobiety (n=19)	P
Wiek [lata]	$69,7 \pm 6,3$	$67,1 \pm 5$	NS
Wzrost [m]	$1,71 \pm 0,05$	$1,58 \pm 0,05$	$< 0,05$
Masa ciała [kg]	82 ± 14	$75,2 \pm 14$	NS
BMI [kg/m^2]	$28,1 \pm 4$	32 ± 11	NS
Obwód talii [cm]	101 ± 10	91 ± 13	$< 0,05$
Wskaźnik talia/ wzrost	$0,59 \pm 0,06$	$0,58 \pm 0,09$	NS
Wskaźnik talia/ biodro	$0,99 \pm 0,06$	$0,84 \pm 0,07$	$< 0,05$
Średnie dzienne spożycie kalorii [kcal]	2179 ± 534	1331 ± 429	$< 0,05$
Stężenie leptyny w osoczu [ng/ml]	$33,3 \pm 25,2$	$79,5 \pm 40,6$	$< 0,05$
Wynik w skali GDS [pkt]	$1,71 \pm 2,55$	$3,42 \pm 3,58$	NS



Rycina 1. Zależność pomiędzy stężeniem leptyny, BMI i wynikiem w skali GDS w grupie kobiet

Figure 1. Relationship between leptin concentration, BMI, and GDS score among women

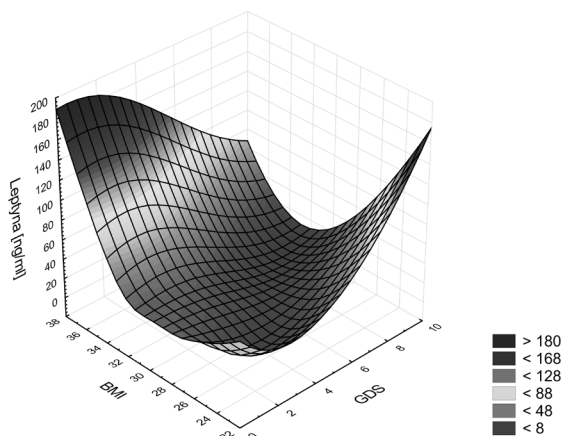
Tabela II. Wartości współczynnika korelacji rang Spearmana stężenia leptyny w osoczu z wybranymi wskaźnikami

Table II. Coefficient Spearman's rank correlation of plasma leptin concentrations to selected parameters

Parametr	Mężczyźni (n = 14)		Kobiety (n = 19)	
	rS	p	rS	p
Wiek	-0,19	NS	-0,30	NS
BMI	0,56	p < 0,05	0,63	p < 0,05
Obwód talii	0,58	p < 0,05	0,52	p < 0,05
Wskaźnik talia/wzrost	0,48	NS	0,50	p < 0,05
Wskaźnik talia/biodro	0,38	NS	0,16	NS
Średnie spożycie kalorii	-0,22	NS	-0,02	NS
Wynik w skali GDS	-0,56	p < 0,05	0,6	p < 0,05

Dyskusja

Potwierdzony w niniejszym badaniu fakt, że średnie stężenie leptyny w osoczu jest wyższe u kobiet niż u mężczyzn i w obydwu grupach wykazuje dodatnią korelację z BMI i obwodem talii, jest zgodny z obowiązującą wiedzą [11]. Jednocześnie potwierdzono



Rycina 1. Zależność pomiędzy stężeniem leptyny, BMI i wynikiem w skali GDS w grupie mężczyzn

Figure 1. Relationship between leptin concentration, BMI, and GDS score among man

istnienie postulowanego związku pomiędzy stężeniem leptyny a natężeniem wczesnych objawów depresji. Związek ten okazał się obecny i statystycznie istotny również w grupie osób starszych. Zastanawiający pozostaje jednak odwrotny kierunek korelacji w przypadku obu płci. Interesującego wyjaśnienia mogą dostarczyć badania prowadzone na modelach zwierzęcych. Carrier i wsp. [12] wykazali, że podanie leptyny samcom myszy wykazuje efekt podobny do leków przeciwdepresyjnych, przy czym wpływ ten pozostawał niezależny od obecności męskich hormonów płciowych. W przypadku samic myszy efekt ten był jedynie częściowy i zależał w dużej mierze od aktualnego profilu hormonalnego, a konkretnie od stężenia estrogenów. Zakładając podobny kierunek powyższej zależności u wszystkich ssaków, nie można wykluczyć, że u mężczyzn na wczesnych etapach rozwoju zaburzeń depresyjnych leptyna może wykazywać działanie ochronne. Brak podobnego efektu u kobiet w starszym wieku może wynikać z ustania aktywności hormonalnej jajników, co mogłoby sugerować efekt leptynooporności również w stosunku do procesów regulacji nastroju.

Główną zaletą niniejszego opracowania jest zwrócenie uwagi na istnienie zależności pomiędzy stężeniem leptyny a obecnością dyskretnych objawów zaburzeń nastroju w grupie pacjentów, u których nie

postawiono jeszcze rozpoznania psychiatrycznego. Jeśli wyniki badania potwierdziłyby się na większej grupie pacjentów, stężenie leptyny mogłoby stanowić jeden z potencjalnych wczesnych markerów diagnostycznych, ułatwiających np. wyłonienie osób z grupy podwyższonego ryzyka lub ocenę ich podatności na leczenie. Walorem opracowania jest również staranna procedura rekrutacji osób starszych. Należy jednak zwrócić uwagę na jego ograniczenia. Jest to badanie pilotażowe, przeprowadzone na nielicznej grupie osób, dlatego można mieć zastrzeżenia do jej reprezentatywności. Ponadto należy wziąć pod uwagę, że jakkolwiek uzyskane wyniki mogą mieć zastosowanie do populacji polskiej lub środkowo-europejskiej, to mogą występować różnice w porównaniu do wyników innych populacji w Europie i poza nią. Z tego powodu przy interpretacji danych należy zachować ostrożność, a zaprezentowane zależności powinny zostać potwierdzone przez dalsze perspektywne badania.

Wnioski

Stężenie leptyny w osoczu ma bezpośredni związek ze wskaźnikiem BMI, niezależnie od płci. Związek między poziomem leptyny a nasileniem objawów

depresyjnych może być związany z płcią. Hormon ten może wykazywać działanie ochronne w stosunku do zaburzenia nastroju u starszych mężczyzn; w przypadku kobiet efekt ten nie jest obserwowany. Potwierdzenie tych zależności wymaga dalszych perspektywnych badań.

Źródło finansowania/Source of funding

Praca została sfinansowana w ramach grantu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr 502-03/1-153-03/502-14-137.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji

✉ Agnieszka Gulikowska

Klinika Geriatrii

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ul. Pieniny 30; 92-115 Łódź

☎ (+48 42) 679 31 44 wew. 251

✉ agnieszka.gulikowska@umed.lodz.pl

Piśmiennictwo

1. Mossakowska M, Więcek A, Błędowski P (red). PolSenior Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce. Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2012.
2. Marcus M, Yasamy TM, van Ommeren M i wsp. A Global Public Health Concern. WHO Department of Mental Health and Substance Abuse. World Health Organization, 2012.
3. Lang UE, Beglinger C, Schweinfurth N i wsp. Nutritional aspects of depression. *Cell Physiol Biochem*. 2015;37(3):1029-43.
4. Gogga P, Karbowska J, Meissner W, Kochan Z. Rola leptyny w regulacji metabolizmu lipidów i węglowodanów. *Postepy Hig Med Dosw. (online)* 2011;65: 255-62.
5. Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Maymó J i wsp. Role of leptin in female reproduction. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(1):15-28.
6. Fantuzzi G, Faggioni R: Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol*. 2000;68: 437-46.
7. Carvalho AF, Rocha DQ, McIntyre RS i wsp. Adipokines as emerging depression biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2014;59:28-37.
8. Häfner S, Zierer A, Emeny RT i wsp. Social isolation and depressed mood are associated with elevated serum leptin levels in men but not in women. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36(2):200-9.
9. Lawson EA, Miller KK, Blum JI i wsp. Leptin levels are associated with decreased depressive symptoms in women across the weight spectrum, independent of body fat. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(4):520-5.
10. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL i wsp. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982;17(1):37-49.
11. Hellström L, Wahrenberg H, Hruska K i wsp. Mechanisms behind gender differences in circulating leptin levels. *J Intern Med*. 2000;247(4):457-62.
12. Carrier N, Wang X, Sun L i wsp. Sex-Specific and Estrous Cycle-Dependent Antidepressant-Like Effects and Hippocampal Akt Signaling of Leptin. *Endocrinology*. 2015;156(10):3695-705.