

**Praca oryginalna**

*Original paper*

MARCIN SIWEK<sup>1</sup>, DOMINIKA DUDEK<sup>1</sup>, ANDRZEJ ZIĘBA<sup>1</sup>, GABRIEL NOWAK<sup>2,3</sup>

## **Stężenie cynku w surowicy jako obwodowy marker zaburzeń depresyjnych**

### *Serum zinc as a peripheral marker of depression*

<sup>1</sup>Klinika Psychiatrii Dorosłych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

<sup>2</sup>Zakład Cytobiologii i Histochemii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

<sup>3</sup>Instytut Farmakologii PAN w Krakowie

#### **STRESZCZENIE**

Rosnąca liczba doniesień klinicznych, eksperymentalnych sugeruje, iż stężenie jonów cynkowych w surowicy może stanowić potencjalny marker zaburzeń depresyjnych.

**Materiał i metoda:** celem badania było oszacowanie zmian stężenia cynku w surowicy krwi chorych z rozpoznaniem depresji w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej, leczonych imipraminą. Do badania zakwalifikowano 30 pacjentów, w wieku 18–55 lat, z rozpoznaniem choroby afektywnej jednobiegunowej (depresja nawracająca), spełniających kryteria ICD-10 – epizodu depresji o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (bez objawów psychotycznych). Pacjenci, po tygodniowym okresie washout, przez okres 12 tygodni byli leczeni imipraminą w dawce dobowej 100–200 mg. Stężenie cynku w surowicy oraz stan psychiczny pacjentów badane były czterokrotnie, tj.: przed rozpoczęciem okresu washout, następnie po 2, 6 i 12 tygodniach od momentu rozpoczęcia aktywnego leczenia. Stężenia cynku u pacjentów były porównywane z grupą 25 zdrowych ochotników.

**Wyniki:** stężenie cynku w surowicy pacjentów w okresie ostrych objawów depresji było istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie zdrowych ochotników. Nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji pomiędzy stężeniem cynku a nasileniem depresji mierzonym BDI lub HDRS. Stężenie cynku w surowicy pacjentów, którzy na końcu obserwacji spełniali kryteria remisji lub odpowiedzi terapeutycznej znacząco wzrosło i nie różniło się istotnie statystycznie od stężenia stwierdzanego u osób zdrowych, było natomiast istotnie statystycznie większe niż u pacjentów, którzy nie spełnili ww. kryteriów.

**Wnioski:** stężenie cynku w surowicy jest markerem wskazującym na obecność stanu depresyjnego, nie odzwierciedla natomiast nasilenia objawów depresji.

#### **SUMMARY**

**Background:** a growing body of evidence (including clinical investigations) suggests that the alterations of blood zinc level could be a potential marker of depression.

**Aim of the study:** to assess if the serum zinc is a state or trait marker of depression and drug resistance.

**Methods:** a group of thirty, 18–55-year old, unipolar depressed patients fulfilling the ICD-10 criteria for a moderate or severe depressive episode without psychotic symptoms was recruited. After a one week washout period patients were treated with imipramine (100–200 mg daily) for 12 weeks. Serum zinc level and patient's psychological status were assessed four times: the day before the washout and 2, 6, and 12 weeks after the commencement of the treatment. Patient's serum zinc was compared to a group of 25 healthy volunteers.

**Results:** Serum zinc level was significantly lower in acute depressed patients than in healthy volunteers but there was no significant correlation between serum zinc and severity of depression measured by BDI or HADRS. At the end of the study, there were significant differences in zinc values between therapy responders and non-responders and between remitters and non-remitters. Serum zinc in treatment responders and in remitters significantly rose and reached the level comparable to the healthy control group.

**Conclusions:** Serum zinc is a state marker of depression. There are no relationships between serum zinc and severity of depression.

**Słowa kluczowe:** cynk, depresja, markery depresji

**Key words:** antidepressant treatment, zinc, depression marker

## WSTĘP

Istotnym problemem dotyczącym badań nad zaburzeniami afektywnymi jest fakt, że do tej pory nie znaleziono markerów biologicznych, które w codziennej praktyce klinicznej mogłyby sygnalizować o ryzyku rozwoju depresji czy zagrożeniu nawrotem choroby, pozwalając na oszacowanie stopnia odpowiedzi na leczenie i informowałyby o zjawisku lekooporności.

Cynk jest ważnym modulatorem przekazywania glutaminianergicznego powiązanego z etiopatogenezą depresji. Poza tym niedobory cynku wiążą się z występowaniem licznych objawów psychopatologicznych, często składających się na obraz depresji (31). Istnieją liczne doniesienia eksperymentalne i kliniczne (w tym badania pilotażowe przeprowadzone między innymi w Klinice Psychiatrii Dorosłych CM UJ) wskazujące na obecność hipocynkemi w przebiegu depresji (11, 14, 17, 20 – 23, 26, 30). Dane te uzasadniają cel niniejszego badania, jakim była ocena zmian stężenia cynku we krwi jako markera stanu depresyjnego oraz markera reakcji na leczenie.

## MATERIAŁ I METODY

Do badania zakwalifikowano 30 pacjentów obojga płci, w wieku 18–55 lat, z rozpoznaniem choroby afektywnej jednobiegunowej (depresja nawracająca), spełniających kryteria ICD-10 – epizodu depresji o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (bez objawów psychotycznych), leczonych ambulatoryjnie (w Poradni Leczenia Chorób Afektywnych) lub stacjonarnie (w Oddziale Leczenia Depresji Kliniki Psychiatrii Dorosłych CM UJ). Ze względu na to, iż rozpoznanie zaburzenia depresyjnego nawracającego bywa diagnozą tymczasową i w populacji pacjentów z tym rozpoznaniem znajduje się około 5–10% osób, u których w przyszłości mogą pojawić się epizody hipomaniakalne lub maniakalne, świadczące o obecności zaburzenia dwubiegunowego (CHAD), kryteria ICD-10 zaburzenia depresyjnego nawracającego uznane zostały za niewystarczające (9, 12, 27, 34). Aby zwiększyć

prawdopodobieństwo prawidłowego rozpoznania choroby jednobiegunowej: 1) przyjęto kryterium trzech lub więcej epizodów depresji w wywiadzie; 2) do badania nie były kwalifikowane osoby u których bezpośrednio po epizodzie depresyjnym i/lub w wyniku terapii lekami przeciwdepresyjnymi pojawiały się krótkotrwałe stany wzmożonego samopoczucia i aktywności oraz osoby z obecnością zaburzenia afektywnego dwubiegunowego u krewnych pierwszego i drugiego stopnia; 3) do badania nie były również kwalifikowane osoby z rozpoznaniem depresji psychotycznej w wywiadzie (1, 6, 8, 28).

Warunkami koniecznymi do zakwalifikowania do badania były ponadto: 1) podpisanie świadomej, pisemnej zgody, 2) nieobecność w wywiadzie nadużywania alkoholu lub substancji psychoaktywnych w ciągu miesiąca poprzedzającego rekrutację do badania, 3) zakwalifikowanie pacjenta do terapii trójpierścieniowym lekiem przeciwdepresyjnym i związana z tym nieobecność przeciwwskazań do ich przyjmowania, 4) nieprzyjmowanie przez pacjenta preparatów wchodzących w interakcje z imipraminą lub dezypraminą, które wiążą się z ryzykiem niebezpiecznych objawów ubocznych lub modyfikacją skuteczności leczenia, 5) nieprzyjmowanie imipraminy i/lub doustnych preparatów zawierających cynk w 4-tygodniowym okresie poprzedzającym badanie, 6) nieobecność poważnych schorzeń somatycznych, mogących w istotny sposób wpłynąć na przebieg i skuteczność leczenia przeciwdepresyjnego, 7) nieobecność schorzeń wiążących się z istotnymi zmianami stężenia cynku w surowicy (w tym: przebyte lub aktualne choroby nowotworowe; choroby układowe i inne schorzenia autoimmunologiczne; procesy zapalne i infekcyjne w ciągu ostatnich dwóch tygodni przed włączeniem do badania; stan odwodnienia).

Pacjenci (grupa I), po tygodniowym okresie washout, leżeni byli przez okres 12 tygodni, imipraminą, w dawce dobowej: 100–200 mg. Stan psychiczny pacjentów, oceniany był (za pomocą Inwentarza Depresji Becka (BDI), Skali Depresji Hamiltona (HDRS) i skali ogólnego wrażenia klinicznego (CGI)) czterokrotnie, tj. przed rozpoczęciem okresu washout, następnie po 2, 6 i 12 tygodniach od momentu rozpoczęcia aktywnego leczenia. Odpo-

wiedź terapeutyczną definiowano jako co najmniej 50% redukcja punktacji HDRS oraz stan wyraźnej lub bardzo dobrej poprawy w skali CGI-I (punktacja 1 lub 2). Remisję zdefiniowano jako bardzo znacznej poprawy w skali CGI-I (punktacja = 1) oraz punktację HDRS  $17 \leq 7$  (kryterium HDRS) lub punktację BDI  $\leq 9$  (kryterium BDI) (3,4,10). Od każdego z pacjentów w każdym dniu oceny stanu psychicznego, tj. czterokrotnie, pobrano krew na oznaczenie stężenia cynku w surowicy. Wyniki te zostały porównane ze stężeniami cynku w surowicy jednorazowo oznaczonymi w 25-osobowej grupie zdrowych ochotników (grupa II). Do grupy zdrowych ochotników rekrutowano kobiety i mężczyzn w wieku 18–55 lat, bez stwierdzanych aktualnie zaburzeń psychicznych oraz z ujemnym wywiadem dotyczącym chorób psychicznych i obciążenia rodzinnego depresją. Kolejnymi kryteriami zakwalifikowania do grupy II były: 1) podpisanie świadomej zgody na uczestnictwo w badaniu, 2) brak obecnych poważnych ostrych lub przewlekłych chorób somatycznych (w tym stanów zapalnych oraz infekcji w okresie co najmniej 2 tygodni przed badaniem), 3) nieotrzymywanie jakichkolwiek preparatów o działaniu psychotropowym oraz preparatów zawierających cynk (z wyjątkiem leków do stosowania zewnętrznego).

Próbki 2–2,5ml (krwi na skrzep) pobierano o godzinie 800 ( $\pm 30$  min) i przechowywano następnie w ujemnej temperaturze. Stężenie cynku oznaczano w Zakładzie Toksykologii Klinicznej i Przemysłowej CM UJ, metodą atomowej spektrofotometrii absorpcyjnej (AAS), przy użyciu aparatu firmy Perkin-Elmer typ 2380 (źródło światła: lampa katodowo-próżniowa (typ HCL) firmy Perkin-Elmer; płomień: acetylen – sprężone powietrze, temp. ok. 2300°C, przepływ sprężonego powietrza 5 l/min., przepływ acetyleny 2 l/min., długość fal 213,9 nm, szerokość szczeliny monochromatora 0,7 nm, czas pomiaru 4 s, wzorce WZORMAT z Centralnego Ośrodka Badawczo-Rozwojowego, surowica kontrolna dla oznaczania cynku Validate N.s.5B308, firmy Organon-Teknika (USA)). Na przeprowadzenie wszystkich procedur badawczych uzyskano zgodę komisji bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Statystycznego opracowania wyników dokonano na podstawie porównania średnich wyników pomiarów. Porównywanie zmiennych ilościowych w przypadku potwierdzenia hipotezy o rozkładzie normalnym (test Shapiro–Wilka), dokonywane było za pomocą testu -t dla prób zależnych oraz testu -t dla prób niezależnych. Dane ilościowe, nie posiadające rozkładu normalnego, porównywane były testem – U Manna Whitneya (zmiennie nieza-

leżne) lub testem kolejności par Wilcozona (zmiennie zależne). Analiza zmian stężeń cynku dodatkowo przeprowadzona została w oparciu o jednoczynnikową analizę wariancji. Związki korelacyjne badane były z pomocą korelacji Pearsona lub korelacji rang Spearmana. Porównania pomiędzy zmiennymi o charakterze jakościowym wykonywane były za pomocą testu -  $\chi^2$ , lub dokładnego testu Fishera (7, 33).

## WYNIKI

W trzydziestoosobowej grupie pacjentów (grupa I) znalazło się 21 kobiet i 9 mężczyzn. Średnia wieku wyniosła  $45,7 \pm 6,1$ . 33,3% pacjentów (10 osób) miało dodatni wywiad prób samobójczych w przeszłości. Wskaźnik objawów rezydualnych w trakcie ostatniej remisji był wysoki i wynosił 43,3% ( $n=13$ ). Aż 36,7% pacjentów ( $n=11$ ) zakwalifikowanych do badania w sposób niezadowolający odpowiedziało na co najmniej jedną wcześniejszą adekwatną farmakoterapię w trakcie obecnego epizodu (w tym 6 osób – 20% – opornych było na 2 lub więcej terapii) (podgrupa Ib). Przed włączeniem do badania 5 pacjentów otrzymywało lek typu SSRI (z wyjątkiem fluoksetyny), 2 osoby leczone były klomipraminą, 2 osoby wenlafaksyną, 1 mianseryną, 1 trazodonem. Pozostałe 63,3% stanowiły osoby, które w obecnym epizodzie depresji nie były poddawane farmakoterapii do dnia włączenia do badania ( $n=19$ , podgrupa Ia).

Pacjenci zakwalifikowani do badania chorowali od  $8,6 \pm 6,1$  lat, a średnia ilość przebytych epizodów depresyjnych wyniosła  $6,6 \pm 4,2$ . Aktualny epizod depresji trwał średnio od  $9,9 \pm 5,8$  tygodni.

Do końca obserwacji w grupie pacjentów pozostało 25 osób. Pozostałe 5 osób wykluczono z badania przed jego zakończeniem z powodu objawów ubocznych leczenia imipraminą lub niestosowania się do protokołu badania.

Porównanie grupy zdrowych ochotników z grupą pacjentów (grupa I), nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie takich parametrów jak: średnia wieku ( $43,0 \pm 9,1$  vs  $45,7 \pm 6,1$ ;  $p=0,2$ ;  $df=53$ , test-t), proporcja mężczyzn i kobiet (9/16 vs. 1/2, test dokładny Fishera) czy stan cywilny. W grupie II znajdowało się jednak istotnie mniej osób palących (24% vs. 51,7%;  $df=1$ ;  $p<0,05$ ;  $\chi^2=3,91$ ), pozostających na rencie (20% vs. 76,7%;  $df=1$ ;  $p<0,01$ ;  $\chi^2=15,5$ ) i niepracujących (24% vs. 63,3%;  $df=1$ ;  $p<0,05$ ;  $\chi^2=4,9$ ).

Średnia punktacja HDRS i BDI w grupie pacjentów w pierwszym badaniu, tj. na początku obserwacji, wyniosła odpowiednio  $22,6 \pm 3,4$  i  $36,3 \pm 5,3$ .

**Tabela 1.** Średnie i odchylenia standardowe punktacji BDI oraz HADRS, w poszczególnych badaniach w grupie I i podgrupach Ia i Ib. Porównanie nasilenia depresji mierzonego BDI lub HDRS w badaniach 2, 3, 4 z nasileniem na początku obserwacji (badanie 1)

	Badanie 1	Badanie 1 vs. 2 *p	Badanie 2	Badanie 2 vs. 3 *p	Badanie 3	Badanie 3 vs. 4 *p	Badanie 4
Grupa I (n=30)							
BDI	36,3±5,3	<0,05	27,1±10,1	<0,05	21,0±10,8	<0,05	13,5±8,2
HADRS	22,6±3,4	<0,05	15,5±4,3	<0,05	10,9±5,4	<0,05	8,6±5,3
Podgrupa Ia (n=19)							
BDI	35,6±5,5	<0,05	25,5±9,2	<0,05	16,1±10,3	<0,05	11,6±9,0
HADRS	22,5±3,5	<0,05	14,4±3,8	<0,05	8,5±5,0	<0,05	7,3±5,0
Podgrupa Ib (n=11)							
BDI	37,5±5,0	<0,05	29,9±11,6	<0,05	25,3±4,9	<0,05	16,9±5,4
HADRS	22,7±3,6	<0,05	17,3±4,6	<0,05	15,1±3,1	<0,05	11,1±3,8

\*test kolejności par Wilcoxon;  $1-\alpha=0,95$

W drugim badaniu, tj. 3 tygodnie od rozpoczęcia obserwacji i 2 tygodnie od rozpoczęcia aktywnego leczenia, miała miejsce istotna statystycznie redukcja nasilenia depresji mierzonego zarówno HDRS jak i BDI. W badaniach 3. i 4. stwierdzono dalszą znaczącą w stosunku do punktu początkowego redukcję punktacji BDI i HADRS. Podobnie jak w przypadku całej grupy I, w obu podgrupach – Ia i Ib – już w badaniu 2., miała miejsce istotna statystycznie w stosunku do badania 1. redukcja nasilenia depresji mierzonego HDRS i BDI, postępująca w przebiegu dalszej obserwacji (tabela 1).

Na końcu obserwacji (badanie 4.) w przeliczeniu na liczebności początkowe w grupie I 40% pacjentów (n=12) spełniało kryteria remisji BDI, a 36,7% kryterium HADRS (n=11). 56,7% osób (n=17) w badaniu 4. spełniło kryteria odpowiedzi terapeutycznej.

Analiza stężeń cynku w surowicy w grupie I w dniu włączenia do badania (badanie 1.) oraz w grupie zdrowych ochotników nie wykazała znaczących

różnic w zakresie średniego stężenia tego pierwiastka w surowicy pomiędzy kobietami i mężczyznami, czy też osobami palącymi i niepalącymi. Ponadto nie stwierdzono istotnej korelacji pomiędzy stężeniem cynku i wiekiem (tabela 2). Nie wykazano również istotnej statystycznie korelacji pomiędzy stężeniem cynku, a nasileniem depresji (tabela 3). Stwierdzono natomiast znaczącą, ujemną korelację pomiędzy stężeniem cynku w surowicy a czasem trwania epizodu w momencie włączenia do badania ( $r=-0,62$ ;  $p<0,05$ ;  $t(N-2)=-4,23$ ; korelacja rank Spearmana).

Średnie stężenie cynku w surowicy pacjentów na początku obserwacji (badanie 1.), w całej grupie I ( $0,71\pm0,12$  mg/l), było istotnie statystycznie mniejsze od stężenia stwierdzanego w grupie II, wynoszącego:  $0,93\pm0,18$  mg/l ( $df=53$ ,  $p<0,01$ ; test-t). Również stężenia w wydzielonych podgrupach: Ia ( $0,75\pm0,12$  mg/l) i Ib ( $0,64\pm0,10$  mg/l), były istotnie statystycznie mniejsze niż u zdrowych ochotników (odpowiednio: dla podgrupy Ia –  $df=42$ ,  $p<0,05$ ; dla

**Tabela 2.** Zależności pomiędzy stężeniem cynku w surowicy a wybranymi parametrami demograficznymi w grupie pacjentów (grupa I) i grupie zdrowych ochotników (grupa II)

	Grupa II (zdrowi ochotnicy, n=25)			Grupa I (pacjenci, n=30)		
	Stężenie cynku w mg/l	Test-t		Stężenie cynku w mg/l	Test-t	
		p	df		p	df
Kobiety	0,94±0,19 (n=16)	0,61	23	0,72±0,13 (n=21)	0,56	28
Mężczyźni	0,90±0,17 (n=9)			0,69±0,08 (n=9)		
Palący	0,90±0,8 (n=6)	0,7	23	0,73±0,13 (n=14)	0,53	28
Niepalący	0,94±0,21 (n=19)			0,70±0,11 (n=16)		
Współczynniki korelacji Pearsona						
	R	p	df	R	p	df
Wiek	0,03	0,87	22	-0,06	0,73	27

test-t; współczynnik korelacji Pearsona;  $1-\alpha=0,95$

**Tabela 3.** Zależności pomiędzy stężeniem cynku w badaniu 1 a punktacjami BDI i HADRS, w grupach I, Ia, Ib

	Grupa I (n=30)		Grupa Ia (n=19)		Grupa Ib (n=11)	
	R	p	R	p	R	p
BDI	-0,04	0,83	-0,02	0,92	0,21	0,54
HDRS	-0,22	0,23	-0,25	0,14	-0,03	0,92

(Współczynnik korelacji Spearmana;  $1-\alpha=0,95$ )

podgrupy Ib –  $df=34$ ,  $p<0,001$ , test-t). W podgrupie pacjentów, którzy w momencie włączenia do badania nie odpowiadali na co najmniej jedną adekwatną farmakoterapię (podgrupa Ib) stężenie cynku w badaniu pierwszym było istotnie niższe w porównaniu do osób, które w dniu włączenia do badania nie były jeszcze leczone w aktualnym epizodzie depresji (podgrupa Ia); ( $df=28$ ;  $p<0,05$ , test-t).

Analiza wariancji zmian stężeń cynku w surowicy w przebiegu całej obserwacji oraz przeprowadzone następnie porównanie testem t średnich stężeń cynku osiąganych w kolejnych badaniach w grupie I, wykazała powolny wzrost jego stężenia w surowicy. W badaniu 2., tj. 3 tygodnie od początku obserwacji i 2 tygodnie od momentu rozpoczęcia aktywnego leczenia, wzrost ten wynosił średnio zaledwie 3,85% i nie był istotny w stosunku do badania 1 ( $p=0,29$ ). Dopiero w badaniu 3. stężenie cynku w surowicy w grupie I było istotnie statystycznie większe w porównaniu do wyjściowego (średnio o 11%, tj. o  $0,08\pm 0,11$ ;  $df=53$ ;  $p<0,001$ ; test-t), wzrastając ostatecznie na końcu obserwacji średnio o 16,5% ( $0,12\pm 0,12$  mg/l) w stosunku do badania 1 ( $df=52$ ;  $p<0,001$ ; test-t).

Zarówno w badaniu 2. jak i w badaniu 3. średnie stężenia cynku w surowicy, w całej grupie I, wyno-

szące odpowiednio:  $0,74\pm 0,15$  i  $0,80\pm 0,12$  mg/l, były istotnie statystycznie mniejsze niż w populacji osób zdrowych ( $df=51$ ;  $p<0,001$  i  $df=48$ ;  $p<0,01$ ; test-t). Dopiero na końcu obserwacji, tj. w badaniu 4. średnie stężenie cynku w surowicy w grupie I, osiągając wartość  $0,84\pm 0,14$  mg/l, nie różniło się istotnie statystycznie od grupy II ( $df=47$ ;  $p=0,08$ ; test-t).

Analiza stężeń cynku w podgrupach Ia i Ib wykazała, iż na końcu obserwacji stężenie tego pierwiastka w surowicy uległo normalizacji jedynie w podgrupie pacjentów do tej pory nie poddawanych farmakoterapii w obecnym epizodzie depresji ([Zn] w podgrupie Ia  $0,91\pm 0,13$  mg/l, Ia vs. II:  $df=38$ ;  $p=0,74$ ; test-t), natomiast w podgrupie pacjentów, którzy w momencie włączenia do badania nie odpowiadali na co najmniej jedną farmakoterapię, na końcu obserwacji stężenie cynku wynoszące  $0,74\pm 0,09$  mg/l, nadal było istotnie niższe niż w grupie II (Ib vs. II;  $df=32$ ;  $p<0,01$ ; test-t).

W dalszej kolejności przeanalizowane zostały stężenia cynku w surowicy w wydzielonych z grupy I podgrupach pacjentów, którzy na końcu obserwacji (badanie 4.) osiągnęli lub nie osiągnęli poszczególnych, przyjętych w badaniu kryteriów remisji lub odpowiedzi terapeutycznej. Pacjenci, którzy nie spełnili kryteriów odpowiedzi terapeutycznej, mieli istotnie niższe stężenie cynku w surowicy na końcu obserwacji w porównaniu z tymi, u których stwierdzono odpowiedź terapeutyczną wg tego kryterium. Ponadto w podgrupie osób, które nie spełniły kryteriów remisji HDRS, średnie stężenia cynku w surowicy były istotnie statystycznie mniejsze niż w podgrupach pacjentów spełniających wyżej wymienione kryterium (tabela 4).

**Tabela 4.** Średnie i odchylenia standardowe stężeń cynku w surowicy w badaniu 4. w podgrupach pacjentów spełniających i nie spełniających kryteriów odpowiedzi terapeutycznej oraz porównanie stężeń pomiędzy ww. podgrupami

Spełnione kryterium	Stężenie cynku w bad. 4 (mg/l)	Porównanie podgrup*		Porównanie z grupą zdrowych ochotników* (n=25; [Zn]: $0,93\pm 0,18$ mg/l)	
		p	df	p	df
BDI remisja					
Tak (n=12)	$0,90\pm 0,15$	0,08	23	0,65 <0,05	35 36
Nie (n=13)	$0,80\pm 0,12$				
HAD odpowiedź					
Tak (n=16)	$0,89\pm 0,14$	<0,05	23	0,48 <0,05	39 33
Nie (n=9)	$0,77\pm 0,13$				
HAD remisja					
Tak (n= 11)	$0,91\pm 0,13$	<0,05	23	0,77 <0,05	34 37
Nie (n=14)	$0,78\pm 0,12$				

\*test-t;  $1-\alpha=0,95$

**Tabela 5.** Przyrost stężenia cynku w surowicy na końcu obserwacji (badanie 4) w porównaniu do punktu początkowego obserwacji (badanie 1) w podgrupach pacjentów spełniających lub niespełniających w badaniu 4 określonych kryteriów remisji lub odpowiedzi terapeutycznej

Spełnione kryterium:	Wzrost stężenia cynku w badaniu 4 w stosunku do badania 1 (mg/l)	Średni % wzrost stężenia cynku w badaniu 4 w stosunku do badania 1	Badanie 1 Vs. badanie 4	
			p	df
BDI rem.- Tak (n=12)	0,20±0,11	27,6	<0,001	22
BDI rem.- Nie (n=13)	0,059±0,09	7,8	<0,05	24
HAD odp.-Tak (n=16)	0,17±0,11	23,8	<0,001	30
HAD odp.-Nie (n=9)	0,04±0,09	4,9	0,24	16
HAD rem.-Tak (n=11)	0,18±0,12	23,7	<0,01	20
HAD rem.-Nie (n=14)	0,07±0,10	9,1	<0,05	26

\*test-t; 1- $\alpha$ =0,95

**Tabela 6.** Porównanie stężeń cynku w surowicy w badaniu 1 w podgrupach pacjentów spełniających i niespełniających na końcu obserwacji (badanie 4.) kryteriów odpowiedzi terapeutycznej lub remisji

Kryterium	Grupa I		
	Stężenie cynku w badaniu 1 (mg/l)	Porównanie podgrup*	
		p	df
BDI remisja Tak (n=12) Nie (n=13)	0,71±0,11 0,72±0,13	0,83	23
HAD odpowiedź Tak (n=16) Nie (n=11)	0,71±0,12 0,71±0,13	0,93	25
HAD remisja Tak (n=11) Nie (n=14)	0,73±0,11 0,70±0,13	0,48	23

\*test-t; 1- $\alpha$ =0,95

Zarówno w podgrupie pacjentów, u których na końcu obserwacji stwierdzono co najmniej 50% redukcję punktacji HDRS, jak i w podgrupach pacjentów, którzy osiągnęli remisję, zanotowano znaczący w stosunku do badania 1. wzrost stężenia cynku w surowicy, wahający się w zależności od rozpatrywanych kryteriów odpowiedzi lub remisji w granicach 21,1–27,6%. Natomiast u pacjentów, którzy, w zależności od rozpatrywanych kryteriów nie osiągnęli remisji lub odpowiedzi terapeutycznej, końcowe stężenie cynku (badanie 4.) nie różniło się w sposób istotny od wyjściowego, bądź też notowano znacząco mniejszy wzrost stężenia niż u pacjentów odpowiadających na leczenie, wahający się w granicach: 7,9–9,1%.

Zarówno pacjenci nie spełniający kryteriów odpowiedzi terapeutycznej, jak i pacjenci, którzy nie

osiągnęli remisji (w przeciwieństwie do pacjentów spełniających powyższe kryteria), mieli w badaniu 4. istotnie statystycznie mniejsze stężenia cynku w porównaniu do grupy zdrowych ochotników (tabela 5).

W celu sprawdzenia, czy na podstawie pomiaru stężenia cynku w surowicy w okresie ostrych objawów choroby, możliwe jest prognozowanie późniejszej odpowiedzi na leczenie, porównano średnie stężenia cynku w dniu włączenia do badania (badanie 1.) pomiędzy pacjentami, którzy w badaniu 4., tj. na końcu obserwacji spełniali lub nie kryteria odpowiedzi terapeutycznej lub remisji. Wyniki tego porównania, przedstawione w tabeli 6., wskazują na brak różnic w zakresie wyjściowego stężenia cynku w surowicy odpowiednio pomiędzy ww. pacjentami.

## DYSKUSJA

W ramach przedstawionego badania przeprowadzono pierwszą do tej pory obserwację zmian stężenia cynku w surowicy u pacjentów z rozpoznaniem depresji, otrzymujących jednorodne leczenie (imipramina). We wszystkich bowiem dotychczasowych badaniach analizowane grupy otrzymywały różnorodne leki przeciwdepresyjne, często mające odmienne mechanizmy działania, ponadto w dwóch badaniach część pacjentów poddana była również terapii kombinowanej (np. trazodon + pindolol, trazodon + fluoksetyna, fluoksetyna + mianseryna lub pindolol) (14, 17, 20, 22, 25, 29). W przeciwieństwie do wcześniej przeprowadzonych badań europejskich, oznaczenia stężenia cynku w surowicy u pacjentów z rozpoznaniem depresji miały miejsce czterokrotnie w przebiegu długotrwałej, trzynastotygodniowej obserwacji. W badaniu McLoughlina

i Hodgea (22), Maesa z 1997 roku (20) i Schlegel-Zawadzkiej i wsp. (29) oznaczenia stężeń cynku przeprowadzono dwukrotnie (odpowiednio na początku i na końcu badania). Co warte zaznaczenia, jedynie w badaniu Maesa i wsp. (20) analiza stężeń cynku w depresji poprzedzona była, podobnie jak w prezentowanej pracy okresem washout. Kolejną cechą różniącą prezentowaną pracę od wcześniej prowadzonych badań jest objęcie obserwacją wyłącznie pacjentów z rozpoznaniem choroby jednoosobowej, kwalifikowanych według zaostrzonych kryteriów. W badaniu Schlegel-Zawadzkiej (29) kwalifikowano pacjentów spełniających kryteria DSM depresji nawracającej, w pozostałych przypadkach kwalifikowani byli pacjenci z rozpoznaniem epizodu dużej depresji. Do jednego z badań włączano również osoby z rozpoznaniem dystymii.

Istotnie statystycznie, w porównaniu do osób zdrowych, zmniejszenie stężenia cynku w surowicy pacjentów z rozpoznaniem depresji zostało wcześniej wykazane w trzech badaniach przeprowadzonych przez Maesa i wsp. (14, 17, 20), a także w badaniu McLoughlina i Hodgea (22) oraz Schlegel-Zawadzkiej i wsp. (29). Brak zależności pomiędzy stężeniem cynku, a płcią czy wiekiem u pacjentów z rozpoznaniem depresji, został stwierdzony również w większości wymienionych powyżej badań. Jedynie w badaniu Maesa i wsp. z 1997 roku (20) zaobserwowano słabą, istotną statystycznie, ujemną korelację (-0,31) pomiędzy stężeniem cynku a wiekiem. Natomiast w 1994 roku zespół pod kierownictwem Maesa zaobserwował nieco większe stężenia cynku u mężczyzn (14).

Obserwowany w prezentowanej pracy brak zależności pomiędzy początkowym stężeniem cynku w surowicy, a punktacją BDI i HDRS wskazujący na to, iż stopień obniżenia stężenia cynku w surowicy nie odzwierciedla nasilenia stanu depresyjnego - pozostaje w kontraście do wyników badań: Schlegel-Zawadzkiej i wsp. z 1999 roku (29) oraz Maesa i wsp. z roku 1994 (14). W badaniach tych korelacja pomiędzy stężeniem cynku, a punktacją w HDRS w dniu włączenia pacjentów do badania była istotna statystycznie i wynosiła odpowiednio: -0,30 ( $p=0,03$ ) i -0,50 ( $p=0,029$ ). Różnice te można jednak tłumaczyć po pierwsze faktem nieobecności w dwóch powyższych badaniach, w przeciwieństwie do prezentowanej pracy, pacjentów opornych na wcześniejsze terapie; tym bardziej, iż w badaniu Maesa i wsp. z 1997 roku (20), w którym pacjenci z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej 1 dotychczasowe leczenie w obecnym epizodzie choroby stanowili około 80% badanej grupy - również nie wykazano zależności pomiędzy nasile-

niem depresji mierzonym Skalą Depresji Hamiltona, a stężeniem cynku w ostrej fazie choroby. Inną przyczyną braku korelacji pomiędzy początkowym, obniżonym stężeniem cynku w surowicy a punktacją BDI i HDRS - może być fakt znacznego nasilenia depresji (średnio  $23,7 \pm 3,39$  punktów w HDRS), większego niż w badaniach Schlegel-Zawadzkiej i wsp. (29) i Maesa i wsp. (14).

Dotychczasowe badania pozwalają wykluczyć, iż znaczące obniżenie stężenia cynku we krwi jest efektem często spotykanych w depresji: hiperstimulacji osi przysadka - podwzgórze - nadnercza, czy też spadku apetytu z towarzyszącym spadkiem masy ciała (14, 19, 30). Wydaje się, iż najbardziej prawdopodobną przyczyną spadku stężenia cynku we krwi w przebiegu epizodu depresyjnego jest aktywacja procesów zapalnych (13). Jak wynika z dotychczasowych badań, stężenie cynku w surowicy u pacjentów z rozpoznaniem epizodem depresyjnym jest między innymi dodatnio skorelowane z poziomem: albuminy, Tf i DPP-IV (których aktywność zmniejsza się w okresie ostrych objawów depresji) oraz ujemnie skorelowany z aktywnością IL-6, neopteryny i współczynnikiem CD4/CD8, które wzrastają w epizodzie depresyjnym. W związku z powyższym spadek stężenia cynku we krwi może być tłumaczony: 1) spadkiem, w trakcie epizodu depresji, stężenia jego głównego osoczonego nośnika - albuminy; 2) wzrostem aktywności IL-6 odpowiedzialnej za modyfikację ekspresji genów metalotionein oraz indukcję wychwytu cynku z krwioobiegu do wątroby i śledziony (13, 18, 32).

Podobnie jak w prezentowanej pracy, w badaniach McLoughlina i Hodge'a (22) oraz Schlegel-Zawadzkiej i wsp. (29) stwierdzana na końcu obserwacji (tj. po 13 tygodniach) znacząca redukcja nasilenia depresji w badanych grupach pacjentów (odpowiednio  $n=9$  i  $n=19$ ), wyrażająca się istotną statystycznie redukcją punktacji BDI lub HDRS, wiązała się ze wzrostem średniego stężenia cynku w surowicy do wartości nie różniącej się od grup zdrowych ochotników. W badaniu Schlegel-Zawadzkiej i wsp. (29) wzrost stężenia cynku do wartości porównywalnej z osobami zdrowymi został zarejestrowany bardzo wcześnie - już po drugim tygodniu od rozpoczęcia obserwacji. Należy jednak zaznaczyć, że pacjenci włączani do tego badania nie przechodzili okresu washout i znajdowali się pod wpływem leczenia przeciwdepresyjnego (amitryptylina, imipramina, klomipramina), trwającego od 2 do 6 tygodni.

Jedynie w badaniu Maesa i wsp. z 1997 roku (20), na końcu pięciodobowej obserwacji śred-

nie stężenie cynku we krwi u pacjentów było nadal istotnie statystycznie niższe w porównaniu do osób zdrowych. Należy jednak zwrócić uwagę na krótki czas badania oraz podkreślaną już wcześniej wyraźną liczebną przewagę (80%) osób nie odpowiadających na wcześniejsze strategie farmakoterapeutyczne, zaliczonych do podgrupy Ib, w której również nie zaobserwowaliśmy normalizacji stężenia cynku.

Spośród wymienianych powyżej badań w żadnym z nich nie przeprowadzono porównania stężeń cynku pacjentów, którzy osiągnęli i nie osiągnęli remisji. Tak więc wykazany w prezentowanej pracy brak normalizacji stężenia cynku w surowicy u pacjentów nie osiągających remisji, stanowi pierwsze tego typu doniesienie, wymagające potwierdzenia w kolejnych badaniach. W badaniu Maesa i wsp. z 1997 roku (20) przeprowadzono jedynie analizę stężeń cynku u pacjentów spełniających i nie spełniających kryteriów odpowiedzi terapeutycznej, nie stwierdzając jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy nimi.

Zmiany stężenia cynku zachodzące w przebiegu terapii przeciwdepresyjnej oraz różnice w zakresie stężeń tego pierwiastka wykazane pomiędzy pacjentami odpowiadającymi lub nie na zastosowane leczenie, również można interpretować jako związane z procesami immunologicznymi, zachodzącymi w depresji.

W dotychczasowych obserwacjach klinicznych, w trakcie ustępowania ostrych objawów depresji, stwierdzano normalizację aktywności PMNE, TNF $\alpha$  i CRP (5, 18), świadczącą o wygasaniu lub zmniejszaniu się nasilenia reakcji zapalnej. W badaniu Służewskiej i wsp. z 1994 roku, znaczący wzrost aktywności IL-6 w surowicy stwierdzany w ostrej fazie depresyjnej, ulegał normalizacji po ośmiotygodniowej, skutecznej terapii fluoksetyną (za: Służewska i wsp. 1996, 32). Podobne wyniki uzyskali Basterzi i wsp. (2) obserwując znaczący spadek osoczowego stężenia IL-6 po 6 tygodniach terapii za pomocą leków z grupy SSRI.

Można więc wnioskować, iż normalizacja stężenia surowicowego cynku wykazana u pacjentów, którzy na końcu obserwacji osiągnęli remisję lub spełnili kryterium odpowiedzi terapeutycznej jest wynikiem wygasania procesów zapalnych zachodzącego w trakcie ustępowania epizodu depresyjnego, ze szczególnym uwzględnieniem spadku aktywności IL-6. Z drugiej strony, brak normalizacji stężenia cynku w surowicy u pacjentów, którzy nie osiągnęli remisji lub odpowiedzi terapeutycznej,

może być tłumaczony brakiem wygasania procesów patofizjologicznych, towarzyszących ostremu epizodowi choroby, w tym pojawiającej się w trakcie epizodu aktywacji immunologicznej i reakcji zapalnej. Dowodem na utrzymywanie się, a nawet nasilenie reakcji zapalnej w przypadku nieefektywnego leczenia przeciwdepresyjnego, może być badanie Nieto i wsp. (24), w którym brak odpowiedzi terapeutycznej po sześciotygodniowej terapii imipraminą wiązał się ze wzrostem aktywności  $\alpha$ 1-kwasnej glikoproteiny w osoczu pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji.

Tak dalekie interpretacje należy jednak traktować z ostrożnością, choćby ze względu na to, iż w świetle nielicznych jak na razie i niekiedy sprzecznych badań nie wszystkie markery stanu zapalnego (np. sIL-6R, sIL-2R, Tfr, IL-1) ulegają zawsze normalizacji w przebiegu kilkutygodniowej, skutecznej farmakoterapii przeciwdepresyjnej (13).

Brak normalizacji stężenia cynku u pacjentów, którzy nie odpowiadali na dotychczasowe leczenie prowadzone przed włączeniem do badania (podgrupa Ib), również może być tłumaczony rezultatami badań dotyczących markerów immunologicznych w depresji lekoopornej. W badaniach tych pozostające w korelacji ze stężeniem cynku w surowicy i podwyższone w ostrej fazie choroby współczynnik CD4/CD8 i stężenie neopteryny, oraz obniżona aktywność transferyny i DPP IV nie ulegały normalizacji po trwającej 5 tygodni terapii przeciwdepresyjnej, pomimo znaczącej redukcji nasilenia depresji (15, 6, 20). Za Maesem i Nowakiem można zatem przyjąć, iż zjawisko braku odpowiedzi na leczenie, w tym lekooporności w depresji, wiąże się z chronicznym lub subchronicznym utrzymywaniem się procesów zapalnych angażujących jony cynkowe znajdujące się we krwi (20, 26).

Uzyskane wyniki sugerują, iż stężenie cynku w surowicy pacjentów, którzy podczas obecnego epizodu depresji nie wykazywali cech oporności na uprzednie leczenie, odzwierciedla obecność stanu depresyjnego i jego ustępowanie. Natomiast u pacjentów opornych na dotychczasowe leczenie prowadzone w obecnym epizodzie depresji stężenie cynku w surowicy odzwierciedla obecność stanu depresyjnego, nie ma jednak związku z redukcją nasilenia objawów depresyjnych zachodzą, w przebiegu leczenia. Ponadto na podstawie pomiarów stężenia cynku w surowicy, prowadzonych w okresie ostrych objawów choroby, nie można prognozować odpowiedzi na zastosowane leczenie.



## PIŚMIENNICTWO

1. Akiskal H S. Spektrum zaburzeń afektywnych dwubiegunowych w praktyce ogólnomedycznej i psychiatrycznej. *Psychiatria po dyplomie* 2005; 2(3): 9–15.
2. Basterzi AD, Aydemir C, Kisa C, Aksaray S, Tuzer V, Yazici K, Goka E. IL-6 levels decrease with SSRI treatment in patients with major depression. *Hum Psychopharmacol* 2005; 20(7): 473–476.
3. Beck AT, Steer RA. *Beck Inventory Manual*. The Psychological Corporation. Harcourt Brace & Co, 1993.
4. Beck AT, Ward CH, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561–571.
5. Bekaroglu M, Deger O, Karahan SC, Bilici M, Soylu C, Orem A. Effects of antidepressant treatments on polymorphonuclear elastase levels in patients with depression. *J Affect Disord* 2000; 59: 175–182.
6. Bowden CL. Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression. *Psychiatr Services* 2001; 52(1): 51–5.
7. Brzeziński J. *Metodologia badań psychologicznych*. Warszawa, PWN, 1996.
8. Glick ID. *Undiagnosed Bipolar Disorder: New Syndromes and New Treatments*. Primary Care Companion to the *J Clin Psychiatry* 2004; 6(1): 27–33.
9. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness*. New York, Oxford: Oxford University Press, 1990.
10. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1960; 23: 56–62.
11. Hansen CR, Malecha M, Mackenzie TB, Kroll J. Copper and zinc deficiencies in association with depression and neurological findings. *Biol Psychiatry* 1983; 18: 395–401.
12. ICD-10. *Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych*. Rewizja dziesiąta. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania. Kraków – Warszawa, Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”. Instytut Psychiatrii i Neurologii, 1997.
13. Kubera M. Immunologiczne aspekty zaburzeń homeostazy cynku w depresji. w: Nowak G. (red.). *Cynk w fizjologii oraz patofizjologii i terapii depresji*. Kraków, Instytut Farmakologii PAN, 2001, 65–89.
14. Maes M, D’Haese PC, Scharpe S, D’Hondt P, Cosyns P, De Broe ME. Hipozincemia in depression. *J Affect Disord* 1994; 31: 135–140.
15. Maes M, De Meester I, Scharpe S, Desnyder R, Ranjan R, Meltzer HY. Alterations in plasma dipeptidyl peptidase IV enzyme activity in depression and schizophrenia: effects of antidepressants and antipsychotic drugs. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93(1): 1–8.
16. Maes M, De Meester I, Verkerk R, De Medts P, Wauters A, Vanhoof G, Vandoolaeghe E, Neels H, Scharpe S. Lower serum dipeptidyl peptidase IV activity in treatment resistant major depression: relationships with immune-inflammatory markers. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22: 65–78.
17. Maes M, De Vos N, Demeds P, Wauters A, Neels H. Lower serum zinc in major depression in relation to changes in serum acute phase proteins. *J Affect Disord* 1999; 56: 189–194.
18. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Ranjan R, Desnyder R. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord* 1995; 34: 301–309.
19. Maes M, Vandewoude M, Scharpe S, De Clerck L, Stevens W, Lepoutre L, Schotte C. Anthropometric and biochemical assessment of the nutritional state in depression: evidence for lower visceral protein plasma levels in depression. *J Affect Disord* 1991; 23: 25–33.
20. Maes M, Vandoolaeghe E, Neels H, Demeds P, Wauters A, Meltzer H.Y, Altamura C. Lower serum zinc in major depression is a sensitive marker of treatment resistance and of the immune/inflammatory response in that illness. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 269–274.
21. Manser WW, Khan MA, Hazan KZ. Trace elements studies on Karachi population. Part IV: Blood copper, zinc, magnesium and lead levels in psychiatric patients with depression, mental retardation and seizure disorders. *J Pak Med Assoc* 1989; 39: 269–274.
22. McLoughlin IJ, Hodge JS. Zinc in depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82: 451–453.
23. Narang RL, Gupta KR., Narang AP, Singh R. Levels of copper and zinc in depression. *Indian J Physiol Pharmacol* 1991; 35: 272–274.
24. Nieto E, Vieta E, Alvarez L, Torra M, Colom F, Gastó C. Alpha-1-acid glycoprotein in major depressive disorder. Relationships to severity, response to treatment and imipramine plasma levels. *J Affect Disord* 2000; 59: 159–164.
25. Nowak G, Schlegel-Zawadzka M. Alterations in serum and brain trace element levels after antidepressant treatment. Part I. Zinc. *Biol Trace Elem Res* 1999; 67: 85–92.
26. Nowak G, Zięba A, Dudek D, Krośniak M, Szymaczek M, Schlegel-Zawadzka M. Serum trace elements in animal models and human depression. Part I. Zinc. *Hum Psychopharmacol* 1999; 14: 83–86.
27. Pużyński S. *Choroby afektywne nawracające*. w: Bilikiewicz A, Pużyński S, Robakowski J, Wciórka J (red.). *Psychiatria, Tom 2, Psychiatria Kliniczna*. Wrocław: Urban & Partner, 2002; 343–415.
28. Pużyński S. *Depresje*, wyd 2. Warszawa, PZWL, 1988.
29. Schlegel-Zawadzka M, Zięba A, Dudek D, Szymaczek M, Krośniak M, Nowak G. Effect of depression and of antidepressant therapy on serum zinc levels. w: Roussel AM, Anderson RA, Favrier AE (red.). *Trace Elements in Man and Animals 10*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2000, 607–610.
30. Schlegel-Zawadzka M, Zięba A, Dudek D. Zwyczaje żywieniowe a zawartość cynku we krwi u pacjentów w chorobach afektywnych. *Badanie wstępne. Żywność człowieka i metabolizm* 2000; Supl. XXVII: 216–219.
31. Siwek M, Wróbel A, Dudek D, Nowak G, Zięba A. Udział cynku w patogenezie i terapii zaburzeń afektywnych. *Psychiatr Pol* 2005; 34(5): 899–909.
32. Służewska A, Rybakowski J, Sobieska M. Aktywacja układu immunologicznego w depresji endogennej. *Psychiatr Pol* 1996; 30(5): 771–782.
33. Stanisław A. *Przystępny kurs statystyki*. Kraków, Statsoft Polska, 2000.
34. Walden J, Grunze H. *Choroba afektywna dwubiegunowa. Etiologia i leczenie*. Wrocław, Urban & Partner, 2004.

---

*Adres korespondencyjny:*

Marcin Siwek

Klinika Psychiatrii Dorosłych CM UJ

Ul. Kopernika 21 a, 31-501 Kraków

tel. 12-424-87-28, fax. 12-424-87-45

e-mail: siwekm@interia.pl

---