

Stężenie magnezu w surowicy jako potencjalny marker stanu u pacjentów z diagnozą choroby afektywnej dwubiegunowej

The serum concentration of magnesium as a potential state marker in patients with diagnosis of bipolar disorder

Marcin Siwek¹, Krzysztof Styczeń¹, Magdalena Sowa-Kućma²,
Dominika Dudek¹, Witold Reczyński³, Bernadeta Szewczyk²,
Paulina Misztak^{2,4}, Włodzimierz Opoka⁵, Roman Topór-Mądry⁶,
Gabriel Nowak^{2,4}

¹Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii UJ CM

Kierownik: prof. dr hab. D. Dudek

²Pracownia Neurobiologii Pierwiastków Śladowych, Instytut Farmakologii PAN w Krakowie

Kierownik: prof. dr hab. G. Nowak

³Katedra Chemii Analitycznej AGH w Krakowie

Kierownik: prof. dr hab. W. Kubiak

⁴Katedra Farmakobiologii UJ CM

Kierownik: prof. dr hab. G. Nowak

⁵Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej UJ CM

Kierownik: dr hab. W. Opoka, prof. UJ

⁶Zakład Epidemiologii i Badań Populacyjnych Instytutu Zdrowia Publicznego UJ CM

Kierownik: prof. dr hab. A. Pająk

Summary

Aim. Few scientific reports indicate changes in the concentration of magnesium in the blood of patients with bipolar disorder (BD). So far very little studies concerning these issues have been conducted. Therefore, the aim of this study was to evaluate the serum magnesium level in patients with bipolar disorder (in different phases of the disease) in comparison to healthy volunteers.

Methodology. The study included 129 patients (58 subjects in depressive episode, 23 in manic episode and 48 patients in remission) with the diagnosis of bipolar disorder type I or II. The control group consisted of 50 healthy people. Magnesium concentration was measured using flame atomic absorption spectrometry (FAAS).

Results. Patients with a current depressive or manic/hypomanic episode had statistically significantly elevated serum magnesium levels compared to healthy volunteers. Moreover, a positive correlation between the duration of the manic/hypomanic episode and the relapse frequency in the last year was observed. The concentration of magnesium in patients in remission was unchanged in relation to the control group.

Conclusions. Presented findings suggest a role of serum magnesium level as a potential state marker, reflecting the pathophysiological changes associated with acute episodes of bipolar disorder.

Słowa kluczowe: magnez, zaburzenie afektywne, zaburzenie dwubiegunowe, depresja, biomarkery

Key words: magnesium, affective disorder, bipolar disorder, depression, biomarkers

Wstęp

Od wielu lat prowadzone są badania kliniczne mające na celu poznanie i zrozumienie procesów patofizjologicznych leżących u podstawy choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD). Autorzy tych badań starają się m.in. wytypować specyficzne dla danego procesu substancje lub parametry biochemiczne – biomarkery. Biomarkery powinny być substancjami łatwo oznaczalnymi, specyficznymi dla danej jednostki chorobowej, bez względu na jej fazę (marker cechy) lub też odzwierciedlającymi określone etapy, zaostżenia przebiegu tej choroby i/lub ich nasilenie (marker stanu) [1]. Odkrycie wiarygodnych biomarkerów umożliwiłoby przede wszystkim szersze poznanie mechanizmów patofizjologicznych odpowiedzialnych za rozwój ChAD, a także dałyby również klinicystom skuteczniejsze narzędzie do rozpoznawania ChAD, jak i oceny efektów leczenia, ryzyka nawrotu lub lekooporności [1]. Jednym z obszarów badań markerów zaburzeń afektywnych jest rola biopierwiastków, w tym jonów magnezu.

Magnez jako kofaktor hydroksylazy tyrozynowej i tryptofanowej jest niezbędnym elementem do poprawnego działania receptorów serotonergicznych i adrenergicznych. Dodatkowo kation ten bezpośrednio wzmacnia przekaznictwo serotonergiczne poprzez receptory 5-HT_{1A} [2–5]. Magnez wykazuje ponadto wpływ na ośrodkowy układ nerwowy poprzez antagonizm do receptorów N-metylo-D-asparaginowych (NMDA). Prawdopodobny udział receptorów NMDA (zwłaszcza ich nadmierna aktywacja, prowadząca do uszkodzenia lub upośledzenia aktywności neuronów) w patofizjologii i leczeniu zaburzeń afektywnych jest już od dawna podkreślany przez wielu badaczy [2–9]. Poza bezpośrednim wpływem na receptory NMDA, magnez bierze udział w hamowaniu procesów pobudzania neuronów również poprzez wpływ na układ gabaergiczny, gdzie pełni rolę agonisty receptorów GABA_A [2, 3].

Badania przeprowadzone na zwierzętach sugerują możliwe działanie przeciwdepresyjne i przeciwłękowe magnezu [2–8] oraz jego zdolność do potencjalizacji działania imipraminy [10]. Ponadto w jednym doniesieniu klinicznym wykazano, że dołączenie magnezu w postaci infuzji dożylnych u pacjentów z nasilonymi objawami

maniakalnymi pozawalało na zastosowanie mniejszych dawek, stosowanych w leczeniu manii: litu, leków przeciwpsychotycznych i benzodwiazepin [11].

Dotychczasowe koncepcje na temat roli magnezu w chorobach afektywnych wskazują na związek hipomagnezemii z ryzykiem depresji [12], aczkolwiek dane na temat stężenia magnezu we krwi u pacjentów cierpiących na zaburzenia afektywne są sprzeczne. W epizodzie depresyjnym wykazywano bowiem zarówno obniżenie jego stężenia, podwyższenie, jak i brak różnic w porównaniu z osobami zdrowymi [8].

Cel

Celem prezentowanego badania było przeprowadzenie oceny stężeń magnezu w surowicy krwi pacjentów znajdujących się w różnych fazach choroby dwubiegunowej (ChAD) w porównaniu z grupą zdrowych ochotników, a także próba odpowiedzi na pytanie, czy pomiar ww. stężeń może pełnić rolę markera ChAD.

Badanie to stanowi część programu badawczego DEMETER, którego celem było określenie zależności między symptomatologią ChAD oraz jednobiegunowej depresji nawracającej a zmianami aktywności/stężenia biopierwiastków, markerów stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego zaangażowanych w patofizjologię zaburzeń afektywnych.

Material i metoda

Rekrutacja uczestników i miejsce prowadzenia badania

Rekrutację przeprowadzono wśród pacjentów Kliniki Psychiatrii Dorosłych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Do badania włączano zarówno pacjentów przebywających na oddziale stacjonarnym, jak i leczonych w przyklinicznym ambulatorium. Kwalifikację pacjentów prowadzono w okresie od 21.09.2009 r. do 30.07.2013 r.

Do udziału w badaniu DEMETER zakwalifikowano pacjentów spełniających kryteria diagnostyczne ChAD wg DSM-IV-TR (bez względu na fazę choroby) oraz zdrowych ochotników, którzy wyrazili świadomą zgodę na uczestnictwo w tym projekcie badawczym. Uczestnicy otrzymali od badającego lekarza precyzyjną i szczegółową informację (zarówno ustną, jak i przedstawioną w formie pisemnej) o celach i zasadach przeprowadzanego badania. Komisja Bioetyczna UJ wyraziła zgodę na jego przeprowadzenie. W trakcie badania pacjenci przyjmowali leki o udowodnionej skuteczności w leczeniu ChAD, które były stosowane w monoterapii lub w terapii łączonej, adekwatnie do określonych faz oraz obrazu klinicznego choroby (tab. 1).

Kryteriami wykluczenia z badania były: brak zgody na przeprowadzenie badania, rozpoznanie innego poważnego zaburzenia psychicznego niż ChAD (np. schizofrenia, psychoza schizoafektywna, depresja jednobiegunowa), zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych (z wyjątkiem uzależnienia od nikotyny lub kofeiny), współwystępowanie poważnych chorób somatycznych (ostrych lub przewlekłych), głębokich zaburzeń osobowości, karmienie piersią lub ciąża. Do chorób somatycznych wykluczających pacjentów z badania autorzy zaliczyli: przewlekłe choroby zapalne i autoimmunologiczne, ostre choroby infekcyjne lub zapalne wy-

stępujące w ciągu miesiąca przed włączeniem do badania, pierwotną niedoczynność kory nadnerczy, niewydolność nerek, przewlekłe zapalenie trzustki, niedoczynność przytarczyc, nadczynność tarczycy, pierwotny hipoadosteronizm, choroby nowotworowe, anemię (megaloblastyczną z niedoboru żelaza), talasemię, hemochromatozę, marskość wątroby, chorobę Wilsona, zespół nerczycowy, oparzenia. Choroby te zostały wykluczone ze względu na możliwość spowodowania istotnej zmiany stężenia lub aktywności markerów uwzględnionych w projekcie badawczym DEMETER. Również z tego powodu kryterium wykluczającym było przyjmowanie jednego z następujących leków: hydralazyny, niesterydowych leków przeciwzapalnych (kwasu acetylosalicylowego, ibuprofenu, indometacyny), tetracyklin, fluorochinolonów, preparatów wapnia, preparatów żelaza, środków chelatujących lub glikokortykosteroidów. Charakterystykę socjodemograficzną i kliniczną badanej populacji przedstawia tabela 1.

Grupę zdrowych ochotników rekrutowano wśród osób, u których nie występowały żadne poważne i przewlekłe choroby somatyczne, nie rozpoznano w momencie badania, jak i w przeszłości jakichkolwiek zaburzeń i chorób psychicznych, nie występowało uzależnienie od alkoholu czy jakichkolwiek innych substancji psychoaktywnych (oprócz uzależnienia od kofeiny i nikotyny) oraz u których wśród krewnych pierwszego stopnia nie występowały żadne zaburzenia ani choroby psychiczne.

Tabela 1. Charakterystyka socjodemograficzna i kliniczna badanej populacji

| | Cała grupa badana | Depresja | Mania/ hipomania | Remisja |
|--|-------------------|------------|---------------------|------------|
| | N (%) | | | |
| Kobiety | 80 (62,0%) | 37 (63,8%) | 12 (52,2%) | 31 (64,6%) |
| Mężczyźni | 49 (38,0%) | 21 (36,2%) | 11 (47,8%) | 17 (35,4%) |
| ChAD typ I | 69 (53,5%) | 23 (39,7%) | 18 (78,3%) | 28 (58,3%) |
| ChAD typ II | 60 (46,5%) | 35 (60,3%) | 5 (21,7%) | 20 (41,7%) |
| ChAD o przebiegu z szybkimi zmianami faz | 22 (17,1%) | 11 (19,0%) | 3 (13,0%) | 8 (16,7%) |
| Aktualnie stosowane leczenie | | | | |
| | N (%) | | | |
| SSRI | 24 | 14 (24,1%) | - | 11 (22,9%) |
| SNRI | 35 | 20 (36,5%) | - | 15 (31,3%) |
| Mirtazapina | 5 | 5 (8,6%) | - | - |
| Kwetiapina/olanzapina | 81 | 34 (58,6%) | 16 (69,6%) | 31 (64,6%) |
| Walproinian | 46 | 22 (37,9%) | 9 (39,1%) | 15 (31,3%) |
| Lit | 20 | 6 (10,3) | 5 (21,7%) | 9 (18,8%) |
| Lamotrygina | 24 | 10 (17,2%) | 5 (21,7%) | 9 (18,8%) |
| Karbamazepina | 5 | 3 (5,2%) | 1 (4,3%) | 1 (2,1%) |
| Charakterystyka przebiegu choroby | | | | |

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

| | Średnia (SD) | | | |
|--|---|------------------|------------------|---------------|
| | Ilość epizodów depresyjnych w ostatnim roku | 1,53 (1,03) | 1,67 (0,85) | 1,04 (0,88) |
| Ilość epizodów maniakałnych/ hipomaniakałnych w ostatnim roku | 0,78 (1,04) | 0,60 (0,79) | 1,13 (0,76) | 0,60 (0,82) |
| Ilość wszystkich epizodów chorobowych w życiu | 11,7 (9,8) | 10,59 (8,34) | 13,81 (11,67) | 12,07 (10,46) |
| Ilość hospitalizacji w ostatnim roku | 0,96 (0,98) | 1,02 (1,10) | 1,00 (0,67) | 1,00 (0,97) |
| Ilość wszystkich hospitalizacji | 5,18 (9,63) | 4,52 (4,62) | 3,91 (3,32) | 5,11 (5,38) |
| Liczba wszystkich nawrotów w ostatnim roku | 2,18 (1,71) | 2,25 (1,24) | 2,10 (1,22) | 1,76 (1,07) |
| Wiek w momencie zachorowania (lata) | 31,49 (11,71) | 32,07 (11,46) | 31,72 (12,14) | 30,42 (11,40) |
| Czas trwania choroby (lata) | 12,81 (8,12) | 12,99 (8,27) | 14,09 (7,69) | 13,04 (8,40) |
| Czas trwania obecnego epizodu lub remisji (tygodnie) | 14,62 (20,76) | 14,50 (15,23) | 16,50 (21,66) | 13,51 (26,44) |
| Nasilenie objawów w aktualnym epizodzie/remisji | | | | |
| Suma punktacji w skali MADRS | - | 27,72 (10,24) | 7,57 (6,04) | 3,33 (3,24) |
| Suma punktacji HDRS | - | 20,21 (6,49) | 5,67 (5,0) | 3,38 (3,13) |
| Suma punktacji w skali YMRS | - | 1,67 (2,45) | 18,22 (7,44) | 1,54 (2,81) |

SD – odchylenie standardowe (standard deviation); ChAD – choroba afektywna dwubiegunowa; SSRI – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitors); SNRI – inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors); MADRS – Skala Depresji Montgomery–Asberg (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale); HDRS – Skala Depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale); YMRS – Skala Manii Younga (Young Mania Rating Scale)

Narzędzia diagnostyczne

Nasilenie objawów depresyjnych mierzono przy użyciu Skali Depresji Montgomery–Asberg (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale – MADRS) [13], Skali Depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale – HDRS) [14]. W celu oceny nasilenia objawów maniakałnych stosowano Skalę Manii Younga (Young Mania Rating Scale – YMRS) [15].

Pobieranie, przygotowanie i przechowywanie materiału do badań. Pomiar stężenia magnezu w surowicy krwi pacjentów

Podczas każdej wizyty pobrano z krwi żyłnej pacjentów i zdrowych ochotników maksymalnie 9,8 ml krwi na skrzep. Następnie krew została odwirowana w celu uzyskania surowicy. Proces odwirowywania był przeprowadzany po 45 minutach od pobrania krwi z zastosowaniem 3 000 obrotów na minutę. Uzyskana surowica

przechowywana była w temperaturze -80°C do czasu rozpoczęcia oznaczenia. Rozmrożone próbki dokładnie mieszano i analizowano ilościowo metodą płomieniowej atomowej spektrometrii absorpcyjnej (flame atomic absorption spectrometry – FAAS). W oznaczeniach wykorzystano spektrometr firmy Perkin Elmer Model 3110 (USA), stosowano płomień acetylen-powietrze oraz lampę HCL. Magnez oznaczano przy długości fali 285,2 nm i szczelinie 0,7 nm. Przed rozpoczęciem serii pomiarów, procedura analityczna była optymalizowana (przepływ gazów, pozycja palnika) w celu uzyskania wysokiej czułości. Próbki surowicy odpowiednio rozcieńczano w celu dopasowania do liniowego zakresu krzywej kalibracji. Granica wykrywalności dla Mg wynosiła 0,5 $\mu\text{g/L}$. Oznaczenie każdej próbki wykonano w trzech powtórzeniach. Dokładność pomiarów określano za pomocą analizy odzysku. Dla pomiarów stężeń magnezu wynosiła ona 96–101%.

Metody statystyczne

Do analizy różnic w zakresie zmiennych jakościowych wykorzystano test χ^2 . W celu oceny rozkładu normalnego danych ilościowych zastosowano test Shapiro-Wilka. Różnice statystyczne pomiędzy danymi ilościowymi o rozkładzie normalnym analizowano jednoczynnikową, parametryczną analizą wariancji. W przypadku braku rozkładu normalnego danych zastosowano jednoczynnikową analizę wariancji Kruskala-Wallisa lub test U Manna-Whitneya. Korelacje pomiędzy zmiennymi ilościowymi – ze względu na brak rozkładu normalnego – analizowane były za pomocą korelacji rang Spearmana.

Wyniki

W ramach projektu DEMETER do badania włączono ogółem 129 pacjentów (80 kobiet oraz 49 mężczyzn) z rozpoznaniem ChAD typu I ($n = 69$) lub typu II ($n = 60$), w tym 58 osób w aktualnym epizodzie depresji, 23 osoby w aktualnym stanie maniakalnym i 48 pacjentów znajdujących się w stanie remisji. Wśród pacjentów w aktualnym stanie depresyjnym, 17 osób (29,3%) spełniło kryteria depresji atypowej wg DSM-IV-TR, 28 (48,3%) spełniło kryteria zespołu melancholicznego wg DSM-IV-TR, a u 8 osób (13,8%) stwierdzono obecność objawów psychotycznych. W całej grupie pacjentów u 22 osób stwierdzono cechy szybkiej zmiany faz (17,1%). Grupa kontrolna liczyła 50 osób (w tym: 14 mężczyzn i 36 kobiet).

Średnia wieku badanej populacji pacjentów ($44,26 \pm 12,8$) nie różniła się znacząco od średniej wieku zdrowych ochotników ($45,82 \pm 12,43$) ($Z = -1,18$, $p = 0,24$, Test U Manna-Whitneya). Obydwie grupy nie różniły się między sobą również pod względem odsetka biorących w badaniu kobiet i mężczyzn (K: 62% vs 72%) (test $\chi^2 = 1,57$; $p = 0,21$).

Stężenia magnezu w surowicy u zdrowych ochotników oraz u pacjentów w poszczególnych fazach oraz podtypach ChAD przedstawia tabela 2.

Tabela 2. Stężenia magnezu w surowicy [mg/l] (średnia \pm odchylenie standardowe) u zdrowych ochotników oraz u pacjentów w poszczególnych fazach oraz podtypach ChAD

| CHAD ogółem | | |
|----------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Mania/hipomania | Depresja | Remisja |
| 26,0 \pm 9,75 (N = 23) | 24,23 \pm 7,8 (N = 58) | 20,60 \pm 5,05 (N = 48) |
| CHAD typ I | | |
| 26,46 \pm 10,32 (N = 18) | 23,3 \pm 8,69 (N = 23) | 20,02 \pm 5,14 (N = 28) |
| CHAD typ II | | |
| 20,2 \pm 2,5 (N = 5) | 24,82 \pm 7,5 (N = 35) | 21,65 \pm 4,98 (N = 20) |
| Zdrowi ochotnicy | | |
| 18,53 \pm 8,90 (N = 50) | | |

Analiza wariancji wykazała istotny wpływ epizodu choroby lub przynależności do grupy zdrowych ochotników na rejestrowane stężenie magnezu w surowicy (test Kruskala-Wallisa, $H = 12,84$; $p = 0,005$). Wykazano, że stężenie magnezu w surowicy w grupie pacjentów, zarówno w fazie depresyjnej ($24,23 \pm 7,8$ mg/l, $p = 0,029$), jak i maniakalnej/hipomaniakalnej ($26,0 \pm 9,75$ mg/l; $p = 0,032$), było istotnie statystycznie wyższe od stężenia tego jonu rejestrowanego w grupie kontrolnej ($18,53 \pm 8,90$ mg/l). Natomiast stężenie magnezu w fazie remisji ($20,60 \pm 5,05$ mg/l) nie różniło się istotnie od stężenia rejestrowanego u zdrowych ochotników ($p = 0,99$).

Po uwzględnieniu rozróżnienia na podtypy ChAD, analiza wariancji ponownie wykazała istotny wpływ epizodu choroby lub przynależności do grupy kontrolnej na stężenia magnezu w przypadku typu II ChAD (test Kruskala-Wallisa, $H = 10,3$; $p = 0,016$), ale nie w przypadku typu I (test Kruskala-Wallisa, $H = 6,23$; $p = 0,1$). W fazie depresyjnej stężenie magnezu było numerycznie wyższe niż u zdrowych ochotników, zarówno w ChAD typu I ($23,3 \pm 8,69$ mg/l), jak i ChAD typu II ($24,82 \pm 7,5$ mg/l). Jednak jedynie u pacjentów z diagnozą ChAD typu II różnica w stosunku do grupy kontrolnej osiągnęła istotność statystyczną ($p = 0,046$). W porównaniu z grupą kontrolną stężenie magnezu w fazie remisji nie różniło się istotnie zarówno u osób z typem I ($20,02 \pm 5,14$ mg/l), jak i II ChAD ($21,65 \pm 4,98$ mg/l). Ze względu na małą liczebność grupy pacjentów z hipomanią nie dokonano porównania pomiędzy stężeniem magnezu w fazie podwyższonego nastroju a grupą kontrolną z uwzględnieniem podziału na podtypy ChAD.

Nie wykazano również istotnych różnic w zakresie stężeń magnezu pomiędzy pacjentami z diagnozą ChAD I a diagnozą ChAD II znajdującymi się w tych samych fazach chorobowych: manii ($Z = -0,60$, $p = 0,55$), depresji ($Z = -0,77$; $p = 0,44$) oraz remisji ($Z = -0,85$; $p = 0,40$; Test U Manna-Whitneya)

W grupie pacjentów z aktualnym epizodem depresyjnym nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie stężenia magnezu w surowicy pomiędzy osobami z depresją z objawami atypowymi a depresją bez takich objawów (ANOVA, $f = 0,01$; $p = 0,93$), a także pomiędzy osobami z diagnozą depresji psychotycznej a pacjentami z depresją, u których nie stwierdzono objawów psychotycznych (ANOVA, $f = 1,83$;

$p = 0,41$). Obecność zespołu melancholicznego również nie wpływała w istotny sposób na stężenie magnezu w surowicy w porównaniu z pacjentami z depresją bez cech melancholicznych (ANOVA, $f = 0,68$; $p = 0,41$).

Nie stwierdzono również istotnych różnic w zakresie stężenia magnezu pomiędzy pacjentami z szybką zmianą faz chorobowych a osobami, w przypadku których nie wykazano takiej cechy przebiegu ChAD, zarówno w depresji (ANOVA, $f = 0,2$; $p = 0,65$), jak i remisji (ANOVA, $f = 1,10$; $p = 0,3$), oraz w całej grupie pacjentów (ANOVA, $f = 1,36$; $p = 0,25$). Analizy takiej nie przeprowadzono dla fazy manii/hipomanii ze względu na małą liczebność w tej podgrupie osób z szybką zmianą faz.

Stężenie magnezu w surowicy krwi pacjentów w aktualnym epizodzie manii było dodatkowo skorelowane z czasem trwania epizodu ($r = 0,64$; $p < 0,05$). Wykazano ponadto istotną statystycznie korelację stężenia magnezu ze średnią liczbą wszystkich typów nawrotów choroby w ciągu ostatniego roku, zarówno w epizodzie maniaki/hipomaniaki ($r = 0,59$; $p \leq 0,01$), jak i depresyjnym ($r = 0,32$, $p < 0,05$; korelacja rang Spearmana). Poza tym nie wykazano żadnych istotnych korelacji pomiędzy stężeniem magnezu w depresji, manii lub remisji a wiekiem pacjentów oraz różnymi parametrami klinicznymi i demograficznymi, takimi jak: wiek pacjentów, czas trwania choroby (w latach) czy ilość wszystkich epizodów chorobowych w życiu. Stężenie magnezu nie korelowało również z nasileniem objawów depresji (MADRS, HDRS) lub manii (YMRS), z wyjątkiem korelacji z punktacją YMRS u osób znajdujących się w fazie depresji ($r = 0,39$; $p \leq 0,01$; tab. 3).

Tabela 3. Korelacje pomiędzy stężeniem magnezu a wybranymi ilościowymi cechami klinicznymi w depresji, manii i remisji (korelacja Spearmana)

| | Mg [mg/l] | | |
|--|-----------|----------|-----------------|
| | Remisja | Depresja | Mania/hipomania |
| Wiek | 0,20 | 0,02 | 0,06 |
| Ilość epizodów w życiu | -0,06 | 0,17 | 0,43 |
| Liczba wszystkich nawrotów w ostatnim roku | 0,17 | 0,32* | 0,59** |
| Czas trwania choroby w latach | 0,04 | 0,01 | 0,40 |
| Czas trwania epizodu/remisji | -0,17 | -0,02 | 0,64* |
| SUMA MADRS | 0,06 | -0,12 | 0,33 |
| Suma HDRS | -0,01 | 0,11 | 0,30 |
| Suma YMRS | -0,11 | 0,39** | 0,10 |

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

Dyskusja

W wyniku analizy zgromadzonych danych wykazano, że u pacjentów będących w epizodzie depresyjnym (ze szczególnym uwzględnieniem podtypu II ChAD) oraz maniaki/hipomaniaki stężenie magnezu w surowicy jest większe w po-

równaniu z grupą zdrowych ochotników oraz dodatnio skorelowane z czasem trwania epizodu (mania/hipomania) i liczbą zaostrzeń choroby w ostatnim roku. Po uzyskaniu remisji stężenie to nie różni się od stężenia stwierdzonego w grupie kontrolnej. Nie wykazano natomiast związku stężenia magnezu z nasileniem ostrej fazy chorobowej oraz jej szczególnymi cechami klinicznymi.

Przeprowadzono dotychczas niewiele badań oceniających stężenie osoczone magnezu u pacjentów z ChAD. Imada i wsp. [16] przeprowadzili ocenę stężenia magnezu w surowicy w nielicznych grupach chorych – 17 pacjentów z ChAD typu I, 17 z ChAD typu II oraz 37 z MDD (nie uwzględniając przy tym faz choroby, w jakich znajdowali się poszczególni uczestnicy badania). Imada i wsp. stwierdzili, że w przebiegu ChAD typu I lub II stężenie magnezu w surowicy było większe niż w grupie zdrowych ochotników, jednak, podobnie jak w prezentowanym projekcie badawczym, nie wykazano różnic pomiędzy podtypami ChAD. Zarówno w badaniu prowadzonym przez Imadę i wsp., jak i prezentowanym projekcie badano chorych korzystających z farmakoterapii. Zdaniem cytowanych autorów zmiany stężenia magnezu są związane z samą patofizjologią zaburzeń afektywnych, a czynniki kliniczne cechujące to zaburzenie nie mają na nie wpływu [16].

W badaniu przeprowadzonym przez Frazera i wsp. na grupie 41 pacjentów z ChAD w fazie depresyjnej i 18 w fazie maniakalnej, 57 chorujących na MDD oraz zdrowych ochotnikach wykazano, że wiek kobiet w epizodzie maniakalnym korelował ze stężeniem zjonizowanego oraz osoczonego magnezu [17]. Autorzy wykazali, podobnie jak i w przedstawianym w niniejszej pracy badaniu, że stężenie magnezu było wyższe w grupie pacjentów w epizodzie depresyjnym oraz maniakalnym w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami, natomiast stężenie zjonizowanego magnezu nie różniło się w podgrupach pacjentów. Należy jednak zwrócić uwagę, że Frazer i wsp. oceniali osoczone stężenie magnezu, a w prezentowanym badaniu oceniano stężenie w surowicy krwi pacjentów [17]. Autorzy ci jednak nie przeprowadzili szczegółowej analizy korelacji stężenia magnezu z poszczególnymi cechami klinicznymi przebiegu choroby (np. cechy atypii, psychotyczności, szybkiej zmiany faz), tak jak zostało to zrobione w przypadku prezentowanego badania.

Widmer i wsp. w grupie 53 pacjentów z rozpoznaniem depresji, w przebiegu choroby jednobiegowej ($n = 41$) lub dwubiegowej ($n = 12$), wykazali podwyższenie stężenia magnezu osoczonego oraz erytrocytarnego w porównaniu z grupą 48 zdrowych ochotników [18]. Ponadto stężenie magnezu (zarówno osoczonego, jak i erytrocytarnego) było wyższe u osób z depresją o nasileniu ciężkim lub umiarkowanym niż u pacjentów z depresją o nasileniu łagodnym lub u osób z grupy kontrolnej. W przeciwieństwie do tych wyników, w prezentowanym przez nas projekcie badawczym nie wykazaliśmy zależności pomiędzy stężeniem magnezu a nasileniem depresji (mierzonym skalami MADRS i HDRS czy też odzwierciedlanym przez spełnienie kryteriów zespołu melancholicznego). Różnice te mogą wynikać z odmienności metodologicznych badania przeprowadzonego przez Widmera i wsp., takich jak: oznaczanie stężenia magnezu w osoczu, a nie surowicy, rekrutacja pacjentów nieotrzymujących aktualnie leczenia przeciwdepresyjnego lub normotymicznego, włączenie do badania pacjentów z diagnozą choroby afektywnej zarówno jedno-, jak i dwubiegowej oraz

zastosowanie innych kryteriów oceny ciężkości epizodu depresyjnego (skala AMDP). Następne badanie przeprowadzone przez Widmera i wsp., ponownie obejmujące heterogenną grupę pacjentów zarówno z rozpoznaniem jednobiegunowej depresji nawracającej, jak i choroby dwubiegunowej ($n = 88$), również wykazało podwyższone stężenie magnezu osocznego oraz erytrocytarnego w epizodzie depresji w porównaniu z kontrolną grupą osób zdrowych ($n = 61$) [19].

Z kolei w innym badaniu, przeprowadzonym przez George'a i wsp., oceniano stężenia magnezu w płynie mózgowo-rdzeniowym u 76 pacjentów z rozpoznaniem ChAD typu I, 54 ChAD typu II, 43 MDD a 59 zdrowymi ochotnikami. Autorzy nie stwierdzili istotnych różnic w stężeniu magnezu w płynie mózgowo-rdzeniowym w poszczególnych populacjach. Badanie to nie potwierdziło także związku pomiędzy stężeniem magnezu w płynie mózgowo-rdzeniowym a nasileniem objawów depresyjnych i maniakałnych. Autorzy wykazali jedynie znacznie większe stężenie magnezu w grupie mężczyzn [20].

Reasumując, wykazane przez nas zwiększenie (w stosunku do grupy zdrowych ochotników) stężenia magnezu w surowicy w fazie depresji oraz manii/hipomanii oraz jego korelacja z czasem trwania epizodu manii/hipomanii oraz ilością epizodów chorobowych w ostatnim roku mogą sugerować rolę stężenia magnezu jako markera stanu odzwierciedlającego zmiany patofizjologiczne towarzyszące ostrym epizodom ChAD.

Ograniczeniami prezentowanego badania są: brak modelu prospektywnego badającego dynamikę zmian stężeń pierwiastka u tych samych pacjentów w zależności od fazy chorobowej, znaczna heterogenność analizowanych grup pod względem zastosowanego leczenia oraz mała liczebność podgrup prezentujących określone cechy kliniczne (np. szybka zmiana faz, epizod hipomanii itd.). W obliczu ww. ograniczeń oraz małej ilości podobnych badań i niejednoznaczności ich rezultatów, uzyskane przez nas wyniki wymagają zatem weryfikacji w ramach dalszych prac badawczych przeprowadzonych na znacznie większych populacjach oraz pozwalających na analizę wpływu stosowanej farmakoterapii oraz innych czynników klinicznych na stężenie magnezu.

Piśmiennictwo

1. Siwek M, Rybakowski J. *Markery biologiczne choroby afektywnej dwubiegunowej*. W: Dudek D, Siwek M, Rybakowski J. red. *Choroba afektywna dwubiegunowa – wyzwania diagnostyczne*. Poznań: Termedia; 2012. s.185-212
2. Szewczyk B, Poleszak E, Sowa-Kucma M, Siwek M, Dudek D, Ryszewska-Pokrasiewicz B. i wsp. *Antidepressant activity of zinc and magnesium in view of the current hypotheses of antidepressant action*. *Pharmacol. Rep.* 2008; 60(5): 588–589.
3. Poleszak E, Nowak G. *Magnesium in pathophysiology and therapy of affective disorders*. *J. Elementol.* 2006; 11(3): 389–397.
4. Cardoso CC, Lobato KR, Binfare RW, Ferreira PK, Rosa AO, Santos AR. i wsp. *Evidence for the involvement of the monoaminergic system in the antidepressant-like effect of magnesium*. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2009; 33(2): 235–242.
5. Eby GA 3rd, Eby KL. *Magnesium for treatment-resistant depression: a review and hypothesis*. ed.. *Hypotheses* 2010; 74(4): 649–660.

6. Serefko A, Szopa A, Wlaz P, Nowak G, Radziwon-Zaleska M, Skalski M. i wsp. *Magnesium in depression*. Pharmacol. Rep. 2013; 65(3): 547–554.
7. Barbosa FJ, Hesse B, de Almeida RB, Baretta IP, Boerngen-Lacerda R, Andreatini R. *Magnesium sulfate and sodium valproate block methylphenidate-induced hyperlocomotion, an animal model of mania*. Pharmacol. Rep. 2011; 63(1): 64–70.
8. Siwek M, Wróbel A, Dudek D, Nowak G, Zięba A. *Udział miedzi i magnezu w patogenezie i terapii zaburzeń afektywnych*. Psychiatr. Pol. 2005; 39(5): 911–920.
9. Ghasemi M, Phillips C, Trillo L, De Miguel Z, Das D, Salehi A. *The role of NMDA receptors in the pathophysiology and treatment of mood disorders*. Neurosci. Biobehav. Rev. 2014; 47C: 336–358.
10. Poleszak E, Wlaz P, Szewczyk B, Kędzierska E, Wyska E, Librowski T. i wsp. *Enhancement of antidepressant-like activity by joint administration of imipramine and magnesium in the forced swim test: behavioral and pharmacokinetic studies in mice*. Pharmacol. Biochem. Behav. 2005; 81: 524–529.
11. Heiden A, Frey R, Presslich O, Blasbichler T, Smetana R, Kasper S. *Treatment of severe mania with intravenous magnesium sulphate as a supplementary therapy*. Psychiatry Res. 1999; 89(3): 239–246.
12. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Mao MA, Srivali N, Ungprasert P, Varothai N. i wsp. *Hypomagnesaemia linked to depression: a systematic review and meta-analysis*. Intern. Med. J. 2015; 45(4): 436–440.
13. Montgomery SA, Asberg M. *A new depression scale designed to be sensitive to change*. Br. J. Psychiatry 1979; 134: 382–389.
14. Hamilton M. *A rating scale for depression*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1960; 23: 56–62.
15. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. *A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity*. Br. J. Psychiatry 1978; 133: 429–435.
16. Imada Y, Yoshioka S, Ueda T, Katayama S, Kuno Y, Kawahara R. *Relationships between serum magnesium levels and clinical background factors in patients with mood disorders*. Psychiatry Clin. Neurosci. 2002; 56(5): 509–514.
17. Frazer A, Ramsey TA, Swann A, Bowden C, Brunswick D, Garver D. i wsp. *Plasma and erythrocyte electrolytes in affective disorders*. J. Affect. Disord. 1983; 5(2): 103–113.
18. Widmer J, Henrotte JG, Raffin Y, Bovier P, Hilleret H, Gaillard JM. *Relationship between erythrocyte magnesium, plasma electrolytes and cortisol, and intensity of symptoms in major depressed patients*. J. Affect. Disord. 1995; 34(3): 201–209.
19. Widmer J, Henrotte JG, Raffin Y, Mouthon D, Chollet D, Stépanian R. i wsp. *Relationship between blood magnesium and psychomotor retardation in drug-free patients with major depression*. Eur. Psychiatry 1998; 13(2): 90–97.
20. George MS, Rosenstein D, Rubinow DR, Kling MA, Post RM. *CSF magnesium in affective disorder: lack of correlation with clinical course of treatment*. Psychiatry Res. 1994; 51(2): 139–146.

Adres: Marcin Siwek
Zakład Zaburzeń Afektywnych
Katedra Psychiatrii UJ CM
31-501 Kraków, ul. Kopernika 21a

Otrzymano: 15.03.2015
Zrecenzowano: 4.04.2015
Otrzymano po poprawie: 11.04.2015
Przyjęto do druku: 11.04.2015