

Psychiatr. Pol. 2015; 49(6): 1265–1276
PL ISSN 0033-2674 (PRINT), ISSN 2391-5854 (ONLINE)
www.psychiatriapolska.pl
DOI: <http://dx.doi.org/10.12740/PP/OlineFirst/44137>

Stężenie magnezu w surowicy jako potencjalny marker stanu u chorych na depresję jednobiegunową

The serum magnesium concentration as a potential state marker in patients with unipolar affective disorder

Krzysztof Styczeń¹, Marcin Siwek¹, Magdalena Sowa-Kućma²,
Dominika Dudek¹, Witold Reczyński³, Bernadeta Szewczyk²,
Paulina Misztak^{2,4}, Roman Topór-Mądry⁵, Włodzimierz Opoka⁶,
Gabriel Nowak^{2,4}

¹ Zakład Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii UJ CM

² Pracownia Neurobiologii Pierwiastków Śladowych Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie

³ Katedra Chemii Analitycznej AGH w Krakowie

⁴ Katedra Farmakobiologii UJ CM

⁵ Zakład Epidemiologii i Badań Populacyjnych Instytutu Zdrowia Publicznego UJ CM

⁶ Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej UJ CM

Summary

Aim. The growing body of evidence suggests that magnesium levels can serve as a marker of major depressive disorder (MDD), but findings from clinical trials remain inconclusive. The aim of the presented study was to determine the magnesium concentration in serum of patients with MDD (in the active stage of the disease or in remission) and to analyze the role of magnesium levels as a potential marker of the disease.

Methods. Sixty-nine patients with current depressive episode, 45 patients in remission and 50 healthy volunteers were enrolled into the case-control study. The magnesium concentration was measured by flame atomic absorption spectrometry (FAAS).

Results. The mean serum magnesium concentration of patients in the depressed phase was significantly higher, compared to the control group. Moreover, magnesium levels of patients in the remission were not significantly different from the concentrations recorded in the healthy volunteers. There was also a positive correlation between the magnesium levels

Prezentowane w artykule wyniki są rezultatem badań klinicznych sponsorowanych w ramach projektu „Depresja – Mechanizmy – Terapia” współfinansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego. Grant POIG.01.01.02-12-004/09-00

and the severity of depression measured by the Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS) and the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS).

Conclusions. The obtained results may suggest a role of magnesium as a state marker reflecting the pathophysiological changes underlying MDD and accompanying severe depressive episodes.

Słowa kluczowe: magnez, depresja, biomarkery, zaburzenia afektywne

Key words: magnesium, depression, biomarkers, affective disorders

Wstęp

Biomarkery definiowane są jako takie parametry biologiczne, które są obiektywnie mierzalną stałą cechą choroby, występującą niezmiennie, bez względu na to, czy jest to ostra faza choroby, czy okres remisji (marker cechy), lub zmieniającą się w zależności od fazy choroby i odzwierciedlającą nasilenie objawów oraz jej mechanizmy (marker stanu) [1, 2]. Biomarker powinien cechować się wysokim poziomem czułości i swoistości (najlepiej powyżej 80%), jego oznaczenia powinny być niedrogie, a pozyskiwanie materiału do analiz mało inwazyjne, by mógł być uznany za diagnostycznie użyteczny w codziennej praktyce klinicznej [2]. Takie wskaźniki biologiczne mogłyby wskazywać na zwiększone ryzyko wystąpienia epizodu depresji lub jego nawrotu, być miarą odpowiedzi na zastosowane leczenie bądź sygnalizować ryzyko lekooporności [2, 3].

Zaangażowanie jonów magnezu w procesy modulacji wielu systemów neuroprzekątnikowych i enzymatycznych, występowanie objawów depresyjnych u osób z niedoborem magnezu [4, 5] oraz liczne problemy kliniczne i społeczne, jakie stwarza znaczne rozpowszechnienie dużej depresji (major depressive disorder – MDD; 4,5%–5%) [5–11], uzasadniają badania zmian stężeń tego jonu we krwi jako potencjalnego markera zaburzeń depresyjnych.

Magnez uczestniczy w wielu podstawowych procesach fizjologicznych, m.in. bierze udział w metabolizmie energetycznym jako kofaktor wielu enzymów [1, 5, 12–15] oraz przyczynia się do utrzymywania płynności błon komórkowych, przez co wywiera pośredni modulujący wpływ na neurotransmisję [1, 12, 13, 16, 17]. Uważa się, że udział magnezu w patofizjologii MDD jest głównie związany z jego oddziaływaniem na czynności receptorów N-metylo-D-asparaginowych (NMDA) oraz receptorów wiążących kwas γ -aminomasłowy (GABA) [1, 13, 14, 17]. Liczne prace dowodzą znaczenia receptora NMDA zarówno w patogenezie depresji, jak i w leczeniu osób z MDD. Wykazano między innymi, że antagoniści tego receptora, zarówno organiczni, jak i nieorganiczni (w tym: cynk i magnez), wykazują działanie przeciwdepresyjne, co obserwowano w badaniach prowadzonych na modelach zwierzęcych, jak i w badaniach klinicznych [1, 3, 7, 13–15]. Ponadto jony magnezu mogą mieć modulujący wpływ na aktywność innych układów neurotransmisyjnych, w tym: serotonergicznego, noradrenergicznego i dopaminergicznego [1, 13–15].

Pomimo niejednoznaczności dostępnych danych literaturowych, wyniki niektórych badań klinicznych wskazują na istnienie zależności pomiędzy hipomagnezemią a rozwojem depresji, a także na zmiany stężenia magnezu w przebiegu epizodu depresyjnego [7, 16, 18].

Cel

Pierwszym celem prezentowanego w niniejszej pracy badania była ocena stężeń magnezu w surowicy krwi pacjentów leczonych z powodu depresji nawracającej oraz ich porównanie z grupą zdrowych ochotników. Drugim celem pracy była próba weryfikacji hipotezy, że hipomagnezemia może być markerem stanu u chorych z MDD.

Material i metoda

Prezentowane badanie stanowiło część projektu badawczego DeMeTer („Depresja – Mechanizmy – Terapia”), którego celem było określenie zależności między symptomatologią zaburzeń afektywnych a zmianami surowiczych stężeń biopierwiastków, markerów stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego prawdopodobnie zaangażowanych w patofizjologię tych zaburzeń [19]. Projekt DeMeTer był realizowany przez zespół lekarzy Zakładu Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii UJ CM oraz pracowników Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie.

Pacjenci rekrutowani byli do badania zarówno spośród osób hospitalizowanych na oddziale stacjonarnym Kliniki Psychiatrii Dorosłych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, jak i osób leczonych w przyklinicznym ambulatorium. Kwalifikację pacjentów prowadzono w okresie od 21 września 2009 r. do 30 sierpnia 2013 r.

Do udziału w badaniu zakwalifikowano pacjentów spełniających kryteria diagnostyczne zaburzenia depresyjnego nawracającego wg DSM-IV-TR (zarówno w fazie depresji, jak i remisji) oraz zdrowych ochotników. Wszyscy uczestnicy wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu, ponadto każda z osób uzyskała od lekarza szczegółową informację (w formie ustnej oraz pisemnej) o celach i zasadach jego przeprowadzenia. Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną UJ (nr KBET/77/B/2009 z dnia 25 czerwca 2009 r.).

Podstawowymi kryteriami wykluczenia z badania były: brak zgody na przeprowadzenie badania, rozpoznanie innego niż MDD poważnego zaburzenia psychicznego (np. schizofrenia, psychoza schizoafektywna, choroba afektywna dwubiegunowa) lub zaburzeń związanych z nadużywaniem substancji psychoaktywnych (z wyjątkiem uzależnienia od nikotyny lub kofeiny), współwystępowanie poważnych chorób somatycznych (ostrych lub przewlekłych), występowanie głębokich zaburzeń osobowości, karmienie piersią lub ciąża. Do chorób somatycznych wykluczających pacjentów z badania (ze względu na możliwość spowodowania istotnej zmiany stężenia lub aktywności markerów, których pomiary przewidziano w ramach projektu DeMeTer) zaliczono: przewlekłe choroby zapalne i autoimmunologiczne, ostre choroby infekcyjne lub zapalne występujące 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 i oparzenia. Dodatkowym kryterium wykluczającym z badania było przyjmowanie jednego z następujących leków: hydralazyny, niesterydowych leków przeciwzapalnych (kwas

acetylosalicylowy, ibuprofen, indometacyna), tetracyklin, fluorochinolonów, preparatów wapnia, preparatów żelaza, środków chelatujących oraz glikokortykosteroidów. W trakcie badania pacjenci przyjmowali leki o udowodnionej skuteczności w terapii MDD, które były stosowane adekwatnie do obrazu klinicznego choroby oraz zgodnie z obecnymi standardami – w monoterapii lub w celu potencjalizacji leczenia – w terapii łączonej (tab.1).

Grupa zdrowych ochotników składała się z 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.

Charakterystykę socjodemograficzną i kliniczną badanej populacji (wraz z uwzględnieniem stosowanej farmakoterapii) przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Charakterystyka socjodemograficzna i kliniczna pacjentów

	MDD (cała grupa)	Depresja	Remisja
N (%)			
Kobiety	86 (75,43%)	52 (75,4%)	34 (75,6%)
Mężczyźni	28 (24,56%)	17 (24,6%)	11 (24,4%)
Aktualnie stosowane leczenie			
N (%)			
SSRI	63	35 (51%)	28 (62%)
SNRI	34	21 (30%)	13 (29%)
TLPD	15	6 (9%)	9 (20%)
Mirtazapina	5	4 (6%)	1 (2%)
Atypowe leki przeciwpsychotyczne	15	10 (14%)	5 (11%)
Lit	3	2 (3%)	1 (2%)
Lamotrygina	2	1 (1%)	1 (2%)
Charakterystyka przebiegu choroby			
Średnia (SD)			
Ilość epizodów depresji w ostatnim roku	1,31 (0,69)	1,4 (0,66)	1,20 (0,71)
Ilość epizodów depresji w ciągu życia	5,94 (4,53)	4,76 (4,31)	6,22 (4,89)
Wiek w momencie zachorowania	36,14 (12,1)	34,99 (12,24)	38,00 (11,76)
Czas trwania choroby	13,30 (9,82)	12,75 (9,74)	14,16 (10,01)
Ilość hospitalizacji w życiu	2,13 (3,08)	1,92 (2,52)	2,45 (3,77)
Czas trwania epizodu/remisji	-	18,89 (24,255)	15,83 (35,251)

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Nasilenie objawów w aktualnym epizodzie oraz remisji			
Suma punktacji w skali MADRS	17,64 (13,40)	26,17 (9,74)	4,25 (4,20)
Suma punktacji w skali HDRS	13,02 (8,94)	18,83 (6,30)	4,11 (3,14)

SD – odchylenie standardowe (standard deviation), MDD – zaburzenie depresyjne nawracające (major depressive disorder), MADRS – Skala Depresji Montgomery-Asberg (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), HDRS – Skala Depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale), SSRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitors), SNRI – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i norepinefryny (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors), TLPD – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne.

Narzędzia diagnostyczne

Nasilenie objawów depresyjnych mierzono przy użyciu Skali Depresji Montgomery-Asberg (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale – MADRS) [20] oraz Skali Depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale – HDRS) [21].

Pobieranie i przygotowywanie materiału do badań. Pomiar stężenia magnezu w surowicy krwi

Zgodnie z protokołem badania od każdego pacjenta i zdrowego ochotnika pobierano maksymalnie 9,8 ml krwi żyłnej przy użyciu zamkniętego systemu do pobierania krwi Monovette. Po powstaniu skrzepu próbki odwirowywano przez 30 minut z prędkością 1 800 RPM. Uzyskaną surowicę przechowywano w temp. – 80°C do momentu rozpoczęcia zaplanowanych analiz.

Po rozmrożeniu i dokładnym wymieszaniu próbek przeprowadzono analizę ilościową z wykorzystaniem metody płomieniowej atomowej spektrometrii absorpcyjnej (flame atomic absorption spectrometry – FAAS). W oznaczeniach stosowano spektrometr firmy Perkin Elmer, model 3110 (USA), 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), aby uzyskać wysoką czułość. Próbkę surowicy rozcieńczano odpowiednio w celu dopasowania do liniowego zakresu krzywej kalibracji. Granica detekcji dla magnezu wynosiła 0,5 µg/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 Chi². W celu oceny rozkładu normalnego danych ilościowych zastosowano test Shapiro-Wilka. Ze względu na brak rozkładu normalnego danych ilościowych 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

Do badania włączono 114 pacjentów (86 kobiet oraz 28 mężczyzn) z rozpoznaniem depresji nawracającej (w tym 69 osób w aktualnym epizodzie depresji i 45 pacjentów znajdujących się w stanie remisji). Wśród pacjentów włączonych do badania 63 osoby zażywały leki z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (selective serotonin reuptake – SSRI), 34 osoby – leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors – SNRIs), 15 – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD), zaś 5 osób – mirtazapinę. W badanej grupie, dodatkowo w celu potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego, 15 pacjentów otrzymywało atypowe leki przeciwpsychotyczne (olanzapinę lub kwetiapinę) oraz 5 osób lit i lamotryginę. Grupa kontrolna, którą stanowili zdrowi ochotnicy, liczyła 50 osób (w tym: 14 mężczyzn i 36 kobiet). Średnia wieku w grupie badanej wynosiła $49,36 \pm 10,67$ roku i nie różniła się istotnie statystycznie od średniej wieku w grupie kontrolnej ($45,82 \pm 12,42$ roku; test T, $p = 0,064$). Badane grupy nie różniły się również istotnie pod względem płci (test Chi^2 , $p = 0,64$). Odsetek kobiet w grupie badanej wyniósł 75,4%, a w grupie zdrowych ochotników – 72%. W grupie pacjentów nie wykazano różnic w zakresie stężenia magnezu pomiędzy kobietami a mężczyznami ($21,72 \pm 5,94$ vs $19,80 \pm 5,7$ mg/l).

Wyniki analizy średnich wartości uzyskiwanych w skalach MADRS i HDRS wśród wszystkich pacjentów (zarówno w epizodzie depresyjnym, jak i w remisji) prezentowały się następująco: $17,64 \pm 13,4$ w skali MADRS oraz $13,02 \pm 8,94$ w skali HDRS. W grupie pacjentów w epizodzie depresyjnym uzyskane średnie wyniki wynosiły $26,17 \pm 9,74$ w MADRS oraz $18,83 \pm 6,3$ w HDRS. W grupie pacjentów w remisji średnie wyniki prezentowały się następująco: $4,25 \pm 4,2$ w skali MADRS oraz $4,11 \pm 3,14$ w skali HDRS.

Analiza wariancji wykazała istotny wpływ epizodu choroby lub przynależności do grupy zdrowych ochotników na rejestrowane stężenie magnezu (test Kruskala-Wallisa, $H = 6,87$; $p = 0,032$). Średnie stężenie magnezu w surowicy pacjentów w fazie depresyjnej ($22,36 \pm 5,91$ mg/l) było istotnie statystycznie wyższe od stężenia tego pierwiastka rejestrowanego w grupie kontrolnej ($18,53 \pm 8,92$; $p = 0,046$), natomiast u osób w fazie remisji ($20,56 \pm 6,51$) nie różniło się od stężenia notowanego u osób zdrowych.

W grupie pacjentów z aktualnym epizodem depresyjnym nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie stężenia magnezu pomiędzy pacjentami spełniającymi oraz niespełniającymi kryteriów, odpowiednio: depresji z objawami atypowymi, zespołu melancholicznego, depresji psychotycznej oraz oporności na leczenie (tab. 2).

Tabela 2. Porównanie średnich stężeń magnezu (mg/l) w surowicy krwi osób z różnym obrazem klinicznym epizodów depresyjnych

Depresja	Stężenie magnezu średnia \pm SD	Test U Manna-Whitneya Wartość p
Z cechami atypowymi	$23,05 \pm 6,37$	0,64
Bez cech atypowych	$22,73 \pm 6,97$	

Z zespołem melancholicznym	24,27 ± 6,81	0,14
Bez cech melancholicznych	21,67 ± 6,68	
Psychotyczna	19,92 ± 6,91	0,27
Bez objawów psychotycznych	23,04 ± 6,83	
Lekooporna	23,77 ± 7,89	0,58
Bez cech lekooporności	22,03 ± 5,67	

SD – odchylenie standardowe

Nie wykazano również istotnych korelacji pomiędzy stężeniem magnezu w depresji lub remisji a wiekiem pacjentów oraz takimi parametrami klinicznymi jak: czas trwania choroby i wiek w momencie zachorowania, średnia liczba nawrotów depresji czy też czas trwania obecnego epizodu depresji lub remisji. Stężenie magnezu było natomiast dodatnio skorelowane z nasileniem depresji mierzonym Skalą Depresji Hamiltona ($r = 0,26$; $p < 0,05$) oraz Skalą Depresji Montgomery-Asberg ($r = 0,21$; $p < 0,05$), co przedstawia tabela 3.

Tabela 3. Korelacje pomiędzy stężeniem magnezu (mg/l) a wybranymi ilościowymi cechami klinicznymi w depresji i remisji (współczynnik korelacji rang Spearmana)

	Stężenie Mg (mg/l)		
	MDD (cała grupa)	Depresja	Remisja
Wiek	0,046	0,17	0,092
Ilość epizodów depresji w życiu	0,01	-0,12	0,11
Średnia roczna liczba nawrotów w ostatnim roku	0,08	0,035	0,098
Czas trwania choroby w latach	0,07	0,13	0,045
Czas trwania epizodu/remisji	-	0,14	0,014
Suma MADRS	0,21*	0,015	0,09
Suma HDRS	0,26*	0,20	0,06

* $p < 0,05$

Omówienie

W przedstawionym badaniu wykazano, że średnie stężenie magnezu w próbkach surowicy pobranych od pacjentów w epizodzie depresyjnym było wyższe niż u zdrowych ochotników. Natomiast u osób w okresie remisji nie różniło się istotnie od grupy kontrolnej. Uzyskane w badaniu stężenia magnezu w surowicy zarówno w epizodzie depresyjnym, jak i remisji mieściły się w zakresie normy (16–29 mg/l). [22] Stwierdzono również dodatnią korelację pomiędzy nasileniem objawów depresyjnych mierzonym skalą HDRS oraz MADRS a stężeniem magnezu we krwi pacjentów.

Dotychczasowe dane z przeprowadzonych badań klinicznych na temat zależności między stężeniem magnezu we krwi a MDD są niejednoznaczne [12, 17, 23]. Uzyskane przez nas wyniki pozostają jednak spójne z częścią opublikowanych wcześniej danych klinicznych.

Znaczna część badań klinicznych sugeruje, wbrew postawionym hipotezom teoretycznym i wynikom części badań na modelach zwierzęcych, że objawom depresji towarzyszy podwyższone stężenie magnezu [11, 17, 18, 24, 25]. W badaniu przeprowadzonym przez Widmera i wsp. [12] dokonano pomiaru stężeń magnezu w erytrocytach oraz osoczu krwi 53 pacjentów (33 kobiet i 20 mężczyzn, w tym 41 osób z rozpoznaniem MDD i 12 osób z chorobą afektywną dwubiegunową (bipolar disorder – BD)) cierpiących i nieleczonych z powodu depresji oraz 48 zdrowych ochotników (w tym 21 kobiet i 27 mężczyzn). Uzyskane wyniki wskazują na istotny statystycznie wzrost stężenia magnezu w erytrocytach pacjentów zakwalifikowanych do badania, przy czym nie obserwowano znaczących różnic pomiędzy grupą kobiet i mężczyzn. Z kolei pomiar poziomu magnezu w osoczu krwi wykazał jego zwiększone stężenie (względem grupy kontrolnej) w grupie mężczyzn z depresją [12], co zostało potwierdzone w badaniach przeprowadzonych przez Siwka i wsp. na grupie pacjentów z BD [19]. Widmer i wsp. wykazali podwyższone stężenie jonów magnezu we frakcji erytrocytarnej, co korelowało dodatkowo ze stopniem nasilenia objawów depresyjnych u pacjentów. Wyniki te są zgodne z prezentowanymi w niniejszej pracy. Pacjenci z niewielkim nasileniem objawów depresyjnych nie wykazywali istotnych statystycznie różnic od grupy kontrolnej. Zaobserwowano również, że we wszystkich subanalizach stężenie magnezu w grupie mężczyzn było większe niż w grupie kobiet. Widmer i wsp. uważają, że istnieje zależność pomiędzy układem katecholaminergicznym a metabolizmem magnezu. Wskazują oni, że skoro niedobory magnezu zwiększają metabolizm katecholamin, powodując wzrost aktywności psychomotorycznej, to hipermagnezemia może powodować odwrotne skutki, prowadząc do zmniejszenia aktywności psychomotorycznej będącej częstym objawem u chorych na depresję [12].

Podobne wyniki uzyskał ten sam autor w innym badaniu, którym objęto grupę 61 kobiet oraz 27 mężczyzn z dużą depresją (w przebiegu MDD oraz BD), u których nie stosowano żadnych leków przeciwdepresyjnych przez okres co najmniej 2 tygodni. W opublikowanej pracy wykazano zwiększone średnie stężenie magnezu (zarówno w erytrocytach, jak i w osoczu) u pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną. Prezentowane wyniki pozostają w zgodzie z uzyskanymi w niniejszej pracy oraz w pracy autorów dotyczącej oceny stężenia magnezu w osoczu u pacjentów z BD [19]. Prawie połowa mężczyzn i kobiet (odpowiednio 40% i 38%) w epizodzie depresyjnym, przebadanych przez Widmera i wsp. [17], wykazywała bardzo wysokie wartości stężenia magnezu mierzonego w erytrocytach (o 25% wyższe niż w grupie kontrolnej). Natomiast dla stężenia osoczwego różnice te były mniejsze. W badanej grupie osób wykazano również zależność pomiędzy obniżonym napędem psychoruchowym a zwiększonym stężeniem magnezu zarówno w erytrocytach, jak i w osoczu. Autorzy uważają, że zmiany stężenia magnezu wpływają na funkcjonowanie receptorów (NMDA, GABA czy muskarynowych) w ośrodkowym układzie nerwowym, których prawidłowe funkcjonowanie jest zależne od jonów magnezu. Ponadto Widmer i wsp. podkreślają, że

przyczyną podwyższenia stężenia magnezu u pacjentów z depresją może być obniżona aktywność fizyczna, która często towarzyszy epizodom dużej depresji [17].

Frazer i wsp. w swoim badaniu podjęli się oceny stężeń magnezu w krwi pacjentów z zaburzeniami afektywnymi. W badaniu, w którym uczestniczyło 36 kobiet i 21 mężczyźni z rozpoznaniem MDD oraz 79 zdrowych ochotników, wykazano zwiększone stężenie osoczkowe magnezu u pacjentów z depresją w porównaniu z grupą kontrolną. Równocześnie nie wykazano takich zależności w przypadku pomiaru stężenia wolnej frakcji magnezu. W tym samym badaniu zanotowano natomiast zwiększone stężenie erytrocytarne magnezu u pacjentów depresyjnych w odniesieniu do niehospitalizowanych zdrowych osób. Analiza podgrupy kobiet wykazała, że poziom stężenia osoczkowego magnezu był większy u kobiet depresyjnych i hospitalizowanych zdrowych ochotniczek niż w grupie niehospitalizowanych zdrowych kobiet. Natomiast w podgrupie mężczyzn w grupie zdrowych ochotników wykazano, że osoby hospitalizowane charakteryzowały się mniejszym stężeniem osoczkowego magnezu niż niehospitalizowani ochotnicy [26].

Z kolei zespół Imada i wsp. w badaniu dotyczącym analizy stężeń magnezu w surowicy krwi w grupie 16 kobiet i 21 mężczyzn z MDD względem grupy kontrolnej wykazał istotny statystycznie wzrost poziomu badanego pierwiastka u osób chorych. Ponadto zaobserwowano brak zmian w stężeniach magnezu notowanych u pacjentów w fazie remisji i depresji. Nie wykazano również różnic pomiędzy grupami badanych kobiet i mężczyzn. Autorzy tego badania sugerują, że hipermagnezemia może stanowić marker charakterystyczny dla MDD – marker cechy [25].

W części opublikowanych badań klinicznych wykazano, że stężenie magnezu w surowicy u pacjentów z depresją jest obniżone [1, 13–15]. Natomiast w badaniu przeprowadzonym przez Younga i wsp. [27] na grupie 100 kobiet i 45 mężczyzn z rozpoznaniem MDD nie wykazano różnic w stężeniu magnezu w surowicy krwi pomiędzy grupą pacjentów i grupą kontrolną. Analiza wyników wykazała, że u kobiet stężenie magnezu było niższe niż w grupie mężczyzn. Autorzy nie znaleźli również potwierdzenia zależności pomiędzy stężeniem magnezu a nasileniem objawów depresyjnych. Wyniki te są odmienne od uzyskanych w niniejszym badaniu.

Zdaniem Frizela i wsp. stężenie magnezu koreluje z nasileniem objawów depresyjnych [28]. W dwóch badaniach przeprowadzonych przez Herzberga i wsp. stwierdzono, że stężenie magnezu w osoczu w grupie kobiet z depresją było istotnie mniejsze niż w grupie mężczyzn z rozpoznaniem MDD. Zarazem w grupie kontrolnej nie wykazano zmniejszonego stężenia magnezu [24, 29].

W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym przez Derom i wsp. [30] dotyczącym oceny związku magnezu z depresją, w którym oceniono 21 badań przekrojowych, uzyskano niejednoznaczne wyniki. Tylko 7 przeanalizowanych badań dotyczyło związku pomiędzy stężeniem magnezu we krwi a nasileniem objawów depresyjnych, z czego większość nie potwierdziła badanej korelacji. Pozytywną korelację wykazano jedynie w dwóch badaniach – Widmera i wsp. [12] oraz Haseya i wsp. [31]. Jednak wiele z przeanalizowanych badań dotyczyło pacjentów obciążonych dodatkowo chorobą somatyczną, tj. cukrzycą, chorobami tarczycy, czy dotyczyło zwierzęcego modelu depresji. Autorzy tego przeglądu zwracają również uwagę, że przy badaniach

przekrojowych nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków, czy to hipomagnezemia prowadzi do powstania objawów depresyjnych, czy epizod depresyjny powoduje obniżenie stężenia magnezu. Autorzy uważają, że może istnieć zależność pomiędzy hipomagnezemią a objawami depresyjnymi, jednak wymagane jest przeprowadzenie kolejnych badań na większych grupach pacjentów [30].

Natomiast w przeglądzie systematycznym przeprowadzonym przez Cheungpa-sitporną i wsp. dotyczącym zależności hipomagnezemia i depresji autorzy wskazują na występowanie potencjalnego związku. Podkreślają jednak, że po przeprowadzeniu analizy włączającej jedynie badania kohortowe i kliniczno-kontrolne korelacja pomiędzy stężeniem magnezu i depresją była nieistotna statystycznie [32].

Badania wpływu leków na poziom magnezu we krwi pacjentów nie dostarczyły jednoznacznych wyników [1, 13, 27, 31, 33].

Pomimo faktu, że uzyskane dane z dotychczas przeprowadzonych badań pozostają niejednoznaczne, na podstawie otrzymanych przez nas wyników można wnioskować, że stężenie surowicze magnezu wykazuje pewne cechy potencjalnego markera stanu. Jednak w celu potwierdzenia tej hipotezy wymagane jest przeprowadzenie badań klinicznych na znacznie większych grupach pacjentów.

Piśmiennictwo

1. 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.
2. Schneider B, Prvulovic D, Oertel-Knochel V, Knochel C, Reinke B, Grexa M. i wsp. *Biomarkers for major depression and its delineation from neurodegenerative disorders*. Prog. Neurobiol. 2011; 95(4): 703–717.
3. 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.
4. Hall RC, Joffe JR. *Hypomagnesemia. Physical and psychiatric symptoms*. JAMA 1973; 224(13): 1749–1751.
5. Eby GA, Eby KL. *Rapid recovery from major depression using magnesium treatment*. Med Hypotheses 2006; 67(2): 362–370.
6. Saveanu RV, Nemeroff CB. *Etiology of depression: genetic and environmental factors*. Psychiatr. Clin. North Am. 2012; 35(1): 51–71.
7. Sowa-Kucma M, Szewczyk B, Sadlik K, Piekoszewski W, Trela F, Opoka W. i wsp. *Zinc, magnesium and NMDA receptor alterations in the hippocampus of suicide victims*. J. Affect. Disord. 2013; 151(3): 924–931.
8. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE. i wsp. *Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet 2013; 382(9904): 1575–1586.
9. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Flaxman AD, Patten SB, Vos T. i wsp. *The epidemiological modelling of major depressive disorder: application for the Global Burden of Disease Study 2010*. PLoS One 2013; 8(7): e69637.

10. Markkula N, Suvisaari J, Saarni SI, Pirkola S, Pena S, Saarni S. i wsp. *Prevalence and correlates of major depressive disorder and dysthymia in an eleven-year follow-up – results from the Finnish Health 2011 Survey*. J. Affect. Disord. 2015; 173: 73–80.
11. Keitner GI, Mansfield AK. *Management of treatment-resistant depression*. Psychiatr. Clin. North Am. 2012; 35(1): 249–265.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Eby GA 3rd, Eby KL. *Magnesium for treatment-resistant depression: a review and hypothesis*. Med. Hypotheses 2010; 74(4): 649–660.
16. Joffe RT, Levitt AJ, Young LT. *The thyroid, magnesium and calcium in major depression*. Biol. Psychiatry 1996; 40(5): 428–429.
17. Widmer J, Henrotte JG, Raffin Y, Mouthon D, Chollet D, Stepanian R. i wsp. *Relationship between blood magnesium and psychomotor retardation in drug-free patients with major depression*. Eur. Psychiatry 1998; 13(2): 90–97.
18. Ananth J, Yassa R. *Magnesium in mental illness*. Compr. Psychiatry 1979; 20(5): 475–482.
19. Siwek M, Styczeń K, Sowa-Kućma M, Reczyński W, Szewczyk B, Misztak P. i wsp. *Stężenie magnezu w osoczu jako potencjalny marker stanu u osób z chorobą afektywną dwubiegunową*. Psychiatr. Pol. 2015 (w druku).
20. Montgomery SA, Asberg M. *A new depression scale designed to be sensitive to change*. Br. J. Psychiatry 1979; 134: 382–389.
21. Hamilton M. *A rating scale for depression*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1960; 23: 56–62.
22. Kokot F, Franek E. *Zaburzenia gospodarki magnezowej*. W: Gajewski P. red. *Interna Szczeklika*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2013. s. 2416–2418.
23. Cundall RL, Moir AT, Martin MJ. *Plasma and erythrocyte magnesium levels in affective disorders*. Lancet 1972; 2(7771): 281.
24. Herzberg L, Bold AM. *Sex difference in mean serum-magnesium levels in depression*. Lancet 1972; 1(7760): 1128–1129.
25. 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.
26. 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.
27. Young LT, Robb JC, Levitt AJ, Cooke RG, Joffe RT. *Serum Mg²⁺ and Ca²⁺/Mg²⁺ ratio in major depressive disorder*. Neuropsychobiology 1996; 34(1): 26–28.
28. Frizel D, Copen A, Marks V. *Plasma magnesium and calcium in depression*. Br. J. Psychiatry 1969; 115(529): 1375–1377.
29. Herzberg L, Herzeberg B. *Mood change and magnesium. A possible interaction between magnesium and lithium?* J. Nerv. Ment. Dis. 1977; 165(6): 423–426.

30. Derom ML, Sayon-Orea C, Martinez-Ortega JM, Martinez-Gonzalez MA. *Magnesium and depression: a systematic review*. Nutr. Neurosci. 2013; 16(5): 191–206.
31. Hasey GM, D'Alessandro E, Cooke RG, Warsh JJ. *The interface between thyroid activity, magnesium, and depression: a pilot study*. Biol. Psychiatry 1993; 33(2): 133–135.
32. 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.
33. Naylor GJ, Fleming LW, Stewart WK, McNamee HB, Le Poidevin D. *Plasma magnesium and calcium levels in depressive psychosis*. Br. J. Psychiatry 1972; 120(559): 683–684.

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

Otrzymano: 6.12.2014
Zrecenzowano: 14.01.2015
Otrzymano po poprawie: 28.01.2015
Przyjęto do druku: 31.01.2015