

Şiddetli Depresyonda Nesfatin-1 ve Ghrelin Hormonunun İncelenmesi

Examining Nesfatin-1 and Ghrelin Hormone in Severity of Depression

Sermin Algül^{1*}, Özlem Ergül Erkeç¹, Mehmet Kara¹, Bilge Kara², Oğuz Özçelik³

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

²Harput Devlet Hastanesi, Psikiyatri Polikliniği, Elazığ, Türkiye

³Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

ÖZET

Amaç: Major depresif bozukluk (MDB) şiddetli mental ve psikiyatrik bir hastalıktır. Daha önce yapılan çalışmalarda MDB'nin nesfatin-1 ve açile, desaçile ghrelin gibi hormonlarda önemli etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada şiddetli MDB hastalarında nesfatin-1 (anoreksijenik) ve ghrelin (oreksijenik) düzeylerindeki değişikliklerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 20 kişi (10 MDB ve 10 sağlıklı kontrol) katılmıştır. Açlık kan örnekleri çalışmanın başında hem hastalardan hem de kontrol grubundan alınmıştır. Serum açile ve desaçile ghrelin, nesfatin-1 düzeyleri ELISA metodu kullanılarak ölçülmüştür.

Bulgular: MDB'de bazal nesfatin-1 düzeyi (3.97 ± 0.1 ng/mL) kontrol grubunun düzeyiyle karşılaştırıldığında (1.11 ± 0.1 ng/mL) anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p < 0.0001$). MDB grubunun sırasıyla bazal açile (88.1 ± 1.1 pg/ml) ve desaçile ghrelin düzeyleri (956.0 ± 22.1 pg/ml) kontrolle karşılaştırıldığında (108.8 ± 2.2 ve 1063.7 ± 44.4 pg/mL), anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p < 0.0001$).

Sonuç: Kontrol düzeyi ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda yüksek nesfatin-1 ile anlamlı oranda düşük açile ve desaçile ghrelin düzeyleri hastaların mevcut durumunu değerlendirmek için önemli bir kriter olabilir. MDB ve nesfatin-1 ile ghrelin düzeyleri arasındaki ilişkiyi anlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nesfatin-1, ghrelin, majör depresif bozukluk, ELISA yöntemi

ABSTRACT

Objective: The major depressive disorder (MDD) is a serious mental and psychiatric disease. Previous studies have shown that MDD may have important effects on nesfatin-1 and acylated, desacylated ghrelin hormones. In the present study, we aimed to examine changes the nesfatin-1 (anorexigenic) and ghrelin (orexigenic) levels in patients with severe MDD.

Materials and Methods: Twenty subjects (10 patients with severe MDD and 10 healthy controls) participated in this study. Fasting venous blood samples were taken at onset of the study both patients and control groups. Serum acylated and desacylated ghrelin, nesfatin-1 levels were measured using ELISA methods.

Results: The basal nesfatin-1 level in MDD was found to be significantly higher (3.97 ± 0.1 ng/mL) compared to the control group level (1.11 ± 0.1 ng/mL) ($p < 0.0001$). Basal acylated (88.1 ± 1.1 pg/ml) and desacylated ghrelin level (956.0 ± 22.1 pg/ml) were found to be significantly lower in MDD group compared to the control (108.8 ± 2.2 vs 1063.7 ± 44.4 pg/mL), respectively ($p < 0.0001$).

Conclusion: Observation of high nesfatin-1 and low acylated and desacylated ghrelin levels in patients with severe MDD compared to the control level could be an important criteria to evaluate patients current status. Further studies are needed to understand this relationship between MDD and nesfatin-1 and ghrelin levels.

Key Words: Nesfatin-1, ghrelin, major depressive disorders, ELISA methods

Giriş

Majör depresif bozukluk (MDB) veya depresyon-iletişimsizlik sendromu multifaktöriyel etiyojisi olduğu bildirilen, bireylerin yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyen, dünya çapında çok yaygın görülen ciddi bir mental bozukluktur (1,2). Beyin aktivitelerindeki organize olmayan ve

değişken duygu durum cevaplarının depresyonun altında yatan anahtar nöropatolojiler olduğu düşünülmektedir (2). Bu bozukluğun önemli noktalarından biri de, tüm yaş gruplarında hastalığın görülebilmesidir (3,4).

Depresif hastalarda nesfatin-1, ghrelin gibi oreksijenik ve anoreksijenik bazı hormonların

seviyelerinde normal bireylere göre farklılıkların olduğu bildirilmiştir (5,6).

Hipotalamusta iştahla alakalı alanlardan salgılandığı gösterilen nesfatin-1 hormonu, melanokortin-3/4 reseptörüne bağımlı bir mekanizma yardımıyla yiyecek alınımını baskılayan anoreksijenik bir peptiddir (7). Yapılan çalışmalarda merkezi sinir sistemindeki stres cevabının düzenlenmesinde nesfatin-1'in rolünün olduğu bildirilmiştir (8,9). Buna ilaveten son zamanlarda nesfatin-1'in vücut sistemleri için biyolojik bir sinyal olabileceği araştırmacıların yoğun olarak ilgisini çekmektedir (10-13).

Bu çalışmada Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV) kriterleri kullanılarak şiddetli MDB hastalığı tanısı alan deneklerde nesfatin-1 ve ghrelin değerlerindeki değişimlerin belirlenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Tüm prosedürler Helsinki deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmaya başlamadan önce Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu'ndan gerekli izin alınmıştır. Çalışmaya katılan her bireyden bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır. Çalışmadan önce bireyin çalışmaya katılmaya engel bir durumunun olup olmadığını belirlemek amacıyla her katılımcının rutin taraması, hormon analizleri, kardiyovasküler risk değerlendirmesi yapılmış ve psikiyatrik bozukluğu bulunan, obez, diyabet hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu çalışmaya Harput Devlet Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine depresyon tedavisi amacı ile başvuran hastalar alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalarda aranan şartlar ise şöyle özetlenebilir: ilk defa MDB tanısı almış olmak (DSM-IV kriterlerine göre); herhangi bir antidepresan ilaç kullanmamak, ek olarak HAM-D ölçeğinde şiddetli depresyon grubunda yer almak (HAM-D skoru=19-22 arasında olan hastalar), çalışmaya katılmayı gönüllü olarak istemiş olmak; herhangi bir metabolik, kardiyak veya fizyolojik rahatsızlığının olmamasıdır (14,15). Çalışmaya toplam 10 tane şiddetli depresyon hastası ile 10 tane sağlıklı kontrol alınmıştır.

Hormon Analizi: Bu çalışmayı yapabilmek için hastalardan 5 ml venöz kan örnekleri hastaların bir gecelik açlıklarını takiben sabah 08:30-10:30 saatleri arasında ön koldan alınmıştır. Tüm hastalardan günün aynı saatinde gelen zamanlarda kan alınmasına dikkat edilmiştir. Böylece zamanın hormonlar üzerine olan etkisi önlenmeye çalışılmıştır. Alınan kanların serumları

ayrıldıktan sonra -80 °C'de saklanmıştır. Çalışma esnasında hastaların demografik özellikleri (kilo, boy, yaş, cinsiyet) de rapor edilmiştir. Nesfatin-1 (Phoenix Pharmaceutical, INC, California, USA), açile ve desaçile ghrelin (SPI Bio Bertin Pharma, Bretonneux, France) düzeyleri ELİSA yöntemiyle ticari kitlerle ölçülmüştür. Tüm analizler çift kör esasına göre yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz: Çalışmada elde edilen değerler ortalama \pm SEM olarak ifade edilmiştir. Kolmogorov- Smirnov Z testi yapılarak verilerin normal dağılım gösterip göstermediği belirlenmiştir. Veriler normal dağılım göstermediğinden non-parametrik testler uygulanmıştır. Hasta grubu ile kontrol grubunun değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

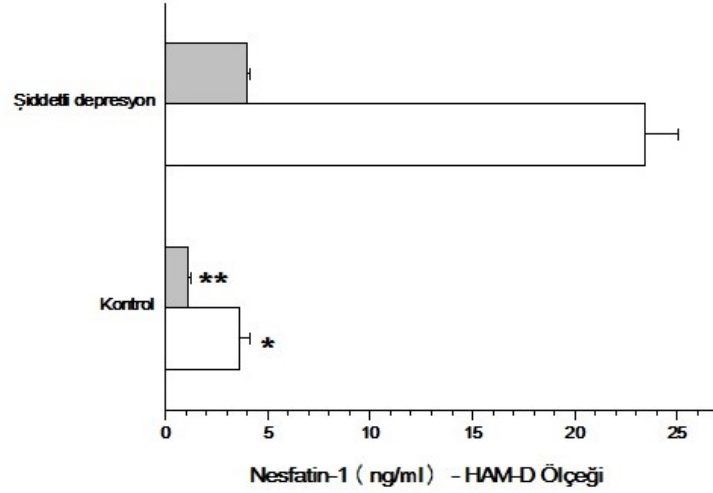
Bulgular

Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri tabloda verilmiştir. Şiddetli depresyon grubunun nesfatin-1 değeri (3.97 ± 0.1 ng/mL) kontrol grubuyla (1.11 ± 0.1 ng/mL) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.0001$) (Şekil 1). Nesfatin-1 değerindeki azalmanın hasta ve kontrol grubu arasında HAM-D ölçeğindeki azalma ile aynı yönde olduğu belirlenmiştir.

Şiddetli depresyon grubunun açile ghrelin değeri (88.1 ± 1.1 pg/ml) ile kontrol grubunun açile ghrelin değeri (108.0 ± 2.2 pg/ml) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0.0001$) (Şekil 2). Hasta grubunun desaçile ghrelin düzeyi (956.0 ± 22.1 pg/ml) ile kontrol grubunun desaçile ghrelin düzeyinin (1063.7 ± 44.4 pg/ml) karşılaştırılması sonucunda ise depresyon grubunun desaçile ghrelin düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olarak belirlenmiştir ($p<0.05$) (Şekil 2). Hem açile hem de desaçile ghrelin düzeylerindeki değişim ile HAM-D (şiddetli depresyon hasta grubu HAM-D skoru=19-22; kontrol grubu HAM-D skoru=0-7)

Tablo. Hasta ve kontrol grubunun fiziksel karakterleri

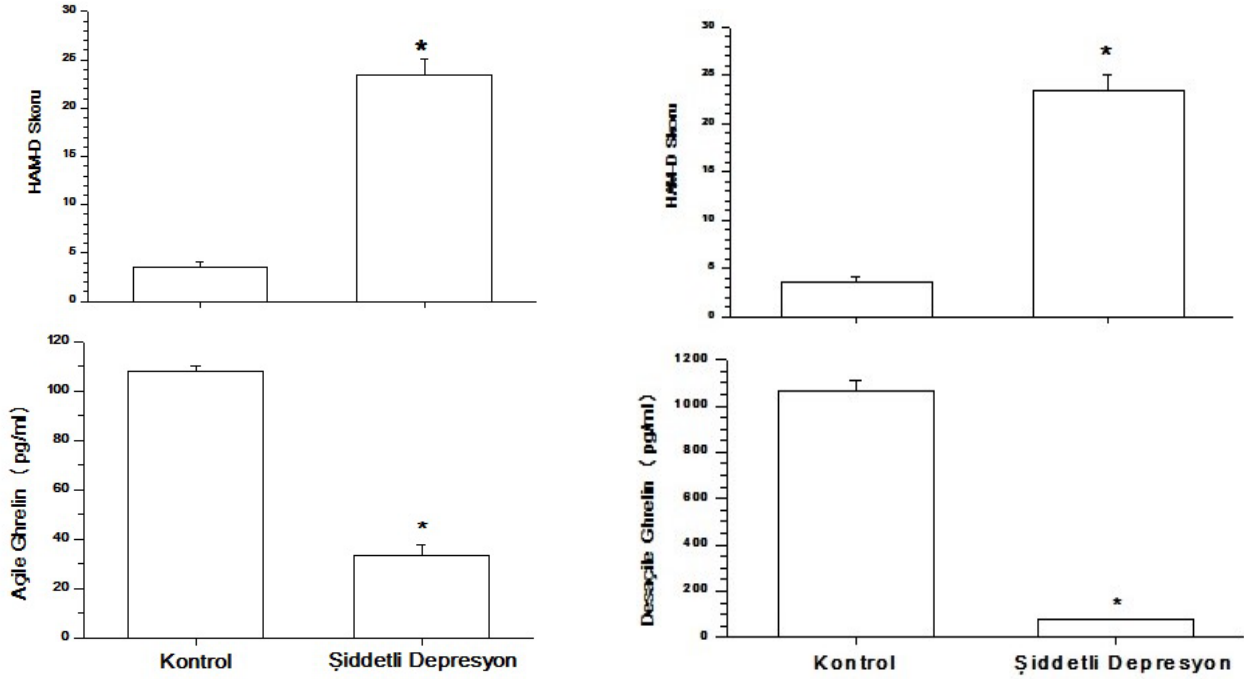
	Şiddetli Depresyon Grubu	Kontrol Grubu
Yaş (yıl)	33.6 ± 3.8	32.8 ± 2.9
Kilo (kg)	75.9 ± 1.2	61.6 ± 3.0
VKİ (kg/m ²)	23.4 ± 1.6	22.3 ± 0.78



Şekil 1. Şiddetli depresyon ve kontrol grubunun nesfatin-1 ile HAM-D düzeyleri (Ort±SE).

*Şiddetli depresyon ve kontrol grubunun nesfatin-1 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$).

**Şiddetli depresyon ve kontrol grubunun HAM-D düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$).



Şekil 2. Şiddetli depresyon ve kontrol grubunun açık ghrelin ile HAM-D düzeyleri (Ort±SE).

*Şiddetli depresyon ve kontrol grubunun açık ghrelin ve HAM-D düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$).

Şekil 3: Şiddetli depresyon ve kontrol grubunun desaçile ghrelin ile HAM-D düzeyleri (Ort±SE).

*Şiddetli depresyon ve kontrol grubunun desaçile ghrelin ve HAM-D düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$).

ölçeğindeki değişimin aynı yönde olduğu tespit edilmiştir.

Tartışma

Bu çalışmada; HAM-D ölçeğine göre şiddetli depresyon tanısı konulmuş hastalarda ve normal

kişilerde serum nesfatin-1 düzeyi karşılaştırılmıştır. Bunun sonucunda da nesfatin-1'in şiddetli depresyon grubunda normal kişilerden çok daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Şekil 1). Buna karşılık; açık ve desaçile ghrelin seviyelerinin ise kontrol grubundan daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2, Şekil 3).

MDB'nin; etiolojisinde birçok faktörün rol oynadığı yaygın ve kompleks bir psikiyatrik hastalık olduğu literatürde bildirilmiştir (16). Çeşitli nörolojik hastalıklarda da nesfatin-1 seviyelerinde önemli oranda artışlar olduğu rapor edilmiştir (17).

Literatürde yapılan çalışmalarda nesfatin-1 ve melanokortin sistem arasındaki ilişki bildirilmiştir (7). Depresyonun melanokortin sistem ile ilişkisi ve melanokortin sistemin aktivasyonuna bağlı anksiyojenik etkisi rapor edilmiştir (18). Nesfatin-1'de melanokortin sistem reseptörleri ile etki gösteren bir peptid olması nedeniyle depresyonda olası rolünün olabileceği önerilmektedir (19).

Ghrelin ve nesfatin-1'in; iştah ve yemek yeme üzerine düzenleyici etkilerine ek olarak psikiyatrik hastalıkların etiopatolojisinde de yakın ilişkisi bulunan iki peptiddir (7,20). Ghrelin ve nesfatin-1 zıt yönlerde etki eden iki hormondur (21). Literatürde ghrelinin normal koşullarda yiyecek alımını artırdığı bilinmektedir (20). Kemiricilerde yapılan çalışmaların sonucunda ghrelinin antidepresif ve depressiyojenik etkisinin olduğu bildirilmiştir (5,22). Şiddetli depresyon hastalarında açile ve desaçile ghrelin düzeylerinin kontrol grubundan daha düşük olması depresyon hastalarında azaldığı bilinen düşük antioksidan kapasite ile ilişkili olabilir (23,24). Yapılan çalışmalarda ghrelinin nöroprotektiyonda önemli koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir (25). Literatürde depresif hastalarda düşük (26), yüksek (27) veya değişmeyen ghrelin seviyeleri bildirilmiştir (28). Depresyon hastalarında birbirinden farklı sonuçların bulunması depresyonda ghrelinin rolü ile ilgili bazı tartışmalara neden olmaktadır. Fakat çalışmaların çoğunda ghrelinin antidepresan etkisinin olduğu gösterilirken aksine birkaç çalışmada da depressiyojenik etkisinin olduğu önerilmektedir. İnsanlarda depresyon ve ghrelin için verilen datalar sınırlıdır ve birbirleriyle tutarlı değildir.

Bu çalışmada, şiddetli depresyon hasta grubunda denek sayısının az olması çalışmanın önemini azaltan önemli bir faktördür. Bununla birlikte farklı şiddetlerde ve daha fazla depresyon hastalarının bulunduğu gruplarla yapılan çalışmalarda bu hormon düzeylerinin hastalık üzerine olan etkisi ile ilgili daha belirgin sonuçlar elde edilebilir. Ancak tüm deneklerde sonuçların belli yönde değişim göstermesi hastalık ile incelenen hormon düzeyleri arasında pozitif bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, depresif hastalarda normal bireylere göre nesfatin-1 seviyesinde çok önemli artışların

olması bu hormonun sadece iştah ile değil bu hastalığın nedeni veya sonucu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. İlave olarak çok önemli oranlarda azalan ghrelin seviyelerinde bu hastalarda görülen iştah bozukluğundan ziyade ghrelinin nöron koruyucu etkisinin olabileceğini akla getirmektedir.

Kaynaklar

1. Sun N, Yang CX, Liu ZF, Li XR, Xu Y, Zhang KR. Effects of polymorphisms of serotonin transporter promoter (5-HTTLPR) and brain derived neurotrophic factor gene (G196A rs6265) on the risk of major depressive disorder in the Chinese Han population. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20(9): 1852-1859.
2. Song Z, Zhang M, Huang P. Aberrant emotion networks in early major depressive disorder patients: an eigenvector centrality mapping study. *Transl Psychiatry* 2016; 6: 819.
3. Li W, Sun H, Chen H, Yang X, Xiao L, Liu R, et al. Major Depressive Disorder and Kappa Opioid Receptor Antagonists. *Transl Perioper Pain Med* 2016; 1(2): 4-16.
4. Tripathi SM, Mishra N, Tripathi RK, Gurnani KC. P300 latency as an indicator of severity in major depressive disorder. *Ind Psychiatry J* 2015; 24(2): 163-167.
5. Lutter M, Sakata I, Osborne-Lawrence S, Rovinsky SA, Anderson JG, Jung S, et al. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. *Nat Neurosci* 2008; 11(7): 752-753.
6. Hofmann T, Ahnis A, Elbelt U, Rose M, Klapp BF, Stengel A. NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated levels of anxiety in anorexia nervosa. *PLoS One* 2015; 10(7): 0132058.
7. Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006; 443(7112): 709-712.
8. Goebel M, Stengel A, Wang L, Taché Y. Restraint stress activates nesfatin-1 immunoreactive brain nuclei in rats. *Brain Res* 2009; 1300: 114-124.
9. Bloem B, Xu L, Morava E, Faludi G, Palkovits M, Roubos EW, et al. Sex-specific differences in the dynamics of cocaine- and amphetamine-regulated transcript and nesfatin-1 expressions in the midbrain of depressed suicide victims vs. controls. *Neuropharmacology* 2012; 62(1): 297-303.
10. Bergmann K, Kretowicz M, Manitus J, Sygniewska G. Gender differences in association of serum nesfatin-1 with selected metabolic risk factors in normoglycemic subjects: A preliminary study. *J Diabetes* 2015; 7(3): 433-434.

11. Tan BK, Hallschmid M, Kern W, Lehnert H, Randeve HS. Decreased cerebrospinal fluid/plasma ratio of the novel satiety molecule, nesfatin-1/NUCB-2, in obese humans: evidence of nesfatin-1/NUCB-2 resistance and implications for obesity treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(4): 669-673.
12. Stengel A. Nesfatin-1 - More than a food intake regulatory peptide. *Peptides* 2015; 72: 175-183.
13. García-Galiano D, Tena-Sempere M. Emerging roles of NUCB2/nesfatin-1 in the metabolic control of reproduction. *Curr Pharm Des* 2013; 19(39): 6966-6972.
14. American Psychiatric Association, 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR).
15. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
16. Rogers J, Agius M. Bipolar and unipolar depression. *Psychiatr Danub* 2012; 24(1): 100-105.
17. Ayada C, Toru Ü, Korkut Y. Nesfatin-1 and its effects on different systems. *Hippokratia* 2015; 19(1): 4-10.
18. Serova LI, Laukova M, Alaluf LG, Sabban EL. Intranasal infusion of melanocortin receptor four (MC4R) antagonist to rats ameliorates development of depression and anxiety related symptoms induced by single prolonged stress. *Behav Brain Res* 2013; 250: 139-147.
19. Yosten GL, Samson WK. Neural circuitry underlying the central hypertensive action of nesfatin-1: melanocortins, corticotropin-releasing hormone, and oxytocin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014; 306(10): 722-727.
20. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402(6762): 656-660.
21. Stengel A, Goebel M, Wang L, Taché Y. Ghrelin, des-acyl ghrelin and nesfatin-1 in gastric X/A-like cells: role as regulators of food intake and body weight. *Peptides* 2010; 31(2): 357-369.
22. Hansson C, Alvarez-Crespo M, Taube M, Skibicka KP, Schmidt L, Karlsson-Lindahl L, et al. Influence of ghrelin on the central serotonergic signaling system in mice. *Neuropharmacology* 2014; 79: 498-505.
23. Ozdemir E, Cetinkaya S, Ersan S, Kucukosman S, Ersan EE. Serum selenium and plasma malondialdehyde levels and antioxidant enzyme activities in patients with obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33(1): 62-65.
24. El Eter E, Al Tuwaijiri A, Hagar H, Arafa M. In vivo and in vitro antioxidant activity of ghrelin: attenuation of gastric ischemic injury in the rat. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(11): 1791-1799.
25. Frago LM, Pañeda C, Dickson SL, Hewson AK, Argente J, Chowen JA. Growth hormone (GH) and GH-releasing peptide-6 increase brain insulin-like growth factor-I expression and activate intracellular signaling pathways involved in neuroprotection. *Endocrinology* 2002; 143(10): 4113-4122.
26. Barim AO, Aydin S, Colak R, Dag E, Deniz O, Sahin I. Ghrelin, paraoxonase and arylesterase levels in depressive patients before and after citalopram treatment. *Clin Biochem* 2009; 42(10-11): 1076-1081.
27. Kurt E, Guler O, Serteser M, Cansel N, Ozbulut O, Altinbas K, et al. The effects of electroconvulsive therapy on ghrelin, leptin and cholesterol levels in patients with mood disorders. *Neurosci Lett* 2007; 426(1): 49-53.
28. Schanze A, Reulbach U, Scheuchenzuber M, Groschl M, Kornhuber J, Kraus T. Ghrelin and eating disturbances in psychiatric disorders. *Neuropsychobiology* 2008; 57(3): 126-130.