

Diyabet Hastalarında Depresyon ve Öfke Yönetiminin Leptin Düzeyleri ve Glisemik Kontrol İle İlişkisi

Depression and Anger Management in Diabetes: Relationship to Leptin Levels and Glycemic Control

Emel Altekin*

Sezer Uysal*

Şule Özden Topkaya**

Can Cimilli**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir
*Biyokimya Anabilim Dalı, **Psikiyatri Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Tip 2 diyabet hastalarında leptin düzeyleri ve glisemik kontrol depresyon anksiyete gelişimi ve öfke denetimi arasında ilişki olup olmadığını araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Tip 2 diyabet hastası olan 40 kişi çalışmaya dahil edildi. Serum leptin ve HbA_{1c} düzeyleri ölçüldü. Psikolojik değerlendirme sonuçları Beck Depresyon Envanteri, Spielberger-Süreklili Öfke Ölçeği ve Sürekli Kaygı Ölçeği ile değerlendirildi.

Bulgular: Anksiyete ve depresyon skorları ile leptin düzeyleri ve glisemik kontrol arasında ilişki gözlenmedi. Yüksek öfke alt grubunda olan hastaların leptin değerleri, düşük öfke grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.035$). Ayrıca depresyonu olan hasta grubunda, diyabete eşlik eden kronik somatik hastalıklar, daha fazla gözlemlendi ($p=0.031$).

Sonuç: Diabetli hastalarda, leptin düzeylerinde öfke subgruplarında gözlenen farklılık öfkeli kişilik yapısı ve stresin sempatik sinir sistemi, nöroendokrin sistem gibi fizyolojik regulasyonun sağlanmasında önemli rolü olan sistemler üzerine olan etkisinin bir sonucu olabilir.

Anahtar Sözcükler: Leptin, Tip 2 diyabet, depresyon, öfke, anksiyete

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to investigate the potentially causal relationship between anger management, anxiety and depression with leptin and glycemic control in type 2 diabetic patients.

Methods: Forty Type 2 diabetic patients were enrolled in this study and serum leptin and HbA_{1c} levels were measured. Psychological outcomes were assessed with the Beck Depression, Spielberger State-Trait Anger Expression, and State-Trait Anxiety Inventories.

Results: No significant difference was found between glycemic control, leptin levels and depression and anxiety scores. In the highest tertile of trait anger subgroup leptin values were significantly lower compared to the lowest tertile ($p=0.035$). Comorbid chronic somatic diseases were found to be associated with depression scores ($p=0.031$).

Conclu sions: The differences observed in leptin levels in the anger trait subgroups of diabetic patients may be the result of the effects of personality and stres on the sympathetic and/or neuroendocrine systems which play important roles in the physiological regulation of metabolism.

Key Words: Leptin, Type 2 diabetes, depression, anger, anxiety

GİRİŞ

Diyabet gibi kronik hastalıklar, eşlik eden komplikasyonlarla birlikte psikolojik problemlere yol açabilir. Diyabet hastalarında depresyon riski ve anksiyete oranındaki artışı gösteren çeşitli çalışmaların yanısıra (1,2), kötü glisemik kontrol, sosyodemografik özellikler, yaşam tarzının diyabet ile ilişkisini araştıran çalışmalar da vardır (3). Düşük eğitim düzeyine sahip toplumlarda depresyonun diyabet gelişiminde bağımsız rolü olduğu gösterilmiştir (4).

Bazı araştırmacılar HbA_{1c} düzeyleri ile depresyon arasında ters yönde ilişki saptarken (5), bazıları pozitif yönde ilişki tespit etmiştir (6). Bunun yanı sıra Glisemik kontrol ve depresyon gelişimi arasında hiçbir ilişki gözlenmeyen çalışmalar da bulunmaktadır (7). Bu çelişkili sonuçlar farklı mekanizmaların glukoz metabolizması üzerine olan etkilerinden kaynaklanıyor olabilir. Yapılan çalışmalar da, diyabete eşlik eden somatik rahatsızlıkların depresyonla ilişkisi gösterilmiştir. Eşlik eden somatik rahatsızlıklar yoksa diyabet ve depresyon gelişimi arasında ilişki gözlenmediği vurgulanmıştır (8,9). Ayrıca, diyabetin süresindeki artış kronik stres oluşumunda ve psikolojik rahatsızlıkların, öfkenin ve duygu durumunda bozukluğun gelişiminde indükleyici rol alabilir (3,10). Diğer taraftan stres ve olumsuz duygu durumunun obezite gelişimi ve inflamatuvar yanıt üzerine olan etkileri aracılığı ile de Tip 2 diyabet gelişim riskini arttırdığı ileri sürülmüştür. Stresin neden olduğu sitokin düzeylerindeki artış ve buna eşlik eden insülin rezistansı gözlenmiştir (12). Obezite özellikle beyaz yağ dokusunda kronik düşük derecede inflamasyonla birlikte seyreder (13). Leptin, enerji dengesi, iştah, kilo regülasyonu, nöroendokrin, immün ve kardiyovasküler sistemler üzerine etkisi olan yağ dokusundan türeyen bir hormondur (14). Leptin konsantrasyonunun

vücut kütle indeksi (VKİ) ile korele olduğu ve diyabet hastalarında düzeyinin yükseldiği bilinmektedir (15). Depresyon hastalarının bazılarında kilo alma gözlenirken bazı hastalarda kilo verilmesi, bu durumdan, leptinin iştah ve vücut ağırlık değişimi üzerine olan etkisinin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (16). Bazı depresif hastalarda leptin düzeylerinde düşüklüğe rağmen normal VKİ gözlenirken (16), depresyonlu olmayan hastalarla fark gözlenmeyen çalışmalar da vardır (17). Yaptığımız yayın taramasında, öfke durumu, leptin düzeyleri ve diyabet üzerinde daha önce yapılan bir çalışmaya rastlamadık. Diyabetik hastalarda yüksek leptin düzeyleri gözlenmesi ve leptinin beyin üzerine bilinen etkileri nedeniyle, diyabetik hastalarda depresyon, anksiyete ve öfke düzeyi ile leptin ilişkisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yaşları 38 - 75 arasında, 40 adet tip 2 diyabet hastası çalışmaya dahil edildi (diyabet süresi: 0.5-28 yıl). Vücut ağırlığı boyun karesine bölünerek VKİ hesaplandı. Hastaların eğitim düzeyi, yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik durumu kaydedildi. Diyabete eşlik eden hastalıklar; kardiyovasküler hastalıklar(%20), tiroid rahatsızlıkları (%7.), kanser (%2.5) ve astım (%2.5) olarak rapor edildi.

Serum leptin düzeyleri alınan venöz kan örneklerinden radioimmünassay kiti ile çalışılırken (LincoResearch, USA), HbA_{1c} düzeyleri immünotürbidimetrik yöntemle Integra 400 otoanalizöründe (Roche, Basel, Switzerland) çalışıldı. Glisemik kontrol için HbA_{1c} düzeyleri < %7 yeterli, %7-9 orta, >% 9 kötü kontrol olarak değerlendirildi (8).

Psikolojik değerlendirme için Beck Depresyon Envanteri (BDI), Spielberger-Sürekli Öfke Ölçeği ve Sürekli Kaygı Ölçeği kullanıldı (18-20).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 12 programı kullanıldı. Mann Whitney-U ve Kruskal-Wallis testleri gruplar arası farklılığı değerlendirmede, Spearman testi korelasyon analizinde kullanıldı. Sonuçlar ortalama ve standart hata olarak açıklandı. $P < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Kadın hastalarda leptin düzeyleri ($p=0.000$) ve VKİ ($p=0.022$) erkek hastalara göre anlamlı yüksek bulunurken, her iki cinste de leptin düzeyleri, VKİ ile korele bulundu ($r=0.65$, $p=0.00$).

Beck Depresyon Envanteri (BDI) ve Sürekli Kaygı Ölçeği ile skorlama yapıldığında glikemik kontrol, depresyon ve anksiyete gelişimi arasında ilişki gözlenmezken, sadece hastalığın süresi ve HbA_{1c} düzeyleri arasında ilişki gözlemlendi ($p=0.006$). Psikolojik semptomlar ile yaş, cinsiyet, iş durumu arasında ilişki gözlenmedi.

Hastaların %50'inde depresyon gözlenirken depresyon ve anksiyete skorlamasına göre,

Tablo 1. Hastaların ölçülebilir temel özellikleri.

Temel Özellik	ortalama	n	%
Cinsiyet(% kadın)		24	60
Yaş	56.97 ± 1.44		
Düşük Eğitim Düzeyi (%)		28	70
VKİ (kg/m ²)	27.92 ± 0.85		
DM süresi (yıl)	7.7 ± 1.18		
HbA _{1c} (%)	7.76 ± 0.21		
Leptin (ng/mL)	25.38 ± 3.42		

Değerler: ortalama ± standart hata

Tablo 2. Öfke düzeyine göre gruplandırılan hastalara ait parametreler.

Öfke Düzeyi	Düşük (skor: 10-14)	Orta (skor: 15-21)	Yüksek (skor: 22-40)	P değeri
n	5	20	15	
yaş	61.80 ± 3.12	59.05 ± 1.80	52.60 ± 2.53	0.057
Leptin (ng/mL)	51.36 ± 15.39	23.08 ± 3.20	19.79 ± 5.21	0.041*
VKİ (kg/m ²)	32.80 ± 2.46	27.64 ± 1.18	26.63 ± 1.23	0.087
HbA _{1c} (%)	8.98 ± 0.65	7.51 ± 0.27	7.71 ± 0.35	0.139

Değerler: ortalama ± standart hata

gruplar arasında leptin düzeylerinde farklılık gözlenmedi. Düşük eğitim düzeyine sahip hastalarda yüksek anksiyete skoru saptandı ($p=0.009$). Depresyonlu hastalarda eşlik eden somatik hastalığın (%20), depresyonlu olmayan gruba göre daha fazla olduğu gözlemlendi (%5) ($p=0.031$).

Düşük, orta ve yüksek öfke düzeyleri şeklinde skorlama yapıldığında (11), düşük öfke grubunda bulunan hastalarda VKİ ($p=0.035$) ve leptin düzeyi ($p=0.021$) yüksek öfke grubuna göre daha yüksek olarak gözlemlendi (Tablo 2). Öfke skorları ve leptin düzeyleri arasında ters yönde korelasyon saptandı ($p=0.01$; $r=0.398$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda, tip 2 diyabetli hastalarda depresyon oranında görülen yükseklik (%50) bu konuda yapılan diğer çalışmalarını desteklemektedir (1-3). Brown ve ark. (21), büyük bir popülasyonu kapsayan kohort çalışması, kişilerde başlangıç aşamasında depresyona yatkınlık ve eşlik eden somatik bozukluk olmadığı sürece sadece diyabetin depresyon riskini arttırmadığını, artrit, şok, periferik arteriyel hastalıkların eşlik ettiği grupta depresyon insidansında artış olduğunu gözlemlemişlerdir. Benzer bir diğer çalışmada da bu verilerle uyumlu olarak kronik somatik hastalıkların eşlik ettiği diyabetli grupta depresyon insidansında artış gözlenmiştir (9). Diyabetli hastalarda glikemik kontrol ve depresyon arasındaki ilişki net olarak henüz açıklanmış değildir. Bizim verilerimiz, eşlik eden somatik hastalıkların depresyon riskini artırırken, glikemik kontrolün depresyon üzerine

etkisi olmadığını göstermektedir. Bu bulgular, tip 2 diyabetli hastalarda HbA_{1c} düzeyleri ve depresif bozukluk arasında ilişki saptanmayan diğer çalışmaları desteklemektedir (7). Bu sonuçlarla çelişen diğer çalışmalar, gelecekte yapılacak kişinin karakter özellikleri, sosyodemografik özellikleri, fiziksel özellikleri, eşlik eden diğer rahatsızlıkları da kapsayan yeni çalışmalarla bu farklılığın açıklanabileceğini ileri sürmüşlerdir (5).

Yapılan bir çalışmada, eğitim düzeyi, fiziksel inaktivite ve depresyon arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (9). Peyrot ve ark. (3)'ün çalışmasıyla uyumlu olarak, hasta popülasyonumuzda, düşük eğitim düzeyinin anksiyete ile güçlü ilişkisi olduğunu diyabetin süresi, yaş, cinsiyet ve glisemik kontrolün psikolojik bozukluklar üzerine etkisi olmadığını gözlemledik. Bu veriler eğitim durumu gibi, kişinin toplumdaki sosyoekonomik düzeyini etkileyen fiziksel hastalık dışındaki faktörlerin, kişi üzerinde yarattığı stres ve psikolojik bozukluğun diyabet gelişimiyle ilişkisini vurgulamaktadır.

Depresyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada, normal VKİ, düşük leptin düzeyleri (16) gözlenmiştir, bir diğer çalışma da, depresif hastalarda kilo alma ve kilo kaybı araştırıldığında, %40 hastada kilo alımı %30 hastada kilo kaybı gözlenirken, diğer hastalarda kilo değişikliği gözlenmemiştir (22). Biz çalışmamızda, leptin düzeyleri ve VKİ değerleri ile depresyon ve anksiyete skorları arasında ilişki gözlemedik. Bu verilerle benzer olarak, Kaufman ve ark. (17), depresif ve depresif olmayan kadınlarda benzer leptin düzeyleri tespit ettiler.

Tüm bu veriler kilo değişikliği üzerine anti-depresan tedavinin etkin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamız tip 2 diyabetli hastalarda öfke düzeylerine göre leptin değerleri kıyaslandığında farklılık olduğunu, yüksek öfke grubunda düşük leptin değerleri bulunduğunu göstermektedir. Golden ve ark. (11), öfkeli karakter yapısına sahip olmanın diyabet gelişimini etkilediğini, yüksek öfke grubun da diyabet insidansının dü-

şük öfke grubuna göre %34 yüksek olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yapılan yeni bir çalışmada, kronik strese maruz bırakılan farelerde leptin düzeylerinin düştüğü ortaya konmuştur. Hipotalamohipofizer sistem ve sempatik sistem üzerinde olan artmış aktivasyonun kortikosteroid ve katekolamin salınımında yol açtığı artışın öfke düzeyinde artışla sonuçlanabileceği ileri sürülmüştür (11). Kronik stres altında olan farelerde yapılan bir diğer çalışmada (23), kortizol artışına zıt olarak gözlenen plazma leptin düzeylerindeki düşüklük öfke ve leptin arasında ilişki olabileceği görüşünü desteklemektedir. Depresif hastalarda hipotalamo hipofizer sistem regulasyonunda bozukluk, plazma ve beyin omurilik sıvısında artmış kortizol seviyeleri saptanan çalışmaların yanı sıra (24), benzer VKİ'ne sahip olmalarına karşın majör depresyonlu kadınlarda, kontrol grubuna göre, düşük BOS leptin düzeyi saptanan çalışmalar da (25) bulunmaktadır. Hipotalamohipofizer sistem ve sempatik sistem aktivasyonunun tip 2 diyabet gelişimine yol açarak, endokrin sistem üzerine olan olumsuz etkisi ayrıca vurgulanmıştır (26). Bizim verilerimiz, daha önce belirtilen yüksek öfke skoruna sahip hastalarda gözlenen artmış diyabet insidansından (11) leptin ve kortizol arasındaki zıt etkileşim sorumlu olabilir düşüncesini akla getirmektedir.

Sonuç olarak, bu verilere göre, diyabetik hastalarda gözlenen artmış psikolojik bozukluk insidansı plazma leptin düzeyleri ile ilişkili değildir. Bunun yanı sıra, depresyon riski, eşlik eden hastalıklarla birlikte artar. Azalmış leptin düzeyleri, öfkeli kişilik yapısı ve diyabet arasındaki ilişkinin biyolojik bir belirleyicisi olabilir.

KAYNAKLAR

1. Nichols GA, Brown JB. Unadjusted and adjusted prevalence of diagnosed depression in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 744-9.
2. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta analysis. *Diabetes Care* 2001; 24: 1069-78.

3. Peyrot M, Rubin RR. Levels and risks of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults. *Diabetes Care* 1997; 20: 585-90.
4. Carnethorn MR, Kinder LS, Fair JM, Stafford RS, Fortmann SP. Symptoms of depression as a risk factor for incident diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 416-23.
5. Kruse J, Schmitz N, Thefeld W. On the association between diabetes and mental disorders in a community sample: results from the German National Health Interview and Examination Survey. *Diabetes Care* 2003; 26: 1841-6.
6. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, deGroot M, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 2000; 23: 934-42.
7. Van Tilburg MA, McCaskill CC, Lane JD, Edwards CL, Bethel A, Feinglos MN, Surwit RS. Depressed mood is a factor in glycemic control in type 1 diabetes. *Psychosom Med* 2001; 63: 551-5.
8. Lloyd CE, Dyer PH, Barnett AH. Prevalence of symptoms of depression and anxiety in a diabetes clinic population. *Diabet Med* 2000; 17: 198-202.
9. Engum A, Mykletun A, Midthjell K, Holen A, Dahl AA. Depression and diabetes: a large population-based study of sociodemographic, lifestyle, and clinical factors associated with depression in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1904-9.
10. Phillips LH, Henry JD, Hosie JA, Milne AB. Age, anger regulation and well-being. *Aging Ment Health* 2006; 10: 250-6.
11. Golden SH, Williams JE, Ford DE, Yeh HC, Sanford CP, Nieto FJ, Brancati FL. Anger temperament is modestly associated with the risk of type 2 diabetes mellitus: The atherosclerosis risk in communities study. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 325-32.
12. Suarez EC, Boyle SH, Lewis JG, Hall RP, Young KH. Increases in stimulated secretion of proinflammatory cytokines by blood monocytes following arousal of negative affect: The role of insulin resistance as moderator. *Brain Behav Immun* 2005; 20: 331-8.
13. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2003; 113: 1111-9.
14. Ahima RS. Central actions of adipocyte hormones. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 307-313.
15. Fischer S, Hanefeld M, Haffner SM, Fusch C, Schwanebeck U, Kohler C, Fucker K, Julius U. Insulin-resistant patients with type 2 diabetes mellitus have higher serum leptin levels independently of body fat mass. *Acta Diabetol* 2002; 39: 105-10.
16. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Pollmacher T. Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia. *Neuroendocrinology* 2001; 73: 243-7.
17. Kauffman RP, Castracane VD, White DL, Baldock SD, Owens R. Impact of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram on insulin sensitivity, leptin and basal cortisol secretion in depressed and non-depressed euglycemic women of reproductive age. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21: 129-37.
18. Michalsen A, Grossman P, Lehmann N, Knoblauch NT, Paul A, Moebus S, Budde T, Dobos GJ. Psychological and quality-of-life outcomes from a comprehensive stress reduction and lifestyle program in patients with coronary artery disease: results of a randomized trial. *Psychother Psychosom* 2005; 74: 344-52.
19. McCrimmon RJ, Ewing FM, Frier BM, Deary IJ. Anger state during acute insulin-induced hypoglycaemia. *Physiol Behav* 1999; 67: 35-9.
20. Gur A, Sarac AJ, Burkan YK, Nas K, Cevik R. Arthropathy, quality of life, depression, and anxiety in Behcet's disease: relationship between arthritis and these factors. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 524-31.
21. Brown LC, Majumdar SR, Newman SC, Johnson JA. Type 2 diabetes does not increase risk of depression. *CMAJ* 2006; 175: 42-6.
22. Weissenburger J, Rush AJ, Giles DE, Stunkard AJ. Weight change in depression. *Psychiatry Res* 1986; 17: 275-83.
23. Lu XY, Kim CS, Frazer A, Zhang W. Leptin: a potential novel antidepressant. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 1593-1598.
24. Westrin A, Ekman R, Traskman-Bendz L. Alterations of corticotropin releasing hormone (CRH) and neuropeptide Y (NPY) plasma levels in mood disorder patients with a recent suicide attempt. *Eur Neuro-psychopharmacol* 1999; 9: 205-11.
25. Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B. Serum leptin levels in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 59: 189-93.
26. Bjorntorp P, Holm G, Rosmond R. Hypothalamic arousal, insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 373-83.

Yazışma adresi:

Dr. Emel Altekin
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı
İnciraltı, İzmir
E-mail: emel.altekin@deu.edu.tr
