

## Stężenie cynku i miedzi nie różnicuje choroby afektywnej dwubiegunowej i jednobiegunowej

### Zinc and copper concentration do not differentiate bipolar disorder from major depressive disorder

Krzysztof Styczeń<sup>1</sup>, Magdalena Sowa-Kućma<sup>2</sup>, Dominika Dudek<sup>1</sup>,  
Marcin Siwek<sup>1</sup>, Witold Reczyński<sup>3</sup>, Bernadeta Szewczyk<sup>2</sup>,  
Paulina Misztak<sup>2,6</sup>, Roman Topór-Mądry<sup>5</sup>, Włodzimierz Opoka<sup>4</sup>,  
Gabriel Nowak<sup>2,6</sup>

<sup>1</sup>Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii UJ CM

<sup>2</sup>Pracownia Neurobiologii Pierwiastków Śladowych, Instytut Farmakologii PAN

<sup>3</sup>Katedra Chemii Analitycznej, Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica w Krakowie

<sup>4</sup>Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, UJ CM

<sup>5</sup>Zakład Epidemiologii i Badań Populacyjnych Instytutu Zdrowia Publicznego, UJ CM

<sup>6</sup>Katedra Farmakobiologii, UJ CM

#### Summary

**Aim.** The aim of this study was to compare the zinc and copper concentration in the group of patients with bipolar disorder (BD) and major depressive disorder (MDD).

**Method.** 110 patients with the diagnosis of BD and 114 with MDD were qualified to the study. To assess the levels of microelements, the flame atomic absorption spectrometry (FAAS) was used in the case of zinc and the electrothermal atomic absorption spectrometry (ETAAS) was used in the case of copper.

**Results.** There were no differences between concentration of zinc and copper in remission and depressive phase between patients with BD and MDD. Additionally, there were also no statistically significant differences in comparisons including type I and II, early or late phase of BD and MDD.

**Conclusions.** The lack of differences in zinc and copper concentrations between patients with bipolar disorder and major depressive disorder might indicate that those disorders have similar etiology.

**Słowa klucze:** cynk, miedź, choroby afektywne, biomarkery

**Key words:** zinc, copper, affective disorders, biomarkers

## Wstęp

Pierwiastki śladowe, w tym cynk i miedź, i ich rola w organizmie ludzkim od wielu dekad są obiektem badań klinicznych [1, 2]. W organizmie odgrywają one kluczowe role w wielu procesach fizjologicznych niezbędnych dla życia i prawidłowego rozwoju, a zaburzenia ich stężenia lub metabolizmu mogą prowadzić do powstania poważnych zaburzeń metabolicznych czy chorób, w tym psychiatrycznych [3–7]. Wiele z procesów fizjologicznych, w których uczestniczą cynk i miedź, uważa się za kluczowe w etiologii zaburzeń psychicznych. Wśród tych procesów wymienia się m.in.: neurogenezę, synaptogenezę, wzrost neuronów, neurotransmisję sygnału, procesy poznawcze, uczenia się i pamięci [8,9], działanie receptorów NMDA, AMPA, GABA, kainowych czy receptorów glicynowych [10], modulację metabolizmu katecholamin [11, 12], procesy antyoksydacyjne [11, 13–15], a także uczestnictwo w regulacji funkcji układu odpornościowego [2, 11, 12, 16]. Dodatkowo oba te mikroelementy wchodzą w skład licznych enzymów, które uczestniczą bezpośrednio lub pośrednio w procesach fizjologicznych łączonych z etiologią zaburzeń afektywnych, a przede wszystkim – enzymów zaangażowanych w procesy antyoksydacyjne (oksydazę lizylową oraz dysmutazę nadtlenkową) [2, 3, 17]. Szczegółowy opis roli tych dwóch pierwiastków znacznie wybiega poza zakres tego artykułu i został umieszczony w innych pracach autorów [18–22].

Diagnostyka różnicowa pomiędzy chorobą afektywną dwubiegunową (*Bipolar Disorder* – BD) a jednobiegunową (*Major Depressive Disorder* – MDD) jest sporym wyzwaniem dla klinicystów ze względu na możliwość wystąpienia bardzo podobnego obrazu klinicznego epizodów depresyjnych w obu chorobach [23, 24]. Spośród wszystkich zaburzeń psychicznych BD najczęściej mylona jest z MDD [25, 26] i zgodnie z wynikami jednego z badań współczynnik konwersji diagnozy z MDD do BD u badanych pacjentów wynosił aż 32,8%. Zmiana diagnozy u tych pacjentów następowała nawet po wielu latach od pojawienia się pierwszych objawów depresyjnych [25]. Dane te wskazują, że grupa pacjentów z nierozpoznaną BD przez wiele lat może otrzymywać nieprawidłowe leczenie i może być błędnie klasyfikowana jako grupa lekooporna [25]. Jest to jeden z najistotniejszych problemów klinicznych w leczeniu zaburzeń afektywnych. Zidentyfikowanie markerów biologicznych różnicujących BD i MDD w znaczący sposób ułatwiłoby diagnostykę chorób afektywnych oraz umożliwiłoby wczesne zastosowanie odpowiedniego leczenia [27, 28].

## Cel

Celem niniejszej pracy było porównanie stężeń cynku i miedzi pomiędzy grupą pacjentów z rozpoznaniem BD i MDD oraz ocena ich związku z charakterystyką zaburzeń afektywnych.

## Metodyka

### Miejsce prowadzenia badania

Do grupy badanej rekrutowani byli pacjenci spośród osób hospitalizowanych na oddziale stacjonarnym Kliniki Psychiatrii Dorosłych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie oraz spośród osób leczonych w przyklinicznym ambulatorium. Kwalifikację pacjentów prowadzono w okresie od 21.09.2009 do 30.07.2013 roku.

### Rekrutacja uczestników badania

Rekrutację uczestników prowadzili doświadczeni lekarze psychiatry. Pacjenci włączeni do badania spełniali kryteria diagnostyczne MDD oraz BD według DSM-IV-TR (bez względu na fazę chorób). Wszyscy uczestnicy wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu. Ponadto przed włączeniem do badania każda z osób uzyskała od lekarza psychiatry szczegółową informację (w formie ustnej oraz pisemnej) o celach i zasadach przeprowadzanego badania, z możliwością zadawania pytań. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej UJ.

Podstawowymi kryteriami wykluczenia z badania były m.in.: brak zgody na przeprowadzenie badania; rozpoznanie poważnego zaburzenia psychicznego innego niż MDD lub BD (np. schizofrenia, psychoza schizoafektywna) 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. Uczestnicy zakwalifikowani do badania przyjmowali leki o udowodnionej skuteczności w terapii MDD oraz BD, które były stosowane adekwatnie do obrazu klinicznego choroby oraz zgodnie z obecnymi standardami (w monoterapii lub w celu potencjalizacji leczenia – w terapii łączonej).

Charakterystykę socjodemograficzną i kliniczną, a także szczegółowe kryteria rekrutacji badanej populacji (z uwzględnieniem stosowanej farmakoterapii) przedstawiono w innych pracach autorów [29, 30].

### Narzędzia diagnostyczne

U pacjentów oceniano nasilenie objawów depresyjnych za pomocą skali depresji Montgomery'ego-Åsberg (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale – MADRS*) [31] oraz skali depresji Hamiltona (*Hamilton Depression Rating Scale – HDRS*) [32]. Natomiast nasilenie objawów maniakalnych badano z zastosowaniem skali manii Younga (*The Young Mania Rating Scale – YMRS*) [33].

Pobieranie i przygotowywanie materiału do badań. Pomiar poszczególnych stężeń mikroelementów w surowicy krwi

Zgodnie z protokołem badania u każdej z zakwalifikowanych do badania osób pobrano maksymalnie 9,8 ml krwi żyłnej z użyciem zamkniętego systemu Monovette.

Po powstaniu skrzepu próbki odwirowywano przez 30 minut z prędkością 1800 RPM. Uzyskaną surowicę przechowywano w temperaturze  $-80^{\circ}\text{C}$  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) do analizy  $\text{Zn}^{2+}$  lub metody elektrotermicznej atomowej spektrometrii absorpcyjnej (*Electrothermal Atomic Absorption Spectrometry* – ET AAS) do analizy  $\text{Cu}^{2+}$ . W oznaczeniach stosowano spektrometr firmy Perkin Elmer Model 3110 (USA), płomień acetylen-powietrze, lampę HCL oraz spektrometr firmy Perkin Elmer AA Model 3110 (USA) wyposażony w piec grafitowy Perkin Elmer HGA-600. Temperatura obróbki wstępnej wynosiła  $950^{\circ}\text{C}$ , a procesu atomizacji  $2300^{\circ}\text{C}$ . Długość fali przy oznaczaniu stężeń wynosiła: dla cynku 213,9 nm oraz dla miedzi 324,8 nm. Szerokość szczeliny dla obu mikroelementów wynosiła 0,7 nm. Oznaczenie każdej próbki wykonano w trzech powtórzeniach. Dokładność pomiarów określano za pomocą analizy odzysku. Dla pomiarów stężeń cynku wynosiła ona 94–99%, dla miedzi – 96–103%.

#### Metody statystyczne

Do analizy 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.

### Wyniki

Do grupy badanej włączono 224 pacjentów. Grupa pacjentów z rozpoznaniem BD liczyła 110 osób, natomiast w grupie pacjentów z rozpoznaniem MDD znajdowało się 114 osób. Szczegółowe informacje na temat grupy badawczej umieszczone są w innych pracach autorów [29, 30].

Porównanie stężenia cynku w epizodzie depresyjnym pomiędzy grupą pacjentów z rozpoznaniem BD (BD typu I i II) oraz MDD nie wykazało istotnych statystycznych różnic ( $p = 0,50$ ; Test *U* Manna–Whitneya). Na potrzeby analizy statystycznej do grupy BD typu II włączono zarówno pacjentów z rozpoznaniem BD typu II, jak i pacjentów z rozpoznaniem BD nieokreślonych (*BD not otherwise specified* – BD NOS). Brak różnic istotnych pod względem statystycznym przyniosła również analiza stężenia miedzi w epizodzie depresyjnym pomiędzy pacjentami z BD (BD typu I i II) i MDD ( $p = 0,82$ ; Test *U* Manna–Whitneya). W przypadku analizy stężeń cynku w okresie remisji pomiędzy pacjentami z BD (BD typu I i II) i MDD ( $p = 0,32$ ; Test *U* Manna–Whitneya) oraz stężeń miedzi w tych samych grupach pacjentów ( $p = 0,86$ ; Test *U* Manna–Whitneya) nie wykazano istotnych statystycznie różnic. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 4.

Przeprowadzona analiza ANOVA rang Kruskala–Wallisa nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie stężenia cynku w epizodzie depresji pomiędzy następującymi grupami: BD typu I, II i MDD ( $p = 0,17$ ); pacjentów we wczesnej i późnej fazie BD oraz MDD ( $H = 1,07$ ;  $p = 0,59$ ). Nie wykazano również różnic w stężeniu cynku w remisji,

porównując grupy pacjentów we wczesnej i późnej fazie BD oraz MDD ( $H = 5,24; p = 0,07$ ). W przypadku analizy ANOVA rang Kruskala–Wallisa stężeń miedzi w epizodzie depresyjnym również nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami BD typu I, II i MDD ( $p = 0,76$ ) oraz pomiędzy grupami pacjentów we wczesnej i późnej fazie BD oraz MDD ( $H = 0,80; p = 0,67$ ). W analizie wariancji stężenia miedzi w remisji w grupach BD typu I, II i MDD ( $p = 0,52$ ) oraz grupach pacjentów we wczesnej i późnej fazie BD oraz MDD ( $H = 0,97; p = 0,61$ ) nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Szczegółowe zestawienie wyników analizy stężeń mikroelementów pomiędzy grupami BD typu I, II i MDD umieszczono w tabelach 2 i 3. Natomiast szczegółowe informacje na temat odnotowanych stężeń mikroelementów w poszczególnych podgrupach i epizodach choroby umieszczono w tabeli 1.

Tabela 1. Stężenia cynku i miedzi w epizodzie depresyjnym u pacjentów z BD i MDD

Pacjenci	Epizody	
	Depresja	Remisja
MDD		
Miedź – mediana (dolny/górny kwartył)	0,83 (0,58/1,00)	0,85 (0,70/0,96)
Cynk – mediana (dolny/górny kwartył)	0,88 (0,78/1,01)	0,97 (0,77/1,09)
BD (BD typu I oraz II)		
Miedź – mediana (dolny/górny kwartył)	0,79 (0,64/1,00)	0,83 (0,66/1,00)
Cynk – mediana (dolny/górny kwartył)	0,83 (0,69/1,03)	1,01 (0,82/1,18)
BD typu I		
Miedź – mediana (dolny/górny kwartył)	0,84 (0,65/1,07)	0,81 (0,61/0,95)
Cynk – mediana (dolny/górny kwartył)	0,79 (0,68/0,88)	0,91 (0,80/1,08)
BD typu II		
Miedź – mediana (dolny/górny kwartył)	0,77 (0,60/0,96)	0,85 (0,75/1,07)
Cynk – mediana (dolny/górny kwartył)	0,89 (0,74/1,04)	1,16 (0,91/1,94)

Tabela 2. Porównanie stężeń cynku w poszczególnych fazach pomiędzy BD typu I, typu II oraz MDD

Stężenie cynku w fazie remisji	Test Kruskala–Wallisa: $H = 6,44; p = 0,04$ Poniżej umieszczono wartości $p$ dla poszczególnych porównań.		
	BP typu I	BP typu II	MDD
BP typu I	x	0,78	1,00
BP typu II	0,78	X	1,00
MDD	1,00	1,00	x
Stężenie cynku w fazie depresji	Test Kruskala–Wallisa: $H = 3,52; p = 0,17$ Poniżej umieszczono wartości $p$ dla poszczególnych porównań.		
	BP typu I	BP typu II	MDD

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

BP typu I	x	0,24	0,27
BP typu II	0,24	X	1,00
MDD	0,27	1,00	x

Tabela 3. Porównanie stężeń miedzi w poszczególnych fazach pomiędzy BD typu I, typu II oraz MDD

Stężenie miedzi w fazie remisji	Test Kruskala–Wallisa: $H = 1,30$ ; $p = 0,52$ Poniżej umieszczono wartości $p$ dla poszczególnych porównań.		
	BP typu I	BP typu II	MDD
BP typu I	x	0,78	1,00
BP typu II	0,78	X	1,00
MDD	1,00	1,00	x
Stężenie miedzi w fazie depresji	Test Kruskala–Wallisa: $H = 0,55$ ; $p = 0,76$ Poniżej umieszczono wartości $p$ dla poszczególnych porównań.		
	BP typu I	BP typu II	MDD
BP typu I	x	1,00	1,00
BP typu II	1,00	X	1,00
MDD	1,00	1,00	x

Tabela 4. Porównanie stężeń miedzi i cynku pomiędzy grupą pacjentów z rozpoznaniem BD i MDD

	Faza remisji	Faza depresji
Zmienna:	Test $U$ Manna–Whitneya	Test $U$ Manna–Whitneya
Stężenie cynku	$p = 0,32$ ( $U = 970,5$ ; $Z = 0,99$ )	$p = 0,5$ ( $U = 1809,0$ ; $Z = -0,68$ )
Stężenie miedzi	$p = 0,86$ ( $U = 1033,0$ ; $Z = 0,18$ )	$p = 0,82$ ( $U = 1996,0$ ; $Z = -0,22$ )

## Dyskusja

Uzyskane przez autorów wyniki porównania BD i MDD odpowiednio w fazie depresji i remisji wykazały brak różnic w stężeniu zarówno miedzi, jak i cynku pomiędzy badanymi grupami pacjentów. Pomimo odmiennego obrazu klinicznego porównywanych chorób i ich przebiegu uważa się, że przyczyna tych zaburzeń afektywnych może mieć wspólne podłoże. Wielu badaczy wskazuje, że stan zapalny oraz stres oksydacyjny i nitrozacyjny mogą być – poza kwestiami genetycznymi – najistotniejszymi procesami odpowiedzialnymi za powstawanie chorób afektywnych [34–38]. Jony miedzi oraz jony cynku są niezbędnymi elementami w tych procesach [2, 3, 11, 13].

W poprzednich pracach autorów niniejszego artykułu porównanie stężenia miedzi pomiędzy grupami pacjentów z BD i zdrowych ochotników oraz pacjentów z MDD

i zdrowych ochotników nie wykazało różnic w stężeniu miedzi [20, 22], co pozostawało w zgodności z wynikami uzyskanymi przez inną grupę badaczy [16]. Jednak istnieją nieliczne badania kliniczne, w których zaobserwowano zwiększone stężenia miedzi w chorobach afektywnych [5, 39].

Odmierna sytuacja występuje w przypadku porównań stężeń cynku. Poprzednie prace autorów powyższego artykułu wykazały, że zarówno u pacjentów z BD typu I, jak i u pacjentów z MDD stężenia cynku były istotnie niższe niż w grupach zdrowych ochotników [19, 21]. Uzyskane wyniki pozostawały zgodne z dotychczasowymi doniesieniami klinicznymi innych badaczy [11, 40–42].

Podsumowując uzyskane wyniki, można stwierdzić, że zarówno stężenie cynku, jak i miedzi nie różnicuje BD i MDD. Jednak brak różnic w tym zakresie może wskazywać na wspólną genezę tych zaburzeń, co wymaga dalszych badań.

Do ograniczeń przedstawianego badania należy zaliczyć: brak prospektywnego modelu oceniającego dynamikę zmian stężeń badanych mikroelementów u tych samych pacjentów w obu populacjach klinicznych, stosowanie odmiennego leczenia farmakologicznego w porównywanych grupach badawczych oraz brak możliwości oszacowania wpływu powyższych czynników na uzyskane wyniki. Jednak należy zwrócić uwagę, że badanie zostało przeprowadzone na dużej grupie pacjentów z rozpoznaniem BD oraz MDD.

## Piśmiennictwo

1. Schlegel-Zawadzka M. *Cynk: źródła, biodostępność, metabolizm, preparaty cynku*. W: Nowak G. red. *Cynk w fizjologii oraz patofizjologii i terapii depresji*. Kraków; 2001. s. 7–26.
2. Młyniec K, Gawel M, Doboszewska U, Starowicz G, Pytka K, Davies CL i wsp. *Essential elements in depression and anxiety. Part II*. *Pharmacol. Rep.* 2015; 67(2): 187–194. Doi:10.1016/j.pharep.2014.09.009.
3. Frederickson ChJ. *Neurobiology of zinc and zinc-containing neurons*. *Int. Rev. Neurobiol.* 1989; 31: 145–238.
4. Sullivan JF, Blotcky AJ, Jetton MM, Hahn HK, Burch RE. *Serum levels of selenium, calcium, copper, magnesium, manganese and zinc in various human diseases*. *J. Nutr.* 1979; 109(8): 1432–1437.
5. Narang RL, Gupta KR, Narang AP, Singh R. *Levels of copper and zinc in depression*. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 1991; 35: 272–274.
6. Mustak MS, Rao TS, Shanmugavelu P, Sundar NM, Menon RB, Rao RV i wsp. *Assessment of serum macro and trace element homeostasis and the complexity of inter-element relations in bipolar mood disorders*. *Clin. Chim. Acta.* 2008; 394(1–2): 47–53. Doi: 10.1016/j.cca.2008.04.003.
7. Naylor GJ, Smith AH, Bryce-Smith D, Ward NI. *Trace elements in manic depressive psychosis*. *J. Affect. Disord.* 1985; 8(2): 131–136.
8. Maret W, Sandstead HH. *Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation*. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2006; 20(1): 3–18.
9. Nowak G. *Zinc, future mono/adjunctive therapy for depression: Mechanisms of antidepressant action*. *Pharmacol. Rep.* 2015; 67(3): 659–662. Doi: 10.1016/j.pharep.2015.01.015.

10. Szewczyk B. *Zinc homeostasis and neurogenerative disorders*. *Front. Aging Neurosci.* 2013; 5: 33. Doi: 10.3389/fnagi.2013.00033.
11. Maes M, Vandoolaeghe E, Neels H, Demedts P, Wauters A, Meltzer HY i wsp. *Lower serum zinc in major depression is a sensitive marker of treatment resistance and of the immune/inflammatory response in that illness*. *Biol. Psychiatry.* 1997; 42: 349–358.
12. Schlegel-Zawadzka M, Zięba A, Dudek D, Krośniak M, Szymaczek M, Nowak G. *Serum trace elements in animal models and human depression. Part II. Copper*. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 1999; 14: 447–451.
13. Salgueiro MJ, Zubillaga M, Lysionek A, Sarabia MI, Caro R, De Paoli T i wsp. *Zinc as an essential micronutrient: A review*. *Nutr. Res.* 2000; 20(5): 737–755.
14. Maserejian NN, Hall SA, McKinlay JB. *Low dietary or supplemental zinc is associated with depression symptoms among women, but not men, a population-based epidemiological survey*. *J. Affect. Disord.* 2012; 136(3): 781–788. Doi: 10.1016/j.jad.2011.09.039.
15. Collins JF, Klevay LM. *Copper*. *Adv. Nutr.* 2011; 2(6): 520–522. Doi: 10.3945/an.111.001222.
16. Gonzalez-Estecha M, Trasobares EM, Tajima K, Cano S, Fernandez C, Lopez JL i wsp. *Trace elements in bipolar disorder*. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2011; 25(Suppl. 1): S78–83. Doi: 10.1016/j.jtemb.2010.10.015.
17. Gałecki P, Kędziora J, Florkowski A, Gałecka E. *Peroksydacja lipidów i aktywność cynkowo-miedzowej dysmutazy ponadtlenkowej u osób leczonych fluoksetyną z powodu pierwszego epizodu depresji*. *Psychiatr. Pol.* 2007; 41: 615–624.
18. Siwek M, Szewczyk B, Dudek D, Styczeń K, Sowa-Kućma M, Młyniec K i wsp. *Zinc as a marker of affective disorders*. *Pharmacol. Rep.* 2013; 65(6): 1512–1518.
19. Siwek M, Sowa-Kućma M, Styczeń K, Szewczyk B, Reczyński W, Misztak P i wsp. *Decreased serum zinc concentration during depressive episode in patients with bipolar disorder*. *J. Affect. Disord.* 2016; 190: 272–277. Doi: 10.1016/j.jad.2015.10.026.
20. Styczeń K, Sowa-Kućma M, Siwek M, Dudek D, Reczyński W, Misztak P i wsp. *Study of the serum copper levels in patients with major depressive disorder*. *Biol. Trace Elem. Res.* 2016; 174(2): 287–293.
21. Styczeń K, Sowa-Kućma M, Siwek M, Dudek D, Reczyński W, Szewczyk B i wsp. *The serum zinc concentration as a potential biological marker in patients with major depressive disorder*. *Metab. Brain Dis.* 2017; 32(1): 97–103. Doi: 10.1007/s11011-016-9888-9.
22. Siwek M, Styczeń K, Sowa-Kućma M, Dudek D, Reczyński W, Szewczyk B i wsp. *The serum concentration of copper in bipolar disorder*. *Psychiatr. Pol.* 2017; 51(3): 469–481. Doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/65250.
23. Siwek M, Dudek D, Rybakowski JK, Łojko D, Pawłowski T, Kiejna A. *Mood disorder questionnaire – characteristic and indications*. *Psychiatr. Pol.* 2009; 43(3): 287–299.
24. Kiejna A, Rymaszewska J, Hadrys T, Suwalska A, Łojko D, Rybakowski JK. *Bipolar or unipolar? – the question for clinicians and researchers*. *J. Affect. Disord.* 2006; 93 (1–3): 177–183.
25. Dudek D, Siwek M, Zielińska D, Jaeschke R, Rybakowski J. *Diagnostic conversion from major depressive disorder into bipolar disorder in an outpatient setting: Results of a retrospective chart review*. *J. Affect. Disord.* 2013; 144(1–2): 112–115. Doi: 10.1016/j.jad.2012.06.014.
26. Rybakowski JK, Suwalska A, Łojko D, Rymaszewska J, Kiejna A. *Types of depression more frequent in bipolar than in unipolar affective illness: Results of the Polish DEP-BI study*. *Psychopathology.* 2007; 40(3): 153–158.
27. Kalia M, Costa E, Silva J. *Biomarkers of psychiatric disease: Current status and future prospects*. *Metabolism.* 2015; 64(3)(Suppl. 1): S11–115. Doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.026.



28. Kraemer HC, Schultz SK, Arndt S. *Biomarkers in psychiatry: Methodological issues*. Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2002; 10(6): 653–659.
29. Sowa-Kućma M, Styczeń K, Siwek M, Misztak P, Nowak RJ, Dudek D. i wsp. *Are there differences in lipid peroxidation and immune biomarkers between major depression and bipolar disorder: Effects of melancholia, atypical depression, severity of illness, episode number, suicidal ideation and prior suicide attempts*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2017; pii: S0278-5846(17)30474-8. Doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.08.024. Epub ahead of print
30. Siwek M, Sowa-Kućma M, Styczeń K, Misztak P, Nowak RJ, Szewczyk B i wsp. *Associations of serum cytokine receptor levels with melancholia, staging of illness, depressive and manic phases, and severity of depression in bipolar disorder*. Mol. Neurobiol. 2017; 54(8): 5883–5893.
31. Montgomery SA, Asberg M. *A new depression scale designed to be sensitive to change*. Br. J. Psychiatry. 1979; 134: 382–389.
32. Hamilton M. *A rating scale for depression*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1960; 23: 56–62.
33. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. *A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity*. Br. J. Psychiatry. 1978; 133: 429–435.
34. Furtado M, Katzman MA. *Examining the role of neuroinflammation in major depression*. Psychiatry Res. 2015; 229(1–2): 27–36. Doi: 10.1016/j.psychres.2015.06.009.
35. Maes M. *Evidence for an immune response in major depression: A review and hypothesis*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 1995; 19(1): 11–38.
36. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. *A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to (neuro)degenerative processes in that illness*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2011; 35(3): 676–692. Doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.05.004.
37. Moylan S, Berk M, Dean OM, Samuni Y, Williams LJ, O’Neil A i wsp. *Oxidative & nitrosative stress in depression: Why so much stress?* Neurosci. Biobehav. Rev. 2014; 45: 46–62. Doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.05.007.
38. Siwek M, Sowa-Kućma M, Dudek D, Styczeń K, Szewczyk B, Kotarska K i wsp. *Oxidative stress markers in affective disorders*. Pharmacol. Rep. 2013; 65: 1558–1571.
39. Manser WW, Khan MA, Hasan KZ. *Trace element studies on Karachi population. Part IV: Blood copper, zinc, magnesium and lead levels in psychiatric patients with depression, mental retardation and seizure disorders*. J. Pak. Med. Assoc. 1989; 39: 269–274.
40. McLoughlin IJ, Hodge SJ. *Zinc in depressive disorder*. Acta Psychiatr. Scand. 1990; 82: 451–453.
41. Schlegel-Zawadzka M, Zieba A, Dudek D, Krosniak M, Szymaczek M, Nowak G. *Effect of depression and of antidepressant therapy on serum zinc levels – a preliminary clinical study*. W: Roussel AM, Anderson RA, Favrier AE. red. *Trace elements in man and animals 10*. New York; Kluwer Academic Plenum Press; 2000. s. 607–610.
42. Stanley PC, Wakwe VC. *Toxic trace metals in the mentally ill patients*. Niger. Postgrad. Med. J. 2002; 9: 199–204.

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

Otrzymano: 11.10.2017  
Zrecenzowano: 3.11.2017  
Otrzymano po poprawie: 8.11.2017  
Przyjęto do druku: 9.11.2017