UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU

WYDZIAŁ LEKARSKI Z ODDZIAŁEM STOMATOLOGII

I ODDZIAŁEM NAUCZANIA W JĘZYKU ANGIELSKIM

Lidia Łapińska

OCENA ZABURZEŃ METABOLICZNYCH U KOBIET Z OBJAWAMI DEPRESJI

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Irina Kowalska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

BIAŁYSTOK 2024

„Wielkim kunsztem wykazuje się nauczyciel, który potrafi sprawić, że twórcze wyrażanie siebie i nabywanie wiedzy staje się źródłem radości.”

Albert Einstein

Rozprawa doktorska powstała pod opieką wspaniałego Nauczyciela, mojego Promotora, Pani Profesor Iriny Kowalskiej, której bardzo dziękuję za nieocenioną pomoc, poświęcony mi czas, zaufanie, cierpliwość, a także tworzenie warunków do rozwoju naukowego.

Serdecznie dziękuję Panu Profesorowi Karolowi Kamińskiemu, Panu Profesorowi Napoleonowi Waszkiewiczowi oraz całemu Zespołowi zaangażowanemu w badanie populacyjne Białystok PLUS za umożliwienie mi dostępu do danych oraz udzielenie wielu cennych rad.

Bardzo dziękuję również mojej Rodzinie, w szczególności Mężowi Łukaszowi, za wsparcie, cierpliwość i wyrozumiałość.

SPIS TREŚCI

1. ŻYCIORYS

DANE PERSONALNE

Imię i nazwisko	Lidia Łapińska
Data i miejsce urodzenia	19 czerwca 1988r., Łuków
e-mail	lidia.lapinska@umb.edu.pl
Numer prawa wykonywania zawodu	2885816

WYKSZTAŁCENIE

2007-2013r.	kierunek lekarski, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
2015-2020r.	szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie diabetologii, Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku
2020r.	uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie diabetologii
2019-2020r.	studia podyplomowe z dietetyki klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
2020-2022r.	szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie chorób wewnętrznych, Klinika Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku
2022r.	uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych

DOŚWIADCZENIE ZAWODOWE I ZATRUDNIENIE

2013-2014r.	staż podyplomowy, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Białej Podlaskiej
2015-2020r.	lekarz rezydent, Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku
2018r. oraz od 2020r.	asystent dydaktyczny, Klinika Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
od 2020r.	starszy asystent, Klinika Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

DODATKOWE SZKOLENIA

2015r.	„Ogólnopolskie szkolenia z zakresu funkcjonowania systemu ochrony zdrowia oraz umiejętności komunikacji, współpracy i budowania relacji z pacjentem dla lekarzy rozpoczynających pracę” organizowane przez Naczelną Izbę Lekarską
2021r.	„Szkolenie USG z zakresu jamy brzusznej – szkolenie dla Kadry Dydaktycznej”
2021r.	ukończenie szkolenia certyfikującego Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego
2022r.	ukończenie Szkoły Pompowej Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego
2023r.	„Wielopoziomowy kurs ultrasonografii dla lekarzy szpitala klinicznego”

NAGRODY I WYRÓŻNIENIA

- Nagroda Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego w 2018r. – grant wyjazdowy na 87. Kongres Europejskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą (Europeaen Society of Atherosclerosis, ESA) w Maastricht
- Nagroda Dydaktyczna Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za rok 2020
- Nagroda Naukowa Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za rok 2022

DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWA

- działalność w Studenckim Kole Naukowym przy Klinice Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie w latach 2012-2013r.
- działalność w Studenckim Kole Naukowym przy Klinice Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie w latach 2012-2013r.
- wykonawca projektów statutowych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

WYKAZ PUBLIKACJI

1. Lidia Witek, Irina Kowalska, Agnieszka Adamska. The association between depression and diabetes – the role of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and chronic inflammation. Clinical Diabetology 2019, 8(2):127-131. MNiSW 100 pkt.
2. Lidia Witek, Monika Karczewska-Kupczewska. Defekty wydzielania insuliny w różnych typach cukrzycy. Zaburzenia wydzielania insuliny w cukrzycy typu 1, w: Insulinoterapia w praktyce klinicznej. Red. Irina Kowalska. Poznań 2020, s. 45-52. MNiSW 20 pkt.
3. Lidia Witek, Monika Karczewska-Kupczewska. Defekty wydzielania insuliny w różnych typach cukrzycy. Zaburzenia wydzielania insuliny w cukrzycy monogenowej, w: Insulinoterapia w praktyce klinicznej. Red. Irina Kowalska. Poznań 2020, s. 59-67. MNiSW 20 pkt.
4. Lidia Łapińska, Zofia Stachurska, Andrzej Raczkowski, Napoleon Waszkiewicz, Karol Kamiński, Irina Kowalska. The relationship between subclinical depressive symptoms and metabolic parameters in women: a subanalysis of the Bialystok PLUS study. Pol Arch Intern Med 2022, 132(7-8):16261. IF 4,8; MNiSW 140 pkt.
5. Lidia Łapińska, Anna Krentowska, Marcin Kondraciuk, Małgorzata Chlabicz, Napoleon Waszkiewicz, Karol Kamiński, Irina Kowalska. The association between plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration and metabolic disturbances in women with depressive symptoms. Psychoneuroendocrinology 2023, 158:106409. IF 3,7; MNiSW 140 pkt.

DONIESIENIA ZJAZDOWE

1. Lidia Witek, Irina Kowalska, Monika Karczewska-Kupczewska. Ciężka hipertriglicerydemia jako przyczyna utraty masy ciała. XX Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w 2019 r., sesja plakatowa
2. Lidia Witek, Renata Posmyk, Monika Karczewska-Kupczewska, Irina Kowalska. Cukrzyca w przebiegu zespołu Wernera. XX Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w 2019 r., sesja plakatowa
3. Lidia Witek, Anna Krentowska, Małgorzata Szpakowicz, Napoleon Waszkiewicz, Karol Kamiński, Irina Kowalska. Związek pomiędzy występowaniem objawów depresji u kobiet z dystrybucją tkanki tłuszczowej i parametrami zaburzeń

metabolicznych. XXI Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w 2020 r., sesja plakatowa

4. Lidia Witek, Anna Krentowska, Małgorzata Szpakowicz, Napoleon Waszkiewicz, Jacek Jamiołkowski, Karol Kamiński, Irina Kowalska. The relation of depression symptoms with body fat distribution and the risk of diabetes in women. 56. Zjazd Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (European Association for the Study of Diabetes, EASD) w 2020 r., sesja plakatowa
5. Lidia Łapińska, Anna Krentowska, Aleksandra Szum-Jakubowska, Mikołaj Pawlak, Monika Karczewska-Kupczewska, Napoleon Waszkiewicz, Karol Kamiński, Irina Kowalska. Związek pomiędzy objętością struktur mózgowia a wskaźnikiem masy ciała i parametrami metabolicznymi u kobiet z objawami depresji. XXIV Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w 2023 r., sesja ustna prac oryginalnych

2. ZESTAWIENIE DOROBKU NAUKOWEGO

Rodzaj publikacji	**Liczba**	**Impact Factor**	**Punktacja MNiSW**
Prace włączone do rozprawy doktorskiej	2	8,5	280
Prace, które nie zostały włączone do rozprawy doktorskiej	3		140
Doniesienia zjazdowe	5		
Razem	**10**	**8,5**	**420**

3. ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

PUBLIKACJA NR 1

„The relationship between subclinical depressive symptoms and metabolic parameters in women: a subanalysis of the Bialystok PLUS study"

Lidia Łapińska, Zofia Stachurska, Andrzej Raczkowski, Napoleon Waszkiewicz, Karol Kamiński, Irina Kowalska

Polish Archives of Internal Medicine 2022, 132(7-8):16261

Impact Factor – 4,8

MNiSW – 140 pkt.

PUBLIKACJA NR 2

„The association between plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration and metabolic disturbances in women with depressive symptoms"

Lidia Łapińska, Anna Krentowska, Marcin Kondraciuk, Małgorzata Chlabicz, Napoleon Waszkiewicz, Karol Kamiński, Irina Kowalska

Psychoneuroendocrinology 2023, 158:106409

Impact Factor – 3,7

MNiSW – 140 pkt.

4. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ANP – przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ang. *atrial natriuretic peptide*)

ALT – aminotransferaza alaninowa

BDI – Inwentarz Depresji Becka (ang. *Beck Depression Inventory*)

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*)

BNP – mózgowy peptyd natriuretyczny (ang. *brain natriuretic peptide*)

DXA – dwuwiązkowa absorpcjometria promieniowania rentgenowskiego (ang. *dual-energy X-ray absorptiometr*y)

GGTP – gamma-glutamylotranspeptydaza

HDL – lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein*)

HOMA-IR – ang. *homeostatic model assessment for insulin resistance*

NT-proBNP – N-końcowy fragment prohormonu mózgowego peptydu natriuretycznego (ang. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*)

OGTT – doustny test obciążenia 75 g glukozy (ang. *oral glucose tolerance test*)

SHBG – białko wiążące hormony płciowe (ang. *sex hormone-binding globulin*)

TG – triglicerydy

5. WSTĘP

W ogólnej populacji szacowany odsetek występowania klinicznej depresji wynosi 6%, a ryzyko zachorowania na depresję w ciągu całego życia oceniane jest na 15-18% (1). Rozpowszechnienie subklinicznych objawów depresji jest większe niż klinicznej depresji (2-4). Łagodne zaburzenia nastroju mogą z czasem przekształcić się w pełnoobjawową depresję (2). Pandemia koronawirusa miała istotny wpływ na zdrowie psychiczne Polaków (5). Dokładna ocena częstości występowania zaburzeń depresyjnych jest trudna. Inwentarz Depresji Becka (*Beck Depression Inventory,* BDI) jest szeroko rozpowszechnionym narzędziem do oceny nasilenia poznawczo-afektywnych i somatyczno-wegetatywnych objawów depresji (6, 7). Opublikowane badania sugerują, że całkowita suma punktów w BDI > 20 wskazuje na kliniczną depresję, a 10-20 – na subkliniczne objawy depresji (8-10). Zaburzenia depresyjne występują około dwukrotnie częściej u kobiet w porównaniu do mężczyzn (1). W szczególności kobiety w okresie pomenopauzalnym mają zwiększone ryzyko rozwoju zaburzeń depresyjnych (11). Kobiety w porównaniu do mężczyzn częściej zgłaszają zmianę apetytu i wahania masy ciała, problemy ze snem oraz zmęczenie (12). Wymienione objawy mogą predysponować do pojawienia się zaburzeń metabolicznych (13).

Dane z piśmiennictwa wskazują, że związek pomiędzy nadmiarem masy ciała i depresją jest złożony i dwukierunkowy (14, 15). Otyłość może predysponować do zaburzeń nastroju, natomiast osoby z depresją mają tendencję do zmiany masy ciała (15). Badania genetyczne przeprowadzone przez *UK Biobank* i *Psychiatric Genomics Consortium* wykazały, że objawy depresyjne są związane z większą masą tkanki tłuszczowej (16). Natomiast wyniki metaanalizy wskazują na silniejszy związek pomiędzy depresją a wskaźnikiem talia-biodra niż wskaźnikiem masy ciała *(body mass index,* BMI) (17). W badaniach uwzgledniających ocenę składu ciała zaobserwowano, że objawy depresji wiążą się ze zwiększeniem masy androidalnej tkanki tłuszczowej (18). Analiza przeprowadzona wśród kobiet z populacji koreańskiej wykazała zależność pomiędzy zawartością trzewnej tkanki tłuszczowej a klinicznymi objawami depresji (19). W badaniu *Framingham Heart Study* zaobserwowano, że nasilenie objawów depresyjnych jest związane ze zwiększeniem objętości trzewnej tkanki tłuszczowej, w szczególności u kobiet w okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym (20).

Kliniczna depresja charakteryzuje się zaburzeniami regulacji osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, co może objawiać się przewlekłą hiperkortyzolemią (21). Receptory dla glikokortykosteroidów są liczniejsze w trzewnej w porównaniu do podskórnej tkanki tłuszczowej (22, 23). Zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa subkliniczne objawy depresji wiążą się z podobnymi zaburzeniami hormonalnymi jak kliniczna depresja (10, 24). U kobiet w okresie pomenopauzalnym dochodzi do zwiększenia stosunku stężenia androgenów do estradiolu we krwi w porównaniu do kobiet przed menopauzą. Wymienione zmiany hormonalne mogą prowadzić do akumulacji tkanki tłuszczowej w okolicy jamy brzusznej (25).

Ektopowe gromadzenie tkanki tłuszczowej, m.in. w wątrobie oraz wokół innych narządów jamy brzusznej, a także w nasierdziu, powoduje wydzielanie cytokin prozapalnych, co w konsekwencji prowadzi do powstania przewlekłego zapalenia o niskim nasileniu (26). U osób z otyłością dochodzi do uszkodzenia bariery krew-mózg, co może prowadzić do przenikania cytokin prozapalnych do mózgowia (27). Uważa się, że zaburzeniom nastroju towarzyszy przewlekły proces zapalny o niskim nasileniu również w ośrodkowym układzie nerwowym (1). Cytokiny prozapalne mogą także wpływać na funkcjonowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (21, 27).

Otyłość brzuszna (trzewna) wiąże się z zaburzeniami metabolicznymi takimi jak insulinooporność, stan przedcukrzycowy, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe oraz stłuszczenie wątroby (28). Dane z przeprowadzonych badań wskazują, że kliniczna depresja predysponuje do zaburzeń metabolizmu glukozy. Osoby z depresją mają o 37-60% zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 (29). Wpływ subklinicznych objawów depresji na występowanie zaburzeń metabolizmu glukozy jest niejasny. Istotną rolę w patogenezie stanu przedcukrzycowego oraz cukrzycy typu 2 odgrywa insulinooporność. Głównymi pośrednimi wskaźnikami insulinooporności są wskaźnik HOMA-IR (*homeostatic model assessment for insulin resistance*) oraz wskaźnik TG/HDL-C (*triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol*) (30, 31). Dodatkowymi wskaźnikami powiązanymi ze stłuszczeniem wątroby są aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) oraz aminotransferazy alaninowej (ALT) (32). Globulina wiążąca hormony płciowe (*sex hormone binding globulin,* SHBG), która należy do hepatokin, bierze udział w transporcie hormonów płciowych, ale jest także związana z wątrobową insulinowrażliwością (33, 34).

Peptydy natriuretyczne są oligopeptydowymi neurohormonami uczestniczącymi w regulacji gospodarki wodno-elektrolitowej oraz utrzymaniu homeostazy układu sercowo-naczyniowego, ale mogą również mieć związek z zaburzeniami metabolicznymi (35, 36). Powodują zwiększenie diurezy oraz natriurezy, a także hamują aktywność współczulnego układu nerwowego. Ponadto mogą stymulować lipolizę, regulować proliferację adipocytów, modyfikować wydzielanie adipokin oraz mieć pośredni wpływ na przyjmowanie pokarmu (35, 36). W odpowiedzi na rozciąganie ścian przedsionków i komór, kardiomiocyty wydzielają przedsionkowy peptyd natriuretyczny (*atrial natriuretic peptide,* ANP) oraz mózgowy peptyd natriuretyczny (*brain natriuretic peptide,* BNP). Aktywny BNP oraz nieaktywny N-końcowy fragment prohormonu mózgowego peptydu natriuretycznego (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide,* NT-proBNP) powstają z proBNP oraz są wydzielane w równych ilościach, ale czas półtrwania NT-proBNP jest dłuższy niż BNP (36).

Peptydy natriuretyczne i ich receptory występują w różnych regionach centralnego układu nerwowego, w tym w podwzgórzu i przysadce (37). Badania obejmujące modele zwierzęce wykazały, że ośrodkowe podawanie BNP działa przeciwlękowo (38). Dane z piśmiennictwa wskazują, że peptydy natriuretyczne mogą uczestniczyć w odpowiedzi osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej na czynnik stresowy (39). Dożylne podawanie BNP może również zmniejszać nasilenie procesu zapalnego w mózgu (40). Opublikowane dotychczas doniesienia dotyczące osób z chorobą niedokrwienną serca wskazywały na związek pomiędzy wysokim stężeniem NT-proBNP we krwi oraz niskim poziomem lęku i depresji (41). Dane dotyczące osób bez chorób układu sercowo-naczyniowego są ograniczone.

U osób z otyłością, w szczególności z otyłością trzewną, występuje niskie stężenie BNP i NT-proBNP (36, 42). Dane z przeprowadzonych badań wskazują, że przewlekłe zapalenie o niskim nasileniu oraz insulinooporność wpływają na związek pomiędzy niskim stężeniem NT-proBNP a nadwagą/otyłością (43). Podczas hiperinsulinemicznej klamry euglikemicznej dochodzi do obniżenia stężenia BNP we krwi (44). Występowanie zespołu metabolicznego wiąże się z insulinoopornością (45). Wyniki badań Olsena i wsp. wskazują, że u osób z rozpoznaniem zespołu metabolicznego (n=2070) bez wcześniej przebytego zawału mięśnia sercowego albo udaru mózgu stężenie NT-proBNP we krwi jest niskie i wiąże się z wysokim stężeniem glukozy, triglicerydów, insuliny we krwi oraz niską wartością ciśnienia tętna (46).

6. CELE PRACY

Główne cele

Ocena częstości występowania zaburzeń metabolicznych u kobiet z objawami depresji i bez tych objawów oraz ocena zależności pomiędzy parametrami metabolicznymi a nasileniem objawów depresji w BDI.

Cele szczegółowe:

- ocena częstości występowania stanu przedcukrzycowego i cukrzycy u kobiet z subklinicznymi objawami depresji w porównaniu do grupy kontrolnej,
- porównanie wartości pośrednich wskaźników insulinooporności oraz pomiarów składu ciała w badanych grupach, z uwzględnieniem kobiet w okresie pomenopauzalnym,
- ocena zależności pomiędzy nasileniem objawów depresji w BDI a pośrednimi wskaźnikami insulinooporności oraz pomiarami składu ciała u kobiet z subklinicznymi objawami depresji,
- ocena częstości występowania zespołu metabolicznego u kobiet z objawami depresji i bez tych objawów w populacji bez istotnych chorób układu sercowo-naczyniowego,
- porównanie stężenia NT-proBNP we krwi w badanych grupach,
- ocena zależności pomiędzy stężeniem NT-proBNP we krwi a parametrami metabolicznymi u kobiet z objawami depresji.

7. PUBLIKACJA NR 1

„The relationship between subclinical depressive symptoms and metabolic parameters in women: a subanalysis of the Bialystok PLUS study"

7.1. GRUPA BADANA I METODY

Do analizy włączono kobiety z trwającego badania populacyjnego Białystok PLUS. Na przeprowadzone badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (Nr R-I-002/108/2016). Wszyscy uczestnicy badania wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu.

Spośród 952 uczestników badania Białystok PLUS, po wzięciu pod uwagę kryteriów wykluczających, wyodrębniono populację 250 kobiet. Osoby powyżej 65. roku życia nie były włączane do analizy ze względu na zwiększone ryzyko zaburzeń poznawczych. Kryteriami wykluczającymi z badania były: wywiad depresji, schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej, przyjmowanie leków przeciwdepresyjnych i/lub przeciwpsychotycznych, cukrzyca w wywiadzie, otyłość olbrzymia lub niedożywienie, ostry stan zapalny, zaburzenia funkcji tarczycy, hormonalna terapia zastępcza, antykoncepcja hormonalna, steroidoterapia, uzależnienie od alkoholu, niedokrwistość oraz niewydolność wątroby.

U uczestniczek badania wykonano pomiary antropometryczne. Na podstawie wykonanych pomiarów wyliczono wskaźnik BMI. U badanych kobiet przeprowadzono ocenę nasilenia poznawczo-afektywnych i somatyczno-wegetatywnych objawów depresyjnych za pomocą BDI. Do grupy badanej włączono 68 kobiet w wieku 20-65 lat z subklinicznymi objawami depresji (10-20 punktów w BDI). Do grupy porównawczej zakwalifikowano 182 kobiety z wynikami w BDI < 10 punktów. Wyodrębniono także podgrupę kobiet w okresie pomenopauzalnym, tzn. co najmniej po roku od ostatniego krwawienia miesięcznego (34 kobiety z BDI 10-20 oraz 70 kobiet z BDI < 10 punktów). Informacje o aktywności fizycznej, paleniu papierosów oraz spożyciu alkoholu były uzyskane z kwestionariuszy. U kobiet wykonano doustny test obciążenia 75 g glukozy (*oral glucose tolerance test*, OGTT) z oznaczeniem stężeń glukozy i insuliny we krwi oraz oznaczono odsetek hemoglobiny glikowanej we krwi. Cukrzycę rozpoznawano, gdy stężenie glukozy w drugiej godzinie OGTT wynosiło ≥ 200 mg/dl i/lub odsetek hemoglobiny glikowanej miał wartość ≥ 6,5%. Stan przedcukrzycowy diagnozowano, gdy stężenie glukozy na czczo osiągało ≥ 100 mg/dl i/lub stężenie glukozy w 2. godzinie

OGTT znajdowało się w przedziale 140-199 mg/dl (47). Wyniki pozostałych badań laboratoryjnych pochodziły z próbek krwi pobranych na czczo. Wyliczono wskaźnik HOMA-IR (stężenie insuliny na czczo [µIU/ml] × stężenie glukozy na czczo [mg/dl]/405) (30) oraz TG/HDL-C, a także oznaczono aktywność ALT oraz GGTP. Za pomocą metody dwuwiązkowej absorpcjometrii promieniowania rentgenowskiego (*dual-energy X-ray absorptiometry*, DXA) analizowano skład ciała, m.in. całkowitą masę tkanki tłuszczowej, całkowitą masę tkanki beztłuszczowej, a także masę androidalnej, gynoidalnej oraz trzewnej tkanki tłuszczowej.

Analiza statystyczna uzyskanych wyników została przeprowadzona z użyciem programu Statistica 13.0 i STATA 16. Rozkład zmiennych analizowano za pomocą testu Shapiro-Wilka. W związku z tym, że dane nie wykazywały rozkładu normalnego, zastosowano testy nieparametryczne, a wszystkie wartości przedstawiono jako medianę i rozstęp międzykwartylowy. Porównanie grup przeprowadzono testem Manna-Whitneya oraz chi-kwadrat. Do analizy korelacji zastosowano test Spearmana z poprawką Bonferroniego. Ponadto zastosowano wieloczynnikową regresję liniową. Za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$.

7.2. WYNIKI

Grupa badana i grupa porównawcza nie różniły się pod względem wieku oraz BMI (49,5 vs. 45,0 lat, p=0,063; 24,7 vs. 24,7 kg/m^2, p=0,587). Częstość występowania stanu przedcukrzycowego i cukrzycy była wyższa u kobiet z subklinicznymi objawami depresji w porównaniu do grupy kontrolnej (57,3% vs. 42,3%, p=0,034). Wyniki z badania DXA ujawniły większą masę trzewnej tkanki tłuszczowej u uczestniczek z grupy badanej niż porównawczej (p=0,03). Grupy nie różniły się istotnie statystycznie całkowitą masą tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej, a także androidalnej i gynoidalnej tkanki tłuszczowej. W wieloczynnikowej regresji liniowej masa trzewnej tkanki tłuszczowej pozostała zależna od obecności subklinicznych objawów depresji po uwzględnieniu wieku, BMI oraz czynników związanych ze stylem życia (aktywności fizycznej, palenia papierosów oraz dziennego spożycia alkoholu). Aktywność ALT oraz wartość wskaźnika HOMA-IR także były wyższe u kobiet z BDI 10-20 punktów w porównaniu do uczestniczek z BDI < 10 punktów (p=0,044; p=0,038). U kobiet z subklinicznymi objawami depresji nasilenie objawów somatyczno-wegetatywnych korelowało z masą trzewnej tkanki tłuszczowej (R=0,51, p=0,001), wskaźnikiem

HOMA-IR (R=0,40, p=0,04) oraz aktywnością GGTP (R=0,44, p=0,004). W podgrupie w okresie pomenopauzalnym u kobiet z subklinicznymi objawami depresji w porównaniu do kobiet bez tych objawów obserwowano wyższą masę trzewnej tkanki tłuszczowej, aktywność ALT i GGTP, wartość wskaźników HOMA-IR oraz TG/HDL-C (p=0,016; p=0,038; p=0,010; p=0,008; p=0,046).

8. PUBLIKACJA NR 2

„The association between plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration and metabolic disturbances in women with depressive symptoms"

8.1. GRUPA BADANA I METODY

Do analizy włączono kobiety z trwającego badania populacyjnego Białystok PLUS. Na przeprowadzone badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (Nr R-I-002/108/2016). Wszyscy uczestnicy badania wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu.

Spośród 1422 uczestników badania Białystok PLUS, po wzięciu pod uwagę kryteriów wykluczających, wyodrębniono populację 347 kobiet. Osoby powyżej 60. roku życia nie były włączane do analizy ze względu na zwiększone ryzyko zaburzeń poznawczych oraz chorób układu sercowo-naczyniowego. Kryteriami wykluczającymi z badania były: wywiad schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej, choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu, miażdżycy kończyn dolnych, zatorowości płucnej, zastawkowej wady serca, migotania przedsionków, operacji kardiochirurgicznej, niewydolności serca, frakcja wyrzutowa lewej komory poniżej 50% w badaniu echokardiograficznym, wywiad przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, cukrzycy typu 1, marskości wątroby, zaburzenia funkcji tarczycy, BMI $\leq$ 17kg/m^2, ostry stan zapalny, hormonalna terapia zastępcza, antykoncepcja hormonalna, doustna steroidoterapia, przyjmowanie leków przeciwpsychotycznych, niedokrwistość i nadkrwistość, szacowane przesączanie kłębuszkowe < 60 ml/min/1,73m^2. U wszystkich badanych osób przeprowadzono ocenę nasilenia objawów depresyjnych za pomocą BDI. Do badanej grupy włączono 98 kobiet w wieku 20-60 lat, z sumą punktów w BDI $\geq$ 10 (kliniczna depresja i subkliniczne objawy depresji) lub rozpoznaną depresją. Do grupy porównawczej zakwalifikowano 249 kobiet z wynikami w BDI < 10 punktów. Informacje o aktywności fizycznej, paleniu papierosów oraz częstości spożywania alkoholu były uzyskane z kwestionariuszy. Całkowite dzienne spożycie kalorii było wyliczane z 3-dniowych dzienniczków żywieniowych. U wszystkich badanych kobiet zostały wykonane pomiary antropometryczne, w tym obwód talii mierzony w połowie odległości między najwyższym punktem grzebienia kości biodrowej a najniższym punktem łuku żebrowego. Dodatkowo zmierzono wartości ciśnienia tętniczego krwi. Zespół metaboliczny u kobiet rozpoznawano, gdy były spełnione co najmniej trzy kryteria z poniższych: obwód talii ≥ 80 cm, stężenie glukozy we krwi na czczo ≥ 100 mg/dl albo farmakologiczne leczenie cukrzycy, stężenie triglicerydów ≥ 150 mg/dl albo farmakologiczne leczenie tego zaburzenia, stężenie HDL < 50 mg/dl albo farmakologiczne leczenie tego zaburzenia, skurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 130 i/lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 85 mmHg albo przyjmowanie leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi u kobiet z wywiadem nadciśnienia tętniczego (45). U uczestniczek z obu grup wykonano OGTT z oznaczeniem stężeń glukozy i insuliny we krwi. Ponadto u badanych zmierzono stężenie NT-proBNP oraz SHBG z porannej próbki krwi pobranej na czczo.

Analiza statystyczna uzyskanych wyników została przeprowadzona z użyciem programu Statistica 13.0 oraz STATA 16. Rozkład zmiennych analizowano za pomocą testu Shapiro-Wilka. W związku z tym, że dane nie wykazywały rozkładu normalnego, zastosowano testy nieparametryczne, a wszystkie wartości wyrażono jako medianę i rozstęp międzykwartylowy. Porównanie grup przeprowadzono testem Manna-Whitneya oraz chi-kwadrat. Do analizy korelacji zastosowano test Spearmana. Ponadto zastosowano wieloczynnikową regresję liniową. Za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$.

8.2. WYNIKI

Kobiety z objawami depresji i bez tych objawów nie różniły się istotnie pod względem wieku oraz BMI (41,5 vs. 40,0 lat, p=0,373; 23,7 vs. 24,3 kg/m^2, p=0,522). Częstość występowania zespołu metabolicznego była wyższa u kobiet z objawami depresji w porównaniu do kobiet z grupy kontrolnej (20,4 % vs. 12,1 %, p=0,046), pomimo braku istotnych różnić w występowaniu czynników związanych ze stylem życia (aktywność fizyczna, całkowite dzienne spożycie kalorii, palenie papierosów oraz częstość spożywania alkoholu). Stężenie NT-proBNP było niższe u kobiet z objawami depresji niż bez tych objawów (p=0,027). W wieloczynnikowej regresji liniowej stężenie NT-proBNP było istotnie związane z obecnością objawów depresji po uwzględnieniu wieku, obwodu talii oraz czynności serca. Dodatkowo stężenie NT-proBNP korelowało ze stężeniem insuliny w 60. minucie OGTT (R= -0,25, p=0,029), rozkurczowym ciśnieniem tętniczym krwi (R= -0,21, p=0,039), a także ze stężeniem SHBG (R=0,27, p=0,007).

9. WNIOSKI

Główne wnioski

Zaburzenia metaboliczne występują częściej u kobiet z objawami depresji w porównaniu do kobiet bez tych objawów, a wybrane parametry metaboliczne wiążą się z nasileniem objawów depresji.

Wnioski szczegółowe

1. Kobiety z subklinicznymi objawami depresji mają zwiększone ryzyko stanu przedcukrzycowego i cukrzycy typu 2.
2. Kobiety z subklinicznymi objawami depresji, w szczególności w okresie pomenopauzalnym, mają większą masę trzewnej tkanki tłuszczowej oraz większe nasilenie insulinooporności ocenianej za pomocą pośrednich wskaźników w porównaniu do kobiet bez tych objawów.
3. Somatyczno-wegetatywne objawy depresji w BDI mogą być związane ze zwiększonym ryzkiem zaburzeń metabolizmu glukozy u kobiet z subklinicznymi objawami depresji.
4. Zespół metaboliczny występuje częściej u kobiet z objawami depresji niż u kobiet bez tych objawów, nawet po wykluczeniu osób z istotnymi chorobami układu sercowo-naczyniowego.
5. Stężenie NT-proBNP we krwi jest niższe u kobiet z objawami depresji w porównaniu do kobiet bez tych objawów.
6. Niższe stężenie NT-proBNP we krwi może być związane z wyższym ryzykiem zaburzeń metabolicznych u kobiet z objawami depresji.

10. KOPIE PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

ORIGINAL ARTICLE

The relationship between subclinical depressive symptoms and metabolic parameters in women: a subanalysis of the Bialystok PLUS study

Lidia Łapińska[1], Zofia Stachurska[2], Andrzej Raczkowski[2], Napoleon Waszkiewicz[3], Karol Kamiński[2], Irina Kowalska[1]

1 Department of Internal Medicine and Metabolic Diseases, Medical University of Bialystok, Białystok, Poland
2 Department of Population Medicine and Civilization Diseases Prevention, Medical University of Bialystok, Białystok, Poland
3 Department of Psychiatry, Medical University of Bialystok, Białystok, Poland

KEY WORDS

body composition, depression, diabetes, subclinical depressive symptoms, visceral adipose tissue

ABSTRACT

INTRODUCTION Clinically overt depression is associated with an increased risk for insulin resistance. Data regarding the impact of subclinical depressive symptoms on the risk of diabetes are limited.

OBJECTIVES The study aimed to assess the relationship of subclinical depressive symptoms with body fat distribution and diabetes risk in women.

PATIENTS AND METHODS The analysis included 250 women, 68 with subclinical depressive symptoms and 182 controls. A clinical examination, oral glucose tolerance test, and lipid and liver enzyme level assessments were performed. Body composition was estimated by dual-energy X-ray absorptiometry. The participants completed the Beck Depression Inventory (BDI) questionnaire.

RESULTS The women with subclinical depressive symptoms had higher visceral adipose tissue (VAT) mass than the control group. The groups did not differ in the body mass index, waist circumference, total fat, fat-free, android, and gynoid fat mass. Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) and alanine aminotransferase (ALT) activity were higher in the women with subclinical depressive symptoms than in the control group. In the women with subclinical depressive symptoms, we observed a positive correlation between the severity of somatic-vegetative symptoms reported in the BDI and VAT mass, HOMA-IR, and gamma glutamyltransferase (GGT) activity. Dysglycemia occurred more frequently in the women with subclinical depressive symptoms. In a subgroup analysis of postmenopausal women, the individuals with subclinical depressive symptoms had higher HOMA-IR, GGT, ALT, and triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratios than the control group.

CONCLUSIONS Subclinical depressive symptoms in women might predispose to dysglycemia.

Correspondence to:
Lidia Łapińska, MD,
Department of Internal Medicine and Metabolic Diseases,
Medical University of Bialystok,
ul. M. Sklodowskiej-Curie 24a,
15-276 Bialystok, Poland,
phone: +48 85 831 77 61,
email: lidia.lapinska@umb.edu.pl
Received: January 3, 2022.
Revision accepted: May 13, 2022.
Published online: May 17, 2022.
Pol Arch Intern Med. 2022;
132 (7-8): 16261
doi:10.20452/pamw.16261

INTRODUCTION Diabetes and depressive disorders are among the most common diseases affecting humans.[1,2] Mood disorders are considered spectrum disorders, since they range from milder depressive symptoms of short duration to full-blown clinical depression (major depressive disorder).[3] Subclinical depression refers to the presence of relevant depressive symptoms that do not meet the criteria for major depressive disorder.[3,4] Individuals with subclinical depressive symptoms are at a high risk of developing major depressive disorder.[5] According to the current literature, subclinical symptoms of depression are associated with brain structural changes (mainly in the limbic brain regions), similar to those in clinical depression.[6] According to the World Health Organization data, 4.4% of the global population suffered from depression in 2015. The prevalence of depression is higher in women than in men (5.1% vs 3.6%, respectively).[2] The prevalence of subsyndromal depression is even higher,[3,4] and the number of individuals with depressive disorders is constantly growing.[2] COVID-19 pandemic has caused an increase in mood disorders. According to a systematic review of the studies published in the first half of 2020,

WHAT'S NEW?

The present study is the first attempt to assess the relationship between subclinical depressive symptoms and a predisposition to dysglycemia in women. In our study, women with subclinical depressive symptoms had significantly higher visceral adipose tissue mass, higher values for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, and increased activity of alanine aminotransferase. Dysglycemia occurred more frequently in women with subclinical depressive symptoms. Additionally, we found a significant positive correlation between the severity of somatic-vegetative symptoms and indirect indices of insulin resistance in women with subclinical depressive symptoms. Previous studies focused primarily on individuals with clinically overt depression and indicated that depression is associated with an increased risk for diabetes. We observed that subclinical depressive symptoms may also be associated with metabolic disturbances.

the prevalence of depressive symptoms ranged from 14.6% to 48.3%, and women were reported as generally more likely to develop depressive symptoms than men.[7]

The exact number of people suffering from psychiatric disorders is difficult to assess, hence the use of depression questionnaires for depression screening is recommended.[1] The Beck Depression Inventory (BDI) questionnaire is a diagnostic screening tool and a widely used self-report measure of depressive symptoms.[8] In the general population, scores above 20 indicate depression.[9,10]

Obese individuals are at an increased risk of developing depression, while depressed patients are at an increased risk of becoming obese.[11,12] Obesity is associated with an increased risk of cardiovascular disease, diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease.[13] Depression is associated with increased subcutaneous and visceral adipose tissue (VAT) content, and decreased muscle mass.[14,15] Abdominal adipose tissue, particularly VAT, may be related to metabolic disturbances.[13,16] In a large study, Cho et al[17] demonstrated that depressive symptoms in women are associated with intra-abdominal fat and the ratio of visceral to total adipose area. Increased VAT is connected with decreased insulin sensitivity and increased plasma lipid concentration.[13,16] Changes in body composition can be influenced by psychological, hormonal, and immunological factors.[11] Depression is characterized by dysregulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis, manifested in altered diurnal secretion of cortisol or in response to a stress task, pharmacological challenge, or awakening.[18] Previous studies revealed that individuals with subclinical depressive symptoms display a disturbed cortisol awakening response.[18,19] The same abnormalities are observed in a major depressive disorder.[18] Alterations in the HPA axis can promote differentiation and proliferation of human adipocytes.[20-22]

Depression is a known, significant predictor for type 2 diabetes as well as its microvascular and macrovascular complications, which lead to increased mortality.[1,23] People with depression have a 37%–60% greater risk of developing type 2 diabetes.[24] The association between diabetes and depression is complex and bidirectional.[1,11] The severity of depressive symptoms is associated with insulin resistance, which is a pathogenic factor of type 2 diabetes.[24]

Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) is a widely recognized indirect index of insulin resistance.[25] Other surrogate markers of insulin resistance are: triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio (TG/HDL ratio), gamma glutamyltransferase (GGT), and alanine aminotransferase (ALT) activity.[26,27]

Postmenopausal women are at a higher risk of depression and metabolic disturbances than premenopausal women.[28] Postmenopausal women have higher androgen to estradiol ratio, which predisposes them to increased central adiposity. Hormonal changes can cause enhanced fat accumulation in the visceral area.[29]

The aim of the present study was to assess the relationship between subclinical depressive symptoms, body fat distribution, and diabetes risk in women. Previous studies focused primarily on individuals with clinically overt depression, while there is support for the notion that subclinical depression may also be associated with metabolic disturbances.

PATIENTS AND METHODS

Study population

Our research was part of the Bialystok PLUS population study. Ethical approval for the study was obtained from the Ethics Committee of the Medical University of Bialystok, Poland (R-I-002/108/2016). All procedures performed during the study were in accordance with the Declaration of Helsinki. Participation was voluntary and all participants provided a written informed consent. The participants were given a detailed explanation of all procedures prior to the commencement of the study.

The study recruitment was described previously.[30] In total, 952 participants, recruited between November 2018 and July 2021, were examined. People above 65 years of age were not included due to a higher prevalence of cognitive impairment in this age group than in younger individuals. In older patients, it is difficult to distinguish between depression and cognitive decline. Men were not eligible in the current study. Finally, taking into account the exclusion criteria (see below), we included 261 women with a fully completed BDI test (FIGURE 1).

Exclusion criteria were: a personal history of depression, schizophrenia, or bipolar disorder (current or past), use of antidepressants and / or antipsychotics, diabetes in medical history, morbid obesity (body mass index, [BMI] ≥40 kg/m^2), underweight (BMI <18.5 kg/m^2), decompensated hypothyroidism or hyperthyroidism (thyroid-stimulating hormone, [TSH] <0.35 μU/ml or >5 μU/ml), pregnancy or a desire to become

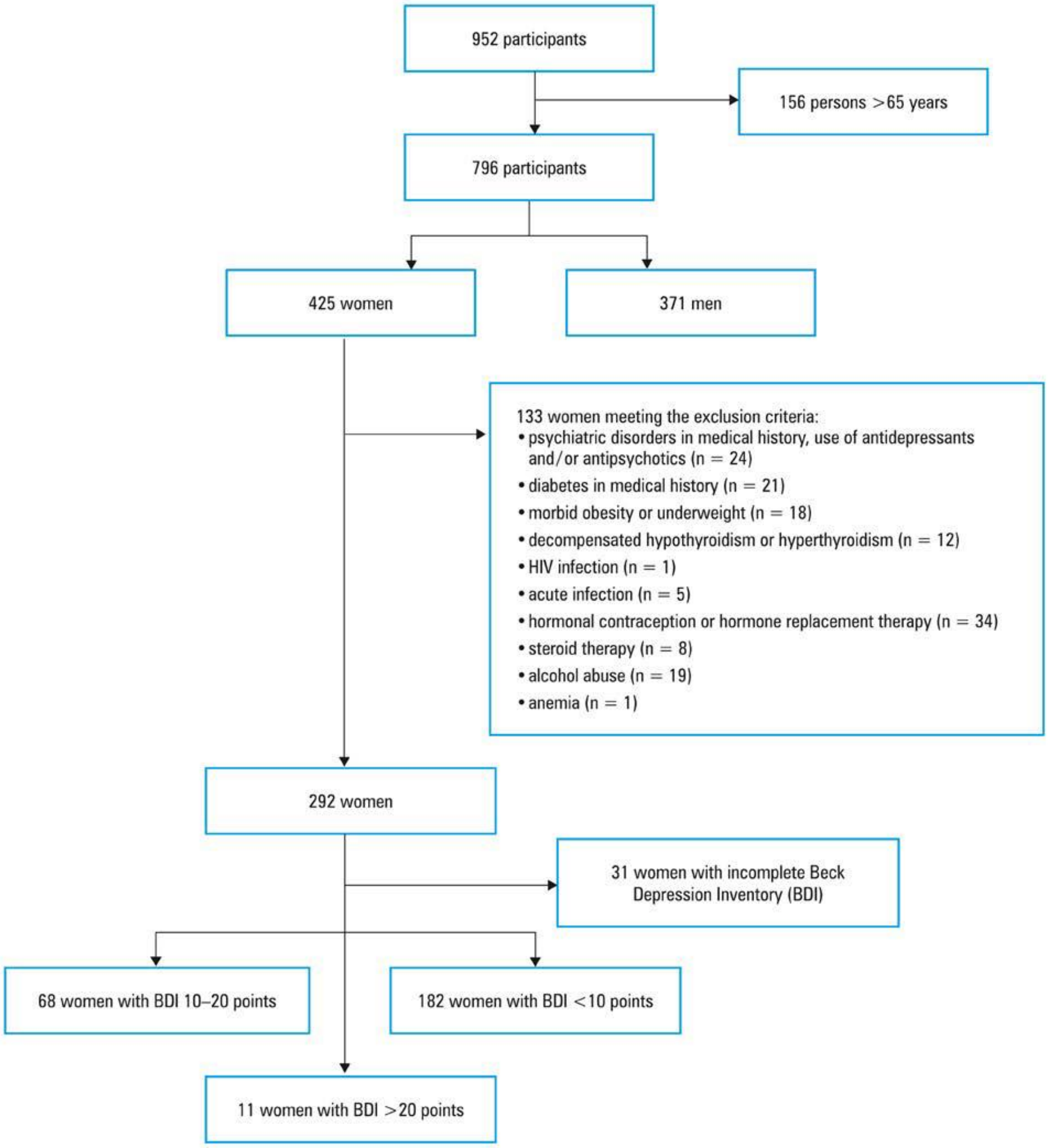

FIGURE 1 Selection of study groups from the population cohort study

pregnant within 6 months of commencement of the study, advanced liver disease, HIV infection, acute infection (high level of high-sensitivity C-reactive protein [hsCRP] ≥10 mg/l), hormonal contraception, hormone replacement therapy, steroid therapy, alcohol abuse (≥8 points in Alcohol Use Disorder Identification Test or alcohol consumption >40 g per day), anemia (blood hemoglobin <8 g/dl).

Beck Depression Inventory The BDI is a commonly available self-report rating inventory for diagnostic screening. The study participants completed the Polish version of the BDI that measured the symptoms of depression within the preceding month, with high scores reflecting greater severity of depressed mood (range 0–63). In previous studies, the cutoff point for subclinical depressive symptoms in the BDI was 10 points.[19,31] In our study, women who scored 10–20 points on the BDI were assumed to have subclinical depressive symptoms. Those who scored below 10 points on the BDI constituted the control group.

The items comprising the BDI are divided into 2 subscales. The cognitive-affective symptoms include the following items: 1 (mood), 2 (pessimism), 3 (sense of failure), 4 (self-dissatisfaction), 5 (guilt), 6 (punishment), 7 (self-dislike), 8 (self-accusation), 9 (suicidal ideas), 10 (crying), 11 (irritability), 12 (social withdrawal), 13 (indecisiveness), while the somatic-vegetative symptoms include the following items: 14 (body image change), 15 (work difficulty), 16 (insomnia), 17 (fatigability), 18 (loss of appetite), 19 (weight loss), 20 (somatic preoccupation), and 21 (loss of libido).

Anthropometric and sociodemographic parameters All study participants underwent a general physical examination. Anthropometric measurements including height, weight, waist and hip circumferences were taken. BMI was calculated as body weight in kilograms divided by height in meters squared. The body composition was evaluated by a dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) scan (Lunar iDXA, GE Healthcare, Chicago, Illinois, United States) at the Clinical Research Center, Medical University of Bialystok. The body composition analysis was controlled by a qualified staff member. The equipment was calibrated before each examination. The study participants were positioned on the examination table in a supine position, with their feet secured with an adjustable strap and their arms by their sides. Each examination took approximately 8 minutes. Using this method, the body composition including body fat (kg) and fat-free (kg) tissue was estimated. For each area of the body (head, trunk, arms, and legs), DXA assessed lean mass and fat mass with the precision (coefficient of variation) of 2% and 8%, respectively.

In our study, postmenopausal status was defined as the period of time after a woman has experienced 12 consecutive months without menstruation. Daily alcohol intake was calculated from monthly alcohol consumption. Physical activity and smoking were assessed by self-report questionnaires.

Biochemical and hormonal measurements Oral glucose tolerance test (OGTT) with glucose and insulin measurements in the blood was performed. OGTT was carried out using 75 g of glucose after an 8- to 12-hour overnight fast. All participants were advised to follow their normal diet. Blood samples were collected at 0, 1, and 2 h post glucose administration to determine glucose and insulin levels. Plasma glucose levels were measured immediately using the enzymatic reference method with hexokinase (Cobas c111, Roche Diagnostic Ltd., Rotkreuz, Switzerland). Serum insulin, C-peptide, cortisol, and TSH concentrations were assayed by electro-chemiluminescence immunoassay (Cobas e411, Roche Diagnostic Ltd.). Plasma total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglyceride (TG), and GGT were assessed by the enzymatic colorimetric method (Cobas c111, Roche Diagnostic Ltd.). Plasma low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was calculated according to the Friedewald formula. Serum concentrations of hsCRP were measured with high-sensitive immuno-turbidimetric assay (Cobas c111, Roche Diagnostic Ltd.). ALT and aspartate aminotransferase (AST) were assessed as recommended by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine without pyridoxal phosphate (Cobas c111, Roche Diagnostic Ltd.). Glycated hemoglobin was determined with high-performance liquid chromatography (D-10 Hemoglobin Testing System from Bio-Rad, Hercules, California, United States).

HOMA-IR was calculated as fasting insulin level (μIU/ml) × fasting plasma glucose level (mg/dl)/405,[25] and TG/HDL-C ratio as serum TG level (mg/dl)/HDL-C level (mg/dl).

Diagnosis of dysglycemia All blood measurements were performed during a single appointment, and therefore only 1 fasting glucose measurement was obtained. Diabetes was diagnosed in the patients with glucose level at 2 h of OGTT equal to or higher than 200 mg/dl or glycated hemoglobin equal to or higher than 6.5%. Prediabetes, that is, impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT), was diagnosed as follows: IFG was diagnosed in the patients with fasting glucose level equal to or higher than 100 mg/dl and glucose level at 2 h of OGTT below 140 mg/dl, and IGT was diagnosed in the patients with glucose level at 2 h of OGTT between 140 and 199 mg/dl. Glucose metabolism was considered normal if fasting glucose level was below 100 mg/dl, and glucose level at 2 h of OGTT was below 140 mg/dl.[32,33]

Statistical analysis Statistical analyses were performed using Statistica 13.0 (Statsoft Inc., Tulsa, Oklahoma, United States) and STATA 16 (StataCorp LP, College Station, Texas, United States). The variables were tested for normal distribution using the Shapiro–Wilk test. Due to the non-normal distribution of data, all values were expressed as median and interquartile range. Comparisons between 2 groups were performed using the Mann–Whitney test for continuous variables and the χ^2 test for nominal variables. Correlation analysis (cognitive-affective symptoms and somatic-vegetative symptoms with HOMA-IR, GGT, ALT, TG/HDL ratio, and visceral fat mass) were performed using the Spearman test with Bonferroni correction. Multiple linear regression analyses were used to evaluate the relationships between the presence of subclinical depressive symptoms and VAT, after adjusting for possible confounding variables, such as BMI, age, physical activity, smoking status, and daily alcohol consumption. The level of significance was set at P below 0.05.

RESULTS

Clinical characteristics and body composition in the study groups The groups did not differ in age, BMI, or waist and hip circumferences (all $P > 0.05$) (TABLE 1). DXA analysis (TABLE 2) revealed no significant differences in total fat mass, arm and leg fat mass, android and gynoid fat mass, or total fat-free mass. The women with subclinical depressive symptoms had higher VAT mass than those in the control group ($P = 0.03$).

TABLE 1 Clinical characteristics of the study groups

Characteristics	Women with subclinical depressive symptoms (n = 68)	Control group (n = 182)	*P* value
BDI, points	13.0 (11–16)	4.0 (2.0–6.0)	<0.001[a]
Age, y	49.5 (40.5–61.0)	45.0 (38.0–56.0)	0.06
Postmenopause	34 (50)	70 (38.5)	0.10
BMI, kg/m^2	24.7 (22.3–29.7)	24.7 (22.2–28.5)	0.59
Overweight/obesity	32 (47.1)	85 (46.7)	0.96
Waist circumference, cm	89.1 (78.5–102.6)	87.9 (80.4–97.0)	0.79
Hip circumference, cm	96.5 (91.9–103.2)	96.2 (92.6–102.1)	0.87
Smoking, pack-years	11.1 (2.5–15.0)	12.7 (1.5–18.7)	0.87
Current or ex-smoker	29 (42.6)	78 (42.8)	0.98
Not drinking alcohol	30 (44.1)	62 (34.1)	0.19
<20 g alcohol/day	38 (55.9)	116 (63.7)	
>20 g alcohol/day	0	4 (2.2)	
Physical activity <1 h/week	42 (61.8)	117 (64.3)	0.65
Physical activity 1–5 h/week	21 (30.9)	47 (25.8)	
Physical activity >5 h/week	5 (7.3)	18 (9.9)	

Data are presented as median (interquartile range) or number (percentage) of patients. *P* values were derived from the Mann–Whitney test or the χ^2 test.

a *P* <0.05

Abbreviations: BDI, Beck Depression Inventory; BMI, body mass index

TABLE 2 Body composition parameters of the study groups

Body part mass, kg	Women with subclinical depressive symptoms (n = 68)	Control group (n = 182)	*P* value
Total fat	24.6 (18.7–33.6)	24.0 (19.6–30.3)	0.67
Total fat-free	40.5 (37.6–44.6)	41.4 (38.2–45.0)	0.34
Trunk fat	13.0 (9.2–18.1)	12.2 (9.2–16.2)	0.28
Arm fat	2.8 (2.2–3.6)	2.6 (2.2–3.2)	0.37
Arm fat-free	4.2 (3.7–4.8)	4.2 (3.7–4.7)	0.97
Leg fat	8.2 (6.1–10.4)	8.3 (6.7–10.8)	0.30
Leg fat-free	14.4 (12.5–15.7)	14.5 (12.9–16.1)	0.29
Android fat	2.0 (1.4–3.0)	1.9 (1.3–2.7)	0.23
Gynoid fat	4.4 (3.2–5.4)	4.2 (3.5–5.1)	0.72
VAT	0.7 (0.4–1.3)	0.5 (0.3–1.0)	0.03[a]

Data are presented as median (interquartile range). *P* values were derived from the Mann–Whitney test.

a *P* <0.05

Abbreviations: VAT, visceral adipose tissue

The study groups did not differ significantly in terms of physical activity, smoking, and alcohol consumption.

Surrogate markers of insulin resistance in the study groups In the women with subclinical depressive symptoms, HOMA-IR and ALT activity were higher than in the control group (P = 0.04 for both parameters) (TABLE 3).

Relationships between insulin resistance markers and the severity of cognitive-affective symptoms and somatic-vegetative symptoms In the group of women with subclinical depressive symptoms, we observed a positive correlation between the severity of somatic-vegetative symptoms and VAT mass (R = 0.51, P = 0.001), HOMA-IR (R = 0.40, P = 0.04), and GGT (R = 0.44, P = 0.004).

Prevalence of dysglycemia in the study groups Disturbances in glucose metabolism diagnosed on the basis of OGTT and glycated hemoglobin levels were more prevalent in the group with subclinical depressive symptoms than in the control group (57.3% vs 42.3%, P = 0.03) (FIGURE 2). New-onset diabetes was present in 2.9% and prediabetes in 54.4% of the women with subclinical depressive symptoms, as compared with 3.3% and 39% in the control group (P = 0.09).

TABLE 3 Biochemical and hormonal characteristics of the study groups

Characteristics	Women with subclinical depressive symptoms (n = 68)	Control group (n = 182)	*P* value
Glucose 0 h OGTT, mg/dl	98.0 (94.0–105.0)	95.0 (90.0–102.0)	0.03[a]
Glucose 1 h OGTT, mg/dl	141.0 (119.0–170.0)	136.0 (108.0–162.0)	0.12
Glucose 2 h OGTT, mg/dl	119.0 (104.0–143.0)	117.0 (103–135.0)	0.49
Insulin 0 h OGTT, μIU/ml	10.1 (8.0–14.2)	9.4 (6.7–12.7)	0.09
Insulin 1 h OGTT, μIU/ml	62.9 (48.2–95.9)	64.2 (39.6–92.5)	0.56
Insulin 2 h OGTT, μIU/ml	53.8 (33.1–74.2)	44.8 (31.6–63.1)	0.21
HOMA-IR	2.5 (1.8–3.6)	2.2 (1.5–3.1)	0.04[a]
C-peptide 0 h, ng/ml	2.2 (1.8–2.9)	2.1 (1.7–2.5)	0.06
C-peptide 1 h, ng/ml	9.0 (7.0–10.5)	8.7 (6.9–10.8)	0.67
C-peptide 2 h, ng/ml	8.1 (6.6–11.1)	8.1 (6.3–10.7)	0.63
Glycated hemoglobin, %	5.4 (5.2–5.7)	5.3 (5.1–5.6)	0.23
Cortisol, μg/dl	12.3 (9.5–15.0)	11.4 (9.1–14.9)	0.39
Total cholesterol, mg/dl	189.0 (162.0–205.0)	186.0 (164.0–210.0)	0.85
TG, mg/dl	83.0 (61.0–125.0)	77.0 (59.0–105.0)	0.11
HDL-C, mg/dl	66.5 (61.2–74.0)	66.5 (57.0–74.4)	0.93
TG/HDL-C	1.3 (0.8–2.0)	1.2 (0.8–1.7)	0.15
LDL-C, mg/dl	114.7 (94.9–139.9)	119.1 (98.4–141.3)	0.47
GGT, IU/l	14.2 (9.2–20.6)	11.7 (9.5–16.1)	0.19
AST, IU/l	19.4 (17.4–23.0)	19.1 (16.4–22.7)	0.21
ALT, IU/l	18.9 (13.3–22.5)	16.3 (12.5–20.6)	0.04[a]

Data are presented as median (interquartile range). *P* values were derived from the Mann–Whitney test.

a $P < 0.05$

SI conversion factors: to convert total cholesterol, LDL-C, and HDL-C to mmol/l, multiply by 0.0259; to convert TG to mmol/l, multiply by 0.0114.

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma glutamyltransferase; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; OGTT, oral glucose tolerance test; TG, triglyceride

Comparison of the body composition and insulin resistance markers in the subgroup of postmenopausal women VAT mass, HOMA-IR, TG/HDL ratio, GGT, and ALT activity were higher in the postmenopausal women with subclinical depressive symptoms in comparison with the postmenopausal women without subclinical depressive symptoms ($P = 0.02$, $P = 0.008$, $P = 0.046$, $P = 0.01$, $P = 0.04$, respectively) (TABLE 4).

Multiple linear regression analysis of VAT Multiple linear regression analysis showed that the presence of subclinical depressive symptoms was associated with significantly higher VAT mass after adjusting for possible confounding variables (age, BMI, physical activity, smoking status, and daily alcohol consumption) (TABLE 5).

Comparison of the body composition, insulin resistance markers, and the prevalence of dysglycemia in the group of women with clinical depression Only 11 women scored above 20 points on the BDI, which could indicate clinical depression. We excluded this group from the main analysis due to the small sample size but the results are worth mentioning. The group of women with clinical depression did not differ in age, BMI, or waist and hip circumferences (all $P > 0.05$) from the group of women with subclinical depression and the control group. The women with clinical depressive symptoms had significantly higher VAT mass and fasting glucose as compared with the subclinical depressive symptoms and control groups: median (interquartile range), 0.8 (0.3–1.5) kg vs 0.7 (0.4–1.3) kg vs 0.5 (0.3–1.0) kg, $P = 0.05$, and 103 (94.0–110.0) mg/dl vs 98.0 (94.0–105.0) mg/dl vs 95.0 (90.0–102.0) mg/dl, $P = 0.05$, respectively. Dysglycemia was recognized in 54.5% of the women with clinical depression, as compared with 57.3% in the group of women with subclinical depressive symptoms, and 42.3% in the control group ($P = 0.09$). We diagnosed prediabetes in 6 women and normal glucose tolerance in 5 women in the group with clinical depression.

DISCUSSION The main finding of our study was that women with subclinical depressive symptoms were characterized by significantly greater VAT mass, bigger values of HOMA-IR and ALT, and thus a higher incidence of prediabetes as compared with the control group. Additionally, the relationship between the indices of insulin resistance, and the intensity of

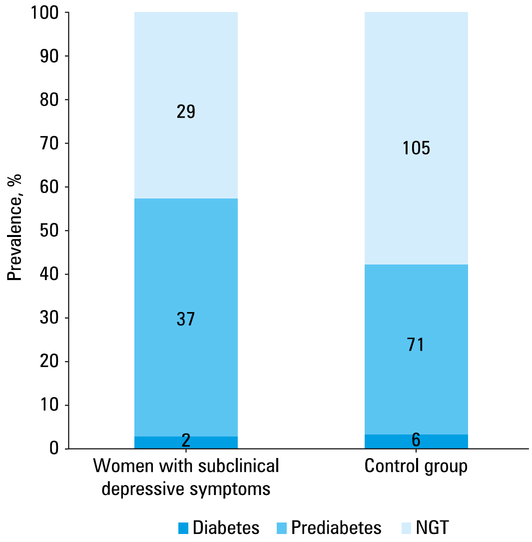

FIGURE 2 Prevalence of dysglycemia in the analyzed groups. Dysglycemia (prediabetes, diabetes) in women with subclinical depressive symptoms vs control group, 57.3% vs 42.3%, $P = 0.03$

P values were derived from the χ^2 test.

Data in the figure are presented as number of women with dysglycemia in the analyzed groups.

Abbreviation: NGT, normal glucose tolerance

somatic-vegetative and cognitive-affective symptoms in the women with subclinical depressive symptoms was assessed for the first time. We observed a significant positive correlation between the severity of somatic-vegetative symptoms in BDI and VAT mass, HOMA-IR, and GGT activity in the women with subclinical depressive symptoms from the population-based cohort study.

We compared the results obtained in the group of women with subclinical depressive symptoms with the published results of studies focusing on individuals with clinical depression or with depressive symptoms. Lee et al[34] showed that depressive mood is associated with increased VAT mass but not with subcutaneous adipose tissue mass. However, only overweight individuals (those with already increased visceral fat volumes) were included in the abovementioned study, while we also examined women with normal BMI. Everson-Rose et al[35] examined middle-aged women and demonstrated that visceral fat volume was higher in women with depression, particularly in overweight and obese ones. The results of a study by Cho et al[17] also support the finding that depressive symptoms are associated with higher VAT mass. Murabito et al[36] observed that exacerbation of depressive symptoms is strongly associated with increased VAT volume, mostly in peri- and postmenopausal women. Everson-Rose et al[35] reported similar observations. The present study revealed a significant positive correlation between somatic-vegetative depressive symptoms and VAT mass in the women with subclinical depressive symptoms. In a previous study by other authors,[37] total fat mass and abdominal adiposity were associated with depressive symptoms, and this association was found to be the strongest with neurovegetative symptoms of depression (mainly with hyperphagia and fatigability). Furthermore, Guedes et al[38] investigated individuals with the metabolic syndrome and showed a significant inverse correlation between total lean mass and severity of depressive symptoms. The authors suggested that physical activity might be a confounding variable in the relationship between depressive symptoms and body composition. In our study, the groups did not differ in terms of physical activity and fat-free mass. It is also worth highlighting that VAT mass was significantly higher in the women with subclinical depressive symptoms despite the fact that the groups did not differ in BMI, waist, or hip circumference.

Furthermore, we found a difference in VAT mass in the subgroup of postmenopausal women between the women with and without subclinical depressive symptoms. Our observation expands on previous findings of Xiong et al,[39] as our study included a new group of patients, that is, those with subclinical depressive symptoms. Xiong et al[39] demonstrated that postmenopausal women with depressive symptoms had elevated VAT values as compared with women without depressive symptoms.[39]

The relationship between depressive symptoms and visceral fat may be associated with several potential mechanisms, including HPA dysregulation and hypercortisolemia, hormonal milieu, the role of adipose tissue as an endocrine organ, inflammation, stress in utero, childhood adversity, and trauma. In people with depressive symptoms, dysregulation of the HPA axis is observed. The receptors for glucocorticoids are more abundant in visceral than in subcutaneous tissue.[20,21] Postmenopausal women with depressive symptoms are characterized by greater HPA axis dysregulation.[28] However, in our study, morning cortisol concentrations did not differ significantly between the study groups. In overweight and obese people, cortisol measurement is problematic, since cortisol levels demonstrate a U-shaped relationship with visceral and total fat mass,[40] which might explain the lack of difference in the present analysis. Moreover, mood disorders are mostly associated with flattening of the diurnal cortisol curve (high cortisol levels in the evening).[11] Additionally, peripheral hypercortisolemia can be present in depression, which can be related to 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity.[21,41] Menopause is significantly associated with changes in the hormonal milieu. Increased fat distribution, especially VAT, is connected with sex hormone levels (high bioavailable testosterone and high androgen to estradiol ratio).[29] Adipose tissue is a large endocrine organ in the body, which can synthesize and release numerous metabolic products. The 2 fat depots (subcutaneous and visceral fat) may have different intensity of metabolic activity. Increased visceral

TABLE 4 Clinical, biochemical, and hormonal characteristics and body composition parameters in the subgroup of postmenopausal women

Characteristics	Postmenopausal women with subclinical depressive symptoms (n = 34)	Postmenopausal women without subclinical depressive symptoms (n = 70)	*P* value
Age, y	61.0 (56.0–64.0)	59.0 (53.0–62.0)	0.05
BMI, kg/m²	27.3 (23.2–31.5)	25.8 (23.4–29.9)	0.44
HOMA-IR	3.2 (2.3–4.3)	2.3 (1.8–3.1)	0.008[a]
Total cholesterol, mg/dl	199.0 (166.0–214.0)	203.0 (180.0–223.0)	0.25
TG, mg/dl	113.0 (80.0–139.0)	93.0 (76.0–114.0)	0.07
HDL-C, mg/dl	63.6 (54.0–70.9)	66.4 (57.1–74.4)	0.34
TG/HDL-C	1.8 (1.3–2.6)	1.5 (1.1–2.0)	0.046[a]
LDL-C, mg/dl	131.3 (95.3–144.8)	129.7 (111.4–149.9)	0.46
GGT, IU/l	16.6 (14.0–26.0)	14.5 (11.0–20.8)	0.01[a]
AST, IU/l	21.5 (19.0–25.8)	21.3 (18.5–24.8)	0.74
ALT, IU/l	20.4 (16.5–26.3)	18.3 (13.8–22.5)	0.04[a]
Total fat mass, kg	27.9 (21.6–35.8)	27.2 (21.3–33.0)	0.94
Total fat-free mass, kg	40.5 (37.8–43.0)	41.0 (37.6–43.4)	0.87
Trunk fat mass, kg	15.7 (11.7–20.3)	14.3 (10.7–18.7)	0.37
Arm fat mass, kg	2.9 (2.5–4.0)	3.0 (2.5–3.7)	0.69
Arm fat-free mass, kg	4.3 (3.8–4.8)	4.2 (3.7–4.6)	0.34
Leg fat mass, kg	8.2 (6.1–10.5)	8.7 (7.1–12.1)	0.13
Leg fat-free mass, kg	14.0 (12.5–15.5)	14.3 (12.9–15.5)	0.41
Android fat mass, kg	2.5 (1.8–3.3)	2.4 (1.7–3.0)	0.28
Gynoid fat mass, kg	4.6 (3.4–5.7)	4.4 (3.7–5.4)	0.63
VAT, kg	1.1 (0.7–1.5)	0.8 (0.4–1.4)	0.02[a]

Data are presented as median (interquartile range). *P* values were derived from the Mann–Whitney test.

a *P* <0.05

SI conversion factors: to convert total cholesterol to mmol/l, multiply by 0.0259
Abbreviations: see TABLES 1,2 and 3

TABLE 5 Presence of subclinical depressive symptoms and other factors associated with visceral fat mass in women

Variable	β	SE	*P* value
Age, y	11.440	1.762	<0.001[a]
BMI, kg/m²	92.452	4.199	<0.001[a]
Physical activity, activity level (<1 h/week, 1–5 h/week, >5 h/week)	5.537	29.078	0.85
Smoking, yes vs no	81.988	39.587	0.04[a]
Alcohol consumption, intake level (not drinking alcohol, <20 g alcohol/day, >20 g alcohol/day)	13.604	37.892	0.72
Subclinical depressive symptoms, yes vs no	102.348	43.066	0.02[a]

R^2 = 0.752

β, regression standardized coefficient

The values were assessed with multiple linear regression.

a *P* <0.05

Abbreviations: see TABLE 1

fat is connected with adipocyte hypertrophy and hyperplasia, low grade systemic inflammation, and altered secretion of adipokines. According to the literature, proinflammatory markers may contribute to the development of depression.[20,21,42] The genetic variants that increase immune response are frequent in patients with mood disorders.[20] Adults with a history of childhood trauma or children of mothers experiencing stress during pregnancy have increased levels of inflammation markers and are at a high risk of HPA axis functional disturbance and later psychopathology.[20,43]

The association between insulin resistance and depressive disorders is bidirectional. Impaired insulin signaling in the brain may be responsible for depressive-like symptoms. The proposed mechanism related to the onset of depression in patients with insulin resistance is enhanced production of proinflammatory markers, which could activate several stress kinases in the brain. Consequently, this may lead to phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on serine residues, thus impacting insulin signaling response, which can impair hippocampal neurogenesis and synaptic plasticity, HPA axis dysregulation, and can affect the reward system.[43] Speed et al[12] used Mendelian randomization in the analysis of genome-wide association study results from the UK Biobank and the Psychiatric Genomics Consortium, and showed that depressive symptoms are related to fat mass.

In our study, HOMA-IR was significantly higher in the women with subclinical depressive symptoms. In their meta-analysis, Kan et al[24] reported a positive association between severity of depressive symptoms and insulin resistance assessed by HOMA-IR. The excess of visceral fat can indirectly impair insulin action in target organs as well as in the liver. In postmenopausal women, we observed higher TG/HDL-C ratios in comparison with the control group. Visceral fat is strongly associated with impaired suppression of free fatty acids (FFA), high levels of FFA in the liver, impaired carbohydrate oxidation, increased production of triglyceride-rich lipoproteins, and decreased HDL-C levels.[26] Depression is related to higher TG and lower HDL-C concentrations.[44] Previous studies demonstrated that increased visceral fat is a marker of increased ectopic fat in other sites, such as the liver.[16] ALT and GGT have been used as surrogate markers for liver fat accumulation, systemic and hepatic insulin resistance, metabolic syndrome, type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality.[27] In the present study, in the group of women with subclinical depressive symptoms, ALT was higher than in the control group. Moreover, in the postmenopausal women, GGT was higher in the subgroup of women with subclinical depressive symptoms than in the control group. These liver markers are associated with increased hepatic glucose production, fasting glycemia and fasting glucagon levels, increased insulin secretion, decreased hepatic insulin clearance, and oxidative stress.[27] In a previous study,[45] elevated ALT was associated with the development of depressive symptoms.

In our study, somatic-vegetative symptoms positively correlated with HOMA-IR and GGT activity. Austin et al[46] demonstrated that somatic depressive symptoms are more strongly associated with HOMA-IR than cognitive depressive symptoms. Khambaty et al[47] analyzed a 6-year change in HOMA-IR in individuals aged 50–70 years. The analysis revealed that baseline somatic symptoms, but not cognitive symptoms, predicted a 6-year increase in insulin resistance. People with somatic-vegetative depressive symptoms tend to demonstrate poor health behaviors, for example, high dietary fat and carbohydrate intake, smoking, physical inactivity.[11] As lifestyle-related factors are associated with nonalcoholic fatty liver disease, hepatic steatosis is also related to depression.[48]

In our study, dysglycemia occurred more frequently in the women with subclinical depressive symptoms than in the control group. In a study by Chen et al,[49] prediabetes was significantly associated with the risk of depression among the study population with a mean age below 60 years. The prevalence of dysglycemia is constantly increasing.[50] The combination of prediabetes and depressive symptoms is associated with an increased risk of developing diabetes.[43]

There are several limitations to the present study. The main limitation is a small sample size. Additionally, we used a self-reported scale to define subclinical depressive symptoms, and did not perform a comprehensive psychiatric evaluation. Moreover, the literature provides different definitions of subclinical depressive symptoms, and it is therefore difficult to choose a universal cutoff point. According to the study design, all the procedures and blood tests were performed during a single meeting, and therefore only 1 fasting glucose measurement was obtained. Diabetes was diagnosed in patients with glucose level equal to or above 200 mg/dl at 2 h of OGTT or glycated hemoglobin equal to or above 6.5%.

In conclusion, women with subclinical depressive symptoms could have an increased risk of developing dysglycemia in comparison with women without subclinical depressive symptoms, which might be related to increased VAT mass. Further research is needed to investigate whether subclinical depressive symptoms can predispose to dysglycemia and to identify the mechanism through which subclinical depressive symptoms contribute to increased visceral adiposity.

ARTICLE INFORMATION

ACKNOWLEDGMENTS None.

FUNDING The Bialystok PLUS study was supported by the Municipal Office in Bialystok, grant number W/UB/DSP/1640/UMBIAŁYSTOK/2017, and by funds from the Medical University of Bialystok for the Bialystok PLUS study, grant number SUB/1/00/19/001/1201.

CONTRIBUTION STATEMENT Conception, LŁ and IK; data collection, ZS, AR; data analysis, LŁ, IK, KK; writing—original draft preparation, LŁ; supervision, IK, KK, NW. All authors have read and approved the published version of the manuscript.

CONFLICT OF INTEREST None declared.

HOW TO CITE Łapińska L, Stachurska Z, Raczkowski A, et al. The relationship between subclinical depressive symptoms and metabolic parameters in women: a subanalysis of the Bialystok PLUS study. Pol Arch Intern Med. 2022; 132: 16261. doi:10.20452/pamw.16261

REFERENCES

1 Egede LE, Ellis C. Diabetes and depression: global perspectives. Diabetes Res Clin Pract. 2010; 87: 302-312.

2 Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf. Accessed May 2022

3 Ayuso-Mateos J, Nuevo R, Verdes E, et al. From depressive symptoms to depressive disorders: the relevance of thresholds. Br J Psychiatry. 2010; 196: 365-371.

4 Chen X, Zhang X, Zhu X, Wang G. Efficacy of an Internet-based intervention for subclinical depression (MoodBox) in China: study protocol for a randomized controlled trial. Front Psychiatry. 2021; 11: 585920.

5 Hermanns N, Schmitt A, Gahr A, et al. The effect of a Diabetes-Specific Cognitive Behavioral Treatment Program (DIAMOS) for patients with diabetes and subclinical depression: results of a randomized controlled trial. Diabetes Care. 2015; 38: 551-560.

6 Besteher B, Gaser C, Nenadić I. Brain structure and subclinical symptoms: a dimensional perspective of psychopathology in the depression and anxiety spectrum. Neuropsychobiology. 2020; 79: 270-283.

7 Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: a systematic review. J Affect Disord. 2020; 277: 55-64.

8 Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry. 1961; 4: 561-571.

9 Veerman JL, Dowrick C, Ayuso-Mateos JL, et al. Population prevalence of depression and mean Beck Depression Inventory score. Br J Psychiatry. 2009; 195: 516-519.

10 Cybulski M, Cybulski L, Krajewska-Kulak E, Cwalina U. Self-assessment of the mental health status in older adults in Poland: a cross-sectional study. BMC Psychiatry. 2017; 17: 383.

11 Moulton CD, Pickup JC, Ismail K. The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3: 461-471.

12 Speed MS, Jefsen OH, Børglum AD, et al. Investigating the association between body fat and depression via Mendelian randomization. Transl Psychiatry. 2019; 9: 184.

13 Patel P, Abate N. Body fat distribution and insulin resistance. Nutrients. 2013; 5: 2019-2027.

14 Cosan AS, Schweiger JU, Kahl KG, et al. Fat compartments in patients with depression: a meta-analysis. Brain Behav. 2021; 11: e01912.

15 Chlabicz M, Dubatówka M, Jamiołkowski J, et al. Subjective well-being in non-obese individuals depends strongly on body composition. Sci Rep. 2021; 11: 21797.

16 Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. J Clin Invest. 2015; 125: 1790-1792.

17 Cho SJ, Lee HJ, Rhee SJ, et al. The relationship between visceral adiposity and depressive symptoms in the general Korean population. J Affect Disord. 2019; 244: 54-59.

18 Dedovic K, Ngiam J. The cortisol awakening response and major depression: examining the evidence. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015; 11: 1181-1189.

19 Dedovic K, Engert V, Duchesne A, et al. Cortisol awakening response and hippocampal volume: vulnerability for major depressive disorder? Biol Psychiatry. 2010; 68: 847-853.

20 Pariante CM. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. Eur Neuropsychopharmacol. 2017; 27: 554-559.

21 Stefanaki C, Pervanidou P, Boschiero D, Chrousos GP. Chronic stress and body composition disorders: implications for health and disease. Hormones (Athens). 2018; 17: 33-43.

22 Iob E, Kirschbaum C, Steptoe A. Persistent depressive symptoms, HPA-axis hyperactivity, and inflammation: the role of cognitive-affective and somatic symptoms. Mol Psychiatry. 2020; 25, 1130-1140.

23 Nouwen A, Adriaanse MC, van Dam K, et al. European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Longitudinal associations between depression and diabetes complications: a systematic review and meta-analysis. Diabet Med. 2019; 36: 1562-1572.

24 Kan C, Silva N, Golden SH, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between depression and insulin resistance. Diabetes Care 2013; 36: 480-489.

25 Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985; 28: 412.

26 Ebbert JO, Jensen MD. Fat depots, free fatty acids, and dyslipidemia. Nutrients. 2013; 5: 498-508.

27 Bonnet F, Ducluzeau PH, Gastaldelli A, et al; RISC Study Group. Liver enzymes are associated with hepatic insulin resistance, insulin secretion, and glucagon concentration in healthy men and women. Diabetes. 2011; 60: 1660-1667.

28 Young E, Korszun A. Sex, trauma, stress hormones and depression. Mol Psychiatry. 2010; 15: 23-28.

29 Ambikairajah A, Walsh E, Tabatabaei-Jafari H, Cherbuin N. Fat mass changes during menopause: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2019; 221: 393-409.

30 Chlabicz M, Jamiołkowski J, Paniczko M, et al. ECG indices poorly predict left ventricular hypertrophy and are applicable only in individuals with low cardiovascular risk. J Clin Med. 2020; 9: 1364.

31 Ruiz-Doblado S, Estepa-Zabala B, Fernández-Abascal B. Subclinical depression in primary care and somatic symptoms. Eur Psychiatry. 2004; 19: 120-121.

32 Diabetes Poland. 2021 Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of Diabetes Poland. Clinical Diabetology. 2021; 10; 1-113.

33 Szpakowicz A, Szpakowicz M, Lapinska M, et al. Serum chemerin concentration is associated with proinflammatory status in chronic coronary syndrome. Biomolecules. 2021; 11: 1149.

34 Lee ES, Kim YH, Beck SH, et al. Depressive mood and abdominal fat distribution in overweight premenopausal women. Obes Res. 2005; 13: 320-325.

35 Everson-Rose SA, Lewis TT, Karavolos K, et al. Depressive symptoms and increased visceral fat in middle-aged women. Psychosom Med. 2009; 71: 410-416.

36 Murabito JM, Massaro JM, Clifford B, et al. Depressive symptoms are associated with visceral adiposity in a community-based sample of middle--aged women and men. Obesity (Silver Spring). 2013; 21: 1713-1709.

37 Alshehri T, Boone S, de Mutsert R, et al. The association between overall and abdominal adiposity and depressive mood: a cross-sectional analysis in 6459 participants. Psychoneuroendocrinology. 2019; 110: 104429.

38 Guedes EP, Madeira E, Mafort TT, et al. Body composition and depressive/anxiety symptoms in overweight and obese individuals with metabolic syndrome. Diabetol Metab Syndr. 2013; 5: 82.

39 Xiong Q, Hu X, Xu Y, et al. Association of visceral fat area with the presence of depressive symptoms in Chinese postmenopausal women with normal glucose tolerance. Menopause. 2017; 24: 1289-1294.

40 Schorr M, Lawson EA, Dichtel LE, et al. Cortisol measures across the weight spectrum. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100: 3313-3321.

41 Dekker MJ, Tiemeier H, Luijendijk HJ, et al. The effect of common genetic variation in 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 on hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and incident depression. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: E233-E237.

42 Lyra E, Silva NM, Lam MP, et al. Insulin resistance as a shared pathogenic mechanism between depression and type 2 diabetes. Front Psychiatry. 2019; 10: 57.

43 Glover V. Annual Research Review: Prenatal stress and the origins of psychopathology: an evolutionary perspective. J Child Psychol Psychiatry. 2011; 52: 356-367.

44 Enko D, Brandmayr W, Halwachs-Baumann G, et al. Prospective plasma lipid profiling in individuals with and without depression. Lipids Health Dis. 2018; 17: 149.

45 Zelber-Sagi S, Toker S, Armon G, et al. Elevated alanine aminotransferase independently predicts new onset of depression in employees undergoing health screening examinations. Psychol Med. 2013; 43: 2603-2613.

46 Austin AW, Gordon JL, Lavoie KL, et al. Differential association of insulin resistance with cognitive and somatic symptoms of depression. Diabet Med. 2014; 31: 994-1000.

47 Khambaty T, Stewart JC, Muldoon MF, Kamarck TW. Depressive symptom clusters as predictors of 6-year increases in insulin resistance: data from the Pittsburgh Healthy Heart Project. Psychosom Med. 2014; 76: 363-369.

48 Choi JM, Chung GE, Kang SJ, et al. Association between anxiety and depression and nonalcoholic fatty liver disease. Front Med (Lausanne). 2021; 7: 585618.

49 Chen S, Zhang Q, Dai G, et al. Association of depression with pre--diabetes, undiagnosed diabetes, and previously diagnosed diabetes: a meta-analysis. Endocrine. 2016; 53, 35-46.

50 Drobek N, Sowa P, Jankowski P, et al. Undiagnosed diabetes and prediabetes in patients with chronic coronary syndromes—an alarming public health issue. J Clin Med. 2021; 10: 1981.

Psychoneuroendocrinology 158 (2023) 106409

Contents lists available at ScienceDirect

Psychoneuroendocrinology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psyneuen

The association between plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration and metabolic disturbances in women with depressive symptoms

Lidia Łapińska [a,*], Anna Krentowska [a], Marcin Kondraciuk [b], Małgorzata Chlabicz [c], Napoleon Waszkiewicz [d], Karol Kamiński [c], Irina Kowalska [a]

[a] Department of Internal Medicine and Metabolic Diseases, Medical University of Bialystok, Bialystok, Poland
[b] Population Research Center, Medical University of Bialystok, Bialystok, Poland
[c] Department of Population Medicine and Lifestyle Diseases Prevention, Medical University of Bialystok, Bialystok, Poland
[d] Department of Psychiatry, Medical University of Bialystok, Bialystok, Poland

ARTICLE INFO

Keywords:
Depressive symptoms
NT-proBNP
Insulin resistance
Metabolic syndrome

ABSTRACT

Background: The relationship between brain natriuretic peptides and depression was studied in patients with cardiovascular diseases (CVD), but the data in people without CVD are limited. Metabolic disturbances can be associated with natriuretic peptides' levels. The study aimed to assess serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) level in women with depressive symptoms and its relationship with metabolic disturbances.
Methods: The analysis included 347 women (20–60 years old) from Bialystok PLUS cohort study: 98 with depressive symptoms and 249 controls. Clinical examination, oral glucose tolerance test (OGTT) and assessment of lipid, sex hormone binding globulin (SHBG) and NT-proBNP concentrations in the blood were performed. The participants completed Beck Depression Inventory questionnaire.
Results: Metabolic syndrome was more frequent in the group of women with depressive symptoms compared to women without depressive symptoms. Women with depressive symptoms had lower NT-proBNP level than the control group - 45.88 (27.80–67.04) vs 56.49 (32.42–94.25) pg/mL, p = 0.027. Multiple linear regression analysis of all women showed that NT-proBNP level was reversely associated with the presence of depressive symptoms, waist circumference and heart rate and positively connected with age. In the group of women with depressive symptoms, we observed negative correlations between NT-proBNP level and insulin concentration at 60 min of OGTT, diastolic blood pressure and a positive correlation with SHBG.
Conclusions: NT-proBNP level is decreased in women with depressive symptoms, which might be connected with metabolic disturbances in this group.

1. Introduction

Natriuretic peptides (NPs) are released from cardiomyocytes in response to increased ventricular or atrial wall stress reflecting volume or pressure overload. They promote diuresis, natriuresis and peripheral vasodilation, stimulate lipolysis, regulate adipocyte proliferation, modulate adipokine secretion and have an indirect influence on food intake (Gruden et al., 2014). Active brain natriuretic peptide (BNP) and inactive N-terminal pro-brain NP (NT-proBNP) are produced from proBNP and released at equimolar concentrations, although plasma half-life of NT-proBNP is longer than BNP (Gruden et al., 2014).

Centrally administered BNP had anxiolytic-like effect in animal models (Bíró et al., 1996). Fangauf et al. (2018) in a cross-sectional analysis, found a link between high serum NT-proBNP level and low risk of anxiety and depression in patients with coronary artery disease. BNP and natriuretic peptide receptor-A are present in distinct regions of the central nervous system (Abdelalim et al., 2006; Hodes and Lichtstein, 2014). BNP is connected with the stress-responsive hypothalamic-pituitary-adrenal axis in animal and human study (Jászberényi et al., 2000; Amir et al., 2010). Additionally, intravenous BNP can

* Correspondence to: Department of Internal Medicine and Metabolic Diseases, Medical University of Bialystok, M. Sklodowskiej-Curie 24a, Bialystok 15-276, Poland.
E-mail address: lidia.lapinska@umb.edu.pl (L. Łapińska).

https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2023.106409
Received 4 June 2023; Received in revised form 25 August 2023; Accepted 29 September 2023
Available online 30 September 2023

reduce inflammation in brain in an animal model (James et al., 2010). The dysfunction of hypothalamic-pituitary-adrenal axis and neuro-immune activation are associated with the pathogenesis of depression (Malhi and Mann, 2018; Pariante, 2017).

Depressive symptoms are different in women and men. Appetite disturbance/weight change, sleep problems, low energy, fatigue and pain are frequent in women compared to men with depressive symptoms (Kuehner, 2017). These symptoms can predispose to metabolic disturbances. In general population, low levels of BNP and NT-proBNP can be observed in people with obesity (Chlabicz et al., 2019; Gruden et al., 2014). Olsen et al. (2005) studied 2070 patients without previous myocardial infarction or stroke and observed that metabolic syndrome was connected with low NT-proBNP level. Aditionally, in this study serum NT-proBNP level was negatively associated with plasma glucose, serum triglyceride, and serum insulin level and positively with pulse pressure (difference between systolic and diastolic blood pressure). The majority of subjects with metabolic syndrome have insulin resistance (Alberti et al., 2009).

The relationship between psychological status and ANP level was described in multiple studies but the association with BNP concentration was studied mainly in people with cardiovascular disease (CVD) (Fangauf et al., 2018; Hodes and Lichtstein, 2014; Müller-Tasch et al., 2021). Therefore, the present study aimed to assess plasma NT-proBNP level and its relationship with metabolic disturbances in women with depressive symptoms with no overt heart disease. In our study, we tested the hypothesis of a natriuretic peptide–related link between depression and metabolic syndrome in women. In particular, we hypothesized that NT-proBNP would be negatively associated with the presence of depressive symptoms, central obesity (measured by waist circumference) and indirect insulin resistance indices.

2. Methods

2.1. Study population and design

The study was a part of the Bialystok PLUS population study. The study recruitment was described previously (Chlabicz et al., 2019). Ethical approval for the study was obtained from the Ethics Committee of the Medical University of Bialystok, Poland (approval number: R-I-002/108/2016). All procedures performed in the study were in accordance with the Declaration of Helsinki. The women were recruited between July 2017 and May 2022. The exclusion criteria were: history of schizophrenia, bipolar disorder, ischemic heart disease, stroke, atherosclerosis of lower extremities, pulmonary embolism, valvular heart disease, atrial fibrillation, cardiac surgery, previously diagnosed heart failure or left ventricular ejection fraction below 50 % in the current echocardiography, chronic obstructive pulmonary disease, decompensated thyroid disease or diabetes, type 1 diabetes, body mass index (BMI) $\leq$17 kg/m^2, level of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) $\geq$15 mg/L, use of antipsychotic medications, hormonal contraception or hormone replacement therapy, oral steroid therapy, hemoglobin level in blood <8 g/dL or >16 g/dL, estimated glomerular filtration rate (eGFR) <60 mL/min/1.73 m^2, liver cirrhosis in medical history, above 60 years of age. The study population comprised 98 women with depressive symptoms and 249 control women.

2.2. Assessment of depressive symptoms

The study participants completed the Polish version of Beck Depression Inventory (BDI). In this study, average Cronbach's alpha coefficient for BDI was 0.853. Scores $\geq$10 points indicate clinical depression or subclinical depressive symptoms (Dedovic et al., 2010; Łapińska et al., 2022). Clinical depression and subclinical depressive symptoms may be associated with metabolic disturbances (Łapińska et al., 2022; Pan et al., 2012). Women with depression in medical history or BDI score of $\geq$10 points were included in the group with depressive symptoms. Women with BDI result of <10 points constituted the control group.

2.3. Data collection and measurements

BMI was calculated as body weight in kilograms divided by height in meters squared. Waist circumference was measured at the midpoint between the inferior margin of the ribs and the superior border of the iliac crest with an accuracy of 0.5 cm. Blood pressure was measured at least twice during one visit with an automatic blood pressure monitor. The mean of the first and second measurement was used for the analysis. Data on comorbidities and medications were taken from the questionnaire. To diagnose metabolic syndrome (MetS), any three of the presented criteria had to be fulfilled: waist circumference $\geq$80 cm, elevated fasting glucose $\geq$100 mg/dL or pharmacological treatment of elevated glucose, elevated triglycerides (TG) $\geq$150 mg/dL (1.7 mmol/L) or pharmacological treatment for elevated TG, reduced high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) <50 mg/dL (1.3 mmol/L) or pharmacological treatment for reduced HDL-C, elevated blood pressure: systolic $\geq$130 and/or diastolic $\geq$85 mmHg or antihypertensive treatment in a patient with a history of hypertension (Alberti et al., 2009). Transthoracic echocardiography was performed using B-mode ultrasound (Vivid 9, GE Healthcare, Chicago, IL, USA). Physical activity, smoking and alcohol consumption were assessed by self-report questionnaires. Additionally, two hundred fifty women completed a three-day dietary diary to identify total energy intake per day.

Oral glucose tolerance test (OGTT) was carried out using 75 g of glucose after an 8- to 12-h overnight fast in individuals without history of diabetes. Plasma glucose concentrations were measured immediately by the enzymatic reference method with hexokinase (Cobas c111, Roche Diagnostic Ltd., Switzerland). Serum insulin, thyroid-stimulating hormone and sex hormone binding globulin (SHBG) levels were assayed by electro-chemiluminescence immunoassay (Cobas e411, Roche Diagnostic Ltd., Switzerland), plasma creatinine, HDL-C, TG by the enzymatic colorimetric method (Cobas c111, Roche Diagnostic Ltd., Switzerland) and serum concentrations of hsCRP were measured by high-sensitive immuno-turbidimetric assay (Cobas c111, Roche Diagnostic Ltd., Switzerland). Serum insulin level was analyzed only in women without medical history of diabetes. The concentration of NT-proBNP was determined by the electrochemiluminescence method on automated Roche Cobas e411 analyzer (Roche Diagnostic Ltd., Switzerland). The minimal detectable value for NT-proBNP was 5 pg/mL. The concentrations below the detection threshold were assumed as 50 % of the minimum measurement range (five persons). eGFR was calculated by Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation.

2.4. Statistical analysis

Statistical analyses were performed using Statistica 13.0 (Statsoft, OK, USA) and STATA 16 (StataCorp, TX, USA). The variables were tested for normal distribution using the Shapiro–Wilk test. Due to the non-normal distribution of data, all values were expressed as median and interquartile range. Comparisons between the groups were performed using the Mann–Whitney U test for continuous variables and Chi-squared test for nominal variables. Correlation analyses were performed using the Spearman test. We used multiple linear regression analysis to evaluate the relationships between the log-transformed level of NT-proBNP and the presence of depressive symptoms after adjusting for age, heart rate and waist circumference. The level of significance was set at $p < 0.05$.

3. Results

The group of women with depressive symptoms and the control group did not differ in age, BMI or antihypertensive medication or betablocker use (all $p > 0.05$). NT-proBNP values were lower in women with depressive symptoms in comparison to the control group ($p = 0.027$) (Table 1). MetS was more common in the group of women with depressive symptoms (20 subjects, 20.41 %) compared with women without depressive symptoms (30 subjects, 12.05 %; $p = 0.046$) (Table 1). Multiple linear regression analysis of all women showed that NT-proBNP level was reversely associated with the presence of depressive symptoms, waist circumference and heart rate and positively connected with age (Table 2). In the group of women with depressive symptoms, we observed correlations between NT-proBNP level and insulin concentration at 60 min of OGTT (R=–0.25, $p = 0.029$), SHBG (R=0.27, $p = 0.007$) and diastolic blood pressure (R=–0.21, $p = 0.039$).

4. Discussion

The main finding of our study was the observation that women with depressive symptoms and without CVD were characterized by lower plasma NT-proBNP concentrations compared with the control group. Additionally, we observed a relationship between NT-proBNP concentrations and metabolic parameters in women with depressive symptoms.

In a previous study, Fangauf et al. (2018) studied 529 patients with coronary artery disease and revealed a negative association of NT-proBNP concentration with depression and vital exhaustion. Müller-Tasch et al. (2021) researched 180 patients with stable chronic systolic heart failure and showed a negative association of NT-proBNP with quality of life but not with depression scores. In contrast, Politi et al. (2007) observed a positive correlation between plasma NT-proBNP level and Hamilton Depression Rating Scale scores in psychiatric patients with major depressive disorders without ischemic heart disease, heart failure, hypertension or diabetes. However, the study group was relatively small and consisted of both men and women (18 and 22 participants, respectively). Additionally, they included patients with severe depressive disorders, and their metabolic status (e.g., the presence of central obesity or insulin resistance) was not fully known. Our study extends previous research into a group of women with depressive symptoms and without severe CVD from the population-based cohort study. Women have naturally higher levels of NT-proBNP and BNP than men (Chlabicz et al., 2019). Chang et al. (2007) observed that free testosterone level is inversely associated with BNP and NT-proBNP and proposed that testosterone, not estradiol, is important in gender differences. Cyclical production of testosterone by the ovaries begins with the onset of ovulation; mild peak of the concentrations is in mid-cycle and remain elevated during the luteal phase (Davis, Wahlin-Jacobsen, 2015). Some authors observed that hormone replacement therapy and hormonal contraceptives have impact on BNP and NT-proBNP levels; therefore, we excluded women using these medications from our study.

One of many possible pathomechanisms of depression is hyperactivity of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis (Malhi and Mann, 2018). BNP and their receptors are present in the hypothalamus and pituitary (Porzionato et al., 2010). Previous studies demonstrated that intracerebroventricular injection of BNP had inhibitory effect on the stress induced corticotropin release (Porzionato et al., 2010). Amir et al. (2010) observed that in response to examination stress, plasma cortisol levels were increased, while NT-proBNP level in the blood decreased. Natriuretic peptides modulate anxiety symptoms and panic attacks (Meyer and Herrmann-Lingen, 2017). Coexistence of depression and anxiety is more frequent in women compared to men in clinical and general population samples (Malhi and Mann, 2018). The results of previous study showed an inverse association between the anxiety subscale scores of the Hospital Anxiety and Depression Scale and plasma NT-proBNP concentrations (Fangauf et al., 2018). Depression is associated with high prevalence of childhood physical and emotional abuse in women (Malhi and Mann, 2018). Kaczmarczyk et al. (2019) observed an impact of adverse childhood experience to natriuretic peptide levels in women.

Other possible explanations for low levels of NT-proBNP in women

Table 1
Clinical, biochemical and hormonal characteristics of the studied groups.

	Women with depressive symptoms (n = 98)	Women without depressive symptoms (n = 249)	p value
Age, years	41.50 (35.00–53.00)	40.00 (34.00–49.00)	0.373
BDI, points	14.00 (12.00–18.00)	4.00 (1.00–6.00)	<0.001*
BMI, kg/m^2	23.67 (21.26–27.49)	24.31 (21.46–27.44)	0.522
Total energy intake per day, kcal	1739.55 (1484.84–2070.03)	1652.85 (1433.12–1952.06)	0.077
Ex-smoker, n; %	40; 40.82	89; 35.74	0.379
Current smoker, n; %	14; 14.29	25; 10.04	0.260
No alcohol drinks, n; %	15; 15.31	22; 8.84	0.203
Alcohol once per month or rarely, n; %	45; 45.92	138; 55.42	
Alcohol 2–4 times per month, n; %	33; 33.67	73; 29.32	
Alcohol ≥2 times per week, n; %	5; 5.10	16; 6.43	
No sport, n; %	38; 38.78	79; 31.73	0.129
Sport ≤1 h/week, n; %	21; 21.43	41; 16.47	
Sport >1 h/week, n; %	39; 39.80	129; 51.81	
Antidepressive medications, n; %	13; 13.27	0; 0	<0.001*
Beta-blockers, n; %	5; 5.10	16; 6.43	0.642
Angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers, n; %	7; 7.69	13; 6.10	0.609
Diuretics, n; %	4; 4.40	3; 1.41	0.111
Calcium channel blockers, n; %	2; 2.20	6; 2.82	0.757
Triglyceride lowering medications, n; %	6; 6.98	4; 1.94	0.031*
Diabetes in medical history, n; %	3; 3.06	2; 0.80	0.112
Left ventricular ejection fraction, %	60.76 (57.45–63.52)	60.98 (57.99–63.88)	0.396
Heart rate, beats per minute	72.50 (67.50–82.00)	73.00 (66.50–80.00)	0.709
Systolic blood pressure, mmHg	113.00 (103.50–121.00)	110.50 (103.00–121.00)	0.487
Diastolic blood pressure, mmHg	79.00 (71.50–84.50)	77.50 (71.00–83.00)	0.389
Waist circumference, cm	78.00 (71.50–84.50)	76.50 (70.50–84.00)	0.582
TG, mg/dL	78.00 (55.00–114.00)	75.50 (57.00–102.00)	0.490
HDL-C, mg/dL	69.81 (61.62–74.68)	66.60 (57.09–75.80)	0.206
Glucose 0 min OGTT, mg/dL	95.00 (88.00–101.00)	93.00 (88.00–98.00)	0.195
Glucose 60 min OGTT, mg/dL	128.00 (105.00–154.00)	123.00 (104.00–155.00)	0.835
Glucose 120 min OGTT, mg/dL	109.00 (96.50–132.00)	112.00 (95.00–129.00)	0.820
Insulin 0 min OGTT, μIU/mL	9.46 (6.91–11.93)	9.45 (6.84–12.80)	0.705
Insulin 60 min OGTT, μIU/mL	60.17 (41.03–97.55)	61.26 (38.84–86.34)	0.780
Insulin 120 min OGTT, μIU/mL	41.27 (26.00–59.27)	42.31 (30.34–62.75)	0.233
SHGB, nmol/L	69.86 (47.63–96.49)	71.71 (47.87–97.87)	0.910
NT-proBNP, pg/mL	45.88 (27.80–67.04)	56.49 (32.42–94.25)	0.027*
Metabolic syndrome, n; %	20; 20.41	30; 12.05	0.046*

Data are presented as median (interquartile range) or n; %. p values were derived from Mann–Whitney U test or Chi-squared test
* indicates statistically significant p values
Abbreviations: BDI, Beck Depression Inventory; BMI, body mass index; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; NT-proBNP, N-terminal pro-brain

natriuretic peptide; OGTT, oral glucose tolerance test; SHBG, sex hormone binding globulin; TG, triglycerides.

Table 2
The association between log(NT-proBNP) and the presence of depressive symptoms after adjustment for age, heart rate and waist circumference.

	B	SE	β	p
Age, years	0.008	0.002	0.243	<0.001*
Heart rate, beats per minute	−0.006	0.002	−0.180	0.001*
Waist circumference, cm	−0.004	0.002	−0.134	0.017*
Depressive symptoms present, yes or no	−0.096	0.039	−0.125	0.015*

Adjusted R2 = 0.10, p < 0.001*
The values were assessed with multiple linear regression.
* indicates statistically significant p values
Abbreviations: NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; B, unstandardized regression coefficient; β, standardized regression coefficient

with depressive symptoms compared to the control group are impaired synthesis and release from cardiomyocytes and glycosylation of proBNP. Depressive symptoms are associated with ectopic fat accumulation in women (Łapińska et al., 2022). Excess epicardial fat may reduce wall stress and decrease release of NPs (Obokata et al., 2017). It should be emphasized that in our group we analyzed the general population and that NT-proBNP concentrations were within normal range. Additionally, glycosylation can be altered in persons with depression (Yamagata et al., 2018). Glycosylation of proBNP may lead to impaired conversion of this molecule and, consequently, to lower plasma concentrations of BNP and NT-proBNP (Gruden et al., 2014).

In our study, women with depressive symptoms more frequently had MetS compared to control group. This result is consistent with previous data (Pan et al., 2012). It is also worth highlighting that both groups did not differ in BMI and lifestyle factors (diet, sport and smoking). In depression and MetS, several shared mechanisms, such as central obesity, insulin resistance and sympathetic nervous system activation are discussed (Pan et al., 2012). We observed a reverse relationship between NT-proBNP level and waist circumference. Chlabicz et al. (2019) showed that NT-proBNP level is negatively associated with android/gynoid fat mass index in people without severe CVD in general population. Central obesity was the most important MetS feature in relation to depressive symptoms in women (Marijnissen et al., 2013). Central obesity is connected with excess of visceral fat mass. Depression is associated with increased visceral adipose tissue content in women (Cosan et al., 2021). The association between depressive symptoms and visceral fat may be connected with hypercortisolemia, because glucocorticoid receptors are abundant in visceral adipose tissue and these adipocytes show hypersensitivity to cortisol (Cosan et al., 2021). This subtype of adipose tissue is related to metabolic disturbances such as inflammation and insulin resistance (Smith, 2015). Baldassarre et al. (2017) observed that chronic low-grade inflammation and insulin resistance were involved in a relationship between low NT-proBNP levels and overweight/obesity. According to the results of a previous study, acute hyperinsulinemia can cause decreased BNP levels (Dobrzycka et al., 2022). In women with depressive symptoms, we observed correlations between NT-proBNP level and indirect insulin resistance indices: insulin concentration at 60 min of OGTT and SHBG. SHBG is a hepatokine which transports sex hormones but is also connected with hepatic insulin sensitivity (Simons et al., 2023). Chlabicz et al. (2019) showed a strong association between NT-proBNP and SHBG concentration.

There are several limitations to the present study: small sample size, use of questionnaires to define depressive symptoms and lack of measurement of other forms of NPs. We observed a weak relationship between NT-proBNP levels and the presence of depressive symptoms or metabolic parameters. We suspected that it could be a consequence of heterogenous depression presentation. This disease might have different pathogenesis and clinical and biological presentations in women (Malhi and Mann, 2018). Additionally, NT-proBNP levels are connected with different physiological and pathological states which we could not exclude.

In conclusion, NT-proBNP level is decreased in women with depressive symptoms, which might be connected with metabolic disturbances in this group. The results of the present study could not fully elucidate the patomechanism of this relationship. Further studies will be needed to confirm these findings and understand the associated mechanism.

CRediT authorship contribution statement

Conception, **LŁ** and **IK**; data collection, **MK**, **MC**; data analysis, **LŁ**, **AK**; writing – original draft preparation, **LŁ**; supervision, **IK**, **KK**, **NW.** All authors have read and approved the published version of the manuscript.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

Bialystok PLUS study was supported by the Municipal Office in Bialystok (grant Number W/UB/DSP/1640/UMBIAŁYSTOK/2017) and from funds from the Medical University of Bialystok for the Bialystok PLUS study (grant Number SUB/1/00/19/001/1201).

References

Abdelalim, E.M., Takada, T., Torii, R., Tooyama, I., 2006. Molecular cloning of BNP from heart and its immunohistochemical localization in the hypothalamus of monkey. Peptides 27 (7), 1886–1893. https://doi.org/10.1016/j.peptides.2006.01.001.
Alberti, K.G., Eckel, R.H., Grundy, S.M., Zimmet, P.Z., Cleeman, J.I., Donato, K.A., Fruchart, J.C., James, W.P., Loria, C.M., Smith Jr, S.C., International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; Hational Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, International Association for the Study of Obesity, 2009. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 120 (16), 1640–1645. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
Amir, O., Sagiv, M., Eynon, N., Yamin, C., Rogowski, O., Gerzy, Y., Amir, R.E., 2010. The response of circulating brain natriuretic peptide to academic stress in college students. Stress 13, 83–90. https://doi.org/10.3109/10253890902818357.
Baldassarre, S., Fragapani, S., Panero, A., Fedele, D., Pinach, S., Lucchiari, M., Vitale, A. R., Mengozzi, G., Gruden, G., Bruno, G., 2017. NTproBNP in insulin-resistance mediated conditions: overweight/obesity, metabolic syndrome and diabetes. The population-based Casale Monferrato Study. Cardiovasc. Diabetol. 16 (1), 119. https://doi.org/10.1186/s12933-017-0601-z.
Bíró, E., Tóth, G., Telegdy, G., 1996. Effect of receptor blockers on brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide caused anxiolytic state in rats. Neuropeptides 30 (1), 59–65. https://doi.org/10.1016/s0143-4179(96)90056-6.
Chang, A.Y., Abdullah, S.M., Jain, T., Stanek, H.G., Das, S.R., McGuire, D.K., Auchus, R. J., de Lemos, J.A., 2007. Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from the Dallas Heart Study. J. Am. Coll. Cardiol. 49 (1), 109–116. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.10.040.
Chlabicz, M., Jamiołkowski, J., Paniczko, M., Sowa, P., Łapińska, M., Szpakowicz, M., Jurczuk, N., Kondraciuk, M., Raczkowski, A., Sawicka, E., Kamiński, K.A., 2019. Independent impact of gynoid fat distribution and free testosterone on circulating levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in Humans. J. Clin. Med. 9 (1), 74. https://doi.org/10.3390/jcm9010074.
Cosan, A.S., Schweiger, J.U., Kahl, K.G., Hamann, B., Deuschle, M., Schweiger, U., Westermair, A.L., 2021. Fat compartments in patients with depression: a meta-analysis. Brain Behav. 11 (1), e01912 https://doi.org/10.1002/brb3.1912.
Davis, S.R., Wahlin-Jacobsen, S., 2015. Testosterone in women–the clinical significance. Lancet Diabetes Endocrinol. 3 (12), 980–992. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00284-3.
Dedovic, K., Engert, V., Duchesne, A., Lue, S.D., Andrews, J., Efanov, S.I., Beaudry, T., Pruessner, J.C., 2010. Cortisol awakening response and hippocampal volume:

vulnerability for major depressive disorder? Biol. Psychiatry 68 (9), 847–853. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.07.025.
Dobrzycka, M., Kołakowski, A., Stefanowicz, M., Matulewicz, N., Nikołajuk, A., Karczewska-Kupczewska, M., 2022. Inverse regulation of serum osteoprotegerin and B-type natriuretic peptide concentrations by free fatty acids elevation in young healthy humans. Nutrients 14 (4), 837. https://doi.org/10.3390/nu14040837.
Fangauf, S.V., Herbeck Belnap, B., Meyer, T., Albus, C., Binder, L., Deter, H.C., Ladwig, K. H., Michal, M., Ronel, J., Rothenberger, A., Söllner, W., Wachter, R., Weber, C.S., Herrmann-Lingen, C., SPIRR-CAD study group, 2018. Associations of NT-proBNP and parameters of mental health in depressed coronary artery disease patients. Psychoneuroendocrinology 96, 188–194. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.06.001.
Gruden, G., Landi, A., Bruno, G., 2014. Natriuretic peptides, heart, and adipose tissue: new findings and future developments for diabetes research. Diabetes Care 37 (11), 2899–2908. https://doi.org/10.2337/dc14-0669.
Hodes, A., Lichtstein, D., 2014. Natriuretic hormones in brain function. Front. Endocrinol. 5, 201. https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00201.
James, M.L., Wang, H., Venkatraman, T., Song, P., Lascola, C.D., Laskowitz, D.T., 2010. Brain natriuretic peptide improves long-term functional recovery after acute CNS injury in mice. J. Neurotrauma 27 (1), 217–228. https://doi.org/10.1089/neu.2009.1022.
Jászberényi, M., Bujdosó, E., Telegdy, G., 2000. Effects of brain natriuretic peptide on pituitary-adrenal activation in rats. Life Sci. 66 (17), 1655–1661. https://doi.org/10.1016/s0024-3205(00)00485-9.
Kaczmarczyk, M., Otte, C., Wiedemann, K., Kuehl, L.K., Schultebraucks, K., Spitzer, C., Wingenfeld, K., 2019. Major depression and atrial natriuretic peptide: the role of adverse childhood experiences. Psychoneuroendocrinology 101, 7–11. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.10.020.
Kuehner, C., 2017. Why is depression more common among women than among men? Lancet Psychiatry 4 (2), 146–158. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30263-2.
Łapińska, L., Stachurska, Z., Raczkowski, A., Waszkiewicz, N., Kamiński, K., Kowalska, I., 2022. The relationship between subclinical depressive symptoms and metabolic parameters in women: a subanalysis of the Bialystok PLUS study. Pol. Arch. Intern. Med. 132 (7–8), 16261. https://doi.org/10.20452/pamw.16261.
Malhi, G.S., Mann, J.J., 2018. Depression. Lancet 392 (10161), 2299–2312. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2.
Marijnissen, R.M., Smits, J.E., Schoevers, R.A., van den Brink, R.H., Holewijn, S., Franke, B., de Graaf, J., Oude Voshaar, R.C., 2013. Association between metabolic syndrome and depressive symptom profiles–sex-specific? J. Affect. Disord. 151 (3), 1138–1142. https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.07.029.
Meyer, T., Herrmann-Lingen, C., 2017. Natriuretic peptides in anxiety and panic disorder. Vitam. Horm. 103, 131–145. https://doi.org/10.1016/bs.vh.2016.08.002.
Müller-Tasch, T., Krug, K., Peters-Klimm, F., 2021. Associations between NT-proBNP and psychosocial factors in patients with chronic systolic heart failure. J. Psychosom. Res. 143, 110385 https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110385.
Obokata, M., Reddy, Y.N.V., Pislaru, S.V., Melenovsky, V., Borlaug, B.A., 2017. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation 136 (1), 6–19. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
Olsen, M.H., Hansen, T.W., Christensen, M.K., Gustafsson, F., Rasmussen, S., Wachtell, K., Borch-Johnsen, K., Ibsen, H., Jørgensen, T., Hildebrandt, P., 2005. N-terminal pro brain natriuretic peptide is inversely related to metabolic cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome. Hypertension 46 (4), 660–666. https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000179575.13739.72.
Pan, A., Keum, N., Okereke, O.I., Sun, Q., Kivimaki, M., Rubin, R.R., Hu, F.B., 2012. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. Diabetes Care 35 (5), 1171–1180. https://doi.org/10.2337/dc11-2055.
Pariante, C.M., 2017. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. Eur. Neuropsychopharmacol. 27 (6), 554–559. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.04.001.
Politi, P., Minoretti, P., Piaggi, N., Brondino, N., Emanuele, E., 2007. Elevated plasma N-terminal ProBNP levels in unmedicated patients with major depressive disorder. Neurosci. Lett. 417 (3), 322–325. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.02.056.
Porzionato, A., Macchi, V., Rucinski, M., Malendowicz, L.K., De Caro, R., 2010. Natriuretic peptides in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Int. Rev. Cell. Mol. Biol. 280, 1–39. https://doi.org/10.1016/S1937-6448(10)80001-2.
Simons, P.I.H.G., Valkenburg, O., van de Waarenburg, M.P.H., van Greevenbroek, M.M. J., Kooi, M.E., Jansen, J.F.A., Schalkwijk, C.G., Stehouwer, C.D.A., Brouwers, M.C.G. J., 2023. Serum sex hormone-binding globulin is a mediator of the association between intrahepatic lipid content and type 2 diabetes: the Maastricht Study. Diabetologia 66 (1), 213–222. https://doi.org/10.1007/s00125-022-05790-7.
Smith, U., 2015. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation, 1790-2 J. Clin. Invest. 125 (5). https://doi.org/10.1172/JCI81507.
Yamagata, H., Uchida, S., Matsuo, K., Harada, K., Kobayashi, A., Nakashima, M., Higuchi, F., Watanuki, T., Matsubara, T., Watanabe, Y., 2018. Altered plasma protein glycosylation in a mouse model of depression and in patients with major depression. J. Affect. Disord. 233, 79–85. https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.057.

11. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

WSTĘP: W ogólnej populacji szacowany odsetek występowania klinicznej depresji wynosi 6%, a rozpowszechnienie subklinicznych objawów depresji jest większe. Dane z piśmiennictwa wskazują, że kliniczna depresja jest czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy, ale wpływ subklinicznych objawów depresji jest niejasny. Dodatkowo peptydy natriuretyczne mogą mieć związek z zaburzeniami metabolicznymi, a także nasileniem objawów depresji, ale dane z przeprowadzonych badań dotyczą głównie osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

CELE PRACY: Ocena częstości występowania zaburzeń metabolicznych u kobiet z objawami depresji i bez objawów oraz zależności pomiędzy parametrami metabolicznymi a nasileniem objawów depresji.

GRUPA BADANA I METODY: Do badań włączono kobiety z trwającego badania populacyjnego Białystok PLUS. U wszystkich badanych osób przeprowadzono ocenę nasilenia objawów depresyjnych za pomocą Inwentarza Depresji Becka (*Beck Depression Inventory*, BDI). W oparciu o dane z piśmiennictwa przyjęto, że całkowita suma punktów w BDI > 20 wskazuje na występowanie klinicznej depresji, a 10-20 punktów – subklinicznych objawów depresji. U wszystkich badanych kobiet wykonano pomiary antropometryczne oraz pomiary ciśnienia tętniczego krwi. Wyniki badań laboratoryjnych pochodziły z próbek krwi pobranych na czczo.

Do pierwszej badanej grupy włączono 68 kobiet w wieku 20-65 lat, z sumą punktów w BDI 10-20. Do pierwszej grupy porównawczej zakwalifikowano 182 kobiety z wynikami w BDI < 10 punktów. U kobiet wykonano doustny test obciążenia 75 g glukozy (*oral glucose tolerance test*, OGTT) z oznaczeniem stężeń glukozy i insuliny. Ponadto wyliczono wskaźnik HOMA-IR (*homeostatic model assessment for insulin resistance*) oraz TG/HDL-C (*triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol*), a także oznaczono aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) oraz gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP). Skład ciała był analizowany z wykorzystaniem dwuwiązkowej absorpcjometrii promieniowania rentgenowskiego.

Do drugiej badanej grupy włączono 98 kobiet w wieku 20-60 lat z wynikami w BDI ≥ 10 punktów lub rozpoznaną depresją. Drugą grupę porównawczą stanowiło 249 kobiet z wynikami w BDI < 10 punktów. Głównym kryterium wykluczającym z analizy był wywiad istotnych chorób układu sercowo-naczyniowego. U kobiet wykonano OGTT z oznaczeniem stężeń glukozy i insuliny. Wykonano także oznaczenia stężeń N-

końcowego fragmentu prohormonu mózgowego peptydu natriuretycznego (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide,* NT-proBNP) oraz globuliny wiążącej hormony płciowe (*sex hormone binding globulin,* SHBG).

WYNIKI: Częstość występowania stanu przedcukrzycowego i cukrzycy była istotnie wyższa u kobiet z subklinicznymi objawami depresji w porównaniu do grupy kontrolnej. Uczestniczki badania z BDI 10-20 punktów miały wyższą masę trzewnej tkanki tłuszczowej, wartość HOMA-IR oraz aktywność ALT w porównaniu do kobiet z BDI < 10 punktów. U kobiet w okresie pomenopauzalnym z subklinicznymi objawami depresji obserwowano wyższą masę trzewnej tkanki tłuszczowej, aktywność ALT i GGTP, wartość wskaźników HOMA-IR oraz TG/HDL-C w porównaniu do kobiet bez tych objawów. Nasilenie somatyczno-wegetatywnych objawów depresji w BDI korelowało dodatnio z masą trzewnej tkanki tłuszczowej, wskaźnikiem HOMA-IR oraz aktywnością GGTP u kobiet z subklinicznymi objawami depresji.

Częstość występowania zespołu metabolicznego była istotnie wyższa u kobiet z objawami depresji w porównaniu do kobiet bez tych objawów. U kobiet z BDI ≥ 10 punktów lub rozpoznaną depresją stężenie NT-proBNP było niższe w porównaniu do grupy porównawczej i korelowało dodatnio ze stężeniem SHBG oraz ujemnie ze stężeniem insuliny w 60. min OGTT i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym krwi.

WNIOSKI: Zaburzenia metaboliczne występują częściej u kobiet z objawami depresji w porównaniu do kobiet bez tych objawów, a wybrane parametry metaboliczne wiążą się z nasileniem objawów depresji.

12. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

INTRODUCTION: The prevalence of clinical depression is approximately 6%, while subclinical depression is more frequent. According to published data, clinical depression is a risk factor of developing type 2 diabetes, but the impact of subclinical depressive symptoms is unclear. Additionally, natriuretic peptides can be associated with metabolic disturbances, but also with depressive symptoms' severity, although the published data involve mainly people with cardiovascular diseases (CVD).

AIMS: The assessment of the prevalence of metabolic disorders in women with and without depressive symptoms and the relationship between metabolic parameters and depressive symptoms' severity.

PATIENTS AND METHODS: Women from Białystok PLUS population study were included in the study. All study participants underwent the assessment of depressive symptoms' severity by Beck Depression Inventory (BDI). According to data from the literature, scores above 20 points were considered clinical depression, 10-20 points – subclinical depressive symptoms. In all study participants, anthropometric and blood pressure measurements were conducted. The laboratory measurements were carried out on fasting blood samples.

The first study group included 68 women aged 20-65 years, with BDI score 10-20. The first control group comprised 182 women with the results in BDI < 10 points. Oral glucose tolerance test (OGTT) with measurements of glucose and insulin concentrations was performed. Additionally, homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) and triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio (TG/HDL-C) were calculated, and the activity of alanine aminotransferase (ALT) and gamma glutamyltranspeptidase (GGTP) was assessed. Body composition was evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA).

The second study group included 98 women aged 20-60 years, with BDI score ≥ 10 or depression in medical history. The second control group consisted of 249 women with BDI < 10 points. The main exclusion criterion was CVD in medical history. OGTT with measurements of glucose and insulin levels was performed. The concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and sex hormone binding globulin (SHBG) were measured.

RESULTS: Diabetes and prediabetes occurred more frequently in the women with subclinical depressive symptoms compared to the control group. The participants with

BDI score 10-20 points had higher visceral fat mass, HOMA-IR and ALT activity than women with BDI below 10 points. In a subgroup analysis of postmenopausal women, the individuals with subclinical depressive symptoms had higher visceral fat mass, GGTP and ALT activity, HOMA-IR and TG/HDL-C ratio compared to the control group. In the women with subclinical depressive symptoms, the severity of somatic-vegetative symptoms reported in BDI correlated positively with visceral adipose tissue mass, HOMA-IR and GGTP activity.
Metabolic syndrome was more frequent in the group of women with depressive symptoms compared to women without depressive symptoms. In women with BDI $\geq$ 10 points or depression in medical history, NT-proBNP concentration was lower than in the control group and correlated positively with SHBG and negatively with insulin concentration at 60 min of OGTT and diastolic blood pressure.
CONCLUSIONS: Metabolic disturbances occur more frequently in women with depressive symptoms compared to women without depressive symptoms, and selected metabolic parameters are connected with depressive symptoms' severity.

13. PIŚMIENNICTWO

1. Malhi GS, Mann JJ. Depression. Lancet 2018, 392(10161):2299–2312.
2. Ayuso-Mateos JL, Nuevo R, Verdes E, Naidoo N, Chatterji S. From depressive symptoms to depressive disorders: the relevance of thresholds. Br J Psychiatry 2010, 196(5):365-371.
3. Chen X, Zhang X, Zhu X, Wang G. Efficacy of an Internet -based intervention for subclinical depression (MoodBox) in China: study protocol for a randomized controlled trial. Front Psychiatry 2021, 11:58592.
4. Noyes BK, Munoz DP, Khalid-Khan S, Brietzke E, Booij L. Is subthreshold depression in adolescence clinically relevant? J Affect Disord 2022, 309:123-130.
5. Moniuszko-Malinowska A, Czupryna P, Dubatówka M, Łapińska M, Kazberuk M, Szum-Jakubowska A, Sołomacha S, Sowa P, Kiszkiel Ł, Szczerbiński Ł, Bukłaha A, Laskowski PP, Kamiński KA. COVID-19 pandemic influence on self-reported health status and well-being in a society. Sci Rep 2022, 12(1):8767.
6. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 1961, 4:561-571.
7. Veerman JL, Dowrick C, Ayuso-Mateos JL, Dunn G, Barendregt JJ. Population prevalence of depression and mean Beck Depression Inventory score. Br J Psychiatry 2009, 195(6):516-519.
8. Cybulski M, Cybulski L, Krajewska-Kulak E, Cwalina U. Self-assessment of the mental health status in older adults in Poland: a cross-sectional study. BMC Psychiatry 2017, 17:383.
9. Gorenstein C, Andrade L, Zanolo E, Artes R. Expression of Depressive Symptoms in a Nonclinical Brazilian Adolescent Sample. The Canadian Journal of Psychiatry 2005, 50(3):129-136.
10. Dedovic K, Engert V, Duchesne A, Lue SD, Andrews J, Efanov SI, Beaudry T, Pruessner JC. Cortisol awakening response and hippocampal volume: vulnerability for major depressive disorder? Biol Psychiatry 2010, 68(9):847-853.
11. Young E, Korszun A. Sex, trauma, stress hormones and depression. Mol Psychiatry 2010, 15:23-28.
12. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? Lancet Psychiatry 2017, 4(2):146-158.
13. Yuan S, Larsson SC. An atlas on risk factors for type 2 diabetes: a wide-angled Mendelian randomisation study. Diabetologia 2020, 63(11):2359-2371.

14. Moulton CD, Pickup JC, Ismail K. The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms. Lancet Diabetes Endocrinol 2015, 3:461-471.

15. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman FG. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Arch Gen Psychiatry 2010, 67(3):220-229.

16. Speed MS, Jefsen OH, Børglum AD, Speed D, Østergaard SD. Investigating the association between body fat and depression via Mendelian randomization. Transl Psychiatry 2019, 9(1):184.

17. Xu Q, Anderson D, Lurie-Beck J. The relationship between abdominal obesity and depression in the general population: A systematic review and meta-analysis. Obes Res Clin Pract 2011, 5(4):e267-360.

18. Chlabicz M, Dubatówka M, Jamiołkowski J, Sowa P, Łapińska M, Raczkowski A, Łaguna W, Moniuszko-Malinowska AM, Waszkiewicz N, Kowalska I, Kamiński KA. Subjective well-being in non-obese individuals depends strongly on body composition. Sci Rep 2021, 11(1):21797.

19. Cho SJ, Lee HJ, Rhee SJ, Kim EY, Kim KN, Yoon DH, Ahn YM. The relationship between visceral adiposity and depressive symptoms in the general Korean population. J Affect Disord 2019, 244:54-59.

20. Murabito JM, Massaro JM, Clifford B, Hoffmann U, Fox CS. Depressive symptoms are associated with visceral adiposity in a community-based sample of middle-aged women and men. Obesity (Silver Spring) 2013, 21(8):1713-1719.

21. Pariante CM. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. Eur Neuropsychopharmacol 2017, 27:554-559.

22. Stefanaki C, Pervanidou P, Boschiero D, Chrousos GP. Chronic stress and body composition disorders: implications for health and disease. Hormones (Athens) 2018, 17:33-43.

23. Iob E, Kirschbaum C, Steptoe A. Persistent depressive symptoms, HPA-axis hyperactivity, and inflammation: the role of cognitive-affective and somatic symptoms. Mol Psychiatry 2020, 25:1130-1140.

24. Dedovic K, Ngiam J. The cortisol awakening response and major depression: examining the evidence. Neuropsychiatr Dis Treat 2015, 11:1181-1189.

25. Ambikairajah A, Walsh E, Tabatabaei-Jafari H, Cherbuin N. Fat mass changes during menopause: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2019, 221(5):393-409.e50.

26. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. J Clin Invest 2015, 125:1790-1792.

27. Fulton S, Décarie-Spain L, Fioramonti X, Guiard B, Nakajima S. The menace of obesity to depression and anxiety prevalence. Trends Endocrinol Metab 2022, 33(1):18-35.

28. Patel P, Abate N. Body fat distribution and insulin resistance. Nutrients 2013, 5: 2019-2027.

29. Kan C, Silva N, Golden SH, Rajala U, Timonen M, Stahl D, Ismail K. A systematic review and meta-analysis of the association between depression and insulin resistance. Diabetes Care 2013, 36(2):480-489.

30. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985, 28(7):412-419.

31. Ebbert JO, Jensen MD. Fat depots, free fatty acids, and dyslipidemia. Nutrients 2013, 5:498-508.

32. Bonnet F, Ducluzeau PH, Gastaldelli A, Laville M, Anderwald CH, Konrad T, Mari A, Balkau B; RISC Study Group. Liver enzymes are associated with hepatic insulin resistance, insulin secretion, and glucagon concentration in healthy men and women. Diabetes 2011, 60(6):1660-1667.

33. Lebensztejn DM, Flisiak-Jackiewicz M, Białokoz-Kalinowska I, Bobrus-Chociej A, Kowalska I. Hepatokines and non-alcoholic fatty liver disease. Acta Biochim Pol 2016, 63(3):459-467.

34. Simons PIHG, Valkenburg O, van de Waarenburg MPH, van Greevenbroek MMJ, Kooi ME, Jansen JFA, Schalkwijk CG, Stehouwer CDA, Brouwers MCGJ. Serum sex hormone-binding globulin is a mediator of the association between intrahepatic lipid content and type 2 diabetes: the Maastricht Study. Diabetologia 2023, 66(1):213-222.

35. Gruden G, Landi A, Bruno G. Natriuretic peptides, heart, and adipose tissue: new findings and future developments for diabetes research. Diabetes Care 2014, 37(11):2899-2908.

36. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. Nat Rev Cardiol 2020, 17(11):698-717.

37. Hodes A, Lichtstein D. Natriuretic hormones in brain function. Front Endocrinol (Lausanne) 2014, 5:201.

38. Bíró E, Tóth G, Telegdy G. Effect of receptor blockers on brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide caused anxiolytic state in rats. Neuropeptides 1996, 30(1):59-65.
39. Amir O, Sagiv M, Eynon N, Yamin C, Rogowski O, Gerzy Y, Amir RE. The response of circulating brain natriuretic peptide to academic stress in college students. Stress 2010, 13(1):83-90.
40. James ML, Wang H, Venkatraman T, Song P, Lascola CD, Laskowitz DT. Brain natriuretic peptide improves long-term functional recovery after acute CNS injury in mice. J Neurotrauma 2010, 27(1):217-228.
41. Fangauf SV, Herbeck Belnap B, Meyer T, Albus C, Binder L, Deter HC, Ladwig KH, Michal M, Ronel J, Rothenberger A, Söllner W, Wachter R, Weber CS, Herrmann-Lingen C; SPIRR-CAD study group. Associations of NT-proBNP and parameters of mental health in depressed coronary artery disease patients. Psychoneuroendocrinology 2018, 96:188-194.
42. Chlabicz M, Jamiołkowski J, Paniczko M, Sowa P, Łapińska M, Szpakowicz M, Jurczuk N, Kondraciuk M, Raczkowski A, Sawicka E, Kamiński KA. Independent Impact of Gynoid Fat Distribution and Free Testosterone on Circulating Levels of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) in Humans. J Clin Med 2019, 9(1):74.
43. Baldassarre S, Fragapani S, Panero A, Fedele D, Pinach S, Lucchiari M, Vitale AR, Mengozzi G, Gruden G, Bruno G. NTproBNP in insulin-resistance mediated conditions: overweight/obesity, metabolic syndrome and diabetes. The population-based Casale Monferrato Study. Cardiovasc Diabetol 2017, 16(1):119.
44. Dobrzycka M, Kołakowski A, Stefanowicz M, Matulewicz N, Nikołajuk A, Karczewska-Kupczewska M. Inverse Regulation of Serum Osteoprotegerin and B-Type Natriuretic Peptide Concentrations by Free Fatty Acids Elevation in Young Healthy Humans. Nutrients 2022, 14(4):837.
45. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; Hational Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American

Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009, 120(16):1640-1645.
46. Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK, Gustafsson F, Rasmussen S, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Jørgensen T, Hildebrandt P. N-terminal pro brain natriuretic peptide is inversely related to metabolic cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome. Hypertension 2005, 46(4):660-666.
47. Diabetes Poland. 2021 Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of Diabetes Poland. Clinical Diabetology 2021, 10;1-113.

14. OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW

Informacja o charakterze udziału współautorów w publikacji:

„The relationship between subclinical depressive symptoms and metabolic parameters in women: a subanalysis of the Bialystok PLUS study" autorów: Lidia Łapińska, Zofia Stachurska, Andrzej Raczkowski, Napoleon Waszkiewicz, Karol Kamiński, Irina Kowalska opublikowanej w *Polish Archives of Internal Medicine, 2022;132(7-8):16261.*

Imię i nazwisko współautora	Charakter udziału	Procentowy wkład
kandydat – lek. Lidia Łapińska	stworzenie koncepcji pracy, analiza wyników, przygotowanie manuskryptu	65
mgr Zofia Stachurska	rekrutowanie uczestników badania, przeprowadzenie badań	3
mgr Andrzej Raczkowski	rekrutowanie uczestników badania, tworzenie bazy danych	3
prof. dr hab. n. med. Napoleon Waszkiewicz	pomoc przy planowaniu badania, konsultacje merytoryczne	4
prof. dr hab. n. med. Karol Kamiński	planowanie badania, pomoc przy przygotowaniu manuskryptu, konsultacje merytoryczne	10
prof. dr hab. n. med. Irina Kowalska	pomoc przy planowaniu badania, stworzenie koncepcji pracy, pomoc przy przygotowaniu manuskryptu, konsultacje merytoryczne	15

Oświadczam, że wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie powyższej publikacji w pracy doktorskiej.

Lidia Łapińska

Potwierdzam opisany powyżej merytoryczny wkład kandydata w powstanie publikacji wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej.

I. Kowalska

mgr Zofia Stachurska
Ośrodek Badań Populacyjnych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Waszyngtona 15 B
15-269 Białystok

Białystok, 19.12.2023r.

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: „*The relationship between subclinical depressive symptoms and metabolic parameters in women: a subanalysis of the Bialystok PLUS study*" autorów: Lidia Łapińska, Zofia Stachurska, Andrzej Raczkowski, Napoleon Waszkiewicz, Karol Kamiński, Irina Kowalska, opublikowanej w *Polish Archives of Internal Medicine, 2022;132(7-8):16261,* wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej „Ocena zaburzeń metabolicznych u kobiet z objawami depresji", wynoszący 3%, polegał na rekrutowaniu uczestników badania oraz przeprowadzeniu badań.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lekarz Lidię Łapińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Zofia Stachurska

mgr Andrzej Raczkowski
Ośrodek Badań Populacyjnych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Waszyngtona 15 B
15-269 Białystok

Białystok, 19.12.2023r.

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: „*The relationship between subclinical depressive symptoms and metabolic parameters in women: a subanalysis of the Bialystok PLUS study*" autorów: Lidia Łapińska, Zofia Stachurska, Andrzej Raczkowski, Napoleon Waszkiewicz, Karol Kamiński, Irina Kowalska, opublikowanej w *Polish Archives of Internal Medicine, 2022;132(7-8):16261,* wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej „Ocena zaburzeń metabolicznych u kobiet z objawami depresji", wynoszący 3%, polegał na rekrutowaniu uczestników badania oraz tworzeniu bazy danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lekarz Lidię Łapińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Andrzej Raczkowski

Prof. dr hab. n. med. Napoleon Waszkiewicz
Klinika Psychiatrii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Wołodyjowskiego 2
15-272 Białystok

Białystok, 19.12.2023r.

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: „*The relationship between subclinical depressive symptoms and metabolic parameters in women: a subanalysis of the Bialystok PLUS study*" autorów: Lidia Łapińska, Zofia Stachurska, Andrzej Raczkowski, Napoleon Waszkiewicz, Karol Kamiński, Irina Kowalska, opublikowanej w *Polish Archives of Internal Medicine, 2022;132(7-8):16261,* wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej „Ocena zaburzeń metabolicznych u kobiet z objawami depresji", wynoszący 4%, polegał na pomocy przy planowaniu badania oraz konsultacjach merytorycznych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lekarz Lidię Łapińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Prof. dr hab. n. med. Karol Kamiński
Zakład Medycyny Populacyjnej
i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Waszyngtona 15B
15-269 Białystok

Białystok, 19.12.2023r.

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: „*The relationship between subclinical depressive symptoms and metabolic parameters in women: a subanalysis of the Bialystok PLUS study*" autorów: Lidia Łapińska, Zofia Stachurska, Andrzej Raczkowski, Napoleon Waszkiewicz, Karol Kamiński, Irina Kowalska, opublikowanej w *Polish Archives of Internal Medicine, 2022;132(7-8):16261,* wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej „Ocena zaburzeń metabolicznych u kobiet z objawami depresji", wynoszący 10%, polegał na planowaniu badania, pomocy przy przygotowaniu manuskryptu oraz konsultacjach merytorycznych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lekarz Lidię Łapińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Prof. dr hab. n. med. Irina Kowalska
Klinika Chorób Wewnętrznych
i Chorób Metabolicznych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A
15-276 Białystok

Białystok, 19.12.2023r.

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: „*The relationship between subclinical depressive symptoms and metabolic parameters in women: a subanalysis of the Bialystok PLUS study*" autorów: Lidia Łapińska, Zofia Stachurska, Andrzej Raczkowski, Napoleon Waszkiewicz, Karol Kamiński, Irina Kowalska, opublikowanej w *Polish Archives of Internal Medicine, 2022;132(7-8):16261,* wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej „Ocena zaburzeń metabolicznych u kobiet z objawami depresji", wynoszący 15%, polegał na pomocy przy planowaniu badania, stworzeniu koncepcji pracy, pomocy przy przygotowaniu manuskryptu oraz konsultacjach merytorycznych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lekarz Lidię Łapińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

I. Kowalska

Informacja o charakterze udziału współautorów w publikacji:

„**The association between plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration and metabolic disturbances in women with depressive symptoms**" autorów: Lidia Łapińska, Anna Krentowska, Marcin Kondraciuk, Małgorzata Chlabicz, Napoleon Waszkiewicz, Karol Kamiński, Irina Kowalska opublikowanej w *Psychoneuroendocrinology, 2023;158:106409*.

Imię i nazwisko współautora	Charakter udziału	Procentowy wkład
kandydat – lek. Lidia Łapińska	stworzenie koncepcji pracy, analiza wyników, przygotowanie manuskryptu	62
dr n. med. Anna Krentowska	pomoc przy analizie wyników, korekta językowa	3
mgr Marcin Kondraciuk	przeprowadzenie oznaczeń	3
dr hab. n. med. Małgorzata Chlabicz	planowanie badania, przeprowadzenie badań	3
prof. dr hab. n. med. Napoleon Waszkiewicz	pomoc przy planowaniu badania, konsultacje merytoryczne	4
prof. dr hab. n. med. Karol Kamiński	planowanie badania, pomoc przy przygotowaniu manuskryptu, konsultacje merytoryczne	10
prof. dr hab. n. med. Irina Kowalska	pomoc przy planowaniu badania, stworzenie koncepcji pracy, pomoc przy przygotowaniu manuskryptu, konsultacje merytoryczne	15

Oświadczam, że wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie powyższej publikacji w pracy doktorskiej.

Lidia Łapińska

Potwierdzam opisany powyżej merytoryczny wkład kandydata w powstanie publikacji wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej.

I. Kowalska

dr n. med. Anna Krentowska
Klinika Chorób Wewnętrznych
i Chorób Metabolicznych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A
15-276 Białystok

Białystok, 19.12.2023r.

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: „*The association between plasma N–terminal pro-brain natriuretic peptide concentration and metabolic disturbances in women with depressive symptoms*" autorów: Lidia Łapińska, Anna Krentowska, Marcin Kondraciuk, Małgorzata Chlabicz, Napoleon Waszkiewicz, Karol Kamiński, Irina Kowalska, opublikowanej w *Psychoneuroendocrinology, 2023;158:106409,* wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej „Ocena zaburzeń metabolicznych u kobiet z objawami depresji", wynoszący 3%, polegał na pomocy przy analizie wyników oraz korekcie językowej.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lekarz Lidię Łapińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Anna Krentowska

mgr Marcin Kondraciuk
Ośrodek Badań Populacyjnych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Waszyngtona 15B
15-269 Białystok

Białystok, 19.12.2023r.

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: „*The association between plasma N–terminal pro-brain natriuretic peptide concentration and metabolic disturbances in women with depressive symptoms*" autorów: Lidia Łapińska, Anna Krentowska, Marcin Kondraciuk, Małgorzata Chlabicz, Napoleon Waszkiewicz, Karol Kamiński, Irina Kowalska, opublikowanej w *Psychoneuroendocrinology, 2023;158:106409,* wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej „Ocena zaburzeń metabolicznych u kobiet z objawami depresji", wynoszący 3%, polegał na przeprowadzeniu oznaczeń.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lekarz Lidię Łapińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Marcin Kondraciuk

dr hab. n. med. Małgorzata Chlabicz
Zakład Medycyny Populacyjnej
i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Waszyngtona 15B
15-269 Białystok

Białystok, 19.12.2023r.

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: „*The association between plasma N–terminal pro-brain natriuretic peptide concentration and metabolic disturbances in women with depressive symptoms*" autorów: Lidia Łapińska, Anna Krentowska, Marcin Kondraciuk, Małgorzata Chlabicz, Napoleon Waszkiewicz, Karol Kamiński, Irina Kowalska, opublikowanej w *Psychoneuroendocrinology, 2023;158:106409,* wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej „Ocena zaburzeń metabolicznych u kobiet z objawami depresji", wynoszący 3%, polegał na planowaniu badania oraz przeprowadzeniu badań.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lekarz Lidię Łapińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

M. Chlabicz

Prof. dr hab. n. med. Napoleon Waszkiewicz
Klinika Psychiatrii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Wołodyjowskiego 2
15-272 Białystok

Białystok, 19.12.2023r.

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: „*The association between plasma N–terminal pro-brain natriuretic peptide concentration and metabolic disturbances in women with depressive symptoms*" autorów: Lidia Łapińska, Anna Krentowska, Marcin Kondraciuk, Małgorzata Chlabicz, Napoleon Waszkiewicz, Karol Kamiński, Irina Kowalska, opublikowanej w *Psychoneuroendocrinology, 2023;158:106409,* wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej „Ocena zaburzeń metabolicznych u kobiet z objawami depresji", wynoszący 4%, polegał na pomoc przy planowaniu badania oraz konsultacjach merytorycznych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lekarz Lidię Łapińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Napoleon Waszkiewicz

Prof. dr hab. n. med. Karol Kamiński
Zakład Medycyny Populacyjnej
i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Waszyngtona 15B
15-269 Białystok

Białystok, 19.12.2023r.

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: „*The association between plasma N–terminal pro-brain natriuretic peptide concentration and metabolic disturbances in women with depressive symptoms*" autorów: Lidia Łapińska, Anna Krentowska, Marcin Kondraciuk, Małgorzata Chlabicz, Napoleon Waszkiewicz, Karol Kamiński, Irina Kowalska, opublikowanej w *Psychoneuroendocrinology, 2023;158:106409,* wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej „Ocena zaburzeń metabolicznych u kobiet z objawami depresji", wynoszący 10%, polegał na planowaniu badania, pomocy przy przygotowaniu manuskryptu oraz konsultacjach merytorycznych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lekarz Lidię Łapińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Karol Kamiński

Prof. dr hab. n. med. Irina Kowalska
Klinika Chorób Wewnętrznych
i Chorób Metabolicznych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A
15-276 Białystok

Białystok, 19.12.2023r.

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: „*The association between plasma N–terminal pro-brain natriuretic peptide concentration and metabolic disturbances in women with depressive symptoms*" autorów: Łapińska Lidia, Krentowska Anna, Kondraciuk Marcin, Chlabicz Małgorzata, Waszkiewicz Napoleon, Kamiński Karol, Kowalska Irina, opublikowanej w *Psychoneuroendocrinology, 2023;158:106409,* wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej „Ocena zaburzeń metabolicznych u kobiet z objawami depresji", wynoszący 15%, polegał na pomocy przy planowaniu badania, stworzeniu koncepcji pracy, pomocy przy przygotowaniu manuskryptu oraz konsultacjach merytorycznych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lekarz Lidię Łapińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

I. Kowalska

16. ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ

KOMISJA BIOETYCZNA
UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO w BIAŁYMSTOKU
ul. Jana Kilińskiego 1
15-089 Białystok
tel. (085) 748 54 07, fax. (085) 748 55 08
prorektorkl@umb.edu.pl

Białystok, 31-03-2016

Uchwała nr: R-I-002/108/2016

Komisja Bioetyczna Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, po zapoznaniu się z projektem badania zgodnie z zasadami GCP/ Guidelines for Good Clinical Practice /- **w y r a ż a z g o d ę** na prowadzenie tematu badawczego: „Poszukiwanie nowych czynników ryzyka chorób cywilizacyjnych – badanie populacyjne Białystok PLUS (Polish Longitudinal University Study)" przez prof. dr hab. Karola Kamińskiego wraz z zespołem badawczym z UMB.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej UMB

prof. dr hab. Elżbieta Hassman-Poznańska