

Leptina e disturbi dell'umore

Leptin and mood disorders

D. Di Lorenzo, G. Barbato, F. Conte, A. Costanzo, C. Della Monica, M. Serio, G. Ficca

Dipartimento di Psicologia, Seconda Università di Napoli

Summary

Objectives

Leptin is an important factor involved in the regulation of feeding behavior, and its discovery has opened new perspectives in the study of obesity. Given that patients with a diagnosis of affective disorders frequently show appetite loss, weight decrease and dysfunctions of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and that leptin seems to induce anorexia by interacting with specific neuroendocrine and neurotransmission systems involved in mood regulation, a possible relationship between leptin serum levels and mood disorders can be hypothesized. The aim of this article is to provide the reader with a comprehensive review addressing this issue.

Methods

A systematic review of the literature on the relationships between leptin, ghrelin and mood disorders has been carried by searching PubMed for all studies on this topic in the period 1995-2010.

Results

Interestingly, it was found that still very few studies have directly investigated leptin plasma levels in affective disorders. Significant reduction of leptin plasma levels in depressed patients has been occasionally reported, however other studies have not confirmed this finding (Table I).

Conclusions

Although the hypothesis of a crucial role of leptin levels on the occurrence, recurrence and specific characteristics features of mood disorders deserves great attention, it should be corroborated by further specific research, since available data still appear sparse and inconsistent.

Key words

Leptin • Ghrelin • Body Mass Index • Major depressive disorder • Obsessive-compulsive disorder • Antidepressants • Hypothalamic-pituitary-adrenal axis

Riassunto

Obiettivi

La leptina è un importante fattore coinvolto nella regolazione del comportamento alimentare, e la sua scoperta ha aperto nuove prospettive nello studio dell'obesità.

La frequente osservazione nei pazienti con disturbo affettivo di perdita di appetito, perdita di peso e disfunzioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, e la recente scoperta di un ruolo della leptina nell'indurre anoressia tramite l'interazione con specifici sistemi neuroendocrini e neurotrasmettitoriali coinvolti nella regolazione dell'umore, hanno suggerito una possibile relazione tra concentrazioni seriche di leptina e disturbi dell'umore. Questo articolo ha lo scopo di fornire al lettore una rassegna esauriente dei contributi sperimentali prodotti allo scopo di verificare tale ipotesi.

Metodi

La ricerca in letteratura è stata condotta prendendo in considerazione tutti gli articoli sull'argomento reperibili in PubMed relativi agli anni 1995-2010.

Risultati

Ci pare rilevante sottolineare la scarsità di studi sinora pubblicati sulle relazioni fra leptina e disturbi dell'umore. A fronte di alcuni studi che hanno mostrato una significativa riduzione dei livelli serici di leptina nei pazienti depressi, altre ricerche non sono riuscite a replicare questa evidenza (Tab. I).

Conclusioni

Sebbene l'ipotesi di un ruolo rilevante dei livelli di leptina sulla comparsa e ricorrenza dei disturbi dell'umore, nonché sulle loro caratteristiche, meriti grande attenzione, essa va corroborata da ulteriori ricerche specifiche, essendo le evidenze sinora prodotte ancora scarse e discordanti.

Parole chiave

Leptina • Grelina • Indice di massa corporea • Disturbo depressivo maggiore • Disturbo ossessivo-compulsivo • Antidepressivi • Asse ipotalamo-ipofisi-surrene

Corrispondenza

Gianluca Ficca, Dipartimento di Psicologia, Seconda Università di Napoli, via Vivaldi 43, 81100 Caserta, Italia • Tel. +39 0823 274790 • Fax +39 0823 274792 • E-mail: gianluca.ficca@unina2.it

Introduzione

La leptina (dal greco *leptos* = magro) è un ormone di natura proteica principalmente secreto dalle cellule del tessuto adiposo e rappresenta una componente fondamentale nel circuito omeostatico della regolazione del peso corporeo¹. La nostra conoscenza della leptina è legata agli studi condotti su ceppi di topi geneticamente obesi con mutazioni del gene *ob* (ceppo *ob/ob*) e del gene *db*, quest'ultimo codificante il recettore della leptina (ceppo *db/db*), caratterizzati rispettivamente da iperfagia con grave tendenza all'obesità e da alterazioni metaboliche simili al diabete mellito². La scoperta della leptina quale prodotto del gene *ob* ha rappresentato un tassello fondamentale per la ricerca dei fattori responsabili dell'obesità³. Numerosi studi sperimentali hanno mostrato come le somministrazioni periferiche e centrali di leptina nei topi obesi geneticamente deficitari della proteina lipidica determinavano l'incremento dell'attività metabolica e la tendenza a mangiare di meno, con il risultato che il peso corporeo raggiungeva gradualmente valori normali. Gli stessi effetti non erano osservabili tra i topi *db/db*, in cui una mutazione dei recettori leptinici determinava una resistenza tale che sia le somministrazioni endogene che l'azione della leptina esogena risultavano inefficaci³⁻⁵.

Le somministrazioni di leptina endogena riducono l'appetito e determinano la perdita di peso in roditori obesi geneticamente deficitari di leptina³ e riduce l'iperfagia e le alterazioni endocrine in soggetti con disturbi dell'alimentazione⁶. La terapia con leptina non produce tuttavia sempre un significativo calo ponderale tra i pazienti obesi, così come elevati livelli di leptina sierica dovuti ad un'alta percentuale di massa grassa, non provocano in tutti i casi una riduzione dell'assunzione di cibo⁷. Ciò ha suggerito l'ipotesi che l'obesità possa essere associata ad uno stato di relativa "resistenza" alla leptina⁸ questo potrebbe a sua volta dipendere da un deficit del trasporto attraverso la barriera ematoencefalica, che non consente alla proteina lipidica di raggiungere con successo gli specifici siti ipotalamici⁹, o all'inibizione del segnale ipotalamico dovuta al blocco del legame della leptina con i siti recettoriali, determinato da specifiche molecole inibitorie¹⁰⁻¹¹ quali le proteine SOCS3 (*Suppressor of Cytokine Signaling-3*) e PTP1B (*Protein Tyrosine Phosphatase 1B*).

La leptina è coinvolta nella modulazione di diverse risposte fisiologiche, tra cui le risposte immunitarie¹², e nella regolazione del comportamento sessuale¹³.

Un aumento della secrezione della leptina è stata osservato in corso di infezione e infiammazione insieme alla disregolazione della risposta immunitaria in ratti con basse concentrazioni di leptina¹⁴⁻¹⁵. Ciò fornirebbe dati a favore di un ruolo importante della leptina nel sistema immunitario. Recentemente è stato evidenziato che la leptina può accelerare la secrezione di agenti infiammatori acuti co-

me il fattore di necrosi tumorale (TFN) e l'interleuchina-1 (ILC-1), svolgendo quindi un'azione simile a quella di altre citochine infiammatorie e può promuovere la maturazione e differenziazione dei linfociti T helper 1¹⁶. Inoltre è oggi largamente accettato il coinvolgimento della leptina nella patogenesi di diverse malattie autoimmuni¹⁷, come il diabete¹⁸, la sclerosi multipla¹⁹ e l'encefalomielite²⁰⁻²¹.

I topi mutati obesi di entrambi i sessi non raggiungono la maturità sessuale e sono sterili²². Gli studi sperimentali condotti su topi obesi a digiuno hanno dimostrato che il trattamento con leptina esogena risolve la sterilità in entrambi i sessi agendo direttamente a livello dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, la cui funzione risulta fortemente compromessa⁶. I topi geneticamente obesi sono gravemente carenti di ormoni sessuali a causa di un deficit ipotalamico che altera la secrezione di GnRh (fattore di rilascio delle gonadotropine). Le somministrazioni di leptina stimolano la secrezione di GnRh da parte dell'ipofisi, determinando un incremento del rilascio degli ormoni luteinizzante (LH) e follicolo stimolante (FSH).

I recettori leptinici sono largamente diffusi nel sistema nervoso centrale, soprattutto in aree del sistema limbico deputate al controllo delle emozioni, quali l'ippocampo, l'amigdala e la corteccia²³⁻²⁴. La perdita di appetito, il calo ponderale e l'alterazione del sistema ipotalamo-ipofisi-surrene rientrano tra i sintomi dei disturbi dell'umore, ed è possibile che si verifichino conseguentemente anche alterazioni dei livelli sierici di leptina. Ciò suggerisce un più ampio spettro d'azione della leptina e il suo possibile ruolo nello sviluppo dei disturbi affettivi²⁵⁻²⁶. Nonostante gli specifici meccanismi d'azione restino in questo ambito ancora poco chiari, i recenti studi sperimentali condotti su modelli animali di depressione prospettano un nuovo potenziale coinvolgimento della leptina nell'eziopatogenesi e/o nel trattamento dei disturbi dell'umore²⁷⁻²⁸.

Lo scopo di questo lavoro è di passare in rassegna i contributi sperimentali più interessanti presenti in letteratura sul rapporto fra la leptina e le costellazioni emotive, comportamentali e neuroendocrine di pazienti con disturbi affettivi.

Livelli sierici e meccanismi d'azione della leptina

Attraverso un meccanismo di retroazione negativa la leptina veicola l'informazione ipotalamica relativa allo stato delle riserve energetiche a lungo termine, immagazzinate nel tessuto adiposo, inducendo il senso di sazietà⁵⁻²⁹.

La sua concentrazione ematica è positivamente correlata al peso corporeo e all'indice di massa grassa (BMI); pertanto la riduzione di peso e di BMI inibisce la secrezione dell'ormone stimolando l'assunzione di cibo³⁰. Sia i soggetti normo-peso che obesi mostrano oscillazioni circadiane della concentrazione ematica di leptina, che, come altri ormoni, esibisce una secrezione "pulsatile" con un

minimo alle h 9,00, un lento aumento durante il giorno e la sera, un picco notturno massimo alle h 1,00 e un veloce calo tra le h 5,00 e h 9,00 del mattino³¹.

Gli studi condotti sui pazienti con anoressia nervosa hanno dimostrato che la curva circadiana della leptina è molto appiattita in questi pazienti, e che i suoi livelli ematici, analizzati attraverso campioni di sangue prelevati nel corso delle 24 ore e dopo una notte di totale digiuno, sono mediamente più bassi rispetto ai soggetti sani³². Queste osservazioni confermerebbero l'ipotesi già esistente in letteratura che il grave calo ponderale e la riduzione di BMI sono tra le principali cause della ridotta secrezione di leptina.

La leptina produce i suoi effetti anoressizzanti attraverso le connessioni con specifici recettori distribuiti a livello del nucleo arcuato dell'ipotalamo³³. La leptina, legandosi al recettore OB-Rb, ne determina la dimerizzazione ed attiva le proteine Janus-chinasi che fosforilano i monomeri del recettore OB-Rb. Ai siti che si creano in seguito alla fosforilazione, si legheranno le proteine STAT (*Signal Transducers and Activators of Transcription*), trasduttori del segnale e attivatori di trascrizione. Il recettore OB-Rb è presente in almeno due popolazioni di neuroni. Una prima popolazione di neuroni sintetizza neuropeptide Y e agouti-proteina correlata (AgRp), entrambi peptidi che stimolano l'appetito³⁴, su cui la leptina esercita un effetto inibitorio, sopprimendone l'espressione³⁵. La seconda popolazione di neuroni sintetizza pro-opiomelanocortina (POMC), che stimola il rilascio, da parte del lobo anteriore dell'ipofisi, di ormoni stimolanti i melanociti (α -MSH), il cui segnale riduce l'appetito³⁶. La leptina, attraverso il legame con il recettore Ob-Rb, stimola la sintesi di POMC, producendo il suo effetto anoressizzante³⁷. Gli assoni di questi neuroni a loro volta proiettano al nucleo paraventricolare e ai neuroni dell'ipotalamo laterale, che sintetizzano l'ormone concentrante la melanina (MCH) e l'orexina, neurotrasmettitori che stimolano l'appetito. Il nucleo arcuato possiede anche neuroni secernenti il peptide CART la cui attività stimola il metabolismo attraverso le connessioni con il nucleo paraventricolare, inibendo la secrezione di MCH e di orexina. I neuroni del CART possiedono recettori per la leptina, che mediano effetti eccitatori e sembrano parzialmente coinvolti nei meccanismi di sazietà³⁴. Recenti modelli sperimentali animali di depressione e ansia hanno individuato un incremento della sintesi del neuropeptide CART, suggerendone un importante ruolo quale correlato neurobiologico dell'ansia e della depressione maggiore nei disturbi d'ansia e nei disturbi depressivi^{38 39}, confermando dati già esistenti in letteratura su modelli umani di depressione e ansia associati a mutazioni delle concentrazioni di CART⁴⁰.

Anche i neuroni serotoninergici sono implicati nella regolazione del comportamento alimentare e del metabolismo energetico. Le infusioni di serotonina nel nucleo paraventricolare e ventromediale dell'ipotalamo inibiscono

l'assunzione di cibo⁴¹ allo stesso modo dei suoi agonisti, come il 5-idrossitriptofano (5-HTP), che agiscono bloccando la ricaptazione della serotonina⁴². Probabilmente la serotonina esercita la sua funzione anoressizzante incrementando i livelli di insulina che, a sua volta, modula e facilita la secrezione di leptina⁴³. Come è noto, i livelli plasmatici dell'ormone adipocita sono significativamente influenzati dalla percentuale di massa grassa corporea. Tuttavia anche l'insulina, gli agonisti dei recettori beta-adrenergici e i glucocorticoidi determinano l'aumento della sintesi di Ob-RNAm, inibendo l'assunzione di cibo⁴⁴. I glucocorticoidi stimolano l'espressione e la produzione di leptina da parte del tessuto adiposo, indipendentemente dal loro effetto sull'assunzione di cibo⁴⁵.

Il trattamento con cortisolo in soggetti sani induce un rilevante aumento nella concentrazione plasmatica di leptina, suggerendo l'esistenza di specifiche interazioni tra quest'ultima e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene che secreta il fattore di rilascio delle corticotropine (CRH), l'ormone adrenocorticotropo e il cortisolo: per i nostri obiettivi, è interessante notare come questi fattori siano corresponsabili della perdita di appetito e di peso in condizioni patologiche come stress cronico e depressione maggiore⁴⁶.

I glucocorticoidi modulano la secrezione di leptina agendo attraverso il legame con i loro specifici recettori (GR), diffusamente rappresentati anche a livello del tessuto adiposo⁴⁷. Nei soggetti sani la stimolazione dei glucocorticoidi incrementa la sintesi e la secrezione di leptina da parte degli adipociti. La leptina a sua volta inibisce l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisario (HPA) sia a livello ipotalamico che corticosurrenale⁴⁸. Le somministrazioni di antagonisti del fattore di rilascio della corticotropina riducono l'effetto anoressizzante della leptina, mentre le infusioni centrali di proteina ob determinano un aumento della sintesi di CRH ipotalamico in ratti sani, suggerendo per questo ormone un ruolo come mediatore dell'effetto a breve termine della leptina sul comportamento alimentare di ratti deprivati di cibo⁴⁹.

Paradigmi sperimentali animali di depressione ed effetti delle somministrazioni esogene di leptina

Importanti contributi sono stati offerti da ricerche condotte attraverso paradigmi sperimentali animali (*Forced Swimming Test*, FST; *Chronic Unpredictable Stress*, CUS) utilizzati per valutare gli effetti esercitati dai trattamenti con antidepressivi⁵⁰. L'esposizione cronica del ratto allo stress provoca una varietà di deficit comportamentali come immobilità e manifestazioni di disperazione ("helplessness") e alterazioni neuroendocrine assimilabili a quelle osservate nei soggetti depressi. I dati ricavati attraverso paradigmi animali suggeriscono l'ipotesi che la leptina possa esercitare una funzione simile a quella degli antidepressivi e rappresentare ipoteticamente una valida

alternativa, non solo in virtù dei suoi effetti sulle risposte comportamentali e neuroendocrine, ma anche in termini di efficacia a breve termine e tollerabilità da parte 'organismo'^{27 28}. I topi esposti a stress cronico mostrano un calo dei livelli plasmatici di leptina, indipendentemente dalla massa corporea, e l'aumento della concentrazione di corticosterone causata dall'iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisario. I bassi livelli di leptina si associano a deficit comportamentali nel FST test, in cui i ratti esposti cronicamente a stress assumono la caratteristica postura di immobilità. Allo stesso modo di altri trattamenti farmacologici⁵⁰, la somministrazione di leptina produce un effetto dose-dipendente, riducendo il comportamento di disperazione e l'anedonia. Questa capacità di inibire le risposte anedoniche e di attenuare i comportamenti di disperazione suggeriscono che la somministrazione di leptina esogena possa avere effetti simili a quelli degli antidepressivi. Inoltre la sistematica attivazione dei recettori leptinici distribuiti nell'ippocampo associata alle risposte comportamentali "non-depressive" ai test, suggeriscono che l'ippocampo potrebbe rappresentare il substrato neuroanatomico per l'ipotetica azione antidepressiva della leptina. Questi sono risultati suggestivi che vanno chiaramente valutati con cautela, specie in termini di validità dei modelli animali per i sintomi depressivi.

Livelli ematici di leptina e disturbi della sfera affettiva: studi nell'uomo

Perdita di appetito, calo ponderale e disfunzioni a carico dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene sono fenomeni che sovente accompagnano l'episodio depressivo⁵¹.

I dati esistenti in letteratura circa il possibile coinvolgimento della leptina nell'eziopatogenesi e/o nel trattamento dei disturbi dell'umore, schematizzati in Tabella I, non sono numerosi e soprattutto appaiono poco chiari e discordanti. Gli studi sperimentali condotti su pazienti con disturbo affettivo maggiore, interessati da un significativo calo ponderale e perdita di appetito, hanno inizialmente evidenziato come le concentrazioni ematiche di leptina, dopo una notte di digiuno, non differiscano dai livelli misurati nei soggetti del gruppo di controllo, indipendentemente dal calo ponderale tipico dei pazienti depressi²⁵. Non sono stati raccolti in definitiva dati consistenti a favore del ruolo primario della leptina nella perdita di appetito e di peso osservati nei disturbi affettivi. Studi successivi hanno segnalato un incremento notturno della concentrazione sierica di leptina in pazienti depressi, senza significative correlazioni con l'indice di massa grassa, ma con significative differenze di genere, (livelli sierici di leptina più alti tra le donne²⁶). Effettuando più misurazioni, a intervalli diversi durante la notte, è stato considerato anche il profilo notturno espresso dalla leptina e le interazioni tra leptina, cortisolo, ACTH e GH, dopo la somministrazione del fattore di rilascio dell'ormo-

ne crescita (GHRH). I risultati suggerirono l'ipotesi che, in assenza di una correlazione positiva con l'indice di massa grassa corporea, l'aumento di leptina tra i pazienti depressi potesse essere determinato dall'iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisario e dai più alti livelli circolanti di cortisolo, senza significativi effetti legati alla perdita di peso.

Uno studio recente⁵² ha confrontato le differenze nei livelli sierici di leptina tra pazienti con depressione maggiore e schizofrenia, mostrando che, in assenza di significative alterazioni della massa grassa, entrambi i gruppi presentavano concentrazioni minori rispetto al gruppo di controllo, indipendentemente dal genere e soprattutto dal trattamento farmacologico, mantenuto a regime stabile per le quattro settimane precedenti la sessione sperimentale. Questi risultati non possono essere spiegati in funzione dell'iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisario (è ben noto che i glucocorticoidi stimolano il rilascio di leptina) o dell'ammontare di massa grassa. Per spiegare tale fenomeno quindi fu avanzata l'ipotesi che le piccole quantità di leptina osservate corrispondessero a quella secreta direttamente a livello del sistema nervoso, individuato come ulteriore fonte di produzione di leptina. Le quantità rilasciate dal sistema nervoso spiegherebbero il dimorfismo sessuale individuato in diverse ricerche, dal momento che nel cervello delle donne circolano livelli di leptina maggiori rispetto agli uomini⁵³.

Gli studi condotti su pazienti affetti da disturbo bipolare I e pazienti con disturbo maniaco hanno riscontrato livelli più bassi sia di leptina che di colesterolo rispetto al gruppo di controllo. In particolare, i pazienti con episodi di mania mostrano concentrazioni più basse di leptina anche in fase di recupero dalla malattia⁵⁴. Essendo nota la relazione tra il sistema della leptina e la trasmissione serotoninergica⁴¹ e in base alla correlazione positiva trovata tra i livelli di colesterolo e di leptina, si ipotizza che la riduzione della concentrazione ematica di leptina sia causata da un deficit della trasmissione serotoninergica provocata dai bassi livelli di colesterolo soprattutto tra i pazienti con mania e con storie di tentato suicidio, o tra soggetti che manifestano comportamenti aggressivi⁵⁵.

Per valutare la relazione tra le concentrazioni di leptina e i sintomi vegetativi dei disturbi affettivi, sono stati presi in esame anche gruppi di pazienti con depressione maggiore atipica (ADD), caratterizzata da sintomi quali iperfagia, aumento del consumo di cibi ricchi in grassi e carboidrati, e incremento del peso corporeo⁵⁶. Il confronto con i pazienti privi di sintomi atipici (NN-DA) e il gruppo di controllo, bilanciati per genere, età e BMI, ha mostrato livelli di leptina più alti tra i pazienti con depressione atipica. L'aumento della concentrazione di leptina è ritenuto il risultato dell'aumento del peso, piuttosto che la causa dell'iperfagia e dell'aumento ponderale. I livelli di cortisolo e di GH tra i pazienti con depressione atipica sono invece apparsi invariati rispetto al gruppo di controllo e ai pazienti privi di sintomi atipici.

TABELLA I.Livelli di leptina: studi sperimentali sull'uomo. *Leptin levels: experimental studies in man.*

Autore	Campione	Metodo	Livelli di leptina
Deuschle et al., 1996	Pazienti con depressione maggiore (DSM-III, 1987) N = 24 Gruppo di controllo N = 33	Misurazione dei livelli sierici di leptina (RIA) alle h 8,00 dopo una notte di digiuno	–
Antonišević et al., 1998	Pazienti con depressione maggiore (DSM-III, 1987) N = 15 Gruppo di controllo N = 15	a. Somministrazioni di CHRH a intervalli di un'ora (tra le h 22,00 e le 1,00) b. Misurazione dei livelli di leptina (RIA) tra le h 24,00 e le h 4,00 c. Misurazione (RIA) delle concentrazioni di cortisolo, leptina, ACTH e GH durante somministrazioni di GHRH e placebo in condizione di digiuno (tra le h 20,00 e le h 7,00)	↑
Kraus et al., 2001	Pazienti con depressione maggiore (DSM-IV, 1994) N = 62 Pazienti con schizofrenia (DSM-IV, 1994) N = 42 Gruppo di controllo N = 64	Prelievi diurni (tra le h 8,00 e le h 9,00) Determinazione delle concentrazioni di leptina (RIA)	↓
Esel et al., 2005	Pazienti con depressione maggiore (DSM-IV, 1994) N = 36 Gruppo di controllo N = 23	Prelievi alle h 8,00, dopo notte di digiuno, prima e dopo il trattamento con venlafaxina, amitriptilina, paroxetina, fluoxetina Misurazione delle concentrazioni di leptina (IRMA)	↑
Jow et al., 2006	Pazienti con depressione maggiore (DSM-IV, 1994) N = 69 Pazienti con schizofrenia (senza disturbo depressivo) N = 78 Gruppo di controllo N = 51	Prelievi alle h 8,00 dopo notte di digiuno Misurazione delle concentrazioni di leptina (EIA) Misurazione delle concentrazioni di colesterolo (<i>Randox total cholesterol kit, Olympus AU 600 autoanalyzer</i>)	↓
Gecici et al., 2005	Pazienti depressi (HDRS, 1960) con sintomi atipici (ADD) e senza sintomi atipici (DD-NA) N = 57	Prelievi tra le h 8,00 e le h 9,00 dopo una notte di digiuno Misurazione dei livelli di leptina (ELISA)	↑
Atmaca et al., 2002	Pazienti con disturbo bipolare di tipo I in totale remissione (HAM-D; YMRS) N = 16 Pazienti con episodi di mania (HAM-D; YMRS) N = 16 Gruppo di controllo N = 16	Prelievi alle h 8,00 dopo notte di digiuno Misurazione delle concentrazioni di leptina (<i>DRG diagnostic Kit</i>) Misurazione delle concentrazioni di colesterolo (<i>Randox total cholesterol Kit, Olympus AU 600</i>)	↓

(continua)

(Tabella I – segue)

Autore	Campione	Metodo	Livelli di leptina
Emul et al., 2007	Pazienti con DOC (DSM-IV, 1994): DOC + MDD; DOC - MDD N = 43 Gruppo di controllo N = 20	Prelievi effettuati dopo una notte di digiuno tra le h 8,00 e le h 9,00 Misurazione delle concentrazioni di leptina (RIA) Misurazione delle concentrazioni di grelina (EIA)	↓
Himmerich et al., 2007	Pazienti con depressione maggiore (ICD-10, 1994) N = 74	Somministrazione di desametasone/CRH test dopo il ricovero e prima della dimissione. Prelievi effettuati tra le h 8,00 e le h 9,00 Misurazione delle concentrazioni di leptina (RIA)	↑

RIA: radioimmunoassay; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; EIA: enzyme immune assay; IRMA: immunoradiometric assay.

L'aumento della concentrazione di leptina è stato individuato in pazienti depressi trattati con antidepressivi, con significative differenze di genere (livelli significativamente più alti tra le donne rispetto agli uomini), sia nel gruppo sperimentale che di controllo⁵⁷. I prelievi ematici per determinare i livelli di leptina furono effettuati in un unico momento, dopo una notte di digiuno, sia prima del trattamento con antidepressivi che dopo, ma solo per quei pazienti che rispondevano al trattamento farmacologico. I pazienti depressi presentavano livelli di leptina maggiori rispetto al gruppo di controllo, aumento che diventava ancora più evidente dopo il trattamento farmacologico. Ancora una volta la perdita di peso dei pazienti non era positivamente correlata con i livelli di leptina, e fu ipotizzato che le variazioni rilevate dipendessero dall'iperattività dell'HPA. Durante l'episodio depressivo i recettori dei glucocorticoidi, distribuiti nel tessuto adiposo, diventano insensibili alla loro stimolazione, ma la somministrazione di sostanze psicotrope, oltre ad alleviare la sintomatologia depressiva, può diminuire la resistenza recettoriale ai glucocorticoidi. Di conseguenza gli adipociti diventano più vulnerabili alla stimolazione da parte dei glucocorticoidi, con un risultante aumento del rilascio di leptina⁵⁸. Un'altra ipotesi avanzata è che gli antidepressivi aumentano i livelli di leptina inibendo l'attività del sistema nervoso simpatico, che a sua volta inibisce l'espressione dell'ormone adipocita⁵⁹. L'aumento della leptina potrebbe infine essere associato all'effetto oressizzante esercitato dalla serotonina, che contrasta il calo ponderale e ripristina livelli normali di tessuto adiposo⁴².

Questi risultati tuttavia non concordano con quelli ottenuti in studi simili, in cui il trattamento con antidepressivi ha provocato incrementi poco significativi delle concentrazioni di leptina⁶⁰, oppure riduzioni, come in corso di trattamento con fluoxetina⁶¹, o nessun effetto significativo⁶². Una ricerca recente si è concentrata sulle relazioni tra la concentrazione ematica di leptina, quella di colesterolo

e l'indice di massa grassa corporea, confrontando gruppi di pazienti con depressione maggiore e schizofrenia⁶³, e producendo risultati che confermerebbero dati già esistenti in letteratura⁴¹. Le concentrazioni di leptina e di colesterolo infatti risultano più basse tra i soggetti depressi rispetto al gruppo di controllo, ma più alte nei pazienti schizofrenici, probabilmente a causa delle alterazioni a carico del sistema serotoninergico. Una correlazione significativamente positiva è stata trovata tra i livelli di leptina e la massa grassa nei pazienti schizofrenici e nel gruppo di controllo. La stessa correlazione non è presente nel gruppo di pazienti depressi, a supporto dell'ipotesi che la correlazione positiva tra peso corporeo e concentrazioni di leptina sia influenzata da altri fattori, in particolare dai livelli ridotti di colesterolo e serotonina, che causano la riduzione della sintesi di leptina.

Un dato interessante riguarda la correlazione negativa riscontrata tra i punteggi nella *Beck Depression Inventory* e i livelli di leptina e colesterolo, per cui le scarse concentrazioni di entrambi gli ormoni sarebbero probabilmente associate alla gravità della sintomatologia depressiva e in particolare alla riduzione dell'introduzione di cibo. Nei pazienti schizofrenici, oltre a livelli più alti di leptina e colesterolo, è stata osservata una correlazione positiva con la gravità dei sintomi, ma i risultati ottenuti sembrano discordanti rispetto a quelli presenti in letteratura, che invece evidenziano come tra i pazienti schizofrenici i livelli di leptina e di colesterolo siano più bassi rispetto ai soggetti sani di controllo, in modo particolare tra i pazienti con storie di tentato suicidio e comportamenti aggressivi e violenti⁶⁴. Questi dati, associati alla rilevazione di una normale BMI, hanno suggerito l'esistenza di un legame tra il metabolismo lipidico e i comportamenti impulsivi e/o aggressivi e i tentativi di suicidio, e una correlazione negativa tra i livelli di leptina e la gravità della sintomatologia schizofrenica. Probabilmente l'intervento

di variabili quali il trattamento farmacologico o lo stress può influire sui livelli di leptina, stimolandone la secrezione⁶⁵. Diversi studi hanno evidenziato la relazione tra il trattamento con antipsicotici convenzionali e/o atipici, come la clozapina e l'olanzapina^{64 66} e le variazioni delle concentrazioni ematiche di leptina, il cui incremento è associato all'aumento di peso corporeo, generalmente osservato in corso di trattamento con neurolettici⁶⁷.

La serotonina è coinvolta nei processi che provocano la sazietà, pertanto le sostanze agoniste della trasmissione serotoninergica riducono l'assunzione di cibo, mentre quelle che ne inibiscono la trasmissione stimolano l'appetito. La grelina, inibendo il rilascio di serotonina, stimola l'appetito⁶⁸.

L'alterazione della trasmissione serotoninergica è evidente non solo nel disturbo depressivo maggiore (MDD) ma anche nel disturbo ossessivo compulsivo (DOC), e alcune ricerche si sono concentrate sulle variazioni dei livelli di leptina per valutarne l'eventuale significato eziopatogenetico in pazienti con DOC.

La serotonina modula diverse funzioni neuronali; pertanto sia nel DOC che nel disturbo depressivo maggiore sono osservabili diverse disfunzioni fisiologiche e comportamentali. Alcuni studi hanno riscontrato concentrazioni ematiche di leptina più alte tra i pazienti con DOC non complicato da depressione maggiore, rispetto ai pazienti con DOC e comorbilità depressiva⁶⁹. Questo fenomeno è stato associato all'iperattività dell'HPA che caratterizza il DOC con depressione e non il DOC puro. Studi successivi hanno tuttavia mostrato che nel DOC complicato da depressione maggiore, i livelli di grelina sono più alti, ma le concentrazioni di leptina sono ridotte rispetto ai pazienti con DOC puro e al gruppo di controllo, sebbene le differenze non siano statisticamente significative⁷⁰. Esiste una correlazione negativa tra i livelli di grelina e leptina nel gruppo DOC + MDD, tuttavia nessuno dei due ormoni presenta correlazioni con la gravità dei sintomi del DOC e della depressione maggiore. Alla luce dei risultati prodotti da questa ricerca, la grelina e la leptina sembrano non essere particolarmente implicate nell'eziopatogenesi del disturbo ossessivo compulsivo.

L'iperattività dell'asse HPA, causata da un difetto dei meccanismi di feedback negativo che ne regolano l'attività, a sua volta correlato ad una ridotta sensibilità dei recettori dei glucocorticoidi (GR) all'azione del cortisolo⁷¹, è considerata un importante fattore patogenetico delle sindromi depressive⁷². Nei pazienti con disturbo depressivo, questo deficit si manifesta con ipercortisolemia e mancata risposta al test di soppressione da desametasone⁶³. La stabilizzazione dell'asse è importante affinché si possa verificare una valida risposta clinica al trattamento farmacologico, e uno degli effetti degli antidepressivi consiste proprio nella restituzione di appropriati feedback e nel ripristino della corretta sensibilità dei GR⁷³. Per tali motivi, le proteine coinvolte nella regolazione dell'attività dell'asse, come la leptina, sono diventate oggetto di

studio, particolarmente in relazione alle loro alterazioni, che potrebbero da un lato predisporre alla depressione, dall'altro influenzare la risposta clinica agli antidepressivi. Giacché i glucocorticoidi stimolano la secrezione di leptina, la sovraespressione dell'asse HPA dovrebbe determinare uno stato di ipercortisolemia, aumento di peso e sovraespressione di leptina tra i pazienti depressi, e questo stato potrebbe essere risolto attraverso il trattamento con antidepressivi. A tal proposito i dati in letteratura sono contrastanti. L'aumento di peso indotto da sostanze psicotrope potrebbe essere associato all'aumento della secrezione di leptina⁷⁴; tuttavia altre sostanze, come la carbamazepina e il litio, inducono l'aumento di peso pur non avendo effetti sulla secrezione di leptina⁷⁵, mentre altre ancora, come la mirtazapina e la fluoxetina⁶⁰, ne determinano solo lievi incrementi.

Per individuare le possibili reciproche influenze tra l'asse HPA e i livelli di leptina in pazienti depressi sottoposti a trattamento farmacologico, ne è stata misurata la concentrazione in soggetti trattati con desametasone e CRH, prima e dopo la remissione dei sintomi⁴⁶. I risultati replicano quelli già presenti in letteratura circa la correlazione positiva tra BMI e leptina sierica e l'aumento di peso determinato dal trattamento farmacologico, ma soprattutto viene evidenziata la significativa associazione tra la concentrazione ematica di leptina e l'attività dell'asse HPA. Al momento della dimissione, i pazienti con remissione dei sintomi, mostravano livelli di leptina più alti rispetto al periodo compreso tra il ricovero e la dimissione, in corrispondenza della normalizzazione della funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi e del miglioramento al test di soppressione DEX/CRH quale segno di efficacia del trattamento farmacologico.

Conclusioni e prospettive

La leptina è stata inizialmente studiata quale importante fattore anoressizzante principalmente coinvolto nei processi di modulazione del comportamento alimentare e della spesa energetica. La relazione tra concentrazioni di leptina e indice di massa corporea³⁰, nonché la presenza di sintomi quali la perdita di appetito e il calo ponderale in diversi disturbi dell'umore hanno suggerito l'esistenza di reciproche relazioni tra le alterazioni dei livelli sierici di leptina e le modificazioni a carico dei sistemi neurotrasmettitoriali e neuroendocrini che accompagnano e predispongono il disturbo affettivo. Tuttavia i dati in letteratura non sono numerosi e soprattutto appaiono complessivamente discordanti, lontani dall'individuare uno specifico ruolo della leptina nei disturbi della sfera affettiva. Alcune ricerche hanno evidenziato che i livelli sierici di leptina restano invariati in pazienti con depressione maggiore rispetto ai soggetti sani²⁵. Altre ricerche hanno individuato concentrazioni di leptina ridotte in pazienti con disturbi affettivi⁵², e livelli aumentati con signifi-

cative differenze di genere in pazienti con depressione maggiore trattati farmacologicamente⁵⁷. Ancora, minori concentrazioni di leptina sono state riscontrate in pazienti con DOC⁶⁹. La contraddittorietà dei dati sperimentali riportati probabilmente dipende dall'eterogeneità dei criteri di selezione dei campioni utilizzati, in termini di genere, età e ampiezza. Anche la scarsa considerazione delle oscillazioni circadiane della secrezione di leptina durante le misurazioni delle sue concentrazioni ematiche potrebbe aver introdotto una certa variabilità nei risultati. Trattandosi soprattutto di studi trasversali che prendono complessivamente in analisi più condizioni, ma in un dato periodo di tempo, non è chiara la relazione temporale tra le variazioni dei livelli sierici di leptina e lo sviluppo dei sintomi depressivi. I rari studi epidemiologici longitudinali sembrano tuttavia concordi con dati già esistenti in letteratura^{26 56 57} nell'individuare livelli più alti di leptina in pazienti con storie di episodi depressivi nella loro vita⁷⁶, fornendo un nuovo importante spunto di riflessione sul piano della prevenzione. Se i pazienti con storie di depressione mostrano infatti una maggiore sintesi di leptina, indipendentemente dall'indice di massa corporea, questo potrebbe rappresentare un fattore predittivo dell'insorgere della patologia. Gli studi epidemiologici condotti su pazienti con storie di depressione nell'arco della vita hanno suggerito come la rilevazione di alti livelli di leptina possa in qualche modo suggerire una predisposizione allo sviluppo della patologia depressiva e svolgere un ipotetico ruolo preventivo. Tali ipotesi restano comunque da valutare in modo più approfondito. Sembra che lì dove i livelli sierici di leptina sono più elevati sia possibile individuare una correlazione positiva con la severità dei sintomi depressivi, anche se ci si aspetterebbe esattamente il contrario. La perdita di appetito e la conseguente riduzione del peso e della massa grassa, sintomi tipici del disturbo depressivo maggiore, dovrebbero per esempio associarsi alla riduzione dei livelli di leptina, prodotta appunto dal tessuto adiposo. Una possibile spiegazione può essere ricercata nell'iperattività dell'HPA caratteristica dei pazienti con depressione maggiore e l'intensa stimolazione degli adipociti da parte dei glucocorticoidi. In tal caso si assisterà ad un aumento della concentrazione leptinica, indipendentemente dall'assunzione di cibo³³. Un'altra questione controversa riguarda l'effetto che il trattamento farmacologico con antidepressivi esercita sui livelli sierici di leptina⁶⁰. Ancora una volta infatti i risultati sperimentali non sono consistenti, e all'evidenza di un effetto inibitorio⁶¹ si contrappongono risultati che dimostrano un aumento della sintesi di leptina, parallelamente al miglioramento del quadro sintomatico durante il trattamento farmacologico⁵⁷. In questo caso il trattamento antidepressivo sembra aumentare i livelli di leptina riducendo l'attività nervosa simpatica, che normalmente ne inibisce la secrezione⁷⁷. Un'altra possibile causa potrebbe

essere l'aumento dell'attività serotoninergica, principale effetto prodotto dagli antidepressivi, poiché la serotonina a sua volta incrementa la secrezione di leptina⁴².

Ciò che resta da chiarire è se e in che modo le variazioni dei livelli della leptina possano influenzare i sintomi, oppure se si tratti esclusivamente di epifenomeni del disturbo affettivo "per sé", e ancora se tali variazioni sono una conseguenza delle alterazioni neuroendocrine e neurotrasmettitoriali prodotte dagli antidepressivi.

I contributi più suggestivi arrivano dagli studi condotti attraverso paradigmi sperimentali di depressione animale, che non si sono limitati ad evidenziare le alterazioni dei livelli sierici di leptina, ma si sono focalizzati sui suoi meccanismi d'azione, promuovendo lo sviluppo della cosiddetta "ipotesi leptinica della depressione"²⁸, legata all'efficacia che il trattamento con leptina ha dimostrato nel controbilanciare comportamenti di disperazione e anedonia ("helplessness") in ratti esposti a stress cronici, e della sua capacità di sortire tali effetti in tempi complessivamente più brevi rispetto ai tradizionali trattamenti farmacologici.

Ulteriori studi sono necessari per estendere un campo di ricerca che potrebbe essere innovativo rispetto all'attuale approccio terapeutico dei disturbi dell'umore. Resta in particolare da approfondire quali processi rendano efficace l'azione della leptina e le specifiche interazioni con i siti recettoriali. I dati clinici relativi ad una possibile interazione tra i sintomi psichiatrici e livelli sierici di leptina sono ancora limitati e divergenti e vanno pertanto valutati con cautela.

Bibliografia

- 1 Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. Nature 1994;372:425-32.
- 2 Coleman DL. *Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice*. Diabetologia 1978;14:141-8.
- 3 Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, et al. *Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks*. Science 1995;269:546-9.
- 4 Lee GH, Proenca R, Montez JM, et al. *Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice*. Nature 1996;379:632-5.
- 5 Friedman JM, Halaas JL. *Leptin and the regulation of body weight in mammals*. Nature 1998;395:763-70.
- 6 Farooqi SI, Matarese G, Lord GM, et al. *Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency*. J Clin Invest 2002;110:1093-103.
- 7 Frederich RC, Hamann A, Anderson S, et al. *Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action*. Nat Med 1995;1:1311-4.
- 8 Van Heek M, Compton DS, France CF, et al. *Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin*. J Clin Invest 1997;99:385-90.

- ⁹ Levin BE, Dunn-Meynell AA, Banks WA. *Obesity-prone rats have normal blood-brain barrier transport but defective central leptin signaling before obesity onset.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2004;286:143-50.
- ¹⁰ Bjørbaek C, Elmquist JK, Frantz JD, et al. *Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance.* Mol Cell 1998;1:619-25.
- ¹¹ Cheng A, Uetani N, Simoncic PD, et al. *Attenuation of leptin action and regulation of obesity by protein tyrosine phosphatase 1B.* Dev Cell 2002;2:497-503.
- ¹² Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. *Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects.* J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3686-95.
- ¹³ Chehab FF, Qiu J, Mounzih K, et al. *Leptin and reproduction.* Nutr Rev 2002;60:S39-46; discussion S68-84, 85-7.
- ¹⁴ Lord GM, Matarese G, Howard JK, et al. *Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression.* Nature 1998;394:897-901.
- ¹⁵ Lord GM, Matarese G, Howard JK, et al. *Leptin inhibits the anti-CD3-driven proliferation of peripheral blood T cells but enhances the production of proinflammatory cytokines.* J Leukoc Biol 2002;72:330-338.
- ¹⁶ Lam QL, Lu L. *Role of leptin in immunity.* Cell Mol Immunol 2007;4:1-13. Review.
- ¹⁷ Procaccini C, Lourenco EV, Matarese G, et al. *Leptin signaling: a key pathway in immune responses.* Curr Signal Transduct Ther 2009;4:22-30.
- ¹⁸ Almanza-Pérez JC, Blancas-Flores G, García-Macedo R, et al. *Leptin and its association with obesity and type 2 diabetes.* Gac Med Mex 2008;144:535-42.
- ¹⁹ Matarese G, Carrieri PB, La Cava A, et al. *Leptin increase in multiple sclerosis associates with reduced number of CD4(+)CD25+ regulatory T cells.* Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:5150-5.
- ²⁰ Matarese G, Sanna V, Di Giacomo A, et al. *Leptin potentiates experimental autoimmune encephalomyelitis in SJL female mice and confers susceptibility to males.* Eur J Immunol 2001;31:1324-32.
- ²¹ De Rosa V, Procaccini C, La Cava A, et al. *Leptin neutralization interferes with pathogenic T cell autoreactivity in autoimmune encephalomyelitis.* J Clin Invest 2006;116:447-55.
- ²² Chehab FF, Lim ME, Lu R. *Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin.* Nat Genet 1996;12:318-20.
- ²³ Mercer JG, Hoggard N, Williams LM, et al. *Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization.* FEBS Lett 1996;387:113-6.
- ²⁴ Elmquist JK, Maratos-Flier E, et al. *Unraveling the central nervous system pathways underlying responses to leptin.* Nat Neurosci 1998;1:445-50.
- ²⁵ Deuschle M, Blum WF, Englaro P, Schweiger U, Weber B, Pflaum CD, et al. *Plasma leptin in depressed patients and healthy controls.* Horm Metab Res 1996;28:714-7.
- ²⁶ Antonijevic IA, Murck H, Frieboes RM, et al. *Elevated nocturnal profiles of serum leptin in patients with depression.* J Psychiatr Res 1998;32:403-10.
- ²⁷ Lu XY, Kim CS, Frazer A, et al. *Leptin, a potential novel antidepressant.* Proc Natl Acad Sci USA 2006;103:1593-8.
- ²⁸ Lu XY. *The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity?* Curr Opin Pharmacol 2007;7:648-52.
- ²⁹ Collins S, Kuhn CM, Petro AE, et al. *Role of leptin in fat regulation.* Nature 1996;380:677.
- ³⁰ Maffei M, Halaas J, Ravussin E, et al. *Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects.* Nature Medicine 1995;1:1155-61.
- ³¹ Licinio J, Mantzoros C, Negrão AB, et al. *Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function.* Nat Med 1997;3:575-9.
- ³² Støving RK, Vinten J, Handberg A, et al. *Diurnal variation of the serum leptin concentration in patients with anorexia nervosa.* Clin Endocrinol (Oxf) 1998;48:761-8.
- ³³ Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, et al. *Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus.* J Clin Invest 1996;98:1101-6.
- ³⁴ Elias CF, Aschkenasi C, Lee C, et al. *Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area.* Neuron 1999;23:775-86.
- ³⁵ Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, et al. *Central nervous system control of food intake.* Nature 2000;404:661-71.
- ³⁶ Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, et al. *Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus.* Nature 2001;411:480-4.
- ³⁷ Balthasar N, Coppari R, McMinn J, et al. *Leptin receptor signaling in POMC neurons is required for normal body weight homeostasis.* Neuron 2004;42:983-91.
- ³⁸ Pae CU, Lee C, Paik IH. *Therapeutic implication of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) in the treatment of depression.* Med Hypotheses 2007;69:132-5.
- ³⁹ Wiehager S, Beiderbeck DI, Gruber SH, et al. *Increased levels of cocaine and amphetamine regulated transcript in two animal models of depression and anxiety.* Neurobiol Dis. 2009;34:375-80.
- ⁴⁰ Miraglia del Giudice E, Santoro N, Fiumani P, et al. *Adolescents carrying a missense mutation in the CART gene exhibit increased anxiety and depression.* Depress Anxiety 2006;23:90-2.
- ⁴¹ Leibowitz SF, Alexander JT. *Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight.* Biol Psychiatry 1998;44:851-64.
- ⁴² Yamada J, Sugimoto Y, Ujikawa M. *The serotonin precursor 5-hydroxytryptophan elevates serum leptin levels in mice.* Eur J Pharmacol 1999;383:49-51.

- 43 Yamada J, Sugimoto Y, Ujikawa M. *Involvement of leptin in hypophagia induced by the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan (5-HTP) in mice.* Biol Pharm Bull 2006;29:557-9.
- 44 Newcomer JW, Selke G, Melson AK, et al. *Dose-dependent cortisol-induced increases in plasma leptin concentration in healthy humans.* Arch Gen Psychiatry 1998;55:995-1000.
- 45 Cleare AJ, O'Keane V, Miell J. *Plasma leptin in chronic fatigue syndrome and a placebo-controlled study of the effects of low-dose hydrocortisone on leptin secretion.* Clin Endocrinol (Oxf) 2001;55:113-9.
- 46 Himmerich H, Zimmermann P, Ising M, et al. *Changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and leptin levels during antidepressant treatment.* Neuropsychobiology 2007;55:28-35.
- 47 Leal-Cerro A, Soto A, Martínez MA, et al. *Influence of cortisol status on leptin secretion.* Pituitary 2001;4:111-6.
- 48 Glasow A, Haidan A, Hilbers U, et al. *Expression of Ob receptor in normal human adrenals: differential regulation of adrenocortical and adrenomedullary function by leptin.* J Clin Endocrinol Metab 1998;83:4459-66.
- 49 Uehara Y, Shimizu H, Ohtani K, et al. *Hypothalamic corticotropin-releasing hormone is a mediator of the anorexic effect of leptin.* Diabetes 1998;47:890-3.
- 50 Cryan JF, Valentino RJ, Lucki I. *Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test.* Neurosci Biobehav Rev 2005;29:547-69.
- 51 Woodruff RA Jr, Murphy GE, Herjanic M. *The natural history of affective disorders. I. Symptoms of 72 patients at the time of index hospital admission.* J Psychiatr Res 1967;5:255-63.
- 52 Kraus T, Haack M, Schuld A, et al. *Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia.* Neuroendocrinology 2001;73:243-7.
- 53 Wiesner G, Vaz M, Collier G, et al. *Leptin is released from the human brain: influence of adiposity and gender.* J Clin Endocrinol Metab 1999;84:2270-4.
- 54 Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, et al. *Serum leptin and cholesterol levels in patients with bipolar disorder.* Neuropsychobiology 2002;46:176-9.
- 55 Severs NJ. *Low serum cholesterol and suicide.* Lancet 1992;339:1001.
- 56 Gecici O, Kuloglu M, Atmaca M, et al. *High serum leptin levels in depressive disorders with atypical features.* Psychiatry Clin Neurosci 2005;59:736-8.
- 57 Esler E, Ozsoy S, Tutus A, et al. *Effects of antidepressant treatment and of gender on serum leptin levels in patients with major depression.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2005;29:565-70.
- 58 Pariante CM, Miller AH. *Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment.* Biol Psychiatry 2001;49:391-404.
- 59 Esler M, Turbott J, Schwarz R, et al. *The peripheral kinetics of norepinephrine in depressive illness.* Arch Gen Psychiatry 1982;39:295-300.
- 60 Kraus T, Haack M, Schuld A, et al. *Body weight, the tumor necrosis factor system, and leptin production during treatment with mirtazapine or venlafaxine.* Pharmacopsychiatry 2002;35:220-5.
- 61 Dryden S, Brown M, King P, et al. *Decreased plasma leptin levels in lean and obese Zucker rats after treatment with the serotonin reuptake inhibitor fluoxetine.* Horm Metab Res 1999;31:363-6.
- 62 Hinze-Selch D, Schuld A, Kraus T, et al. *Effects of antidepressants on weight and on the plasma levels of leptin, TNF-alpha and soluble TNF receptors: a longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine.* Neuropsychopharmacology 2000;23:13-9.
- 63 Jow GM, Yang TT, Chen CL. *Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia.* J Affect Disord 2006;90:21-7.
- 64 Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, et al. *Serum leptin and cholesterol levels in schizophrenic patients with and without suicide attempts.* Acta Psychiatr Scand 2003;108:208-14.
- 65 Melkersson KI, Hulting AL, et al. *Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses.* J Clin Psychiatry 2000;61:742-9.
- 66 Hägg S, Söderberg S, Åhrén B et al. *Leptin concentrations are increased in subjects treated with clozapine or conventional antipsychotics.* J Clin Psychiatry 2001;62:843-8.
- 67 Melkersson KI, Hulting AL. *Insulin and leptin levels in patients with schizophrenia or related psychoses—a comparison between different antipsychotic agents.* Psychopharmacology (Berl) 2001;154:205-12.
- 68 Brunetti L, Recinella L, Orlando G, et al. *Effects of ghrelin and amylin on dopamine, norepinephrine and serotonin release in the hypothalamus.* Eur J Pharmacol 2002;454:189-92.
- 69 Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, et al. *Serum leptin and cholesterol values in suicide attempters.* Neuropsychobiology 2002;45:124-7.
- 70 Emül HM, Serteser M, Kurt E, et al. *Ghrelin and leptin levels in patients with obsessive-compulsive disorder.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007;31:1270-4.
- 71 Pariante CM, Lightman SL. *The HPA axis in major depression: classical theories and new developments.* Trends Neurosci 2008;31:464-8.
- 72 Gold PW, Chrousos GP. *Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high versus low CRH/NE states.* Mol Psychiatry 2002;7:254-75.
- 73 Pariante CM. *The glucocorticoid receptor: part of the solution or part of the problem?* J Psychopharmacol 2006;20:79-84.
- 74 Kraus T, Haack M, Schuld A, et al. *Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs.* Am J Psychiatry 1999;156:312-4.
- 75 Himmerich H, Koethe D, Schuld A, et al. *Plasma levels of leptin and endogenous immune modulators during treatment with carbamazepine or lithium.* Psychopharmacology (Berl) 2005;179:447-51.
- 76 Pasco JA, Jacka FN, Williams LJ, et al. *Leptin in depressed women: cross-sectional and longitudinal data from an epidemiologic study.* J Affect Disord 2008;107:221-5.
- 77 Rayner DV, Trayhurn P. *Regulation of leptin production: sympathetic nervous system interactions.* J Mol Med 2001;79:8-20.