

# 1. Současný stav problematiky

## 1.1 Úvod

Vývoj v medicíně vede ke stále komplexnějšímu pohledu na etiologii, patofyziologii, diagnostiku a terapii poruch zdraví. V posledním období se do popředí dostává psychosomatický pohled, který zkoumá vztahy biologické, psychologické a sociální dimenze lidského zdraví a nemoci. Vychází z biopsychosociálního modelu nemoci (Engel 1977). Při uplatňování biopsychosociálního modelu v praxi je nutná stále užší mezioborová spolupráce.

Smyslem prezentované dizertační práce je přispět k diskuzi o možném ovlivnění vybraných metabolických a antropometrických parametrů osob trpících unipolární depresivní poruchou, jejichž psychika je adekvátně a úspěšně léčena. Může být příkladem mezioborového psychosomatického pohledu, kde se setkává psychiatrie s vnitřním lékařstvím. Užší spolupráce mezi internisty a psychiatry je nutná především ku prospěchu společných pacientů.

V současné době sledujeme alarmující trend ve zvyšující se prevalenci metabolického syndromu (Ford et al. 2002) a depresivní poruchy (Compton et al. 2006), přičemž uvedené poruchy jsou často komorbidní. Můžeme léčbou depresivní poruchy zlepšit vybrané interní metabolické a antropometrické parametry? Nebo lze alespoň s klidným svědomím konstatovat, že doporučovaná farmakoterapie depresivní poruchy nezhoršuje parametry související s metabolickým syndromem? To byly otázky, které stály na počátku naší práce.

## 1.2 Depresivní porucha

### 1.2.1 Definice depresivní poruchy

Depresivní porucha je podle mezinárodní klasifikace nemocí, desáté decennální revize (MKN 10), definována jako syndrom probíhající v čase. Základem je depresivní epizoda trvající kontinuálně po dobu minimálně 2 týdnů. V případě, že se depresivní epizoda vyskytuje v životě postižené osoby opakovaně, hovoříme o rekurentní depresivní poruše (Mezinárodní klasifikace nemocí – 10. revize, Psychiatrické centrum Praha 2006). U depresivní epizody sledujeme následujících 10 příznaků:

1. Depresivní nálada v míře jednoznačně abnormální pro daného jedince, přítomná po většinu dne a téměř každý den, trvající alespoň 2 týdny.
2. Ztráta zájmu nebo potěšení při aktivitách, které jsou normálně příjemné.
3. Pokles energie nebo zvýšená unavitelnost.
4. Ztráta sebedůvěry nebo sebeúcty.
5. Bezpředmětné prožívání výčitek proti sobě samému nebo pocitů nadměrné a bezdůvodné viny.
6. Opakované myšlenky na smrt nebo sebevraždu nebo jakékoli suicidální chování.
7. Stížnosti nebo důkazy svědčící o snížené schopnosti myslet nebo soustředit se, o nerozhodnosti nebo váhavosti.
8. Změna psychomotorické aktivity s agitovaností nebo zpomalením (ať již hodnocené subjektivně nebo objektivně).
9. Poruchy spánku jakéhokoli typu.
10. Změna chuti k jídlu (snížení nebo zvýšení) s odpovídajícími změnami hmotnosti.

Pro stanovení diagnózy depresivní poruchy je zapotřebí přítomnost minimálně dvou příznaků z prvních tří položek (1. – 3.). Podle celkového počtu

příznaků potom stanovujeme hloubku depresivní poruchy. To znamená, že rozlišujeme depresivní epizodu lehkou, středně těžkou a těžkou. Lehká depresivní epizoda je přítomna, pokud je počet příznaků z výčtu výše uvedených deseti celkem 4 nebo 5. Středně těžká depresivní epizoda je přítomna, pokud je počet příznaků 6 nebo 7. Těžká depresivní epizoda je přítomna, pokud je počet příznaků 8 nebo 9. Konstatování přítomnosti depresivní epizody je také limitováno vylučujícími podmínkami. Mezi ně patří především fakt, že se v průběhu života jedince nikdy nevyskytly příznaky, které by stačily k naplnění kritérií pro hypomanickou nebo manickou epizodu podle MKN 10 (Smolík 1996). V takovém případě se pak jedná o jinou chorobu, totiž o bipolární afektivní poruchu. K dalším vylučujícím podmínkám patří zjištění okolnosti, zda epizoda není způsobena užíváním psychoaktivních látek nebo organickou duševní poruchou. Depresivní porucha má v MKN 10 kódové označení **F 32**, rekurentní depresivní porucha **F 33**.

Depresivní porucha může být provázena somatickým syndromem. Somatický syndrom je soubor příznaků, které jsou všeobecně považovány za klinicky zvláště významné. V jiných klasifikačních systémech je tento syndrom označován ekvivalenty, jako např. biologický, vitální, melancholický či endogenomorfní (Smolík 1996). Do somatického syndromu patří následující příznaky: zřetelná ztráta zájmu a potěšení při aktivitách, které jsou normálně příjemné; nedostatek emočních reakcí na situace, které normálně emoční odpověď vyvolávají; ranní probouzení 2 nebo více hodin před obvyklou dobou; deprese je závažnější ráno; objektivní průkaz výrazného psychomotorického zpomalení nebo agitovanosti; výrazná ztráta apetitu; pokles hmotnosti (o 5% nebo více za poslední měsíc); zřetelná ztráta libida. Těžkou formu depresivní poruchy mohou provázet psychotické příznaky, které buď odpovídají, nebo neodpovídají depresivní náladě.

Kromě definice depresivní poruchy na základě MKN 10 existuje definice Americké psychiatrické asociace (APA) podle manuálu DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. edice ) (American Psychiatric Association, 1994). Vymezení pojmu depresivní porucha je podle obou klasifikačních systémů prakticky totožné. DSM-IV navíc podrobněji uvádí některé

další charakteristiky depresivní epizody, jako je chronicita, katatonní rysy, atypické rysy nebo začátek po porodu. DSM-IV rozvádí ještě další charakteristiky rekurentní depresivní poruchy, které specifikují průběh rekurence, např. sezónní rysy, kvalitu remisí nebo rychlé cykly (Smolík 1996). V americké literatuře nebo při užití DSM-IV je nejběžněji používaný termín „major depression“ (MDD), který je ekvivalentem depresivní poruchy alespoň středně těžké hloubky.

### ***1.2.2 Epidemiologie depresivní poruchy***

Depresivní porucha je neuropsychiatrické onemocnění, které má v populaci jednu z nejvyšších prevalencí. Například opakovaná epidemiologická studie “National Comorbidity Survey” (Kessler et al. 2003) provedená v průběhu dvou kalendářních let (2001 - 2002) ve Spojených Státech prokázala roční prevalenci deprese 6,6% v populaci. Celoživotní prevalence byla zjištěna na úrovni 16,2%. Roční prevalence ve studii tvořila zhruba 40% celoživotní prevalence, přičemž tento výsledek potvrdil data z jiných epidemiologických studií (Weissman et al. 1996; Andrade et al. 2003). Podle hloubky deprese trpělo ze všech depresivních osob 10,4% lehkou depresivní epizodou, 38,6% středně těžkou, 38,0% těžkou a 12,9% extrémně těžkou depresivní epizodou (Kessler et al. 2003). Alarmujícím zjištěním v uvedené studii byla skutečnost, že pouze 21,7% osob trpících depresí bylo adekvátně léčeno.

Za všeobecně uznávanou skutečnost jsou považována opakovaná zjištění, že se deprese vyskytuje zhruba dvakrát častěji u žen než u mužů (Bebbington 1996). Výsledky epidemiologických studií také ukazují na to, že se sebevražedné pokusy v rámci symptomatologie depresivní poruchy vyskytují častěji u žen, naproti tomu u mužů dochází častěji k úmrtí v důsledku dokonané sebevraždy (Black et al. 1987, Schneider et al. 2001). Z komorbidních psychiatrických poruch se při depresi vyskytují nejčastěji úzkostné poruchy, somatoformní poruchy a poruchy příjmu potravy u žen. U mužů se vyskytují častěji současně závislosti na psychoaktivních látkách (Marcus et al. 2008).

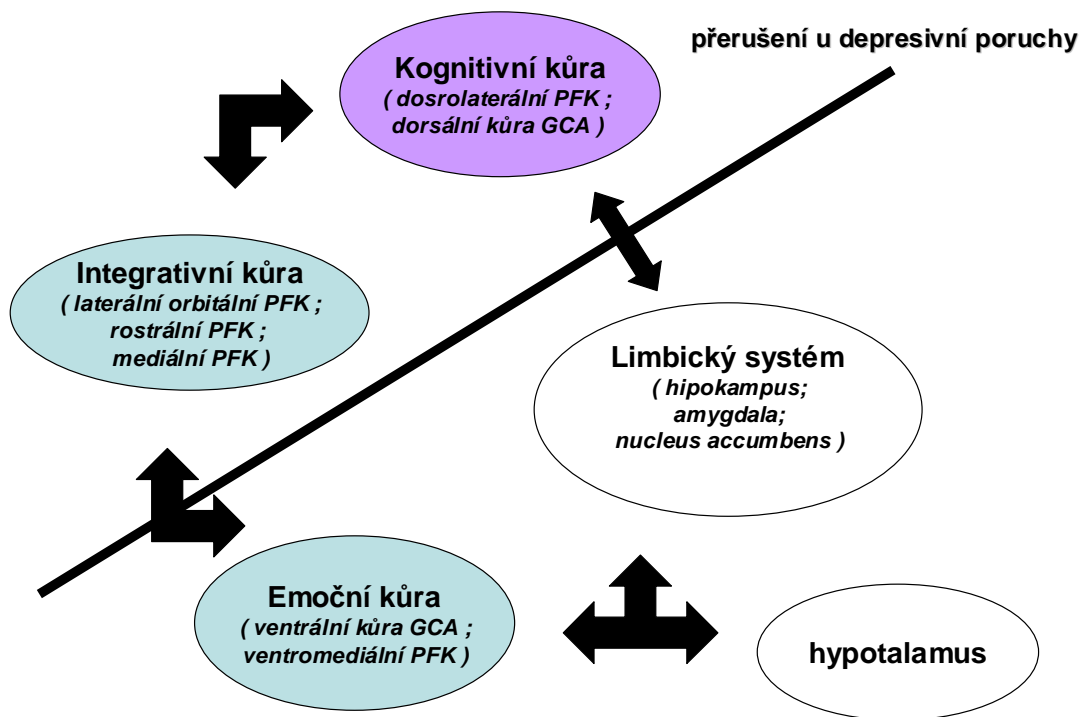
V posledních desetiletích byl zaznamenán vzrůstající trend ve výskytu depresivní poruchy. Toto zjištění poskytlo například longitudinální sledování kohorty obyvatel švédské oblasti Lundby (Hagnell et al. 1982). Další práce zjišťovala změny v prevalenci deprese v USA v desetiletém odstupu mezi lety 1991-2 a 2001-2 (Compton et al. 2006). Jednalo se o srovnání dvou rozsáhlých sledování reprezentativních souborů. Oba soubory zahrnovaly více než 42 tisíc osob. Metodika obou sledování byla téměř totožná. Depresivní porucha byla diagnostikována na základě klinického interview podle kritérií DSM-IV. Výsledkem bylo zjištění, že během deseti let rapidně vzrostla prevalence deprese z hodnoty 3,33% na hodnotu 7,06%.

### ***1.2.3 Patofyziologie depresivní poruchy***

Unipolární depresivní porucha je diagnostikována jako syndrom. Jedná se o klinickou manifestaci souboru patofyziologických procesů, jejichž neurobiologická povaha je dnes částečně prozkoumána. Rozhodně ale nejsme ve fázi, že bychom mohli konstatovat plné pochopení etiologie depresivní poruchy.

V popředí zájmu neurobiologických studií u depresivní poruchy jsou následující anatomické části mozku, které vykazují abnormality u nemocných ve srovnání se zdravými kontrolami. Jedná se o části prefrontální kůry (PFK), konkrétně dorsolaterální PFK, ventromediální PFK a laterální orbitální PFK, dále o gyrus cinguli anterior (GCA), nucleus accumbens, amygdalu a hipocampus (Davidson 2003). Ve studiích hodnotících regionální průtok krve určitými částmi mozku bylo zjištěno, že pacienti trpící depresivní poruchou vykazují ve srovnání s nedeprativními osobami hypoaktivitu v dorsolaterální PFK a naopak hyperaktivitu ve ventromediální PFK a laterální orbitální PFK (Drevets 1998). Důsledkem tohoto stavu mohou být typické symptomy depresivní poruchy, neboť hypoaktivita dorsolaterální PFK je spojována se zpomalením psychomotorického tempa, apatií, poruchou pozornosti a poruchami pracovní paměti. Hyperaktivita ventromediální PFK naopak může být zodpovědná za snížení prahu pro bolest, depresivní myšlenky, úzkost a pocit vnitřní tenze. Studie funkční magnetické

rezonance napovídají na možnou poruchu propojení mezi gyrus cinguli anterior a amygdalou (Anand et al. 2005). Důsledkem může být nedostatečná inhibiční funkce gyrus cinguli anterior na ostatní struktury limbického systému, což rezultuje v hlubší dysregulaci v oblasti emotivity (Whittle et al. 2005).



**Obrázek č. 1** Znárodnění klíčových struktur mozku, které se podílejí na regulaci nálady. Zároveň je naznačeno, že oslabení vzájemného propojení limbických struktur a jejich inhibičních korových center vede k nedostatečné zpětné regulaci limbického systému. Nadměrná aktivace hypotalamu limbickým systémem potom může vést k neuroendokrinním poruchám a aktivaci sympatického nervového systému (upraveno podle Maletic et al. 2007). GCA = gyrus cinguli anterior; PFK = prefrontální kůra

Přerušením či oslabením fyziologického propojení mezi kognitivní / exekutivní kůrou a limbickým systémem na jedné straně a integrativní kůrou a emoční kůrou na straně druhé může dojít k dysregulaci dalších funkcí včetně neuroendokrinních poruch hypothalamo-pituito-adrenokortikální (HPA) osy a k aktivaci sympatiku, což jsou často replikované nálezy u pacientů s depresivní poruchou (Maletic et al. 2007) (obrázek č. 1). Dalším důsledkem je porušení

funkce hipokampu, který bývá u osob s depresí zmenšen. Hipokampus je velmi citlivý k hyperkortizolémii, která je opět často zjišťována u deprese a je vyjádřením dysfunkce HPA osy. Například metaanalýza dvanácti studií zkoumajících objem hipokampu u depresivních osob prokázala signifikantní bilaterální zmenšení jeho objemu ve srovnání se zdravými kontrolami, přičemž toto zmenšení bylo poněkud větší pravostranně (Videbech & Ravnkilde 2004).

V minulosti dominovala monoaminová teorie depresivní poruchy. Její základ byl teoreticky položen v roce 1952, kdy byla prokázána schopnost iproniazidu inhibovat enzym monoaminoxidázu (MAO) (Delay et al. 1952). Jedná se o enzym degradující biogenní aminy, m.j. noradrenalin, serotonin a dopamin. Iproniazid byl zároveň účinný v léčbě osob s depresivním syndromem. Podle monoaminové teorie vzniká deprese při depleci noradrenalinu, serotoninu a případně dopaminu v CNS. Při inhibici biodegradace těchto látek např. mechanismem inhibice aktivity monoaminoxidázy, nebo při blokadě zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu ( jak sledujeme u tricyklických antidepresiv či selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) ) dochází k ústupu příznaků deprese. Další podporu získala monoaminová teorie při sledování účinku psychotropních látek typu psychostimulancií, které mohou indukovat manický stav, tedy opak deprese. Psychostimulancia v CNS rovněž působí mechanismem zvýšené nabídky monoaminů v synapsích různými mechanismy, např. blokadou jejich zpětného vychytávání, podporou jejich uvolňování nebo snížením jejich biodegradace.

V posledních dvou desetiletích došlo k posunu v pohledu na patofyziologii depresivní poruchy směrem k integrovaným neurochemickým a buněčným teoriím. Tyto teorie berou v úvahu jak roli neuromediátorů, tak receptorů na membránách neuronů a dále postreceptorových signálních cest, tedy např. aktivaci druhých poslů přes G proteiny. Dalším přenosem informace uvnitř neuronu jsou aktivování třetí poslové na úrovni buněčného jádra. Třetí poslové jsou jaderné transkripční faktory, které zvyšují genovou expresi příslušných buněčných molekul. Bylo prokázáno, že různá antidepresiva s různým a často protichůdným

mechanismem účinku (např. SSRI versus tianeptin) vedou nitrobuňčně v důsledku ke stejným výsledným změnám, jako je například zvýšení koncentrace „transkripčního faktoru aktivovaného v odezvě na zvýšené koncentrace cyklického adenosin monofosfátu“ (anglicky: „cAMP response element-binding protein“ = CREB) (Duman et al. 1997). Zvýšené koncentrace CREB dále vedou k produkci neurotrofního proteinu „brain derived neurotrophic factor“ (BDNF) a jeho receptoru TrkB (tyrosine receptor kinase B). V mozku tento faktor, pokud se naváže na příslušný receptor, podporuje přežití buněk a procesy související s tvorbou dendritických výrůstků („sprouting“) u různých typů neuronů. Zdá se, že stres snižuje a léčba antidepresivy zvyšuje expresi tohoto růstového faktoru a jeho receptoru TrkB v hipokampu. Zvýšení, resp. normalizace hladin BDNF na periférii byly prokázány při úspěšné farmakologické léčbě depresivní poruchy antidepresivy (Aydemir et al. 2005).

Na základě uvedených skutečností dnes považujeme za hlavní faktor antidepresivní terapie neurotrofní účinky na mozkovou tkáň. Zvýšení BDNF má mnohé okamžité účinky, např. uvolňování řady neurotransmiterů a potenciaci neurotransmise. Podstatnější jsou ale pravděpodobně dlouhodobé účinky, které vedou ke zvýšené neurogenезi v hipokampálních strukturách, tj. zvýšené proliferaci a lepšímu přežívání neuronů (Kasper & McEwen 2008). Uvedené působení antidepresiv v konečném důsledku zvyšuje neuroplasticitu. Neuroplasticita je schopnost CNS adaptovat se funkčně a strukturálně na vnější i vnitřní náročné stavy. V dospělém mozku neuroplasticita zahrnuje změny dendritických funkcí, přetváření synapsí, růst a větvení („sprouting“) axonů a dendritů, synaptogenezi a neurogenезi (Mesulam 1999).

Pohled na patofyziologii depresivní poruchy je dnes velmi komplexní. Předpokládá se, že klíčovou úlohu v ní hraje snížená neuroplasticita CNS, která může být zapříčiněna celou paletou příčin. Depresivní porucha je tedy spojena jak s neurochemickými změnami (monoaminová teorie), tak se změnami imunologickými (Dowlati et al. 2010), endokrinními, s narušením strukturální plasticity CNS a s narušením buněčné odolnosti mozkových buněk.



### 1.3 Deprese a metabolismus lipidů

Diskuze o vlivu hladin cholesterolu na lidskou psychiku trvají již delší dobu. Na přelomu 80. a 90. let minulého století se objevila řada prací, které prokazovaly celkem přesvědčivě negativní korelaci mezi hladinami celkového cholesterolu v séru na jedné straně a násilným, agresivním jednáním a zvýšenou sebevražedností na straně druhé. Nízký celkový cholesterol v souborech sledovaných osob byl tedy hypoteticky dáván do souvislosti s větším rizikem úmrtí v důsledku násilné sebevraždy. Například Lindberg et al. (1992) prokázali na velkém souboru 26 693 mužů a 27 692 žen ze švédské oblasti Varmland, že nízké hladiny sérového cholesterolu u mužů vedou v průběhu prvních sedmi let sledování k významnému zvýšení mortality z důvodu úrazů a sebevraždy. Když byl uvedený soubor mužů rozdělen podle sérové koncentrace cholesterolu do kvartilů, potom bylo relativní riziko (RR) úmrtí v důsledku úrazu 2,8× vyšší (95% interval spolehlivosti CI: 1,52–4,96) u mužů z kvartilu s nejnižším cholesterolem v porovnání s těmi s nejvyšším cholesterolem. Při detailnějším pohledu na mechanismus „úrazu“ vedly jednoznačně sebevraždy. Platilo, že pro skupinu mužů z kvartilu s nejnižší koncentrací cholesterolu bylo v porovnání s těmi s nejvyšší koncentrací RR úmrtí v důsledku sebevraždy rovno 4,2. Uvedené číslo, tedy více než čtyřnásobné zvýšení rizika sebevraždy, platilo pro muže. V jiných studiích byly ovšem podobné závěry učiněny i pro ženy (Sullivan et al. 1994; Ellison & Morrison 2001; Guillem et al. 2002).

Za určitý mezník v pohledu na tuto problematiku můžeme považovat práci Engelberga (1992). Ten vytvořil teorii o interakci sérových hladin cholesterolu, viskozity buněčných membrán a současném ovlivnění serotonergního systému mozku. Zjednodušeně řečeno by mohlo platit, že v důsledku výměny molekul cholesterolu mezi buněčnou membránou a okolím dochází při depleci cholesterolu v extracelulární tekutině k ovlivnění fluidity buněčné membrány (snižuje se), což ovlivňuje serotonergní transmissi. Mechanismy, které propojují aktivitu serotonergního systému a membránových procesů souvisejících s cholesterolem,

jsou jednak snížení počtu bílkovinných přenašečů pro serotonin v membráně (což bylo prokázáno na zvířecích modelech), a dále ta skutečnost, že koncentrace cholesterolu v buněčné membráně neuronu ovlivňuje přímo aktivitu serotonergního přenašeče. Z neurobiologie je známo, že existuje vztah mezi aktivitou serotonergního systému a poruchami nálady a chování ve smyslu impulsivity a agresivity. Nízká koncentrace cholesterolu v séru tedy podle Engelbergovy teorie vede ke snížení serotonergní aktivity v mozku, které ve svém důsledku způsobí agresivní chování, depresi a zvýšenou sebevražednost.

V této souvislosti je významná práce českých autorů Vevery et al. (2005), která experimentálně Engelbergovu teorii vyvrátila. Studie sledovala změny viskozity erytrocytární membrány a změny v aktivitě serotonergního systému (pomocí měření aktivity uptake serotoninu do krevních destiček) u 17 pacientů s hypercholesterolemií, léčených simvastatinem. Sledování bylo koncipováno jako dlouhodobé a devět pacientů bylo sledováno déle než jeden rok. Ačkoli u pacientů došlo k podstatnému snížení hladiny celkového cholesterolu, nebyla prokázána změna viskozity buněčné membrány. Dalším překvapujícím zjištěním byla skutečnost, že uptake serotoninu byl v krátkodobém horizontu asi jednoho měsíce na rozdíl od očekávaného snížení zvýšen, což je v rozporu s Engelbergovou teorií. Při dlouhodobém sledování pak nebyla patrná změna aktivity serotoninového přenašeče, vrátila se k původním hodnotám před počátkem hypolipidemické léčby. Zřejmě se zde uplatňují homeostatické mechanismy serotonergního systému, jejichž efekt můžeme očekávat v delším časovém horizontu.

Existují jiné práce, které vysvětlují souvislost nízkých hladin cholesterolu a zvýšenou sebevražednost jako důsledek malnutrice depresivních osob (Goble & Worcester 1992; Smith & Shipley 1993). Ztráta chuti k jídlu patří k charakteristickým příznakům manifestní deprese. Podle tohoto pohledu je nepravděpodobné, že by nižší hladina cholesterolu vedla k sebevražednému jednání sama o sobě. Tento vztah je náhodný a je způsoben další proměnnou vstupující do hry, kterou je právě snížený příjem potravy depresivních pacientů a z něj vyplývající nižší sérový celkový cholesterol. Na rozdíl od Engelbergovy teorie

je podle takového pohledu tedy hypocholesterolemie důsledkem poruchy nálady, nikoli její příčinou.

Detailněji můžeme dále zkoumat způsob sebevražedného jednání ve vztahu ke snížené hladině cholesterolu. Například Alvarez et al. (2000) rozdělují sledované osoby podle způsobu suicidiální aktivity, kterou diferencují jako násilnou (závažné tělesné poškození – pořezání a pobodání, oběšení či utopení) a nenásilnou (intoxikace farmaky). Uvedená práce prokázala na malých souborech (násilná suicidiální aktivita  $n = 25$ , nenásilná suicidiální aktivita  $n = 27$ , zdravé kontroly  $n = 32$ ) signifikantně nižší sérovou hladinu cholesterolu osob s násilnou sebevražednou aktivitou. Mezi osobami s nenásilnou sebevražednou aktivitou a zdravými kontrolami nebyl přítomen rozdíl v hladině cholesterolu. U nás se touto otázkou zabýval opět výzkumný tým okolo Vevery (2003), který na souborech žen dospěl k obdobným výsledkům. Vevera a spol. koncipovali svoji studii jako srovnání tří skupin – žen po násilném sebevražedném pokusu, žen po nenásilném sebevražedném pokusu a zdravých kontrol. Ve statistickém vyhodnocení zohlednil věk jako kovariátu a upravil průměrné sérové koncentrace cholesterolu vzhledem k věku pacientek. Výsledkem byla signifikantně nižší hladina cholesterolu u žen po násilném sebevražedném pokusu. Mezi skupinou žen po nenásilném sebevražedném pokusu a kontrolami rozdíl v sérových koncentracích cholesterolu nebyl prokázán.

Jediná práce zatím prokazuje obrácený vztah, tedy zvýšené riziko násilné sebevraždy u lidí vykazujících vysoké hladiny celkového cholesterolu (Tanskanen et al. 2000). Autoři sledovali osudy celkem 37 635 osob, které se v letech 1972–92 zúčastnily pěti nezávislých studií ve Finsku zaměřených na rizikové faktory kardiovaskulárních chorob, v jejichž rámci byla stanovována hladina celkového cholesterolu v séru. Probandi z uvedeného souboru, kteří zemřeli v důsledku sebevraždy, byli rozděleni na podsoubory s úmrtím v důsledku násilné sebevraždy (zastřelení, oběšení, zadušení, pořezání a skok z výšky) a nenásilné sebevraždy (otrava léky, plyny, utopení). V této práci byla prokázána pozitivní korelace mezi

hladinami celkového cholesterolu a rizikem násilné sebevraždy. Relativní riziko úmrtí v důsledku násilné sebevraždy bylo u osob s hladinou cholesterolu nad 8 mmol/l rovno 2,39 (95% CI: 1,07–5,31) ve srovnání s osobami s hladinou celkového cholesterolu v séru pod 5 mmol/l. Závislost navíc vykazovala lineární tendenci. Žádný vztah nebyl prokázán mezi nenásilným způsobem sebevraždy a hladinami sérového cholesterolu. Dalším zajímavým zjištěním bylo, že riziko násilné sebevraždy se snižovalo při zvyšujících se sérových koncentracích kardioprotektivního HDL cholesterolu. I tento trend vykazoval lineární tendenci. Zmíněná práce svojí kvalitou a extenzí zpochybňuje předchozí závěry, které referovaly o opačném vztahu mezi celkovým cholesterolem a suicidiálním chováním.

Další možný pohled zaměřuje pozornost na sérové koncentrace vícenenasycených mastných kyselin u depresivních osob. Deplece omega-3 vícenenasycených mastných kyselin byla nověji prokázána i u depresivních pacientů (Peet et al. 1998), podobně jako je tomu u osob s vysokým rizikem rozvoje aterosklerózy. Maes et al. (1996) sledovali rozdílný (zvýšený) poměr koncentrace kyseliny arachidonové (omega-6) k eikosapentaenové (omega-3) u osob trpících unipolární depresivní poruchou ve srovnání se zdravými kontrolami a i ve srovnání s osobami trpícími dystymií. Uvedená vlastnost (zvýšený poměr sérových koncentrací arachidonové/eikosapentaenové kyseliny) souvisí jednak s dietou (kromě nedostatečné konzumace ryb zde má roli zvýšený příjem linolové kyseliny). Dále je tento zvýšený poměr charakteristicky přítomen u prozánětlivého stavu, tj. zvýšené hladiny cytokinů, prostaglandinů, tromboxanů a dalších změn, které jsou zase typicky prokazovány u depresivní poruchy (Sluzewska et al. 1995, 1996; Miller et al. 2002; Penninx et al. 2003).

Z uvedeného výčtu vyplývá, že ačkoli se původně zdálo, že existuje spojnice mezi nízkými hladinami cholesterolu a depresí, suicidalitou a agresivitou/impulsivitou, tento vztah platí pouze omezeně a nejednoznačně. Proč tedy jen v některých případech sledujeme vztah mezi nízkým cholesterolem a

depresí, resp. sebevražedností, agresivitou? Je to pravděpodobně dáno metodickou nekonzistentností výzkumu a také složitostí vztahu obou jevů. Jedním z možných vysvětlení je fakt, že oba jevy, tedy zvýšená depresivita a snížené hladiny cholesterolu jsou na sobě nezávislé, ale oba jsou funkcí věku, oba se tedy vyskytují častěji u starší populace. Uvedenou skutečnost ostatně prokázala metodicky kvalitní studie populace kalifornské oblasti Rancho Bernardo (Morgan et al 1993), která sledovala prospektivně 1020 mužů mezi lety 1972–1984. Ve výsledcích citovaného sledování vychází, že relativní riziko deprese u osob s nejnižším cholesterolem je 6,7× větší ve věkové skupině 80–89 let. S klesajícím věkem ovšem klesá i riziko společného výskytu deprese (definované skórem na Beckově škále deprese = BDI) a nízké hladiny cholesterolu. Zatímco podle uvedené studie u mužů ve věkových skupinách 70–79 let a 80–89 let existuje signifikantně zvýšený počet osob s depresivními symptomy v podsouboru s nejnižšími hladinami cholesterolu, neplatí to u mladších věkových skupin (50–59 let a 60–69 let). Tento fakt byl prokázán i jinými autory, kdy po úpravě výsledků vzhledem k věku se souvislost nízkého cholesterolu a depresivních symptomů ztrácí (Brown et al. 1994). Naopak se zdá, že se s klesajícím věkem tento poměr obrací, tedy u mladší populace je více depresivních osob ve skupině se zvýšenými hladinami cholesterolu (Nakao et al. 2001).

Papakostas et al. (2004) ve svém přehledu sumarizují data z mnoha studií sledujících souvislost hladin cholesterolu a symptomů poruch nálady a úzkostných poruch. Zatímco 12 studií na více než 30 000 osobách z obecné populace a/nebo psychiatrických pacientech prokazuje vztah snížené hladiny cholesterolu a zvýšeného výskytu symptomů deprese a suicidality, dalších 8 studií na více než 21 000 osobách uvedený vztah neprokazuje. Navíc existují důkazy o tom, že především osoby s úzkostnými poruchami nebo s komorbiditou úzkostných a depresivních poruch mají vyšší hladiny cholesterolu. Autoři uvádějí jako možnou spojnicí vysvětlující zmíněný vztah vyššího cholesterolu a úzkosti sympatický nervový systém a zvýšený noradrenergní tonus, který vede k vyšší aktivitě enzymu lipoproteinlipázy a v důsledku toho ke zvýšení hladiny volných mastných kyselin.

Při úvahách o negativním vlivu nízké hladiny sérového cholesterolu na lidské prožívání, především (auto)agresivitu a náladu, logicky vyvstane otázka, zda farmakologické ovlivnění hladin lipidů hypolipidemiky také nemůže vykazovat uvedenou nežádoucí vlastnost. První práce na toto téma nabádaly k opatrnosti, ačkoli výsledky farmakologických studií byly kontroverzní (Davey Smith & Pekkanen 1992; Muldoon et al. 1990). Wardleová et al. (1996) uveřejnili výsledky tříleté randomizované, placebem kontrolované studie, která sledovala rozdíly v prožívání (měřeno dotazníkem Profile of mood states – POMS) a rozdíly v preskripci psychofarmak u osob užívajících simvastatin nebo placebo. Původní soubor 621 probandů byl rozdělen na tři podsoubory užívající 40 mg simvastatinu pro die, 20 mg simvastatinu pro die, nebo placebo. Studie neprokázala rozdíly mezi skupinami ve vlivu hypolipidemické léčby na náladu nebo na preskripci psychofarmak. Léčba simvastatinem se také ukázala jako bezpečná z hlediska rizika depresivity u podsouborů osob starších (nad 70 let) a u osob s nižší vstupní hladinou cholesterolu. Podobně jiná randomizovaná studie, která sledovala vliv hypolipidemické diety na prožívání probandů (měřeno POMS a BDI), také vyvrátila obavy z negativního vlivu hypolipidemické dietní intervence na náladu pacientů (Wardle et al. 2000). Autoři Young-Xu et al. (2003) uveřejnili studii, ve které sledovali vliv dlouhodobého podávání statinů (simvastatinu, atorvastatinu, fluvastatinu, lovastatinu, cerivastatinu a pravastatinu) na lidskou psychiku u kohorty ambulantních pacientů léčených pro ischemickou chorobu srdeční. Studie byla koncipována jako dlouhodobé sledování souboru 140 účastníků, kteří užívali statiny kontinuálně a byli srovnáváni se skupinou 219 osob užívajících statiny intermitentně a se skupinou 231 osob bez medikace hypolipidemiky. Z prožívání probandů zajímaly autory symptomy depresivity, úzkosti a hostility. Psychický stav účastníků byl hodnocen škálou Kellner Symptom Questionnaire (Kellner SQ). Sledování překvapivě prokázalo statisticky významný pozitivní vliv dlouhodobého podávání statinů na psychiku. Navíc čím déle účastníci statiny užívali, tím méně vykazovali depresivity, úzkosti a hostility. Při hlubší analýze bylo také možno sledovat rozdílný efekt lipofilních a hydrofilních statinů. Lipofilní statiny na rozdíl od hydrofilních mají podle

výsledků studie větší schopnost pozitivních změn v prožívání pacientů (well-being) měřeno Kellner SQ. Autoři předpokládají, že je to způsobeno právě lipofilitou vybraných statinů, která umožňuje jejich snadný vstup hematoencefalickou bariérou.

Lze tedy konstatovat, že vztah sérového cholesterolu a poruch nálady je nejasný. Původně byla sledována souvislost nízké hladiny celkového cholesterolu v séru a zvýšené mortality v důsledku násilné smrti a především zvýšené sebevraždy. Tento vztah byl zjišťován v epidemiologických studiích, ovšem tato možná souvislost byla na základě pozdějších výzkumů výrazně zpochybněna. Je možné, že oba jevy, tedy snížený cholesterol a zvýšená suicidalita, se vyskytují nezávisle na sobě u starších osob. Léčba hypercholesterolemie např. statiny se v tomto kontextu jeví jako bezpečná.

## 1.4 Deprese a metabolismus glukózy

Depresivní porucha a inzulínová rezistence (IR), potažmo diabetes mellitus 2. typu (DM 2), jsou časté komorbidní stavy, o čemž nám podávají důkazy četné epidemiologické studie. Existují ovšem i teorie o společné patofyziologii těchto poruch. Již v roce 1965 si van Praag povšiml poruchy utilizace glukózy u depresivních nemocných (van Praag & Leijnse 1965). Po tomto zjištění replikovali údaje o vztahu deprese a metabolismu glukózy další autoři (Winokur et al. 1988). Na základě výsledků výzkumu se dnes můžeme domnívat, že IR se vyskytuje jako abnormální průvodní (state-dependent) rys depresivní poruchy (Ramasubbu 2002). Deprese proto může souviset s pozdějším rozvojem poruchy glukózové tolerance a se vznikem DM 2. Zajímavá jsou v této souvislosti rovněž zjištění, podle kterých dochází v průběhu léčby deprese ke změně citlivosti k inzulínu (Nathan et al. 1981; Okamura et al. 2000).

Existuje množství důkazů o komorbiditě deprese a DM 2 v epidemiologických studiích (Eaton 2002). Například japonští autoři Kawakami et al. (1999) sledovali prospektivně vztah mezi depresivními symptomy a incidencí DM 2 (nově zachycenými případy). Studie byla provedena na 2380 mužích v letech 1984–1992. Limitací této studie je skutečnost, že šlo o homogenní kohortu ekonomicky aktivních mužů. Na začátku studie byla mužům administrována Zungova sebeposuzovací škála deprese (SDS) pro zachycení depresivních symptomů. Do studie byli zařazeni pouze nediabetičtí muži. Ti pak byli pravidelně v ročních intervalech vyšetřováni na hladinu glukózy nalačno a ti z nich, kteří ji měli zvýšenou, podstoupili orální glukózový toleranční test na stanovení diagnózy DM 2 podle kritérií WHO. Po osmi letech sledování byli probandi rozděleni do tří skupin podle skóru ve škále SDS na začátku sledování: 1. bez depresivních symptomů; 2. s mírnými depresivními symptomy; 3. se středně těžkými nebo těžkými depresivními symptomy. Data byla dále statisticky vyhodnocena. Pravděpodobnost vzniku DM 2 (hazard ratio – HR) v jednotlivých skupinách se lišila. Zatímco skupina se středně těžkými a těžkými depresivními symptomy



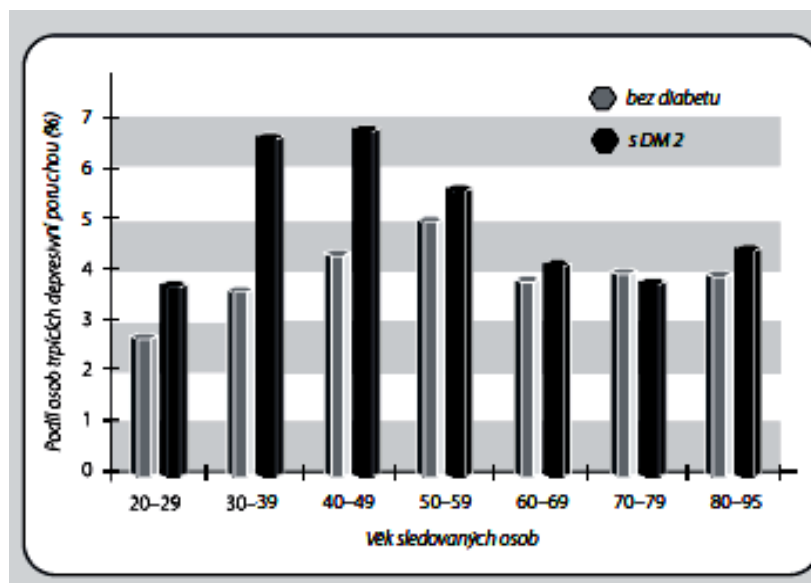
podle SDS měla oproti nedepresivním pravděpodobnost vzniku DM 2 více než dvojnásobné (HR = 2,32; 95% CI 1,06–5,08, adjustováno na věk), skupina s mírnými depresivními symptomy podle SDS tuto vlastnost nevykazovala (HR = 1,07; 95% CI 0,53–2,13). Výsledky potvrdily již dříve publikovaná data ze studie provedené Eatonem et al. (1996), ačkoli se obě práce lišily v metodice.

Palinkas et al. (2004) provedli studii na populačním vzorku 971 obyvatel oblasti Rancho Bernardo v USA. V prospektivní studii byl sledován vztah mezi výskytem depresivních symptomů a DM 2. Účastníci měli charakteristiky, které odpovídají běžné české starší populaci: běloši, usedlíci, příslušníci střední třídy, ve věku 50–89 let, přičemž zastoupení pohlaví bylo rovnoměrné. Vztah depresivních symptomů a DM 2 byl studován prostřednictvím dvou návštěv po osmi letech: první návštěva v letech 1984–1987, druhá návštěva v letech 1992–1996. K detekci depresivních symptomů byla použita Beckova sebesuzovací škála deprese (BDI). K detekci porušené glukosové tolerance byla použita kritéria doporučená Americkou diabetickou asociací z roku 1998: stanovení glykemie nalačno (12 hodin bez jídla) a standardní orální glukosový toleranční test podáním 75 g glukózy per os. Za subjekty trpící DM 2 byli považováni ti, kteří buď užívali medikaci pro diabetes, nebo jim jejich lékař oznámil, že diabetem trpí, nebo jejich glykemie nalačno byla  $\geq 7,0$  mmol/l, nebo jejich glykemie dvě hodiny po podání glukózy byla  $\geq 11,1$  mmol/l. Studie prokázala, že výskyt depresivních symptomů (BDI skóre  $\geq 11$ ) při první návštěvě je významně asociován s výskytem DM 2 při druhé návštěvě (chí kvadrát = 5,41; p = 0,02). Osoby s nadhraničně zvýšenými depresivními symptomy tedy měly signifikantně vyšší výskyt DM 2 po osmi letech. Riziko vzniku DM 2 bylo 2,5násobné u těch, kteří při první návštěvě skórovali jako depresivní (odds ratio OR = 2,5; 95% CI 1,29–4,87). Obráceně tento vztah ale nebyl prokázán. U osob s porušenou glukosovou tolerancí při první návštěvě není zvýšené riziko výskytu depresivních symptomů po osmi letech (OR = 0,73; 95% CI 0,41–1,30). Vidíme tedy, že depresivní nálada predikuje vznik poruchy glukosové tolerance a nikoli naopak.

Studie Nicholse a Browna (2003) pracuje s daty z roku 1999. Autoři porovnávali prevalenci deprese u pacientů trpících DM 2 s prevalencí deprese u nediabetiků a upravili výsledky srovnávání v matematickém modelu vzhledem k hmotnosti a přítomnosti kardiovaskulárních onemocnění. Pracovali s elektronickou databází Kaiser Permanente Northwest Region ve Spojených Státech. Z ní vybrali všechny členy, kteří trpí DM 2 (16 180 osob) a k nim randomizovaně přiřadili z databáze kontrolní osoby bez DM 2 podle věku a pohlaví. Výsledek potvrdil signifikantní 1,5× vyšší prevalenci deprese u osob trpících DM 2 (17,6 % ze všech s DM 2 versus 11,9 % ze všech kontrol;  $p < 0,001$ ). Po adjustaci na pohlaví, věk, tělesnou hmotnost a přítomnost kardiovaskulárních chorob poklesla prevalence deprese ve skupině s DM 2 na 1,26násobek (15,0 % souboru). V další analýze dospěli autoři (Nichols & Brown 2003) ke zjištění, že nejvýznamnějším predikátorem deprese u mužů byly kardiovaskulární choroby a u žen zvýšená tělesná hmotnost.

Brownová et al. (2005) publikovali výsledky rozsáhlé epidemiologické studie, která zpracovává data ze zdravotního registru obyvatel kanadské provincie Saskatchewan (Saskatchewan health databases – obsahuje zhruba jeden milion osob). Cílem sledování bylo zjistit časovou souvislost incidence DM 2 a komorbidní depresivní poruchy. Sledování bylo koncipováno jako case-control, tedy k jedincům s nově diagnostikovaným DM 2 byly pro srovnání náhodně přiřazeni dva jedinci z databáze bez diagnózy DM 2. Autoři zjišťovali výskyt deprese v intervalu tři roky předcházejícím vzniku DM 2. Výsledkem studie bylo zjištění, že osoby s nově diagnostikovaným DM 2 mají o 30 % větší pravděpodobnost výskytu deprese v anamnéze oproti osobám bez DM 2. Výskyt deprese předcházející diagnózu DM 2 je zvýšen ve věkových skupinách 20–49 let, u starších osob tomu tak není (graf č. 1). Stejná kanadská výzkumná skupina uveřejnila studii (Brown et al. 2006) zkoumající opačnou souvislost: tedy zda DM 2 zvyšuje pravděpodobnost vzniku depresivní poruchy. Studie byla provedena na osobách ze stejného registru podobným designem, sledovala ale obrácenou časovou konsekvenci. Na základě výsledků lze konstatovat, že osoby s DM 2

nemají vyšší riziko vzniku depresivní poruchy ve srovnání s osobami nediabetickými (adjustované HR = 1,04; 95% CI 0,94–1,15). Neplatí tedy, že by DM 2 zvyšoval pravděpodobnost vzniku depresivní poruchy.



**Graf. č. 1.** Anamnéza depresivní poruchy u osob s nově diagnostikovaným diabetem mellitem 2. typu (DM 2). Sledované osoby jsou rozděleny podle dekád věku (osa x), na ose y je vyjádřeno procento osob trpících depresivní poruchou. Ve věkové skupině 30–39 let a 40–49 let je téměř dvojnásobný výskyt deprese u osob s nově diagnostikovaným DM 2 oproti kontrolám. Upraveno podle Brown et al., 2005.

Mechanismem propojujícím depresivní poruchu a DM 2 může být inzulinová rezistence. Proto je zajímavá otázka, zda je toto propojení geneticky podmíněno. Roli může hrát metabolismus katecholaminů. Na toto téma byla publikována práce japonských autorů Chiba et al. (2000). Studie sledovala výskyt genetického polymorfismu genu pro enzym tyrosinhydroxylázu ([TH] HUMTH01) ve vztahu k inzulinové rezistenci a k přítomnosti depresivní poruchy. Tyrosinhydroxyláza (TH) je enzym zajišťující produkci biogenních aminů noradrenalinu a dopaminu. Dysfunkce uvedeného enzymu se může podílet na patofyziologii deprese cestou nedostatečné produkce uvedených mediátorů. Studie zjišťovala polymorfismus jednotlivých alel TH v souboru 41 pacientů s

diagnostikovanou unipolární depresí, bez anamnézy diabetu a s normálními parametry metabolismu glukosy. Bylo provedeno srovnání s polymorfismem genu pro TH u 167 zdravých kontrol. Pacienti s depresí měli signifikantně vyšší zastoupení alely 7 pro TH ve srovnání s kontrolami, což platilo i pro homozygoty se dvěma alelami 7 (genotyp TH7/7). U probandů byla dále měřena citlivost k inzulinu (metodou „minimal model analysis“). Depresivní nemocní byli signifikantně více inzulinorezistentní ve srovnání se zdravými kontrolami. Když byl genetický polymorfismus vztažen k inzulinové rezistenci, bylo u depresivních pacientů zjištěno, že nejnižší citlivost k inzulinu vykazovali opět homozygoti s alelou 7 (TH7/7). Uvedená alela je tedy kandidátem na genetickou spojnicí deprese a DM 2.

Lze tedy konstatovat, že sledujeme zvýšenou komorbiditu depresivní poruchy a DM 2. Dalším zajímavým zjištěním je skutečnost, že deprese předchází vzniku DM 2. Patofyziologickým mechanismem, který obě choroby propojuje, je pravděpodobně inzulinová rezistence. Tato hypotéza byla experimentálně prokázána studií Horáčka et al. (1999), kteří na souboru devatenácti zdravých normoglykemických mužů zjistili souvislost centrální serotonergní aktivity (pomocí provokačního testu podáním D-fenfluraminu) a periferní inzulinové senzitivity (měřeno hyperinzulinemickým - euglykemickým clampem). Byla prokázána negativní korelace mezi uvedenými jevy, což bylo zjištění překvapivě obrácené, než jaké předpokládáme u osob trpících depresivní poruchou. Zdraví muži, kteří měli větší tendenci k inzulinorezistenci, vykazovali zvýšenou serotonergní aktivitu mozku.

## **1.5 Deprese a hmotnost**

### ***1.5.1 Definice obezity***

Klasifikace hmotnosti je u dospělé populace založena na výpočtu body mass indexu (BMI), který je podílem hmotnosti studované osoby v kilogramech (kg) a čtverce její výšky v metrech (m). Výsledek je tedy index udávaný v jednotkách  $\text{kg/m}^2$ .

Expertní panel na identifikaci, zhodnocení a léčbu obezity u dospělých osob (Expert panel on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults, 1998) stanovil přesné číselné hodnoty BMI, které definují vývoj obezity u sledovaných osob. Normální osoby se pohybují v rozmezí BMI 18,5 – 24,9  $\text{kg/m}^2$ . Osoby s BMI v rozmezí 25 – 29,9  $\text{kg/m}^2$  jsou označovány za osoby trpící nadváhou. Osoby s BMI v rozmezí 30 – 39,9  $\text{kg/m}^2$  trpí obezitou a osoby s BMI nad 40  $\text{kg/m}^2$  trpí extrémní obezitou.

### ***1.5.2 Změny hmotnosti jako součást depresivního syndromu***

Výkyvy v tělesné hmotnosti jsou typickou součástí depresivního syndromu. U osob trpících unipolární depresí zjišťujeme nejčastěji poruchu apetitu (snížení) s odpovídajícím snížením tělesné hmotnosti. Vzácněji, především u tzv. sezónní afektivní poruchy, můžeme sledovat zvýšený apetit a nárůst tělesné hmotnosti (Rosenthal et al. 1987). Problematika obezity u deprese je ale podstatně složitější a nelze ji redukovat pouze na důsledky poruchy apetitu či bažení (craving) po jídle jakožto důsledku depresivní poruchy.

### ***1.5.3 Epidemiologická data o společném výskytu deprese a obezity***

Existuje dostatečné množství epidemiologických studií, které prokazují vztah unipolární deprese a obezity. Carpenter et al. (2000) provedli rozsáhlou studii na 40 086 osobách v USA. Toto zhodnocení souvislosti obezity (definované BMI) a

psychopatologií, jako jsou depresivní porucha, sebevražedné myšlenky a sebevražedné pokusy, bylo jedním z výstupů epidemiologické studie „National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey“ (NLAES), provedené multicentricky v USA v roce 1992. S každým účastníkem studie bylo provedeno strukturované interview, jehož součástí bylo zhodnocení přítomnosti depresivní poruchy nyní a v minulosti podle operacionálních kritérií DSM-IV. Uvedená metodologie, tedy užití operacionálních kritérií DSM-IV, byla jednou z nesporných kvalit citované studie, poněvadž předchozí sledování jí nedisponovala. Data byla zhodnocena logistickou regresní analýzou. Souvislost BMI s depresí byla prokázána, pokud byl BMI použit v regresním modelu jako lineární i jako nelineární proměnná, což znamená, že jak velmi nízké BMI, tak naopak velmi vysoké BMI souvisí s vyšší pravděpodobností výskytu deprese. Křivka vztahu pravděpodobnosti výskytu deprese v závislosti na BMI má tvar U. Ve výsledku je zajímavé zohlednění rozdílu ve výskytu deprese v závislosti na BMI podle pohlaví. Autoři prokázali, že u mužů predikuje depresi nízký BMI (podváha versus průměrná hmotnost OR = 1,25; 95% CI: 1,18 – 1,32). Naproti tomu u žen predikuje depresi vysoký BMI (obezita versus průměrná hmotnost OR = 1,37; 95% CI: 1,09 – 1,73). Nebyl zjištěn signifikantní vztah kovariáty rasy (bílé Američané versus Afroameričané) k pravděpodobnosti výskytu deprese.

Prvou prospektivní studií na rozsáhlém souboru osob, která zkoumala riziko vzniku depresivní poruchy v závislosti na hmotnosti, resp. na přítomnosti obezity u sledovaných osob, byla práce Robertse et al. (2000). V této studii byly hodnoceny parametry duševního a fyzického zdraví na kohortě starších obyvatel Alameda County v Kalifornii. V letech 1994 a 1995 proběhly 2 sběry dat a byly zpracovány výsledky souboru o velikosti 2298 osob průměrného věku 64,5 roku (rozmezí nejnižší věk = 50; nejvyšší věk = 95 let). „Deprese“ byla definována jako pozitivní výsledek v 12-ti položkové sebesposuzovací škále (DSM-12D) odvozené z kritérií DSM-IV pro unipolární depresi. Výsledek potvrdil vztah mezi obezitou a depresí, kdy obézní osoby (definované prostřednictvím BMI nad 85. percentilem) měly zhruba dvojnásobnou prevalenci deprese při prvním měření oproti osobám s podváhou (definované prostřednictvím BMI pod 15. percentilem) nebo s normální hmotností.

Byl rovněž prokázán prospektivní vztah mezi obezitou (definovanou prostřednictvím BMI nad 85. percentilem) zjištěnou při prvním měření a rizikem rozvoje depresivních symptomů při druhém měření (OR = 1,91; 95% CI: 1,18 – 3,08). Toto platilo i po úpravě výsledků v logistickém regresním modelu na další kovariáty jako věk, pohlaví, vzdělání, stav manželství, tělesné zdraví, aktivita běžného denního života, socioekonomický status, stresové životní události, sociální izolace a sociální podpora (OR = 1,73; 95% CI: 1,04 – 2,87). Pokud byla obezita definována prostřednictvím  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , potom se statistická významnost rizika rozvoje deprese u obézních osob v prospektivním sledování ztrácela (OR = 1,43; 95% CI: 0,85 – 2,43). Výsledky této studie v každém případě popírají dřívější názory označované heslem „jolly fat“.

Dřívější publikace, především ze sedmdesátých a osmdesátých let 20. století, které se zabývaly vztahem deprese a obezity, totiž zjišťovali inverzní asociaci mezi tělesnou hmotností a mírou depresivních symptomů (Crisp & McGuinness 1976; Crisp et al. 1980). Jinak řečeno, uvažovalo se o tom, že obézní osoby jsou psychicky vyrovnanější, spokojenější a depresivní porucha se u nich vyskytuje méně často. Tak vzniklo v angličtině označení „jolly fat“. Na základě novějších výzkumů byl ale tento názor překonán. Dnešní pohled je ve světle metodicky lépe propracovaných studií zohledňujících více faktorů, navíc prováděných na velkých souborech studovaných osob, přesně opačný.

Za příklad takové studie budiž následující longitudinální sledování dětí a adolescentů ze Spojených Států. U osob, které v dětství trpěly depresivní poruchou, byl sledován vývoj BMI do dospělosti (Pine et al. 2001). Jednalo se o prospektivní case – control studii, ve které bylo sledováno 90 dětí s diagnózou unipolární deprese (major depression) a 87 kontrol bez jakékoli psychopatologie (přiřazených podle shodného věku, pohlaví a přiměřeného BMI). Děti a adolescenti byly na začátku sledování ve věku 6-17 let a sledování trvalo v rozmezí 10-15 let. Děti, které prodělaly v minulosti depresi, měly v dospělosti signifikantně vyšší BMI (průměry:  $26,1 \text{ kg/m}^2$  oproti  $24,2 \text{ kg/m}^2$  u kontrol;  $p = 0,007$ ). V této studii byla také zjištěna pozitivní korelace mezi dobou trvání depresivní poruchy v dětství a hodnotou BMI v dospělosti. Význam této studie lze spatřovat v zohlednění vývojového aspektu.

Naše výzkumná skupina (Petrlová et al. 2004; Hess et al. 2004) rovněž prokázala souvislost mezi depresivním prožíváním a obezitou, resp. vyšším obvodem pasu u osob s arbitrárně zjištěným metabolickým syndromem. V jedné studii byla zjištěna zhruba třikrát vyšší pravděpodobnost nadprahového skóre depresivního prožívání ve škále Hospital Anxiety Depression Scale (HADS) u osob s nadprahovým obvodem pasu ( $> 102$  cm u mužů a  $> 88$  cm u žen) (Petrlová et al. 2004). V další studii (Hess et al. 2004) byl zase prokázán statisticky významně vyšší poměr pas/boky (WHR) u osob, které skórovaly nad arbitrárně stanoveným prahem pro konstatování depresivního prožívání v Zungově sebeposuzovací škále deprese (SDS).

Další podstatnou epidemiologickou studii, která vnesla více poznatků do vztahů mezi depresivní poruchou a obezitou, publikoval Onyike se spolupracovníky v r. 2003. Jednalo se o výsledky rozsáhlé epidemiologické studie provedené ve Spojených Státech v letech 1988 – 1994, která nesla název „Third National Health and Nutrition Examination Survey“. V této studii byl zjišťován u účastníků výskyt unipolární deprese (major depression) v posledním měsíci pomocí strukturovaného diagnostického interview (Diagnostic Interview Schedule = DIS) za použití kritérií DSM – III. Současně byl zjišťován vztah takto zjištěného depresivního syndromu k BMI, přičemž za obézní osoby byli považováni účastníci s  $BMI \geq 30$   $kg/m^2$ . Za osoby s normální hmotností byli považováni účastníci s  $BMI = 18,5$  až  $24,9$   $kg/m^2$ . Do statistického zpracování bylo zařazeno 8410 osob. Výsledkem bylo zjištění, že asociace obezity a deprese je závislá na stupni obezity. Obézní osoby mají podle této studie přibližně 1,5 krát vyšší prevalenci deprese ve srovnání s osobami s normální hmotností. Pokud byl soubor rozdělen podle pohlaví, byla prokázána statisticky významná souvislost výskytu obezity a deprese v posledním měsíci u žen (OR = 1,82; 95% CI: 1,01 – 3,30), ale nikoli u mužů (OR = 1,73; 95% CI: 0,56 – 5,37). Nejvyšší asociaci s depresí měly osoby extrémně obézní ( $BMI \geq 40$   $kg/m^2$ ), kdy riziko deprese bylo u těchto osob více než čtyřnásobné ve srovnání s osobami s normální hmotností (OR = 4,63; 95% CI: 2,06 – 10,42) ( $p < 0,001$ ). A to i po adjustaci výsledků na další faktory, jako jsou věk, vzdělání, stav manželství, obodování zdravotního stavu lékařem, doporučená dieta ze zdravotních důvodů, užívání psychofarmak, kouření a



užívání alkoholu, marihuany a kokainu. Zajímavé také bylo zjištění, že asociace deprese a tělesné hmotnosti není zjišťována, pokud BMI použijeme jako spojitou proměnnou. Jinými slovy, závislost tělesné hmotnosti a deprese není lineární, naopak je potvrzena hypotéza, podle které osoby s nejvyšším stupněm obezity ( $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) vykazují nejvyšší riziko deprese.

V souhrnu můžeme konstatovat, že výsledky epidemiologických studií zkoumajících souvislost mezi výskytem obezity a depresivní poruchy dávají nekonzistentní výsledky. Některé potvrzují pozitivní asociaci (Roberts et al. 2000, 2002), některé prokazovaly negativní korelaci, tedy že u obézních osob je pravděpodobnost depresivního prožívání nižší (Crisp & McGuinness 1976; Crisp et al. 1980). V některých studiích je pozitivní asociace zjišťována u žen a nikoli u mužů (Noppa & Hallstrom 1981; Istvan et al. 1992; Carpenter et al. 2000; Onyike et al. 2003). Současně je zjišťována i negativní korelace mezi hodnotami BMI a depresivním prožíváním u mužů (Palinkas et al. 1996; Carpenter et al. 2000). Důvody zmíněné nejednoznačnosti výsledků epidemiologických studií můžeme hledat v nejednotné metodice, různorodé definici proměnných, hodnocení osob s různou závažností klinických syndromů a v mnoha dalších faktorech (Stunkard et al. 2003). Obecně lze ale konstatovat, že novější data z metodicky propracovanějších studií potvrzují spíše pozitivní asociaci mezi výskytem závažné obezity a depresivní poruchy, především u žen.

## 1.6 Deprese a metabolismus štítné žlázy

Hypotyreóza vykazuje podobné příznaky jako depresivní porucha. Jde o pocity nadměrné únavy a snadné unavitelnosti, snížení výkonnosti, poruchy pozornosti a paměti, snížení chuti k jídlu, zácpu a zpomalení psychomotorického tempa. U závažnějších hypotyreóz sledujeme i depresivní náladu, sebevražedné tendence a psychotické příznaky (Horáček & Höschl 2002). Všeobecně platí doporučení, že pacienti s depresivními symptomy nebo se symptomy únavového syndromu by měli být vyšetřeni laboratorně na funkci štítné žlázy (Adlin 1998).

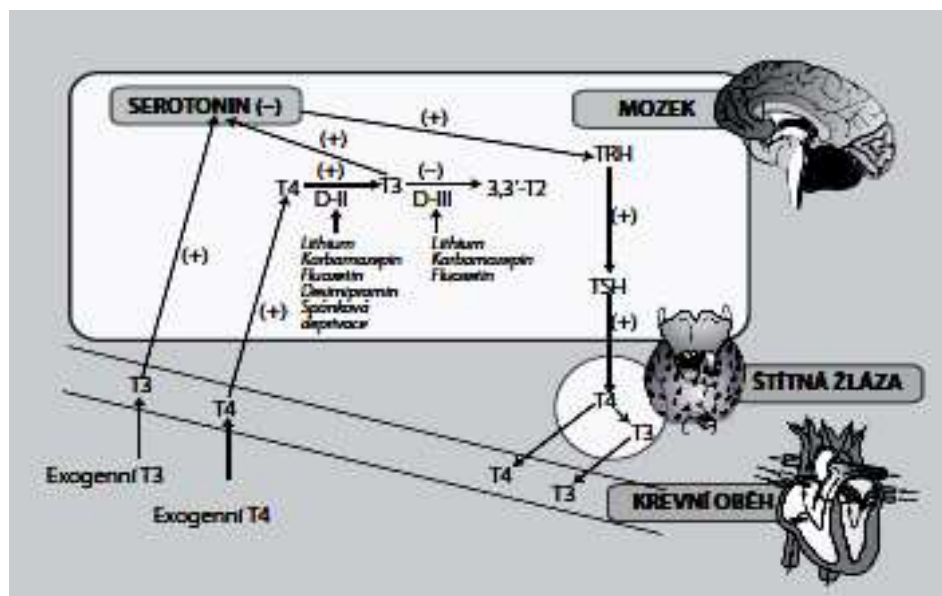
U depresivních osob se vyskytují poruchy funkce hypothalamo-pituito-tyreoidální (HPT) osy s vyšší frekvencí. Hladiny celkové a volné frakce tyroxinu (T4) v séru bývají u depresivních pacientů častěji zvýšené, naopak pro trijódtyronin (T3) platí, že jeho hladiny v séru bývají častěji sniženy (Kirkegaard & Faber 1998). V mozkomíšním moku nacházíme u depresivních osob zvýšenou koncentraci T4, přičemž tento stav má tendenci se při léčbě normalizovat (Kirkegaard & Faber 1991). V případě tyreotropního hormonu (TSH) bývá u deprese častěji sledováno snížení jeho bazálních hladin v séru, ale toto snížení je minimální vzhledem k výše uvedené elevaci T4. Relativně je tedy TSH v séru zvýšeno a nálezy celkově napovídají na hlubší dysregulaci s oslabením zpětnovazebných mechanismů (Weeke & Weeke 1978). Nejčastěji replikovaným nálezem poruchy funkce HPT osy u unipolární deprese je „otupená“ (blunted) odpověď hypofyzární produkce TSH na i.v. podání exogenního hypothalamického thyreotropin releasing hormonu (TRH) (Kirkegaard 1981). Odpověď TSH při provokačním testu na podání TRH měříme jako rozdíl peakové hodnoty a bazální hodnoty (před podáním TRH) a vyjadřuje se jako  $\Delta$ TSH. U zdravých osob se  $\Delta$ TSH pohybuje v rozmezí 2–16 mU/l, kdežto depresivní osoby vykazují  $\Delta$ TSH pod 2 mU/l (Kirkegaard & Faber 1998). Tato vlastnost HPT osy se objevuje zhruba u 25 % pacientů trpících depresivní poruchou (Rush et al. 1997). Otupená odpověď TSH na podání TRH se vyskytuje častěji u osob trpících závažnější

depresí (Winokur et al. 1983), kde obtížně detekujeme zevní psychotraumatizující události.

V současné době se díky senzitivnějším laboratorním metodám na stanovení koncentrace TSH posunul i pohled na otupenou odpověď TSH na stimulaci TRH. Bylo prokázáno, že snížení produkce TSH v odpovědi na TRH sledované u depresivních osob koreluje s bazálními hladinami TSH. Stačí tedy, pokud stanovíme bazální hladinu TSH a při jejím snížení můžeme očekávat uvedenou vlastnost HPT osy, tedy otupenou odpověď TSH na podání TRH. Jak již bylo uvedeno výše, otupená odpověď TSH na podání TRH je sledována častěji u těžkých depresí. Zároveň byla u těžkých depresí sledována nejslabší odpověď TSH na stimulaci TRH a u těžké formy deprese analogicky nejnižší bazální hladiny TSH (Maes et al. 1989, 1993; Duval et al. 1990).

Otupená odpověď TSH na podání TRH může mít další zajímavou vlastnost: je pravděpodobně predikátorem rekurence depresivního onemocnění. Pokud se odpověď TSH na podání TRH po léčbě normalizuje k hodnotám běžným u nedeprativních osob, je pravděpodobnost vzniku další fáze deprese minimální. V opačném případě je pravděpodobné, že dojde i při momentálním zlepšení klinického obrazu k brzkému znovuobjevení manifestní deprese. Tento jev byl v minulosti sledován u nefarmakologických přístupů k léčbě deprese, jako je elektrokonvulzivní terapie a spánková deprivace (Kvist & Kirkegaard 1980; Krog-Meyer et al. 1984). Nověji byl vztah TSH a odpovědi na antidepressivní terapii zjištěn také u farmakologické léčby paroxetinem. Brouwer et al. (2006) sledovali prospektivně 98 pacientů splňujících kritéria pro velkou depresivní epizodu (major depression), kteří byli léčeni 30 mg paroxetinu pro die. Před zahájením léčby byla u pacientů stanovena hladina sérového TSH, volné frakce T4,  $\Delta$ TSH, hladina protilátek proti tyroidální peroxidáze (aTPO) a polymorfismus genu pro enzym dejodázu (typ II), který v mozku zajišťuje lokální přeměnu T4 na T3 a může modulovat efektivitu antidepressivní terapie SSRI. Studie sledovala vztah mezi úspěšností terapie a uvedenými parametry. Efektivní terapeutická odpověď na léčbu deprese paroxetinem se po osmi týdnech dostavila u zhruba poloviny

pacientů (49 %). Jediným parametrem, který dokázal předpovědět úspěch v léčbě, byly zvyšující se bazální hladiny TSH. Na základě výsledků této studie lze tedy konstatovat, že pacienti s vyššími sérovými hladinami TSH před započítím léčby SSRI mají větší šanci na zlepšení klinického stavu.



**Obr. č. 2** Produkce TRH v mozku je inhibována serotoninem, a proto snížená hladina serotoninu (-) vede ke zvýšené koncentraci TRH v mozkové tkáni (+). Výsledkem je zvýšená aktivita HPT osy (+) a zvýšená hladina T3 na periférii vedoucí ke zpětnovazebnému zvýšení hladiny (+) serotoninu v mozku. K tomu dochází i po podání exogenního T3 nebo T4. D-II a D-III jsou enzymy jodthyronindejodázy. Lithium, karbamazepin, fluoxetin, desimipramin, a spánková deprivace podporují aktivitu D-II; lithium, karbamazepin a fluoxetin snižují aktivitu D-III. 3,3'-T2 = 3,3'-dijodthyronin. (Upraveno podle: Kirkegaard & Faber 1998).

Možné vysvětlení souvislosti depresivní poruchy a narušení HPT osy znázorňuje obrázek č. 2 (Kirkegaard & Faber 1998). Toto vysvětlení je založeno na hypotéze, podle níž existuje vztah mezi koncentracemi serotoninu v mozku a produkcí TRH v hypothalamu. Serotonin trvale inhibuje produkci TRH. U deprese je předpokládán deficit serotonergního systému, a proto je při depresi aktivována produkce TRH. Následnou kaskádou TRH → TSH → produkce T4, T3 ve štítné žláze dojde k elevaci hladin T hormonů v periferním oběhu. Zpětnovazebně dojde k potlačení produkce TSH, toto potlačení je ale stále nedostatečné a hladiny TSH

jsou proto stále relativně vysoké, což je nález zjišťovaný u osob s depresivní poruchou. Elevace T hormonů také zpětnovazebně podporuje produkci serotoninu v mozku, tato podpora je sledována i při exogenním podání T hormonů (Sandrini et al. 1996). Dalším faktorem, který vstupuje do hry, je aktivita enzymu dejodázy. V lidském mozku se vyskytuje ve formě D-II a D-III (jodthyronindejodáza). D-II zajišťuje přeměnu T4 na aktivní T3 a její aktivita je u hypotyreózy kompenzatorně zvýšená, D-III naopak přeměňuje aktivní T3 na další metabolity (např. 3,3'-dijodthyronin = 3,3' -T2) a její aktivita je u hypotyreózy kompenzatorně snižena. Na schématu v obrázku č. 1 je naznačeno, jakým způsobem psychofarmaka užívaná při léčbě afektivních poruch ovlivňují aktivitu D-II a D-III (lithium, desimipramin, karbamazepin, fluoxetin a spánková deprivace podporují aktivitu D-II; lithium, karbamazepin a fluoxetin snižují aktivitu D-III). Vliv uvedených psychofarmak vlastně zajišťuje zvýšenou nabídku aktivního T3 v mozkové tkáni. Zvýšení aktivity T3 zase posiluje serotonergní systém. Údaje o vlivu psychofarmak na aktivitu enzymů D-II a D-III byly získány při animálních experimentech na krysách.

Je rovněž zajímavé, že byla prokázána negativní korelace mezi hladinami TSH a aktivitou metabolismu glukózy v mozku nebo celkovou krevní mozkovou perfuzí (Marangell et al. 1997). Zdá se tedy, že metabolismus mozku je při zvýšené hladině TSH (vypovídající o snížené dostupnosti T hormonů) podobně utlumen jako metabolismus periferních tkání. Tyto úvahy vedly již několikrát k formulování hypotézy o tzv. mozkové hypotyreóze jako o jednom z etiopatogenetických faktorů deprese.

Další spojnicí mezi metabolismem štítné žlázy a depresí může být bílkovina transthyretin, který je obsažen v mozkomíšním moku. Jde o bílkovinný přenašeč, který na sebe váže T hormony. Centrálně je produkován chorioidálním plexem do mozkomíšního moku, periferně se tvoří v játrech, odkud je uvolňován do krevního oběhu. Transthyretin nepřechází hematoencefalickou bariérou. Na periférii nemá transthyretin tak velký význam jako centrálně, kde je jediným přenašečem pro T

hormony. Zprostředkovává dostupnost T hormonů pro mozkovou tkáň. Lze tedy uvažovat o mechanismu, kdy je dostupnost T hormonů v CNS porušena při nedostatečné koncentraci transthyretinu v mozkomíšním moku i při normálních hladinách T hormonů v krvi. Sullivan et al. (1999) prokázali na malém souboru eutyroidních pacientů trpících depresivní poruchou, že je u nich koncentrace transthyretinu v mozkomíšním moku snižena ve srovnání s nedeprativními eutyroidními kontrolními osobami. Tento fakt podporuje výše zmíněnou hypotézu o mozkové hypotyreóze depresivních osob. Prostředníkem tohoto stavu by pak byla nedostatečná koncentrace transthyretinu v mozkomíšním moku. V novější práci Sullivan et al. (2006) replikovali předchozí výsledky a korelovali nízké hladiny transthyretinu v mozkomíšním moku depresivních osob s nízkými hladinami 5-hydroxyindolové kyseliny v mozkomíšním moku. Tato látka je finálním metabolitem biodegradace serotoninu a její snížené koncentrace v mozkomíšním moku vypovídají o snížené funkci serotonergního systému mozku, která je typickým nálezem u deprese.

## 1.7 Deprese a kortizol

Role kortikosteroidů v patofyziologii deprese je široce diskutována. Z klinické praxe je známo, že osoby s hyperkortizolémií, jako např. Cushingovým syndromem, nebo osoby, kterým jsou administrovány kortikosteroidy v rámci terapie různých chorob, mohou trpět příznaky, které patří do okruhu symptomů deprese. Jedná se např. o emoční labilitu, patologicky smutnou náladu, kognitivní poruchy, poruchy spánku či dokonce psychotické příznaky nebo sebevražedné myšlenky (Starkman et al. 1981). V této souvislosti je ovšem nutné rozlišovat, zda se jedná o mírnou a krátkodobou expozici centrálního nervového systému (CNS) kortikosteroidům, nebo zda se jedná o dlouhodobou expozici vyšším hladinám. Je známo, že krátkodobá expozice má na náladu spíše pozitivní efekt a pomáhá aktivovat zvládací mechanismy na zátěžové situace (Het & Wolf 2007). Jiná situace ovšem nastává při dlouhodobé expozici CNS glukokortikoidům. U osob s Cushingovým syndromem se vyskytuje depresivní syndrom přibližně v 50% (Dorn et al. 1995). Existuje množství studií, které potvrzují elevaci bazálních hladin kortizolu u osob s depresivní poruchou (Sachar et al. 1973; Halbreich et al. 1985; Rubin et al. 1987). V zobrazovacích vyšetřeních (počítačová tomografie nebo magnetická rezonance) je u deprese sledována hypertrofie nadledvinek, které jsou odpovědné za produkci glukokortikoidů (Nemeroff et al. 1992; Rubin et al. 1995).

Nejdiskutovanějším mechanismem, který propojuje patofyziologii depresivní poruchy a hyperkortizolémii, je stres. Obecně se jedná o behaviorální reakci typu „boj“ nebo „útek“ (Jansen et al. 1995). Tato reakce vzniká jako odpověď organismu na vnější stresor, tedy obtížnou situaci z hlediska organismu. Může jít jak o fyzické, tak o psychologické ohrožení. Stres je behaviorální reakce, která probíhá v organismu na různých úrovních. Spouští mj. reakci autonomního nervového systému ve smyslu sympatikotonie. Na humorální úrovni dochází k aktivaci osy hypothalamus – hypofýza – nadledvinky (HPA osa), která vyústí ve zvýšenou produkci endogenních kortikosteroidů. Obě uvedené reakce jsou spouštěny stejnými neurony nacházejícími se v hypothalamu a na úrovni mozkového kmene (Jansen et

al. 1995). V literatuře existuje množství studií, které zkoumají narušení HPA osy u depresivní poruchy. Za nejpodstatnější abnormality HPA osy vyskytující se u depresivní poruchy je považován: 1) větší počet pulsů sekrece adrenokortikotropního hormonu (ACTH) v CNS spojený s vyšší produkcí kortizolu na periférii; 2) vyšší odpad kortizolu v moči depresivních osob; 3) vyšší koncentrace kortizolu a corticotropin-releasing-hormonu (CRH) v mozkomíšním moku (Holsboer & Barden 1996).

Za významný biologický marker u určité části osob trpících depresivní poruchou lze označit non-supresi v dexametazonovém supresním testu. Jedná se o funkční provokační test, ve kterém je po večerním podání malé dávky syntetického glukokortikoidu dexametazonu (1mg - 2mg) měřena reakce HPA osy následující den v dopoledních hodinách (Carroll 1982). Dexametazon působí zpětnovazebně potlačení produkce ACTH v hypofýze, což vede na periférii k potlačení syntézy a uvolňování kortizolu v kůře nadledvinek. Osoby s depresí vykazují při porovnání se zdravými jedinci menší supresi hladiny kortizolu. Jinými slovy odpověď na exogenní podání dexametazonu není tak výrazná, což znamená, že depresivní osoby mají po administraci dexametazonu vyšší hladiny kortizolu. Jsou proto označovány za „non-supresory“ a tato biologická odpověď vypovídá o dysregulaci HPA osy. Problémem širšího uplatnění dexametazonového supresního testu je, že platí pouze pro část osob s unipolární depresivní poruchou a je přítomen i u jiných psychiatrických diagnóz (Schreiber et al. 1996). Např. Extein et al. (1982) našli non-supresi v dexametazonovém supresním testu pouze u 30% pacientů s unipolární depresí. Sumarizace výsledků více než 150 studií, která zkoumala senzitivitu a specifitu dexametazonového supresního testu u depresivní poruchy, ukázala, že má tato metoda vyšší senzitivitu u těžkých psychotických depresí (Arana et al. 1985). V uvedené publikaci bylo vyhodnoceno, že asi 44% všech osob s unipolární depresí (major depression) jsou non-supresoři v dexametazonovém supresním testu, přičemž u podskupiny osob s psychotickou unipolární depresí je to až 67%.



Další výzkumy narušení HPA osy u osob s depresivní poruchou byly akcelerovány počátkem 80. let dvacátého století po objevu hypotalamického kortikoliberinu, zvaného v anglosaské literatuře corticotropin-releasing-hormon (CRH). Analogicky jako byla zkoumána odpověď HPA osy u osob s depresí po podání dexametazonu, tak byla testována neuroendokrinní reakce na intravenózní podání exogenního CRH. Depresivní osoby produkovaly srovnatelně periferního kortizolu jako zdravé kontroly v odpovědi na administraci CRH, ovšem rozdíl byl nalezen v produkci hypofyzárního adrenokortikotropního hormonu (ACTH). U depresivních osob byla zjištěna otupená („blunted“) reakce hypofýzy vyjádřená sníženou sekrecí ACTH po podání CRH oproti zdravým kontrolám (Gold et al. 1986; Kathol et al. 1989). Na základě tohoto zjištění byla formulována hypotéza, podle které je jedním z patofyziologických mechanismů vedoucích k rozvoji deprese hypersekrece CRH s následnou hyposenzitivitou receptorů pro CRH v různých částech mozku, například v hypofýze (Gillespie & Nemeroff 2005). Zároveň je ale zjišťováno, že osoby s depresivní poruchou nebo jejich příbuzní reagují nepřiměřeně vysokou aktivací HPA osy na stresové podněty (Plotsky et al. 1998). Ukazuje se tedy, že centrální aktivita CRF je přemrštěná. V této souvislosti je třeba zmínit, že jsou testována farmaka, která by měla antidepressivní účinky a jejichž mechanismus působení by spočíval v blokádě CRF receptorů (Holsboer 1999).

V poslední dekádě bylo provedeno množství studií, které zkoumaly možné propojení narušené funkce HPA osy, morfologie mozku a depresivního syndromu prostřednictvím hipokampu. Tato anatomická struktura je součástí limbického systému a má pravděpodobně klíčovou úlohu pro paměťové funkce, neurogenezi a neuroplasticitu. V hipokampu je vysoká koncentrace glukokortikoidních receptorů. U osob s Cushingovým syndromem stejně jako u osob s depresivní poruchou nalézáme atrofii hipokampu (Sheline et al. 1999; Starkman et al. 1999).

## 1.8 Deprese, sympatický nervový systém a hypertenze

Při studiu etiologie unipolární depresivní poruchy a při postupném získávání důkazů o přítomnosti určitých biologických markerů deprese se pozornost soustředila rovněž na sympatický nervový systém. Deprese začala být považována za nezávislý rizikový faktor rozvoje kardiovaskulárních chorob a predikátor zhoršené prognózy u osob s ischemickou chorobou srdeční (Musselman et al. 1998) a po infarktu myokardu (Barefoot et al. 1996). Nejčastějšími nálezy u depresivní poruchy, které souvisí s činností sympatiku, jsou jednak zvýšené hladiny katecholaminů, především adrenalinu a noradrenalinu na periférii (Musselman et al. 1998), dále pokles variability srdeční frekvence, vyšší klidová tepová frekvence a větší zvýšení tepové frekvence v odpovědi na fyzickou zátěž (Carney et al. 2005).

Důkazy o vyšší aktivitě sympatického nervového systému u osob s unipolární depresí nacházíme v literatuře již delší dobu. Např. Esler et al. (1982) měřili periferní plasmatické hladiny neuromediátoru sympatického nervového systému noradrenalinu (NA) u somaticky zdravých osob s unipolární depresí a srovnávali ji s hladinami zdravých kontrol a s hladinami u somaticky zdravých osob s jinými psychiatrickými diagnózami. V experimentu použili infuzi s radioaktivně značeným NA. Po dosažení rovnovážného stavu v plasmě bylo možné hodnotit endogenní produkci NA a jeho výměnu mezi ganglii sympatiku a plasmou. Výsledkem bylo zjištění, že osoby s depresivní poruchou měly signifikantně vyšší obrat noradrenalinu ve srovnání s oběma skupinami (Esler et al. 1982). Další zajímavé zjištění autoři získali po detailnějším rozdělení souboru depresivních osob podle charakteru deprese. Vyšší aktivita sympatického nervového systému vyjádřená vyšším obratem NA mezi periferním nervovým systémem a plasmou byla nalezena výhradně u osob s tzv. endogenní depresí, tedy s typem deprese, který předpokládá významnou biologickou podmíněnost.

Další studie se zaměřovaly na zkoumání možného propojení vyšší aktivity sympatiku a dysregulace hypotalamo – hypofyzo – adrenokortikální (HPA) osy. Roy et al. (1988) srovnávali soubor 58 osob s unipolární depresí a 82 zdravých

kontrolních jedinců z hlediska produkce noradrenalinu (NA) a odpovědi na dexametazonový supresní test. Depresivní osoby měly signifikantně vyšší koncentrace NA a jeho metabolitů jak v plasmě, tak v mozkomíšním moku a ve 24-hodinovém odpadu močí. Dále byl proveden dexametazonový supresní test u souboru depresivních osob a výsledkem bylo zjištění, že non-supresoři v tomto testu mají signifikantně vyšší hladiny NA a jeho metabolitů. Navíc při porovnání hladin kontrolní skupiny s podskupinou depresivních osob, která reagovala fyziologicky v dexametazonovém supresním testu (tedy suprimovala produkci kortizolu), bylo zjištěno, že hladiny NA a jeho metabolitů se mezi nimi neliší. Z uvedeného by vyplývalo, že hlubší dysregulace HPA osy souvisí u depresivních osob s vyšší aktivitou sympatického nervového systému (Roy et al. 1988). Zároveň ale existuje podskupina depresí, kde není zjišťována ani vyšší aktivita sympatiku, ani narušení HPA osy.

Existují studie, které prokazují vztah mezi depresivním prožíváním a arteriální hypertenzí. Jonas et al. (1997) publikovali výsledky follow-up studie National Health and Nutrition Examination Survey I (NHANES I). Úzkostné a depresivní symptomy byly v této práci měřeny škálou „General Well-Being Schedule“. Statistickým zpracováním dat kohorty 2 992 osob, které byly na začátku sledování bez arteriální hypertenze a byly sledovány po dobu 7-16 let, bylo zjištěno, že úzkostné a depresivní prožívání na začátku sledování nezávisle predikovalo klinickou manifestaci hypertenze (krevní tlak  $\geq 160/95$  mmHg) nebo nutnost preskribce antihypertenziv v budoucnu. Podobný design měla i studie CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) (Davidson et al. 2000). Jednalo se o pětileté sledování mladých dospělých osob (ve věku 23 – 35 let na počátku sledování). Výsledkem bylo zjištění, podle kterého osoby s výraznými depresivními symptomy na počátku sledování měly zhruba dvojnásobné riziko incidence hypertenze ve srovnání s osobami s minimální přítomností depresivních symptomů (OR = 2,1; 95% CI 1,22–3,61).

Většina publikací na toto téma ale dává kontroverzní výsledky. V mnoha studiích není sledována souvislost deprese a hodnot krevního tlaku (např. Paterniti et al. 1999; Wiehe et al. 2006). Shinn et al. (2001) publikovali výsledky prospektivního čtyřletého sledování kohorty 508 dospělých osob. V logistické i vícečetné regresi (po adjustaci na věk, pohlaví, BMI, krevní tlak, rodinnou anamnézu hypertenze, terapii antidepressiv, anxiolytiky a antihypertenzivy) nebyla nalezena souvislost rozvoje hypertenze jako závislé proměnné s přítomností příznaků deprese nebo úzkosti na počátku sledování.

Problematika souvislosti depresivní poruchy a hypertenze může být modifikována přítomností symptomů úzkosti a častou komorbiditou úzkostných a depresivních poruch. Souvislost mezi výskytem úzkostných poruch a hypertenze se ukazuje jako jistější (Wei & Wang 2006). V Jihoafrické studii na 4351 osobách byla zjištěna souvislost hypertenze a úzkostných poruch (OR = 1,55; 95% confidence interval (CI) = 1,10–2,18), nikoli vztah mezi hypertenzí a depresí nebo hypertenzí a smíšenou úzkostí /depresí (Grimsrud et al. 2009).

U osob trpících unipolární depresivní poruchou nacházíme vyšší tepovou frekvenci. Uvedeme např. starší publikaci amerických autorů (Lahmeyer & Bellur 1987). Studie byla provedena na 28 pacientech trpících velkou depresivní poruchou (major depression), kteří byli srovnáváni s 19 kontrolními subjekty. Bylo zjištěno, že depresivní osoby měly vyšší klidovou tepovou frekvenci ( 73 tepů/min. depresivní versus 63 tepů/min. kontroly,  $p < 0,005$ ). Vyšší tepová frekvence přetrvávala u depresivních osob i při měření během spánku ( 68 tepů/min. u depresivních versus 61 tepů/min. u kontrol,  $p < 0,01$ ) (Lahmeyer & Bellur 1987). K podobným výsledkům dospěli i další autoři. Např. Carney et al. (1999) porovnávali tepovou frekvenci 50 depresivních kardiaků s 39 nedeprativními kardiaky. Průměrné hodnoty klidové tepové frekvence byly u depresivních signifikantně vyšší oproti nedeprativním ( 67 tepů/min. oproti 64 tepům/min.,  $p < 0,005$ ) (Carney et al.1999). V čínské studii Ma et al. (2006) na 65 osobách s unipolární depresí, které ale byly jinak somaticky zdravé, bylo rovněž prokázáno, že tyto osoby mají ve srovnání s 31 zdravými kontrolami

vyšší tepovou frekvenci. Statistická významnost rozdílu hodnot tepové frekvence byla prokázána mezi skupinami depresivních osob se současnou přítomností úzkostných symptomů a zdravými kontrolami ( 74 tepů/min. versus 68 tepů/min.,  $p < 0,05$ ) (Ma et al. 2006).

## **1.9 Deprese a kyselina močová**

Vztah depresivní poruchy a metabolismu kyseliny močové je nejasný. Publikací na toto téma je velmi málo. Z epidemiologických sledování víme, že existuje častá komorbidita deprese a metabolického syndromu (McCaffery et al. 2003; Hess et al. 2004), stejně jako deprese a kardiovaskulárních chorob (Musselman et al. 1998). Deprese tedy může souviset s aterosklerózou, která se vyskytuje u obou uvedených somatických stavů. U aterosklerózy je hyperurikémie považována za jeden z rizikových faktorů (Kanellis & Kang 2005). Nabízí se tedy hypotéza, podle které by se mohla u deprese objevovat hyperurikémie. V této souvislosti byla nedávno publikována data pilotní studie českých autorů (Zeman et al. 2009), kteří srovnávali hladiny kyseliny močové u 42 pacientů trpících unipolární depresivní poruchou (podle kritérií DSM-IV), 57 nemocných s metabolickým syndromem a 49 zdravých kontrolních osob. Nemocní metabolickým syndromem měli signifikantně vyšší průměrnou urikémii (353  $\mu\text{mol/l}$ ) oproti oběma dalším skupinám, tedy depresivním pacientům (285  $\mu\text{mol/l}$ ) a zdravým kontrolám (289  $\mu\text{mol/l}$ ). Mezi osobami s depresí a zdravými kontrolami přitom nebyl zjištěn rozdíl v hladinách kyseliny močové (Zeman et al. 2009).

## 2. Cíl dizertační práce

Cílem dizertační práce je studovat vztah mezi léčbou depresivní poruchy antidepresivem sertralinem a změnami vybraných laboratorních a antropometrických parametrů u souboru pacientů léčených v ambulanci Psychiatrické kliniky LF UK a FN v Plzni. Jedná se o vývoj následujících parametrů: z lipidového metabolismu hladina celkového cholesterolu, hladina LDL cholesterolu, hladina HDL cholesterolu a triglyceridů. Z glukózového metabolismu hladina glykémie, C-peptidu, imunoreaktivního inzulínu a hodnota HOMA (homeostasis model assessment) indexu. Z metabolismu dusíkatých látek hladina kyseliny močové. Z funkce štítné žlázy hladina tyreotropního hormonu (TSH), tyroxinu a protilátek proti tyreoidální peroxidáze (aTPO). Hladina kortizolu. Vývoj hodnot systolického a diastolického tlaku krve, tepové frekvence. Vývoj v obvodu pasu, poměru pas / boky (WHR) a body mass indexu (BMI).

### *Hypotézy:*

**Hypotéza 1:** Léčba sertralinem nebude ovlivňovat lipidový metabolismus, nedojde tedy ke změnám hodnot celkového cholesterolu, HDL cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridů.

**Hypotéza 2:** Léčba sertralinem nebude ovlivňovat glukózový metabolismus, nedojde tedy ke změnám hodnot lačné glykémie, imunoreaktivního inzulínu, C-peptidu a HOMA indexu.

**Hypotéza 3:** Léčba sertralinem nebude ovlivňovat obvod pasu, BMI a poměr pas / boky (WHR).

**Hypotéza 4:** Léčba sertralinem povede ke snížení aktivity sympatického nervového systému, které způsobí pokles tepové frekvence a také pokles systolického tlaku krve a pokles diastolického tlaku krve.

**Hypotéza 5:** Léčba sertralinem povede ke snížení hladiny volné frakce tyroxinu, k vzestupu TSH a neovlivní hladinu protilátek proti tyroidální peroxidáze (aTPO).

**Hypotéza 6:** Léčba sertralinem neovlivní hladinu kyseliny močové.

**Hypotéza 7:** Léčba sertralinem povede k poklesu bazální hladiny ranního kortizolu.

**Hypotéza 8:** Míra ústupu depresivních příznaků bude korelovat s mírou předpokládané změny jednotlivých parametrů. Očekáváme tedy, že pokles hodnot systolického tlaku krve, diastolického tlaku krve a tepové frekvence bude vyšší u osob s větší mírou terapeutické odpovědi na sertralin. Snížení hladiny volné frakce tyroxinu bude větší a vzestup TSH bude výraznější u osob s větší mírou terapeutické odpovědi na sertralin. Pokles bazální hladiny ranního kortizolu bude větší u osob s větší mírou terapeutické odpovědi na sertralin.

### 3. Metodika

#### 3.1 Charakteristika souboru sledovaných osob

Do sledování byli zahrnuti ambulantní pacienti léčení na Psychiatrické klinice LF UK a FN v Plzni, kteří splňovali následující kritéria: **1.** jednalo se o dospělé pacienti, kteří v minulosti nebyli farmakologicky léčeni žádnými antidepresivy či antipsychotiky. To nevylučovalo, že někteří pacienti užívali v minulosti krátkodobě benzodiazepinová anxiolytika nebo hypnotika; **2.** pokud byli pacienti v minulosti psychiatricky vyšetřeni, nenásledovala po tomto vyšetření systematická psychiatrická léčba (týkalo se pěti osob z našeho souboru); **3.** pacienti splňovali na základě podrobného psychiatrického vyšetření kritérium pro diagnostiku alespoň lehké depresivní epizody [F 32.0 podle mezinárodní klasifikace nemocí, desáté decennální revize (MKN 10)] (Smolík 1996). Mohli samozřejmě splňovat kritérium pro hlubší depresivní epizodu než pouze lehkou, čili středně těžkou či těžkou (F 32.1 nebo 32.2 podle kritérií MKN 10). Pokud byla u pacientů diagnostikována rekurentní depresivní porucha (F 33 dle MKN 10), bylo tak učiněno na základě nesporných anamnestických údajů. Současně bylo na základě anamnestických údajů zřejmé, že předchozí depresivní epizoda nebyla adekvátně farmakologicky či psychoterapeuticky léčena (viz kritérium 1. a 2.); **4.** u pacientů byl po diagnostikování unipolární depresivní poruchy indikován jako nejvhodnější antidepresivum sertralin; **5.** pacienti vyjádřili souhlas s ambulantní farmakoterapií depresivní poruchy a zároveň byla ambulantní forma léčby nejvhodnější alternativou; **6.** u pacientů nebyla přítomna žádná další závažná psychiatrická porucha, jako např. syndrom závislosti na psychoaktivních látkách, demence, organicky podmíněná porucha nálady (kategorie F 0 podle MKN 10), onemocnění z okruhu poruch schizofrenních, schizotypních, bludných a schizoafektivních (kategorie F 2 podle MKN 10) a další. Současně mohly být u pacientů přítomny příznaky úzkosti, ovšem nikoli v takové hloubce, aby opravňovaly samostatnou diagnózu některé úzkostné poruchy (kategorie F 4 podle MKN 10).



### 3.2 Způsob provedení studie

Studie navazovala na grantový úkol IGA MZ NA 7434-3 (2003 – 2005) „Zlepšení rizikového profilu ICHS ovlivněním skryté deprese“ řešený na II. Interní klinice LF UK a FN v Plzni (II. IK) ve spolupráci s Psychiatrickou klinikou LF UK a FN v Plzni. V tomto úkolu bylo obesláno 1050 probandů z databáze studie Pilsen Longitudinal Study III (PILS III), kteří byli v r. 2000 vyšetřeni na II. IK v rámci projektu MONICA zaměřeného na screening kardiovaskulárních rizikových faktorů. Pacienti obdrželi poštou m.j. Zungovu sebesuzovací škálu deprese (SDS, viz 3.7), která sloužila jako screening k zachycení depresivního prožívání. Z uvedených 1050 probandů odpovědělo 550 a ti, kteří odpověděli, byli pozváni do Centra preventivní kardiologie II. IK dopisem k vyšetření laboratorních a antropometrických parametrů pro zjištění přítomnosti metabolického syndromu. Před vyšetřením byl všem probandům srozumitelně vysvětlen účel studie a všichni podepsali informovaný souhlas. Celá studie včetně intervenční podstudie, která spočívala v léčbě screeningově zachycené depresivní poruchy na Psychiatrické klinice LF UK a FN v Plzni, byla schválena etickou komisí. Z výše uvedených 550 probandů, kteří odpověděli na první dopis a byli následně pozváni druhým dopisem do Centra preventivní kardiologie II. IK, se dostavilo k vyšetření 350 osob. Těmto osobám, pokud se u nich na základě Zungovy sebesuzovací škály deprese (SDS) ukázala suspekce depresivní poruchy, byla nabídnuta konzultace v ambulanci Psychiatrické kliniky LF UK a FN v Plzni. Za hranici suspekce přítomnosti depresivní poruchy jsme zvolili dosažení SDS indexu  $\geq 50$  (viz 3.7) (Barrett et al. 1978). Většina probandů z uvedených 350 osob, dostavivších se k antropometrii a laboratorním náběrům do Centra preventivní kardiologie II. IK, vyplnila SDS podruhé tak, aby časový odstup mezi psychometrickým screeningem a první konzultací v psychiatrické ambulanci nepřesáhl 1 týden. Z výše uvedených 350 osob, dostavivších se do Centra preventivní kardiologie II. IK, byla nabídnuta psychiatrická konzultace podle výsledku v SDS osmdesáti osobám (~ 22,9 %). Z uvedených 80 osob se do ambulance psychiatrické kliniky dostavilo 50 osob. Tyto osoby byly řádně psychiatricky vyšetřeny a z uvedeného počtu osob nebyla

shledána psychopatie u 10 osob. Tyto osoby byly tedy shledány na základě SDS indexu jako falešně pozitivní a byly z dalšího sledování vyřazeny. Z výsledných 40 osob byla stanovena diagnóza unipolární depresivní epizody (F 32 podle MKN 10) nebo rekurentní depresivní poruchy (F 33 podle MKN 10) u 36 osob. U 4 osob byla stanovena diagnóza jiná, a proto byly z dalšího sledování vyřazeny. Sledovaným osobám léčeným pro depresivní poruchu bylo plánováno zhodnotit vývoj vybraných laboratorních a antropometrických parametrů při dlouhodobé farmakoterapii sertralinem, a to podle následujícího časového schématu: 1. screening – do jednoho týdne před nasazením sertralinu; 2. po 3 týdnech léčby; 3. po 10 měsících kontinuální léčby sertralinem. Sledování pacientů probíhalo v období únor 2003 – únor 2005.

### ***3.3 Volba antidepresiva***

Pro farmakoterapii depresivní poruchy jsme zvolili sertralin. Vedlo nás k tomu několik důvodů. Předně jsme chtěli zvolit antidepresivum, které se podle dosavadních zkušeností ukázalo jako vhodné pro pacienty se somatickou komorbiditou. V době před zahájením intervenční části studie (únor 2003) byly uveřejněny nadějně výsledky studie SADHART (Sertaline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial), která prokázala bezpečnost použití sertralinu při farmakologické intervenci depresivního syndromu u pacientů po infarktu myokardu nebo s nestabilní anginou pectoris (Glassman et al. 2002). V této zaslepené studii bylo randomizováno 369 pacientů s výše uvedeným kardiálním onemocněním. Část osob byla léčena sertralinem a druhá část placebem, sledování trvalo po dobu 24 týdnů. Sertralin neměl negativní vliv na měřené parametry srdeční činnosti. Současně byl prokázán signifikantní účinek sertralinu na zaléčení deprese ve srovnání s placebem. Předběžné výsledky studie SADHART ukazovaly, že úspěšná léčba depresivního syndromu může vést ke snížení kardiovaskulární mortality. Dalším důvodem, pro který jsme zvolili sertralin, je jeho minimální ovlivnění cytochromoxidázového systému. Sertralin ovlivňuje nevýznamně izoenzymy cytochromomu P-450 (CYP 1A2, C9/10, C19, 3A3/4).

Sertralin inhibuje cytochrom P-450 2D6, ale podstatně méně než jiná dostupná antidepresiva (Anders & Kott 2004). To je důvod pro relativně malé riziko lékových interakcí. Dalším důvodem pro volbu sertralinu byl jeho výrazný selektivní serotonergní účinek. Sertralin je jedním z nejintenzivnějších inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu. Z dostupných antidepresiv je sertralin po citalopramu druhý nejselektivnější inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (Richelson 1994). Jak již bylo uvedeno v předchozím textu (kapitola 1.4 *Deprese a diabetes mellitus 2. typu*), existuje teorie o propojení periferní inzulínové rezistence a centrální serotonergní aktivity. Toto propojení bylo experimentálně testováno na zdravých mužských dobrovolnících (Horáček et al. 1999). Nabízela se tedy úvaha, že výrazně serotonergní preparát bude mít pozitivnější vliv na námi sledované metabolické a antropometrické parametry.

V našem souboru byla iniciální dávka sertralinu 50 mg pro die podávána v ranních hodinách. Tato dávka byla podávána první 3 týdny léčby. Při kontrole po 3 týdnech terapie byla dávka individuálně titrována a upravována podle terapeutické odpovědi. Průměrná dávka v souboru tedy byla 50 mg sertralinu pro die první 3 týdny sledování. U pacientů, kteří dokončili desetiměsíční sledování, byla průměrná denní dávka 65,17 mg ( $\pm$  SD = 18,85). Minimální dávka byla 50 mg sertralinu denně, maximální dávka byla 100 mg denně.

### **3.4 Laboratorní vyšetřovací metody**

Odběr venózní krve byl proveden v dopoledních hodinách (7:00 – 10:00hod.) po 12 hodinách lačnění. Krevní vzorek byl odebírán vsedě do zkumavek Vacuette. Část krevního vzorku byla na místě zcentrifugována, část byla zamražena při – 70 °C pro další zpracování, část byla odnesena do laboratoře pod zvláštním označením.

Stanovení sérové koncentrace celkového cholesterolu, HDL cholesterolu a triglyceridů bylo provedeno z čerstvého náběru krve na autoanalyzáru Cobas Mira S (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) komerčními kity Unimate (Roche Diagnostics). LDL cholesterol byl vypočten Friedewaldovou rovnicí [LDL cholesterol = celkový cholesterol mínus HDL cholesterol mínus (triglyceridy / 2,2)] (Friedewald et al. 1972). Tento výpočet je validní pro hladinu triglyceridů do 4,5 mmol/l (Novotný et al. 2005), což byla podmínka, kterou splňovaly všechny osoby v našem souboru.

Glykémie byla stanovena v séru rovněž z čerstvého náběru krve na autoanalyzáru Cobas Mira S (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) komerčními kity Unimate (Roche Diagnostics). C-peptid byl stanoven v séru imunoradiometrickou analýzou (IRMA, souprava od fy. Immunotech, ČR). Imunoreaktivní inzulin byl stanoven v séru chemiluminiscenční metodou na analyzátoru UniCel DxI 800 (Beckman Coulter, USA). Metodika výpočtu HOMA indexu je uvedena v samostatném oddíle.

Hladina tyreotropního hormonu v séru (TSH) byla stanovena metodou IRMA (souprava od fy. Immunotech, ČR). Volná frakce tyroxinu (FT4) a protilátky proti tyreoidální peroxidáze (aTPO) byly stanoveny v séru radioimunoanalýzou (RIA, soupravy od fy. Immunotech, ČR) Sérová koncentrace kyseliny močové byla stanovena z čerstvého náběru krve na autoanalyzáru Cobas Mira S (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) komerčními kity Unimate (Roche Diagnostics).

Ranní sérový kortizol byl stanoven chemiluminiscenční metodou na analyzátoru UniCel DxI 800 (Beckman Coulter, USA).

### 3.5 Stanovení antropometrických parametrů

Antropometrické parametry byly změřeny internistou v Centru preventivní kardiologie II. Interní kliniky LF UK v Plzni. Měření probíhalo v dopoledních hodinách (7:00 – 10:00 hod.). Byl změřen obvod pasu, obvod boků, výška a tělesná hmotnost, přičemž všechny zmíněné parametry byly změřeny dle standardizovaného postupu The Metabolic Syndrome Institute. Dále byl změřen systolický a diastolický krevní tlak standardní metodou vsedě po 5 minutách v klidu v ordinaci. Rovněž byla změřena tepová frekvence palpačně v klidu. Body mass index (BMI) byl kalkulován standardně jako podíl hmotnosti v kilogramech a čtverce výšky v metrech ( $\text{kg/m}^2$ ).

### 3.6 HOMA index

HOMA index (zkratka z anglického *homeostasis model assessment*) je způsob zhodnocení senzitivity organismu k inzulínu. Byl postulován v roce 1985 (Matthews et al. 1985) a jedná se o orientační zhodnocení funkčnosti glukózové homeostázy. Je založen na současném změření lačné glykémie a lačného inzulínu v krvi osob. Podle teorie předpokládáme zpětnou vazbu mezi jaterní funkcí a funkcí uvolňování inzulínu z  $\beta$  buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu. Vyšší glykémie vede u intaktní funkce  $\beta$  buněk k vyšší produkci inzulínu a ten zpětnou vazbou sníží produkci glukózy v játrech. Snížená funkčnost  $\beta$  buněk pankreatu se odráží v utlumení zpětné vazby, kdy vyšší glykémie nestimuluje dostatečně pankreas k produkci inzulínu. Na druhou stranu inzulínová rezistence vede k nedostatečnému útlumu jaterní produkce glukózy prostřednictvím vyšších hladin inzulínu. HOMA index potom vyjadřuje uvedenou rovnováhu hladin inzulínu a glukózy nalačno jako popis empiricky zjištěných nelineárních rovnic. Výpočet HOMA indexu je založen na vzorci, který je odvozen od „ideální osoby“, která má dostatečnou (100%) citlivost k inzulínu a dostatečnou (100%) produkci inzulínu v pankreatu (Muniyappa et al. 2008). Taková osoba je charakterizována lačnou glykemií 4,5 mmol/l a lačnou hladinou inzulínu 5,0 mIU/l. U uvedené osoby bude

součin těchto hladin  $4,5 \cdot 5 = 22,5$ . Aby bylo možno jednoduše srovnávat různé stavy, je u takové osoby HOMA index postulován jako 1. Potom se u libovolné osoby zjistí HOMA index zavedením konstanty K ve jmenovateli, kdy  $K = 22,5$ . Získáme tak následující vzorec HOMA indexu:

$$HOMA = \frac{\text{glykémie}(\text{mmol/l}) * \text{inzulinémie}(\text{mIU/l})}{22,5}$$

Zde je třeba zmínit, že HOMA index se nejvíce hodí ke zhodnocení citlivosti organismu k inzulínu, protože vyjadřuje u zachované sekrece  $\beta$  buněk míru jejich odpovědi na ustálenou hladinu glukózy. Nehodí se tedy k evaluaci osob s diabetem 1. typu, kde sekrece  $\beta$  buněk chybí (Muniyappa et al. 2008). HOMA index je široce užíván ve studiích ke zjednodušenému zhodnocení inzulínové senzitivity / rezistence (Wallace et al. 2004).

Užití HOMA indexu k měření inzulínorezistence je u pacientů léčených inzulínem smysluplné v případě, že je zajištěn rovnovážný stav mezi hladinou inzulínu a glukózy. Tato situace nastane, pokud je osoba nalačno a několik hodin před měřením lačné glykémie a lačné inzulinémie nebyl podán rychle působící inzulín (Wallace et al. 2004). Uvedená podmínka byla splněna u jediné osoby v našem souboru, která byla na inzulínoterapii. Odběry krve u této osoby byly prováděny vždy v ranních hodinách po celonočním lačnění a rychle působící inzulín byl podán v odstupu více než 12 hodin před náběrem.

### 3.7 Měření změny depresivního prožívání

Pro kvantifikaci hloubky depresivní poruchy byla použita **Zungova sebesuzovací škála deprese** (SDS) (Zung 1965) v českém překladu (Filip et al. 1985). Tato škála slouží především k hodnocení změn v průběhu terapie depresivní poruchy. Škála SDS je určena pro dospělé osoby s diagnózou mírné a středně těžké depresivní poruchy. SDS je široce a celosvětově používaný nástroj, jehož validita byla opakovaně potvrzena (Biggs et al. 1978). SDS je rovněž často používána jako nástroj sloužící ke screeningové detekci deprese v první linii, jehož senzitivita a specificita v tomto kontextu byla prověřena (Zung 1990).

Zungova sebesuzovací škála deprese (SDS) obsahuje 20 otázek zaměřených na příznaky depresivní poruchy. Z nich je 10 otázek formulováno symptomaticky pozitivně (např. „3. Jsou chvíle, kdy je mi do pláče“) a 10 symptomaticky negativně (např. „17. Cítím, že jsem užitečný a potřebný“). Odpověď na každou otázku je vážena na ordinální čtyřstupňové škále (1-4), přičemž hodnota 1 = „nikdy nebo zřídka“; 2 = „někdy“; 3 = „dosti často“; 4 = „velmi často nebo stále“ (uvedená čísla platí v případě symptomaticky pozitivních otázek, v případě symptomaticky negativních otázek je směr škálování obrácený). Úplné znění SDS je uvedeno v příloze č. 1.

Výsledkem kvantifikace prožívání symptomů depresivní poruchy je tzv. **hrubý skór**, který vznikne prostým součtem hodnot odpovědí všech dvaceti otázek a nabývá tedy hodnot od dvaceti do osmdesáti bodů. Tento hrubý skór může být následně přepočten na tzv. **SDS index**, který získáme vydělením hrubého skóru jeho maximální možnou hodnotou (80) a vynásobením 100. Jako příklad uveďme osobu, která dosáhla hrubého skóru 46, což po přepočítání znamená, že její SDS index bude 57,5. Z uvedeného vyplývá, že čím vyšší hodnoty nabývá SDS index, tím hlubší a závažnější jsou příznaky depresivní poruchy. Pro výzkumné účely byly navrženy 4 intervaly vyjadřující hloubku depresivní poruchy podle hodnoty SDS indexu: 25-49 = bez přítomnosti

depresivní symptomatologie; 50-59 = lehká depresivní porucha; 60-69 = středně těžká depresivní porucha; 70-100 = těžká depresivní porucha (Barrett et al. 1978).

Pacienti byli oškálováni dvakrát nebo třikrát v průběhu terapie, a to v závislosti na tom, zda dokončili celé desetiměsíční sledování laboratorních a antropometrických parametrů (screening, po 3 týdnech terapie a po deseti měsících terapie). Pacienti vyplnili SDS poprvé v intervalu do jednoho týdne před vstupním psychiatrickým vyšetřením. Zmíněné první škálování se časově shodovalo se screeningovým odběrem krve a se screeningovým měřením antropometrických parametrů. Druhé škálování proběhlo bezprostředně před kontrolním psychiatrickým vyšetřením po 3 týdnech od nasazení sertralinu. Třetí škálování proběhlo bezprostředně před kontrolním psychiatrickým vyšetřením po deseti měsících kontinuální farmakoterapie sertralinem.

### ***3.8 Sběr a statistické zpracování dat***

Shromažďování dat probíhalo paralelně ve dvou databázích, a to jednak ve speciálně k tomuto účelu vyvinuté databázi programu Microsoft Access a dále v databázi programu Microsoft Excel. Statistická významnost byla zvolena standardně na hladině  $p < 0,05$ . Deskriptivní statistika sledovaného souboru byla kalkulována v programu Microsoft Excel a při normálním rozložení dat Studentovým T testem. Vývoj SDS indexu v čase měl normální rozložení dat, proto byl statisticky zhodnocen párovým Studentovým T testem (Microsoft Excel). Jelikož u některých laboratorních parametrů byla shledána negaussovská distribuce dat, byla ke statistickému zhodnocení vývoje časových křivek laboratorních a antropometrických parametrů zvolena Friedmanova ANOVA. Jedná se o metodu patřící do sady neparametrických závislých (repeated design) testů. Spearmanova pořadová korelace a F test byly zvoleny pro zhodnocení míry korelace mezi změnou SDS indexu a vývojem hodnot laboratorních a antropometrických parametrů. Pro kalkulaci Friedman ANOVA, Spearmanovy pořadové korelace a návazného F testu byl použit program STATISTICA (verze 9).



## 4. Výsledky

### 4.1 Deskriptivní statistika

#### 4.1.1 Soubor sledovaných osob

Do sledování bylo finálně zařazeno 31 osob, které splňovaly vstupní kritéria. Z původních 36 osob (viz oddíl 3.2 *Způsob provedení studie*) bylo 5 vyřazeno na začátku sledování z následujících důvodů: 3 osoby byly nonadherentní ke studii a nespolupracovaly při kontrole po 3 týdnech terapie; jedna osoba byla farmakofobní a odmítala farmakoterapii depresivní poruchy; u jedné osoby nebyla indikována jako první volba farmakoterapie sertralinem.

V následující tabulce č. 1A je finální soubor 31 osob rozdělen podle diagnostických závěrů psychiatrického vyšetření.

**tabulka č. 1A**

Diagnóza osob v souboru podle MKN 10	počet osob v souboru
<b>F 32.0</b> (lehká depresivní epizoda)	<b>9</b>
<b>F 32.1</b> (středně těžká depresivní epizoda)	<b>19</b>
<b>F 32.2</b> (těžká depresivní epizoda)	<b>0</b>
<b>F 33.1</b> (rekurentní depresivní porucha, současná epizoda středně těžká)	<b>3</b>

Soubor 31 pacientů na počátku sledování byl průměrného věku 51,55 let. Desetiměsíční sledování laboratorních a antropometrických parametrů dokončilo celkem 22 osob o průměrném věku 53,41 let (tabulka č. 1B). Rozdíl věku souboru pacientů na počátku (n=31) a na konci (n=22) sledování nebyl statisticky významný (tabulka č. 1B).

V souboru 31 pacientů na počátku sledování bylo zastoupení mužů v počtu 9 a žen v počtu 22. V souboru pacientů, kteří dokončili desetiměsíční sledování, bylo 5 mužů a 17 žen (tabulka č. 1B).

**tabulka č. 1B**

	Počet a věk osob vyšetřených před nasazením sertralinu a po 3 týdnech užívání (n = 31)	Počet a věk osob vyšetřených po deseti měsících léčby sertralinem (n = 22)	statistická významnost rozdílu věku (p *)
proporce muži / ženy	muži n = 9 ; ženy n = 22	muži n = 5 ; ženy n = 17	
průměrný věk ±SD	51,55 (± 10,87)	53,41 (± 11,02)	NS (p= 0,5536)

*n = počet sledovaných osob; SD = směrodatná odchylka; \* Studentův T test; NS = statisticky nesignifikantní*

U několika měřených parametrů nebyla k dispozici kompletní data, proto byly do statistického zpracování zařazeny pouze dostupné hodnoty. Tato skutečnost se týkala hladiny imunoreaktivního inzulínu po 3 týdnech (n=29) a po 10 měsících léčby (n=21); C-peptidu po 3 týdnech (n=27) a po 10 měsících léčby (n=18); hodnoty HOMA indexu po 3 týdnech (n=29) a po 10 měsících léčby (n=21); hladiny aTPO po 3 týdnech (n=30) a po 10 měsících léčby (n=21); hladiny kyseliny močové po 3 týdnech (n=30) a po 10 měsících léčby (n=21); hladiny kortizolu po 3 týdnech (n=29) a po 10 měsících léčby (n=20).

Některé sledované osoby byly léčeny pro somatické choroby a současně užívaly další farmaka. Šest osob trpělo pouze arteriální hypertenzí, jedna osoba trpěla pouze dyslipidemií. Dvě osoby trpěly arteriální hypertenzí a současně dyslipidemií. Jedna osoba trpěla arteriální hypertenzí a současně inzulinorezistentním diabetem (DM 2). Jedna osoba trpěla současně arteriální hypertenzí, dyslipidemií a DM 2. Celkem tedy bylo pro somatické onemocnění

léčeno 11 z 31 osob zařazených do sledování. Přehledně jsou počty somatických komorbidit vyjádřeny v tabulce č. 1C.

**tabulka č. 1C**

AH	Dyslip	AH + Dyslip	AH + DM 2	AH + Dyslip + DM 2	<i>Celkem</i>
<b>6</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>11</b>

*AH = arteriální hypertenze; Dyslip = aterogenní dyslipidémie; DM 2 = inzulínorezistentní diabetes mellitus*

Sledované osoby byly pro výše uvedené somatické komorbidity léčeny následujícími farmaky: **arteriální hypertenze** byla léčena v jednom případě pouze inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I); ve dvou případech pouze selektivním beta-blokátorem ( $\beta$ -blok); v jednom případě pouze blokátorem kalciového kanálu (Ca-blok); v jednom případě kombinací ACE-I + diuretikum; jednom případě kombinací blokátor angiotenzinových receptorů (ARB) + diuretikum; ve dvou případech kombinací ACE-I +  $\beta$ -blok + diuretikum; v jednom případě kombinací ACE-I + Ca-blok +  $\beta$ -blok + diuretikum; v jednom případě kombinací Ca-blok + ARB + agonista imidazolinových receptorů + diuretikum.

**Dyslipidémie** byla léčena ve třech případech fibrátem a v jednom případě statinem.

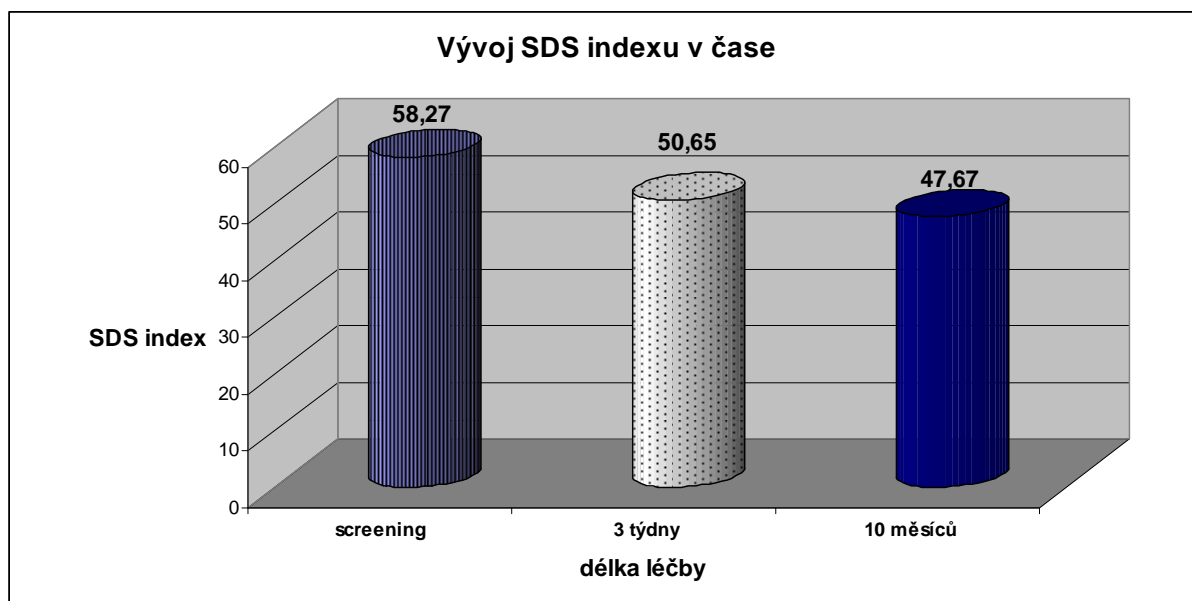
**Inzulínorezistentní diabetes mellitus** byl léčen v jednom případě glipizidem a v jednom případě biosyntetickým lidským inzulínem.

Za podstatnou skutečnost lze považovat fakt, že výše uvedená farmakologická léčba arteriální hypertenze, dyslipidémie a DM 2 byla stabilní a nebyla měněna v průběhu našeho sledování. Pacienti byli z hlediska uvedených somatických komorbidit v dlouhodobě stabilizovaném stavu jak před začátkem sledování, tak i v celém jeho průběhu.

## 4.2 Induktivní statistika

### 4.2.1 Sledování vývoje SDS indexu

U sledovaných osob došlo po 3 týdnech ( $p < 0,0001$ ) i po deseti měsících ( $p = 0,0162$ ) farmakoterapie sertralinem ke statisticky signifikantnímu poklesu hodnoty SDS indexu. Hodnoty  $p$  jsou vypočítány pro evaluaci SDS indexu screening versus 3 týdny a 3 týdny versus 10 měsíců. Konkrétní průměrné hodnoty SDS indexu jsou uvedeny v tabulce č. 4 a v grafu č. 2.



**Graf č.2** Vývoj hodnot SDS indexu v čase u souboru sledovaných pacientů

**Tabulka č. 2** Konkrétní průměrné hodnoty SDS indexu a jejich vývoj v čase u souboru sledovaných pacientů léčených sertralinem

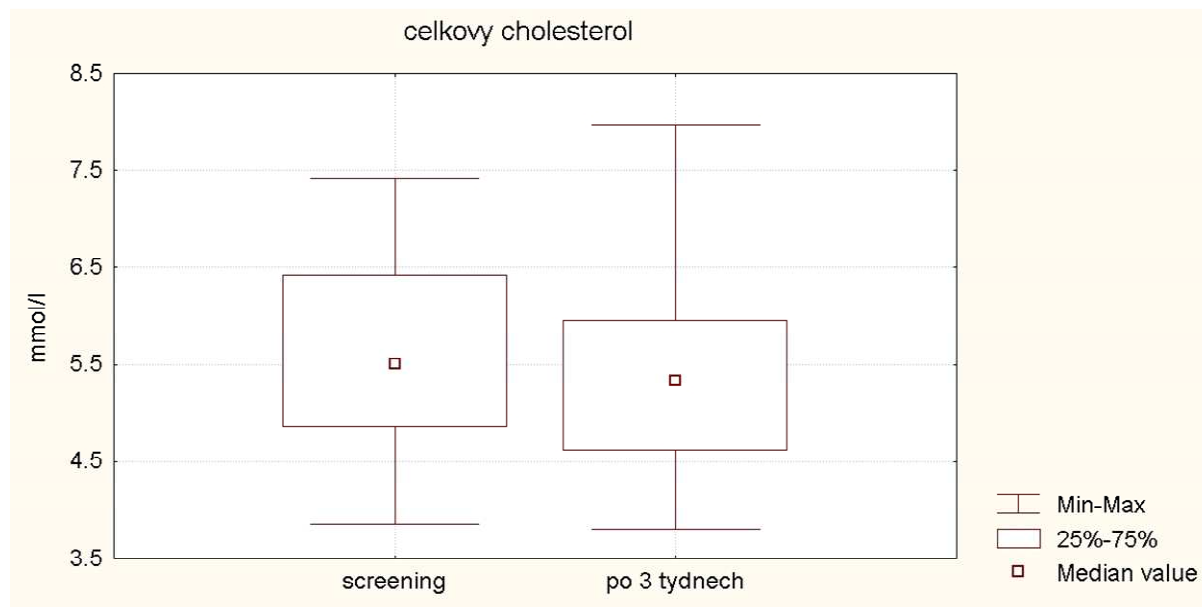
	SDS index průměr ( $\pm$ SD)	p (Studentův párový T test)
screening (n=31)	58,27 ( $\pm$ 6,59)	
3 týdny léčby (n=31)	50,65 ( $\pm$ 7,57)	<b>p &lt; 0,0001</b>
10 měsíců léčby (n=22)	47,67 ( $\pm$ 9,87)	<b>p = 0,0162</b>

*n* = počet sledovaných osob; *SD* = směrodatná odchylka

#### 4.2.2 Sledování vývoje hladiny celkového cholesterolu

##### 4.2.2.a Vývoj v hladině celkového cholesterolu po 3 týdnech užívání sertralinu

Jak ukazuje graf č. 3 a tabulka č. 3, došlo po 3 týdnech užívání sertralinu u 31 pacientů k nesignifikantnímu poklesu celkového cholesterolu ( $p < 0,369$ ).



**Graf č. 3** Vývoj hladin celkového cholesterolu po 3 týdnech léčby sertralinem

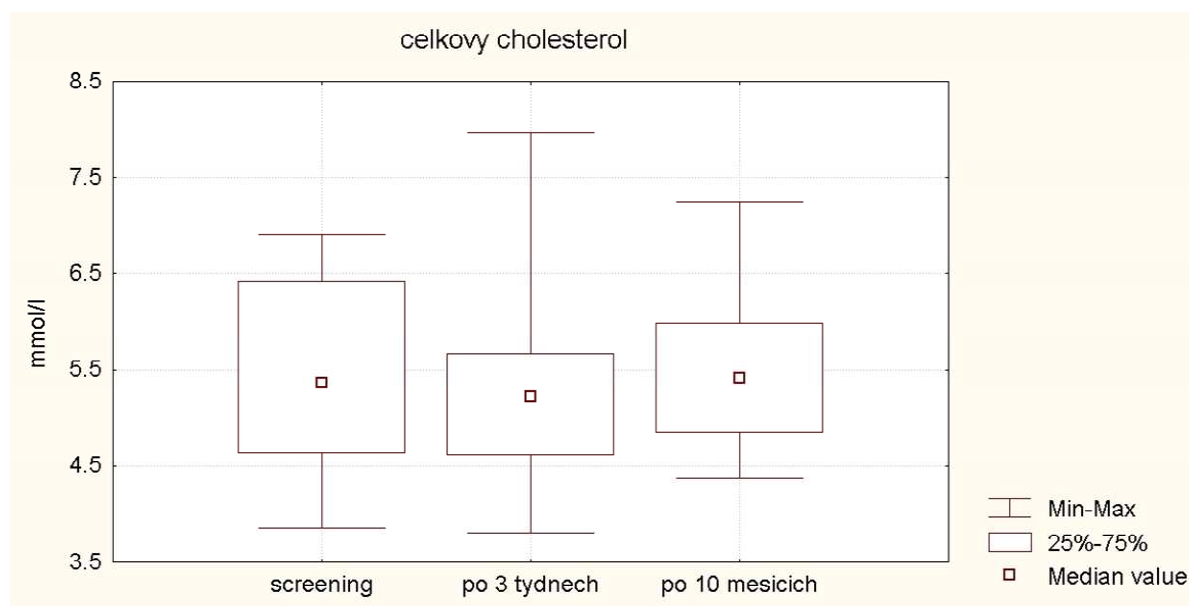
**Tabulka č. 3** Vývoj hladin celkového cholesterolu po 3 týdnech léčby sertralinem

proměnná	n	průměr (mmol/l)	SD	šířkost	spodní kvartil (mmol/l)	medián (mmol/l)	horní kvartil (mmol/l)	p Friedman ANOVA
Celkový cholesterol screening	31	5,534	0,931	0,1670071	4,85	5,51	6,42	
Celkový cholesterol 3 týdny	31	5,393	1,011	0,7166136	4,61	5,33	5,95	$p < 0,369$

$n$  = počet sledovaných osob;  $SD$  = směrodatná odchylka

#### 4.2.2.b Vývoj v hladině celkového cholesterolu po deseti měsících užívání sertralinu

Jak ukazuje graf č. 4 a tabulka č. 4, nedochází po deseti měsících užívání sertralinu u 22 pacientů ke změně hladiny celkového cholesterolu ( $p < 0,483$ ).



**Graf č. 4** Vývoj hladin celkového cholesterolu po 3 týdnech a po 10 měsících léčby sertralinem

**Tabulka č. 4** Vývoj hladin celkového cholesterolu po 3 týdnech a po 10 měsících léčby sertralinem

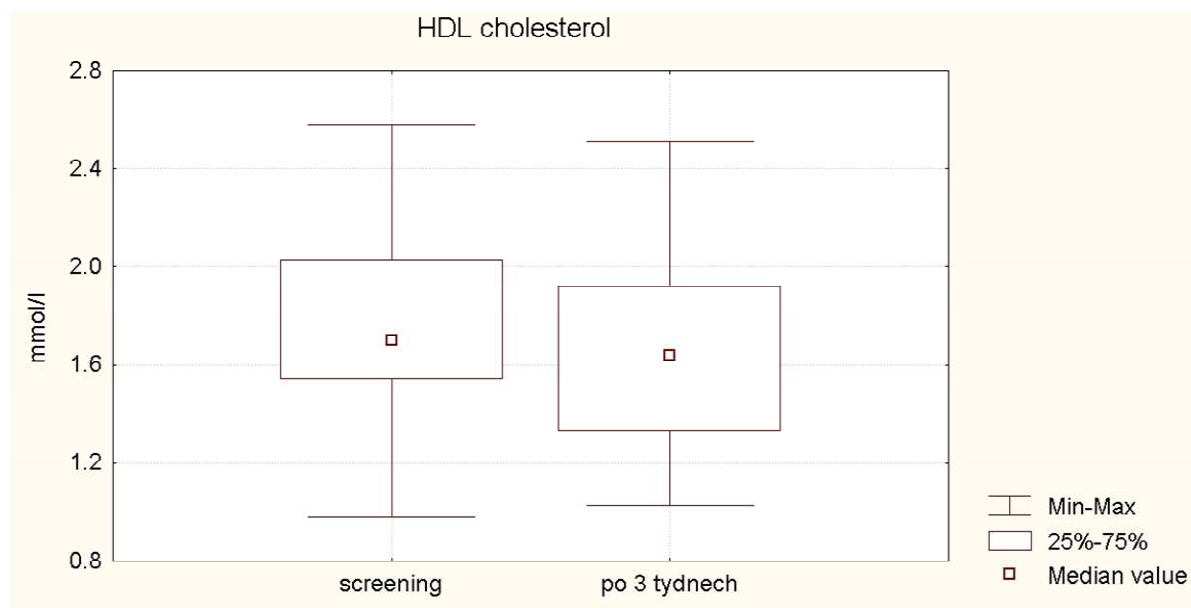
proměnná	n	průměr (mmol/l)	SD	šířkost	spodní kvartil (mmol/l)	Medián (mmol/l)	horní kvartil (mmol/l)	p Friedman ANOVA
celkový cholesterol screening	22	5,416	0,929	0,0901787	4,63	5,365	6,42	
celkový cholesterol 3 týdny	22	5,231	0,912	1,1689723	4,61	5,225	5,67	
celkový cholesterol 10 měsíců	22	5,487	0,772	0,4821280	4,84	5,415	5,99	$p < 0,483$

$n$  = počet sledovaných osob;  $SD$  = směrodatná odchylka

### 4.2.3 Sledování vývoje hladiny HDL cholesterolu

#### 4.2.3.a Vývoj v hladině HDL cholesterolu po 3 týdnech užívání sertralinu

Po třech týdnech užívání sertralinu dochází u 31 pacientů k **signifikantnímu** poklesu HDL cholesterolu ( $p < 0,0482$ ). Vývoj je znázorněn v grafu č. 5 a konkrétní hodnoty HDL cholesterolu v tabulce č. 5



**Graf č. 5** Vývoj hladin HDL cholesterolu po 3 týdnech léčby sertralinem

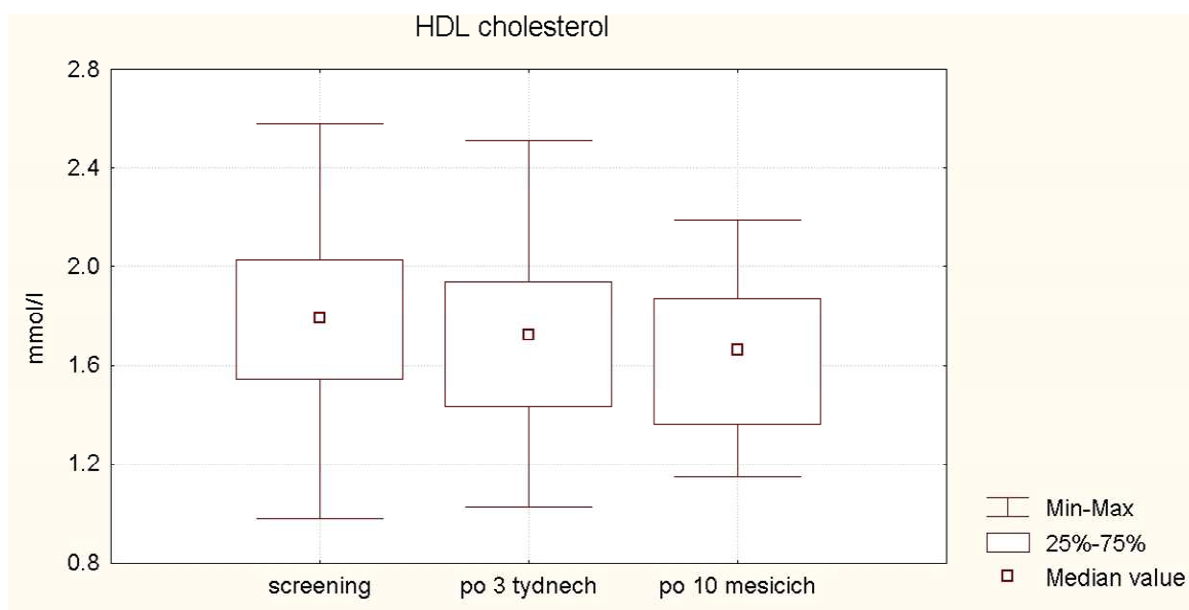
**Tabulka č. 5** Vývoj hladin HDL cholesterolu po 3 týdnech léčby sertralinem

proměnná	n	průměr (mmol/l)	SD	šikmost	spodní kvartil (mmol/l)	Medián (mmol/l)	horní kvartil (mmol/l)	p Friedman ANOVA
HDL cholesterol screening	31	1,780	0,358	0,0037860	1,54	1,70	2,03	
HDL cholesterol 3 týdny	31	1,661	0,364	0,3904777	1,33	1,64	1,92	<b>p&lt;0,0482</b>

*n = počet sledovaných osob; SD = směrodatná odchylka*

#### 4.2.3.b Vývoj v hladině HDL cholesterolu po deseti měsících užívání sertralinu

Jak ukazuje graf č. 6 a tabulka č. 6, dochází po deseti měsících užívání sertralinu u 22 pacientů k **signifikantnímu** poklesu hladiny HDL cholesterolu ( $p < 0,02899$ ). Křivka má setrvale sestupný charakter.



**Graf č. 6** Vývoj hladin HDL cholesterolu po 3 týdnech a po 10 měsících léčby sertralinem

**Tabulka č. 6** Vývoj hladin HDL cholesterolu po 3 týdnech a po 10 měsících léčby sertralinem

proměnná	n	průměr (mmol/l)	SD	šikmost	spodní kvartil (mmol/l)	medián (mmol/l)	horní kvartil (mmol/l)	p Friedman ANOVA
HDL cholesterol screening	22	1,809	0,371	-0,0547727	1,54	1,795	2,03	
HDL cholesterol 3 týdny	22	1,713	0,377	0,1281489	1,43	1,725	1,94	
HDL cholesterol 10 měsíců	22	1,650	0,323	0,1797923	1,36	1,665	1,87	<b>p&lt;0,02899</b>

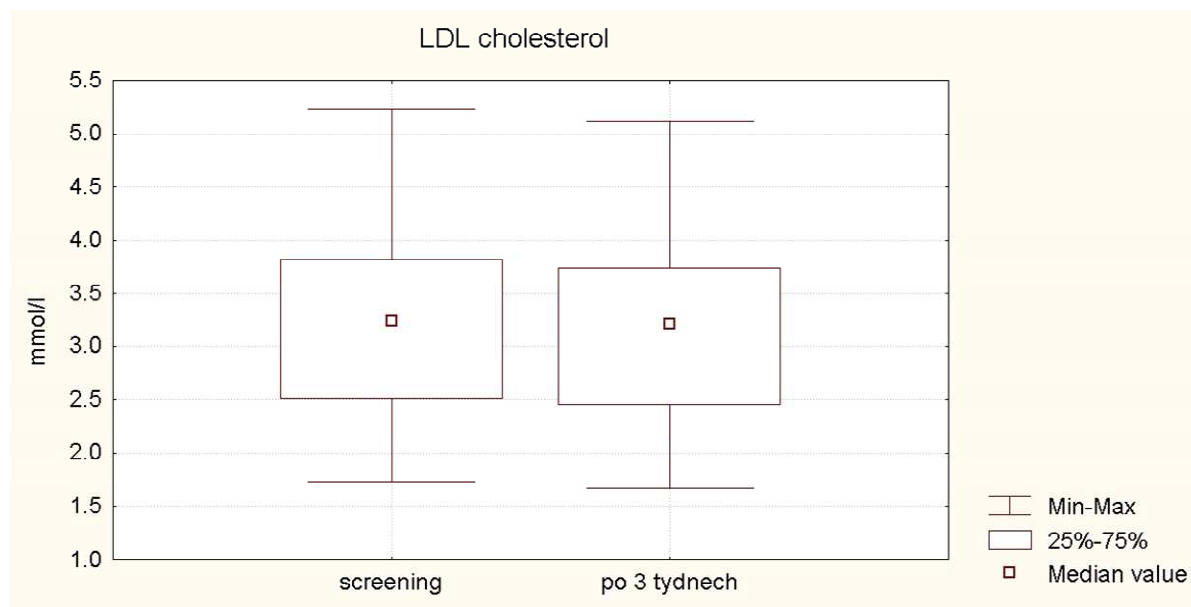
*n = počet sledovaných osob; SD = směrodatná odchylka*



#### 4.2.4 Sledování vývoje hladiny LDL cholesterolu

##### 4.2.4.a Vývoj v hladině LDL cholesterolu po 3 týdnech užívání sertralinu

Jak je ukázáno v grafu č. 7 a v tabulce č. 7, nedochází po třech týdnech léčby sertralinem u 31 pacientů ke změně v hladině LDL cholesterolu.



**Graf č. 7** Vývoj hladin LDL cholesterolu po 3 týdnech léčby sertralinem

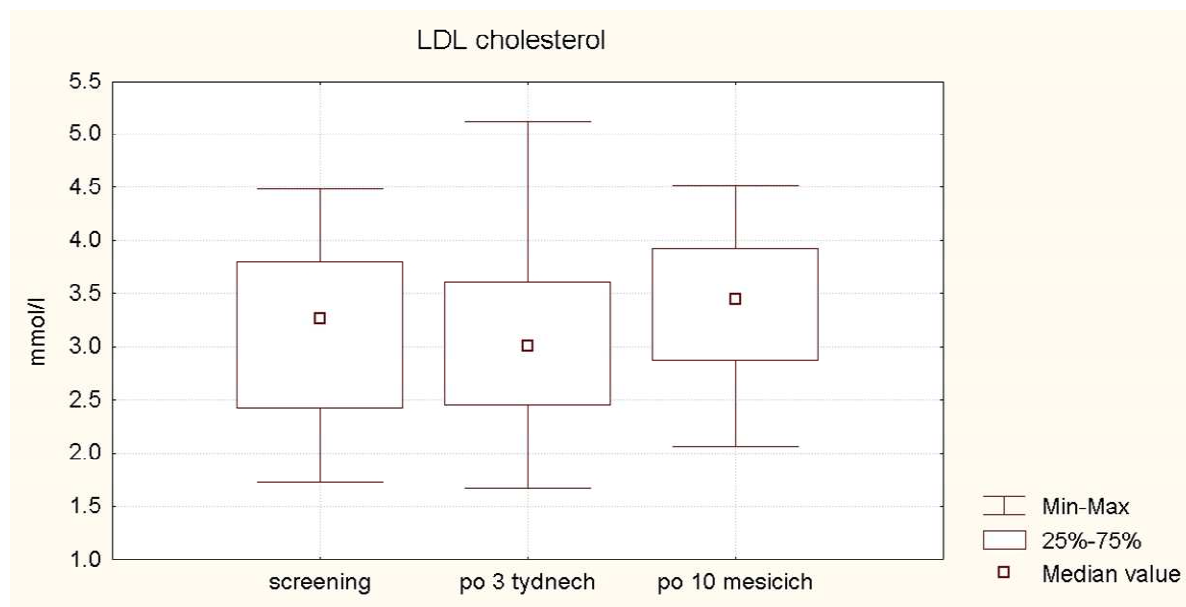
**Tabulka č. 7** Vývoj hladin LDL cholesterolu po 3 týdnech léčby sertralinem

proměnná	n	průměr (mmol/l)	SD	šikmost	spodní kvartil (mmol/l)	medián (mmol/l)	horní kvartil (mmol/l)	p Friedman ANOVA
LDL cholesterol screening	31	3,258	0,843	0,1930593	2,50	3,24	3,82	
LDL cholesterol 3 týdny	31	3,230	0,874	0,3343621	2,45	3,21	3,74	$p < 0,3692$

*n* = počet sledovaných osob; *SD* = směrodatná odchylka

#### 4.2.4.b Vývoj v hladině LDL cholesterolu po deseti měsících užívání sertralinu

Jak je ukázáno v grafu č. 8 a v tabulce č. 8, nedochází po deseti měsících léčby sertralinem u 22 pacientů ke změně v hladině LDL cholesterolu. Křivka po počátečním minimálním poklesu vykazuje opětovný vzestup.



**Graf č. 8** Vývoj hladin LDL cholesterolu po 3 týdnech a po 10 měsících léčby sertralinem

**Tabulka č. 8** Vývoj hladin LDL cholesterolu po 3 týdnech a po 10 měsících léčby sertralinem

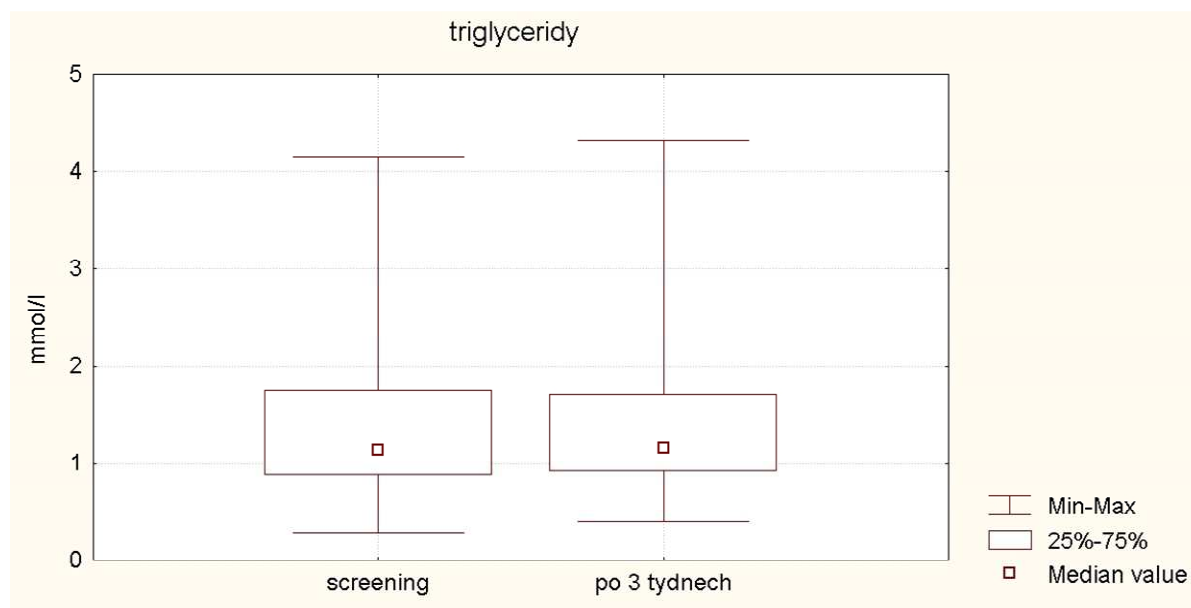
proměnná	n	průměr (mmol/l)	SD	šikmost	spodní kvartil (mmol/l)	medián (mmol/l)	horní kvartil (mmol/l)	p Friedman ANOVA
LDL cholesterol screening	22	3,133	0,823	-0,1196868	2,42	3,265	3,80	
LDL cholesterol 3 týdny	22	3,046	0,820	0,5895153	2,45	3,005	3,61	
LDL cholesterol 10 měsíců	22	3,337	0,733	-0,3702860	2,86	3,445	3,92	$p < 0,1699$

*n = počet sledovaných osob; SD = směrodatná odchylka*

#### 4.2.5 Sledování vývoje hladiny triglyceridů

##### 4.2.5.a Vývoj v hladině triglyceridů po 3 týdnech užívání sertralinu

Jak je ukázáno v grafu č. 9 a v tabulce č. 9, nedochází po třech týdnech léčby sertralinem u 31 pacientů ke změně v hladině triglyceridů.



**Graf č. 9** Vývoj hladin triglyceridů po 3 týdnech léčby sertralinem

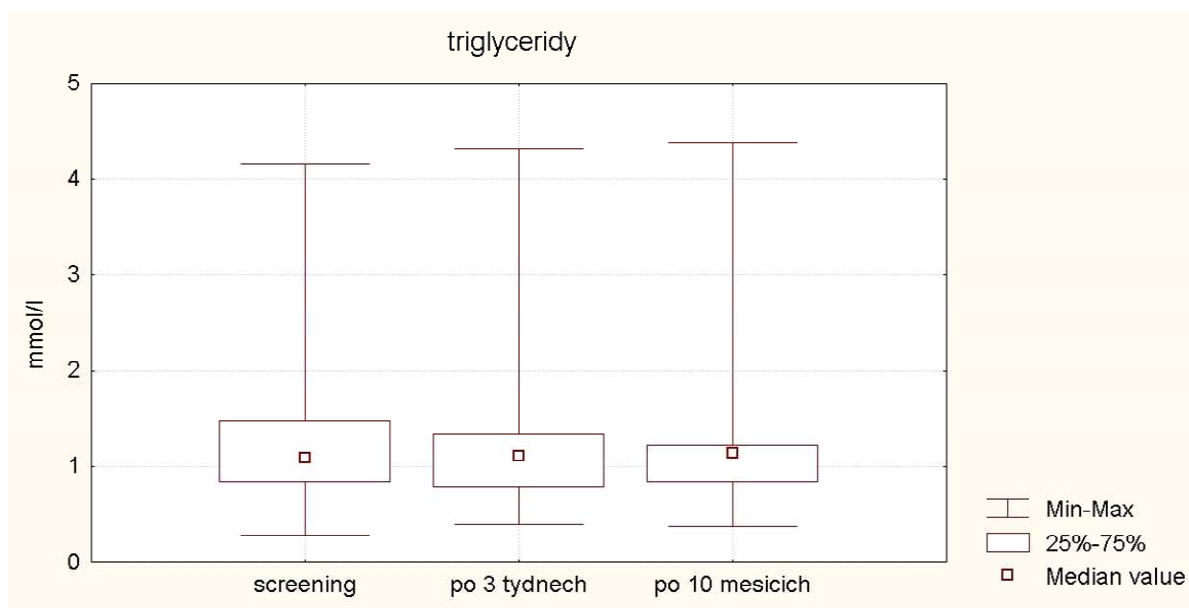
**Tabulka č. 9** Vývoj hladin triglyceridů po 3 týdnech léčby sertralinem

proměnná	n	průměr (mmol/l)	SD	šikmost	spodní kvartil (mmol/l)	medián (mmol/l)	horní kvartil (mmol/l)	p Friedman ANOVA
triglyceridy screening	31	1,338	0,733	1,891939	0,88	1,14	1,75	
triglyceridy 3 týdny	31	1,351	0,737	2,278201	0,92	1,16	1,71	$p < 0,85746$

*n* = počet sledovaných osob; *SD* = směrodatná odchylka

#### 4.2.5.b Vývoj v hladině triglyceridů po deseti měsících užívání sertralinu

Jak je ukázáno v grafu č. 10 a v tabulce č. 10, nedochází po deseti měsících léčby sertralinem u 22 pacientů ke změně v hladině triglyceridů.



**Graf č. 10** Vývoj hladin triglyceridů po 3 týdnech a po 10 měsících léčby sertralinem

**Tabulka č. 10** Vývoj hladin triglyceridů po 3 týdnech a po 10 měsících léčby sertralinem

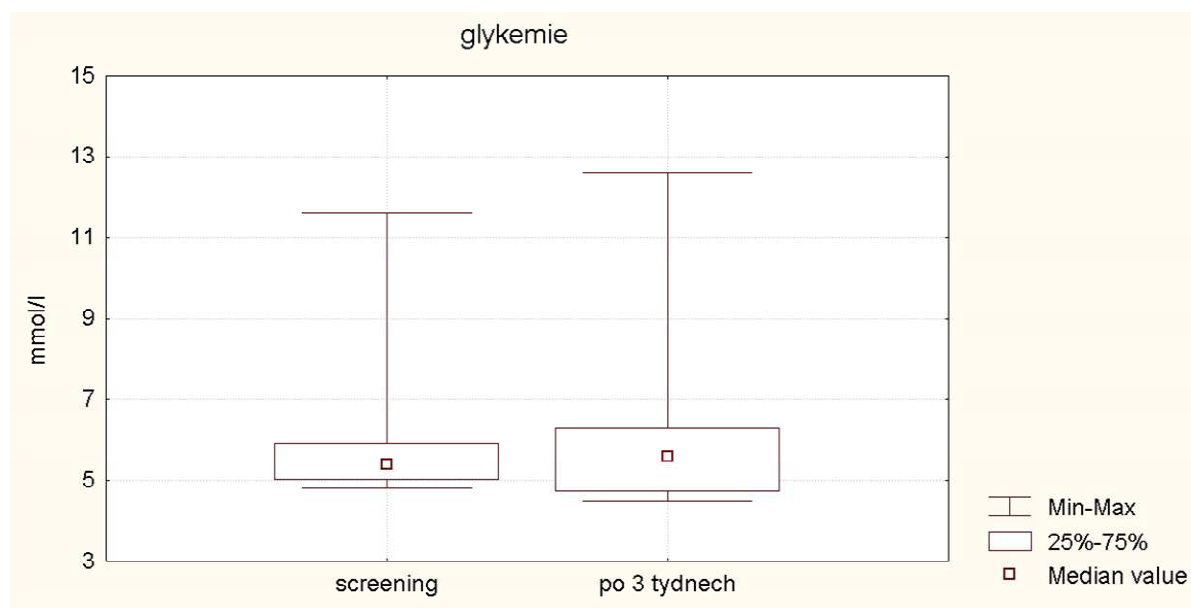
proměnná	n	průměr (mmol/l)	SD	šíkmost	spodní kvartil (mmol/l)	medián (mmol/l)	horní kvartil (mmol/l)	p Friedman ANOVA
triglyceridy screening	22	1,276	0,834	2,0823304	0,84	1,09	1,48	
triglyceridy 3 týdny	22	1,268	0,806	2,7924443	0,77	1,115	1,34	
triglyceridy 10 měsíců	22	1,343	0,937	2,1026238	0,84	1,14	1,22	$p < 1,0$

$n$  = počet sledovaných osob;  $SD$  = směrodatná odchylka

## 4.2.6 Sledování vývoje hladiny glukózy

### 4.2.6.a Vývoj hladin glukózy po 3 týdnech užívání sertralinu

Jak je ukázáno v grafu č. 11 a v tabulce č. 11, nedochází po třech týdnech léčby sertralinem u 31 pacientů ke změně v hladinách glukózy.



**Graf č. 11** Vývoj hladin glukózy po 3 týdnech léčby sertralinem

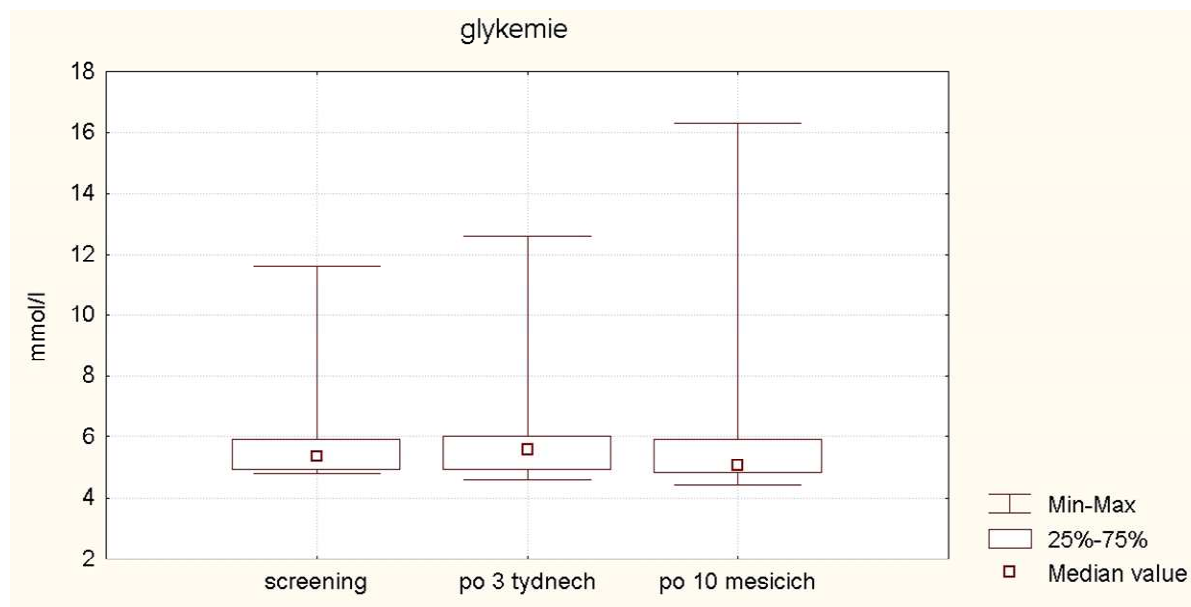
**Tabulka č. 11** Vývoj hladin glukózy po 3 týdnech léčby sertralinem

proměnná	n	průměr (mmol/l)	SD	šíkmost	spodní kvartil (mmol/l)	medián (mmol/l)	horní kvartil (mmol/l)	p Friedman ANOVA
glukóza screening	31	5,839	1,550	2,8699440	5,00	5,40	5,90	
glukóza 3 týdny	31	5,790	1,579	3,0098181	4,70	5,60	6,30	$p < 0,46521$

*n* = počet sledovaných osob; *SD* = směrodatná odchylka

#### 4.2.6.b Vývoj hladin glukózy po deseti měsících užívání sertralinu

Jak je ukázáno v grafu č. 12 a v tabulce č. 12, nedochází při léčbě sertralinem u 22 pacientů po deseti měsících ke změnám v hladinách glukózy.



**Graf č. 12** Vývoj hladin glukózy po 3 týdnech a po 10 měsících léčby sertralinem

**Tabulka č. 12** Vývoj hladin glukózy po 3 týdnech a po 10 měsících léčby sertralinem

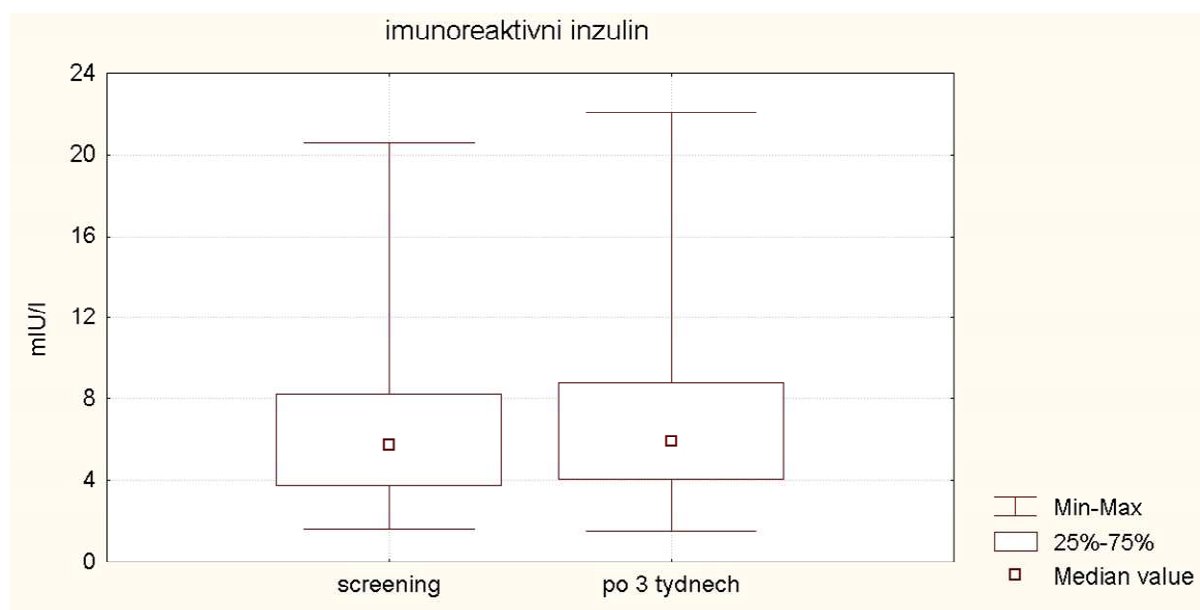
proměnná	n	průměr (mmol/l)	SD	šířkost	spodní kvartil (mmol/l)	medián (mmol/l)	horní kvartil (mmol/l)	p Friedman ANOVA
glukóza screening	22	5,950	1,815	2,4360167	4,90	5,35	5,90	
glukóza 3 týdny	22	5,923	1,784	2,8731125	4,90	5,60	6,00	
glukóza 10 měsíců	22	6,055	2,664	3,1843867	4,80	5,05	5,90	$p < 0,73722$

*n = počet sledovaných osob; SD = směrodatná odchylka*

#### 4.2.7 Sledování vývoje hladiny imunoreaktivního inzulínu

##### 4.2.7.a Vývoj v hladině imunoreaktivního inzulínu po 3 týdnech užívání sertralinu

Graf č. 13 a tabulka č. 13 ukazují, že po třech týdnech užívání sertralinu nedochází u 29 pacientů k signifikantní změně hladin imunoreaktivního inzulínu.



**Graf č. 13** Vývoj hladiny imunoreaktivního inzulínu po 3 týdnech léčby sertralinem

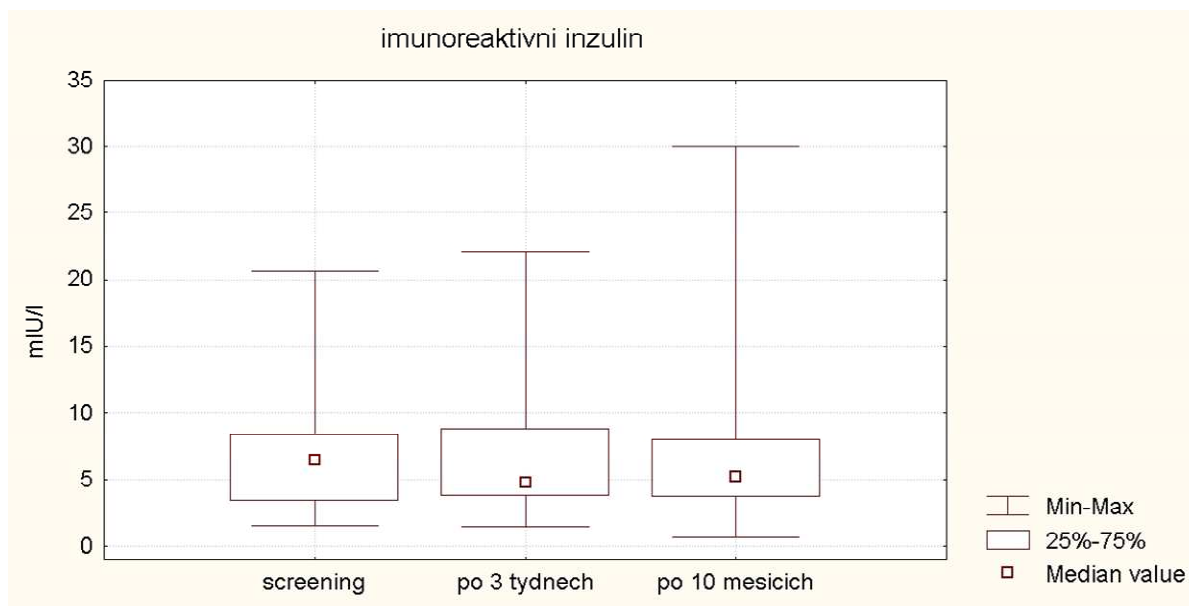
**Tabulka č. 13** Vývoj hladiny imunoreaktivního inzulínu po 3 týdnech léčby sertralinem

proměnná	n	průměr (mIU/l)	SD	šířkost	spodní kvartil (mIU/l)	medián (mIU/l)	horní kvartil (mIU/l)	p Friedman ANOVA
imunoreaktivní inzulín screening	29	6,934	5,107	1,7726474	3,70	5,70	8,20	
imunoreaktivní inzulín 3 týdny	29	7,428	5,218	1,5762122	4,00	5,90	8,80	$p < 0,85268$

$n$  = počet sledovaných osob;  $SD$  = směrodatná odchylka

#### 4.2.7.b Vývoj v hladině imunoreaktivního inzulínu po deseti měsících užívání sertralinu

Graf č. 14 a tabulka č. 14 ukazují, že po deseti měsících užívání sertralinu nedochází u 21 pacientů k signifikantní změně hladin imunoreaktivního inzulínu.



**Graf č. 14** Vývoj hladiny imunoreaktivního inzulínu po 3 týdnech a po 10 měsících léčby sertralinem

**Tabulka č. 14** Vývoj hladiny imunoreaktivního inzulínu po 3 týdnech a po 10 měsících léčby sertralinem

proměnná	n	průměr (mIU/l)	SD	šikmost	spodní kvartil (mIU/l)	medián (mIU/l)	horní kvartil (mIU/l)	p Friedman ANOVA
imunoreaktivní inzulín screening	21	7,619	5,816	1,3687874	3,40	6,50	8,40	
imunoreaktivní inzulín 3 týdny	21	6,962	5,048	1,6990341	3,80	4,80	8,80	
imunoreaktivní inzulín 10 měsíců	21	7,090	6,234	2,7010590	3,70	5,20	8,00	$p < 0,9535$

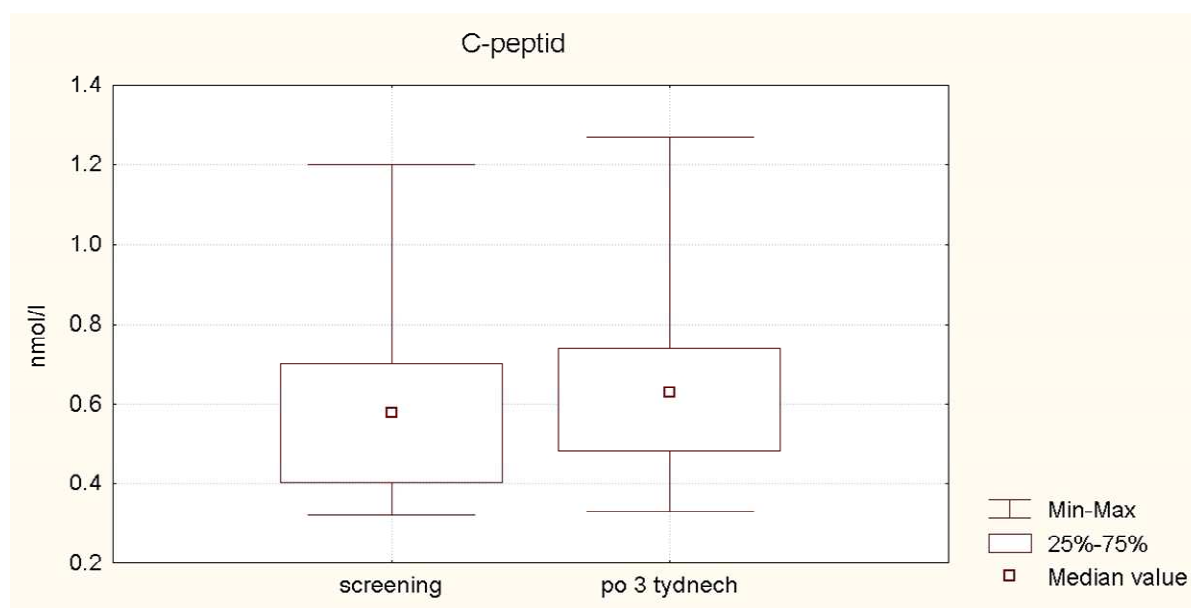
*n* = počet sledovaných osob; *SD* = směrodatná odchylka



#### 4.2.8 Sledování vývoje hladiny C-peptidu

##### 4.2.8.a Vývoj hladiny C-peptidu po 3 týdnech užívání sertralinu

Jak je ukázáno v grafu č. 15 a v tabulce č. 15, nedochází při léčbě sertralinem u 27 pacientů po třech týdnech k signifikantním změnám v hladině C-peptidu.



**Graf č. 15** Vývoj hladin C-peptidu po 3 týdnech léčby sertralinem

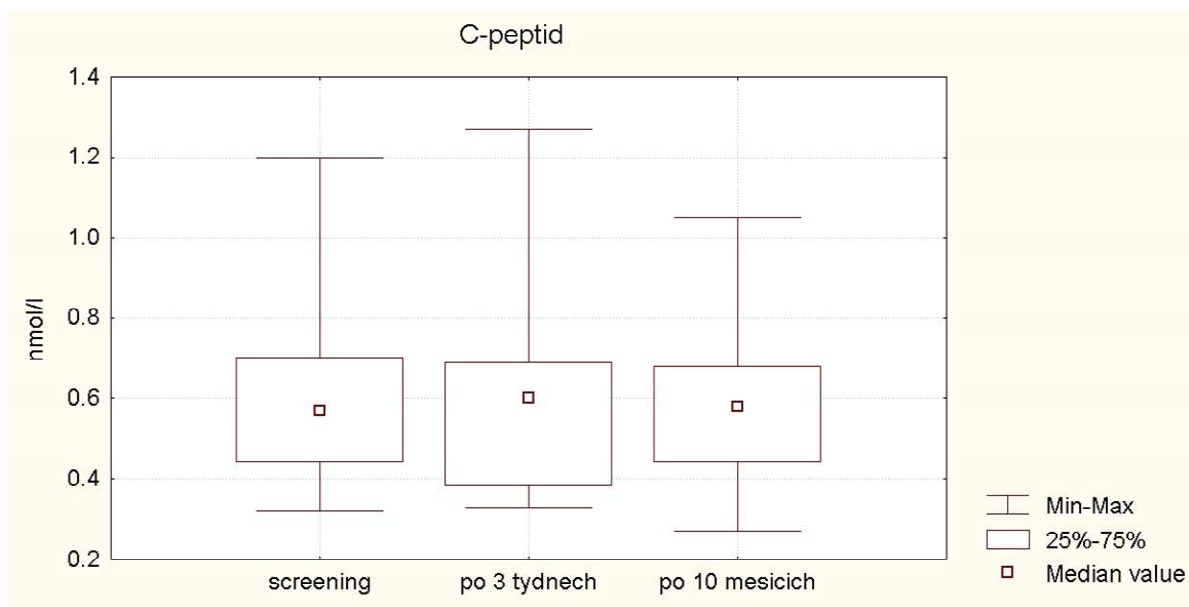
**Tabulka č. 15** Vývoj hladin C-peptidu po 3 týdnech léčby sertralinem

proměnná	n	průměr (nmol/l)	SD	šikmost	spodní kvartil (nmol/l)	medián (nmol/l)	horní kvartil (nmol/l)	p Friedman ANOVA
C peptid screening	27	0,601	0,214	1,0162733	0,40	0,58	0,70	
C peptid 3 týdny	27	0,661	0,268	0,9401017	0,48	0,63	0,74	$p < 0,56371$

*n* = počet sledovaných osob; *SD* = směrodatná odchylka

#### 4.2.8.b Vývoj hladiny C-peptidu po deseti měsících užívání sertralinu

Jak je ukázáno v grafu č. 16 a v tabulce č. 16, nedochází při léčbě sertralinem u 18 pacientů po deseti měsících ke změnám v hladinách C-peptidu.



**Graf č. 16** Vývoj hladin C-peptidu po 3 týdnech a po 10 měsících léčby sertralinem

**Tabulka č. 16** Vývoj hladin C-peptidu po 3 týdnech a po 10 měsících léčby sertralinem

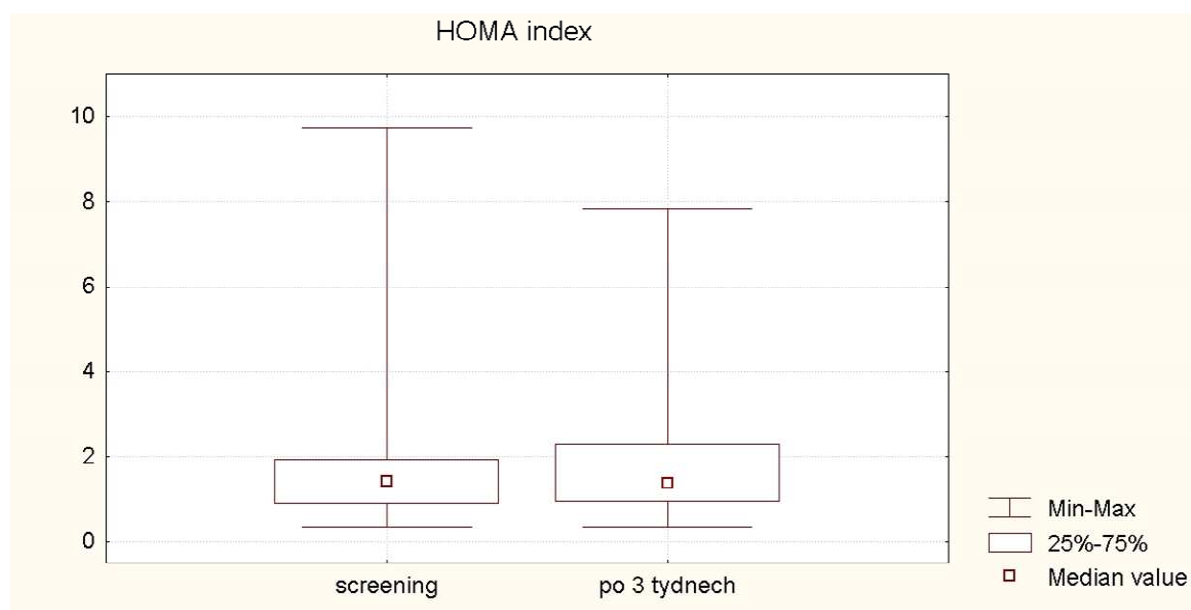
proměnná	n	průměr (nmol/l)	SD	šikmost	spodní kvartil (nmol/l)	medián (nmol/l)	horní kvartil (nmol/l)	p Friedman ANOVA
C peptid screening	18	0,611	0,231	1,1610485	0,44	0,57	0,70	
C peptid 3 týdny	18	0,634	0,274	1,1092204	0,38	0,60	0,69	
C peptid 10 měsíců	18	0,596	0,221	0,5686041	0,44	0,58	0,68	$p < 0,64622$

*n = počet sledovaných osob; SD = směrodatná odchylka*

#### 4.2.9 Sledování vývoje HOMA indexu

##### 4.2.9.a Vývoj HOMA indexu po 3 týdnech užívání sertralinu

Jak je ukázáno v následujícím grafu č. 17 a v tabulce č. 17, nedochází po 3 týdnech léčby sertralinem u 29 osob ke změnám v hodnotě HOMA indexu.



**Graf č. 17** Vývoj hodnoty HOMA indexu po 3 týdnech léčby sertralinem

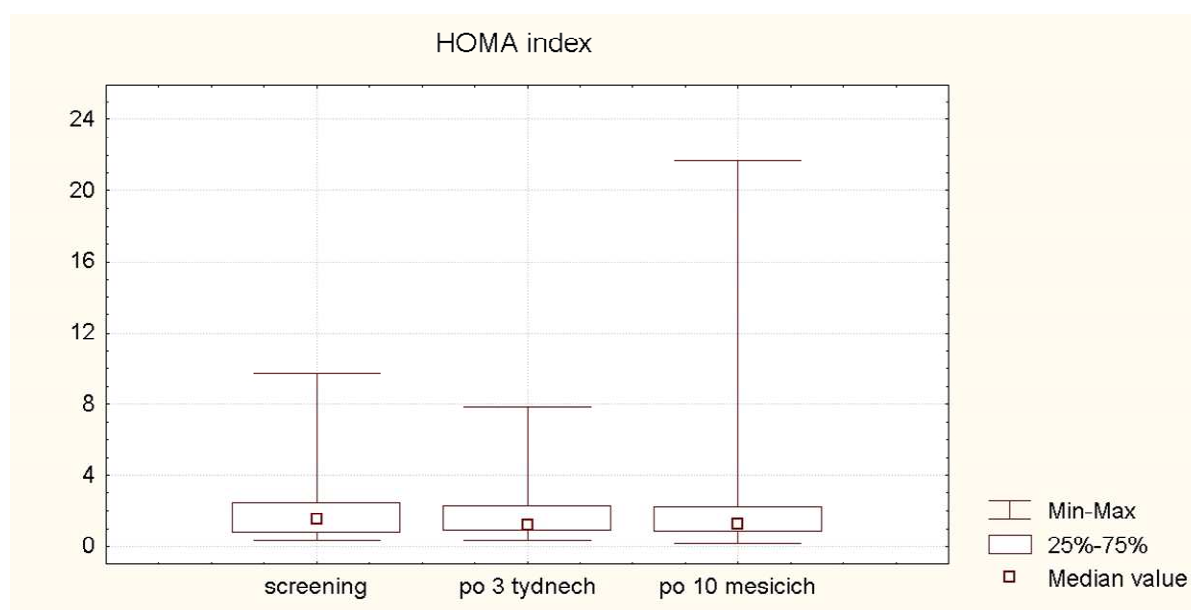
**Tabulka č. 17** Vývoj hodnoty HOMA indexu po 3 týdnech léčby sertralinem

proměnná	n	průměr	SD	šikmost	spodní kvartil	medián	horní kvartil	p Friedman ANOVA
HOMA index screening	29	2,023	2,124	2,5060491	0,89	1,42	1,93	
HOMA index 3 týdny	29	2,076	1,838	1,8106143	0,93	1,37	2,29	$p < 0,85268$

*n* = počet sledovaných osob; *SD* = směrodatná odchylka

#### 4.2.9.b Vývoj HOMA indexu po deseti měsících užívání sertralinu

Jak je ukázáno v následujícím grafu č. 18 a v tabulce č. 18, nedochází po deseti měsících léčby sertralinem u 21 osob ke změnám v hodnotě HOMA indexu.



**Graf č. 18** Vývoj hodnoty HOMA indexu po 3 týdnech a po 10 měsících léčby sertralinem

**Tabulka č. 18** Vývoj hodnoty HOMA indexu po 3 týdnech a po 10 měsících léčby sertralinem

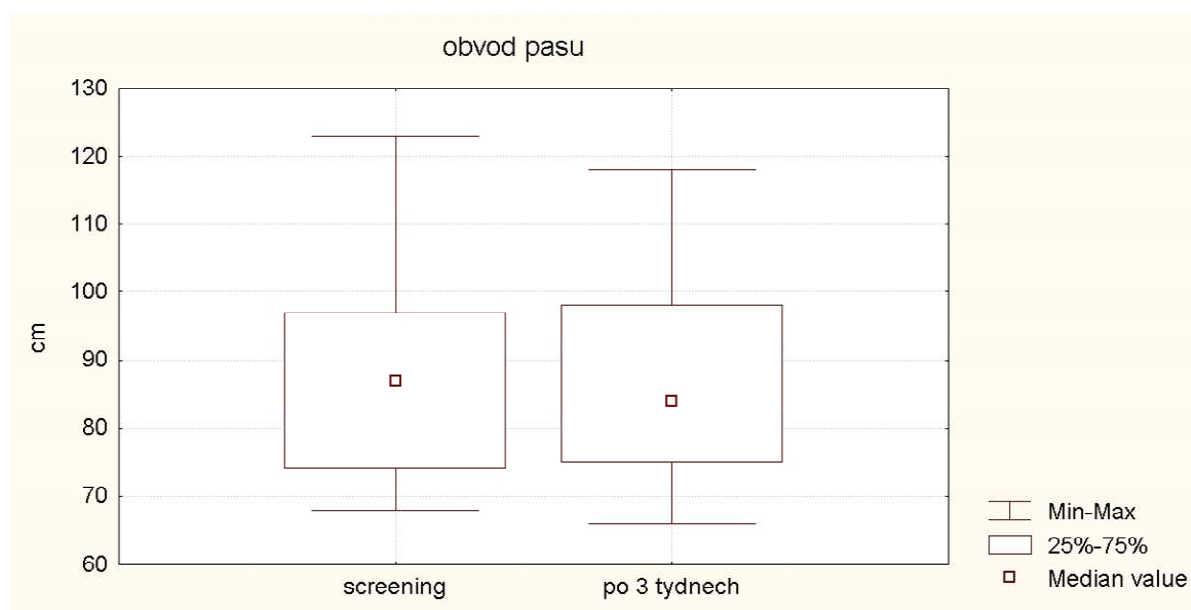
proměnná	n	průměr	SD	šikmost	spodní kvartil	medián	horní kvartil	p Friedman ANOVA
HOMA index screening	21	2,300	2,437	2,0349695	0,76	1,55	2,45	
HOMA index 3 týdny	21	2,037	1,945	1,8615619	0,90	1,22	2,29	
HOMA index 10 měsíců	21	2,530	4,539	4,1486568	0,82	1,27	2,23	$p < 0,71653$

*n = počet sledovaných osob; SD = směrodatná odchylka*

#### 4.2.10 Sledování vývoje obvodu pasu

##### 4.2.10.a Vývoj obvodu pasu po 3 týdnech užívání sertralinu

Jak je ukázáno v následujícím grafu č. 19 a v tabulce č. 19, nedochází po 3 týdnech léčby sertralinem u 31 osob k signifikantní změně v obvodu pasu.



**Graf č. 19** Vývoj obvodu pasu po 3 týdnech léčby sertralinem

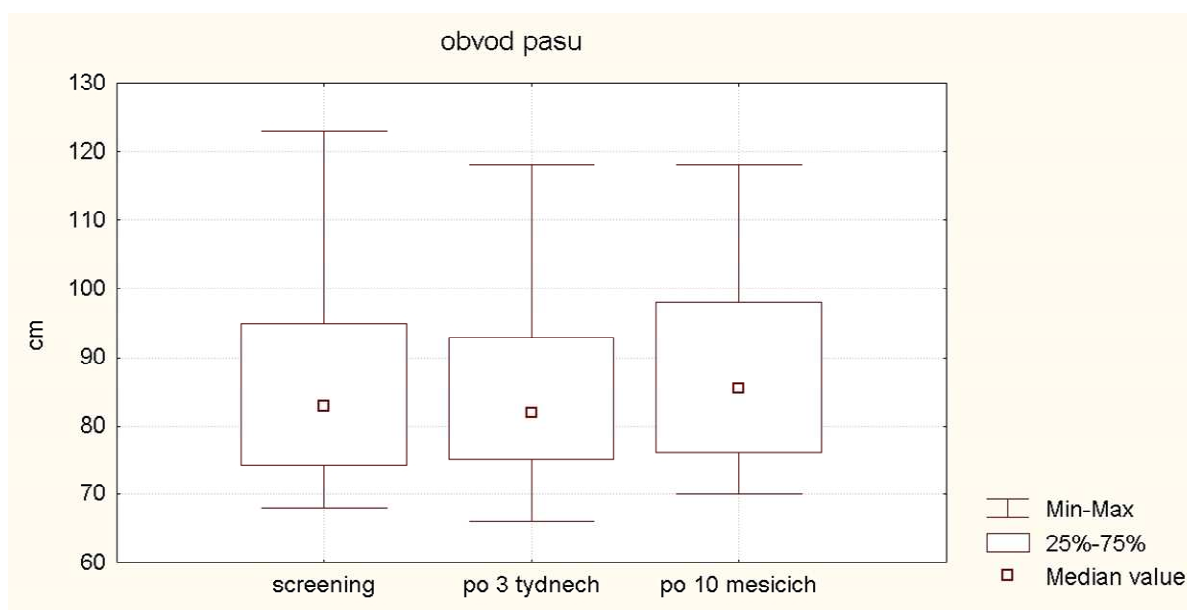
**Tabulka č. 19** Vývoj obvodu pasu po 3 týdnech léčby sertralinem

proměnná	n	průměr (cm)	SD	šikmost	spodní kvartil (cm)	medián (cm)	horní kvartil (cm)	p Friedman ANOVA
pas screening	31	86,84	14,94	0,6445646	74,0	87,0	97,0	
pas 3 týdny	31	86,13	13,81	0,6051826	75,0	84,0	98,0	$p < 0,17794$

$n$  = počet sledovaných osob;  $SD$  = směrodatná odchylka

#### 4.2.10.b Vývoj obvodu pasu po deseti měsících užívání sertralinu

Po deseti měsících léčby sertralinem dochází u 22 pacientů k **signifikantnímu** vzestupu obvodu pasu ( $p < 0,01743$ ). Konkrétní hodnoty jsou uvedeny v tabulce č. 20 a graf č. 20 ukazuje vývoj křivky, kdy po počátečním nesignifikantním poklesu za 3 týdny dochází k signifikantnímu vzestupu po deseti měsících.



**Graf č. 20** Vývoj obvodu pasu po 3 týdnech a po deseti měsících léčby sertralinem

**Tabulka č. 20** Vývoj obvodu pasu po 3 týdnech a po deseti měsících léčby sertralinem

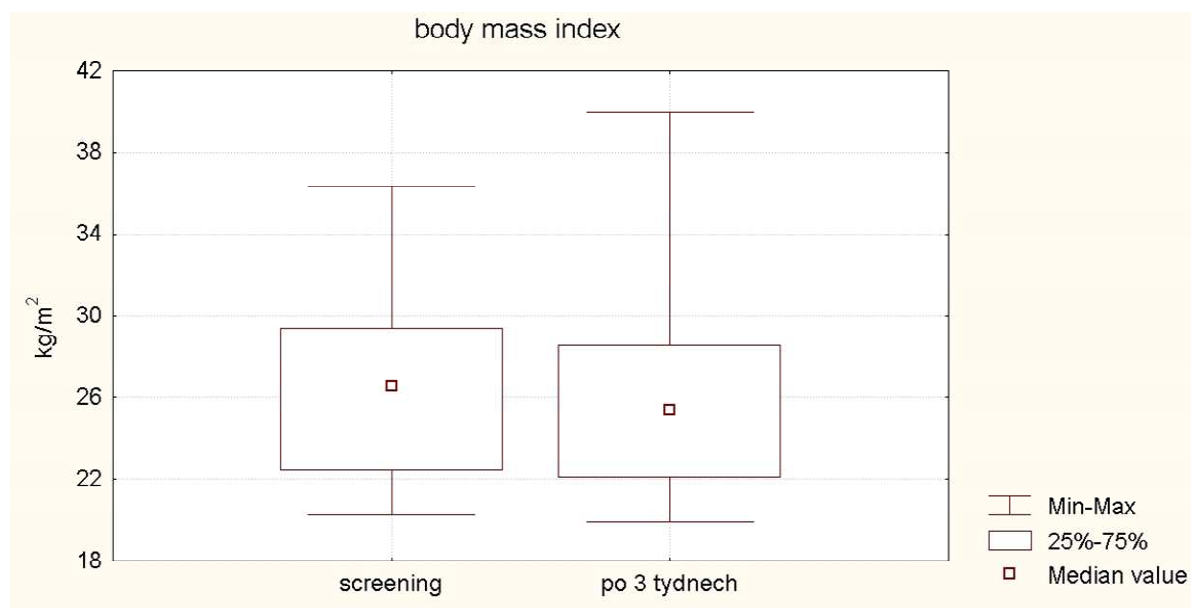
proměnná	n	průměr (cm)	SD	šikmost	spodní kvartil (cm)	medián (cm)	horní kvartil (cm)	p Friedman ANOVA
pas screening	22	86,68	15,97	0,8603159	74,0	83,0	95,0	
pas 3 týdny	22	85,59	14,35	0,8665555	75,0	82,0	93,0	
pas 10 měsíců	22	88,05	13,83	0,6337708	76,0	85,5	98,0	<b><math>p &lt; 0,01743</math></b>

*n* = počet sledovaných osob; *SD* = směrodatná odchylka

#### 4.2.11 Sledování vývoje hodnoty BMI (body mass indexu)

##### 4.2.11.a Vývoj BMI po 3 týdnech užívání sertralinu

Jak ukazuje tabulka č. 21 a graf č. 21, dochází po 3 týdnech užívání sertralinu u 31 pacientů k **signifikantnímu** poklesu body mass indexu ( $p < 0,00016$ ). Konkrétní hodnoty jsou uvedeny v tabulce č. 21.



**Graf č. 21** Vývoj hodnoty BMI po 3 týdnech léčby sertralinem

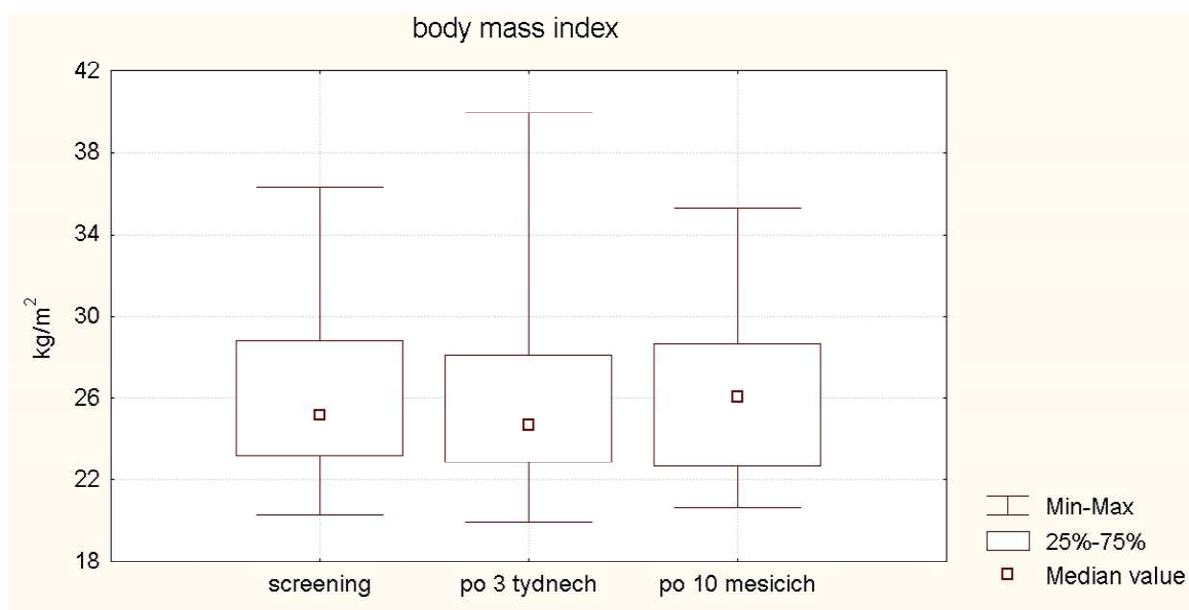
**Tabulka č. 21** Vývoj hodnoty BMI po 3 týdnech léčby sertralinem

proměnná	n	průměr (kg/m <sup>2</sup> )	SD	šikmost	spodní kvartil (kg/m <sup>2</sup> )	medián (kg/m <sup>2</sup> )	horní kvartil (kg/m <sup>2</sup> )	p Friedman ANOVA
BMI screening	31	26,21	4,13	0,3447638	22,39	26,55	29,40	
BMI 3 týdny	31	25,89	4,50	1,0370603	22,05	25,40	28,58	<b>p&lt;0,00016</b>

*n* = počet sledovaných osob; *SD* = směrodatná odchylka

#### 4.2.11.b Vývoj BMI po deseti měsících užívání sertralinu

Po deseti měsících léčby sertralinem dochází u 22 pacientů k **signifikantnímu** vzestupu body mass indexu ( $p < 0,0243$ ). Konkrétní hodnoty BMI jsou uvedeny v tabulce č. 22 a graf č. 22 ukazuje vývoj křivky, kdy po počátečním signifikantním poklesu za 3 týdny dochází k signifikantnímu vzestupu po deseti měsících.



**Graf č. 22** Vývoj hodnoty BMI po 3 týdnech a po deseti měsících léčby sertralinem

**Tabulka č. 22** Vývoj hodnoty BMI po 3 týdnech a po deseti měsících léčby sertralinem

proměnná	n	průměr (kg/m <sup>2</sup> )	SD	šikmost	spodní kvartil (kg/m <sup>2</sup> )	medián (kg/m <sup>2</sup> )	horní kvartil (kg/m <sup>2</sup> )	p Friedman ANOVA
BMI screening	22	26,14	4,24	0,6755433	23,14	25,21	28,80	
BMI 3 týdny	22	25,80	4,77	1,4182358	22,77	24,72	28,12	
BMI 10 měsíců	22	26,25	3,98	0,5990475	22,61	26,05	28,65	<b>p&lt;0,0243</b>

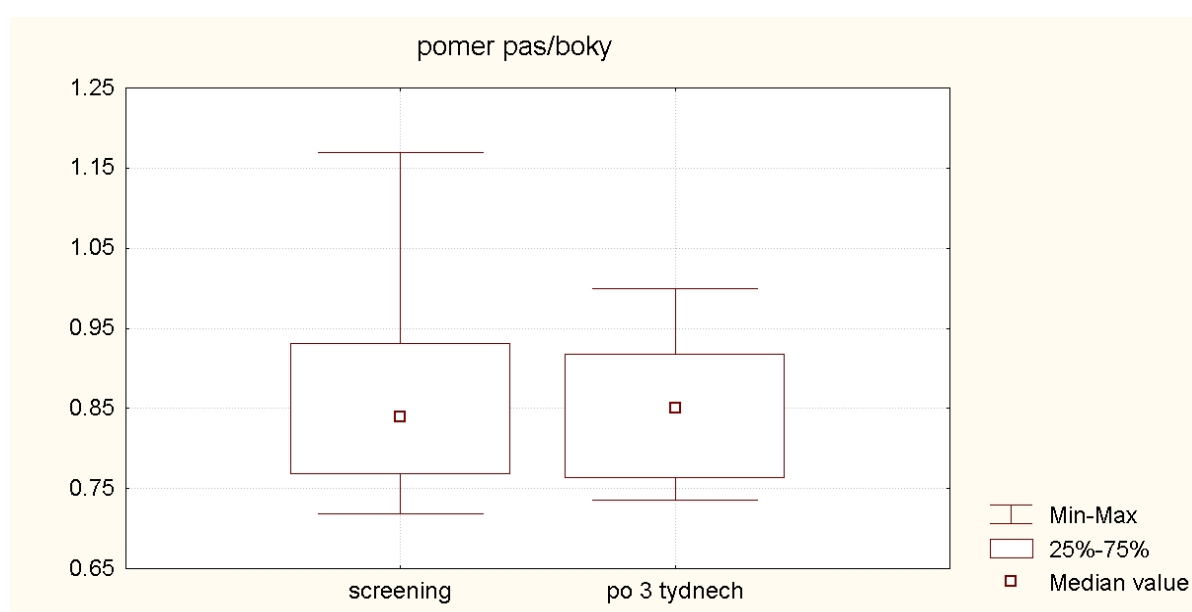
*n* = počet sledovaných osob; *SD* = směrodatná odchylka



#### 4.2.12 Sledování vývoje hodnoty poměru pas/ boky (WHR)

##### 4.2.12.a Vývoj WHR po 3 týdnech užívání sertralinu

Jak je ukázáno v následujícím grafu č. 23 a v tabulce č. 23, nedochází po 3 týdnech léčby sertralinem u 31 osob ke změnám v poměru pas/ boky.



**Graf č. 23** Vývoj WHR po 3 týdnech léčby sertralinem

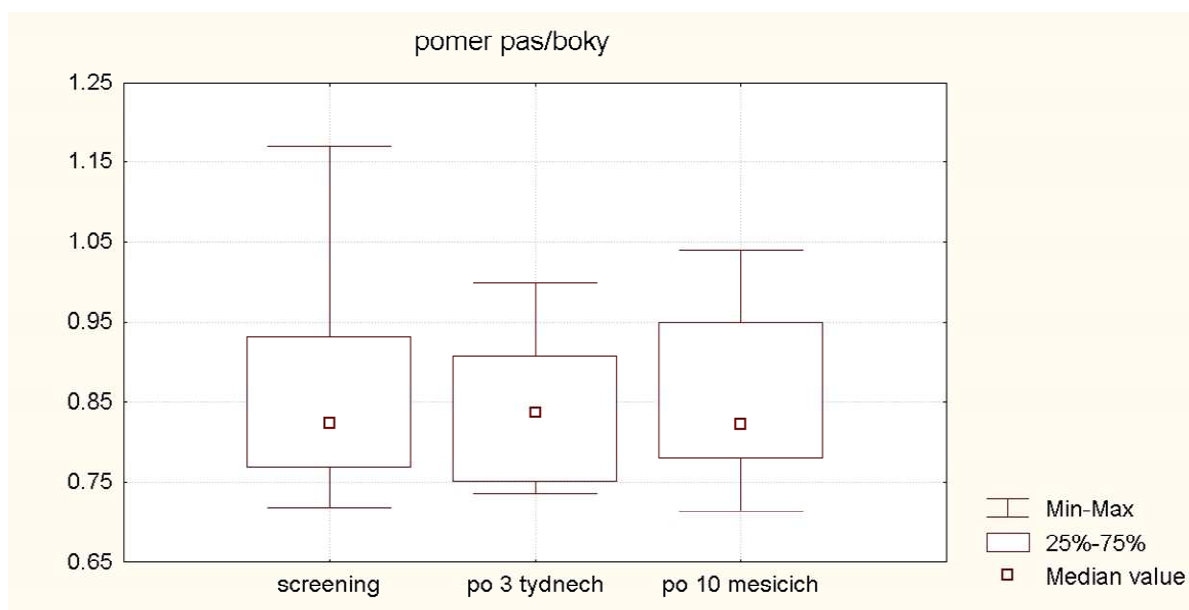
**Tabulka č. 23** Vývoj WHR po 3 týdnech léčby sertralinem

proměnná	n	průměr	SD	šikmost	spodní kvartil	medián	horní kvartil	p Friedman ANOVA
WHR screening	31	0,8587	0,1086	0,9613712	0,767	0,840	0,931	
WHR 3 týdny	31	0,8496	0,0869	0,2835582	0,763	0,850	0,918	$p < 0,715$

*n = počet sledovaných osob; SD = směrodatná odchylka*

#### 4.2.12.b Vývoj WHR po deseti měsících užívání sertralinu

Jak je ukázáno v následujícím grafu č. 24 a v tabulce č. 24, nedochází po deseti měsících léčby sertralinem u 22 osob ke změnám v poměru pas/ boky.



**Graf č. 24** Vývoj WHR po 3 týdnech a po deseti měsících léčby sertralinem

**Tabulka č. 24** Vývoj WHR po 3 týdnech a po deseti měsících léčby sertralinem

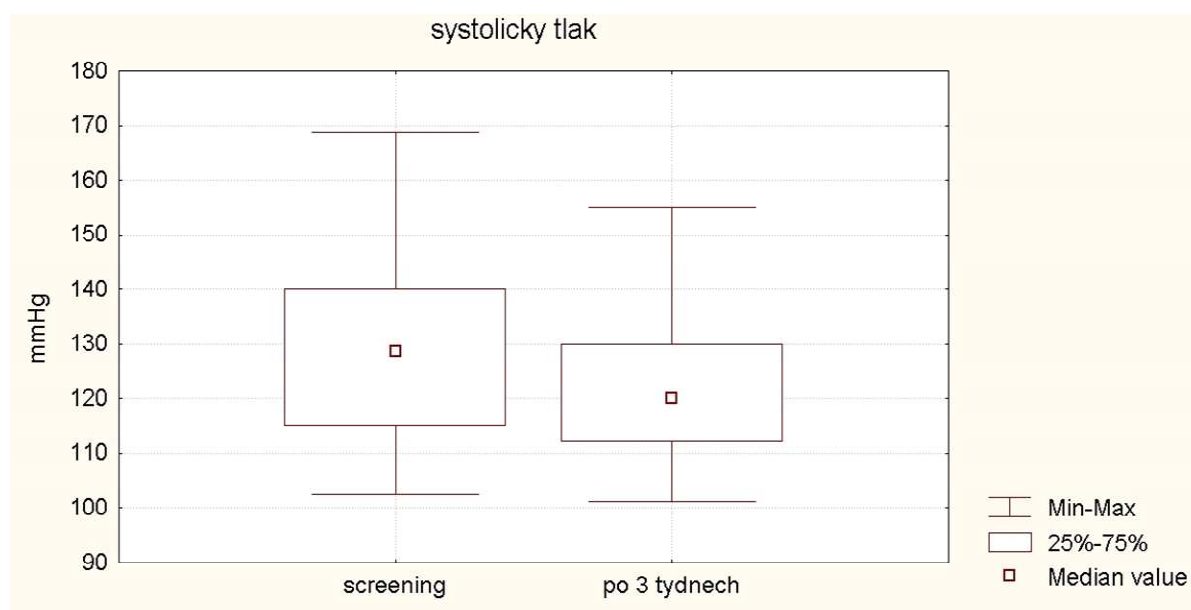
proměnná	n	průměr	SD	šikmost	spodní kvartil	medián	horní kvartil	p Friedman ANOVA
WHR screening	22	0,862	0,115	1,0175869	0,767	0,824	0,931	
WHR 3 týdny	22	0,844	0,088	0,3554298	0,750	0,837	0,908	
WHR 10 měsíců	22	0,856	0,102	0,4012760	0,780	0,822	0,949	$p < 0,39416$

*n* = počet sledovaných osob; *SD* = směrodatná odchylka

### 4.2.13 Sledování vývoje hodnot systolického tlaku krve (STK)

#### 4.2.13.a Vývoj STK po 3 týdnech užívání sertralinu

Jak ukazuje tabulka č. 25 a graf č. 25, dochází po 3 týdnech užívání sertralinu u 31 pacientů k **signifikantnímu** poklesu hodnoty systolického tlaku krve ( $p < 0,00815$ ). Konkrétní hodnoty jsou uvedeny v tabulce č. 25.



**Graf č. 25** Vývoj systolického tlaku krve po 3 týdnech léčby sertralinem

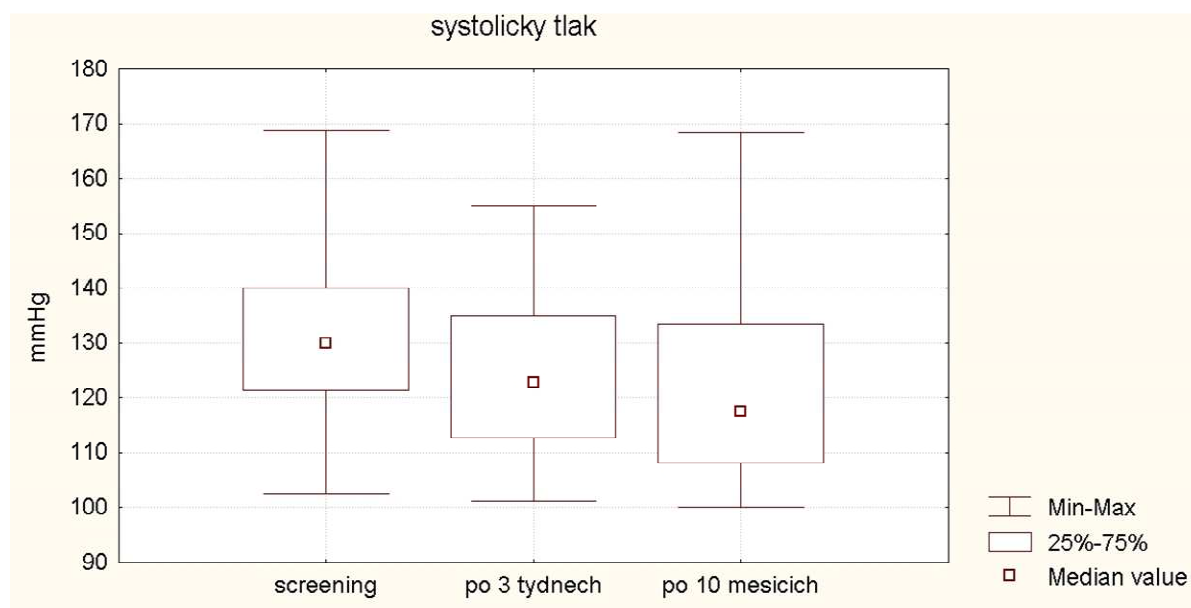
**Tabulka č. 25** Vývoj systolického tlaku krve (STK) po 3 týdnech léčby sertralinem

proměnná	n	průměr (mmHg)	SD	šířkost	spodní kvartil (mmHg)	medián (mmHg)	horní kvartil (mmHg)	p Friedman ANOVA
STK screening	31	127,35	14,90	0,4993809	115,00	128,75	140,00	
STK 3 týdny	31	123,02	13,70	0,5515501	112,00	120,00	130,00	<b>p&lt;0,00815</b>

*n = počet sledovaných osob; SD = směrodatná odchylka*

#### 4.2.13.b Vývoj STK po deseti měsících užívání sertralinu

Po deseti měsících léčby sertralinem dochází u 22 pacientů k **signifikantnímu** poklesu ( $p < 0,01811$ ) systolického tlaku krve (STK). Křivka má setrvale sestupný charakter, tedy pokles STK je po deseti měsících ještě vyšší než po třech týdnech léčby, což je názorně ukázáno v grafu č. 26. Konkrétní hodnoty STK jsou uvedeny v tabulce č. 26.



**Graf č. 26** Vývoj systolického tlaku krve po 3 týdnech a po deseti měsících léčby sertralinem

**Tabulka č. 26** Vývoj systolického tlaku krve (STK) po 3 týdnech a po deseti měsících léčby sertralinem

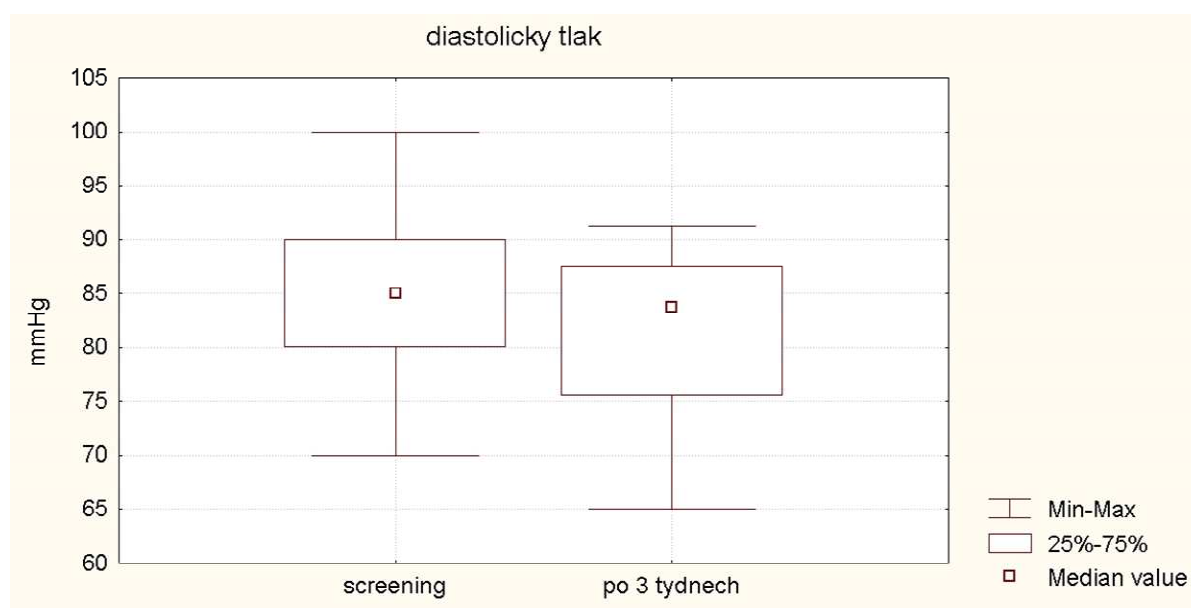
proměnná	n	průměr (mmHg)	SD	šikmost	spodní kvartil (mmHg)	medián (mmHg)	horní kvartil (mmHg)	p Friedman ANOVA
STK screening	22	129,63	15,34	0,4242602	121,25	130,00	140,00	
STK 3 týdny	22	125,08	14,26	0,4540258	112,50	122,86	135,00	
STK 10 měsíců	22	123,56	18,34	1,0466261	108,00	117,50	133,50	<b><math>p &lt; 0,01811</math></b>

*n = počet sledovaných osob; SD = směrodatná odchylka*

#### 4.2.14 Sledování vývoje hodnot diastolického tlaku krve (DTK)

##### 4.2.14.a Vývoj DTK po 3 týdnech užívání sertralinu

Jak ukazuje tabulka č. 27 a graf č. 27, dochází po 3 týdnech užívání sertralinu u 31 pacientů k **signifikantnímu** poklesu hodnoty diastolického tlaku krve ( $p < 0,00933$ ). Konkrétní hodnoty jsou uvedeny v tabulce č. 27.



**Graf č. 27** Vývoj diastolického tlaku krve po 3 týdnech léčby sertralinem

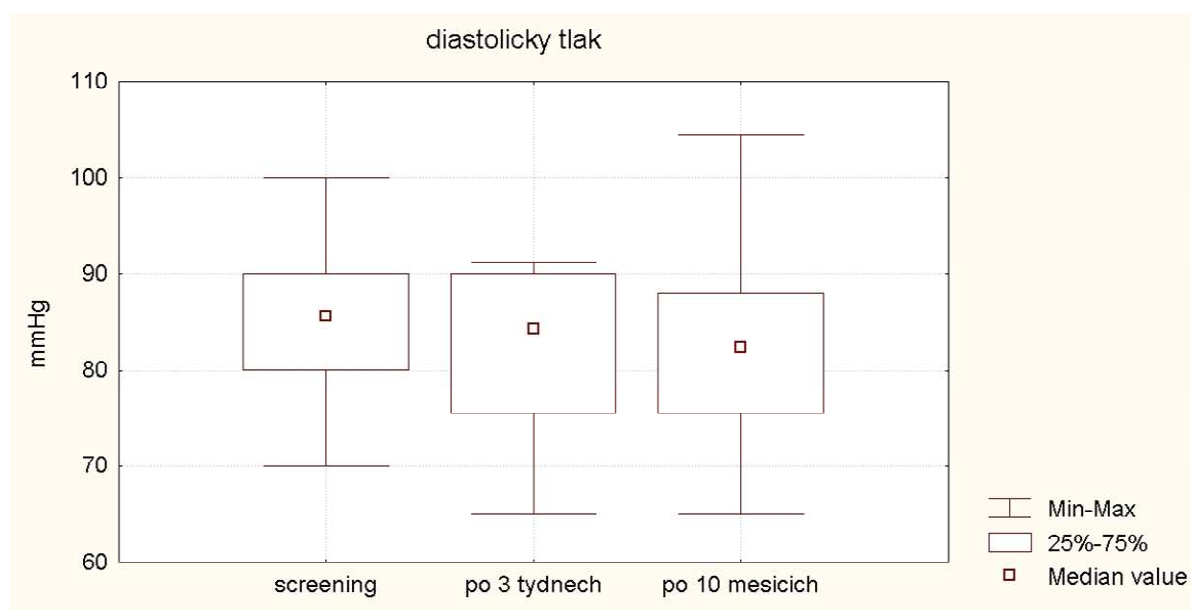
**Tabulka č. 27** Vývoj diastolického tlaku krve (DTK) po 3 týdnech léčby sertralinem

proměnná	n	průměr (mmHg)	SD	šikmost	spodní kvartil (mmHg)	medián (mmHg)	horní kvartil (mmHg)	p Friedman ANOVA
DTK screening	31	85,87	7,41	0,0994166	80,00	85,00	90,00	
DTK 3 týdny	31	81,98	6,91	-0,569148	75,50	83,75	87,50	<b>p&lt;0,00933</b>

*n* = počet sledovaných osob; *SD* = směrodatná odchylka

#### 4.2.14.b Vývoj DTK po deseti měsících užívání sertralinu

Po deseti měsících léčby sertralinem dochází u 22 pacientů k **signifikantnímu** poklesu ( $p < 0,03672$ ) diastolického tlaku krve (DTK). Křivka má setrvale sestupný charakter, tedy pokles DTK je po deseti měsících ještě vyšší než po třech týdnech léčby, což je názorně ukázáno v grafu č. 28. Konkrétní hodnoty DTK jsou uvedeny v tabulce č. 28.



**Graf č. 28** Vývoj diastolického tlaku krve po 3 týdnech a po deseti měsících léčby sertralinem

**Tabulka č. 28** Vývoj diastolického tlaku krve (DTK) po 3 týdnech a po deseti měsících léčby sertralinem

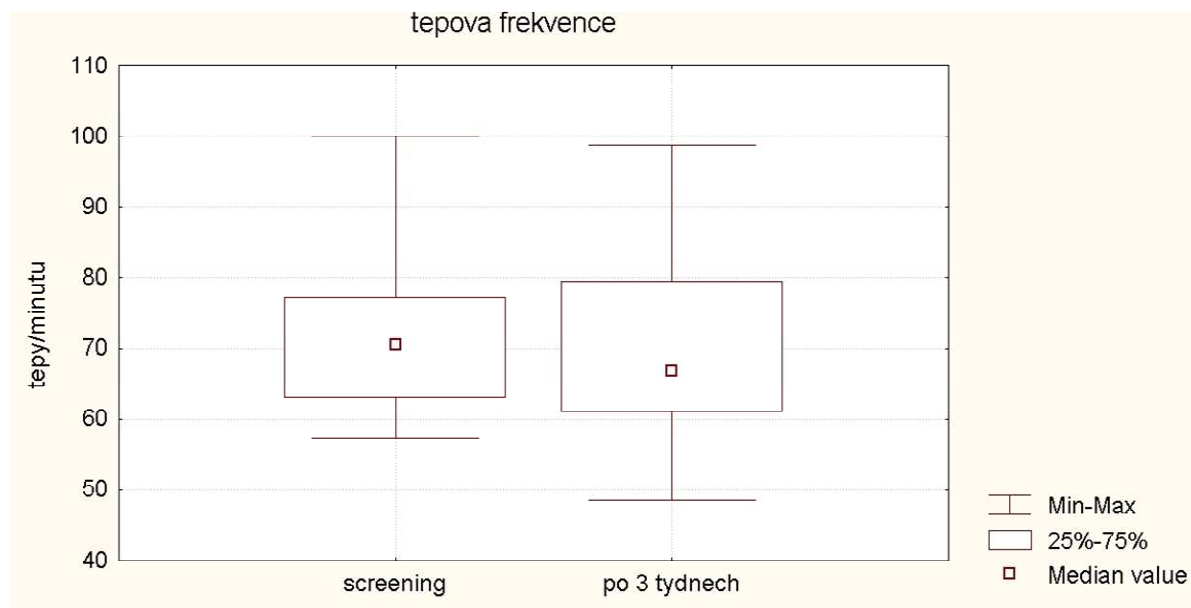
proměnná	n	průměr (mmHg)	SD	šikmost	spodní kvartil (mmHg)	medián (mmHg)	horní kvartil (mmHg)	p Friedman ANOVA
DTK screening	22	86,00	7,79	-0,1672397	80,00	85,63	90,00	
DTK 3 týdny	22	82,31	7,56	-0,6496447	75,50	84,38	90,00	
DTK 10 měsíců	22	81,40	9,33	0,3652159	75,50	82,38	88,00	<b><math>p &lt; 0,03672</math></b>

*n* = počet sledovaných osob; *SD* = směrodatná odchylka

#### 4.2.15 Sledování vývoje hodnot tepové frekvence

##### 4.2.15.a Vývoj tepové frekvence po 3 týdnech užívání sertralinu

Jak je ukázáno v následujícím grafu č. 29 a v tabulce č. 29, nedochází po 3 týdnech léčby sertralinem u 31 osob k signifikantním změnám v tepové frekvenci.



**Graf č. 29** Vývoj tepové frekvence po 3 týdnech léčby sertralinem

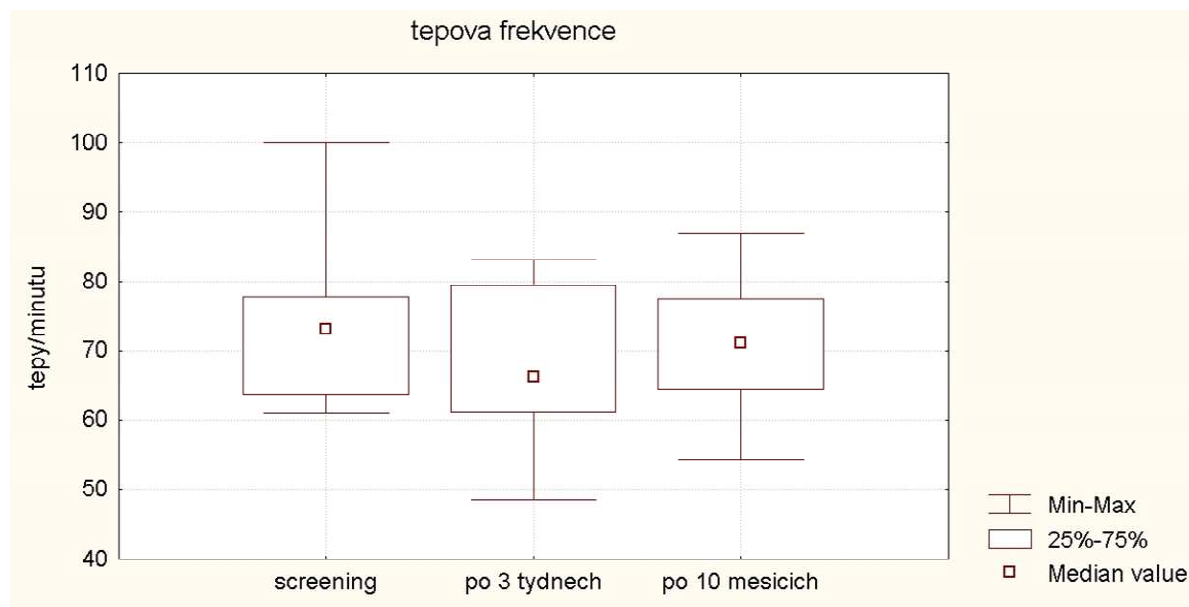
**Tabulka č. 29** Vývoj tepové frekvence (TF) po 3 týdnech léčby sertralinem

proměnná	n	průměr (min. <sup>-1</sup> )	SD	šikmost	spodní kvartil (min. <sup>-1</sup> )	medián (min. <sup>-1</sup> )	horní kvartil (min. <sup>-1</sup> )	p Friedman ANOVA
TF screening	31	72,56	10,83	0,9819968	63,00	70,50	77,25	
TF 3 týdny	31	69,27	11,27	0,4254474	61,00	66,75	79,50	<i>p</i> <0,46521

*n* = počet sledovaných osob; *SD* = směrodatná odchylka

#### 4.2.15.b Vývoj tepové frekvence po deseti měsících užívání sertralinu

Jak je ukázáno v následujícím grafu č. 30 a v tabulce č. 30, nedochází po deseti měsících léčby sertralinem u 22 osob k signifikantním změnám v tepové frekvenci.



**Graf č. 30** Vývoj tepové frekvence po 3 týdnech a po deseti měsících léčby sertralinem

**Tabulka č. 30** Vývoj tepové frekvence (TF) po 3 týdnech a po deseti měsících léčby sertralinem

proměnná	n	průměr (min. <sup>-1</sup> )	SD	šikmost	spodní kvartil (min. <sup>-1</sup> )	medián (min. <sup>-1</sup> )	horní kvartil (min. <sup>-1</sup> )	p Friedman ANOVA
TF screening	22	74,63	11,50	0,8480383	63,50	73,13	77,75	
TF 3 týdny	22	68,75	10,51	-0,0404458	61,00	66,25	79,50	
TF 10 měsíců	22	70,10	9,13	0,0070577	64,25	71,13	77,50	<i>p</i> <0,1846

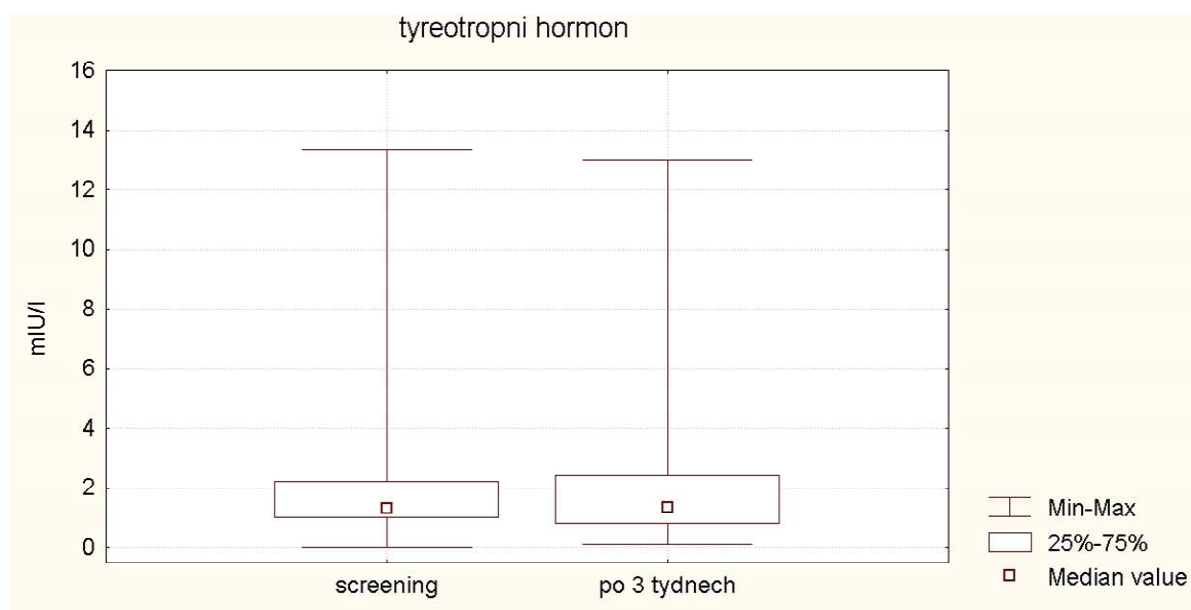
*n* = počet sledovaných osob; *SD* = směrodatná odchylka



#### 4.2.16 Sledování vývoje hladiny tyreotropního hormonu (TSH)

##### 4.2.16.a Vývoj hladiny TSH po 3 týdnech užívání sertralinu

Jak ukazuje následující graf č. 31 a tabulka č. 31, nedochází po 3 týdnech léčby sertralinem u 31 osob k signifikantní změně v hladinách tyreotropního hormonu.



**Graf č. 31** Vývoj hladiny TSH po 3 týdnech užívání sertralinu

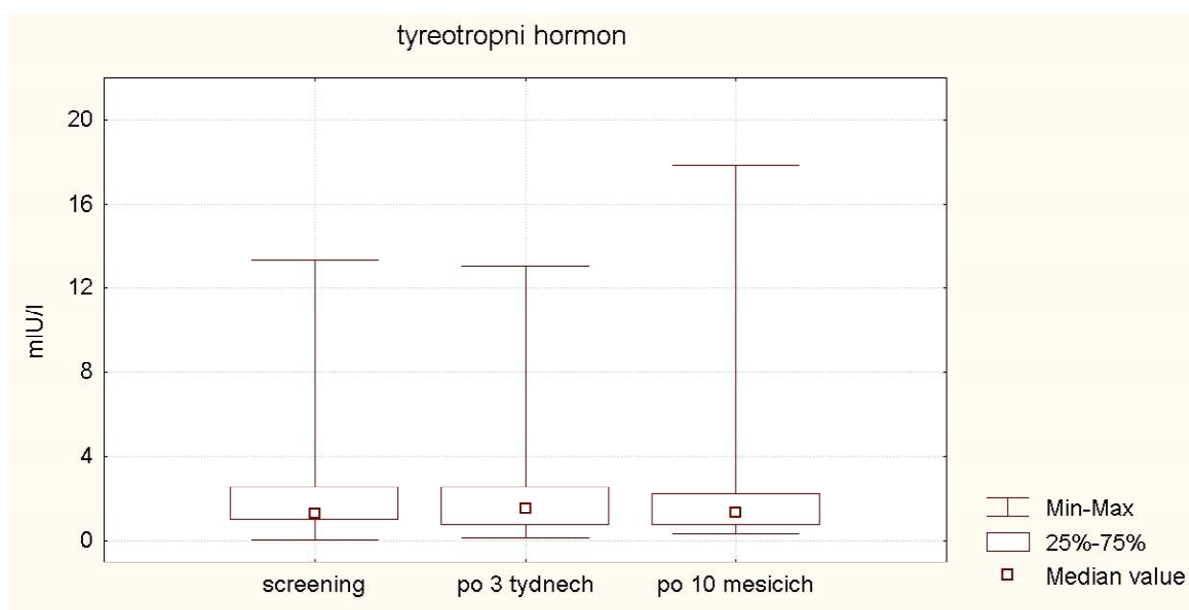
**Tabulka č. 31** Vývoj hladiny TSH po 3 týdnech užívání sertralinu

proměnná	n	průměr (mIU/l)	SD	šířka	spodní kvartil (mIU/l)	medián (mIU/l)	horní kvartil (mIU/l)	p Friedman ANOVA
TSH screening	31	2,169	2,528	3,2651094	0,97	1,30	2,24	
TSH 3 týdny	31	1,927	2,327	3,8838953	0,78	1,35	2,41	$p < 0,20868$

$n$  = počet sledovaných osob;  $SD$  = směrodatná odchylka

#### 4.2.16.b Vývoj hladiny TSH po deseti měsících užívání sertralinu

Jak ukazuje následující graf č. 32 a tabulka č. 32, nedochází po deseti měsících léčby sertralinem u 22 osob k signifikantní změně v hladinách tyreotropního hormonu.



**Graf č. 32** Vývoj hladiny TSH po 3 týdnech a po deseti měsících užívání sertralinu

**Tabulka č. 32** Vývoj hladiny TSH po 3 týdnech a po deseti měsících užívání sertralinu

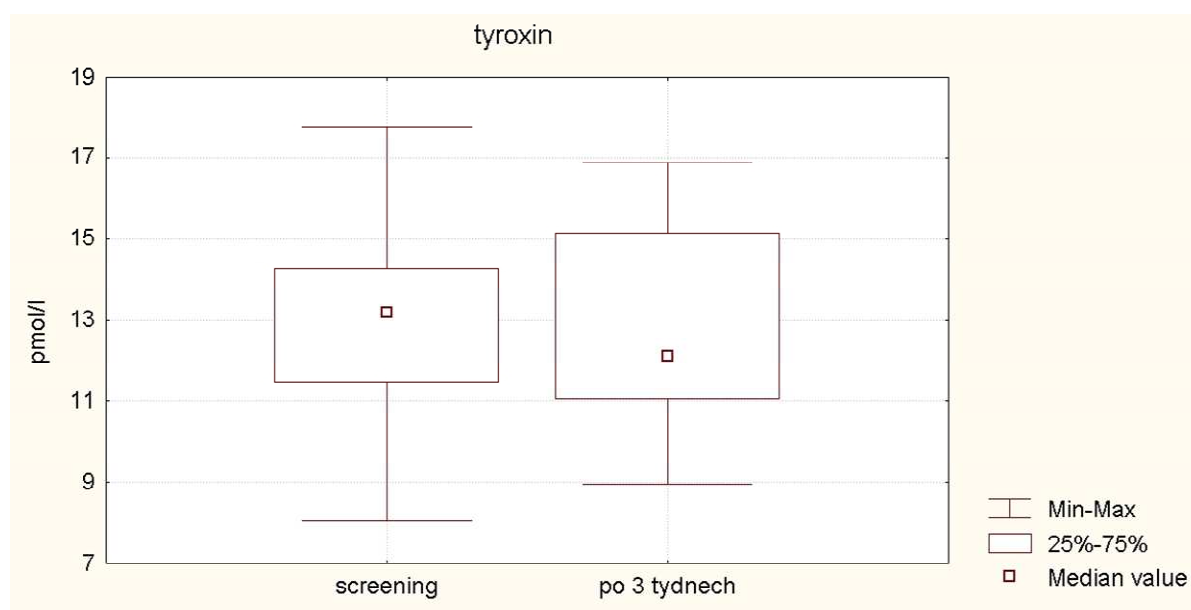
proměnná	n	průměr (mIU/l)	SD	šíkmost	spodní kvartil (mIU/l)	medián (mIU/l)	horní kvartil (mIU/l)	p Friedman ANOVA
TSH screening	22	2,479	2,950	2,6850469	0,95	1,28	2,54	
TSH 3 týdny	22	2,160	2,727	3,2756584	0,75	1,51	2,58	
TSH 10 měsíců	22	2,333	3,636	4,0211058	0,73	1,36	2,23	$p < 0,42164$

*n* = počet sledovaných osob; *SD* = směrodatná odchylka

#### 4.2.17 Sledování vývoje hladiny tyroxinu

##### 4.2.17.a Vývoj hladiny tyroxinu po 3 týdnech užívání sertralinu

Jak ukazuje tabulka č. 33 a graf č. 33, dochází po 3 týdnech užívání sertralinu u 31 pacientů k nesignifikantnímu poklesu hladin tyroxinu.



**Graf č. 33** Vývoj hladiny tyroxinu po 3 týdnech užívání sertralinu

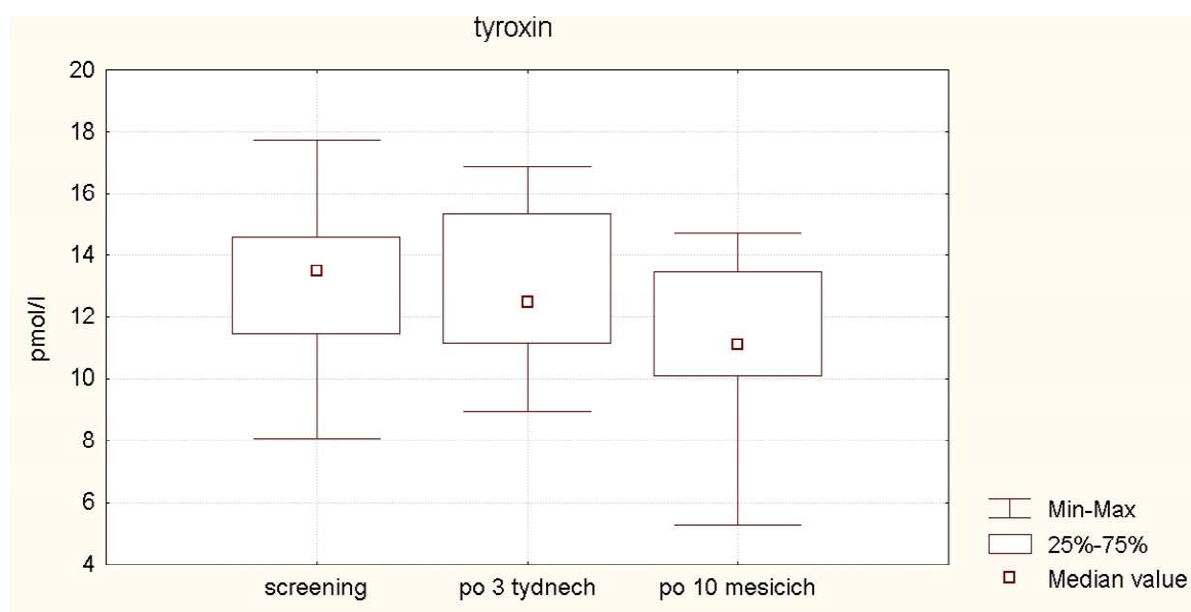
**Tabulka č. 33** Vývoj hladiny tyroxinu po 3 týdnech užívání sertralinu

proměnná	n	průměr (pmol/l)	SD	šikmost	spodní kvartil (pmol/l)	medián (pmol/l)	horní kvartil (pmol/l)	p Friedman ANOVA
tyroxin screening	31	13,14	2,24	0,0613599	11,44	13,19	14,25	
tyroxin 3 týdny	31	12,76	2,39	0,2799460	11,04	12,10	15,14	$p < 0,36918$

*n* = počet sledovaných osob; *SD* = směrodatná odchylka

#### 4.2.17.b Vývoj hladiny tyroxinu po deseti měsících užívání sertralinu

Po deseti měsících léčby sertralinem dochází u 22 pacientů k **signifikantnímu** poklesu hladiny tyroxinu ( $p < 0,00829$ ). Konkrétní hodnoty jsou uvedeny v tabulce č. 34 a graf č. 34 ukazuje vývoj křivky. Po počátečním nesignifikantním poklesu za 3 týdny (4.2.17.a) dochází k signifikantnímu poklesu po deseti měsících.



**Graf č. 34** Vývoj hladiny tyroxinu po 3 týdnech a po deseti měsících užívání sertralinu

**Tabulka č. 34** Vývoj hladiny tyroxinu po 3 týdnech a po deseti měsících užívání sertralinu

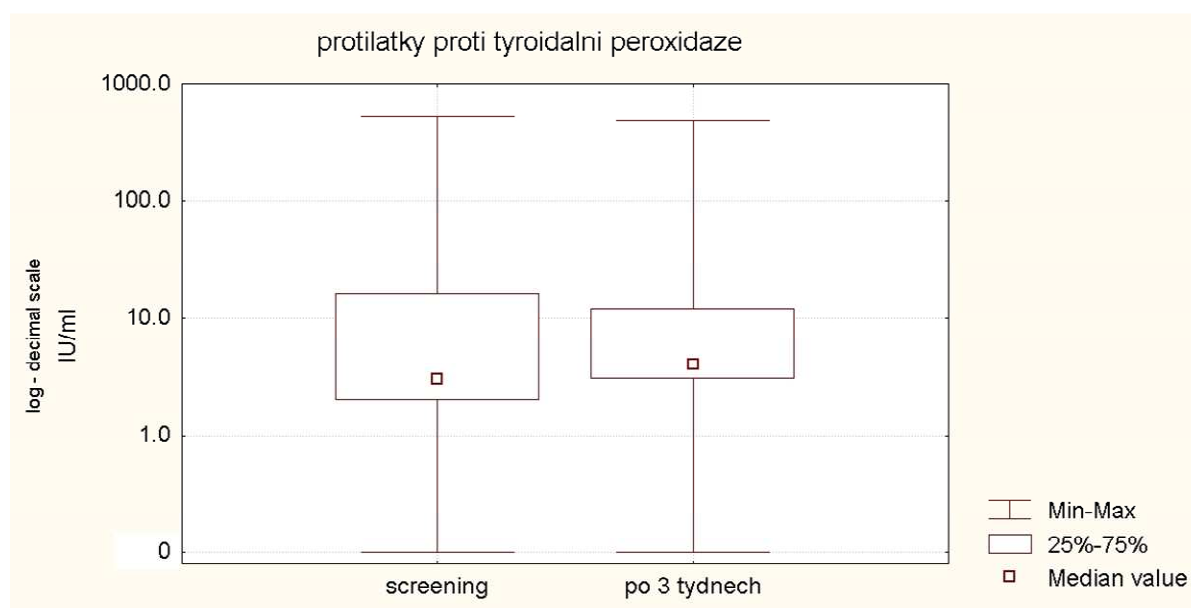
proměnná	n	průměr (pmol/l)	SD	šikmost	spodní kvartil (pmol/l)	medián (pmol/l)	horní kvartil (pmol/l)	p Friedman ANOVA
tyroxin screening	22	13,33	2,45	-0,0176605	11,44	13,49	14,59	
tyroxin 3 týdny	22	13,01	2,52	0,1719655	11,12	12,48	15,38	
tyroxin 10 měsíců	22	11,18	2,55	-0,6610547	10,06	11,12	13,44	<b>p&lt;0,00829</b>

*n = počet sledovaných osob; SD = směrodatná odchylka*

#### 4.2.18 Sledování vývoje hladiny protilátek proti tyroidální peroxidáze (aTPO)

##### 4.2.18.a Vývoj hladiny aTPO po 3 týdnech užívání sertralínu

Jak ukazuje následující graf č. 35 a tabulka č. 35, nedochází po 3 týdnech léčby sertralínem u 30 osob k signifikantní změně v hladinách protilátek proti tyroidální peroxidáze (aTPO).



**Graf č. 35** Vývoj hladiny protilátek aTPO po 3 týdnech užívání sertralínu

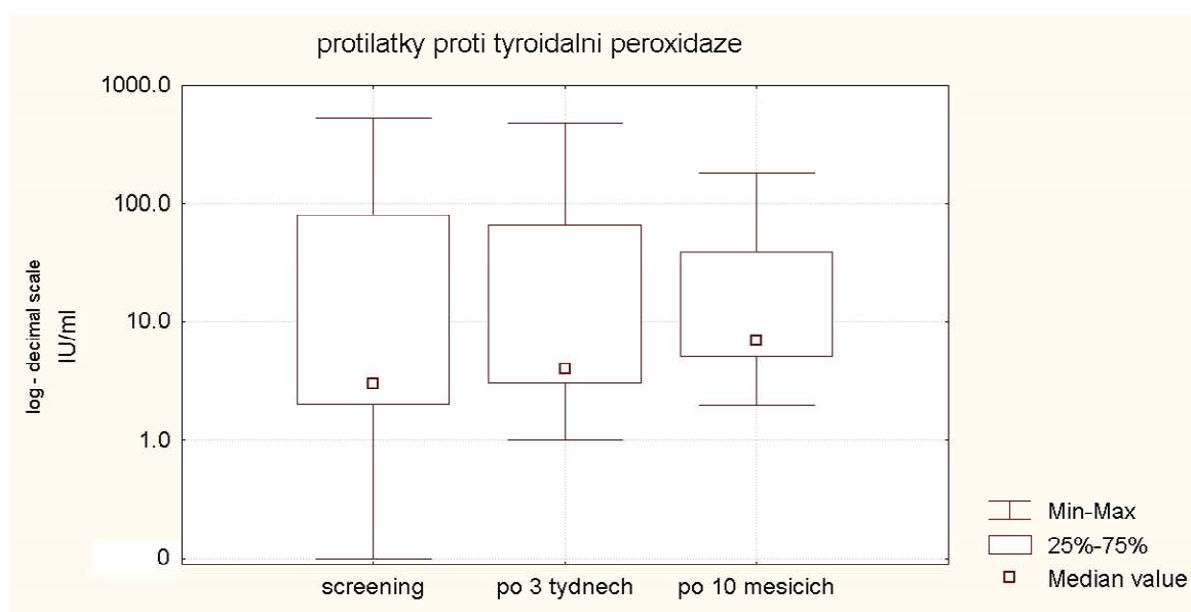
**Tabulka č. 35** Vývoj hladiny protilátek proti tyroidální peroxidáze (aTPO) po 3 týdnech užívání sertralínu

proměnná	n	průměr (IU/ml)	SD	šikmost	spodní kvartil (IU/ml)	medián (IU/ml)	horní kvartil (IU/ml)	p Friedman ANOVA
aTPO screening	30	60,43	127,54	2,5071118	2,00	3,00	16,00	
aTPO 3 týdny	30	48,53	104,46	2,9929030	3,00	4,00	12,00	$p < 0,56371$

*n* = počet sledovaných osob; *SD* = směrodatná odchylka

#### 4.2.18.b Vývoj hladiny aTPO po deseti měsících užívání sertralinu

Jak ukazuje následující graf č. 36 a tabulka č. 36, nedochází po deseti měsících léčby sertralinem u 21 osob k signifikantní změně v hladinách protilátek proti tyroidální peroxidáze (aTPO).



**Graf č. 36** Vývoj hladiny protilátek aTPO po 3 týdnech a po deseti měsících užívání sertralinu

**Tabulka č. 36** Vývoj hladiny protilátek proti tyroidální peroxidáze (aTPO) po 3 týdnech a po deseti měsících užívání sertralinu

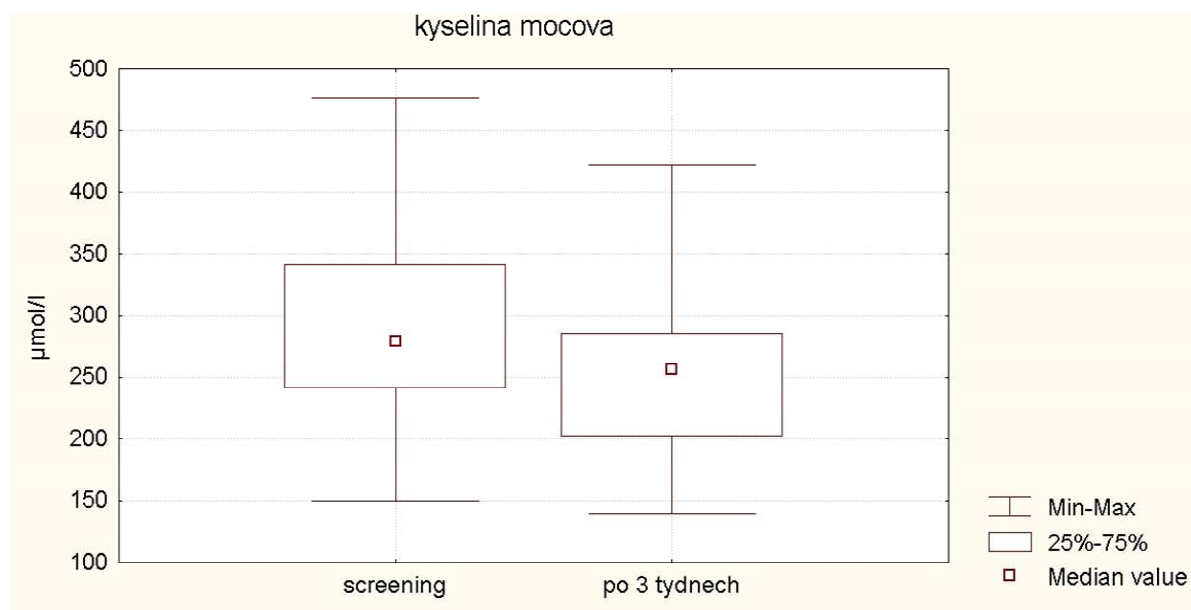
proměnná	n	průměr (IU/ml)	SD	šířkost	spodní kvartil (IU/ml)	medián (IU/ml)	horní kvartil (IU/ml)	p Friedman ANOVA
aTPO screening	21	76,14	145,10	2,1697367	2,00	3,00	80,00	
aTPO 3 týdny	21	61,52	119,81	2,6040929	3,00	4,00	67,00	
aTPO 10 měsíců	21	38,52	62,71	1,7749596	5,00	7,00	39,00	$p < 0,4770$

$n$  = počet sledovaných osob;  $SD$  = směrodatná odchylka

#### 4.2.19 Sledování vývoje hladiny kyseliny močové

##### 4.2.19.a Vývoj hladiny kyseliny močové po 3 týdnech užívání sertralinu

Jak ukazuje tabulka č. 37 a graf č. 37, dochází po 3 týdnech užívání sertralinu u 30 pacientů k **signifikantnímu** poklesu hladiny kyseliny močové ( $p < 0,00102$ ). Konkrétní hodnoty jsou uvedeny v tabulce č. 37.



**Graf č. 37** Vývoj hladiny kyseliny močové po 3 týdnech užívání sertralinu

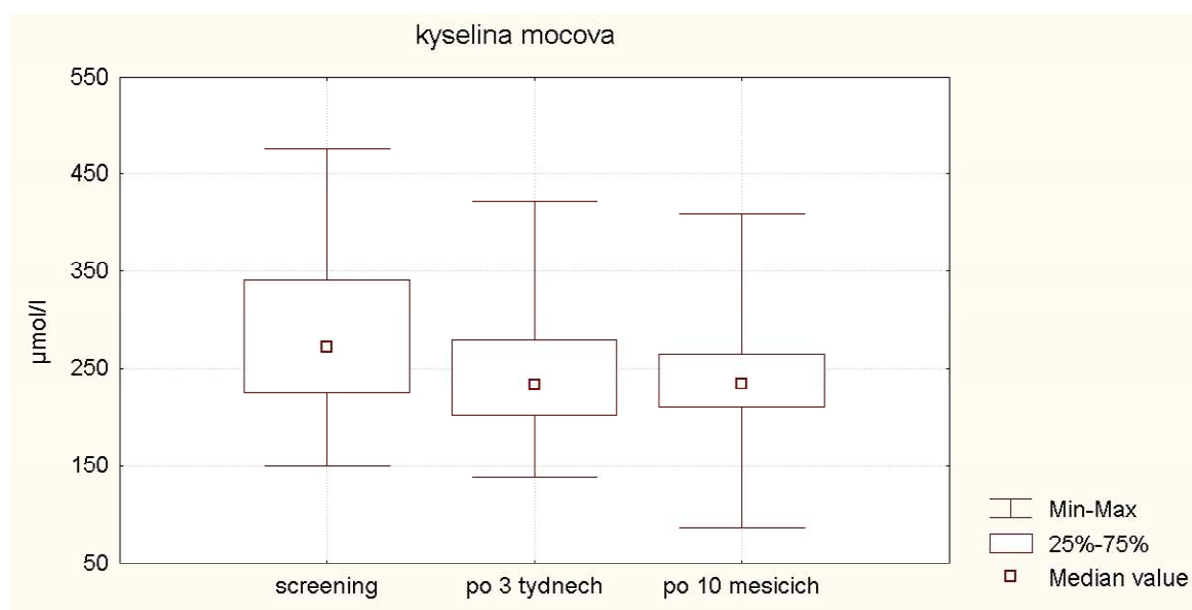
**Tabulka č. 37** Vývoj hladiny kyseliny močové po 3 týdnech užívání sertralinu

proměnná	n	průměr (µmol/l)	SD	šikmost	spodní kvartil (µmol/l)	medián (µmol/l)	horní kvartil (µmol/l)	p Friedman ANOVA
kyselina močová screening	30	291,1	71,6	0,3886460	241,0	279,5	341,0	
kyselina močová 3 týdny	30	256,5	65,7	0,5957553	202,0	256,5	286,0	<b>p&lt;0,00102</b>

*n* = počet sledovaných osob; *SD* = směrodatná odchylka

#### 4.2.19.b Vývoj hladiny kyseliny močové po deseti měsících užívání sertralinu

Po deseti měsících léčby sertralinem dochází u 21 pacientů k **signifikantnímu** poklesu ( $p < 0,0001$ ) hladiny kyseliny močové. Křivka má sestupným charakter, kdy po počátečním výrazném sestupu po 3 týdnech pokračuje pokles hladiny kyseliny močové mírně i po deseti měsících léčby. Tato skutečnost je názorně ukázána v grafu č. 38. Konkrétní hodnoty hladiny kyseliny močové jsou uvedeny v tabulce č. 38.



**Graf č. 38** Vývoj hladiny kyseliny močové po 3 týdnech a po deseti měsících užívání sertralinu

**Tabulka č. 38** Vývoj hladiny kyseliny močové po 3 týdnech a po deseti měsících užívání sertralinu

proměnná	n	průměr (µmol/l)	SD	šíkmost	spodní kvartil (µmol/l)	medián (µmol/l)	horní kvartil (µmol/l)	p Friedman ANOVA
kyselina močová screening	21	289,1	79,2	0,4157661	224,0	272,0	341,0	
kyselina močová 3 týdny	21	250,7	71,1	0,8948773	201,0	233,0	279,0	
kyselina močová 10 měsíců	21	249,3	84,1	0,5786421	210,0	234,0	265,0	<b>p&lt;0,0001</b>

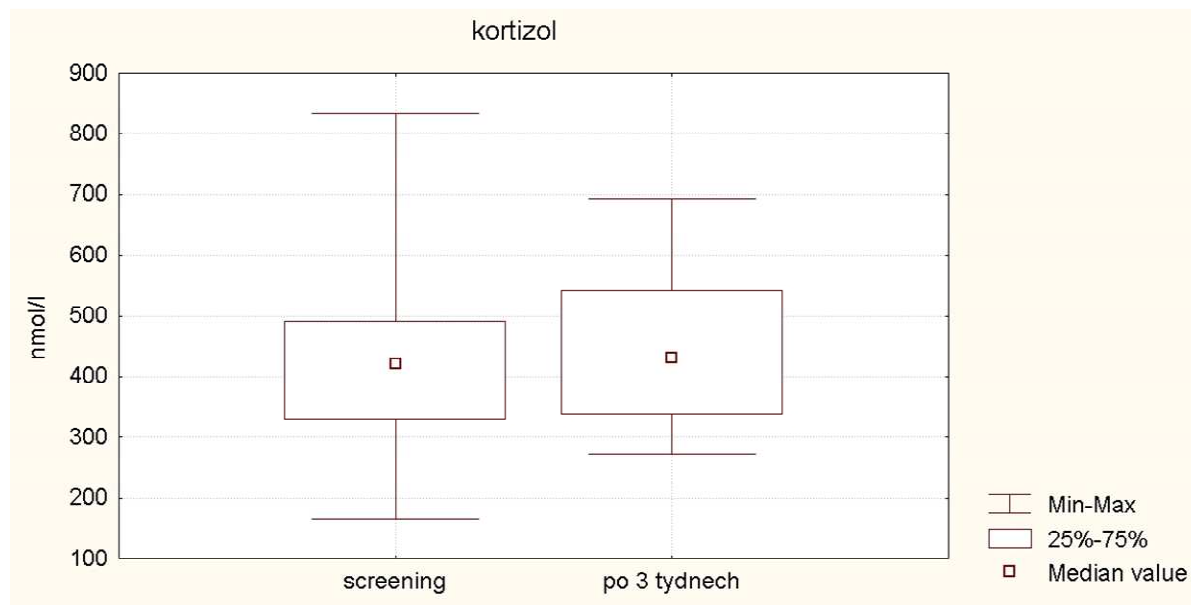
*n = počet sledovaných osob; SD = směrodatná odchylka*



#### 4.2.20 Sledování vývoje hladiny kortizolu

##### 4.2.20.a Vývoj hladiny kortizolu po 3 týdnech užívání sertralinu

Jak ukazuje následující graf č. 39 a tabulka č. 39, nedochází po 3 týdnech léčby sertralinem u 29 osob k signifikantní změně v hladinách sérového kortizolu.



**Graf č. 39** Vývoj hladiny kortizolu po 3 týdnech užívání sertralinu

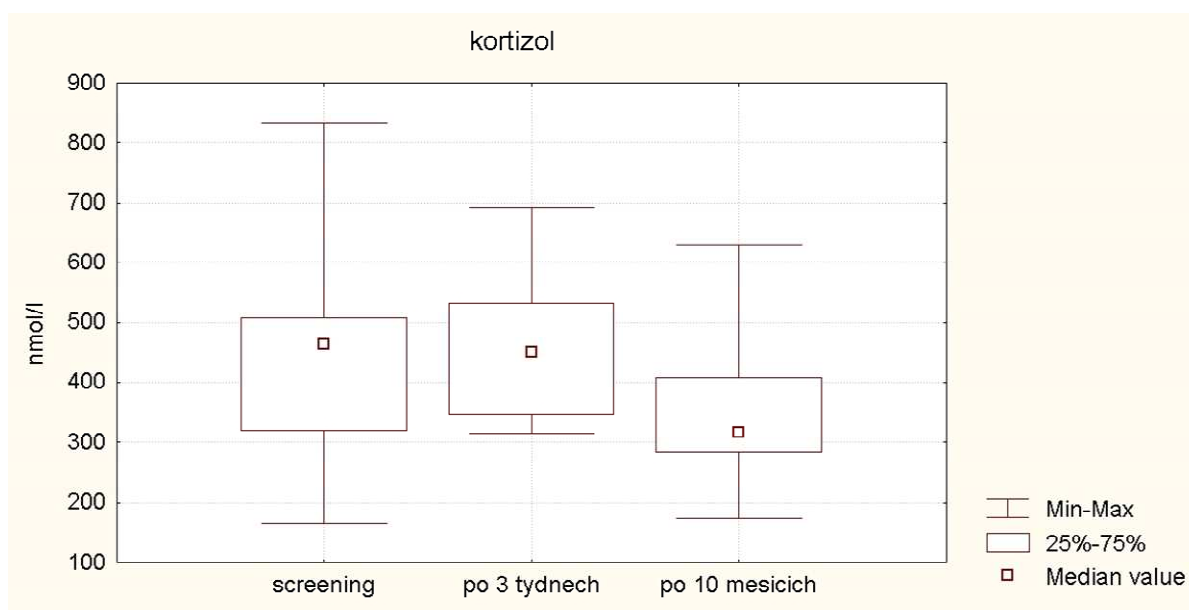
**Tabulka č. 39** Vývoj hladiny kortizolu po 3 týdnech užívání sertralinu

proměnná	n	průměr (nmol/l)	SD	šikmost	spodní kvartil (nmol/l)	medián (nmol/l)	horní kvartil (nmol/l)	p Friedman ANOVA
kortizol screening	29	420,4	148,7	0,6784104	328,7	421,8	491,0	
kortizol 3 týdny	29	436,9	120,4	0,5016055	336,4	430,6	541,9	$p < 0,57747$

*n* = počet sledovaných osob; *SD* = směrodatná odchylka

#### 4.2.20.b Vývoj hladiny kortizolu po deseti měsících užívání sertralinu

Po deseti měsících léčby sertralinem dochází u 20 pacientů k **signifikantnímu** poklesu ( $p < 0,01057$ ) hladiny sérového kortizolu. Křivka zprvu stagnuje, tedy po 3 týdnech léčby nedochází ke změně hladiny kortizolu. Po deseti měsících léčby ale sledujeme výrazný pokles. Tato skutečnost je názorně ukázána v grafu č. 40. Konkrétní hodnoty hladiny sérového kortizolu jsou uvedeny v tabulce č. 40.



**Graf č. 40** Vývoj hladiny kortizolu po 3 týdnech a po deseti měsících užívání sertralinu

**Tabulka č. 40** Vývoj hladiny kortizolu po 3 týdnech a po deseti měsících užívání sertralinu

proměnná	n	průměr (nmol/l)	SD	šikmost	spodní kvartil (nmol/l)	medián (nmol/l)	horní kvartil (nmol/l)	p Friedman ANOVA
kortizol screening	20	441,5	159,2	0,6073041	318,7	462,8	506,7	
kortizol 3 týdny	20	455,4	114,4	0,6323403	344,5	449,8	531,1	
kortizol 10 měsíců	20	357,7	122,6	1,0871516	283,1	317,3	408,8	<b>p&lt;0,01057</b>

*n = počet sledovaných osob; SD = směrodatná odchylka*

#### ***4.2.21 Zhodnocení korelace mezi mírou poklesu SDS indexu a mírou změny laboratorních a antropometrických parametrů po 3 týdnech léčby sertralinem***

Na základě výpočtu Spearmanovy pořadové korelace (korelačního koeficientu) byla prokázána statisticky významná negativní korelace mezi změnou SDS indexu a poměru pas/ boky (WHR) (Spearmanův korelační koeficient = -0,40184;  $p = 0,025$ ) po 3 týdnech léčby sertralinem. To znamená, že čím vyšší je pokles SDS indexu po 3 týdnech terapie, tím vyšší je WHR. Na hranici statistické významnosti se pohybuje negativní korelace SDS indexu a hladiny kyseliny močové (Spearmanův korelační koeficient = -0,35897;  $p = 0,0514$ ) a negativní korelace SDS indexu a obvodu pasu (Spearmanův korelační koeficient = -0,34487;  $p = 0,0574$ ). Statistická významnost korelačního koeficientu byla zhodnocena F testem, neboli testem o nenulovém koeficientu korelace.

Hodnoty korelačních koeficientů a jejich hladiny statistické významnosti „p“ u všech měřených laboratorních a antropometrických parametrů jsou uvedeny v následující tabulce č. 41.

**Tabulka č. 41** Korelační koeficienty mezi změnou SDS indexu a změnou ostatních měřených parametrů po 3 týdnech terapie sertralinem

parametr (změna 3 týdny léčby vs. screening)	n	Spearmanův korelační koeficient	hladina významnosti p*
SDS index	31	1	
poměr pas /boky (WHR)	31	<b>-0,40184</b>	<b>0,0250</b>
kyselina močová	30	-0,35897	0,0514
obvod pasu	31	-0,34487	0,0574
body mass index (BMI)	31	-0,26006	0,1577
HDL cholesterol	31	0,22158	0,2309
systolický tlak krve (STK)	31	-0,18936	0,3076
tyroxin	31	-0,11516	0,5373
glykémie	31	-0,11166	0,5498
kortizol	29	0,10811	0,5767
LDL cholesterol	31	-0,08688	0,6421
triglyceridy	31	0,08324	0,6562
protilátky proti tyroidální peroxidáze (aTPO)	30	0,06554	0,7308
C-peptid	27	-0,06151	0,7606
diastolický tlak krve (DTK)	31	-0,04474	0,8111
celkový cholesterol	31	0,03253	0,8621
tepová frekvence (TF)	31	0,03052	0,8705
HOMA index	29	-0,02838	0,8838
tyreotropní hormon	31	0,01919	0,9184
imunoreaktivní inzulín	29	-0,01074	0,9559

*n = počet sledovaných osob; p\* F test*

***4.2.22 Zhodnocení korelace mezi mírou poklesu SDS indexu a mírou změny laboratorních a antropometrických parametrů po deseti měsících léčby sertralinem***

Na základě výpočtu Spearmanovy pořadové korelace (korelačního koeficientu) nebyla prokázána statisticky významná korelace mezi změnou SDS indexu a laboratorních či antropometrických parametrů po 10 měsících léčby sertralinem. Hodnoty korelačních koeficientů a jejich hladiny statistické významnosti „p“ u všech měřených laboratorních a antropometrických parametrů jsou uvedeny v následující tabulce č. 42.

**Tabulka č. 42** Korelační koeficienty mezi změnou SDS indexu a změnou ostatních měřených parametrů po deseti měsících terapie sertralinem

parametr (změna 10 měsíců léčby vs. screening)	n	Spearmanův korelační koeficient	hladina významnosti p*
SDS index	22	1	
body mass index (BMI)	22	-0,27211	0,2205
poměr pas /boky (WHR)	22	-0,23561	0,2912
HDL cholesterol	22	0,23476	0,2930
obvod pasu	22	-0,23285	0,2970
tyreotropní hormon	22	0,22881	0,3057
LDL cholesterol	22	0,16794	0,4550
diastolický tlak krve (DTK)	22	0,14209	0,5282
protilátky proti tyreoidální peroxidáze (aTPO)	22	0,14156	0,5298
celkový cholesterol	22	0,13265	0,5562
C-peptid	18	-0,13167	0,6025
Glykémie	22	0,12553	0,5778
kyselina močová	22	-0,08277	0,7142
kortizol	20	0,08006	0,7372
tyroxin	22	-0,07370	0,7445
tepová frekvence (TF)	22	0,06073	0,7883
triglyceridy	22	0,04875	0,8294
systolický tlak krve (STK)	22	0,02581	0,9092
HOMA index	21	-0,02474	0,9152
imunoreaktivní inzulín	21	0,00391	0,9866

*n = počet sledovaných osob; p\* F test*

## 5. Diskuze

### *Metabolismus lipidů*

V prezentované práci vedla třítýdenní i desetiměsíční terapie depresivní poruchy sertralinem k signifikantnímu poklesu hladiny HDL cholesterolu ( $p$  po 3 týdnech  $< 0,0482$ ;  $p$  po 10 měsících  $< 0,02899$ ). Pokles HDL cholesterolu byl po 3 týdnech relativně menší než po deseti měsících, křivka tedy měla setrvale sestupný charakter. Ostatní sledované parametry lipidového metabolismu, tedy celkový cholesterol, LDL cholesterol a triglyceridy nebyly léčbou ovlivněny. Výchozí hypotéza, podle které léčba sertralinem neinterferuje s lipidovým metabolismem, byla tedy potvrzena pouze částečně.

V našem sledování jsme neprokázali korelaci mezi mírou ústupu depresivních symptomů a změnou jakéhokoli z měřených parametrů lipidového metabolismu. Signifikantní pokles HDL cholesterolu v krátkodobém horizontu 3 týdnů i v dlouhodobém horizontu po 10 měsících nekoreloval s účinností antidepresiva.

V literatuře nacházíme informace o různém ovlivnění lipidového metabolismu antidepresivy. Kopf et al. (2004) sledovali vliv amitriptylinu a paroxetinu na metabolismus lipidů po 35 dnech léčby. Ve studii byl hodnocen vliv amitriptylinu u 24 respondérů a paroxetinu u 26 respondérů. V obou skupinách došlo k signifikantnímu vzestupu LDL cholesterolu i HDL cholesterolu, přičemž celkový cholesterol se v důsledku léčby zvýšil pouze nesignifikantně. Rozdílný efekt měla uvedená antidepresiva na triglyceridy. Celkové triglyceridy, VLDL triglyceridy a apolipoprotein E se statisticky významně zvýšily u osob léčených amitriptylinem, ve skupině léčené paroxetinem ale nedošlo ke změně těchto parametrů (Kopf et al. 2004).

U mirtazapinu je sledováno zvýšení tělesné hmotnosti jako nepříjemný nežádoucí efekt jinak velmi účinného antidepresiva. Studie Nicholase et al. (2003) si kladla otázku, zda zvýšení tělesné hmotnosti při terapii mirtazapinem koreluje

se změnami lipidového metabolismu. Jednalo se o dvojitě slepou, placebem kontrolovanou studii čtyřtýdenního vlivu mirtazapinu na tělesnou hmotnost, hladinu celkového cholesterolu, na hladinu LDL a HDL cholesterolu a na triglyceridy. Mirtazapin vedl k signifikantnímu průměrnému vzestupu tělesné hmotnosti o 2,5%, přičemž placebo tělesnou hmotnost neovlivnilo. Mirtazapin vedl po 4 týdnech k signifikantnímu vzestupu celkového cholesterolu a k přechodnému zvýšení triglyceridů, jejichž hladina se po 4 týdnech opět znormalizovala. HDL a LDL cholesterol nebyl ovlivněn. Byla prokázána statisticky významná pozitivní korelace změny hladin celkového cholesterolu a vzestupu tělesné hmotnosti (Nicholas et al. 2003).

Z SSRI preparátů je k dispozici nejvíce údajů o vlivu paroxetinu na metabolismus lipidů. V korejské studii (Kim & Yu 2005) byl sledován vliv tříměsíční léčby paroxetinem na lipidový metabolismus u 28 pacientů léčených pro panickou poruchu. Paroxetin vedl ke statisticky významnému vzestupu hodnot celkového cholesterolu, HDL i LDL cholesterolu. Nedošlo ke změně v BMI (Kim & Yu 2005). V další studii (Lara et al. 2003) vedla 8 týdenní léčba paroxetinem u somaticky zdravých mužů k průměrnému 11,5 procentnímu vzestupu hladiny LDL cholesterolu, která se znormalizovala po přerušení léčby paroxetinem. Další recentní studie dospěla k podobným výsledkům (Le Melleo et al. 2009).

Jedna studie hodnotila ve dvojitě slepém, placebem kontrolovaném designu vliv 13 týdenního podávání fluvoxaminu na lipidový metabolismus obézních žen, které současně podstupovaly behaviorální psychoterapii zaměřenou na redukci tělesné hmotnosti (de Zwaan & Nutzinger 1996). Ačkoli mezi skupinou na placebo (n=22) a fluvoxaminu (n=18) nebyl na začátku sledování rozdíl v hladinách celkového cholesterolu, došlo ve skupině užívající fluvoxamin k signifikantnímu poklesu celkového cholesterolu, který ovšem nebyl sledován u skupiny na placebo.

Z hlediska vlivu sertralinu na lipidový metabolismus poskytuje přínosné výsledky observační studie na 2682 pacientech z Minnesoty ve Spojených Státech

(Wei et al. 2009). Jednalo se o zhodnocení vlivu dlouhodobého podávání sertralinu nebo paroxetinu na hladinu LDL cholesterolu, která byla stanovena Friedewaldovou rovnicí (Friedewald et al. 1972) podle stejné metodiky jako v předkládané dizertační práci. Sofistikovanými matematickými modely regresní analýzy dospěli autoři ke zjištění, že expozice sertralinu stejně jako paroxetinu vede z dlouhodobého hlediska k pomalému zvyšování hladiny LDL cholesterolu, což je měřitelný negativní vliv na kardiovaskulární riziko. Byla rovněž potvrzena hypotéza, podle které delší léčba vedla k vyšším hodnotám LDL cholesterolu. Zároveň ale byla prokázána reverzibilita tohoto metabolického efektu sertralinu a paroxetinu, neboť doba uplynulá po vysazení preparátu předpovídala pokles LDL cholesterolu (Wei et al. 2009).

V příbalovém letáku originálního preparátu Zoloft® (sertralin) ve Spojených státech je informace o tom, že terapie sertralinem byla spojena s malým průměrným zvýšením hladiny celkového cholesterolu (přibližně o 3%) a triglyceridů (přibližně o 5%) (Zoloft, Pfizer Inc., 2004).

Stahl (2000) publikoval výsledky dvojité slepé, placebem kontrolované studie srovnávající účinnost farmakoterapie sertralinem versus citalopramem, kde byly paralelně s měřením účinnosti terapie hodnoceny změny laboratorních parametrů v průběhu léčby. V této studii na 323 pacientech splňujících kritéria pro diagnózu velké depresivní poruchy podle DSM-IV, ze kterých bylo 108 osob léčeno sertralinem po dobu 24 týdnů, vedla léčba sertralinem k signifikantnímu vzestupu hladiny celkového cholesterolu (o 3,7% průměrné hodnoty). Rovněž terapie citalopramem vedla v této studii k signifikantnímu vzestupu hladiny celkového cholesterolu (o 1,6 % průměrné hodnoty) (Stahl 2000).

Výzkumná skupina kolem Papakostase hledala odpověď na zajímavou otázku, zda hladina celkového cholesterolu na začátku léčby může sloužit jako predikátor terapeutické odpovědi na antidepresivní farmakoterapii (Sonawalla et al. 2002). Na základě výsledků této studie sledující terapeutickou odpověď na fluoxetin bylo zjištěno, že mezi depresivními osobami s vyšší hladinou sérového cholesterolu na počátku terapie se vyskytuje signifikantně více non-respondérů.



Knox et al. (2006) zjistili při analýze kohorty „Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study“ (CARDIA), což je longitudinální sledování mladých dospělých zdravých osob (do sledování vstupovali ve věku 18 – 30 let), že hladiny HDL cholesterolu a LDL cholesterolu souvisely s depresivním prožíváním. V této studii bylo depresivní prožívání měřeno škálou „Center for Epidemiologic Studies Depression Scale“ (CES-D). Uvedená publikace shrnuje data po 15-ti letech sledování. Z výsledků této studie vyplývá, že opakované zachycení nadhraničního depresivního prožívání zmíněnou škálou CES-D souvisí u bělošské populace s vyšším HDL cholesterolem a naopak s nižším LDL cholesterolem (Knox et al. 2006). Tento lipidový profil „depresivních“ je protektivní z hlediska rizika rozvoje aterosklerózy. Výsledek je překvapivý, protože by napovídal, že deprese „chrání“ před vývojem aterosklerózy z hlediska lipidového metabolismu. Pokud dáme tento překvapivý výsledek do souvislosti s naším nálezem, kdy úspěšná antidepresivní farmakoterapie sertralinem vedla k signifikantnímu poklesu hladiny HDL cholesterolu, potom jsou oba nálezy v logickém souladu. V našem souboru vedl ústup depresivního prožívání ke zhoršení lipidového profilu z hlediska kardiovaskulárního rizika.

### ***Metabolismus glukózy***

V našem sledování neměla třítydenní ani desetiměsíční farmakoterapie sertralinem vliv na metabolismus glukózy. Nedošlo ke změnám v hladinách lačné glykémie, ke změnám v hladinách imunoreaktivního inzulínu ani C-peptidu. Nedošlo ke změně HOMA indexu. Byla potvrzena výchozí hypotéza, podle které farmakoterapie sertralinem nebude v krátkodobém ani v dlouhodobém horizontu u nediabetické populace ovlivňovat metabolismus glukózy.

V literatuře existují studie zkoumající především vliv antidepresivní farmakoterapie na glykemickou kontrolu osob s diabetem. V této souvislosti je třeba zdůraznit, že mezi jednotlivými skupinami antidepresiv existují rozdíly ve

vlivu na metabolismus glukózy. Tricyklická antidepresiva (TCA) pravděpodobně zvyšují glykémii. V randomizované, dvojitě slepé a placebem kontrolované studii podávání nortriptylinu (Lustman et al. 1997) osobám s DM 2 (část z nich současně trpěla depresivní poruchou) bylo zjištěno, že léčba deprese má sice nepřímý pozitivní vliv na kompenzaci diabetu cestou behaviorální komponenty (zlepšení compliance při léčbě diabetu), ovšem metabolicky vede nortriptylin ke zvýšení glykémie. Naopak SSRI podle dosavadních zkušeností glykémii nezvyšují. K tomuto zjištění dospěli např. švédští autoři ve studii, ve které byl sledován vliv 6 měsíčního podávání antidepresiva citalopramu šestnácti středně obézním mužům ( $BMI = 26,5\text{--}34,7 \text{ kg/m}^2$ ) bez depresivní poruchy (Ljung et al. 2001). Po léčbě došlo u těchto osob k nesignifikantnímu trendu ke snížení hladiny glukózy po orálním glukózovém tolerančním testu ( $p < 0,1$ ), ostatní parametry metabolismu glukózy, jako lačná glykémie nebo hladina inzulínu na lačno zůstaly nezměněny. Náš výsledek je v souladu s uvedeným sledováním (Ljung et al. 2001).

Další randomizovaná, placebem kontrolovaná studie (Lustman et al. 2000) sledovala vliv farmakoterapie fluoxetinem na glykemickou kontrolu vyjádřenou snížením koncentrace glykovaného hemoglobinu u osob s diabetem. Uvedená studie je zatížena množstvím omezení, např. délkou sledování pacientů, které je pouze 8 týdnů (změny v glykovaném hemoglobinu se projevují až zhruba po 120 dnech), malým souborem sledovaných osob a heterogenitou pacientů, z nichž zhruba polovina trpěla DM 1 a druhá DM 2. I přes tyto skutečnosti studie prokázala pozitivní efekt. Ústup depresivních symptomů koreloval se zlepšením glykemické kontroly (snížení koncentrace glykovaného hemoglobinu o 0,4 % u fluoxetinu oproti snížení o 0,07 % u placeba). Stejná výzkumná skupina (Lustman et al. 2006) sledovala vliv sertralínu na glykovaný hemoglobin ve dvojitě slepé, placebem kontrolované studii u 152 depresivních pacientů současně trpících DM 2 nebo DM 1 (většina = 83,5 % – trpěla DM 2). Design studie lépe odpovídal chronickému charakteru uvedených poruch, neboť byl koncipován jako jednorocní sledování (jeden rok bez deprese nebo do rekurence depresivní

poruchy). Pacienti nejprve v průběhu iniciační otevřené fáze dosáhli remise depresivní poruchy a poté byli náhodně rozděleni na podskupinu užívající dále sertralin nebo placebo. Po zaléčení deprese sertralinem došlo ke statisticky významnému poklesu koncentrace glykovaného hemoglobinu v průměru o 0,4 % (směrodatná odchylka  $SD \pm 1,5 \%$ ;  $p = 0,002$ ). Tento pokles glykovaného hemoglobinu byl navíc trvalý, přetrvával po celou dobu remise, a to nezávisle na tom, zda šlo o podskupinu v zaslepeném rameni studie léčenou sertralinem nebo placebem. Lze tedy dovodit, že léčbou depresivní poruchy sertralinem dochází u diabetiků ke zlepšení i v parametrech glykémie a toto zlepšení přetrvává minimálně po dobu remise deprese.

Uvažujeme-li o možných mechanismech, které se podílí na zlepšení kontroly glykémie diabetiků s komorbidní depresivní poruchou efektivně léčenou antidepressivní farmakoterapií, potom přichází v úvahu především změna životního stylu. Dosud nebyl prokázán žádný přímý farmakologický vliv preparátů SSRI na metabolismus glukózy. Ke shodnému závěru docházíme i v našem sledování. Je nepochybné, že se zlepšováním psychického stavu dochází i k lepší compliance při léčbě diabetu. Pacienti v remisi depresivní poruchy lépe dodržují předepsanou dietu a životosprávu, jsou celkově aktivnější a provozují více pohybu. Tento nepřímý vliv tedy zřejmě hraje rozhodující roli (Lin et al. 2006).

Naše výsledky jsou v souladu s literárními údaji. V našem souboru byla pouze 1 osoba trpící DM 2 na inzulinoterapii a 1 osoba s DM 2 na perorálním antidiabetiku. Ostatní osoby netrpěly poruchou metabolismu glukózy. Sertralin v našem souboru nevedl k poklesu lačné glykémie, ani k jejímu vzestupu. Byla potvrzena hypotéza, podle které dlouhodobá léčba sertralinem nebude ovlivňovat glukózový metabolismus.

### ***BMI, obvod pasu a poměr pas/ boky***

V prezentované práci bylo zjištěno, že antidepresivní farmakoterapie sertralinem vedla v krátkodobém horizontu 3 týdnů k signifikantnímu poklesu body mass indexu (BMI) ( $p < 0,00016$ ), v delším horizontu deseti měsíců potom k signifikantnímu vzestupu BMI ( $p < 0,0243$ ). V souladu se vzestupem BMI bylo zjištěno, že po deseti měsících léčby dochází ke statisticky významnému vzestupu obvodu pasu ( $p < 0,01743$ ). V průběhu léčby nebyla zaznamenána změna v hodnotách poměru pas/ boky (WHR). Původní hypotéza, podle které bude léčba sertralinem neutrální ve vztahu k tělesné hmotnosti, nebyla potvrzena. Ve Spearmanově pořadové korelaci byl zjištěn po 3 týdnech terapie statisticky významný vztah mezi poklesem SDS indexu a vzestupem WHR (Spearmanův korelační koeficient  $-0,40184$ ;  $p = 0,0250$ ) a s tím související negativní korelace mezi SDS indexem a obvodem pasu na hranici statistické významnosti (Spearmanův korelační koeficient  $-0,34487$ ;  $p = 0,0574$ ). Korelaci mezi mírou poklesu SDS indexu, který je vlastně vyjádřením účinnosti antidepresiva, a vzestupem WHR v krátkém horizontu 3 týdnů lze interpretovat jako projev potlačení významného příznaku depresivní poruchy, kterým je nechutenství. Pokud je léčba depresivní poruchy účinná, předpokládáme nárůst apetitu pacientů a s tím související vzestup WHR a vzestup obvodu pasu.

První informace o vlivu antidepresivní farmakoterapie na tělesnou hmotnost u pacientů léčených pro depresivní poruchu se týkaly posouzení vlivu tricyklických antidepresiv (TCA). Byl po nich sledován nárůst tělesné hmotnosti. V zásadě byl problém nahlížen ze tří perspektiv. Za prvé se jednalo o empirická pozorování, podle kterých vzrůstá vlivem podávání TCA bažení (craving) po sladkém. Prvou takovou zprávu podali Paykel et al. (1973). Další podrobnější sledování prokázalo, že pacienti léčení imipraminem začali po 4 měsících více preferovat mléčné výrobky (Fernstrom et al. 1987). Postupně byl opouštěn názor, že podstata problému tkví pouze v bažení po sladkém, ale převládl názor, že vzrůstá podíl makronutrientů, ve kterých je kombinována sladká chuť s vysokým podílem tuku (Fernstrom 1989). Druhá perspektiva se týkala změny jídelníčku osob v závislosti na aktivitě depresivní

poruchy. Při detailním zkoumání subjektivních preferencí jídla při přítomnosti ataky nebo remise depresivní poruchy bylo zjištěno, že v remisi udávají sledované osoby bažení po makronutrientech 1-2 krát týdně, zatímco při probíhající depresivní fázi 1-2 krát denně (Fernstrom et al. 1987). Nárůst tělesné hmotnosti by u některých osob podle této perspektivy nesouvisel ani tak s podáváním TCA, ale spíše se změnou jídelníčku. Toto je ovšem v rozporu se skutečností, že osoby s depresivní poruchou prožívají spíše nechutenství a následný pokles tělesné hmotnosti. Třetí perspektiva, která se nakonec ukázala jako nejvíce nosná, se týkala přímo ovlivnění lidského metabolismu TCA. Teoreticky platí, že vlivem léčby deprese dochází k potlačení aktivity sympatického nervového systému (při probíhající depresi je aktivita sympatiku vyšší např. vlivem prožívaného stresu). Potlačení aktivity sympatického nervového systému vede na metabolické úrovni ke snížení energetického výdeje. Dalším mechanismem může být přímé ovlivnění metabolických dějů snížením bazálního metabolismu. Uvedené vlastnosti TCA byly experimentálně prokázány (Fernstrom 1989).

I mezi tricyklickými antidepresivy ovšem existuje rozdíl v potenciálu k nárůstu tělesné hmotnosti v důsledku jejich podávání. Fernstromová & Kupfer (1988) srovnávali čtyři TCA, která byla randomizovaně podávána celkem 73 osobám s depresivní poruchou po 2 týdenní vymývací periodě. Výsledkem bylo zjištění, že nejvyšší potenciál k nárůstu hmotnosti má amitriptylin následovaný nortriptylinem, dále desimipraminem a u posledního podávaného TCA zimelidinu byl u 23 % léčených osob zaznamenán dokonce mírný hmotnostní úbytek (Fernstrom & Kupfer 1988).

Od nástupu éry SSRI preparátů se začaly objevovat informace o tom, že by jejich užívání mohlo vést k redukci tělesné hmotnosti. Mezi prvé podložené práce na toto téma lze řadit zjištění o zvýšení bazálního metabolismu (tedy zvýšeném energetickém výdeji) a s ním souvisejícím snížení tělesné hmotnosti po podávání fluvoxaminu (Fernstrom et al. 1988). Posléze se do centra pozornosti dostal fluoxetin, po jehož podávání byl nalezen stejný efekt, tedy zvýšený klidový energetický výdej a navíc zvýšená bazální teplota (Bross & Hoffer 1995). Fluoxetin

začal být testován při terapii obezity u jinak psychiatricky zdravých osob. Ve dvojitě slepé, placebem kontrolované studii na 458 obézních ambulantních pacientech byl prokázán signifikantní účinek fluoxetinu oproti placebo na snížení tělesné hmotnosti v krátkodobém horizontu do 28 týdnů terapie (Goldstein et al. 1994). Po jednom roce sledování ale neexistoval rozdíl ve vlivu na tělesnou hmotnost mezi skupinou léčenou placebem a fluoxetinem. Zde se ukazuje podobně jako ve výsledcích prezentované dizertační práce, že SSRI antidepressiva působí po nasazení krátkodobý pokles tělesné hmotnosti, v dlouhodobém horizontu ale tento účinek očekávat nemůžeme.

Zmíněné využití fluoxetinu při terapii obezity mělo být další indikací tohoto antidepressiva. Předpokládalo se jeho použití u morbidně obézních osob bez přítomnosti depresivní poruchy. V této souvislosti je pozoruhodné, že primární léčba obezity vede současně k ústupu symptomů deprese. Byly publikovány sporadické práce, které studovaly například vliv dramatického poklesu tělesné hmotnosti extrémně obézních pacientů po chirurgické léčbě žaludečním bypassem na náladu, přičemž při úspěšné léčbě obezity docházelo k ústupu příznaků deprese (Dymek et al. 2001; Waters et al. 1991). Gladis et al. (1998) ve své práci upozorňují na určitou linearitu vztahu mezi ústupem příznaků deprese a poklesem hmotnosti při primární léčbě obezity. Z jejich práce vyplývá, že menší pokles hmotnosti působí také mírnější ústup symptomů deprese (Gladis et al. 1998).

Z centrálních mechanismů, které mohou být ve hře při vlivu psychofarmak na tělesnou hmotnost, zmíníme například modulační vliv serotoninových 5-HT<sub>2C</sub> receptorů. Je empiricky prokázáno z humánních i zvířecích studií, že léky antagonistující 5-HT<sub>2C</sub> receptory způsobují vzestup tělesné hmotnosti (např. klozapin či olanzapin), a naopak stimulační efekt na těchto receptorech vede ke snížení příjmu potravy, snížení subjektivního pocitu hladu a redukci hmotnosti (Sussman & Ginsberg 1999). Rovněž je znám vliv antagonistů histaminových H<sub>1</sub> receptorů, jejichž podávání vede k nárůstu hmotnosti. Cyproheptadin hydrochlorid, který působí jako antagonist H<sub>1</sub> a 5-HT<sub>2A</sub> receptorů, může být použit při léčbě kachexie.

K dalším centrálním mechanismům řadíme například ovlivnění D<sub>2</sub> receptorů, zvýšení produkce neuropeptidu Y nebo leptinu (Fava 2000).

V rozsáhlé dvojitě slepé, placebem kontrolované, multicentrické studii srovnávající účinnost sertralinu oproti citalopramu na 323 pacientech splňujících kritéria pro diagnózu velké depresivní poruchy podle DSM-IV nebyl v 6 měsíčním sledování prokázán statisticky významný vliv obou léků na tělesnou hmotnost (Stahl 2000). Nárůst tělesné hmotnosti o  $\geq 7\%$  ve srovnání se začátkem léčby byl v uvedené studii po sertralinu přítomen u 4% osob, což byla stejná hodnota jako po citalopramu. Procento nárůstu tělesné hmotnosti o  $\geq 7\%$  bylo u placebo prakticky identické a rovnalo se 3%. Pokles tělesné hmotnosti byl po 6 měsících v uvedené studii sledován u 7% pacientů léčených sertralinem (Stahl 2000).

### ***Tlak krve a tepová frekvence***

V našem sledování vedla terapie sertralinem po 3 týdnech i po deseti měsících k signifikantnímu poklesu systolického i diastolického tlaku krve. Křivka poklesu krevního tlaku (TK) má podle našich výsledků trvale sestupný charakter, což znamená, že po deseti měsících jsme zaznamenali větší pokles TK než po 3 týdnech. Současně jsme nezaznamenali pokles tepové frekvence. Potvrdili jsme tak pouze částečně postulovanou hypotézu, podle které jsme očekávali při léčbě deprese pokles aktivity sympatického nervového systému. Tento pokles aktivity sympatiku se podle našeho předpokladu měl v klinickém nálezu projevit poklesem ve všech sledovaných parametrech, tedy i v parametru tepové frekvence.

Z literatury jsou známy údaje o ovlivnění aktivity sympatického nervového systému při léčbě antidepresivy. Objevují se publikace zkoumající vliv SSRI preparátů na variabilitu srdeční frekvence u osob po infarktu myokardu. McFarlane et al. (2001) zkoumali rozdíl v úpravě parametrů variability srdeční frekvence mezi třemi skupinami osob po infarktu myokardu: v jedné skupině byly nedepresivní osoby (n=11), ve druhé byly depresivní osoby léčené sertralinem

(n=12) a ve třetí byly depresivní osoby užívající placebo (n=15). Po 22 týdenním sledování bylo zjištěno, že dochází k pozitivní úpravě parametrů variability srdeční frekvence ve skupině nedepresivních osob po infarktu myokardu a depresivních osob po infarktu myokardu léčených sertralinem. Ve skupině depresivních osob po infarktu, které užívaly placebo, se vyhodnocované parametry variability srdeční frekvence dokonce zhoršily (McFarlane et al. 2001).

Veith et al. (1994) sledovali vliv podávání desimipraminu na koncentrace a obrat noradrenalinu (NA) u 17 osob s unipolární depresí a srovnávali je s hodnotami u 36 zdravých kontrolních subjektů. Na začátku sledování před podáním desimipraminu byly koncentrace NA ve vaskulárním a extravaskulárním kompartmentu signifikantně vyšší u osob s depresí, což u nich vypovídalo o vyšší aktivitě sympatického nervového systému. Již po 2 dnech podávání antidepressiva došlo k významnému poklesu plasmatické koncentrace NA, a to jak u depresivních osob, tak u kontrolních subjektů. Tím byl prokázán bezprostřední vliv desimipraminu na sympatický nervový systém. V delším horizontu 28 dní se potom plasmatické koncentrace NA vrátily téměř k výchozím hodnotám před podáním desimipraminu. Důvodem tohoto zjištění je pravděpodobně snížení obratu NA mezi jednotlivými kompartmenty a ganglii sympatiky, neboť mechanismus účinku desimipraminu spočívá v blokádě zpětného vychytávání NA. Autoři v této souvislosti hypotetizují, že vliv desimipraminu na sympatický nervový systém přetrvává i nadále navzdory opětovnému vzestupu koncentrací NA na periférii (Veith et al. 1994).

Další publikovaná studie, která si kladla stejnou otázku za použití obdobné metodiky, byla provedena se sertralinem na 12 zdravých dobrovolnících (Shores et al. 2001). Jednalo se o dvojité slepou, placebem kontrolovanou studii s crossover designem. Studovaným osobám bylo podáváno 50mg sertralinu po dobu 2 dní a následně byla hodnocena kinetika NA na periférii a rovněž tlak krve a tepová frekvence. Dvoudenní podávání sertralinu v této studii nevedlo k signifikantnímu poklesu tepové frekvence ani TK ve srovnání s placebem. Z hlediska koncentrací NA dospěli autoři k podobnému výsledku jako ve studii



s desimipraminem. Ve skupině se sertralinem došlo k signifikantnímu poklesu v přítomnosti NA na periférii a rovněž k signifikantnímu poklesu jeho obratu na periférii. Byl zaznamenán nesignifikantní trend k poklesu plasmatické koncentrace NA po podání sertralinu (Shores et al. 2001).

Nejvíce informací o vlivu sertralinu na kardiální funkce a potažmo na autonomní nervový systém podává studie SADHART, která byla zmíněna již výše v oddíle 3.3 (Glassman et al. 2002). Studie byla koncipována tak, aby prověřila, zda je farmakoterapie depresivní poruchy sertralinem u osob hospitalizovaných pro akutní koronární syndrom bezpečná a zda je její riziko srovnatelné s placebem. Jednalo se o randomizovanou, dvojitě slepou, placebem kontrolovanou studii, která byla prováděna ve 40 centrech na 3 kontinentech. Ve finálním vyhodnocení byly k dispozici údaje po 16-ti týdenní léčbě od 135 osob užívajících sertralin a 125 osob na placebo, mimo jiné i o vývoji systolického tlaku krve (STK), diastolického tlaku krve (DTK) a tepové frekvence (TF). Mezi oběma skupinami nebyl zaznamenán rozdíl v žádném ze sledovaných parametrů, tedy ani v STK, DTK nebo TF. Rovněž nebyl zaznamenán vliv sertralinu na zmíněné parametry v čase (Glassman et al. 2002). V našem sledování jsme v rozporu s výsledky studie SADHART zaznamenali pozitivní vliv farmakoterapie sertralinem na pokles krevního tlaku. Důvodem může být zásadně odlišná charakteristika souboru, neboť v předkládané práci jsme léčili sertralinem buď zdravé osoby nebo somaticky zcela kompenzované osoby na stabilní dlouhodobé udržovací farmakoterapii. Ve studii SADHART se ale jednalo o pacienty, kteří do 30 dní před zařazením do sledování prodělali akutní koronární příhodu.

Při našem sledování došlo k poklesu krevního tlaku po 3 týdnech i po deseti měsících léčby depresivních osob. Nabízí se otázka, zda pokles nesouvisí více s psychologickými faktory, jako jsou například fenomén bílého pláště či fenomén druhé návštěvy. Za určitých okolností může nastat pokles krevního tlaku, pokud pacienti naváží terapeutický vztah a neprožívají návštěvu ordinace jako mentální stres, který může být přítomen při prvních návštěvách. Vzhledem k tomu, že ale pokles TK byl v našem souboru trvalý a navíc křivka měla sestupný

charakter při dlouhodobém desetiměsíčním sledování, lze považovat vliv zmíněných psychologických faktorů za podružný.

### ***Hormony štítné žlázy***

Z hlediska měřených parametrů metabolismu štítné žlázy bylo u našeho souboru prokázáno, že léčba depresivní poruchy sertralinem vede v delším horizontu po deseti měsících k signifikantnímu poklesu hladiny volné frakce tyroxinu ( $p < 0,00829$ ). Tento výsledek je v souladu s údaji z literatury (Harel et al. 1995; McCowen et al. 1997; Baumgartner 2000, König et al. 2000), která referuje o častém nález signifikantního poklesu celkového tyroxinu i volné frakce tyroxinu bez současného poklesu TSH. V naší práci jsme nenalezli změny v dalších měřených parametrech, tedy v hladinách TSH a protilátkách aTPO. Postulovaná hypotéza byla potvrzena pouze částečně, neboť jsme s poklesem volné frakce tyroxinu předpokládali současný vzestup TSH.

Gitlin et al. (2004) zjistili na souboru 19 pacientů s depresivní poruchou léčených selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) (12 léčeno sertralinem, 7 léčeno fluoxetinem), že po 10 týdnech terapie dochází k signifikantnímu poklesu celkového tyroxinu a trijódtyroninu a k trendu v poklesu volné frakce tyroxinu, který ale nebyl statisticky významný. V uvedené práci rovněž nebyl zaznamenán trend ke změně hladiny TSH, stejně jako v našem souboru. Rovněž Gendall et al. (2003) ve shodě s našimi výsledky prokázali na souboru depresivních pacientů léčených fluoxetinem a nortriptylinem signifikantní pokles celkového tyroxinu a volné frakce tyroxinu u osob s pozitivní terapeutickou odpovědí. Jiná práce nezaznamenala vliv léčby sertralinem na hladinu tyroxinu a TSH, a to v intervalu 4 týdny a 24 týdnů terapie (Sagud et al. 2002) na souboru 15 depresivních žen. V této práci byla zaznamenána elevace hladiny trijódtyroninu po 24 týdnech léčby sertralinem (Sagud et al. 2002).

Ve Spearmanově korelaci jsme nezjistili souvislost mezi terapeutickou odpovědí na léčbu sertralinem (vyjádřenou snížením SDS indexu) a mírou poklesu

volné frakce T4. V rozporu s tímto výsledkem zmíním, že byla vzácně prokázána korelace mezi mírou poklesu tyroxinu a účinností antidepressivní léčby tricyklickými antidepressivy (Joffe & Singer 1990).

Podobné nálezy jako v našem souboru byly zaznamenány i při léčbě depresivní poruchy tricyklickými antidepressivy. Například Brady-ová & Anton (1989) studovali vliv léčby desimipraminem na laboratorní parametry štítné žlázy u 13 eutyroidních depresivních mužů. U pacientů byl zaznamenán signifikantní pokles volné frakce tyroxinu i TSH po léčbě. V této práci byla současně měřena citlivost HPT osy. Čtyři z uvedených třinácti pacientů měli před léčbou otupenou odpověď TSH na podání TRH, přičemž u třech z nich došlo po léčbě desimipraminem k normalizaci této odpovědi (Brady & Anton 1989). Joffe & Singer (1990) rovněž prokázali signifikantní pokles celkového tyroxinu i jeho volné frakce po úspěšné terapii tricyklickými antidepressivy. Studie Sheltona et al. (1993) oproti tomu prokázala na souboru 39 osob s depresivní poruchou léčených dvěma různými antidepressivy signifikantní vzestup T4 po 6 týdnech léčby desimipraminem a negativní korelaci mezi poklesem T3 a účinností terapie fluoxetinem po 6 týdnech léčby. Nordgren & von Scheele (1981) neprokázali vliv podávání nortriptylinu na sérové hladiny hormonů štítné žlázy u 20 osob trpících depresivní poruchou.

Z rešerše literatury není známo sledování vlivu antidepressivní farmakoterapie na aTPO. Předkládaná práce je tedy z tohoto hlediska ojedinělá. Na základě našeho sledování neovlivňuje sertralin imunitní procesy, které se manifestují změnami v hladinách protilátek aTPO.

V našem sledování nedošlo k signifikantní změně v hladině TSH. Někteří autoři uvádějí, že nízké bazální hodnoty TSH korelují s reaktivitou HPT osy. Nižší TSH vyjadřuje otupenou odpověď TSH na podání TRH, zároveň koreluje s hloubkou deprese (Poirier et al. 1995). Podle této teorie by léčba depresivní poruchy měla vést spíše ke zvýšení bazálních hodnot TSH, což by bylo výrazem normalizace HPT osy. Naše sledování tuto teorii nepotvrzuje. Také ve

Spearmanově pořadové korelaci mezi terapeutickou odpovědí na sertralin (vyjádřenou snížením SDS indexu) a změnou hladiny TSH jsme nenalezli vztah. V několika studiích byla nižší bazální hladina TSH před antidepresivní léčbou prediktorem lepší terapeutické odpovědi (Gitlin et al. 2004). Otázka zapojení HPT osy při léčbě depresivní poruchy, resp. její normalizace mechanismem down-regulace na úrovni hypothalamu, zůstává nadále předmětem diskuzí (Jackson 1998). Například Schüle et al. (2005) neprokázali na 20 osobách trpících depresivní poruchou po 4 týdnech léčby 50mg setralinu/den ovlivnění HPT osy v experimentu provokačním TRH testem a následným kombinovaným T3 / TRH testem (podání trijódtyroninu 9 hodin před provokačním TRH testem).

### ***Kyselina močová***

V našem souboru došlo po 3 týdnech terapie sertralinem u 30 pacientů k signifikantnímu poklesu hladiny kyseliny močové v séru ( $p < 0,00102$ ). Tento trend dále pokračoval a po deseti měsících léčby došlo ještě k dalšímu mírnému poklesu hladiny kyseliny močové ( $p < 0,0001$ ). Hypotéza, podle které nebude léčba sertralinem ovlivňovat hladinu kyseliny močové, nebyla potvrzena. Hladina kyseliny močové po 3 týdnech léčby negativně korelovala s poklesem SDS indexu na hranici statistické významnosti (Spearmanův korelační koeficient =  $-0,35897$ ;  $p = 0,0514$ ). Zmíněná korelace není signifikantní a proto již nebude dále diskutována.

V literatuře existuje velmi málo údajů o vlivu antidepresivní farmakoterapie na hladinu kyseliny močové. Bonaccorso et al. (1998) srovnávali rozdíl ve 24-hodinovém vylučování kyseliny močové močí u osob s diagnózou fibromyalgie léčených sertralinem ( $n=7$ ) nebo placebem ( $n=6$ ). Po 11 týdnech léčby nebyl zaznamenán rozdíl ve vylučování kyseliny močové mezi oběma skupinami. Pokud autoři hodnotili pouze vývoj exkrece kyseliny močové ve skupině léčené sertralinem, nebyla rovněž zaznamenána její změna po 11 týdnech léčby.

V další práci byla srovnávána účinnost farmakoterapie sertralinem versus citalopramem ve dvojité slepé, placebem kontrolované studii (Stahl 2000). Paralelně s měřením účinnosti antidepressivní farmakoterapie byly měřeny i možné změny laboratorních parametrů v průběhu léčby. Jednalo se o studii z 8 center ve Spojených Státech, která byla provedena na 323 pacientech splňujících kritéria pro diagnózu velké depresivní poruchy podle DSM-IV. Z uvedeného počtu byla u 108 osob zahájena léčba sertralinem po dobu 24 týdnů. Ve shodě s našimi výsledky bylo v uvedené studii zjištěno, že terapie sertralinem vedla ke statisticky signifikantnímu poklesu hladiny kyseliny močové v krvi v průměru o 6,6 % oproti výchozím hodnotám (Stahl 2000). Podobně koncipovaná práce studující účinnost duloxetinu versus paroxetinu a placebo zjišťovala vliv duloxetinu, tedy antidepressiva ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu, na koncentrace kyseliny močové při dlouhodobé léčbě depresivní poruchy (Detke et al. 2004). Zde bylo rovněž prokázáno, že dlouhodobé podávání duloxetinu v dávce 120 mg / den i v dávce 80 mg / den vedlo k signifikantnímu poklesu hladiny kyseliny močové ve srovnání se skupinou na placebo.

Je obtížné hodnotit, zda pokles sérové hladiny kyseliny močové v našem souboru v důsledku antidepressivní léčby je jednoznačně pozitivní trend. Pokud bychom nahlíželi na hyperurikémii jako na součást clusteru metabolických změn souvisejících s inzulinovou rezistencí a s rizikem pozdějšího rozvoje aterosklerózy, tak by se o pozitivní trend jednalo (Iribarren et al. 1996). Z již dříve zmíněné studie CARDIA víme, že hyperurikémie souvisí především s vyšším BMI, potažmo tedy s obezitou (Rathmann et al. 1998). V této souvislosti je ale překvapující, že ačkoli došlo v našem souboru po 10 měsících léčby k signifikantnímu vzestupu BMI i ke zvětšení obvodu pasu, nebyl tento vývoj sledován vzestupem hladiny kyseliny močové.

V literatuře je také diskutována role kyseliny močové ve vztahu k volným kyslíkovým radikálům a oxidačnímu stresu. Otázka prooxidačních versus antioxidantních vlastností kyseliny močové v lidském organismu není spolehlivě

zodpovězena (Proctor 2008). Pravděpodobně záleží na momentální metabolické situaci, ve které se organismus nachází. V mezních stavech, jako je např. cévní mozková příhoda, působí kyselina močová jako významný antioxidant a může být proto v takových situacích i terapeuticky využívána (Amaro et al. 2007). Existují práce, které prokazují vyšší oxidační stres u osob s melancholickou depresí (Bilici et al. 2001). Možnou spojnicí mezi metabolismem kyseliny močové a depresivní poruchou je aktivita enzymu xantin oxidázy. Tento enzym se nachází ve všech jaderných buňkách a zajišťuje přeměnu hypoxantinu a xantinu na kyselinu močovou. V jedné studii na 36 pacientech s unipolární depresí, kteří byli léčeni různými SSRI preparáty (fluoxetinem n=11; citalopramem n=10; sertralinem n=8 a fluvoxaminem n=7) bylo prokázáno, že hladiny zmíněného enzymu xantin oxidázy po 8 týdnech terapie signifikantně poklesly (Herken et al. 2007). Při nižší aktivitě xantin oxidázy můžeme předpokládat i nižší produkci kyseliny močové, tedy nález, který byl zaznamenán v naší studii.

### ***Kortizol***

V našem souboru jsme zaznamenali signifikantní pokles hladiny sérového kortizolu po deseti měsících léčby sertralinem ( $p < 0,01057$ ). Tento výsledek potvrdil naši hypotézu.

Z literatury jsou známé údaje o tom, že antidepressivní farmakoterapie SSRI ovlivňuje činnost HPA osy. Např. Thakore et al. (1997) sledovali změnu v odpovědi produkce kortizolu na centrální stimulaci HPA osy u 7 pacientek s unipolární depresí bez psychotických příznaků. Po léčbě sertralinem nebo fluoxetinem došlo k významnému poklesu maxim v plasmatických koncentracích kortizolu. Cooney & Dinan (2000) sledovali signifikantní pokles hladiny kortizolu u 6 osob se závažnou depresivní poruchou po 4 týdnech léčby sertralinem. Naproti tomu Sagud et al. (2002) sledovali vliv terapie sertralinem na plasmatické hladiny kortizolu u 15 žen trpících depresivní poruchou a dospěli ke zdánlivě protikladným výsledkům. Na začátku této studie nebyl shledán rozdíl mezi hladinami kortizolu u depresivních žen a zdravých kontrol, v dalším

sledování pak farmakoterapie sertralinem vedla po 4 týdnech k vzestupu plasmatické hladiny kortizolu. Po 24 týdnech se ale plasmatická hladina kortizolu opět vrátila zpět k hodnotám ze začátku sledování (Sagud et al. 2002). Z toho je zřejmé, že pro hodnocení vývoje hladiny kortizolu v souvislosti s terapií depresivní poruchy je nutné časově delší sledování.

Inder et al. (2001) sledovali signifikantní pokles hladin ACTH u depresivních pacientů po 6 týdnech léčby fluoxetinem nebo nortriptylinem, přičemž hladina kortizolu po terapii nepoklesla, což je v rozporu s našimi výsledky. Zde je opět patrné, že je ve hře časový faktor, neboť normalizace funkce HPA osy je dlouhodobý proces. V našem souboru jsme pokles bazálních hladin kortizolu zaznamenali až po 10 měsících, nikoli po 3 týdnech terapie sertralinem. Předpokládá se, že úspěšná terapie deprese vede k posílení zpětnovazebné kličky, kdy se postupně upravuje nedostatečná negativní zpětná vazba potlačením produkce ACTH při zvýšené hladině kortikoidů. Z uvedené práce Indera et al. (2001) také vyplývá, že při detailnějším rozdělení souboru na 2 části podle užívaného farmaka (fluoxetin versus nortriptylin), došlo k významnějšímu snížení bazálních hladin ACTH ve skupině léčené fluoxetinem, což favorizuje SSRI preparát oproti tricyklickému antidepresivu.

Ve Spearmanově korelaci jsme nezjistili souvislost mezi mírou poklesu hladiny kortizolu po 10 měsících farmakoterapie a mírou ústupu depresivních příznaků měřených SDS indexem. Z tohoto zjištění vyplývá, že pokles hladiny kortizolu souvisí se samotnou skutečností léčby sertralinem, nikoli s úrovní terapeutické odpovědi.

## 5.1 Limitace studie

Limitací studie je relativně malý soubor sledovaných osob. Toto se týkalo především hodnot po deseti měsících sledování, které dokončilo 22 osob. Tato slabina je ale kompenzována opakovaným měřením, díky kterému disponujeme u každé sledované hodnoty minimálně 60 měřeními. Další limitací vyplývající z malého souboru je absence hlubší analýzy dalších možných vztahů, jako je například vliv pohlaví a věku na měřené laboratorní a antropometrické parametry. V budoucnu je vhodné provést studii na větším počtu osob a prozkoumat vliv dalších kovariát. Kromě zmíněného vlivu pohlaví a věku by bylo smysluplné zkoumat také např. vliv dosažené úrovně vzdělání, socioekonomický status, dietu či pohybovou aktivitu. V případě většího souboru sledovaných osob by bylo možné použít jako statistickou metodu multivariační analýzu.

Jelikož se jednalo o prospektivní sledování osob, které sice trpěly různými chorobami, jako např. arteriální hypertenzí nebo dyslipidemií, ale jejich stav byl dlouhodobě stabilizován a jejich terapie rovněž nebyla měněna, nebyla nutná adjustace na léčbu. Námí zvolené statistické vyhodnocení Friedman ANOVA, které je analogií párového testu, je současně vhodnou metodou, která sledováním vývoje jednotlivých křivek u konkrétních osob adjustaci na léčbu nahradí.

Limitací laboratorní metodiky byla skutečnost, že hodnoty konkrétních parametrů nebyly stanoveny jedním setem v průběhu jednoho dne a v dubletu. Nicméně laboratorní metodika byla pro celý sledovaný soubor jednotná a byla prováděna průběžně v téže standardizované laboratoři FN Plzeň.

Dalším možným úskalím je nedostatečné prozkoumání změn dietních stereotypů sledovaných osob v průběhu léčby. Dieta mohla sledované laboratorní parametry ovlivnit. Rovněž jsme se nezaměřili na změny pohybové aktivity a eventuelní změny v kuřáckých návycích.



## 6. Závěry

Autor v předkládané práci dospěl k následujícím výsledkům:

- (1) Léčba sertralinem vedla ke statisticky významnému ústupu depresivních symptomů, pokud jejich míru hodnotíme pomocí Zungovy sebeposuzovací škály deprese (SDS).
- (2) **Třítýdenní i desetiměsíční terapie depresivní poruchy sertralinem vede k signifikantnímu poklesu hladiny HDL cholesterolu ( $p < 0,02899$ ).**  
Ostatní sledované parametry lipidového metabolismu, tedy celkový cholesterol, LDL cholesterol a triglyceridy nebyly léčbou ovlivněny.
- (3) Terapie sertralinem neinterferuje s metabolismem glukózy.
- (4) **Terapie sertralinem vede v krátkodobém horizontu 3 týdnů k signifikantnímu poklesu body mass indexu (BMI) ( $p < 0,00016$ ), v delším horizontu 10 měsíců potom naopak k signifikantnímu vzestupu BMI ( $p < 0,0243$ ). S tím koresponduje i zjištění, že po 10 měsících léčby sertralinem dochází k signifikantnímu vzestupu obvodu pasu ( $p < 0,01743$ ).**
- (5) Léčba sertralinem vede ke statisticky významnému poklesu systolického a diastolického tlaku krve.
- (6) **Léčba sertralinem vede v delším horizontu 10 měsíců k signifikantnímu poklesu hladiny volné frakce tyroxinu ( $p < 0,00829$ ).**  
Tento pokles není současně doprovázen změnou hladiny tyreotropního hormonu.
- (7) **Léčba sertralinem vede v dlouhodobém horizontu 10 měsíců ke statisticky významnému poklesu hladiny ranního kortizolu v séru ( $p < 0,01057$ ).**
- (8) **Léčba osob s depresivní poruchou sertralinem vede k signifikantnímu poklesu hladiny kyseliny močové ( $p < 0,0001$ ).**

## 7. Souhrn

**Úvod:** Dlouhodobá antidepresivní farmakoterapie může představovat pro pacienty z metabolického hlediska riziko, může být metabolicky neutrální, nebo může znamenat i určitý prospěch.

**Cíl:** Zhodnotit vliv dlouhodobé farmakoterapie depresivní poruchy antidepresivem sertralinem na vybrané laboratorní a antropometrické parametry u souboru somaticky zdravých nebo kompenzovaných osob léčených v ambulanci Psychiatrické kliniky FN v Plzni.

**Metodika:** Studie byla provedena za spolupráce Centra preventivní kardiologie II. interní kliniky LF UK a FN v Plzni (CPK) a Psychiatrické kliniky LF UK a FN v Plzni. 350 osob z databáze studie Pilsen Longitudinal Study III (PILS III), které se dostavily do CPK ke screeningovému zhodnocení kardiovaskulárních rizikových faktorů souvisejících s metabolickým syndromem, současně vyplnilo Zungovu sebeposuzovací škálu deprese (SDS) k zachycení depresivního prožívání. 80 osob, které skórovaly v SDS nad hranicí stanovenou pro suspekci depresivního prožívání, bylo pozváno k psychiatrickému vyšetření do ambulance Psychiatrické kliniky LF UK a FN v Plzni. Finální soubor tvořilo 31 osob splňujících následující kritéria: dospělí pacienti s diagnózou unipolární depresivní fáze podle mezinárodní klasifikace nemocí (MKN 10) ( kódy F 32 nebo F 33), kteří v minulosti nebyli farmakologicky léčeni žádnými antidepresivy či antipsychotiky nebo nebyli systematicky léčeni psychoterapií; jako nejvhodnější antidepresivum byl indikován sertralin; u pacientů nebyla přítomna žádná další závažná psychiatrická komorbidita kromě příznaků úzkosti. Sledovaným osobám bylo plánováno zhodnotit vývoj vybraných laboratorních a antropometrických parametrů při dlouhodobé farmakoterapii sertralinem podle následujícího časového schématu: 1. do jednoho týdne před zahájením léčby (screening); 2. po 3 týdnech léčby; 3. po 10 měsících kontinuální léčby.

Antropometrické parametry byly změřeny internistou v CPK v dopoledních hodinách (7:00 – 10:00 hod.) podle standardizovaného postupu The Metabolic Syndrome Institute. Byl změřen obvod pasu, obvod boků, výška a tělesná hmotnost, systolický a diastolický krevní tlak standardní metodou vsedě po 5 minutách v klidu a tepová frekvence palpačně v klidu. Byl vypočten „body mass index“ (BMI), poměr pas/boky (WHR) a „homeostasis model assessment index“ (HOMA index). Odběr venózní krve byl proveden v dopoledních hodinách (7:00 – 10:00 hod.) po 12 hodinách lačnění. Sérové koncentrace celkového cholesterolu, HDL cholesterolu a triglyceridů byly stanoveny z čerstvého náběru krve na autoanalyzáru Cobas Mira S (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) komerčními kity Unimate (Roche Diagnostics). LDL cholesterol byl vypočten Friedewaldovou rovnicí. Glykémie byla stanovena v séru z čerstvého náběru krve na autoanalyzáru Cobas Mira S (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) komerčními kity Unimate (Roche Diagnostics). C-peptid byl stanoven v séru imunoradiometrickou analýzou (IRMA, souprava od fy. Immunotech, ČR). Imunoreaktivní inzulín byl stanoven v séru chemiluminiscenční metodou na analyzátoru UniCel DxI 800 (Beckman Coulter, USA). Hladina tyreotropního hormonu v séru (TSH) byla stanovena metodou IRMA (souprava od fy. Immunotech, ČR). Volná frakce tyroxinu (FT4) a protilátky proti tyreoidální peroxidáze (aTPO) byly stanoveny v séru radioimunoanalýzou (RIA, soupravy od fy. Immunotech, ČR). Sérová koncentrace kyseliny močové byla stanovena z čerstvého náběru krve na autoanalyzáru Cobas Mira S (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) komerčními kity Unimate (Roche Diagnostics). Ranní sérový kortizol byl stanoven chemiluminiscenční metodou na analyzátoru UniCel DxI 800 (Beckman Coulter, USA).

Pacientům byla rovněž zhodnocena terapeutická odpověď na farmakoterapii sertralinem opakovanou administrací SDS podle shodného časového schématu, tedy do jednoho týdne před zahájením léčby, po 3 týdnech a po 10 měsících kontinuální léčby.

**Výsledky:** Sledování po 3 týdnech dokončilo 31 osob, po 10 měsících 22 osob. Z hlediska lipidového metabolismu vedla třítydenní i desetiměsíční terapie sertralinem k signifikantnímu poklesu hladiny HDL cholesterolu ( $p < 0,02899$ ). Celkový cholesterol, LDL cholesterol a triglyceridy nebyly léčbou ovlivněny. Terapie sertralinem neinterferuje s metabolismem glukózy, nedošlo ke změně v hladině glukózy, C-peptidu, imunoreaktivního inzulínu a ke změně hodnoty HOMA indexu. Terapie sertralinem vedla po 3 týdnech k signifikantnímu poklesu BMI ( $p < 0,00016$ ), v delším horizontu 10 měsíců potom naopak k signifikantnímu vzestupu BMI ( $p < 0,0243$ ). Terapie sertralinem neovlivnila po 3 týdnech obvod pasu, po 10 měsících léčby sertralinem došlo k signifikantnímu vzestupu obvodu pasu ( $p < 0,01743$ ). Terapie sertralinem vedla k signifikantnímu poklesu systolického a diastolického tlaku krve po 3 týdnech i po 10 měsících. Terapie sertralinem vedla po 10 měsících k signifikantnímu poklesu hladiny volné frakce tyroxinu ( $p < 0,00829$ ), ostatní měřené parametry funkce štítné žlázy (TSH, aTPO) nebyly léčbou ovlivněny. Léčba sertralinem vedla v horizontu 10 měsíců ke statisticky významnému poklesu hladiny ranního kortizolu ( $p < 0,01057$ ). Po 3 týdnech i po 10 měsících léčby došlo k signifikantnímu poklesu hladiny kyseliny močové ( $p < 0,001$ ). Ve Spearmanově pořadové korelaci byla prokázána po 3 týdnech léčby signifikantní negativní korelace mezi změnou SDS indexu a poměrem pas/boky (Spearmanův korelační koeficient =  $-0,40184$ ;  $p = 0,025$ ). Léčba sertralinem vedla k signifikantnímu poklesu SDS indexu v Zungově sebesposuzovací škále deprese ze screeningové průměrné hodnoty ( $\pm$ SD)  $58,27 (\pm 6,59)$  na hodnotu  $50,65 (\pm 7,57)$  po 3 týdnech ( $p < 0,0001$ ) a dále na hodnotu  $47,67 (\pm 9,87)$  po 10 měsících terapie ( $p = 0,0162$ ).

**Závěr:** Antidepresivní farmakoterapie sertralinem měla převažující pozitivní vliv na měřené parametry léčených osob. Došlo k poklesu systolického a diastolického tlaku krve, poklesu ranního kortizolu a kyseliny močové v séru. Za neutrální lze považovat pokles volné frakce tyroxinu po 10 měsících léčby. Za negativní vliv lze považovat pokles HDL cholesterolu a v horizontu 10 měsíců potom vzestup BMI a obvodu pasu.

## Summary

**Introduction:** Pharmacotherapy with antidepressants can cause a metabolic risk, can be neutral in terms of metabolism or can perform a metabolic benefit for the treated patients.

**Objective:** The aim of the presented study is to assess the effects of long-term use of sertraline on the particular laboratory and anthropometric parameters in somatically healthy or compensated outpatients treated for unipolar depression.

**Methods:** The study was performed in cooperation of Centre of Preventive Cardiology (CPC) of 2<sup>nd</sup> Department of Internal Medicine and Department of Psychiatry of Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Plzeň (Pilsen) and University Hospital Plzeň, Czech Republic. A screening of risk factors in relation to the development of cardiovascular (CV) diseases and metabolic syndrome was carried out in 350 people from the cohort Pilsen Longitudinal Study III (PILS III) at CPC. The participants filled in a Czech version of the Zung Self-Rating Depression Scale (SDS) simultaneously with the screening. Those of them scoring up the threshold set for the suspicion of depression in SDS were invited to the department of psychiatry outpatient's office in order to undertake a psychiatric examination. There were 31 persons in total fulfilling the following criteria: (1) adult patients diagnosed with unipolar depression according to the International Classification of Diseases 10 (ICD 10) criteria (codes F 32 or F 33), who never have been systematically treated either with medication or psychotherapy before; (2) sertraline was the most feasible first choice medication; (3) there was no other serious psychiatric condition in the patients besides the symptoms of anxiety. The design of the study was as the assessment of the particular laboratory and anthropometric parameters during the course of long-term use of sertraline in the scheduled times, which were (1) up to 1 week before the start of the medication (screening), (2) after 3 weeks of sertraline treatment and (3) after 10 months of continuous sertraline treatment.

The anthropometric parameters were assessed by an experienced physician at CPC in the morning (7:00 – 10:00 AM) according to the standardized procedure of The Metabolic Syndrome Institute. Waist circumference, hip circumference, the height and weight were measured. Systolic and diastolic blood pressure and pulse were measured according to the standard method after 5 minutes of calm sitting. Body mass index (BMI), waist to hip ratio (WHR) and homeostasis model assessment index (HOMA index) were calculated. Venous blood samples were withdrawn in the morning (7:00 – 10:00 AM) after 12 hours of fast. Serum levels of total cholesterol, HDL cholesterol, glycaemia as well as triglycerides were assessed in fresh blood specimens by use of commercial kits Unimate (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) on Cobas Mira S Autoanalyser (Roche Diagnostics). LDL cholesterol was calculated by Friedewald equation. Serum C-peptide was assessed by immunoradiometric assay (IRMA kit, Immunotech, Czech Republic). Serum immunoreactive insulin was assessed by chemiluminescent immunoassay on UniCel DxI 800 Autoanalyser (Beckman Coulter, USA). Serum thyroid-stimulating hormone (TSH) was assessed by IRMA (Immunotech kit, Czech Republic). Free thyroxine (FT4) as well as thyroid peroxidase antibodies (aTPO) were assessed in serum by radioimmunoassay (RIA, Immunotech kit, Czech Republic). Serum uric acid was assessed in fresh blood specimens by use of commercial kits Unimate (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) on Cobas Mira S Autoanalyser (Roche Diagnostics). Morning serum cortisol was assessed with chemiluminescent immunoassay on UniCel DxI 800 Autoanalyser (Beckman Coulter, USA).

The efficacy of sertraline treatment was assessed with SDS according to the same schedule i. e. (1) up to 1 week before the start of the medication, (2) after 3 weeks of sertraline treatment and (3) after 10 months of continuous sertraline treatment.

**Results:** 31 patients completed the 3-week assessment. 22 patients completed the 10-months assessment. Regarding the lipid metabolism, there was a significant decrease of HDL cholesterol levels both after 3 weeks and 10 months

( $p < 0.02899$ ). The treatment did not influence the levels of total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides. There was no influence of sertraline treatment on the glucose metabolism. We did not find any changes in the levels of glucose, C-peptide, immunoreactive insulin and HOMA index. There was a significant decrease of BMI ( $p < 0.00016$ ) after 3 weeks, however we found a significant increase of BMI ( $p < 0.0243$ ) after 10 months. Waist circumference did not change after 3 weeks yet there was a significant increase of waist circumference after 10 months ( $p < 0.01743$ ). We found a significant decrease of both systolic and diastolic blood pressures after 3 weeks as well as after 10 months. FT4 decreased significantly after 10 months of treatment ( $p < 0.00829$ ) while TSH and aTPO did not change throughout the treatment. There was a significant decrease of morning serum cortisol after 10 months of sertraline treatment ( $p < 0.01057$ ). The levels of uric acid decreased after 3 weeks as well as after 10 months of treatment ( $p < 0.001$ ). We found a statistically significant negative correlation between the treatment response as measured by SDS and WHR after 3 weeks of treatment (Spearman correlation coefficient =  $-0.40184$ ;  $p = 0.025$ ).

The treatment with sertraline lead to a significant decrease of SDS index of the Zung Self-Rating Depression Scale from baseline mean value ( $\pm$ SD)  $58.27 (\pm 6.59)$  to  $50.65 (\pm 7.57)$  after 3 weeks of treatment ( $p < 0.0001$ ), and further to the value of  $47.67 (\pm 9.87)$  after 10 months of treatment ( $p = 0.0162$ ).

**Conclusion:** There was a predominantly positive effect of sertraline antidepressant treatment on the assessed parameters. We found a significant decrease of both systolic and diastolic blood pressures, decrease of morning serum cortisol and decrease of uric acid levels. The statistically significant decrease of FT4 after 10 months of treatment was observed as a neutral effect. On the other hand, the significant decrease of HDL cholesterol as well as the significant increase of BMI and waist circumference after 10 months we can observe as a negative effect.

## 8. Literatura

**Adlin V** (1998): Subclinical hypothyroidism: deciding when to treat. *Am Fam Physician* 57: 776–80.

**Alvarez JC, Cremniter D, Gluck N, Quintin P, Leboyer M, Berlin I, et al.** (2000): Low serum cholesterol in violent but not in nonviolent suicide attempters. *Psychiatry Res* 95:103–8.

**Amaro S, Soy D, Obach V, Cervera A, Planas AM, Chamorro A** (2007): A pilot study of dual treatment with recombinant tissue plasminogen activator and uric acid in acute ischemic stroke. *Stroke* 38(7):2173-5.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM -IV. 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1994.

**Anand A, Li Y, Wang Y et al.** (2005): Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study. *Biol Psychiatry* 57: 1079–88.

**Anders M, Kott A** (2004): Sertralinum. *Remedia* 14(1):11-17.

**Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, et al.** (2003): The epidemiology of major depressive episodes. *Int J Methods Psychiatr Res* 12:3-21.

**Arana GW, Baldessarini JR, Ornstein M** (1985): The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. Commentary and review. *Arch Gen Psychiatry* 42(12):1193–204.

**Aydemir O, Deveci A, Taneli F** (2005): The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29: 261–5.

**Barefoot JC, Helms MJ, Mark DB, Blumenthal JA, Califf RM, Haney TL, O'Connor CM, Siegler IC, Williams RB** (1996): Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 78(6):613-7.

**Barrett J, Hurst MW, Discala C, Rose RM** (1978): Prevalence of depression over a 12-month period in a nonpatient population. *Arch Gen Psychiatry* 35:741-744.

**Baumgartner A** (2000): Thyroxine and the treatment of affective disorders: an overview of the results of basic and clinical research. *Int J Neuropsychopharmacol* 3:149-65.

**Bebbington PE** (1996): The origins of sex differences in depressive disorder: bridging the gap. *Int Rev Psychiatry* 7:295–332.

**Biggs JT, Wylie LT, Ziegler VE** (1978): Validity of the Zung self-rating depression scale. *Br J Psychiatr* 132:381–385.



- Bilici M, Efe H, Koroglu MA, Uydu HA, Bekaroglu M, Deger O** (2001): Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord* 64:43-51.
- Black DW, Winokur G, Nasrallah A** (1987): Suicide in subtypes of major affective disorder. A comparison with general population suicide mortality. *Arch Gen Psychiatry* 44:878-80.
- Bonaccorso S, Lin AH, Verkerk R, Van Hunsel F, Libbrecht I, Scharpé S, DeClerck L, Biondi M, Janca A, Maes M** (1998): Immune markers in fibromyalgia: comparison with major depressed patients and normal volunteers. *J Affect Disord* 48(1):75-82.
- Brady KT, Anton RK** (1989): The thyroid axis and desipramine treatment in depression. *Biol Psychiatry* 25:703-709.
- Bross R, Hoffer LJ** (1995): Fluoxetine increases resting energy expenditure and basal body temperature in humans. *Am J Clin Nutr* 61(5):1020-5.
- Brouwer JP, Appelhof BC, Peeters RP, Hoogendijk WJG, Huyser J, Schene AH, et al.** (2006): Thyrotropin, but not polymorphism in type II deiodinase, predicts response to paroxetine in major depression. *Eur J Endocrinol* 154:819-25.
- Brown LC, Majumdar SR, Newman SC, Johnson JA** (2005): History of depression increases risk of type 2 diabetes in younger adults. *Diabetes Care* 28:1063-7.
- Brown LC, Majumdar SR, Newman SC, Johnson JA** (2006): Type 2 diabetes does not increase risk of depression. *CMAJ* 175:42-6.
- Brown SL, Salive ME, Harris TB, Simonsick EM, Guralnik JM, Kohout FJ** (1994): Low cholesterol concentrations and severe depressive symptoms in elderly people. *BMJ* 308:1328-32.
- McCaffery JM, Niaura R, Todaro JF, Swan GE, Carmelli D** (2003): Depressive symptoms and metabolic risk in adult male twins enrolled in the National Heart, Lung, and Blood Institute twin study. *Psychosom Med* 65(3):490-7.
- Carney RM, Freedland KE, Veith RC, Cryer PE, Skala JA, Lynch T, Jaffe AS** (1999): Major depression, heart rate, and plasma norepinephrine in patients with coronary heart disease. *Biol Psychiatry* 45(4):458-63.
- Carney RM, Freedland KE, Veith RC** (2005): Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom Med* 67 Suppl 1:S29-33.
- Carpenter KM, Hasin DS, Allison DB, Faith MS** (2000): Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: results from a general population study. *Am J Public Health* 90:251-7.

**Carroll BJ** (1982): The dexamethasone suppression test for melancholia. *Br J Psychiatry* 140:292-304.

**Chiba M, Suzuki S, Hinokio Y, Hirai M, Satoh Y, Tashiro A, et al.** (2000): Tyrosine hydroxylase gene microsatellite polymorphism associated with insulin resistance in depressive disorder. *Metabolism* 49:1145–9.

**Compton WM, Conway KP, Stinson FS, Grant BF** (2006): Changes in the prevalence of major depression and comorbid substance use disorders in the United States between 1991–1992 and 2001–2002. *Am J Psychiatry* 163:2141–2147.

**Cooney JM, Dinan TG** (2000): Hypothalamic-pituitary-adrenal axis early-feedback responses are preserved in melancholic depression: a study of sertraline treatment. *Hum Psychopharmacol* 15(5):351-356.

**McCowen KC, Garber JR, Spark R** (1997): Elevated serum thyrotropin in thyroxine-treated patients with hypothyroidism given sertraline. *N Engl J Med* 337(14):1010-1.

**Crisp AH, McGuiness B** (1976): Jolly fat: relation between obesity and psychoneurosis in general population. *BMJ* 1:7–9.

**Crisp AH, Queenan M, Sittampaln Y, et al.** (1980): “Jolly fat” revisited. *J Psychosom Res* 24:233–41.

**Davey Smith G, Pekkanen J** (1992): Should there be a moratorium on the use of cholesterol-lowering drugs? *BMJ* 304(6824):431-4.

**Davidson K, Jonas BS, Dixon KE, Markovitz JH** (2000): Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA study? Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Arch Intern Med* 160(10):1495-500.

**Davidson RJ** (2003): Affective neuroscience and psychophysiology: toward a synthesis. *Psychophysiology* 40: 655–65.

**Delay J, Lainé B, Buisson JF** (1952): Note concernant l’action de l’isonicotinylhydrazide dans le traitement des états dépressifs. *Ann Med Psychol (Paris)* 110(2:5):689-92.

**Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, McNamara RK, Demitrack MA, Bitter I** (2004): Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 14(6):457-70.

**Dorn LD, Burgess ES, Dubbert B et al.** (1995): Psychopathology in patients with endogenous Cushing's syndrome: 'Atypical' or melancholic features. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 43: 433–442.

**Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL** (2010): A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 67(5):446-57.

**Drevets WC** (1998): Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med* 49: 341–61.

**Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ** (1997): A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 54: 597–606.

**Duval F, Macher JP, Mokrani MC** (1990): Difference between evening and morning thyrotropin response to protirelin in major depressive episode. *Arch Gen Psychiatry* 47: 443–8.

**Dymek MP, le Grange D, Neven K, Alverdy J** (2001): Quality of life and psychosocial adjustment in patients after Roux-en-Y gastric bypass: A brief report. *Obes Surg* 11:32–39.

**Eaton WW, Armenian HK, Gallo JJ, Pratt L, Ford D** (1996): Depression and risk for onset of type II diabetes: a prospective, population-based study. *Diabetes Care* 19:1097–102.

**Eaton WW** (2002): Epidemiologic evidence on the comorbidity of depression and diabetes. *J Psychosom Res* 53:903–6.

**Ellison LF, Morrison HI** (2001): Low serum cholesterol concentration and risk of suicide. *Epidemiology* 12:168–72.

**Engel GL** (1977): The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science* 196 (4286):129–36.

**Engelberg H** (1992): Low serum cholesterol and suicide. *Lancet* 339:727–9.

**Esler M, Turbott J, Schwarz R, Leonard P, Bobik A, Skews H, Jackman G** (1982): The peripheral kinetics of norepinephrine in depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 39(3):295–300.

Expert panel on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. *American Journal of Clinical Nutrition* 1998; 68:899–917.

**Extein I, Pottash AL, Gold MS** (1982): Neuroendocrine abnormalities in affective disorders. *Encephale* 8(2):203–11.

**McFarlane A, Kamath MV, Fallen EL, Malcolm V, Cherian F, Norman G** (2001): Effect of sertraline on the recovery rate of cardiac autonomic function in depressed patients after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 142(4):617–23.

**Fava M** (2000): Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 61 Suppl 11:37–41.

- Fernstrom MH, Krowinski RL, Kupfer DJ** (1987): Appetite and food preference in depression: effects of imipramine treatment. *Biol Psychiatry* 22(5):529-39.
- Fernstrom MH, Kupfer DJ** (1988): Antidepressant-induced weight gain: a comparison study of four medications. *Psychiatry Res* 26(3):265-71.
- Fernstrom MH, Massoudi M, Kupfer DJ** (1988): Fluvoxamine and weight loss. *Biol Psychiatry* 24(8):948-9.
- Fernstrom MH** (1989): Depression, antidepressants, and body weight change. *Ann N Y Acad Sci.* 575:31-9; discussion 39-40.
- Filip V, David I, Jiráček R, Pošmurová M** (1985): Praktický manuál psychiatrických posuzovacích stupnic. Edice „Zprávy“, svazek č. 68. Praha: Výzkumný ústav psychiatrický.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH** (2002): Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 287: 356-359.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS** (1972): Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge *Clinical Chemistry* 18(6):499–502.
- Gendall KA, Joyce PR, Mulder RT, Luty SE** (2003): Thyroid indices and response to fluoxetine and nortriptyline in major depression. *J Psychopharmacol* 17(4):431-7.
- Gillespie CF, Nemeroff CB** (2005): Hypercortisolemia and depression. *Psychosom Med* 67 Suppl 1:S26-28.
- Gitlin M, Altshuler LL, Frye MA, Suri R, Huynh EL, Fairbanks L, Bauer M, Korenman S** (2004): Peripheral thyroid hormones and response to selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychiatry Neurosci* 29(5):383-6.
- Gladis MM, Wadden TA, Vogt R, Foster GD, Kuehnel RH, Bartlett SJ** (1998): Behavioral treatment of obese binge eaters: Do they need different care? *J Psychosom Res* 44:375–384.
- Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al.** (2002): Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 288(6):701–9.
- Goble AJ, Worcester MC** (1992): Low serum cholesterol and violent death. *BMJ*: 305(6856):773.
- Gold PW, Loriaux DL, Roy A, Kling MA, Calabrese JR, Kellner CH, Nieman LK, Post RM, Pickar D, Gallucci W et al.** (1986): Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. Pathophysiologic and diagnostic implications. *N Engl J Med* 314:1329 –35.

- Goldstein DJ, Rampey AH Jr, Enas GG, Potvin JH, Fludzinski LA, Levine LR** (1994): Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 18(3):129-35.
- Grimsrud A, Stein DJ, Seedat S, Williams D, Myer L** (2009): The association between hypertension and depression and anxiety disorders: results from a nationally-representative sample of South African adults. *PLoS One*. 2009;4(5):e5552. Epub 2009 May 14.
- Guillem E, Pelissolo A, Notides C, Lepine JP** (2002): Relationship between attempted suicide, serum cholesterol level and novelty seeking in psychiatric in-patients. *Psychiatry Res* 112:83-8.
- Hagnell O, Lanke J, Rorsman B, Ojesjo L** (1982): Are we entering an age of melancholy? depressive illnesses in a prospective epidemiological study over 25 years: the Lundby study, Sweden. *Psychol Med* 12:279-289.
- Halbreich U, Asnis G, Shindledecker R, Zumoff B, Nathan RS** (1985): Cortisol secretion in endogenous depression. I. Basal plasma levels. *Arch Gen Psychiat* 42: 404-408.
- Harel Z, Biro FM, Tedford WL** (1995): Effect of long term treatment with sertraline (Zoloft) simulating hypothyroidism in an adolescent. *J Adolesc Health* 16:232-234.
- Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M, Kap O, Yumru M, Savas HA, Akyol O** (2007): Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Arch Med Res* 38(2):247-52.
- Hess Z, Rosolová H, Podlipný J, Holubec L jr., Topolčan O, Petrlová B** (2004): Metabolický syndrom a skrytá deprese v populačním vzorku. *Cas Lek Cesk* 143(12):840-844.
- Het S, Wolf OT** (2007): Mood changes in response to psychosocial stress in healthy young women: Effects of pretreatment with cortisol. *Behav Neurosci* 12: 11-20.
- Holsboer F, Barden N** (1996): Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr Rev* 17(2):187-205.
- Holsboer F** (1999): The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. *J Psychiatr Res* 33(3):181-214.
- Horáček J, Kuzmiaková M, Höschl C, Anděl M, Bahbouh R** (1999): The relationship between central serotonergic activity and insulin sensitivity in healthy volunteers. *Psychoneuroendocrinology* 24:785-797.
- Horáček J, Höschl C** (2002): Psychoneuroendokrinologie. In: Kolektiv autorů. *Psychiatrie*. 1. vyd. Praha: Tigris 2002, s. 125-132.

- Inder WJ, Prickett, TC, Mulder RT, Donald RA, Joyce PR** (2001): Reduction in basal afternoon plasma ACTH during early treatment of depression with fluoxetine. *Psychopharmacol* 156: 73–78.
- Iribarren C, Folsom AR, Eckfeldt JH, McGovern PG, Nieto FJ** (1996): Correlates of uric acid and its association with asymptomatic carotid atherosclerosis: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities. Ann Epidemiol* 6(4):331-40.
- Istvan J, Zavela K, Weidner G** (1992): Body weight and psychological distress in NHANES I. *Int J Obes Relat Metab Disord* 16:999–1003.
- Jackson I** (1998): The thyroid axis and depression. *Thyroid* 8:951-956.
- Jansen AS, Nguyen XV, Karpitskiy V, Mettenleiter TC, Loewy AD** (1995): Central command neurons of the sympathetic nervous system: basis of the fight-or-flight response. *Science* 270(5236):644-6.
- Joffe RT, Singer W** (1990): The effects of tricyclic antidepressants on basal thyroid hormone levels in depressed patients. *Pharmacopsychiatry* 23:67-9.
- Jonas BS, Franks P, Ingram DD** (1997): Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Fam Med* 6(1):43-9.
- Kanellis J, Kang DH** (2005): Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol* 25(1):39-42.
- Kasper S, McEwen BS** (2008): Neurobiological and clinical effects of the antidepressant tianeptine. *CNS Druha* 22(1):15-26.
- Kathol RG, Jaeckle RS, Lopez JF, Meller WH** (1989): Consistent reduction of ACTH responses to stimulation with CRH, vasopressin, and hypoglycaemia in patients with major depression. *Br J Psychiatry* 155:468 –78.
- Kawakami N, Takatsuka N, Hiroyuki S, Hiroshi I** (1999): Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care* 22:1071–6.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS** (2003): The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey replication (NCS-R). *JAMA* 289(23):3095-3105.
- Kim EJ, Yu BH** (2005): Increased cholesterol levels after paroxetine treatment in patients with panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Dec;25(6):597-9.
- Kirkegaard C** (1981): The thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in endogenous depression. *Psychoneuroendocrinology* 6:189–212.

- Kirkegaard C, Faber J** (1991): Free thyroxine and 3, 3', 5'-triiodothyronine levels in cerebrospinal fluid in patients with endogenous depression. *Acta Endocrinologica* 124:166–72.
- Kirkegaard C, Faber J** (1998): The role of thyroid hormones in depression. *Eur J Endocrinol* 138: 1–9.
- Knox S, Barnes A, Kiefe C, Lewis CE, Iribarren C, Matthews KA, Wong ND, Whooley M** (2006): History of depression, race, and cardiovascular risk in CARDIA. *Int J Behav Med* 13(1):44-50.
- König F, Hauger B, von Hippel C, Wolfersdorf M, Kaschka WP** (2000): Effect of paroxetine on thyroid hormone levels in severely depressed patients. *Neuropsychobiology* 42(3):135-8.
- Kopf D, Westphal S, Luley CW, Ritter S, Gilles M, Weber-Hamann B, Lederbogen F, Lehnert H, Henn FA, Heuser I, Deuschle M** (2004): Lipid metabolism and insulin resistance in depressed patients: significance of weight, hypercortisolism, and antidepressant treatment. *J Clin Psychopharmacol* 24(5):527-31.
- Krog-Meyer I, Kirkegaard C, Kijne B, Lumholtz B, Smith E, Lykke-Olsen L, et al.** (1984): Prediction of relapse with the TRH test and prophylactic amitriptyline in 39 patients with endogenous depression. *Am J Psychiatry* 141:945–8.
- Kvist J, Kirkegaard C** (1980): Effect of repeated sleep deprivation on clinical symptoms and the TRH test in endogenous depression. *Acta Psychiatr Scand* 62:494–502.
- Lahmeyer HW, Bellur SN** (1987): Cardiac regulation and depression. *J Psychiatr Res* 21(1):1-6.
- Lara N, Baker GB, Archer SL, Le Mellédo JM** (2003): Increased cholesterol levels during paroxetine administration in healthy men. *J Clin Psychiatry* 64(12):1455-9.
- Lin EH, Katon W, Rutter C, Simon GE, Ludman EJ, Von Korff M, et al.** (2006): Effects of enhanced depression treatment on diabetes self-care. *Ann Fam Med* 4:46–53.
- Lindberg G, Rastam L, Gullberg B, Eklund GA** (1992): Low serum cholesterol concentration and short term mortality from injuries in men and women. *BMJ* 305:277–9.
- Ljung T, Ahlberg AC, Holm G, Friberg P, Andersson B, Eriksson E, Björntorp P** (2001): Treatment of abdominally obese men with a serotonin reuptake inhibitor: a pilot study. *J Intern Med* 250(3):219-24.
- Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Freedland KE, Eisen SA, Rubin EH, et al.** (1997): Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo controlled-trial. *Psychosom Med* 59:241–50.

**Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, Clouse RE** (2000): Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 23:618–23.

**Lustman PJ, Clouse RE, Nix BD, Freedland KE, Rubin EH, McGill JB, et al.** (2006): Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 63:521–9.

**Ma Y, Li HC, Zheng LL, Yu HL** (2006): Hemodynamic changes in depressive patients. *J Zhejiang Univ Sci B.* 7(2):133-7.

**Maes M, Vandewoude M, Maes L, Schotte C, Cosyns P** (1989): A revised interpretation of the TRH test results in female depressed patients. *J Affect Disord* 16:203–13.

**Maes M, Meltzer HY, Cosyns P, Suy E, Schotte C** (1993): An evaluation of basal hypothalamic-pituitary-thyroid axis function in depression: Results of a large-scaled and controlled study. *Psychoneuroendocrinology* 18:607–20.

**Maes M, Smith R, Christophe A, Cosyns P, Desnyder R, Meltzer H** (1996): Fatty acid composition in major depression: decreased omega-3 fractions in cholesteryl esters and increased C20: 4 omega 6 / C20: 5 omega 3 ratio in cholesteryl esters and phospholipids. *J Affect Disord* 38:35–46.

**Maletic V, Robinson M, Oakes T, Iyengar S, Ball SG, Russell J** (2007): Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *Int J Clin Pract* 61(12):2030-40.

**Marangell LB, Ketter TA, George MS et al.** (1997): Inverse relationship of peripheral thyrotropin-stimulating hormone levels to brain activity in mood disorders. *Am J Psychiatry* 154:224–30.

**Marcus SM, Kerber KB, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg A, Balasubramani GK, Ritz L, Kornstein S, Young EA, Trivedi MH** (2008): Sex differences in depression symptoms in treatment-seeking adults: confirmatory analyses from the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression study. *Compr Psychiatry* 49(3): 238–246.

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

**Le Melleo JM, Mailo K, Lara N, Abadia MC, Gil L, Van Ameringen M, Baker G, Perez-Parada J** (2009): Paroxetine-induced increase in LDL cholesterol levels. *J Psychopharmacol* 23(7):826-30.

**Mesulam MM** (1999): Neuroplasticity failure in Alzheimer's disease: bridging the gap between plaques and tangles. *Neuron* 24(3):521-9.



Mezinárodní klasifikace nemocí – 10. revize. Duševní poruchy a poruchy chování. Popisy klinických příznaků a diagnostická vodítka. 3. vydání, Praha: Psychiatrické centrum Praha, 2006. ISBN 80-85121-11-5

**Miller GE, Stetler CA, Carney RM et al.** (2002): Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 90:1279-1283.

**Morgan RE, Palinkas LA, Barrett-Connor EL, Wingard DL** (1993): Plasma cholesterol and depressive symptoms in older men. *Lancet* 341:75–9.

**Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA** (1990): Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *BMJ* 301(6747):309-14.

**Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB** (1998): The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 55(7):580-92.

**Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ** (2008): Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294(1):E15-26. Epub 2007 Oct 23.

**Nakao M, Ando K, Nomura S, Kuboki T, Uehara Y, Toyooka T, et al.** (2001): Depressive mood accompanies hypercholesterolemia in Japanese young adults. *Jpn Heart J* 42:739–48.

**Nathan RS, Sachar EJ, Ansis GM, Halbreich U, Halpern FS** (1981): Relative insulin insensitivity and cortisol secretion in depressed patients. *Psychiatry Res* 4:291–300.

**Nemeroff CB, Krishnan KR, Reed D, Leder R, Beam C, Dunnick NR** (1992): Adrenal gland enlargement in major depression. A computed tomographic study. *Arch Gen Psychiatry* 49(5): 384-7.

**Nicholas LM, Ford AL, Esposito SM, Ekstrom RD, Golden RN** (2003): The effects of mirtazapine on plasma lipid profiles in healthy subjects. *J Clin Psychiatry* 64(8):883-9.

**Nichols GA, Brown JB** (2003): Unadjusted and adjusted prevalence of diagnosed depression in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26:744–9.

**Noppa H, Hallstrom T** (1981): Weight gain in adulthood in relation to socioeconomic factors, mental illness and personality traits: a prospective study of middle-aged women. *J Psychosom Res* 25:83–9.

**Nordgren LV, von Scheele C** (1981): Nortriptyline and pituitary-thyroid function in affective disorder. *Pharmacopsychiatria* 14: 61–65.

**Novotný D, Budina M, Friedecký B, Kratochvíla J, Schneiderka P** (2005): Friedewaldův vztah a LDL cholesterol – studie dat z externího hodnocení kvality. *Klin Biochem Metab* 13:151-154.

**Okamura F, Tashiro A, Utumi A, Imai T, Suchi T, Tamura D, et al.** (2000): Insulin resistance in patients with depression and its changes during the clinical course of depression: minimal model analysis. *Metabolism* 49:1255–60.

**Onyike CU, Crum RM, Lee HB, Lyketsos CG, Eaton WW** (2003): Is obesity associated with major depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 158:1139–47.

**Palinkas LA, Wingard DL, Barrett-Connor E** (1996): Depressive symptoms in overweight and obese older adults: a test of the “jolly fat” hypothesis. *J Psychosom Res* 40:59–66.

**Palinkas LA, Lee PP, Barrett-Connor E** (2004): A prospective study of type 2 diabetes and depressive symptoms in the elderly: The Rancho Bernardo Study. *Diabet Med* 21:1185–91.

**Papakostas GI, Ongur D, Iosifescu DV, Mischoulon D, Fava M** (2004): Cholesterol in mood and anxiety disorders: review of literature and new hypotheses. *Eur Neuropsychopharmacol* 14:135–42.

**Paterniti S, Alperovitch A, Ducimetière P, Dealberto MJ, Lépine JP, Besserbe JC** (1999): Anxiety but not depression is associated with elevated blood pressure in a community group of French elderly. *Psychosom Med* 61(1): 77–83.

**Paykel ES, Mueller PS, De la Vergne PM** (1973): Amitriptyline, weight gain and carbohydrate craving: a side effect. *Br J Psychiatry* 123(576):501–7.

**Peet M, Murphy B, Shay J, Horrobin D** (1998): Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry* 43:315–9.

**Penninx BW, Kritchevsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S, Ferrucci L, Harris T, Pahor M** (2003): Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition study. *Biol Psychiatry* 54: 566–572.

**Petrlová B, Rosolová H, Hess Z, Podlipný J, Šimon J** (2004): Depressive disorders and the metabolic syndrome of insulin resistance. *Semin Vasc Med* 4(2):161–165.

**Pine DS, Goldstein RB, Wolk S, Weissman MM** (2001): The association between childhood depression and adulthood body mass index. *Pediatrics* 107(5):1049–56.

**Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB** (1998): Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin North Am* 21:293–307.

**Poirier MF, Lôo H, Galinowski A, Bourdel MC, Rémi-Bouissière P, Piketty ML, Vanelle JM** (1995): Sensitive assay of thyroid stimulating hormone in depressed patients. *Psychiatry Res* 57(1):41–8.

**van Praag HM, Leijnse B** (1965): Depression, glucose tolerance, peripheral glucose uptake and their alterations under the influence of antidepressive drugs of the hydrazine type. *Psychopharmacol* 8:67–78.

**Proctor PH** (2008): Uric acid: neuroprotective or neurotoxic? *Stroke* 39(5):e88 .

**Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, Roseman JM** (1998): Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Ann Epidemiol* 8(4):250-61.

**Ramasubbu R** (2002): Insulin resistance: a metabolic link between depressive disorder and atherosclerotic vascular diseases. *Med Hypotheses* 59:537–51.

**Richelson E** (1994): The pharmacology of antidepressants at the synapse: focus on newer compounds. *J Clin Psychiatry* 55(Suppl A): 34–9; discussion 40–1, 98–100.

**Roberts RE, Kaplan GA, Shema SJ, Strawbridge WJ** (2000): Are the obese at greater risk for depression? *Am J Epidemiol* 152:163–70.

**Roberts RE, Strawbridge WJ, Deleger S, et al.** (2002): Are the fat more jolly? *Ann Behav Med* 24:169–80.

**Rosenthal NE, Genhart M, Jacobsen FM, Skwerer RG, Wehr TA** (1987): Disturbances of appetite and weight regulation in seasonal affective disorder. *Ann N Y Acad Sci* 499:216-230.

**Roy A, Pickar D, De Jong J, Karoum F, Linnoila M** (1988): Norepinephrine and its metabolites in cerebrospinal fluid, plasma, and urine. Relationship to hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression. *Arch Gen Psychiatry* 45(9):849-57.

**Rubin RT, Poland RE, Lesser IM, Winston RA, Blodgett AL** (1987): Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. I. Cortisol secretory dynamics in patients and matched controls. *Arch Gen Psychiat* 44: 328-336.

**Rubin RT, Phillips JJ, Sadow TF, McCracken JT** (1995): Adrenal gland volume in major depression. Increase during the depressive episode and decrease with successful treatment. *Arch Gen Psychiat* 52(3): 213-218.

**Rush AJ, Giles DE, Schlessner MA, Orsulak PJ, Weissenburger JE, Fulton CL, et al.** (1997): Dexamethasone response, thyrotropin-releasing hormone stimulation, rapid eye movement latency, and subtypes of depression. *Biol Psychiatry* 41:915–28.

**Sachar F, Hellman L, Roffwarg H, Halpern F, Fukushima D, Gallagher T** (1973): Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch Gen Psychiatr* 28: 19-24.

**Sagud M, Pivac N, Mück-Seler D, Jakovljević M, Mihaljević-Peles A, Korsić M (2002):** Effects of sertraline treatment on plasma cortisol, prolactin and thyroid hormones in female depressed patients. *Neuropsychobiology*: 45(3):139-43.

**Sandrini M, Vitale G, Vergoni AV, Ottani A, Bertolini A (1996):** Effect of acute and chronic treatment with triiodothyronine on serotonin levels and serotonergic receptor subtypes in the rat brain. *Life Sciences* 58:1551-9.

**Schneider B, Philipp M, Muller MJ (2001):** Psychopathological predictors of suicide in patients with major depression during a 5-year follow-up. *Eur Psych* 16:283-88.

**Schreiber W, Lauer CJ, Krumrey K, Holsboer F, Krieg JC (1996):** Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 15(1):7-15.

**Schüle C, Baghai TC, Alajbegovic L, Schwarz M, Zwanzger P, Eser D, Schaaf L, Möller HJ, Rupprecht R (2005):** The influence of 4-week treatment with sertraline on the combined T3/TRH test in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 255(5):334-40.

**Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH (1999):** Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci* 19(12):5034-43.

**Shelton RC, Winn S, Ekhatore N, Loosen PT (1993):** The effects of antidepressants on the thyroid axis in depression. *Biol Psychiatry* 33:120-126.

**Shinn EH, Poston WS, Kimball KT, St Jeor ST, Foreyt JP (2001):** Blood pressure and symptoms of depression and anxiety: a prospective study. *Am J Hypertens* 14:660-4.

**Shores MM, Pascualy M, Lewis NL, Flatness D, Veith RC (2001):** Short-term sertraline treatment suppresses sympathetic nervous system activity in healthy human subjects. *Psychoneuroendocrinology* 26(4):433-9.

**Sluzewska A, Rybakowski J, Laciak JK, Mackiewicz A, Sobieska M, Wiktorowicz K (1995):** Interleukin-6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine. *Ann NY Acad Sci* 762: 474-476.

**Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M, Wiktorowicz K (1996):** Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Res* 64: 161-167.

**Smith GD, Shipley MJ (1993):** Serum lipids and depression. *Lancet* 341(8842):434.

**Smolík P (1996):** Duševní a behaviorální poruchy. Průvodce klasifikací, nástin nozologie, diagnostika. 1. vyd. Praha: Maxdorf.

**Sonawalla SB, Papakostas GI, Petersen TJ, Yeung AS, Smith MM, Sickinger AH, et al.** (2002): Elevated cholesterol levels associated with nonresponse to fluoxetine treatment in major depressive disorder. *Psychosomatics* 43:310–6.

**Stahl SM** (2000): Placebo-controlled comparison of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram and sertraline *Biol Psychiatry* 48(9):894-901.

**Starkman MN, Schteingart DE, Schork MA** (1981): Depressed mood and other psychiatric manifestations of Cushing's syndrome: relationship to hormone levels. *Psychosom Med* 43: 3-18.

**Starkman MN, Giordani B, Gebarski SS, Berent S, Schork MA, Schteingart DE** (1999): Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing's disease. *Biol Psychiatry* 46(12):1595-602.

**Stunkard AJ, Faith MS, Allison KC** (2003): Depression and obesity. *Biol Psychiatry* 54:330–337.

**Sullivan GM, Hatterer JA, Herbert J, Chen X, Roose SP, Attia E, et al.** (1999): Low levels of transthyretin in the CSF of depressed patients. *Am J Psychiatry* 156:710–5.

**Sullivan GM, Mann JJ, Oquendo MA, Lo ES, Cooper TB, Gorman JM** (2006): Low cerebrospinal fluid transthyretin levels in depression: correlations with suicidal ideation and low serotonin function. *Biol Psychiatry* 60(5):500–6.

**Sullivan PF, Joyce PR, Bulik CM, Mulder RT, Oakley-Browne M** (1994): Total cholesterol and suicidality in depression. *Biol Psychiatry* 36:472–7.

**Sussman N, Ginsberg D** (1999): Effects of psychotropic drugs on weight. *Psychiatric Annals* 29(10): 580-594.

**Tanskanen A, Vartiainen E, Tuomilehto J, Viinamaki H, Lehtonen J, Puska P** (2000): High serum cholesterol and risk of suicide. *Am J Psychiatry* 157:648–50.

**Thakore JH, Barnes C, Joyce J, Medbak S, Dinan TG** (1997): Effects of antidepressant treatment on corticotropin-induced cortisol responses in patients with melancholic depression. *Psychiatry Res* 73(1-2):27-32.

**Veith RC, Lewis N, Linares OA, Barnes RF, Raskind MA, Villacres EC, Murburg MM, Ashleigh EA, Castillo S, Peskind ER, et al.** (1994): Sympathetic nervous system activity in major depression. Basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch Gen Psychiatry* 51(5):411-22.

**Veveřa J, Fišar Z, Kvasnička T, Zdeněk H, Stárkova L, Češka R, Papežová H** (2005): Cholesterol-lowering therapy evokes time-limited changes in serotonergic transmission. *Psychiatry Res* 133:197–203.

- Veveřa J, Žukov I, Morcinek T, Papežová H** (2003): Cholesterol concentrations in violent and non-violent women suicide attempters. *Eur Psychiatry* 18:23–7.
- Videbech P, Ravnkilde B** (2004): Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 161: 1957–66.
- Wallace TM, Levy JC, Matthews DR** (2004): Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 27:1487–1495.
- Wardle J, Armitage J, Collins R, Wallendszus K, Keech A, Lawson A** (1996): Randomised placebo controlled trial of effect on mood of lowering cholesterol concentration. *BMJ* 313(7049):75-8.
- Wardle J, Rogers P, Judd P, Moira A. Taylor MA, Rapoport L, et al.** (2000): Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering dietary treatment on psychological function. *Am J Med* 108:547–53.
- Waters GS, Pories WJ, Swanson MS, Meelheim HD, Flickinger EG, May HJ** (1991): Long-term studies of mental health after the Greenville gastric bypass operation for morbid obesity. *Am J Surg* 161:154–158.
- Weeke A, Weeke J** (1978): Disturbed circadian variation of serum thyrotropin in patients with endogenous depression. *Acta Psychiatr Scand* 57:281–9.
- Wei TM, Wang L** (2006): Anxiety symptoms in patients with hypertension: a community-based study. *Int J Psychiatry Med* 36(3):315-22.
- Wei F, Crain AL, Whitebird RR, Godlevsky OV, O'Connor PJ** (2009): Effects of paroxetine and sertraline on low-density lipoprotein cholesterol: An observational cohort study. *CNS Drugs* 23(10):857-65.
- Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, et al.** (1996): Crossnational epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 276:293-299.
- Whittle S, Allen NB, Lubman DI, Yücel M** (2005): The neurobiological basis of temperament: towards a better understanding of psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev* 30: 511–25.
- Wiehe M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Pereira GM, Gus M, Fuchs FD** (2006): Absence of association between depression and hypertension: results of a prospectively designed population-based study. *J Hum Hypertens* 20(6):434–9.
- Winokur A, Amsterdam JK, Osler J, Mendels J, Snyder PJ, Caroff SN, et al.** (1983): Multiple hormonal responses to protirelin (TRH) in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 40: 525–31.

**Winokur A, Meislin G, Phillips J, et al.** (1988): Insulin resistance after oral glucose tolerance testing in patients with major depression. *Am J Psychiatry* 145:325–30.

**Young-Xu Y, Chan KA, Liao JK, Ravid S, Blatt CM** (2003): Long-term statin use and psychological well-being. *J Am Coll Cardiol* 42(4):690–7.

**Zeman M, Jiráček R, Žák A, Jáchymová M, Vecka M, Tvrzická E, Vávrová L, Kodydková J, Staňková B** (2009): Rysy metabolického syndromu u nemocných s depresivní poruchou. *Cas Lek Cesk* 148(7):309-14.

Zoloft [package insert]. New York: Roerig a Division of Pfizer Inc., 2004.

**Zung WWK** (1965): A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 12:63-70.

**Zung WWK** (1990): The role of rating scales in the identification and management of the depressed patient in the primary care setting. *J Clin Psychiatry* 51:72-76.

**de Zwaan M, Nutzinger DO** (1996): Effect of fluvoxamine on total serum cholesterol levels during weight reduction. *J Clin Psychiatry* 57(8):346-8.

## 9. Seznam použitých zkratk

ACTH .....	adrenokortikotropní hormon
aTPO .....	protilátky proti tyroidální peroxidáze
BDI .....	Beck Depression Inventory = Beckova sebeposuzovací škála deprese
BDNF.....	brain derived neurotrophic factor
BMI .....	body mass index
cAMP .....	cyklický adenosin monofosfát
CARDIA .....	studie „Coronary Artery Risk Development in Young Adults“
CES-D .....	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
CI .....	„confidence interval“ neboli interval spolehlivosti
CMP .....	cévní mozková příhoda
CNS .....	centrální nervový systém
C-peptid .....	spojovací peptid proinzulinu
CREB .....	cAMP response element-binding protein
CRH .....	corticotropin-releasing-hormon
D-II .....	jodthyronindejodáza, typ II
D-III.....	jodthyronindejodáza, typ III
DIS .....	Diagnostic Interview Schedule
DM 2 .....	diabetes mellitus 2. typu
DSM .....	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSM-IV .....	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. edice
DSM-12D .....	dvanáctipoložková sebeposuzovací škála na zjištění přítomnosti unipolární deprese (major depression) na základě kritérií DSM-IV
DTK .....	diastolický tlak krve
HDL .....	high density lipoproteins = lipoproteiny s vysokou hustotou
HADS .....	Hospital Anxiety Depression Scale (škála pro měření psychopatologie)
HOMA .....	homeostasis model assessment



HPA .....	hypothalamo-pituito-adrenokortikální osa
HPT .....	hypothalamo-pituito-tyreoidální osa
HR .....	hazard ratio
IR .....	inzulínová rezistence
Kellner SQ.....	dotazník „Kellner Symptom Questionnaire“
LDL .....	low density lipoproteins = lipoproteiny s nízkou hustotou
MAO .....	enzym monoaminoxidáza
MKN 10 .....	mezinárodní klasifikace nemocí, desátá decennální revize
MDD .....	major depressive disorder
NA .....	noradrenalin
NHANES .....	National Health and Nutrition Examination Survey
OR .....	odds ratio = poměr šancí
p .....	p- value = hladina významnosti
PFK .....	prefrontální kůra (kortex)
POMS.....	Profile of mood states – dotazník ke zjištění psychopatologie
RR .....	relativní riziko
SADHART .....	Sertaline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial
SD .....	směrodatná odchylka
SDS .....	Zungova sebeposuzovací škála deprese
SSRI .....	selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
STK .....	systolický tlak krve
T3 .....	trijódtyronin
T4 .....	tyroxin
TCA .....	tricyklická antidepresiva
TF .....	tepová frekvence
TH .....	tyrosinhydroxyláza
TK .....	tlak krve
TRH .....	thyreotropin releasing hormon
TSH .....	tyreotropní hormon
WHR .....	waist to hip ratio = poměr pas/ boky

## 10. Přehled publikovaných prací autora souvisejících s tématem dizertace

### Monografie:

1. **Podlipný J.** et al. Deprese a civilizační choroby, Praha, Maxdorf 2007, ISBN: 978-80-7345-127-1.

### Články:

1. Rosolová H, **Podlipný J.** Anxiózně depresivní poruchy a metabolický syndrom. *Vnitr Lek.* 2009 Jul-Aug;55(7-8):650-2.

2. **Podlipný J,** Hess Z, Vrzalová J, Rosolová H, Beran J, Petrlová B. Lower serum levels of interleukin-6 in a population sample with symptoms of depression than in a population sample without symptoms of depression. *Physiol Res.* 2010;59(1):121-6. Epub 2009 Feb 27. (IF = 1,653)

3. Hess Z, **Podlipný J,** Rosolová H, Topolčan O, Petrlová B. Hladina kortizolu souvisí s depresivitou a jinými psychopatologiemi více než hladiny katecholaminů. *Vnitr Lek.* 2007 Oct;53(10):1040-6.

4. **J. Podlipný,** Z. Hess: Deprese, metabolický syndrom a diabetes mellitus. *Interní Med.* 2006; 8(7+8): 348-351.

5. **J. Podlipný,** Z. Hess: Deprese, kardiovaskulární choroby a infarkt myokardu. *Psychiat. pro Praxi* 2006; 7(4): 165-167.

6. **J. Podlipný,** Z. Hess: Deprese, metabolický syndrom a diabetes mellitus. *Psychiat. pro Praxi* 2006; 7(2): 73-75.

7. Hess Z, **Podlipný J,** Mayer O jr., Rosolová H: Subklinická hypotyreóza a deprese. *Remedia* 2005; 15(6):537-540.

8. Petrlová B, Šimon J, Rosolová H, Hess Z, **Podlipný J:** Depresivní poruchy a metabolický syndrom inzulínové rezistence. *Kazuistiky v diabetologii* 2005; 3(1):12-17.

9. Hess Z, Rosolová H, **J. Podlipný J,** Holubec L jr., Topolčan O, Petrlová B: Metabolický syndrom, deprese, kardiovaskulární riziko a kortisol. *Medicína po promoci* 2005; 6(8):62-68.

10. Hess Z, Rosolová H, **Podlipný J,** Holubec L jr., Topolčan O, Petrlová B. Metabolický syndrom a skrytá deprese v populačním vzorku. *Čas Lék Česk.* 2004; 143(12):840-844.

11. Petrlová B, Rosolová H, Hess Z, **Podlipný J,** Šimon J. Depressive disorders and the metabolic syndrome of insulin resistance. *Semin Vasc Med.* 2004 May;4(2):161-165.

12. Rosolová H, Hess Z, Petrlová B, **Podlipný J**: Depresivní poruchy a metabolický syndrom inzulinové rezistence. *Causa subita* 2004; 7(5):194.

**Abstrakta přednášek a posterů:**

1. **Jiří Podlipný**, Luboš Holubec jr., Jindra Vrzalová et al. The Difference in the Serum Levels of BDNF, IL-6, IL-8, IL-10 and EGF in Oncology Patients Devided according to the Presence of Symptoms of Depression. *Čes a Slov Psychiat* 2008;104 (Suppl 1):39.

2. **Jiří Podlipný**, Zdeněk Hess, Věra Vobořilová et al. The Influence of 10-week Treatment with Psychotherapy on Heart Rate Variability. *Čes a Slov Psychiat* 2008;104 (Suppl 2): 1121.

3. **J. Podlipný**, Z. Hess, L. Holubec, B. Petrlová, H. Rosolová, O. Topolčan: Vliv desetiměsíční farmakoterapie sertralinem na laboratorní parametry štítné žlázy (fT4, TSH, aTPO) u depresivních pacientů. *Psychiatrie* 2008; Suppl 1: 40.

4. Holubec L, Hess Z, Sornova T, Finek J, **Podlipny J**, Topolcan O, Beran J. Depression but Also Other Psychopathologies Screening in Hospitalized Oncology Patients – Pilot Study. *Psycho - Oncology*. 2007 Sep;16(9):111-112.

5. Šornová T, Hess Z, **Podlipný J**, Rosolová H, Petrlová B: Suicidabilita, deprese a lipidogram. *Vnitr lek*. 2006; 52:1254.

6. Rosolova H, Hess Z, **Podlipny J**, Petrova B: The relationship between metabolic syndrome and mild depression in cardiovascular prevention. Abstracts of the EuroPREvent Congress, Athens, Greece, May 11 - 13, 2006. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13(Suppl 1): S65.

7. Hess Z, **Podlipný J**, Topolčan O, Rosolová H, Holubec L jr., Petrlová B: Některé laboratorní markery spojené s aterosklerózou a funkcí imunitního systému (adiponectin, MMP-9, sICAM-1, sVCAM-1, IL-10, IL-8, IL-6, leptin, TNF alfa) u depresivních a nedepresivních probandů stanovené multiplexovou analýzou. Abstrakta IX. kongresu o ateroskleróze, Špindlerův Mlýn 1. - 3. prosince 2005. *DMEV* 2005; 8(Suppl 3): 22.

8. Hess Z, Mayer O jr., Rosolová H, **Podlipný J**, Petrlová B, Topolčan O, Holubec L jr.: Deprese a laboratorní parametry funkce štítné žlázy. Abstrakta XII. výročního kongresu České internistické společnosti ČLS J. E. Purkyně, Praha 23. - 25. října 2005. *Vnitr Lek*. 2005; 51(10):1163.

9. Hess Z, Mayer O jr., Rosolová H, **Podlipný J**, Petrlová B, Topolčan O, Holubec L jr.: Prevalence subklinické formy hypotyreózy v plzeňské populaci. Abstrakta XII. výročního kongresu České internistické společnosti ČLS J. E. Purkyně, Praha 23. - 25. října 2005. *Vnitr Lek*. 2005; 51(10):1200-1201.

10. Hess Z, Rosolová H, **Podlipný J**, Petrlová B, Topolčan O, Holubec L jr.: Deprese a diastolický tlak: náhoda nebo souvislosti? In: *Sborník abstrakt XXII. konference České společnosti pro hypertenzi, XIV. konference pracovní skupiny Preventivní kardiologie ČKS a X. konference pracovní skupiny Srdeční selhání ČKS*, Český Krumlov 6. - 8. října 2005. Praha, Galén 2005, s. 18.
11. Rosolova H, Petrova B, Hess Z, **Podlipny J**: Insulin resistance dyslipidemia associates with latent depression in a population sample *Atheroscler Suppl.* 2005;Apr 6 (1): 138.
12. Rosolová H, Hess Z, **Podlipný J**, Petrlová B: Metabolický syndrom a skrytá deprese. *Medicína po promoci* 2004; 5(Suppl 5):14-17.
13. **Podlipný J**, Hess Z, Rosolová H, Petrlová B, Topolčan O, Holubec L jr.: Vliv léčby sertralinem na metabolický syndrom inzulínové rezistence - výsledky studie. *Česká psychiatrie a svět.* 1. vyd. Praha, Galén 2004, s. 171-172.
14. **Podlipný J**, Hess Z, Rosolová H, Petrlová B, Topolčan O, Holubec L jr.: Souvisí změny lipidogramu s depresí? Výsledky epidemiologické studie. *Česká psychiatrie a svět.* 1. vyd. Praha, Galén 2004, s. 173-174.
15. **Podlipný J**, Hess Z, Petrlová B: Vliv léčby deprese sertralinem na metabolické laboratorní a antropometrické hodnoty, které mohou být ukazatelem metabolického syndromu. In: *Program a abstrakta 44. studentské vědecké konference lékařské fakulty univerzity Karlovy v Plzni*, Plzeň 12. května 2004. Plzeň 2004, nestr.
16. Hess Z, Rosolová H, Topolčan O, Polívková V, Pikner R, **Podlipný J**, Petrlová B, Holubec L jr.: Depresivní porucha ve vztahu k parametrům funkce štítné žlázy, pilotní studie. *Biomarkers and Environment* 2004; (Suppl 1):109-113.
17. Hess Z, Rosolová H, Petrlová B, **Podlipný J**, Topolčan O, Holubec L jr., Polívková V: Souvisí metabolický syndrom inzulínové rezistence s depresí? Souhrn přednášek a posterů XXV. Imunoanalytických dnů, Lázně Poděbrady 25. - 27. dubna 2004. *Biomarkers and Environment* 2004; (Suppl 1):45.
18. Petrlova B, Hess Z, Rosolova H, **Podlipny J**: Is there any relationship between depressive disorder and metabolic syndrome of insulin resistance? In: *Abstract Book 14<sup>th</sup> European Students' Conference*, Berlin November 4-8, 2003. Berlin 2003, s. 205.

## 11. Příloha č. 1

Otázky „Zungovy sebeposuzovací škály deprese“ (SDS):

1. Jsem skleslý a zkroušený
2. Ráno se cítím nejlépe
3. Jsou chvíle, kdy je mi do pláče
4. Mám potíže se spaním
5. Sním stejně jídla jako dříve
6. Sexuální život mi stále činí potěšení
7. Všiml jsem si, že ubývám na váze
8. Mám potíže se zácpou
9. Srdce mi buší rychleji než obvykle
10. Unavím se a nevím proč
11. Mám v hlavě jasno jako vždycky
12. Snadno zvládnou totéž co dřív
13. Cítím nepokoj, nedovedu se udržet v klidu
14. Jsem optimistický do budoucna
15. Jsem dráždivější než obvykle
16. Snadno se rozhoduji
17. Cítím, že jsem užitečný a potřebný
18. Žiji plným životem
19. Cítím, že by pro ostatní bylo lépe, kdybych zemřel
20. Těší mě tytéž věci co dříve