

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Plzni
Psychiatrická klinika**



**VLIV LÉČBY SERTRALINEM NA VYBRANÉ
METABOLICKÉ A ANTROPOMETRICKÉ PARAMETRY
DEPRESIVNÍCH OSOB**

**THE INFLUENCE OF SERTRALINE TREATMENT ON THE
METABOLIC AND ANTHROPOMETRIC PARAMETERS IN
PEOPLE WITH DEPRESSION**

Autoreferát dizertační práce

Doktorský studijní program vědního oboru: Neurologie a psychiatrie

Plzeň 2010

MUDr. Jiří Podlipný

Dizertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného doktorského studijního programu na Psychiatrické klinice LF UK a FN v Plzni za podpory výzkumného úkolu grantového projektu IGA MZ NA 7434-3 (2003 – 2005) „Zlepšení rizikového profilu ICHS ovlivněním skryté deprese“.

Uchazeč: **MUDr. Jiří Podlipný**
Psychiatrická klinika LF UK a FN v Plzni
Alej svobody 80
304 60 Plzeň

Školitel: **Doc. MUDr. Jiří Beran, CSc.**
Psychiatrická klinika LF UK a FN v Plzni

Oponenti: **Prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.**
II. interní klinika LF UK a FN v Plzni

Doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Stanovisko k dizertační práci vypracovalo vedení Psychiatrické kliniky LF UK a FN v Plzni.

Autoreferát byl rozeslán dne

Obhajoba dizertační práce se koná dne**24.6.2010**..... v ...**14:00**.....hodin v seminární místnosti Neurologické kliniky LF UK a FN v Plzni, Alej svobody 80, 304 60 Plzeň, před komisí pro obhajoby doktorských dizertačních prací pro obor Neurologie a psychiatrie.

S dizertační prací je možno se seznámit na děkanátu LF UK v Plzni, Husova 3, Plzeň.

Prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.
Předseda oborové rady pro obor Neurologie a psychiatrie
Neurologická klinika LF UK a FN v Plzni
Alej svobody 80, 304 60 Plzeň

Obsah:

1. Současný stav problematiky.....	4
1.1 Úvod	4
1.2 Depresivní porucha	4
1.3 Deprese a metabolismus lipidů	6
1.4 Deprese a metabolismus glukózy	6
1.5 Deprese a hmotnost	7
1.6 Deprese a metabolismus štítné žlázy	7
1.7 Deprese a kortizol	8
1.8 Deprese, sympatický nervový systém a hypertenze	9
1.9 Deprese a kyselina močová	9
2. Cíl dizertační práce	9
3. Metodika	10
3.1 Charakteristika souboru sledovaných osob	10
3.2 Způsob provedení studie	11
3.3 Laboratorní vyšetřovací metody	12
3.4 Stanovení antropometrických parametrů	12
3.5 Měření změny depresivního prožívání	13
3.6 Sběr a statistické zpracování dat	13
4. Výsledky	14
5. Diskuze	24
6. Závěry	27
7. Souhrn, Summary	28
8. Literatura	32
9. Přehled publikovaných prací autora	38

1. Současný stav problematiky

1.1 Úvod

Vývoj v medicíně vede ke stále komplexnějšímu pohledu na poruchy zdraví. V posledním období se do popředí dostává psychosomatický pohled, který 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 pohledu, kde se setkává psychiatrie s vnitřním lékařstvím.

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 této práce.

1.2 Depresivní porucha

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 10 různých příznaků, jako jsou depresivní nálada, ztráta zájmu nebo potěšení při aktivitách, které jsou normálně příjemné, pokles energie nebo únava, ztráta sebedůvěry nebo sebeúcty, výčitky proti sobě samému nebo pocity bezdůvodné viny, myšlenky na smrt nebo sebevraždu, snížená schopnost myslet nebo soustředit se, nerozhodnost, váhavost, změna psychomotorické aktivity (častěji zpomalení), poruchy spánku, změnu chuti k jídlu (snížení nebo zvýšení)

s odpovídajícími změnami hmotnosti. Podle počtu příznaků rozlišujeme depresivní epizodu lehkou, středně těžkou a těžkou. 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**.

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. Do češtiny je tento termín poněkud neuměle překládán jako „velká deprese“.

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.

1.3 Deprese a metabolismus lipidů

Lze 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 (Lindberg et al. 1992; Sullivan et al. 1994; Ellison & Morrison 2001). Teoretickým podkladem vysvětlujícím uvedený vztah byla Engelbergova teorie, podle které 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 (Engelberg 1992). Zmíněná souvislost nízké hladiny celkového cholesterolu v séru a zvýšené mortality v důsledku suicidia byla na základě pozdějších výzkumů výrazně zpochybněna, a to jak experimentálně (Vevera et al. 2005), tak v epidemiologickém sledování (Tanskanen et al. 2000). Je možné, že oba jevy, tedy snížený cholesterol a zvýšená suicidalita, se vyskytují nezávisle na sobě u starších osob (Brown et al. 1994). Léčba hypercholesterolemie např. statiny se v tomto kontextu jeví jako bezpečná (Wardle et al. 1996).

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 (Eaton 2002). Existují 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 (Brown et al. 2005). Zajímavá jsou v této souvislosti rovněž zjištění, podle kterých dochází v průběhu léčby deprese ke změně citlivosti k inzulínu (Okamura et al. 2000).

1.5 Deprese a hmotnost

Výsledky epidemiologických studií zkoumajících souvislost mezi výskytem obezity a depresivní poruchy dávají nekonzistentní výsledky. Některé potvrzují pozitivní asociaci (Roberts et al. 2000, 2002), některé prokazují negativní korelaci, tedy že u obézních osob je pravděpodobnost depresivního prožívání nižší (Crisp & McGuiness 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

U osob s depresivní poruchou 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 sníženy (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 vypovídají o hlubší dysregulaci HPT osy 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). Je rovněž zajímavé, že byla prokázána negativní korelace mezi hladinami TSH a aktivitou metabolismu mozku nebo celkovou krevní mozkovou perfuzí (Marangell et al. 1997).

Další spojnici 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. 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 již výše zmíněnou souvislost vysokých hladin TSH a snížené metabolické aktivity mozku depresivních osob. Prostředníkem tohoto stavu by pak mohla být nedostatečná koncentrace transthyretinu v mozkomíšním moku.

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 dlouhodobě 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). 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). Při studiu etiologie unipolární depresivní poruchy je mimo jiné v centru pozornosti osa hypothalamus – hypofýza – nadledvinky (HPA osa). V literatuře existuje množství studií, které zkoumají narušení HPA osy u depresivní poruchy. Za nejpodstatnější abnormality HPA osy u deprese jsou považovány: 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 (Carroll 1982).

1.8 Deprese, sympatický nervový systém a hypertenze

Nejčastějšími nálezy u depresivní poruchy, které souvisí s činností sympatiku, jsou jednak zvýšené hladiny katecholaminů, především adrenalinu a noradrenalinu na periferii (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). Existují studie, které prokazují vztah mezi depresivním prožíváním a arteriální hypertenzí (Jonas et al. 1997; Davidson et al. 2000). Většina publikací na toto téma ale dává kontroverzní výsledky. V mnoha studiích není sledována souvislost deprese a hodnot krevního tlaku (Paterniti et al. 1999; Wiehe et al. 2006). 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). U osob trpících unipolární depresivní poruchou nacházíme rovněž vyšší tepovou frekvenci (Lahmeyer & Bellur 1987; Carney et al. 1999).

1.9 Deprese a kyselina močová

Vztah depresivní poruchy a metabolismu kyseliny močové je nejasný. 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.

2. Cíl dizertační práce

Cílem dizertační práce bylo studovat vztah mezi léčbou depresivní poruchy antidepressivem 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).

Zvolený cíl byl součástí grantového úkolu IGA MZ NA 7434-3 (2003 – 2005) „Zlepšení rizikového profilu ICHS ovlivněním skryté deprese“, na němž se dizertant podílel a jehož výsledky uplatňuje ve své práci.

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

Bylo obesláno 1050 probandů z databáze studie Pilsen Longitudinal Study III (PILS III), kteří byli v r. 2000 vyšetřeni na II. Interní klinice LF UK a FN v Plzni (II. IK) v rámci projektu MONICA zaměřeného na screening kardiovaskulárních rizikových faktorů. Pacienti obdrželi poštou m.j. Zungovu sebesposuzovací škálu deprese (SDS), 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. Do Centra preventivní kardiologie II. IK (CPK) se dostavilo k vyšetření 350 osob. Těmto osobám, pokud se u nich na základě Zungovy sebesposuzovací 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 ≥ 50 (Barrett et al. 1978). Většina probandů z uvedených 350 osob, dostavivších se k antropometrii a laboratorním náběrům do CPK, vyplnila SDS podruhé tak, aby časový odstup mezi psychometrickým screeningem a prvou konzultací v psychiatrické ambulanci nepřesáhl 1 týden. Z výše uvedených 350 osob, dostavivších se do CPK, 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 nebyla shledána psychopatologie u 10 osob. Tyto osoby byly tedy shledány na základě SDS 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 Laboratorní vyšetřovací metody

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 autoanalyzátoru 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 autoanalyzátoru 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). 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 autoanalyzátoru 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).

3.4 Stanovení antropometrických parametrů

Antropometrické parametry byly změřeny internistou v Centru preventivní kardiologie II. IK. 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 (kg/m^2). HOMA index (*homeostasis model assessment*) byl kalkulován standardně podle vzorce:
$$HOMA = \frac{\text{glykémie}(\text{mmol/l}) * \text{inzulinémie}(\text{mIU/l})}{22,5}$$
 (Matthews et al. 1985).

3.5 Měření změny depresivního prožívání

Pro kvantifikaci hloubky depresivní poruchy byla použita Zungova sebespozovací škála deprese (SDS) (Zung 1965) v českém překladu (Filip et al. 1985). Tato škála slouží především k hodnocení změn v průběhu terapie depresivní poruchy. SDS je široce a celosvětově používaný nástroj, jehož validita byla opakovaně potvrzena (Biggs et al. 1978). SDS je rovněž často používán jako nástroj sloužící ke screeningové detekci deprese v první linii, jehož senzitivita a specifita v tomto kontextu byla prověřena (Zung 1990). Pacienti vyplnili SDS poprvé v intervalu do jednoho týdne před vstupním psychiatrickým vyšetřením. Zmíněné prvé 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. Výsledkem kvantifikace prožívání symptomů depresivní poruchy je tzv. hrubý skór, který vznikne prostým součtem hodnot odpovědí všech dvaceti otázek SDS. Tento hrubý skór může být následně přepočten na tzv. SDS index, který získáme vydělením hrubého skóru jeho maximální možnou hodnotou (80) a vynásobením 100.

3.6 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

Deskriptivní statistika

Do sledování bylo finálně zařazeno 31 osob, které splňovaly vstupní kritéria. 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. 1).

tabulka č. 1

	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*

Účinnost antidepressivní léčby

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. Konkrétní průměrné hodnoty jsou uvedeny v tabulce č. 2.

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

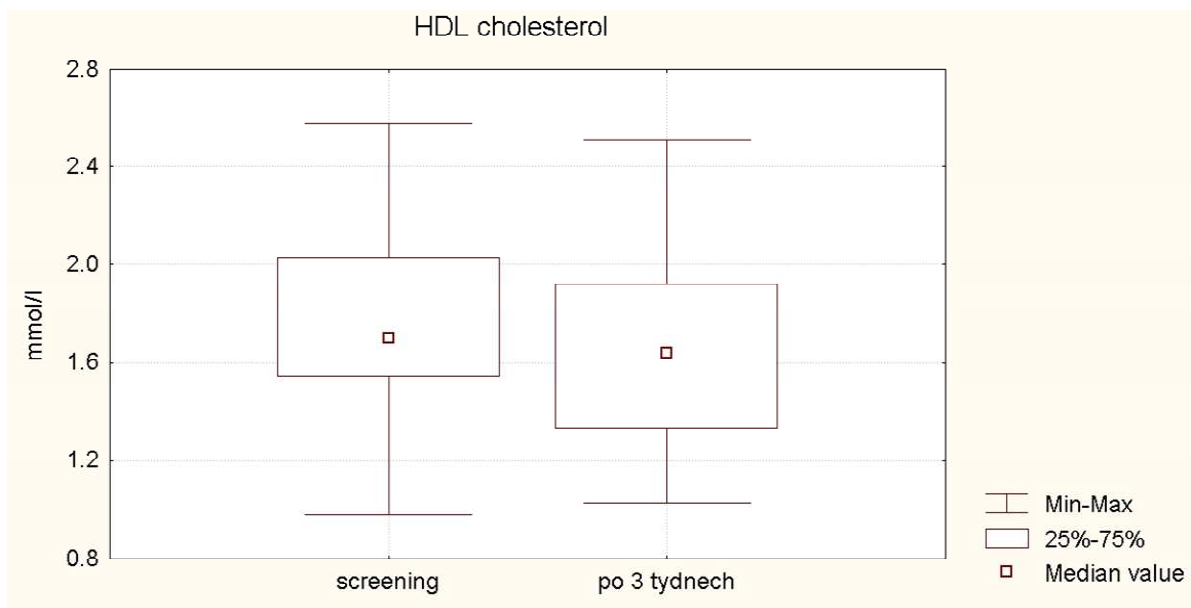
	SDS index průměr (\pm SD)	p (Studentův párový T test)
screening (n=31)	58,27 (\pm 6,59)	
3 týdny léčby (n=31)	50,65 (\pm 7,57)	p < 0,0001
10 měsíců léčby (n=22)	47,67 (\pm 9,87)	p = 0,0162

n = počet sledovaných osob; SD = směrodatná odchylka

Metabolismus lipidů

Třítýdenní i desetiměsíční terapie depresivní poruchy sertralinem vedla k signifikantnímu poklesu hladiny HDL cholesterolu (p po 3 týdnech $< 0,0482$; p po 10 měsících $< 0,02899$) (tabulka č. 3 a graf č. 1; tabulka č. 4 a graf č. 2). 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 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 antidepressiva.

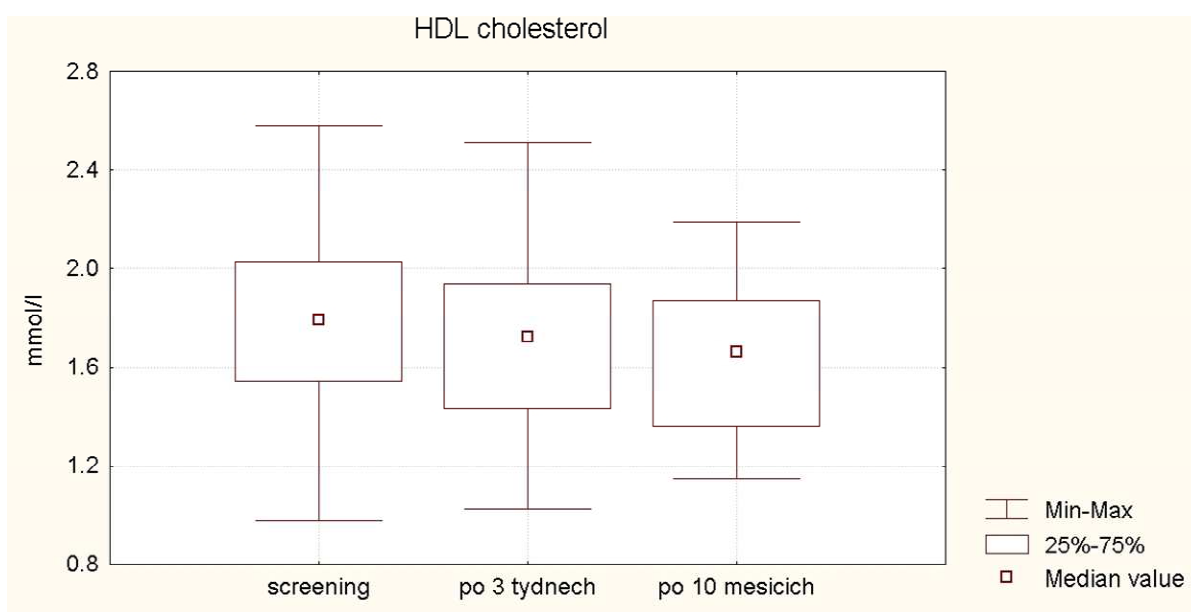


Graf č. 1 Vývoj hladin HDL cholesterolu po 3 týdnech léčby sertralinem

Tabulka č. 3 Vývoj hladin HDL cholesterolu 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
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	p<0,0482

n = počet sledovaných osob; SD = směrodatná odchylka



Graf č. 2 Vývoj hladin HDL cholesterolu po 3 týdnech a po 10 měsících léčby sertralinem

Tabulka č. 4 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	p<0,02899

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

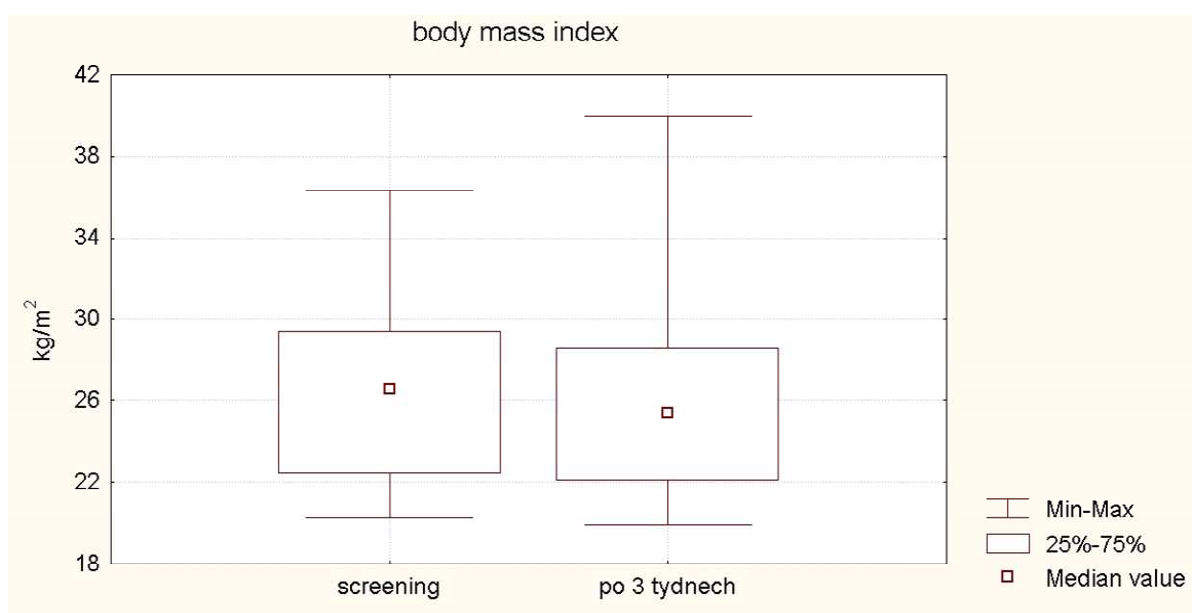
Metabolismus glukózy

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.

BMI, obvod pasu, a poměr pas/ boky

Antidepresivní farmakoterapie sertralinem vedla v krátkodobém horizontu 3 týdnů k signifikantnímu poklesu body mass indexu (BMI) ($p < 0,00016$) (graf č.3, tabulka č.5), v delším horizontu deseti měsíců potom k signifikantnímu vzestupu BMI ($p < 0,0243$) (graf č.4, tabulka č.6). V souladu se vzestupem BMI bylo zjištěno, že po deseti měsících léčby dochází ke statisticky významnému vzestupu obvodu pasu ($p < 0,01743$) (graf č.5, tabulka č.7). 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; $p=0,0574$). Koleraci 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.

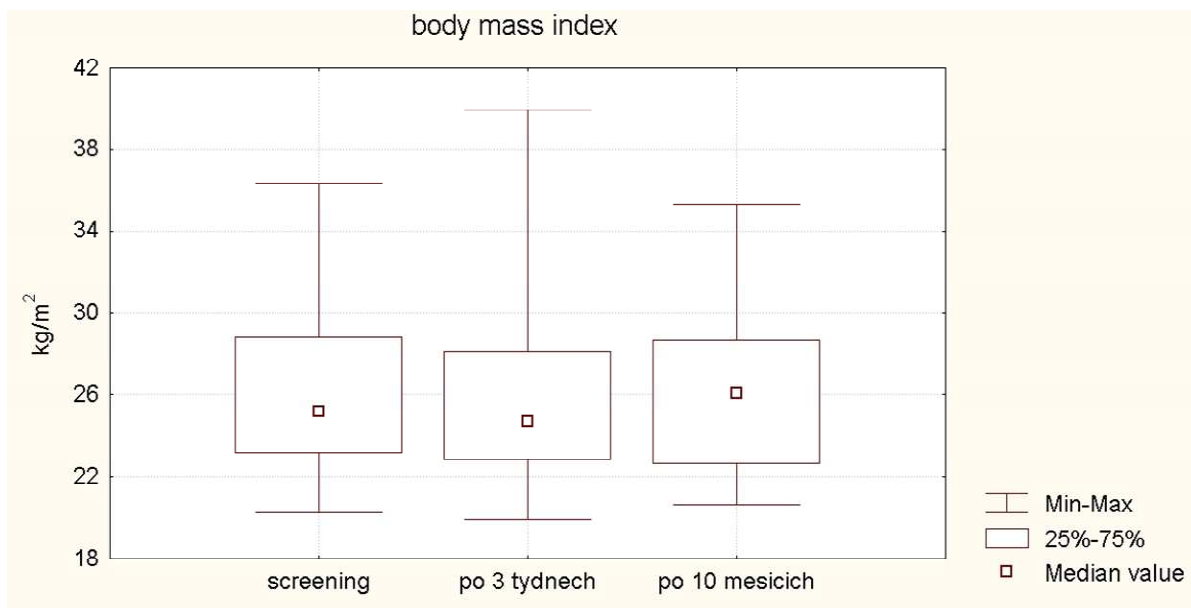


Graf č. 3 Vývoj hodnoty BMI po 3 týdnech léčby sertralinem

Tabulka č. 5 Vývoj hodnoty BMI po 3 týdnech léčby sertralinem

proměnná	n	průměr (kg/m ²)	SD	šikmost	spodní kvartil (kg/m ²)	medián (kg/m ²)	horní kvartil (kg/m ²)	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	p<0,00016

n = počet sledovaných osob; SD = směrodatná odchylka

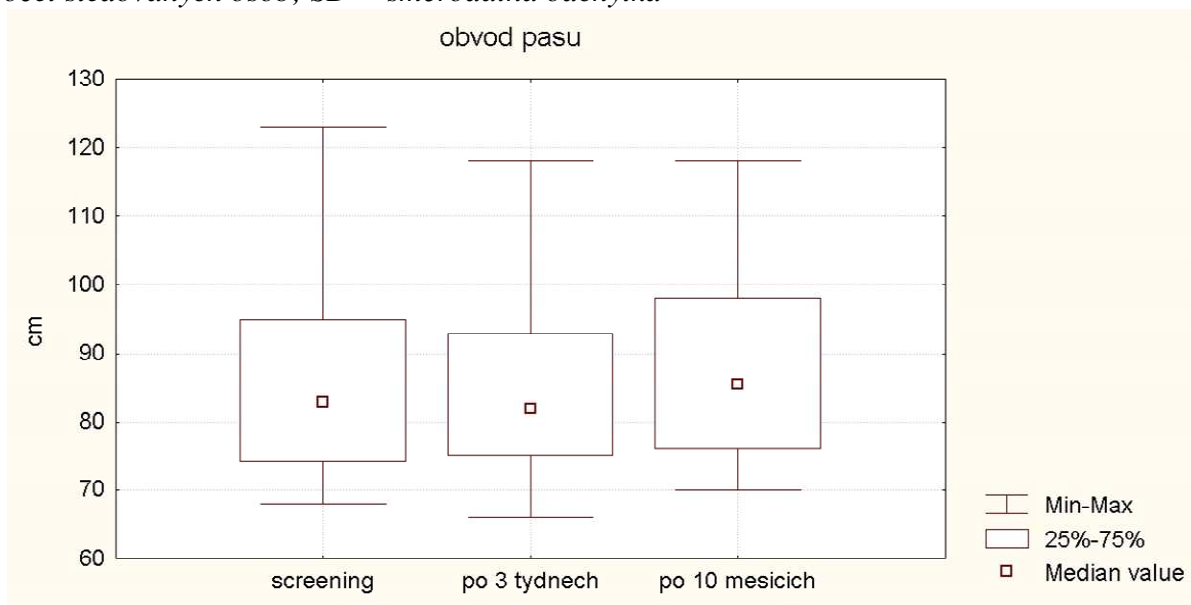


Graf č. 4 Vývoj hodnoty BMI po 3 týdnech a po deseti měsících léčby sertralinem

Tabulka č. 6 Vývoj hodnoty BMI po 3 týdnech a po deseti měsících léčby sertralinem

proměnná	n	průměr (kg/m ²)	SD	šířkost	spodní kvartil (kg/m ²)	medián (kg/m ²)	horní kvartil (kg/m ²)	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	p<0,0243

n = počet sledovaných osob; SD = směrodatná odchylka



Graf č. 5 Vývoj obvodu pasu po 3 týdnech a po deseti měsících léčby sertralinem

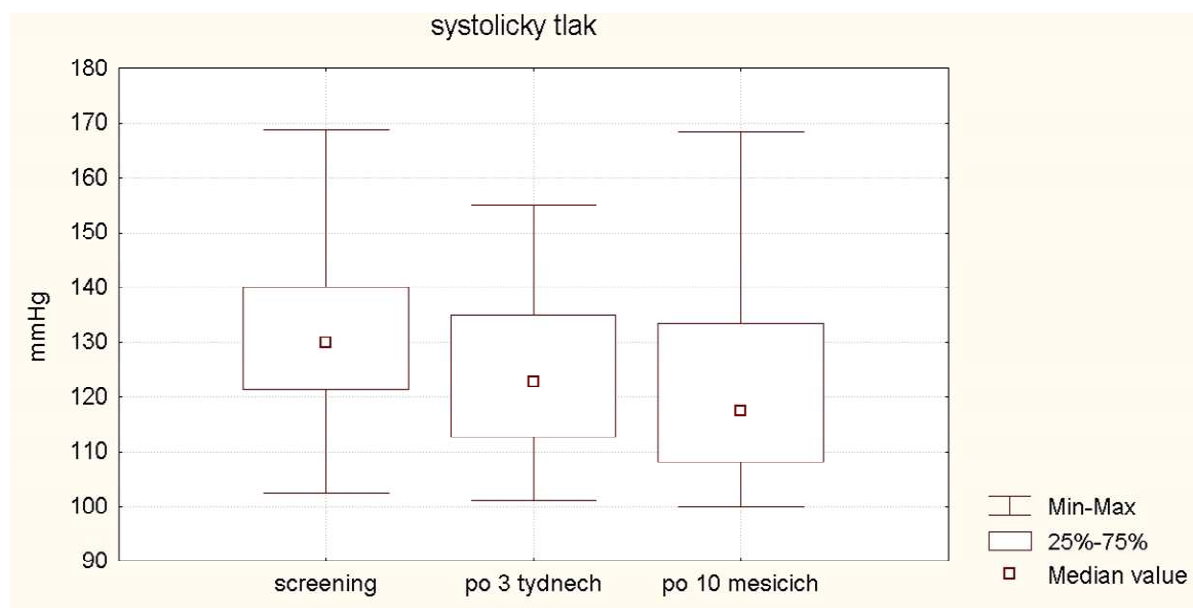
Tabulka č. 7 Vývoj obvodu pasu po 3 týdnech a po deseti měsících léčby sertralinem

proměnná	n	průměr (cm)	SD	šířka	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	p<0,01743

n = počet sledovaných osob; SD = směrodatná odchylka

Tlak krve a tepová frekvence

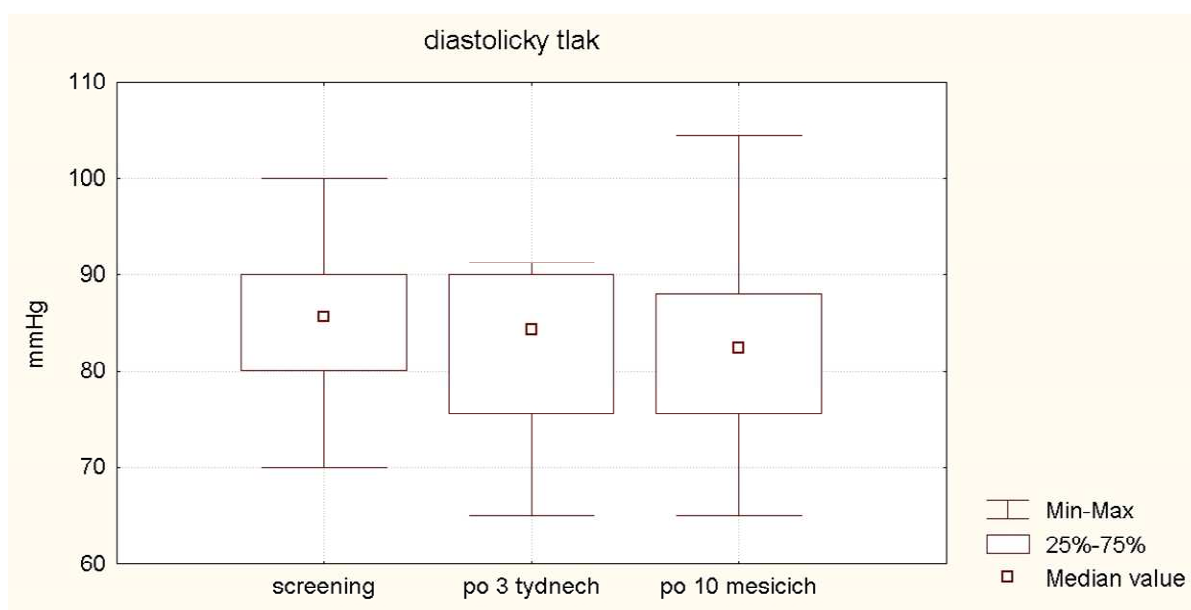
V našem sledování vedla terapie sertralinem po 3 týdnech i po deseti měsících k signifikantnímu poklesu systolického (graf č.6, tabulka č.8) i diastolického tlaku krve (graf č.7, tabulka č.9). Křivka poklesu krevního tlaku (TK) má podle našich výsledků trvale sestupný charakter, což znamená, že po deseti 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 nálezů projevit poklesem ve všech sledovaných parametrech, tedy i v parametru tepové frekvence.

**Graf č. 6** Vývoj systolického tlaku krve po 3 týdnech a po deseti měsících léčby sertralinem

Tabulka č. 8 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	p<0,01811

n = počet sledovaných osob; SD = směrodatná odchylka



Graf č. 7 Vývoj diastolického tlaku krve po 3 týdnech a po deseti měsících léčby sertralinem

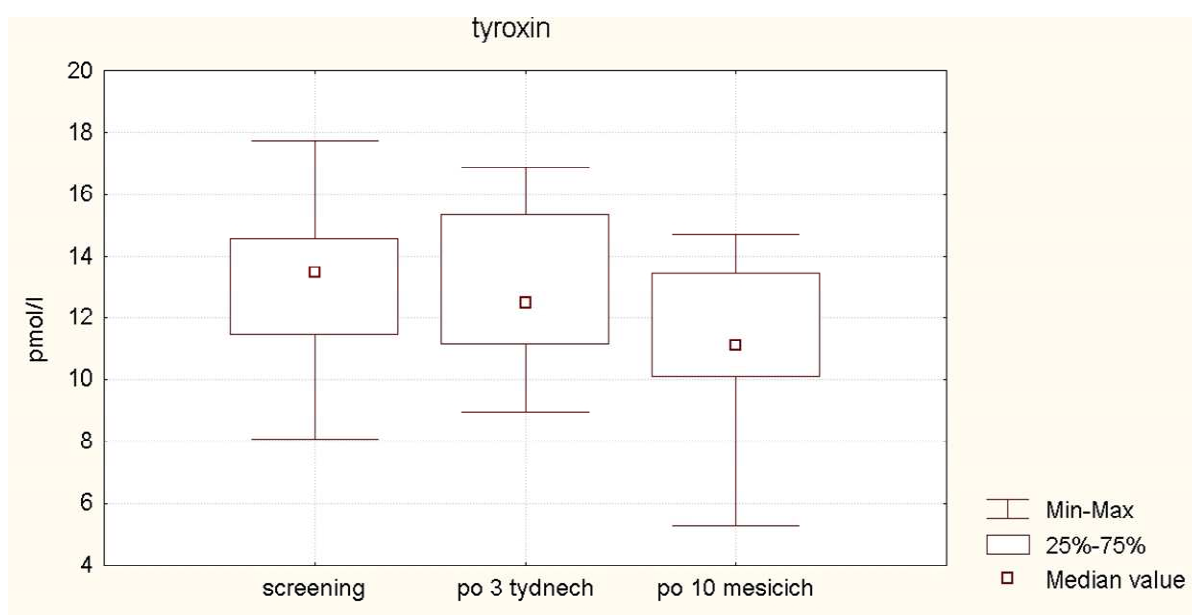
Tabulka č. 9 Vývoj diastolického tlaku krve (DTK) po 3 týdnech a po deseti měsících léčby sertralinem

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	p<0,03672

n = počet sledovaných osob; SD = směrodatná odchylka

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 ($p < 0,00829$) (graf č.8, tabulka č.10). 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.



Graf č. 8 Vývoj hladiny tyroxinu po 3 týdnech a po deseti měsících užívání sertralinu

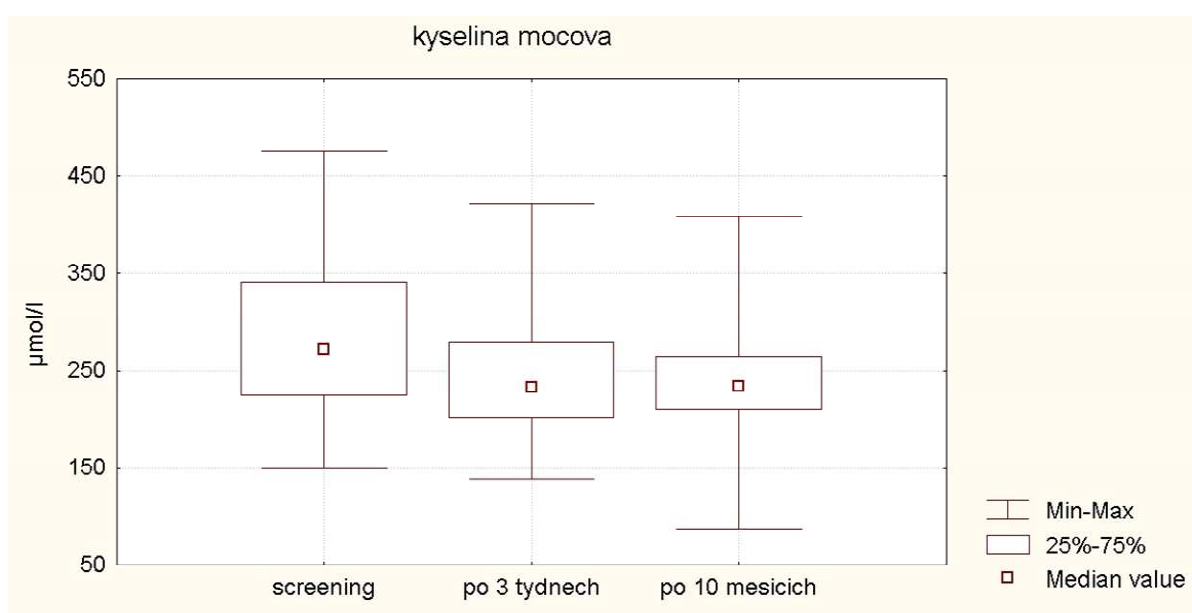
Tabulka č. 10 Vývoj hladiny tyroxinu po 3 týdnech a po deseti měsících užívání sertralinu

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	p<0,00829

n = počet sledovaných osob; SD = směrodatná odchylka

Kyselina močová

V našem souboru došlo po 3 týdnech terapie sertralinem 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 ($p < 0,0001$) (graf č.9, tabulka č.11). 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 = $-0,35897$; $p = 0,0514$).



Graf č. 9 Vývoj hladiny kyseliny močové po 3 týdnech a po deseti měsících užívání sertralinu

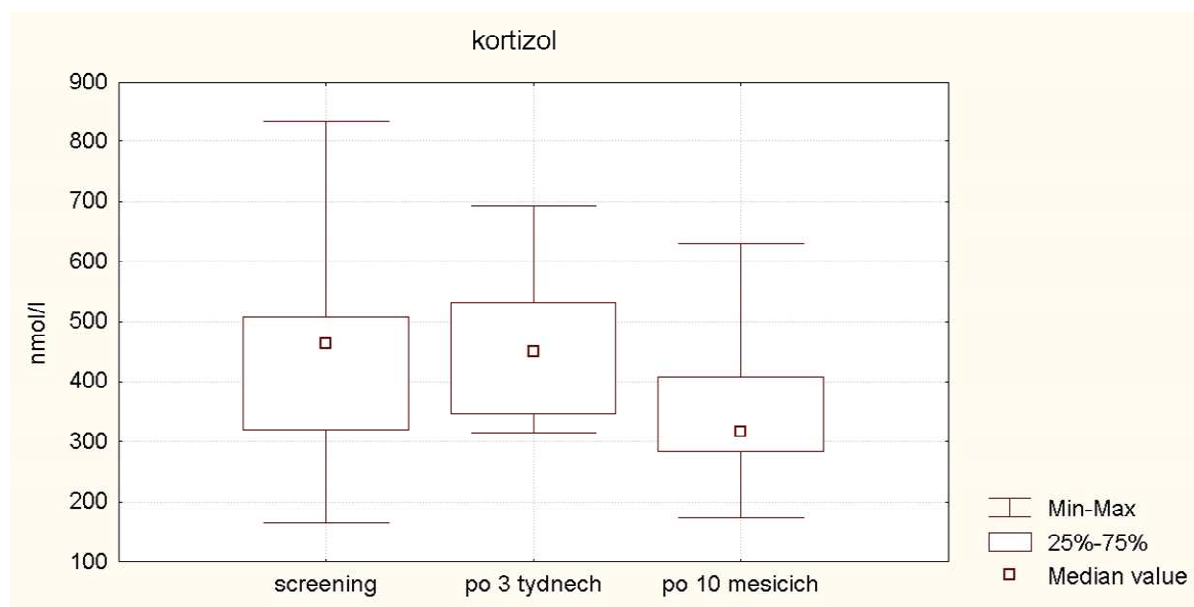
Tabulka č. 11 Vývoj hladiny kyseliny močové po 3 týdnech a po deseti měsících užívání sertralinu

proměnná	n	průměr (µmol/l)	SD	šířkost	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	p < 0,0001

n = počet sledovaných osob; SD = směrodatná odchylka

Kortizol

V našem souboru jsme zaznamenali signifikantní pokles hladiny ranního kortizolu v séru po deseti měsících léčby sertralinem ($p < 0,01057$) (graf č.10, tabulka č.12). Tento výsledek potvrdil naši hypotézu.



Graf č. 10 Vývoj hladiny kortizolu po 3 týdnech a po deseti měsících užívání sertralínu

Tabulka č. 12 Vývoj hladiny kortizolu po 3 týdnech a po deseti měsících užívání sertralínu

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	p<0,01057

n = počet sledovaných osob; SD = směrodatná odchylka

5. Diskuze

Wei et al. (2009) zhodnotili vliv dlouhodobého podávání sertralínu nebo paroxetinu na hladinu LDL cholesterolu, přičemž dospěli ke zjištění, že expozice sertralínu stejně jako paroxetinu vede z dlouhodobého hlediska k pomalému zvyšování

hladiny LDL cholesterolu, což je měřitelný negativní vliv na kardiovaskulární riziko. Stahl (2000) publikoval výsledky studie, ve které léčba sertralinem vedla k signifikantnímu vzestupu hladiny celkového cholesterolu (o 3,7% průměrné hodnoty), stejně jako terapie citalopramem vedla v této studii k signifikantnímu vzestupu hladiny celkového cholesterolu (o 1,6 % průměrné hodnoty). Kopf et al. (2004) sledovali vliv amitriptylinu a paroxetinu na metabolismus lipidů a oba preparáty vedly k signifikantnímu vzestupu LDL cholesterolu i HDL cholesterolu, přičemž celkový cholesterol se v důsledku léčby zvýšil pouze nesignifikantně. Mirtazapin vedl ve studii Nicholase et al. (2003) k signifikantnímu vzestupu tělesné hmotnosti, k signifikantnímu vzestupu celkového cholesterolu a k přechodnému zvýšení triglyceridů, jejichž hladina se po 4 týdnech opět znormalizovala; HDL a LDL cholesterol nebyly ovlivněny.

Z hlediska vlivu antidepresivní farmakoterapie na metabolismus glukózy existují v literatuře především studie zkoumající ovlivnění glykemické kontroly u osob s diabetem. V této souvislosti platí, že mezi jednotlivými skupinami antidepresiv existují rozdíly. Tricyklická antidepresiva (TCA) pravděpodobně zvyšují glykémii. Lustman et al. (1997) studovali vliv podávání nortriptylinu osobám s DM 2 a zjistili, 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. Lustman et al. (2006) sledovali vliv sertralinu na glykovaný hemoglobin u 152 depresivních pacientů současně trpících DM 2 nebo DM 1. Po залéčení deprese sertralinem došlo k signifikantnímu poklesu koncentrace glykovaného hemoglobinu a jeho pokles byl dlouhodobý, přetrvával po celou dobu remise depresivní poruchy. Lze tedy dovodit, že léčbou depresivní poruchy sertralinem dochází u diabetiků ke zlepšení i v parametrech glykémie. Uvažujeme-li o možných mechanismech, které se podílí na zlepšení kontroly glykémie diabetiků s komorbidní depresivní poruchou, 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.

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 (Paykel et al. 1973;

Fernstrom & Kupfer 1988). Od nástupu éry SSRI preparátů se začaly objevovat informace o tom, že by jejich užívání mohlo vést k redukci tělesné hmotnosti (Fernstrom et al. 1988). Posléze se do centra pozornosti dostal fluoxetin, který začal být testován při terapii obezity u jinak psychiatricky zdravých osob (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 antidepresiva působí po nasazení krátkodobý pokles tělesné hmotnosti, v dlouhodobém horizontu ale tento účinek očekávat nemůžeme.

Nejvíce informací o vlivu sertralinu na autonomní nervový systém podává studie SADHART (Glassman et al. 2002), která 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. Ve finálním vyhodnocení byly k dispozici údaje po 16-ti týdenní léčbě od 135 osob užívajících sertralin a 125 osob na placebo. Týkaly se mimo jiné vývoje systolického tlaku krve (STK), diastolického tlaku krve (DTK) a tepové frekvence (TF). Mezi oběma skupinami nebyl zaznamenán rozdíl v žádném ze zmíněných parametrů ani na začátku sledování a ani v jeho průběhu. 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 koronárním příhodu.

Změna hodnot měřených parametrů metabolismu štítné žlázy je v našich výsledcích v souladu s údaji z literatury (Harel et al. 1995; McCowen et al. 1997; Baumgartner 2000, König et al. 2000), která referuje o častém nálezu signifikantního poklesu celkového tyroxinu i volné frakce tyroxinu bez současného poklesu TSH. V literatuře existuje velmi málo údajů o vlivu antidepresivní farmakoterapie na hladinu kyseliny močové. Ve shodě s našimi výsledky bylo v jedné 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). Z literatury jsou známé údaje o tom, že antidepresivní farmakoterapie SSRI ovlivňuje činnost HPA osy,

konkrétně hladiny kortizolu (Thakore et al. 1997; Cooney & Dinan 2000). Z některých publikací vyplývá, že normalizace funkce HPA osy při léčbě deprese je dlouhodobý proces (Sagud et al. 2002; Inder et al. 2001). V souladu s touto skutečností jsme pokles bazálních hladin kortizolu v našem souboru zaznamenali až po 10 měsících, nikoli po 3 týdnech terapie sertralinem.

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 antidepressivní 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 antidepressivem 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 sebesposuzovací 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 antidepressivy či antipsychotiky nebo nebyli systematicky léčeni psychoterapií; jako nejvhodnější antidepressivum 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 inzulin byl stanoven v séru chemiluminiscenční metodou na analyzáru 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 analyzáru 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 inzulinu 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 sebesuzovací 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 2nd 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 syndrom 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

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

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

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

- 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.
- 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.
- Filip V, David I, Jirák 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.
- 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.
- Goldstein DJ, Rampey AH Jr, Enas GG, et al.** (1994): Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 18(3):129-35.
- Halbreich U, Asnis G, Shindlecker 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.
- 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.
- Holsboer F, Barden N** (1996): Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr Rev* 17(2):187-205.
- Inder WJ, Prickett, TC, Mulder RT, et al.** (2001): Reduction in basal afternoon plasma ACTH during early treatment of depression with fluoxetine. *Psychopharmacol* 156: 73–78.
- Istvan J, Zavela K, Weidner G** (1992): Body weight and psychological distress in NHANES I. *Int J Obes Relat Metab Disord* 16:999–1003.
- 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.

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.

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.

König F, Hauger B, von Hippel C, et al. (2000): Effect of paroxetine on thyroid hormone levels in severely depressed patients. *Neuropsychobiology* 42(3):135-8.

Kopf D, Westphal S, Luley CW et al. (2004): Lipid metabolism and insulin resistance in depressed patients: significance of weight, hypercortisolism, and antidepressant treatment. *J Clin Psychopharmacol* 24(5):527-31.

Lahmeyer HW, Bellur SN (1987): Cardiac regulation and depression. *J Psychiatr Res* 21(1):1-6.

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.

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, 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.

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.

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.

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

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.

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 Psychiat* 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.

- 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.
- 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.
- Paterniti S, Alpérovitch A, Ducimetière P, Dealberto MJ, Lépine JP, Bisseurbe 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.
- 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.
- Ramasubbu R** (2002): Insulin resistance: a metabolic link between depressive disorder and atherosclerotic vascular diseases. *Med Hypotheses* 59:537–51.
- 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.
- 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.
- 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.
- Smolík P** (1996): Duševní a behaviorální poruchy. Průvodce klasifikací, nástin nozologie, diagnostika. 1. vyd. Praha: Maxdorf.
- 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.
- 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 PF, Joyce PR, Bulik CM, Mulder RT, Oakley-Browne M** (1994): Total cholesterol and suicidality in depression. *Biol Psychiatry* 36:472–7.
- 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.
- 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.
- 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.
- Weeke A, Weeke J** (1978): Disturbed circadian variation of serum thyrotropin in patients with endogenous depression. *Acta Psychiatr Scand* 57:281–9.
- 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.
- Wei TM, Wang L** (2006): Anxiety symptoms in patients with hypertension: a community-based study. *Int J Psychiatry Med* 36(3):315-22.
- Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, et al.** (1996): Crossnational epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 276:293-299.
- 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, 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.
- 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.

9. 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 inzulinové 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, **Podlipný 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. *Vnitř 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 nedeprativních 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. *Vnitř 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. *Vnitř 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 14th European Students' Conference, Berlin November 4-8, 2003. Berlin 2003, s. 205.