

**Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



**Vliv metabolických parametrů na kognitivní výkon pacientů s bipolární poruchou léčených thymoprofylaktiky**

**Jan Hubeňák**

**Autoreferát disertační práce**

**Doktorský studijní program Psychiatrie**

**Hradec Králové**

**2015**

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Psychiatrie na Psychiatrické klinice Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Jan Hubeňák  
Psychiatrická klinika Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Školitel: prim. MUDr. Ivan Tůma, CSc.  
Psychiatrická klinika Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Oponenti:

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR ..... dne .....  
v ..... od ..... hod.  
(bude doplněno po vyhlášení termínu, místa a času)

Tato práce vznikla za podpory grantu MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906).

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

prof. MUDr. Ladislav Hosák, PhD.  
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací  
v doktorském studijním programu Psychiatrie  
Garant studijního programu

**Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



**Vliv metabolických parametrů na kognitivní výkon pacientů s bipolární poruchou léčených thymoprofylaktiky**

**Jan Hubeňák**

**Autoreferát disertační práce**

**Doktorský studijní program Psychiatrie**

**Hradec Králové**

**2015**

1.	Obsah	3
2.	Souhrn	4
3.	Summary	5
4.	Úvod do problematiky	6
4.1	Kognitivní postižení u bipolární poruchy	6
4.2	Kognitivní funkce a psychofarmaka	7
4.3	Další prediktory kognitivního postižení	8
4.4	Vývoj kognitivního postižení v čase	9
4.5	Vztah kognitivní poruchy a funkčních schopností	9
4.6	Neurobiologie a kardiometabolická rizika u bipolární poruchy	10
4.7	Výskyt kardiometabolických rizikových faktorů u bipolární poruchy	11
4.8	Metabolické faktory a poznávací funkce u bipolární poruchy	12
5.	Cíle disertační práce	13
6.	Uspořádání studie a soubor	13
7.	Výsledky	16
7.1	Vizita 1	16
7.2	Vizita 2	19
8.	Diskuse	21
9.	Závěry	25
10.	Použitá literatura	25
11.	Přehled publikační činnosti autora	30
11.1	Původní vědecké publikace v časopisech s impact factorem	30
11.2	Původní vědecké práce v časopisech bez impact factoru	30
11.3	Ostatní publikace v časopisech bez impact factoru	31
11.4	Přednášky, plakátová sdělení na odborných setkáních	31

## 2. Souhrn

**CÍL:** Kognitivní porucha v euthymní fázi bipolární afektivní poruchy byla již dostatečně dokumentována. Existuje několik faktorů, které tuto poruchu zhoršují, např. sedativní medikace, thyreopatie. Kardiometabolická rizika jsou u bipolární poruchy častým nálezem. Jelikož jsou okolností léčebně ovlivnitelnou a současná data naznačují spojitost kognice s těmito faktory, pokusila se tato studie toto spojení blíže zhodnotit a případně nalézt léčebné cíle.

**METODY:** 40 euthymních bipolárních pacientů bylo zařazeno do jednoleté prospektivní studie. Pacientům bylo provedeno vyšetření tělesných a metabolických parametrů. Byla odebrána jejich anamnéza a poznávací funkce vyšetřeny baterií neuropsychologických testů. Výsledky v testech byly převedeny na kompozitní skóre kognitivního výkonu. Pacienti byli posléze dichotomicky rozděleni a kognitivní výkon jejich skupin byl porovnáván s ohledem na přítomnost či nepřítomnost patologického tělesného či metabolického parametru. Byly kalkulovány korelace některých parametrů se skórem kognitivního výkonu.

**VÝSLEDKY:** Nízký kognitivní výkon byl nalezen v přítomnosti arteriální hypertenze, metabolického syndromu, abdominální obezity a hyperglykémie. Dostatečné statistické síly však dosáhlo pouze spojení hypertenze a kognice. Pacienti s hypertenzí měli horší kognitivní výkon vůči pacientům s normotenzí ve většině položek neuropsychologických testů. Nemocní užívající lithium měli horší kognitivní výkon než uživatelé antikonvulziv, ale byli současně déle léčeni pro bipolární poruchu a déle užívali thymoprofylaktika. Nebyla nalezena korelace mezi kognitivním výkonem a bodovým skóre na objektivní škále deprese. Inzulinémie ani index inzulinové rezistence s kognitivním výkonem nekoreloval. S odstupem jednoho roku došlo ke zlepšení kognitivního výkonu a zlepšení indexu aterogenity. Současný výskyt zlepšení v těchto parametrech naznačoval možnost budoucího zlepšování kognice léčbou kardiometabolických rizik.

**ZÁVĚR:** I přes malou velikost studovaného vzorku, byla zjištěna významná spojitost hypertenze a nízkého kognitivního výkonu. To může ukazovat budoucí cestu ke zlepšení poznávacích funkcí s pomocí léčby hypertenze. Opakované vyšetření kognice po jednom roce ukázalo významné zlepšení kognitivního výkonu. Progresivní povaha poruchy poznávacích funkcí u bipolární poruch v našem souboru nebyla prokázána.

### 3. Summary

**TITLE:** The impact of metabolic parameters on cognitive functions in bipolar patients treated with mood stabilizers.

**OBJECTIVE:** Cognitive impairment in euthymic phase of bipolar disorder has been documented in many studies. There are several contributing factors exerting detrimental effect to such an impairment, e.g. sedative medication, thyreopathy. Cardiometabolic risk factors constitute another frequent condition found in bipolar disorder and exerting probably adverse impact on cognition. Since this condition is treatable and current literature suggests possible connection with cognitive dysfunction, this study aimed to explore such associations to identify promising targets of complex treatment.

**METHODS:** Forty euthymic bipolar patients were enrolled into a prospective one-year study. Patients underwent the examination in the beginning of the study and one year after. Their body and metabolic parameters were measured. Medical history data were collected. Cognition was evaluated using battery of tests. Neuropsychological performance was transformed into neurocognitive composite score. Cognition of subjects was compared dichotomously according to presence or absence of pathological body and metabolic parameters. Correlations of selected parameters and composite score were done.

**RESULTS:** Low neurocognitive score was found in presence of hypertension, metabolic syndrome, abdominal obesity and hyperglycemia. Only connection of hypertension and cognitive score reached sufficient statistical power. Patients presenting hypertension performed worse in all tested domains of cognition when compared with normal blood pressure group. Subjects using lithium performed substantially worse in cognitive tests. However, in comparison with anticonvulsant group, lithium users had markedly longer disorder history as well as longer duration of thymoprophylaxis. No significant correlation of HDRS score, insulinemia or HOMA-IR was found. After one year, significant improvement in cognitive performance and in atherogenic index occurred. The detection of cognitive improvement in the same time as favorable atherogenic index change suggests the possibility of enhancing cognition by the treatment of cardiometabolic risk factors.

**CONCLUSION:** Despite relatively small sample size, noticeable association of hypertension and cognitive impairment was revealed. This might indicate possible way of enhancing cognition in bipolar disorder by treating elevated blood pressure. Repeated evaluation of cognitive abilities revealed significant improvement and thus, progressive nature of cognitive impairment in bipolar disorder was not detected.

## 4. Úvod do problematiky

Narůstající zájem o studium kognitivního postižení spojeného s bipolární afektivní poruchou lze pozorovat až zhruba v posledních deseti letech. Důvody, proč byl výzkum v této oblasti dříve opomíjen, lze hledat v historii. Psychiatrie v 19. století uznávala teorii jednotné psychózy a do ní byla tehdy zahrnuta většina duševních poruch, jež se mohou projevit psychotickými symptomy a které jsou dnes samostatnými diagnostickými jednotkami (tj. depresivní porucha, bipolární porucha, schizofrenie, schizoaferktivní porucha). Emil Kraepelin publikoval na přelomu 19. a 20. století svou klasifikaci nemocí (39) a v ní provedl dichotomické rozdělení jednotné psychózy na maniodepresivní onemocnění a dementia praecox. V jeho skupině maniodepresí byly zahrnuty nemoci dnes známé jako depresivní porucha a bipolární porucha. Dementia praecox zahrnovala nemoci dnes rozeznávané jako skupina schizofrenií. Jedním z důvodů jeho dichotomického přístupu byla celkově lepší prognóza pacientů, jimž přisuzoval maniodepresi, oproti pacientům s dementia praecox (3). Od tohoto období bylo na skupinu schizofrenií nahlíženo jako na nemoci zanechávající postižení poznávacích a funkčních schopností i v klidových stádiích. Zatímco maniodepresivní skupině nemocí žádný reziduální efekt na kognici a funkčnost pacientů ve stádiích remise přičítán nebyl. Pacienti bez akutních příznaků poruchy nálady tak byli považováni za zcela zdravé a přílišná pozornost se jim nevěnovala. Až počátkem nového milénia byly publikovány zásadní přehledové práce (5; 47) shrnující dosavadní poznatky o kognici u bipolární afektivní poruchy a hlavně dokládající existenci jejího narušení i u pacientů v remisi bipolární poruchy.

### 4.1 Kognitivní postižení u bipolární poruchy

Zájem o kognitivní funkce u bipolární afektivní poruchy logicky navazuje na předchozí úsilí věnované stejné oblasti u schizofrenie. Zřejmým impulzem byl rok 1998 a uveřejnění přehledové práce o poznávacích schopnostech schizofrenních pacientů (35), která hodnotila více než dvě stě studií z let 1980 až 1997. Tehdy bylo popsáno globální kognitivní postižení u těchto pacientů ve srovnání se zbytkem populace a průměrná hodnota effect size (tzn. velikosti efektu) schizofrenie na celkový kognitivní výkon v neuropsychologických testech byla stanovena na 0,92 směrodatné odchylky. Čím je hodnota effect size vyšší, tím je testový výkon pacientů oproti kontrolám horší. Negativní, záporné, hodnoty effect size by tak znamenaly lepší výkon pacientů oproti kontrolám. Ve sféře zájmu o poznávací funkce bipolární poruchy nebylo sporu, že deprese nebo mánie významně kognici ovlivňují. Přesné stanovení rozdílné míry postižení mezi fázemi navzájem ale chybělo. V roce 2004 byla publikována první studie (49), která postižení mezi fázemi deprese,

mánie a remise (tj. euthymní fáze) porovnála. Autoři vyšetřili 30 pacientů v depresivní fázi, 34 manických nebo hypomanických pacientů a 44 euthymních subjektů. Euthymii definovali jako skóre  $\leq 8$  bodů na škále HDRS a  $\leq 6$  bodů na škále YMRS. Srovnávací skupinou bylo 30 duševně zdravých probandů. Ve všech třech fázích nemoci byla nalezena dysfunkce ve verbální paměti a exekutivních funkcích. Nízký výkon v neuropsychologických testech byl spojen s poklesem funkčních schopností (tzn. samostatnost v rozhodování, schopnost péče o finance, udržování mezilidských vztahů, plánování volnočasových aktivit atd.). Zjistili také, že narušení verbální paměti koreluje s délkou trvání nemoci, počtem manických epizod, hospitalizací a suicidálních pokusů v anamnéze. Od roku 2006 byly k tématu kognice u bipolární poruchy postupně zveřejňovány meta-analýzy (4; 7-9; 41; 45; 63; 77). Meta-analytická data ukazují, že kognice bipolárních pacientů je postižena globálně a je narušena již v úvodu onemocnění. Ve většině prací dosahuje neblahý vliv bipolární poruchy středního effect size na celkový kognitivní výkon v porovnání se zdravými kontrolami. Z jednotlivých domén kognice jsou nejčastěji nalézány poruchy verbální paměti a učení, exekutivních funkcí a pozornosti, u kterých je dosahováno středního až velkého effect size. Nicméně, závažnost postižení nedosahuje hloubky kognitivního deficitu u schizofrenie.

Vyšetřování nemocných ve fázi euthymie, v remisi onemocnění, je významné pro rozpoznání neurokognitivních trait markerů nemoci, příznaků, jež patří k jádrovému postižení, které je trvale přítomno v relapsu nemoci a nezlepšuje se ani v období remise. Jádrové kognitivní postižení je pak často pozorováno u duševně zdravých příbuzných bipolárních pacientů. Význam těchto trvalých fenotypových znaků spočívá v možnosti jejich užití pro genetický výzkum. Zda endofenotypem skutečně může být kognitivní postižení, se zabývalo několik prací (4; 8; 21; 27; 40) a studie s příbuznými bipolárních pacientů nepřímo či přímo ukazují, že kognitivní postižení, podobně jako bipolární porucha samotná, může mít genetický podklad. V případě, že na chromosomech existují rizikové lokusy spojené se vznikem bipolární poruchy a s ní spojeného deficitu poznávacích funkcí, pak by vyšetřování kognice mohlo být užitečným nástrojem pro genomové studie hledající další rizikové geny pro vznik bipolární poruchy. Dokázalo by totiž zvýšit pravděpodobnost odlišení skutečně rizikových genetických nálezů, které způsobují bipolární poruchu samotnou, od nález méně významných.

## **4.2 Kognitivní funkce a psychofarmaka**

Psychofarmaka často vyvolávají nežádoucí sedaci a z ní vycházející psychomotorické zpomalení, poruchu pozornosti, paměti i exekutivních funkcí. Z toho důvodu je psychofarmakoterapie



významným činitelem v otázce kognitivního postižení bipolárních pacientů. Přehled nejčastěji užívaných stabilizátorů nálady s posouzením, zda pro jejich užití v dané fázi bipolární poruchy je či není dostatek literárních důkazů, byl v české literatuře publikován například v roce 2011 (50). S ohledem na pacienty v euthymní fázi nemoci jsou nejvíce důležitá ta farmaka, která jsou užívána v profylaxi a jejichž negativní vliv na kognici může k poruše poznávacích funkcí pacientů přispět. Jako první volba v profylaktické léčbě bipolární afektivní poruchy jsou v současné době uznávána farmaka: lithium, valproát, lamotrigin, olanzapin, quetiapin, aripiprazol a dlouhodobě působící injekční risperidon (85). Literární zdroje nabízí několik meta-analýz věnujících se vlivu stabilizátorů nálady na poznávací funkce bipolárních pacientů. V jedné z nich (8) se ukázalo, že čím vyšší byl podíl antipsychotik v medikaci pacientů, tím vyšší byl pozorován effect size bipolárního onemocnění pro poruchu psychomotorické rychlosti a počet opomenutí v testu pozornosti. Stejně tak i užívání antidepresiv vedlo ke snížení psychomotorické rychlosti i rychlosti zpracování informací. Novější meta-analýza (9) porovnávala vliv medikace na kognici bipolárních pacientů na větších počtech probandů. Lithium užívalo 652 pacientů, 337 pacientů užívalo antikonvulziva (tj. valproát, karbamazepin či lamotrigin), 209 pacientů antidepresiva a dalších 209 užívalo antipsychotika. Ani lithium, ani antidepresiva neovlivnili žádnou z kognitivních domén. Antikonvulziva měla malý vliv na exekutivní funkce a antipsychotika vykazovala nízký vliv na snížení výkonu v paměťovém testu učení, který měří verbální paměť a učení. Pacienti bez medikace oproti pacientům s medikací nicméně vykazovali lepší výkon v paměťovém testu učení ( $d = -0,35$  až  $-0,39$ ). Je však otázkou, zda právě mírný průběh nemoci nevyžadující psychofarmakoterapii není pravým důvodem lepšího kognitivního výkonu než potenciálně negativní vliv farmak na poznávací funkce.

### **4.3 Další prediktory kognitivního postižení**

Některé práce se věnují souvislosti kognitivního deficitu euthymních bipolárních pacientů s demografickými a průběhovými proměnnými. Již citovaná meta-analýza (8) popisuje, že průměrný věk pacientů je nepřímo úměrný výkonu v testu pozornosti. Časnější věk onemocnění bipolární poruchou je pak spojen s vyšším effect size pro verbální učení a rychlost zpracování informací. Další práce (9) zjistila, že počet manických epizod v anamnéze pacientů s malým effect size ovlivňuje výkon v paměťovém testu učení i rychlosti zpracovávání informací. I celkový počet afektivních epizod ovlivňoval rychlost zpracovávání informací. Počet depresivních epizod nijak kognici neovlivnil, ale počet hospitalizací pro depresivní epizody rychlost zpracovávání informací ovlivnil. To, že kognici ovlivňuje celkový počet afektivních epizod bipolární poruchy, ilustruje i

další práce (48), který srovnávala výkony v testech poznávacích funkcí u 40 euthymních bipolárních pacientů a 30 zdravých kontrol. Bipolární pacienti měli horší výsledky v testech paměti a exekutivních funkcí i přesto, že výpočet byl korigován pro věk a premorbidní IQ. Z analýzy dat vyplynulo, že porucha verbální paměti a je spojena s delším trváním nemoci, vyšším počtem manických epizod a anamnézou psychotických příznaků. Závažnější rekurence afektivních fází tedy zřejmě kognici u pacientů zhoršuje.

#### **4.4 Vývoj kognitivního postižení v čase**

Robinson a Ferrier (62) ve své přehledové práci zmiňují negativní dopad celkového počtu manických epizod na verbální paměť. Obdobná závislost byla popsána i v další práci (9), která dává do souvislosti zhoršení kognice s celkovým počtem manických epizod i počtem hospitalizací pro depresivní epizody. Dalším faktem podporujícím progresivní povahu deficitu kognice je skutečnost, že pacienti s bipolární poruchou mají větší riziko rozvoje demence ve srovnání se zbytkem populace. To demonstruje práce vycházející z dánského národního zdravotního registru (37). Tchajwanská studie (83) zahrnující více než devět tisíc bipolárních pacientů vycházela z registru zdravotního pojištění a přisuzuje bipolární poruše zhruba čtyřnásobně větší podíl pravděpodobnosti rozvoje demence v porovnání s jinými nemocemi, jako jsou diabetes mellitus, hypertenze, chronické obstrukční plicní onemocnění atd. Údaje o progresivitě deficitu poznávacích funkcí pochází z průřezových studií. Recentní meta-analýza (66), která shrnuje výsledky longitudinálních studií kognice, však v průběhu průměrné doby sledování 4,62 let významnou poruchu poznávacích funkcí neshledává. Torres et al. (78) popisují, že ačkoli bipolární pacienti podávali ve srovnání se zdravými kontrolami horší výkon, v jednoletém sledování vykázali zlepšení exekutivních funkcí. Aktuální souhrnná práce (71) deklaruje dosud nedostatečnou evidenci pro konstatování progresivní či stabilní povahy kognitivního deficitu u bipolární poruchy s tím, že vyšší riziko demence je pravděpodobně spojeno s vyšší morbiditou a mortalitou bipolární populace na kardiometabolická onemocnění. Tato onemocnění pak mohou vést k vyšší incidenci demence hlavně mechanismem rozvoje aterosklerózy.

#### **4.5 Vztah kognitivní poruchy a funkčních schopností**

Pozornost autorů je stále častěji zaměřována na oblast každodenního fungování bipolárních pacientů a na to, jak je jejich funkčnost ovlivněna poruchou kognice. Depp et al. (19) v meta-analýze z roku 2012 hodnotili 22 původních prací z let 1990 až 2010 s 1344 pacienty, kteří byli vyšetřeni

jednak bateriemi neuropsychologických testů a jednak škálami funkčních schopností. Autoři našli významnou korelaci mezi kognitivní výkonností a každodenním fungováním u pacientů. Effect size pro vliv sledovaných domén kognice na funkční schopnosti byl střední až malý. Tse et al. (79) v meta-analýze z roku 2014 zahrnuli do hodnocení celkem 22 studií z let 2000 až 2011 s 6301 probandy. Zjistili, že pacienti s dobrou výkonností v zaměstnání mají lepší výkony v testech kognitivních funkcí a mají mírnější průběhové charakteristiky nemoci (tzn. méně psychiatrických hospitalizací, depresivních příznaků a projevují i menší závažnost osobnostní psychopatologie). Významná multicentrická studie (76) porovnávala efektivitu nově vytvořeného terapeutického programu remediace kognitivních funkcí s běžnou psychoeducací a pouhou psychofarmakoterapií. Zjistili velmi významné zlepšení funkčnosti pacientů v programu remediace oproti pouhé farmakoterapii. Zlepšení ve funkčnosti ve vztahu k zaměstnání mělo dokonce za následek, že 5,4% nemocných si po absolvování programu našlo zaměstnání. Pacienti v remediační skupině vykázali významné zlepšení verbální paměti oproti počátku programu, ale srovnání s ostatními skupinami při ukončení sledování statisticky významné nebylo.

#### **4.6 Neurobiologie a kardiometabolická rizika u bipolární poruchy**

Původně byla etiologie metabolického syndromu u bipolární afektivní poruchy spatřována hlavně v behaviorálních faktorech (snížený pohyb, zvýšený kalorický příjem stravou) a nežádoucích účincích psychofarmak. Narůstají však poznatky (70), které postupně odhalují buněčný a molekulární podklad metabolické poruchy u bipolárního onemocnění. Byly nalezeny známky poškození astrocytů, gliových buněk dodávajících energetický substrát neuronům, v post-mortem studiích (29). U žijících pacientů pak byly zjištěny zvýšené hladiny astrocyty produkovaného proteinu S100B v manických a depresivních fázích (67). Jedná se o protein považovaný za marker integrity astrocytů a jeho vyšší hladina poukazuje na jejich poškození a dysfunkci. Pokud jsou astrocyty dysfunkční a nezajistí dostatečný přísun energie mozku při jeho zvýšené spotřebě (např. při akutní fázi bipolární poruchy), tím více vystoupí do popředí aktivace osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny (H-H-N), která vede ke zvýšenému příjmu potravy a hyperglykémii. Jsou shledávány i dysfunkce a změny počtu mitochondrií, které zajišťují energetický substrát pro neurony (2). Těsnou souvislost mitochondriální dysfunkce s bipolárním onemocněním dokládá i léčebný efekt lithia a valproátu na její částečnou úpravu (80). U bipolárních pacientů je v depresivních i manických fázích dokumentována snížená hladina neurotrofinu BDNF. Je to protein, který je klíčovým mediátorem pro arborizaci dendritů, růst axonů a plasticitu synapsí. Genová exprese BDNF v hypotalamu může být redukována snížením příjmu potravy a naopak

zvýšena příjmem glukózy. Studie na myším modelu prokázala spojitost hyperfagie a obezity právě díky snížené expresi BDNF (46). Chronická aktivace H-H-N je častým a opakovaným nálezem u bipolárních pacientů. Její příspěvek k metabolické poruše spočívá v tom, že zvýšená hladina kortizolu snižuje inzulinem stimulovaný transport glukózy například do kosterních svalů díky inhibici přesunu glukózového transportéru na buněčnou membránu a tím vede k hyperglykémii. Zvýšená vazba kortizolu ve viscerální oblasti stimuluje asimilaci triacylglycerolů do tukové tkáně, čímž vede k rozvoji obezity. Chronická aktivace osy H-H-N s vysokými hladinami kortizolu je nalézána jak v depresivních, tak i v manických epizodách (11). U nemocných s bipolární poruchou jsou zaznamenávány i další znaky narušení osy H-H-N. To se projevuje například non supresí v dexamethazonovém testu u více než 50% jedinců (64) či abnormní odpovědí osy na jiné tělesné nebo psychologické podněty. Narušen bývá i chronobiologický rytmus koncentrace kortizolu (74). Aktivace H-H-N začíná v hypotalamu, kde je uvolňován kortikoliberin (CRH), jehož produkce je následována zvýšením sekrece adrenokortikotropního hormonu v hypofýze a kortizolu v nadledvinách. Studie na myším modelu prokázala vliv zvýšených hladin CRH v krevním oběhu na zvýšení příjmu potravy, nárůst hmotnosti a rozvoj inzulínové rezistence (14).

#### **4.7 Výskyt kardiometabolických rizikových faktorů u bipolární poruchy**

Data ze skandinávských národních registrů ukazují, že se bipolární pacienti dožívají kratší délky života než zbytek populace. Kratší očekávanou délku života však nelze přičíst pouze suicidiím. Nejčastějšími příčinami úmrtí pacientů s bipolární poruchou jsou kardiovaskulární nemoci a nádorová onemocnění. Jsou to stejné příčiny jako v populaci duševně zdravých (42). U bipolární afektivní poruchy je celková mortalita dvojnásobná při porovnání s duševně zdravými. Mortalita na diabetes mellitus je v této populaci až 3,5 násobná a na cévní mozkovou příhodu 2,5 násobná ve srovnání se zbytkem populace. Pro tuto skupinu pacientů je typický, podobně jako tomu je například u schizofrenní populace, nedostatečný záchyt kardiometabolických chorob za dobu života. Ačkoli tito pacienti mají po dobu svého života dvojnásobně více kontaktů se zdravotními službami než duševně zdraví, zvýšená prevalence kardiovaskulárních chorob u nich pozorována není. Příčinou toho je nedostatečná diagnostika jejich tělesných nemocí, které jsou posléze zjišťovány jako příčina úmrtí (10). Avšak u pacientů, kde je takové onemocnění včasné zjištěno a léčeno, příznivě klesá mortalita až na úroveň duševně zdravých (15). Příčiny zvýšeného výskytu kardiometabolických rizikových faktorů jsou multifaktoriální. Vedlejší účinky psychofarmak zvyšují riziko kardiometabolických onemocnění, ale vysazení léků není řešením, protože tím dochází k nárůstu mortality celkové a suicidální mortalita stoupá až na dvojnásobek (16). Někdy je možné volit

záměnu za metabolicky šetrnější farmaka, nicméně může dojít k léčebné non-responsi, snížení compliance či výskytu jiných vedlejších účinků (72). Další příčinou zvýšené morbidity oběhových chorob je kouření. U bipolární poruchy je kouření třikrát častější než u psychicky zdravých a zvyšuje mortalitu těchto pacientů až 3,5 násobně (34; 73). Sedavý životní styl s nízkým výdejem energie a zejména celková denní doba sezení jsou významným prediktorem rozvoje metabolického syndromu. Belgická práce (81) poukazuje na 8,5 hodiny sezení nejčastěji před obrazovkou televize u schizofrenních pacientů oproti 6,2 hodinám u zdravých kontrol. Popisuje se, že hyperaktivace osy H-H-N je spojena se zvýšenou chutí a posléze také konzumací sladkých, tučných a energeticky bohatých potravin, čehož následkem je obezita (26). Obezita je u pacientů s bipolární poruchou, podobně jako plně vyjádřený metabolický syndrom (61), dvakrát častější než u jedinců bez duševního onemocnění (28; 53). I její původ je multifaktoriální. Nejčastěji uváděným a nejvýznamnějším původcem obezity je psychofarmakoterapie zejména atypickými antipsychotiky (6). Nadváha i obezita jsou spojeny s bipolární poruchou ve vyšší míře než u jiných duševních onemocnění i u dosud psychofarmaky neléčených pacientů (44). Rozvoj a přetrvávání obezity při léčbě bipolární poruchy způsobuje non-adherenci k léčbě (22) a je spojeno s častějšími relapsy depresivních fází i častějšími suicidálními pokusy (23; 24). Dalšími příčinami obezity jsou již zmíněný nadměrný příjem karbohydrátů, omezená fyzická aktivita a také už popsané neuroendokrinní abnormality (18). Pozitivními prediktory obezity jsou dále starší věk, anamnéza hospitalizace pro depresivní fázi a protražované depresivní epizody. Bylo ale opakovaně potvrzeno, že abúzus psychotropních látek je naopak významným negativním prediktorem obezity (28; 54). Několik studií označuje bipolární poruchu za jeden z rizikových faktorů rozvoje diabetes mellitus (65; 74). Narušená glukózová tolerance a inzulinová rezistence je nalézána u nemocných s bipolární poruchou častěji než v obecné populaci. Patofyziologické spojení bipolární poruchy a diabetes mellitus dosud není vysvětleno. Teoreticky je zvažováno spolupůsobení genů pro tyrosin hydroxylázu – inzulin a inzulinový růstový faktor II na krátkém raménku chromozomu 11 u obou chorob (55). Rasgon et al. (60) vyšetřili 103 žen s bipolární poruchou a porovnali je s 36 duševně zdravými ženami stejného věku. Rodinná anamnéza onemocnění diabetes mellitus 2. typu byla u bipolárních subjektů spojena s horším profilem kardiometabolických ukazatelů (lačná inzulinémie a glykémie, index inzulinové rezistence, Body Mass Index a obvod pasu) než tomu bylo u duševně zdravých protějšků se stejnou anamnézou.

#### **4.8 Metabolické faktory a poznávací funkce u bipolární poruchy**

Do současnosti jsou známy tři studie (20; 68; 86), které se zabývaly vztahem kardiometabolických

rizikových faktorů a poznávacích funkcí u bipolární afektivní poruchy. Yim, et al. (86) provedli post-hoc analýzu výsledků studie, které hodnotila užívání insulin v intranasální aplikaci jako terapeutické intervence pro poruchy poznávacích funkcí obecně. U euthymních bipolárních pacientů našli negativní korelaci pozornosti a rychlosti zpracování informací ve vztahu k BMI. Pacienti s nadváhou a obezitou měli významně nižší výkon v testu verbální fluence než subjekty s normální hmotností. Depp, et al. (20) provedli neuropsychologická vyšetření u skupin pacientů s bipolární poruchou a schizofrenií. Získaná data doplnili údaji ze sdělení pacientů týkajících se tělesné výška a hmotnosti, užívání antihypertenziv a antidiabetik. Zjistili, že obezita a arteriální hypertenze jsou spojeny s horším globálním kognitivním výkonem. Silveira, et al. (68) vyšetřili skupinu mladých pacientů ve věku 16 - 35 let, kteří se recentně zotavili z jejich první manické epizody. Použili baterii neuropsychologických testů a u subjektů vypočítali BMI. Nenalezli však žádnou korelaci mezi doménami kognice a BMI.

## **5. Cíle disertační práce**

Populace bipolárních pacientů je zatížena významným deficitem poznávacích funkcí, který přímo souvisí s jejich funkčními schopnostmi. Bipolární pacienti jsou nadto vystaveni zvýšenému riziku kardiometabolických onemocnění, která zvyšují mortalitu a zkracují očekávanou délku života v této populaci. Poznávací funkce je možno nacvičovat a udržovat různými formami kognitivního tréninku. Nabízí se však možnost v budoucnu příznivě ovlivňovat kognici bipolárních pacientů úpravou tělesných a metabolických parametrů. Samotná souvislost tělesných a metabolických parametrů s kognicí byla v této populaci prokázána jen nepřímou. Buď bylo hodnocení prováděno retrospektivně, nebo docházelo k neúplnému či nespolehlivému zjišťování tělesných a metabolických ukazatelů. Cílem této práce tak bylo zjistit, zda existuje spojitost poznávacích funkcí s tělesnými a metabolickými parametry u euthymních pacientů za předpokladu, že tyto parametry včetně kognice budou měřeny přímo. Sekundárním cílem bylo zhodnocení vlivu nejčastěji užívaných thymostabilizérů (lithium, valproát, karbamazepin) na kognici pacientů v euthymní fázi.

## **6. Uspořádání studie a soubor**

Projekt byl připraven ve formě otevřené prospektivní studie s délkou sledování každého pacienta po dobu jednoho roku. Studie byla schválena lokální etickou komisí. Probíhala v letech 2008 až 2013. Do hodnocení byli zařazeni ambulantní pacienti Psychiatrické kliniky Lékařské fakulty a Fakultní nemocnice v Hradci Králové, kteří vyslovili souhlas s účastí ve studii a podepsali

informovaný souhlas. Byla stanovena vstupní kritéria:

- diagnóza bipolární afektivní poruchy v současné době v remisi dle MKN-10 (69)
- remise současně vymezena bodovým hodnocením na škálách posuzujících afektivní příznaky, tzn. méně než 6 bodů ve škále YMRS (87) a méně než 9 bodů ve škále HDRS (32)
- muži i ženy ve věku 18 a více let
- thymoprofylaxe lithiem nebo karbamazepinem nebo valproátem s tím, že není povolena konkomitantní medikace dvěma nebo všemi třemi ze sledovaných stabilizérů

Vylučovací kritéria:

- změna stabilizátoru nálady nebo jeho vysazení v průběhu sledování
- relaps nemoci v průběhu plánovaného období druhého hodnocení po jednom roce
- rozvoj demence, cévní mozkové příhody nebo jiné nemoci způsobující léze mozku spojené s kognitivní dysfunkcí
- závislost s aktivním užíváním psychotropních látek
- neléčená thyreopatie

Testovaná primární nulová hypotéza:

- kognitivní výkon pacientů s bipolární poruchou není ovlivněn metabolickými parametry

Testované sekundární nulové hypotézy:

- metabolické parametry nejsou ovlivněny délkou thymoprofylaxe
- metabolické parametry nejsou závislé na typu thymoprofylaxe

Pacienti byli v průběhu studie hodnoceni celkem dvakrát. První hodnocení proběhlo v den zařazení do studie (Vizita 1) a konečné hodnocení proběhlo 365. den  $\pm$  14 dní (Vizita 2). Anamnestická data byla od pacientů získána jednak přímým dotazem a jednak z jejich zdravotnického záznamu na ambulanci Psychiatrické kliniky LFUK a FN v Hradci Králové, kde také probíhalo samotné vyšetření probandů. U pacientů byly zjišťovány demografické a klinické charakteristiky, tj. věk, pohlaví, délka vzdělání v letech, délka onemocnění bipolární poruchou, anamnéza thyreopatie a léčby pro arteriální hypertenzi, hyperglykémii či diabetes mellitus a pro dyslipidémii. Dále byla zjišťována délka profylaxe současně užívaným thymostabilizérem, tj. lithiem, karbamazepinem nebo valproátem. Psychopatologie byla hodnocena objektivními škálami pro depresi, Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), a pro mánií Young Mania Rating Scale (YMRS). Rozhovor s pacienty a odběr údajů pro afektivní škály včetně ostatních anamnestických údajů prováděl autor této práce u všech pacientů po celou dobu studie. Pacientům byla v den neuropsychologického vyšetření změřena tělesná výška, hmotnost, obvod pasu a krevní tlak. Obvod pasu byl měřen

krejčovským metrem u pacientů vestoje. Pacienti byli při měření vysvělečeni do půli těla a metr byl přiložen v polovině vzdálenosti mezi dolním žebrem a horním okrajem pánve. Byl vypočítán Body Mass Index (BMI). Byl proveden odběr krve na vyšetření celkového cholesterolu, HDL a LDL cholesterolu, lačné glykémie a inzulinémie. Odběr krevního vzorku probíhal dle standardů platných pro takové odběry ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové. Odběr probíhal nalačno v ranních či dopoledních hodinách a pacienti byli požádáni, aby si případnou ranní dávku thymostabilizéru užíli až po provedení odběru. Vzorky byly po získání neprodleně odeslány k hodnocení v laboratořích Ústav klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Compliance pacientů v psychofarmakoterapii stabilizátory nálady byla ověřena dotazem směřovaným přímo na ně a také stanovením koncentrace stabilizéru ve zmíněné laboratoři. Zda jsou výsledky měření včetně laboratorních patologické či nikoli, bylo posuzováno podle kritérií pro metabolický syndrom dle NCEP ATP III Final Report (58) a reprodukováných v tabulce (Tab. 1). Plně vyjádřený metabolický syndrom je přítomen, pokud tři nebo více z parametrů překročí uvedené hranice hodnot (Tab. 1).

**Tab. 1 Kritéria metabolického syndromu dle NCEP ATP III z roku 2002 (58).**

<b>HODNOCENÝ PARAMETR</b>	<b>NCEP ATP III</b>
<b>Triacylglyceroly</b>	≥ 1,7 mmol/l
<b>HDL cholesterol (muži / ženy)</b>	> 1,0 / 1,3 mmol/l
<b>Krevní tlak</b>	≥ 130/85 mmHg
<b>Lačná glykémie</b>	≥ 6,1 mmol/l
<b>Obvod pasu (muži / ženy)</b>	> 102 / 88 cm

Pro rozmezí celkového cholesterolu (méně než 5,18 mmol/l) a LDL cholesterolu (méně než 3,34 mmol/l) byla použita kritéria platná ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové, která odpovídají doporučeným hodnotám publikovaným ve výše citované zprávě NCEP ATP III. Z hodnot celkového a LDL cholesterolu bylo při druhé vizitě, tj. po jednom roce, doplněno stanovení indexu aterogenity podle Klimova (38) vzorcem (celkový cholesterol – HDL cholesterol)/HDL cholesterol. Výpočet indexu aterogenity byl totiž v době druhé vizity automaticky proveden a dodán spolu s výsledky požadovaných parametrů z laboratoří Ústavu klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Byl vypočítán index inzulinové rezistence metodikou HOMA (52). Ke stanovení kognitivního výkonu pacientů byly použity neuropsychologické testy měřící domény kognice nejčastěji poškozené u bipolární poruchy. Aby mohl být hodnocen celkový výkon, byly použity T skóry níže uvedených testů a výkon pacientů byl transformován na kompozitní skór kognitivního výkonu. Pacienti byli při obou vizitách vyšetřeni stejným atestovaným klinickým psychologem s více než pětiletou praxí v provádění neuropsychologických vyšetření. Zde uvádíme seznam



užitých testů s citací zdrojů normativních dat:

- Rey Auditory Verbal Learning Test je testem verbálního učení a paměti (59)
- Subtesty Spatial Span and Digit Span z Wechsler Memory Scale-III hodnotí krátkodobou paměť a pozornost (82)
- Continuous Performance Test II měří pozornost (12)
- Tower of London DX je testem exekutivních funkcí, psychomotorického tempa a pozornosti (17)
- Wisconsin Card Sorting Test slouží k vyšetření exekutivních funkcí (33)

Statistické zpracování dat bylo provedeno s pomocí software Statistica (StatSoft, USA). V případě dat z první vizity byli pacienti dichotomicky rozděleni do dvou skupin podle přítomnosti či nepřítomnosti patologického tělesného a laboratorního parametru. Tyto dvě skupiny pak byly vůči sobě porovnávány pro každý hodnocený parametr. Pro zhodnocení vlivu thymoprofylaktik na kognici a tělesné i metabolické parametry byli pacienti také rozčleněni do dvou skupin, a to na skupinu užívající lithium a skupinu užívající antikonvulziva (tj. valproát nebo karbamazepin). Následně byly kalkulovány korelace kompozitního skóru kognitivního výkonu a vybraných parametrů. Pro hodnocení normality distribuce dat byl použit Shapiro-Wilksův W test. Získané hodnoty inzulinémie byly logaritmicky transformovány s cílem úpravy rozdělení hodnot a umožnění statistické analýzy. V případě normálního rozdělení byl použit dvou výběrový (nepárový) t-test a vypočítán Pearsonův korelační koeficient. V případě jiného rozdělení hodnot byl použit Mann-Whitneyův U test a Spearmanův koeficient pořadové korelace. Power-analýza byla provedena s kalkulací Cohena d. K porovnání průměrných T skóre dosažených pacienty v jednotlivých položkách neuropsychologických testů vůči referenční hodnotě T skóre 50 byl použit jednovýběrový t-test. U dat z druhé vizity byl pro hodnocení normality distribuce hodnot užit také Shapiro-Wilksův W test. Ke zhodnocení změny průměrů získaných hodnot mezi vizitami byl použit t-test pro samostatné průměry a párový t-test.

## **7. Výsledky**

### **7.1 Vizita 1**

Do prvního hodnocení bylo zařazeno celkem 40 pacientů, z čehož bylo 25 žen a 15 mužů. Pacienti měli průměrný věk 55,4 let (SD 14,3). Průměrná délka vzdělání dosáhla hodnoty 15,1 let (SD 3,2). Průměrná délka onemocnění bipolární afektivní poruchou byla 23,6 let (SD 12,7). Pacienti před

první vizitou absolvovali v průměru 4,5 hospitalizací (SD 3,0) pro relaps bipolární poruchy do akutní fáze. Metabolický syndrom byl nalezen u 37,5% pacientů a také další parametry byly přítomny s nepříznivě vysokou frekvencí. Hodnotu BMI vyšší než 25 mělo 75% subjektů. Hypertenzní hodnoty krevního tlaku byly přítomny u 60% probandů, 52,5% pacientů mělo abdominální obezitu vyjádřenou patologickým zvýšením hodnoty obvodu pasu. Frekvence tělesných a metabolických parametrů jsou uvedeny v tabulce (Tab. 2). Lithium užívalo 20 pacientů. Valproát užívalo 16 pacientů a 4 pacienti užívali karbamazepin. Kompozitní skór kognitivního výkonu celého vzorku bipolárních pacientů byl 44,6 (SD 5,2). To byla signifikantně nižší hodnota ( $t = -6,54$ ;  $SV = 39$ ;  $p < 0,001$ ) ve srovnání s T skóre 50 v normativních datech pro průměrný kognitivní výkon zdravého jedince. Tento výsledek tak dobře demonstroval přítomnost kognitivní dysfunkce u bipolárních pacientů. Průměrné T skóry pacientů v testovaných položkách a jejich srovnání s referenční hodnotou T skóre 50 demonstruje tabulka (Tab. 2). Z výsledků je zřejmé, že bipolární pacienti selhávali ve všech neuropsychologických testech a kognitivní dysfunkce je tak globální napříč všemi zde testovanými doménami kognice. Průměrné hodnoty inzulinémie dosáhly hodnoty 78,0 pmol/l (SD 116,3) a průměrné hodnoty indexu inzulinové rezistence HOMA-IR 29,8 (SD 79,4).

**Tab. 2 Průměrný T skór v jednotlivých položkách neuropsychologických testů a jejich srovnání s referenční hodnotou T skóre 50.**

Název neuropsychologického testu	jednovýběrový t-test						
	N	T	SD	SE	t	SV	p
<b>RAVLT Okamžité vybavení</b>	40	43,5	9,7	1,5	-4,2	39	<b>0,000</b>
<b>RAVLT Kapacita verbální paměti</b>	40	41,6	11,7	1,8	-4,6	39	<b>0,000</b>
<b>RAVLT Interference</b>	40	45,9	9,4	1,5	-2,7	39	<b>0,010</b>
<b>RAVLT Krátkodobé vybavení</b>	40	41,9	10,9	1,7	-4,7	39	<b>0,000</b>
<b>RAVLT Oddálené vybavení</b>	40	46,4	9,4	1,5	-2,5	39	<b>0,019</b>
<b>DS Celkový skór</b>	40	45,6	8,7	1,4	-3,2	39	<b>0,003</b>
<b>SS Celkový skór</b>	40	47,3	10,3	1,6	-1,7	39	0,107
<b>SS Popředu skór</b>	40	45,8	11,2	1,8	-2,4	39	<b>0,023</b>
<b>SS Pozadu skór</b>	40	50,2	10,2	1,6	0,1	39	0,902
<b>TOL Bezchybných řešení</b>	40	48,5	9,6	1,5	-1,0	39	0,329
<b>TOL Pohybový skór</b>	40	44,8	11,8	1,9	-2,8	39	<b>0,009</b>
<b>TOL Iniciační čas†</b>	40	45,2	8,8	1,4	-3,5	39	<b>0,001</b>
<b>TOL Prováděcí čas</b>	40	41,9	12,6	2,0	-4,1	39	<b>0,000</b>
<b>TOL Celkový čas</b>	40	41,0	11,7	1,9	-4,9	39	<b>0,000</b>
<b>TOL Překročení času</b>	40	40,3	13,6	2,1	-4,5	39	<b>0,000</b>
<b>TOL Počet porušení pravidel</b>	40	41,9	14,6	2,3	-3,5	39	<b>0,001</b>
<b>CPT Opomenutí†</b>	40	41,8	14,8	2,3	-3,5	39	<b>0,001</b>
<b>CPT Nesprávné reakce†</b>	40	51,4	9,5	1,5	0,9	39	0,366

<b>CPT Reakční čas†</b>	40	40,3	14,2	2,2	-4,3	39	<b>0,000</b>
<b>CPT Reakční čas SE†</b>	40	41,1	13,2	2,1	-4,3	39	<b>0,000</b>
<b>CPT Variabilita RČ†</b>	40	43,0	14,2	2,2	-3,2	39	<b>0,003</b>
<b>CPT Detektibilita†</b>	40	52,1	8,7	1,4	1,5	39	0,142
<b>CPT Odpovědní styl‡</b>	40	36,7	10,8	1,7	-7,8	39	<b>0,000</b>
<b>CPT Perseverace†</b>	40	40,7	15,4	2,4	-3,8	39	<b>0,000</b>
<b>CPT RČ změna po blocích†</b>	40	50,6	11,4	1,8	0,3	39	0,731
<b>CPT RČ SE změna po blocích†</b>	40	45,8	10,1	1,6	-2,6	39	<b>0,013</b>
<b>CPT RČ změna po intervalech†</b>	40	52,1	13,2	2,1	1,0	39	0,332
<b>CPT RČ SE změna po intervalech†</b>	40	51,2	15,6	2,5	0,5	39	0,645
<b>WCST Chybných pokusů</b>	40	42,6	8,6	1,4	-5,5	39	<b>0,000</b>
<b>WCST % Chybných pokusů</b>	40	42,8	8,5	1,3	-5,4	39	<b>0,000</b>
<b>WCST Perseverovaných odpovědí</b>	40	45,2	9,2	1,5	-3,3	39	<b>0,002</b>
<b>WCST % Perseverovaných odpovědí</b>	40	45,7	8,8	1,4	-3,1	39	<b>0,003</b>
<b>WCST Perseverovaných chyb</b>	40	45,3	9,3	1,5	-3,2	39	<b>0,002</b>
<b>WCST % Perseverovaných chyb</b>	40	45,4	8,8	1,4	-3,3	39	<b>0,002</b>
<b>WCST Neperseverovaných chyb</b>	40	41,0	9,1	1,4	-6,3	39	<b>0,000</b>
<b>WCST % Neperseverovaných chyb</b>	40	41,5	8,6	1,4	-6,3	39	<b>0,000</b>
<b>WCST % Konceptuálních odpovědí</b>	40	43,1	8,5	1,3	-5,2	39	<b>0,000</b>
<b>Kompozitní skór kognitivního výkonu</b>	40	44,6	5,2	0,8	-6,5	39	<b>0,000</b>

Legenda: † - invertovaná hodnota T skóru, ‡ - míra sloučené odchylky od T skóru 50, T - T skór, SD - směrodatná odchylka, SE - směrodatná chyba, SV - stupně volnosti, RAVLT - Rey Auditory Verbal Learning Test, DS - Digit Span, SS - Spatial Span, TOL - Tower of London, CPT - Continuous Performance Test, WCST - Wisconsin Card Sorting Test, RČ - reakční čas

Při dichotomickém porovnání kompozitních skórů kognitivního výkonu skupiny pacientů s patologickou hodnotou tělesného či metabolického parametru vůči skupině pacientů s normální hodnotou parametru bylo zjištěno několik signifikantních výsledků. Významně nižší výkon ( $p = 0,011$ ) podávali pacienti s metabolickým syndromem, horší výkon ( $p = 0,039$ ) byl přítomen u pacientů s abdominální obezitou vyjádřenou patologicky zvětšeným obvodem pasu a subjekty s hypertenzními hodnotami krevního tlaku měly také významně horší ( $p = 0,003$ ) kognitivní výkon. Podobně i výkon pacientů s hyperglykemií dosahoval významně ( $p = 0,027$ ) inferiorních hodnot. Uživatelé lithia ( $T = 42,9$ ) měli ve srovnání s uživateli antikonvulziv, tj. valproátu nebo karbamazepinu, ( $T = 46,4$ ) kognitivní výkon nižší ( $t = 2,2$ ;  $p = 0,031$ ;  $SV = 38$ ). Další analýza dat odhalila podstatně delší dobu thymoprofylaxe současným lékem u subjektů s lithiem (582,5 měsíců) v porovnání s antikonvulziva užívající (237,5 měsíců) skupinou ( $U = 27,5$ ;  $Z = -4,7$ ;  $p < 0,001$ ). Probandi užívající lithium měli také značně větší průměrnou hodnotu délky onemocnění bipolární poruchou (495,5 měsíců) při srovnání s pacienty s antikonvulzivní (324,5 měsíců) medikací ( $U = 114,5$ ;  $Z = -2,3$ ;  $p = 0,021$ ). Post-hoc effect size analýza pro vliv patologických hodnot parametrů

na kompozitní skóre kognitivního výkonu odhalila nesignifikantní výsledky v případě přítomnosti metabolického syndromu ( $d = 0,74$ ) a abdominální obezity ( $d = 0,55$ ). Přítomnost hypertenzních hodnot krevního tlaku však dosáhla robustní hodnoty effect size ( $d = 0,87$ ). Subjekty s hypertenzními hodnotami tlaku vykazovaly horší kognitivní výkon prakticky ve všech testovaných doménách kognice při porovnání se subjekty s normálními hodnotami tlaku. Uživatelé lithia se ve srovnání s antikonvulzivní skupinou významně nelišili ani v hodnotách tělesných a metabolických parametrů ani v indexu inzulinové rezistence HOMA nebo ve frekvenci výskytu metabolického syndromu. Byly zjištěny významné hodnoty u některých korelací. Délka vzdělání v letech dle očekávání pozitivně korelovala hodnotou kompozitního skóre kognitivního výkonu. Pearsonova korelace nabyła hodnot  $r = 0,38$ ;  $p = 0,017$ . Délka onemocnění bipolární poruchou v měsících korelovala negativně s hodnotou kompozitního skóre. Personova korelace měla hodnoty  $r = -0,45$ ;  $p < 0,01$ . Hodnoty lačné inzulinémie, HOMA indexu, skóre ve škále HDRS a počet hospitalizací pro relaps bipolární poruchy významně nekorelovaly v kompozitním skóre kognitivního výkonu. Doba thymoprofylaxe současným stabilizérem negativně korelovala s kompozitním skóre a Spearmanova korelace zde dosáhla hodnoty  $r = -0,41$ ;  $p < 0,01$ . Ostatní korelace hodnot tělesných a metabolických parametrů s kompozitním skóre kognitivního výkonu nedosáhly statistické významnosti. Délka thymoprofylaxe s hodnotami metabolických a tělesných parametrů nekorelovala.

## 7.2 Vizita 2

Z původně 40 ambulantně vyšetřených pacientů v první vizitě bylo osloveno a do studie ke zhodnocení jejich parametrů po jednom roce zařazeno 31 subjektů. Důvody nezařazení 9 pacientů byly: rozvoj závislosti na alkoholu s aktivním pitím (1 pacient), úmrtí na tělesnou nemoc (1 pacient), rozvoj demence (1 pacient), subjektivní pocit přílišné náročnosti neuropsychologického testování dle zkušenosti z první vizity (6 pacientů). Druhé vizity se tak účastnilo 18 žen a 13 mužů. Průměrný věk tohoto souboru byl 57,2 let (SD 13,3) a průměrná délka vzdělání byla 15,5 let (SD 3,1). Pacienti byli pro bipolární poruchu léčeni v průměru 24,0 let (SD 12,0) a absolvovali v průměru 3,8 hospitalizací (SD 2,6) pro relaps bipolární poruchy. Kompozitní skóre kognitivního výkonu těchto 31 pacientů byl při první vizitě ( $T = 44,8$ ) významně nižší než očekávané skóre 50 pro zdravou populaci ( $t = -5,40$ ;  $SV = 30$ ;  $p < 0,001$ ). Během jednoho roku došlo k významnému vzestupu kompozitního skóre (Tab. 3) o více než dva body ( $t = 3,28$ ;  $SV = 30$ ;  $p = 0,003$ ). Došlo současně k významnému poklesu v indexu aterogenity dle Klimova ( $t = -2,07$ ;  $SV = 30$ ;  $p = 0,047$ ). Hodnoty změn indexu aterogenity a kompozitního skóre kognitivního výkonu však spolu nekorelovaly a

hodnota Spearmanovy korelace zde byla ( $r = -0,10$ ;  $p = 0,58$ ). U ostatních tělesných a metabolických ukazatelů k signifikantní změně mezi vizitami nedošlo, což je blíže popsáno v tabulce (Tab. 3). Při druhé vizitě již neměli pacienti s metabolickým syndromem, hyperglykemií, patologickým krevním tlakem či abdominální obezitou významně horší kompozitní skóre kognitivního výkonu ve srovnání s pacienty bez těchto kardiometabolických rizikových faktorů. Nově se objevila hraničně signifikantní souvislost a spíše jen trend ( $t = -2,08$ ;  $SV = 29$ ;  $p = 0,046$ ) k horšímu kognitivnímu skóre u pacientů s patologicky zvýšenou hodnotou celkového cholesterolu ( $T = 45,7$ ) oproti pacientům s fyziologickou hodnotou tohoto ukazatele ( $T = 48,6$ ).

**Tab. 3 Průměr rozdílů jednotlivých parametrů mezi vizitami.**

Hodnocené parametry	t-test pro samostatné průměry						
	N	Průměr	SD	SE	t	SV	p
<b>BMI</b>	31	0,6	1,9	0,3	1,7	30	0,104
<b>Systolický tlak (mmHg)</b>	31	0,8	14,8	2,7	0,3	30	0,764
<b>Diastolický tlak (mmHg)</b>	31	0,6	10,7	1,9	0,3	30	0,740
<b>Obvod pasu (cm)</b>	31	1,1	4,4	0,8	1,4	30	0,171
<b>Triacylglyceroly (mmol/l)</b>	31	-0,2	1,0	0,2	-1,3	30	0,210
<b>HDL cholesterol (mmol/l)</b>	31	0,0	0,3	0,1	0,6	30	0,548
<b>LDL cholesterol (mmol/l)</b>	31	-0,1	0,9	0,2	-0,5	30	0,639
<b>Lačná glykémie (mmol/l)</b>	31	-0,1	1,2	0,2	-0,4	30	0,664
<b>Celkový cholesterol (mmol/l)</b>	31	0,0	0,9	0,2	-0,3	30	0,803
<b>Index aterogenity</b>	31	-0,3	0,7	0,1	<b>-2,1</b>	30	<b>0,047</b>
<b>Inzulinémie (pmol/l)</b>	31	-24,7	122,0	21,9	-1,1	30	0,269
<b>HOMA-IR</b>	31	-17,7	83,7	15,0	-1,2	30	0,248
<b>Kompozitní skóre kog. výkonu</b>	31	2,2	3,7	0,7	<b>3,3</b>	30	<b>0,003</b>
<b>HDRS Celkové skóre</b>	31	-0,7	2,4	0,4	-1,6	30	0,120
<b>YMRS Celkové skóre</b>	31	-0,2	0,8	0,1	-1,6	30	0,129

Mezi vizitami došlo k významnému zlepšení verbálního učení a paměti. Zlepšil se také počet porušení pravidel v testu TOL. Výběr některých signifikantních výsledků v párovém t-testu průměrů T skóre mezi Vizitou 1 a Vizitou 2 ilustruje tabulka (Tab. 4).

**Tab. 4 Porovnání průměrů T skóre mezi Vizitou 1 a Vizitou 2.**

Název testu	Párový t-test				Cohenovo d
	t	SV	p	významnost	
<b>RAVLT Okamžité vybavení</b>	<b>2,5</b>	30	<b>0,020</b>	*	<b>0,44</b>
<b>RAVLT Kapacita verb. paměti</b>	<b>3,5</b>	30	<b>0,001</b>	**	<b>0,63</b>
<b>RAVLT Krátkodobé vybavení</b>	<b>4,8</b>	30	<b>0,000</b>	***	<b>0,86</b>
<b>RAVLT Oddálené vybavení</b>	<b>3,0</b>	30	<b>0,006</b>	**	<b>0,53</b>
<b>TOL Počet porušení pravidel</b>	<b>2,3</b>	30	<b>0,031</b>	*	<b>0,41</b>
<b>Kompozitní skóre kog. výkonu</b>	<b>3,3</b>	30	<b>0,003</b>	**	<b>0,59</b>

Legenda: RAVLT – Rey Auditory Verbal Learning Test (testuje verbální učení a paměť), TOL – test Tower of London (testuje zejména exekutivní funkce)

Při první vizitě bylo u původního počtu 40 pacientů dosaženo některých významných korelací kompozitního skóru kognitivního výkonu a hodnot délky vzdělání v letech, délky onemocnění bipolární poruchou a celkové doby (délky) thymoprofylaxe současným stabilizérem. Žádná z těchto korelací již po redukci počtu pacientů na 31 nebyla signifikantní v žádné z vizit. Při druhé vizitě již délka vzdělání v letech ani doba thymoprofylaxe současným stabilizérem kompozitním skóre kognitivního výkonu nekorelovaly. Zůstala zachována negativní korelace délky onemocnění bipolární poruchou v měsících s hodnotou kompozitního skóre, ale Personova korelace měla hodnoty ( $r = -0,36$ ;  $p = 0,046$ ) jen hraničně signifikantní. Hodnoty lačné inzulinémie, HOMA indexu, skóre ve škále HDRS a počet hospitalizací pro relaps bipolární poruchy významně nekorelovaly s kompozitním skóre kognitivního výkonu. Ostatní korelace hodnot tělesných a metabolických parametrů s kompozitním skóre kognitivního výkonu také nedosáhly statistické významnosti. Délka thymoprofylaxe s hodnotami metabolických a tělesných parametrů nekorelovala.

## 8. Diskuse

Pokud se blíže podíváme na výsledky dosažené při první vizitě, je zřejmé, že byly replikováno nálezy některých předchozích prací, a to ve smyslu vztahu obezity a arteriální hypertenze s celkově sníženým kognitivním výkonem (20) u vzorku pacientů s bipolární poruchou. Je zajímavé, že obdobných výsledků bylo dosaženo v případě studií zabývajících se poznávacích funkcí u schizofrenních pacientů. Friedman et al. (25) našli spojitost arteriální hypertenze a narušení paměti. Goughari et al. (30) objevili spojení verbální fluence a verbální paměti také s hypertenzí. Existuje několik možností, kterými může hypertenze postihovat kognitivní funkce. Jedním mechanismem může být poškození endotelové výstelky ve vaskulárním řečišti centrální nervové soustavy s rozvojem aterosklerózy vedoucí k ischemii mozkové tkáně a postupnému úbytku poznávacích funkcí (75). Dalším mechanismem může být zvýšená aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) v mozku, což vede k neuronálnímu poškození. Některé práce popisují, že léčba hypertenze pomocí blokátorů RAAS zmírňuje kognitivní dysfunkci a tím také příznaky demence (31; 84), což by mohlo být příznivou zprávou pro bipolární pacienty, kteří mají kognitivní poruchu a současně arteriální hypertenzi. V této práci však nebyla sledována medikace konkrétními antihypertenzivy, a tak nebylo možné potenciálně příznivý efekt takových léčiv analyzovat. Dosažený poznatek globálního kognitivního postižení v podobně nižší hodnoty

kompozitního skóre kognitivního výkonu v porovnání s normativními daty byl výsledek očekávaný. Skutečně se potvrdily další dosud nepřímo získané a publikované poznatky o vztahu kardiometabolických rizikových faktorů a kognitivní dysfunkce bipolárních pacientů. Hyperglykémie, obezity vyjádřená patologicky zvýšeným obvodem pasu a metabolický syndrom byly signifikantně s poklesem v kognitivním výkonu spojeny. Ze získaných údajů však nelze odvodit, zda porucha poznávacích funkcí těmto kardiometabolickými rizikům předcházela či nikoli. U zkoumaných subjektů sice byly v jejich lékařském záznamu dostupné údaje o předchozích tělesných měřeních, ale neuropsychologicky byli pacienti vyšetřeni dosud poprvé. Z této příčiny tak nebylo možné stanovit kauzalitu. Lithium je spojováno jak s negativním vlivem na poznávací funkce, tak s neuroprotektivním účinkem. V této práci se ukázalo, že uživatelé lithia měli skutečně kognitivní výkon nižší než uživatelé antikonvulziv. Nicméně, lithioví uživatelé měli také značně delší dobu užívání svého profylaktika (tj. lithia) než tomu bylo u uživatelů antikonvulziv. Nelze tak vyloučit, že za dlouhou dobu užívání lithia nedošlo k opakovaným toxickým vzestupům lithémie, které mohly neurotoxickým působením vyvolat léze bílé i šedé hmoty mozku. Pacientům v této práci nebylo zobrazovací vyšetření mozku prováděno, a proto nelze tuto možnost mozkových lézí vyloučit ani potvrdit. Obdobně byli také pacienti na lithiu významně déle léčeni pro bipolární poruchu, než tomu bylo v případě uživatelů lithia. V některých studiích se právě délka onemocnění bipolární poruchou do poznávacích funkcí negativně promítala. Z těchto důvodů nelze s plnou jistotou říci, zda lithium skutečně má negativní vliv na kognici nebo nemá. Užívání lithia je spojováno s hypotyreózou. U zkoumaných pacientů byla nepřítomnost či přítomnost thyreopatie a její léčby zjišťována dotazem. Hladiny hormonů štítné žlázy však v této studii vyšetřovány nebyly, a tím tak nelze vyloučit subklinickou hypotyreózu u některého z probandů. To by pak mohlo vést ke zhoršení kognitivního výkonu probanda, které by však bylo falešně přičítáno jinému ze sledovaných ukazatelů. Ukázalo se, že antikonvulziva ani lithium neměla signifikantní spojitost s tělesnými či metabolickými parametry. To je příznivý poznatek pro zkoumané pacienty a jeden z důvodů k udržení lékové compliance. Může to však být zkresleno tím, že sledovaní pacienti byli léčeni více než jeden rok přímo na pracovišti provádějícím tuto studii, které před více než pěti lety adoptovalo pravidelný screening kardiometabolických ukazatelů dle konsenzu z roku 2004 (1). Pacienti jsou o výsledku screeningu informováni nejméně jednou ročně a mohou tak své dietní a režimové zvyklosti upravit, což mohlo hodnocení vlivu stabilizérů na kardiometabolické rizikové faktory ovlivnit. Dle očekávání byla délka vzdělání pozitivně spojena s vyšším kognitivním výkonem. Příznivým poznatkem také bylo, že hodnoty inzulinémie ani indexu inzulinové rezistence s kognitivním výkonem nekorelovaly. Nicméně, může zde být přítomen již zmíněný vliv každoročního screeningu kardiometabolických rizik na ambulantním pracovišti dispenzarizujícím

zkoumané subjekty. Tato práce má několik slabin. Hodnocení výsledků kognitivního měření i měření tělesných a metabolických parametrů postrádalo kontrolní skupinu zdravých osob srovnatelného věku, vzdělání a pohlaví. Posuzování míry snížení kognitivního výkonu se tak mohlo zakládat pouze na dostupných normách neuropsychologických testů. Ze stejného důvodu nebylo možné posoudit, zda je frekvence výskytu kardiometabolických rizikových parametrů ve zkoumaném vzorku menší nebo větší ve srovnání se zbytkem populace. Pacienti užívali krom studovaných thymostabilizérů i další psychofarmaka, ale jejich škála byla výrazně heterogenní a jejich zkreslující vliv na kognici a kardiometabolické ukazatele nebylo možné zhodnotit. Relativně malý vzorek bipolárních pacientů dovolil dosáhnout dostatečné síly testu pouze pro hodnocení vlivu krevního tlaku na kognici. Zhodnocení vztahu abdominální obezity, hyperglykémie a metabolického syndromu s poznávacími funkcemi proto má sníženou možnost generalizace. Studovaný vzorek měl vyšší průměrný věk, 55,4 let, což jej řadí do kategorie pozdního středního věku a v této věkové kategorii se již mohou objevovat první symptomy fyziologického poklesu poznávacích funkcí. To je také důvodem, proč zjištěná kognitivní dysfunkce nemusí být zapříčiněna výlučně bipolární poruchou samotnou nebo kardiometabolickými riziky, ale vliv věku mohl hrát svou roli. Výsledky dosažené při první vizitě nicméně opravňovaly k zamítnutí primární nulové hypotézy. Kognitivní výkon pacientů s bipolární poruchou je ovlivněn metabolickými parametry. Testované sekundární nulové hypotézy mohly být přijaty, což znamená, že metabolické parametry nebyly ovlivněny délkou thymoprofylaxe a nebyly závislé na typu thymoprofylaktika.

Výsledky dosažené s odstupem jednoho roku naznačují, že kognitivní deficit u bipolární poruchy progredientní charakter nemá. Důvody zlepšení výkonu pacientů zřejmě lze v případě této studie přičítat efektu učení. Ve studovaném vzorku došlo k nárůstu výkonu pacientů ve většině položek RAVLT, který měří verbální učení a paměť. Největší nárůst, kdy je rozdíl mezi vizitami vyjádřen pomocí Cohenova  $d$ , byl zjištěn v položce krátkodobé vybavení ( $d = 0,86$ ). Ve studiích na zdravých dobrovolnících byl pozorován významný efekt učení i s odstupem jednoho roku mezi měřeními RAVLT, pokud byla použita stejná forma testu, jako tomu bylo v této studii. Literární údaje k jednoletému hodnocení pomocí RAVLT hovoří pro velikost efektu učení 0,5 až 0,6 v závislosti na věku probandů (57), což je méně než v případě této testované skupiny. To podporuje závěr, že progrese deficitu není přítomna a skutečně zde došlo ke zlepšení kognice i jinými mechanismy, než jen efektem učení neboli nácvikem. Nicméně, při použití alternativních forem RAVLT k významnému efektu učení nedochází (56). Testy měřící paměť a učení jsou na rozdíl od testů exekutivních funkcí a pozornosti nejvíce náchylné k rozvoji nácviku a tím efektu učení u testovaných osob (43). To je v tomto případě doloženo dosažením malých efektů učení v položkách Počet porušení pravidel v testu TOL ( $d = 0,41$ ) a ve směrodatné chybě reakčního času



v metodě Continuous Performance Test ( $d = 0,39$ ). V tabulce (Tab. 8) uvádějící hrubé skóry je možné si všimnout, že se některé testované položky, např. v RAVLT, do druhé vizity jakoby zhoršily, ačkoli následující tabulka (Tab. 9) uvádějící T skór deklaruje naopak zlepšení. K tomuto jevu došlo proto, že někteří pacienti v průběhu jednoletého sledování zestárnutím o jeden rok překročili hranici původní věkové kategorie v tabulkových normách daného testu. Při další vizitě tak už byl jejich výkon posuzován normou pro starší věkovou kategorii a správně jim byl přidělen vyšší T skór.

Významný pokles indexu aterogenity může naznačovat, že u věkem relativně staršího souboru může zmírnění aterogenity séra vyvolat příznivé účinky na poznávací funkce. Nicméně, signifikantní korelace mezi indexem aterogenity a kompozitním skóre kognitivního výkonu dosaženo nebylo. Nově se objevil trend k horšímu skóre kognitivního výkonu u pacientů s patologickou hodnotou celkového cholesterolu ve srovnání s pacienty s normální hodnotou tohoto ukazatele. To by jen podpořilo hypotézu o vztahu zvýšené aterogenity séra k horšímu kognitivnímu výkonu. Vzhledem k tomu, že tato souvislost byla jen hraničně signifikantní a nebyla přítomna při první vizitě, jedná se tak spíše o důsledek zmenšení zkoumaného vzorku. Jednoletý interval mezi hodnoceními může být příliš krátký na to, aby bylo dosaženo reprezentativních hodnot longitudinálního vývoje kognice. Pacienti opět užívali heterogenní psychofarmakoterapii, která mohla kognici i tělesné parametry ovlivnit. Stejně tak nebyla zjišťována případná změna dávkování psychofarmak mezi vizitami, a tak i tento fakt mohl hodnocené parametry ovlivnit. Je nutno podotknout, že u žádného ze sledovaných subjektů nedošlo v průběhu sledování k nutnosti hospitalizace pro relaps bipolární poruchy. Z toho důvodu tyto získané výsledky nemohou odpovědět na otázku, zda je kognice zhoršována počtem relapsů základní nemoci či nikoli. V neposlední řadě i relativně malá velikost studovaného souboru může snižovat míru, se kterou lze získané výsledky zevšeobecňovat. S kontrolním vyšetřením po jednom roce nevyslovilo souhlas celkem devět pacientů a přitom dvě třetiny z nich jako důvod nesouhlasu uvedly přílišnou náročnost neuropsychologického testování. Je možné, že se jednalo o subpopulaci pacientů s významnějším postižením kognice a její nezařazení podstatně zlepšilo celkový kognitivní výkon bipolárního vzorku. To pak může dále snižovat možnost zevšeobecnění výsledků. Při druhé vizitě již nebylo dosaženo významných korelací kompozitního skóre kognitivního výkonu s hodnotami délky vzdělání v letech, délky onemocnění bipolární poruchou a celkové doby (délky) thymoprofylaxe současným stabilizérem. To je s největší pravděpodobností opět zapříčiněno poklesem počtu probandů. Je ale příznivé, že ke zlepšení kognice došlo i bez nutnosti provádět trénink kognitivních funkcí a že toto zlepšení může být hypoteticky vyvoláno poklesem aterogenního rizika. Bipolární afektivní porucha je ve srovnání se zbytkem populace spojena se zhruba dvojnásobným rizikem

obezity a diabetes mellitus i trojnásobným rizikem vzniku arteriální hypertenze (13). Dosud dvě publikované práce dokládají přímý vztah kardiometabolických rizikových faktorů a kognitivní poruchy u bipolárních pacientů (20; 86). Jedna práce takový vztah nenalezla (68). Aktuální výsledek z této práce podporuje hypotézu, že výsledkem intervencí k úpravě kardiometabolických parametrů by mohlo být zlepšení kognice v bipolární populaci.

## **9. Závěry**

Silnou stránkou této studie je přímé měření poznávacích funkcí současně s odběrem tělesných a metabolických parametrů, které v případné patologické tíži mohou konstituovat kardiometabolické riziko či metabolický syndrom. Předchozí studie používaly z tělesných hodnot pouze stanovení BMI nebo se spoléhaly na ústní sdělení pacientů ohledně jejich tělesné výšky, váhy a užívání medikace. Odběr a analýzu dat po celou dobu prováděli stejní hodnotitelé a tento fakt byl prevencí poklesu shody hodnocení jednotlivých hodnotitelů. Získaná data poukázala na spojitost narůstajícího krevního tlaku a poklesu globálního kognitivního výkonu. Ačkoli nebylo možno stanovit kauzalitu tohoto vztahu, nabízí se hypotéza příznivého ovlivnění kognice léčbou arteriální hypertenze. A jelikož podobné nálezy o vztahu hypertenze a kognice již byly publikovány u velkých kohort subjektů bez duševní poruchy, je pravděpodobné, že v tomto ohledu se bipolární pacienti od zbytku populace neliší. Z toho důvodu je pravidelná kontrola kardiometabolických rizik a zejména krevního tlaku více než vhodná. Doporučení k provádění takového screeningu s uvedením intervalů mezi kontrolami již byly v české literatuře uvedeny (36; 51). Bipolární afektivní porucha zřejmě není spojena s progresivní povahou deficitu, který ji provází. Aby tento závěr mohl být stanoven definitivně, je vhodné uspořádat sledování větších skupin bipolárních pacientů po delší časový úsek než jeden rok. Je také vhodné po stejnou dobu sledovat kardiometabolické parametry, aby jejich vývoj ve vztahu ke kognitivnímu výkonu mohl být spolehlivě definován. V neposlední řadě je vhodné zrealizovat intervenční studie zkoumající dopad léčby kardiometabolických rizikových faktorů na poznávací funkce bipolárních pacientů.

## **10. Použitá literatura**

- 1. AMERICAN DIABETES, A., AMERICAN PSYCHIATRIC, A., AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL, E., NORTH AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF, O.** Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27(2), 596-601.

2. ANDREAZZA, A. C., SHAO, L., WANG, J. F., YOUNG, L. T. Mitochondrial complex I activity and oxidative damage to mitochondrial proteins in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, 67(4), 360-368.
3. ANGST, J. Historical aspects of the dichotomy between manic–depressive disorders and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2002, 57(1), 5-13.
4. ARTS, B., JABBEN, N., KRABBENDAM, L., VAN OS, J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med*, 2008, 38(6), 771-785.
5. BEARDEN, C. E., HOFFMAN, K. M., CANNON, T. D. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord*, 2001, 3(3), 106-150; discussion 151-103.
6. BOND, D. J., KAUER-SANT'ANNA, M., LAM, R. W., YATHAM, L. N. Weight gain, obesity, and metabolic indices following a first manic episode: prospective 12-month data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *J Affect Disord*, 2010, 124(1-2), 108-117.
7. BORA, E., PANTELIS, C. Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-episode Bipolar Disorder: Comparison with First-episode Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophr Bull*, 2015.
8. BORA, E., YUCEL, M., PANTELIS, C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord*, 2009, 113(1-2), 1-20.
9. BOURNE, C., AYDEMIR, O., BALANZA-MARTINEZ, V., BORA, E., et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 2013, 128(3), 149-162.
10. BRISKMAN, I., BAR, G., BOAZ, M., SHARGORODSKY, M. Impact of co-morbid mental illness on the diagnosis and management of patients hospitalized for medical conditions in a general hospital. *Int J Psychiatry Med*, 2012, 43(4), 339-348.
11. CASSIDY, F., RITCHIE, J. C., CARROLL, B. J. Plasma dexamethasone concentration and cortisol response during manic episodes. *Biol Psychiatry*, 1998, 43(10), 747-754.
12. CONNERS, C. K. *Conners' Continuous Performance Test (CPT II): Version 5 for Windows : Technical Guide and Software Manual*. MHS, 2004.
13. CORRELL, C. U. Balancing efficacy and safety in treatment with antipsychotics. *CNS Spectr*, 2007, 12(10 Suppl 17), 12-20, 35.
14. COSTE, S. C., MURRAY, S. E., STENZEL-POORE, M. P. Animal models of CRH excess and CRH receptor deficiency display altered adaptations to stress. *Peptides*, 2001, 22(5), 733-741.
15. CRUMP, C., SUNDQUIST, K., WINKLEBY, M. A., SUNDQUIST, J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70(9), 931-939.
16. CRUMP, C., WINKLEBY, M. A., SUNDQUIST, K., SUNDQUIST, J. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry*, 2013, 170(3), 324-333.
17. CULBERTSON, C. W., ZILLMER, E. A. *Tower of London Drexel University (TOL DX)*. Multi-Health Systems Incorporated (MHS), 2005.
18. DE ALMEIDA, K. M., MOREIRA, C. L., LAFER, B. Metabolic syndrome and bipolar disorder: what should psychiatrists know? *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18(2), 160-166.
19. DEPP, C. A., MAUSBACH, B. T., HARMELL, A. L., SAVLA, G. N., et al. Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2012, 14(3), 217-226.

20. DEPP, C. A., STRASSNIG, M., MAUSBACH, B. T., BOWIE, C. R., et al. Association of obesity and treated hypertension and diabetes with cognitive ability in bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord*, 2014, 16(4), 422-431.
21. DRYSDALE, E., KNIGHT, H. M., MCINTOSH, A. M., BLACKWOOD, D. H. Cognitive endophenotypes in a family with bipolar disorder with a risk locus on chromosome 4. *Bipolar Disord*, 2013, 15(2), 215-222.
22. FAGIOLINI, A., CHENGAPPA, K. N., SORECA, I., CHANG, J. Bipolar disorder and the metabolic syndrome: causal factors, psychiatric outcomes and economic burden. *CNS Drugs*, 2008, 22(8), 655-669.
23. FAGIOLINI, A., KUPFER, D. J., HOUCK, P. R., NOVICK, D. M., et al. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(1), 112-117.
24. FAGIOLINI, A., KUPFER, D. J., RUCCI, P., SCOTT, J. A., et al. Suicide attempts and ideation in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65(4), 509-514.
25. FRIEDMAN, J. I., WALLENSTEIN, S., MOSHIER, E., PARRELLA, M., et al. The effects of hypertension and body mass index on cognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2010, 167(10), 1232-1239.
26. GIBSON, E. L. The psychobiology of comfort eating: implications for neuropharmacological interventions. *Behav Pharmacol*, 2012, 23(5-6), 442-460.
27. GLAHN, D. C., ALMASY, L., BARGUIL, M., HARE, E., et al. Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder identified in multiplex multigenerational families. *Archives of General Psychiatry*, 2010, 67(2), 168-177.
28. GOLDSTEIN, B. I., LIU, S. M., ZIVKOVIC, N., SCHAFFER, A., et al. The burden of obesity among adults with bipolar disorder in the United States. *Bipolar Disord*, 2011, 13(4), 387-395.
29. GOS, T., SCHROETER, M. L., LESSEL, W., BERNSTEIN, H. G., et al. S100B-immunopositive astrocytes and oligodendrocytes in the hippocampus are differentially afflicted in unipolar and bipolar depression: a postmortem study. *J Psychiatr Res*, 2013, 47(11), 1694-1699.
30. GOUGHARI, S. A., MAZHARI, S., POURRAHIMI, A. M., SADEGHI, M. M., et al. Associations between components of metabolic syndrome and cognition in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Pract*, 2015, 21(3), 190-197.
31. HAJJAR, I., HART, M., CHEN, Y. L., MACK, W., et al. Antihypertensive therapy and cerebral hemodynamics in executive mild cognitive impairment: results of a pilot randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61(2), 194-201.
32. HAMILTON, M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23, 56-62.
33. HEATON, R. K., CHELUNE, G. J., TALLEY, J. L., KAY, G. G., et al. *Wisconsin Card Sorting Test Manual: Revised and expanded*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources Inc, 1993.
34. HEFFNER, J. L., STRAWN, J. R., DELBELLO, M. P., STRAKOWSKI, S. M., et al. The co-occurrence of cigarette smoking and bipolar disorder: phenomenology and treatment considerations. *Bipolar Disord*, 2011, 13(5-6), 439-453.
35. HEINRICHS, R. W., ZAKZANIS, K. K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 1998, 12(3), 426-445.
36. HUBEŇÁK, J., TŮMA, I. Metabolický syndrom a bipolární afektivní porucha. *Psychiatrie : časopis pro moderní psychiatrii*, 2012, 16(1), 29-36.
37. KESSING, L. V., OLSEN, E. W., MORTENSEN, P. B., ANDERSEN, P. K. Dementia in affective disorder: a case-register study. *Acta Psychiatr Scand*, 1999, 100(3), 176-185.
38. KLIMOV, A. N. High Density Lipoproteins and Atherosclerosis. In E.I. CHAZOV, V.N. SMIRNOV AND R.G. OGANOV eds. *Cardiology*. Springer US, 1984, p. 337-346.

39. KRAEPELIN, E. Psychiatrie: ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. 6. Leipzig: Johann Ambrosius Barth, 1899. 2 vol. p.
40. KULKARNI, S., JAIN, S., JANARDHAN REDDY, Y. C., KUMAR, K. J., et al. Impairment of verbal learning and memory and executive function in unaffected siblings of probands with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2010, 12(6), 647-656.
41. KURTZ, M. M., GERRATY, R. T. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*, 2009, 23(5), 551-562.
42. LAURSEN, T. M., WAHLBECK, K., HALLGREN, J., WESTMAN, J., et al. Life expectancy and death by diseases of the circulatory system in patients with bipolar disorder or schizophrenia in the Nordic countries. *PLoS One*, 2013, 8(6), e67133.
43. LEMAY, S., BEDARD, M. A., ROULEAU, I., TREMBLAY, P. L. Practice effect and test-retest reliability of attentional and executive tests in middle-aged to elderly subjects. *Clin Neuropsychol*, 2004, 18(2), 284-302.
44. MAINA, G., SALVI, V., VITALUCCI, A., D'AMBROSIO, V., et al. Prevalence and correlates of overweight in drug-naive patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2008, 110(1-2), 149-155.
45. MANN-WROBEL, M. C., CARRENO, J. T., DICKINSON, D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disord*, 2011, 13(4), 334-342.
46. MANSUR, R. B., CHA, D. S., ASEVEDO, E., MCINTYRE, R. S., et al. Selfish brain and neuroprogression in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 43, 66-71.
47. MARTINEZ-ARAN, A., VIETA, E., COLOM, F., REINARES, M., et al. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother Psychosom*, 2000, 69(1), 2-18.
48. MARTINEZ-ARAN, A., VIETA, E., COLOM, F., TORRENT, C., et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord*, 2004, 6(3), 224-232.
49. MARTINEZ-ARAN, A., VIETA, E., REINARES, M., COLOM, F., et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(2), 262-270.
50. MASOPUST, J., HOMOLKOVÁ, B. Antipsychotika druhé generace a thymoprolaktika v léčbě bipolární poruchy: účinnost a bezpečnost. *Remedia : farmakoterapeutický dvoměsíčník pro lékaře a farmaceuty*, 2011, 21(6), 501-505.
51. MASOPUST, J., MALÝ, R. Prevence kardiovaskulárního rizika a diabetu u nemocných schizofrenií: využití internetu v praxi. *Psychiatrie pro praxi*, 2010, 11(3), 130-134.
52. MATTHEWS, D. R., HOSKER, J. P., RUDENSKI, A. S., NAYLOR, B. A., et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985, 28(7), 412-419.
53. MCINTYRE, R. S., DANILEWITZ, M., LIAUW, S. S., KEMP, D. E., et al. Bipolar disorder and metabolic syndrome: an international perspective. *J Affect Disord*, 2010, 126(3), 366-387.
54. MCINTYRE, R. S., MCELROY, S. L., KONARSKI, J. Z., SOCZYNSKA, J. K., et al. Substance use disorders and overweight/obesity in bipolar I disorder: preliminary evidence for competing addictions. *J Clin Psychiatry*, 2007, 68(9), 1352-1357.
55. MELONI, R., BIGUET, N. F., MALLET, J. Post-genomic era and gene discovery for psychiatric diseases: there is a new art of the trade? The example of the HUMTH01 microsatellite in the Tyrosine Hydroxylase gene. *Mol Neurobiol*, 2002, 26(2-3), 389-403.
56. MITRUSHINA, M. Handbook of normative data for neuropsychological assessment. 2. vyd. Oxford: Oxford University Press, 2005. 1029 p.

57. MITRUSHINA, M., SATZ, P. Effect of repeated administration of a neuropsychological battery in the elderly. *J Clin Psychol*, 1991, 47(6), 790-801.
58. NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM EXPERT PANEL ON DETECTION, E., TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN, A. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 2002, 106(25), 3143-3421.
59. PREISS, M. Neuropsychologická baterie Psychiatrického centra Praha : klinické vyšetření základních kognitivních funkcí. 1. vyd. Praha: Psychiatrické centrum, 2002.
60. RASGON, N. L., KENNA, H. A., REYNOLDS-MAY, M. F., STEMMLE, P. G., et al. Metabolic dysfunction in women with bipolar disorder: the potential influence of family history of type 2 diabetes mellitus. *Bipolar Disord*, 2010, 12(5), 504-513.
61. REAVEN, G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, 37(12), 1595-1607.
62. ROBINSON, L. J., FERRIER, I. N. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord*, 2006, 8(2), 103-116.
63. ROBINSON, L. J., THOMPSON, J. M., GALLAGHER, P., GOSWAMI, U., et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2006, 93(1-3), 105-115.
64. RUSH, A. J., GILES, D. E., SCHLESSER, M. A., ORSULAK, P. J., et al. The dexamethasone suppression test in patients with mood disorders. *J Clin Psychiatry*, 1996, 57(10), 470-484.
65. RUSTAD, J. K., MUSSELMAN, D. L., NEMEROFF, C. B. The relationship of depression and diabetes: pathophysiological and treatment implications. *Psychoneuroendocrinology*, 2011, 36(9), 1276-1286.
66. SAMAME, C., MARTINO, D. J., STREJILEVICH, S. A. Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: a meta-analytic study. *J Affect Disord*, 2014, 164, 130-138.
67. SCHROETER, M. L., ABDUL-KHALIQ, H., SACHER, J., STEINER, J., et al. Mood disorders are glial disorders: evidence from in vivo studies. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*, 2010, 2010, 1-7.
68. SILVEIRA, L. E., KOZICKY, J. M., MURALIDHARAN, K., BUCKER, J., et al. Neurocognitive functioning in overweight and obese patients with bipolar disorder: data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *Can J Psychiatry*, 2014, 59(12), 639-648.
69. SMOLÍK, P. Duševní a behaviorální poruchy : průvodce klasifikací, nástin nozologie, diagnostika. 1. vyd. Praha: Maxdorf Jessenius, 2002.
70. SOCZYNSKA, J. K., KENNEDY, S. H., WOLDEYOHANNES, H. O., LIAUW, S. S., et al. Mood disorders and obesity: understanding inflammation as a pathophysiological nexus. *Neuromolecular Med*, 2011, 13(2), 93-116.
71. STREJILEVICH, S. A., SAMAME, C., MARTINO, D. J. The trajectory of neuropsychological dysfunctions in bipolar disorders: a critical examination of a hypothesis. *J Affect Disord*, 2015, 175, 396-402.
72. STROUP, T. S., MCEVOY, J. P., RING, K. D., HAMER, R. H., et al. A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk: comparison of antipsychotics for metabolic problems (CAMP). *Am J Psychiatry*, 2011, 168(9), 947-956.
73. SUVISAARI, J., PARTTI, K., PERALA, J., VIERTIO, S., et al. Mortality and its determinants in people with psychotic disorder. *Psychosom Med*, 2013, 75(1), 60-67.
74. TAYLOR, V., MACQUEEN, G. Associations between bipolar disorder and metabolic syndrome: A review. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67(7), 1034-1041.

75. TAYLOR, V. H., MACQUEEN, G. M. Cognitive dysfunction associated with metabolic syndrome. *Obes Rev*, 2007, 8(5), 409-418.
76. TORRENT, C., BONNIN CDEL, M., MARTINEZ-ARAN, A., VALLE, J., et al. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry*, 2013, 170(8), 852-859.
77. TORRES, I. J., BOUDREAU, V. G., YATHAM, L. N. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 2007, (434), 17-26.
78. TORRES, I. J., KOZICKY, J., POPURI, S., BOND, D. J., et al. 12-month longitudinal cognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2014, 16(2), 159-171.
79. TSE, S., CHAN, S., NG, K. L., YATHAM, L. N. Meta-analysis of predictors of favorable employment outcomes among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2014, 16(3), 217-229.
80. VALVASSORI, S. S., REZIN, G. T., FERREIRA, C. L., MORETTI, M., et al. Effects of mood stabilizers on mitochondrial respiratory chain activity in brain of rats treated with d-amphetamine. *J Psychiatr Res*, 2010, 44(14), 903-909.
81. VANCAMPFORT, D., PROBST, M., KNAPEN, J., CARRARO, A., et al. Associations between sedentary behaviour and metabolic parameters in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 2012, 200(2-3), 73-78.
82. WECHSLER, D. Wechslerova paměťová škála : příručka pro administrování a skórování. 1. vyd. Brno: Psychodiagnostika, 1999.
83. WU, K. Y., CHANG, C. M., LIANG, H. Y., WU, C. S., et al. Increased risk of developing dementia in patients with bipolar disorder: a nested matched case-control study. *Bipolar Disord*, 2013, 15(7), 787-794.
84. YAGI, S., AKAIKE, M., ISE, T., UEDA, Y., et al. Renin-angiotensin-aldosterone system has a pivotal role in cognitive impairment. *Hypertens Res*, 2013, 36(9), 753-758.
85. YATHAM, L. N., KENNEDY, S. H., PARIKH, S. V., SCHAFFER, A., et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*, 2013, 15(1), 1-44.
86. YIM, C. Y., SOCZYNSKA, J. K., KENNEDY, S. H., WOLDEYOHANNES, H. O., et al. The effect of overweight/obesity on cognitive function in euthymic individuals with bipolar disorder. *Eur Psychiatry*, 2012, 27(3), 223-228.
87. YOUNG, R., BIGGS, J., ZIEGLER, V., MEYER, D. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British Journal of Psychiatry*, 1978, 133(5), 429-435.

## 11. Přehled publikační činnosti autora

### 11.1 Původní vědecké publikace v časopisech s impact factorem

- HUBENAK, J., BAZANT, J., TUMA, I. Association of arterial hypertension and cognitive impairment in euthymic bipolar disorder. *Neuroendocrinology Letters*, 2015, v tisku. (IF 0.935)

### 11.2 Původní vědecké práce v časopisech bez impact factoru

- HUBEŇÁK, J., BAŽANT, J., TŮMA, I. Kognitivní funkce u euthymní bipolární poruchy v jednoletém sledování. *Psychiatrie : časopis pro moderní psychiatrii*, 2015, v tisku.
- HUBEŇÁK, J., KÖHLER, R., MASOPUST, J., BAŽANT, J., TŮMA, I. Srovnání výskytu kardiometabolických rizikových faktorů u schizofrenie a bipolární afektivní poruchy. *Česká a Slovenská psychiatrie*, 2015, v tisku.

### 11.3 Ostatní publikace v časopisech bez impact factoru

- HUBEŇÁK, J., TŮMA, I. Kognitivní funkce u euthymických pacientů s bipolární poruchou. *Psychiatrie : časopis pro moderní psychiatrii*, 2014, 18(1), 36-30.
- HUBEŇÁK, J. Metabolický syndrom u bipolární afektivní poruchy. *Psychiatrie pro praxi*, 2013, 14(4), 146-147.
- HUBEŇÁK, J., TŮMA, I. Metabolický syndrom a bipolární afektivní porucha. *Psychiatrie : časopis pro moderní psychiatrii*, 2012, 16(1), 29-36.
- TŮMA, I., HUBEŇÁK, J. Diabetes mellitus a psychické poruchy. *Psychiatrie : časopis pro moderní psychiatrii*, 2007, 11(4), 235-238.

### 11.4 Přednášky, plakátová sdělení na odborných setkáních

- HUBEŇÁK, J., BAŽANT, J., TŮMA, I. Obezita a arteriální hypertenze zhoršují kognitivní funkce u bipolární afektivní poruchy. (poster) Špindlerův Mlýn : Sjezd Psychiatrické společnosti ČLS JEP, 12.-15. června 2014.
- KÖHLER, R., BAZANT, J., MASOPUST, J., BLAHOVA, J., HEROLDOVA, B., HUBENAK, J. Comparison of cardiometabolic risk factors and the ten-year risk of fatal cardiovascular events between patients with schizophrenia and bipolar affective disorder. (poster) Kjóto : 11th World Congress of Biological Psychiatry, 23.-27.června 2013.
- HUBENAK, J., BAZANT, J., TUMA, I., ZIRKO, R. Cognitive impairment in euthymic phase of bipolar affective disorder: a 1-year follow-up study. (poster) Praha : 10th World Congress of Biological Psychiatry, 29. květen -2.červen 2011.
- HUBEŇÁK, J., BAŽANT, J., TŮMA, I. Kognitivní porucha v euthymní fázi bipolární poruchy: výsledky jednoleté longitudinální studie. (přednáška) Lázně Jeseník : 57. česko-slovenská psychofarmakologická konference, 7.-11. ledna 2015.
- HUBEŇÁK, J. Poruchy čichu a chuti z pohledu psychiatra. (přednáška) Hradec Králové : Komplexní vyšetření hlavových nervů v ambulantní a klinické praxi (mezioborové sympozium ORL specialistů), 17. dubna 2015.
- HUBEŇÁK, J., BAŽANT, J. Vliv metabolických parametrů na kognitivní funkce u bipolární poruchy. (přednáška) Lázně Jeseník : 56. česko-slovenská psychofarmakologická konference, 8.-12. ledna 2014.
- HUBENAK, J., BAZANT, J., TUMA, I. Cognitive impairment in bipolar disorder is connected with metabolic abnormalities and a type of medication. (přednáška) Hradec Králové : 10th Postgraduate Medical Students Conference, 20. říjen 2014.
- HUBEŇÁK, J., BAŽANT, J. Vliv metabolických parametrů na kognitivní funkce u bipolární poruchy. (přednáška) Praha : Vědecká schůze Psychiatrické společnosti ČLS JEP, 4. prosince 2013.
- HUBEŇÁK, J. Metabolický syndrom a bipolární afektivní porucha. (přednáška) Špindlerův Mlýn : Sjezd Psychiatrické společnosti ČLS JEP, 7.-10. června 2012.



- HUBEŇÁK, J., BAŽANT, J., TŮMA, I. Kognitivní deficit v euthymní fázi bipolární afektivní poruchy: výsledky jednoletého sledování. (přednáška) Lázně Jeseník : 53. česko-slovenská psychofarmakologická konference, 5.-9. ledna 2011.
- HUBEŇÁK, J., BAŽANT, J., TŮMA, I. Kognitivní deficit v euthymní fázi bipolární afektivní poruchy: výsledky pilotní studie. (přednáška) Špindlerův Mlýn : Sjezd Psychiatrické společnosti ČLS JEP, 10.-13. června 2010.