Povezanost metaboličkoga sindroma, trombocitnoga serotonina, kortizola i čimbenika upale u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem

Silić, Ante

Doctoral thesis / Disertacija

2013

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:425670

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

Središnja medicinska knjižnica

Silić, Ante (2013) ***Povezanost metaboličkoga sindroma, trombocitnoga serotonina, kortizola i čimbenika upale u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem [Metabolic syndrome, platelet 5-HT, cortisol and inflammatory markers in patients suffering from major depressive disorder].*** **Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

http://medlib.mef.hr/1885

University of Zagreb Medical School Repository
http://medlib.mef.hr/

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ante Silić

Povezanost metaboličkoga sindroma, trombocitnoga serotonina, kortizola i čimbenika upale u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem

DISERTACIJA

Zagreb, 2013.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ante Silić

Povezanost metaboličkoga sindroma, trombocitnoga serotonina, kortizola i čimbenika upale u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem

DISERTACIJA

Zagreb, 2013.

Disertacija je izrađena u KBCu „Sestre milosrdnice“ i Psihijatrijskoj bolnici „Sveti Ivan“.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Dalibor Karlović, izvanredni profesor na Hrvatskom katoličkom sveučilištu

Zahvaljujem svom mentoru, prof. dr. sc. Daliboru Karloviću na poticaju, podršci, znanstvenim, stručnim i prijateljskim savjetima i sugestijama u izradi disertacije.
Zahvaljujem se doc.dr.sc. Nadi Vrkić i dr.sc. Biserki Getaldić iz Kliničkog zavoda za kemiju, KBC Sestre milosrdnice koje su bile uvijek na raspolaganju u Laboratoriju kod izrade analiza.

Posebno se zahvaljujem Tini, Roku i Marinu na podršci i strpljenju.

Ovu disertaciju posvećujem svom ocu.

SADRŽAJ

1.0 UVOD .....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

1.1 Povijest depresivnog poremećaja i klinička slika.....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

1.2 Epidemiologija .....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

1.3 Dijagnoza i klinička slika.....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

1.4 Tipovi depresivnog poremećaja .....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

1.5 Etiologija i patofiziologija depresivnog poremećaja.....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

1.5.1 Neuroanatomske teorije.....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

1.5.2 Neurokemijska (monoaminska) teorija**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

1.5.3 Psihoneuroimunološka teorija .....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

1.5.4 Psihoneuroendokrinološka teorija.....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

1.5.5 Molekularno-biološke teorije depresivnog poremećaja .**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

1.6 Metabolički sindrom, definicija i epidemiologija .....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

1.6.1 Patofiziologija .....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

1.6.2 Debljina i rezistencija na inzulin.....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

1.6.3 Dijagnostika metaboličkog sindroma..**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

1.7 Serotonin i metabolički sindrom .....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

1.8 Metabolički sindrom i kortizol (HHN os)..**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

1.9 Metabolički sindrom i medijatori upale .....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

1.10 Objavljena istraživanja koja povezuju metabolički sindrom i depresivni poremećaj ..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

1.10.1 Metabolički sindrom kao prediktor depresivnog poremećaja ... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

1.10.2 Depresivni poremećaj kao prediktor Metaboličkog sindroma .. **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

2. HIPOTEZA I CILJEVI ..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

2.1 Hipoteza ..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

2.2 Ciljevi istraživanja..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

3. ISPITANICI I METODE ..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

3.1 Ispitanici ..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

3.2 Kontrolna skupina ..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

3.3 Kriteriji uključenja u istraživanje (ispitanici): ..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

3.4 Kriteriji neuključenja u istraživanje (ispitanici):..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

3.5 Dijagnostički postupci..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

3.6 Klinički pregled i antropometrijske mjere . **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

3.7 Biokemijske pretrage..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

3.7.1 Uzorkovanje ..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

3.7.2 Prijevoz i skladištenje uzoraka..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

3.7.3 Određivanja broja trombocita..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

3.7.4 Priprema suspenzije trombocita za određivanje koncentracije serotonina. **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

3.7.5 Određivanje koncentracije serotonina u trombocitima enzimimunoanalizom (*eng. enzyme-labelled immunosorbent assay;* ELISA). .....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

3.7.6 Princip kvantitativnog određivanja IL-6 metodom ELISA..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

3.7.7 Principi kvantitativnog određivanja CRP imunoturbidimetrijskom metodom .....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

3.7.8 Princip kvantitativnog određivanja kortizola ECLIA (Elektrokemiluminiscencijsko – imunološkom) metodom .....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

3.7.9 Princip kvantitativnog određivanja ukupnog kolesterola spektrofotometrijskom metodom.....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

3.7.10 Princip kvantitativnog određivanja HDL-kolesterola homogenom imunoseparacijskom metodom.....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

3.7.11 Princip kvantitativnog određivanja LDL-kolesterola homogenom imunoseparacijskom metodom.....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

3.7.12 Princip kvantitativnog određivanja glukoze enzimatskom spektrofotometrijskom metodom s heksokinazom .....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

3.8 Statistička analiza.....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

4.0 REZULTATI.....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

4.1 Povezanost pojedinačnih sastavnica metaboličkog sindroma s vrijednostima trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRP-a.....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

4.1.1 Sistolički tlak.....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

4.1.2 Dijastolički tlak .....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

4.1.3 Opseg struka.....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

4.1.4 GUK .....**Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

4.1.5 HDL kolesterol ..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

4.1.6 Trigliceridi ..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

4.2 Ispitivanje povezanosti metaboličkog sindroma u depresivnom poremećaju s laboratorijskim parametrima ..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

4.3 Ispitivanje povezanosti metaboličkog sindroma u depresivnom poremećaju s laboratorijskim i kliničkim karakteristikama depresivnog poremećaja ... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

4.4 Ispitivanje povezanosti metaboličkog sindroma u depresivnom poremećaju s laboratorijskim parametrima i suicidalnosti ..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

4.5 Biološka tipizacija velikog depresivnog poremećaja na temelju laboratorijskih, antropometrijskih i kliničkih karakteristika .... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

4.5.1 Diskriminacijska analiza ..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

5.0 RASPRAVA ..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

6.0 ZAKLJUČAK ..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

7.0 KRATKI SADRŽAJ ..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

8.0 SUMMARY ..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

9.0 LITERATURA ..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

10. BIOGRAFIJA ..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

11. PRILOZI ..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

Prilog A ..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

Prilog B ..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

Prilog C ..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

Prilog D ..... **Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.**

POPIS OZNAKA I KRATICA

HHN Hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda

MKB-10 Međunarodna klasifikacija bolesti, deseta revizija

DSM-IV-TR Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision

HDL High Density Lipoprotein

NCEP National Cholesterol Education Program

ATP III Adult Treatment Panel III

MS Metabolički sindrom

SMK Slobodne masne kiseline

VLDL Very Low Density Lipoprotein

SŽS Središnji živčani sustav

TNF-α Tumor nekrozis faktor α

IL-6 Interleukin 6

LPL Lipoprotein lipaza

LDL Low density lipoprotein

CRP C reaktivni protein

KVB Kardiovaskularne bolesti

CRH Corticotropin-releasing hormone

POMC Pro opio melanokortin

ACTH Adrenokortikotropni hormon

MR Mineralokortikoidni receptori

GR Glukokortikoidni receptori

NO Dušični oksid

CVI Cerebrovaskularni inzult

AMPA α-amino-3-hydroxy-4-isoxasolepropionic acid

WHO World Health Organization

5HT 5-hidroksi-triptamin

IDO Indoleamin-2,3-dioksigenaza

3OH-KYN 3-hidroksi-kynurenin

QIN kvinolinska kiselina

MAO Monoaminooksidaza

AVP Arginin-vazopresin

GHQ General Health Questionnaire

HADS-D Hospital Anxiety and Depression scale

HCSL Hopkins Symptom Checklist

MDD Major Depressive Disorder

POMS Profile of Mood States

AHA NHBLI American Heart Association/National Heart Lung and Blood Institute Scientific Statement

CESD Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

PHQ-9 Patient Health Questionnaire

BDI- Beck Depression Inventory

1.0 UVOD

Posljednjih godina sve je više dokaza o međusobnim povezanostima između depresivnog poremećaja i raznih somatskih bolesti. Tako je, primjerice depresivni poremećaj povezan s različitim kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima kao što su hipertenzija, pretilost, aterogena dislipidemija, hiperglikemija, pušenje, prekomjerna uporaba alkohola i drugih psihoaktivnih supstanci (1, 2). Depresivni poremećaj može utjecati na ljudski organizam u cijelosti, to jest ima sustavno djelovanje te možemo reći i da je sistemska bolest jer se dovodi u vezu s promjenama cirkadijanog ritma, poremećajima sna, promjenama u autonomnom živčanom sustavu, hiperaktivnosti osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN) i promjenama u imunološkom sustavu (3-5). S druge strane, somatskim bolestima, kao što su pretilost, hiperlipidemije, hipertenzija i dijabetes mellitus II se u zadnje vrijeme sve više daje pozornost kao značajnim komorbidnim stanjima u bolesnika s težim mentalnim bolestima kao što su shizofrenija i depresivni poremećaj. Jesu li ovi poremećaji dio samog patološkog procesa ili su posljedice liječenja, još uvijek nije do kraja jasno (6). Međutim, sve je više podataka koji pokazuju da teže psihijatrijske bolesti imaju utjecaja i na tjelesno zdravlje, a tek u zadnje vrijeme se u istraživanjima na području psihijatrije počelo promatrati ovakva stanja u kontekstu metaboličkog sindroma. Patogeneza metaboličkog sindroma kao i depresivnog poremećaja kompleksna je i nedovoljno istražena, međutim smatra se da interakcije kroničnog stresa, psihotraume, hiperkortizolemije i poremećenih imunoloških funkcija doprinose razvoju depresivnog poremećaja i metaboličkog sindroma (1, 7-9).

1.1 Povijest depresivnog poremećaja i klinička slika

Izraz depresija dolazi od latinske riječi *depressum* što znači potištenost, utisnutost.

Depresivni poremećaj star je koliko i čovječanstvo te se smatra jednom od najranije opisanih bolesti u povijesti medicine (10). Kroz povijest je, ovisno o autorima konceptualiziran i opisivan na više različitih načina, ali uglavnom je, poglavito zbog utjecaja antičkih autora bio shvaćan kao poremećaj primarno tjelesne prirode koji je uzrokovan melankoličnim temperamentom (11). U 4. stoljeću pr. K. Hipokrat iznosi humoralnu teoriju razmišljajući da je melankolija posljedica prelijevanja crne žuči (*melanos* - crn, *chole* – žuč) iz slezene prema mozgu. Dakle jedan od prvih prikaza depresivnog poremećaja vezan je uz biološko objašnjenje (11, 12). Opisi bolesti nastavili su se kroz povijest medicine. U periodu starorimske medicine opisuje je Araetus iz Kapadokije, u drugom stoljeću novog vijeka

nagovještava se povezanost depresivnoga oboljenja s poremećajima koji podsjećaju na maniju, a i Galen u isto vrijeme, kao pristaša humoralne teorije, opisuje depresivni poremećaj. Značajnija istraživanja i razmatranja na području dijagnostike i liječenja depresivnog poremećaja počinju tek u 19. stoljeću (13), a afektivni poremećaji dobivaju određeni nozološki status tek krajem 19. stoljeća. U klasifikaciji psihijatrijskih poremećaja E. Kraepelin, 1899.g. daje sljedeću definiciju: „To je bolest koja obuhvaća sve periodične i ciklične psihoze, jednostavnu maniju, većinu kliničkih slika tzv. melankolije, značajan broj amencija, kao i blaga i najblaža, dijelom periodična, dijelom trajna patološka raspoloženja, koja su ili rane manifestacije težih poremećaja ili stanja koja se, bez mogućnosti jasnog razgraničenja, utapaju u područje individualne dispozicije.“ Svi navedeni poremećaji su pojavni oblici istoga morbidnog procesa, odnosno različiti izrazi jedne jedine bolesti(13). Poslije Kraepelinove klasifikacije osnovni problem ostaje nužnost razjašnjenja dihotomije depresivnih poremećaja na endogene i psihogene (14). K. Schneider se smatra idejnim tvorcem trijasnog sustava (organske psihoze, anorganske psihoze, abnormne varijacije psihičkog bića). U odnosu prema podjeli depresivnih poremećaja, poučak Schneiderovog koncepta je na tvrdnji da se endogene i psihoreaktivne depresije kategorijski razlikuju prema etiologiji i kvaliteti fenomenologije (15). E. Bleuler je u svojim opisima ravnopravno upotrebljavao termine melankolija i depresija. On je 1911. godine jasnije razgraničio manično-depresivnu psihozu, koja ima remitirajući tijek, od drugih afektivnih i ostalih psihoza. Manično depresivni bolesnici su prepsihotično poremećaji osobnosti, s neraspoloženjima, trajnim ciklotimnim stanjem. Premorbidno postoji velika osjetljivost u mladosti, uz pikničku konstituciju. Dosadašnji pokušaji klasificiranja depresivnog poremećaja uglavnom se nalaze na deskriptivnoj, odnosno simptomatskoj razini (16).

Danas depresivni poremećaj definiramo kao sindrom koji se sastoji od skupine simptoma i znakova koji traju tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci i koji predstavljaju značajno odstupanje od normalnog funkcioniranja i imaju tendenciju relapsa, često na periodičan ili cikličan način (16-18).

1.2 Epidemiologija

Svjetska zdravstvena organizacija (od eng. World Health Organisation - WHO), navodi depresivni poremećaj globalno među deset vodećih uzroka dizabiliteta i preuranjene smrti (19, 20). Godišnja prevalencija na nekoliko nacionalnih uzoraka iznosi između 2% i 9%, a

životna prevalencija između 10% i 17% (u žena i do 25%). Istraživanja u općoj populaciji pokazuju da najmanje 10% stanovništva ispunjava kriterije za depresivni poremećaj (16, 21).

Depresivni je poremećaj u ukupnoj populaciji na četvrtom mjestu po učestalosti, s udjelom od 4,5% u globalnom teretu bolesti, dok za žene depresivni poremećaj predstavlja drugi po redu zdravstveni problem. Svjetska zdravstvena organizacija predviđa da će depresivni poremećaj do 2020. godine postati drugi zdravstveni problem u svijetu, iza ishemijske bolesti srca, s udjelom od 5,7%, a kod ženske populacije vodeći zdravstveni problem (22). Gotovo univerzalna opservacija neovisna o zemlji i kulturi je dva puta veća prevalencija depresivnog poremećaja u žena nego u muškaraca (23). Kod žena je manje uočljiva zaštitna uloga braka, a posebno su visoke stope javljanja u mladih udanih žena s djecom, za razliku od neudanih bez djece. Mogući razlozi su hormonalne razlike, utjecaj poroda, te stresogeni čimbenici kao što su opterećenja u svakodnevnom životu, odgovornost za djecu i obitelj. Stope javljanja depresivnog poremećaja su niže kod oženjenih muškaraca nego kod samaca, udovaca i rastavljenih. Srednja dob početka depresivnog poremećaja je 40 godina, a 50% svih pacijenata je s početkom bolesti između 20 i 50 godina. Do sada nije uočena korelacija između socioekonomskog statusa i depresivnog poremećaja. Depresivni poremećaj je češći kod osoba koje rade kreativne poslove (umjetnici) nego kod znanstvenih djelatnika. Također, depresivni poremećaj se češće pojavljuje u gradskim nego u ruralnim životnim područjima (16, 22, 24).

1.3 Dijagnoza i klinička slika

U svrhu egzaktnije (diferencijalne) dijagnostike depresivnog poremećaja u upotrebi su dvije vrste operacionaliziranih kriterija DSM IV (od eng. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, IV revision) (18) i MKB 10 (Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih stanja, deseta revizija) (17). Pacijenti s depresivnim raspoloženjem pokazuju gubitak energije i interesa, osjećaj krivnje, poteškoće koncentracije, gubitak apetita, razmišljanja o smrti i suicidu. Drugi znakovi i simptomi uključuju promjene u razini aktivnosti, kognitivnim sposobnostima, govoru i vegetativnim funkcijama kao što su spavanje, seksualna aktivnost i drugi biološki ritmovi. Najčešće je poremećeno interpersonalno, socijalno i radno funkcioniranje (16, 22).

Razlikovanje blage, umjerene i teške depresivne epizode (17) zasniva se na složenoj kliničkoj procjeni koja uključuje broj, vrstu i težinu prisutnih simptoma. Opseg uobičajenih socijalnih i radnih aktivnosti često je koristan opći vodič za određivanje vjerojatnog stupnja težine

epizode. Da bi se dijagnosticirala blaga depresivna epizoda potrebna je prisutnost dva tipična simptoma i još bar dva druga simptoma. Socijalno i radno funkcioniranje je manje narušeno. Za umjerenu depresivnu epizodu tipično su prisutna bar dva tipična i najmanje tri druga simptoma. Prisutne su poteškoće u radnim, socijalnim i obiteljskim aktivnostima. U teškoj depresivnoj epizodi bolesnik pokazuje značajnu uznemirenost i agitaciju, osim ako ne postoji retardacija kao posebno naznačena osobina. Najčešće su izraženi gubitak samopouzdanja, osjećaj beskorisnosti ili krivnje, a suicid je velika opasnost u posebno teškim slučajevima. Za postavljanje dijagnoze potrebno je registrirati sva tri tipična simptoma te najmanje četiri druga simptoma. U tijeku teške depresivne epizode ne može se očekivati da bi bolesnik imao kapaciteta nastaviti sa socijalnim, radnim i obiteljskim aktivnostima osim u vrlo ograničenom opsegu. Da bi se postavila dijagnoza depresivne epizode, navedeni simptomi moraju trajati najmanje dva tjedna, osim u slučajevima kad su simptomi posebni teški i vrlo brzog nastanka kada to vrijeme može biti i kraće od dva tjedna (17, 18, 25).

DSM-IV-TR kriteriji za veliki depresivni poremećaj (18):

(1) Depresivno raspoloženje veći dio dana, skoro svaki dan, što pokazuje ili subjektivno izvještavanje (npr. osjećaju se tužno ili prazno) ili ono što su primijetili drugi (npr. doimaju se uplakanima).

(2) Značajno smanjeno zanimanje ili zadovoljstvo za sve, ili gotovo sve, aktivnosti tijekom dana, skoro svaki dan (što pokazuje ili subjektivni iskaz ili opažanja drugih).

(3) Značajan gubitak na težini kad se ne drži dijeta ili dobivanje na težini (npr. promjena od više nego 5% tjelesne težine u mjesec dana), ili smanjenje ili povećanje apetita skoro svaki dan.

(4) Nesanica ili pretjerana pospanost skoro svaki dan.

(5) Psihomotorna agitacija ili retardacija skoro svaki dan (što mogu opaziti drugi, ne samo subjektivni osjećaji nemira ili usporenosti).

(6) Umor ili gubitak energije skoro svaki dan.

(7) Osjećaj bezvrijednosti ili pretjerane ili neprimjerene krivnje (koja može biti sumanuta) skoro svaki dan (ne samo samoprigovaranje ili osjećaj krivnje zbog toga što su bolesni).

(8) Smanjena sposobnost razmišljanja ili koncentracije, ili neodlučnost, skoro svaki dan (ili prema subjektivnom iskazu ili prema opažanjima drugih).

(9) Ponavljajuće misli o smrti (ne samo straha od umiranja), ponavljajuća suicidalna promišljanja bez određenog plana, ili pokušaj suicida ili određeni plan za počinjenje suicida.

Pet (ili više) sljedećih simptoma bilo je prisutno tijekom istog dvotjednog razdoblja i predstavljaju promjenu u odnosu na prijašnje funkcioniranje; najmanje jedan od simptoma je ili (1) depresivno raspoloženje, ili (2) gubitak zanimanja ili zadovoljstva (Napomena**:** ne uključivati simptome koji su očito posljedica općeg zdravstvenog stanja, ili raspoloženju neodgovarajućih deluzija ili halucinacija).

DSM-IV-TR kriteriji odrednica ozbiljnosti/psihotičnosti/remisije za sadašnju (ili najskoriju) veliku depresivnu epizodu

Blaga: samo malo simptoma, ako ih uopće ima, više od onoga što je nužno za postavljanje dijagnoze i simptomi dovode do samo manjeg oštećenja u radnim aktivnostima ili u uobičajenim društvenim aktivnostima ili odnosima s drugima.

Umjerena: simptomi i oštećenja funkcioniranja između „blagih“ i „teških“.

Teška bez psihotičnih osobina: nekoliko simptoma više od onoga nužnog za postavljanje dijagnoze, i simptomi značajno ometaju radno funkcioniranje ili uobičajene društvene aktivnosti ili odnose s drugima.

Teška s psihotičnim osobinama: deluzije ili halucinacije. Ako je moguće, odrediti jesu li psihotične osobine u skladu s raspoloženjem ili ne.

Psihotične osobine u skladu s raspoloženjem: deluzije ili halucinacije čiji sadržaj je u potpunosti u skladu s tipičnim depresivnim temama osobne neadekvatnosti, krivnje, bolesti, smrti, nihilizma ili zaslužene kazne.

Psihotične osobine koje nisu u skladu s raspoloženjem: deluzije ili halucinacije čiji sadržaj ne uključuje tipične depresivne teme osobne neadekvatnosti, krivnje, bolesti, smrti, nihilizma ili zaslužene kazne. Uključeni su simptomi poput deluzija proganjanja (nisu izravno povezane s depresivnim temama), nametanja misli, emitiranja misli i deluzija kontrole.

Dodatno je prema DSM-IV-TR kriterijima, ukoliko su trenutno ispunjeni puni kriteriji za veliku depresivnu epizodu, potrebno odrediti trenutni klinički status i/ili osobine te epizode. To uključuje određivanje radi li se o blagoj epizodi, umjerenoj epizodi, ozbiljnoj epizodi bez psihotičnih osobina ili ozbiljnoj epizodi sa psihotičnim osobinama. Također treba odrediti je li epizoda kronična, ima li katatone, melankolične ili atipične osobine te ima li postpartalni početak. Ukoliko trenutno nisu ispunjeni puni kriteriji za veliku depresivnu epizodu, treba odrediti klinički status velikog depresivnog poremećaja ili osobina najskorije epizode, što uključuje određivanje djelomične ili potpune remisije te određivanje postojanja katatonih, melankoličnih ili atipičnih osobina, kao i mogućeg postpartalnog početka. Kod ponavljajućeg velikog depresivnog poremećaja prema DSM-IV-TR kriterijima postavljaju se i odrednice longitudinalnog tijeka (sa i bez međuepizodnog oporavka) te moguće sezonske izmjene.

DSM-IV-TR kriteriji za odrednice melankoličnih osobina

A. Jedno od sljedećeg dogodilo se tijekom najtežeg razdoblja trenutne epizode:

(1) gubitak zadovoljstva u svim, ili gotovo svim, aktivnostima,

(2) gubitak odgovora na uobičajeno ugodne podražaje (ne osjeća se puno bolje, čak ni privremeno, kad se nešto dobro dogodi).

B. Tri (ili više) od sljedećeg:

(1) izrazita kvaliteta depresivnog raspoloženja (tj. depresivno raspoloženje doživljava se kao izrazito različito od vrste osjećaja doživljenog nakon smrti voljene osobe),

(2) depresivnost je u pravilu teža ujutro,

(3) rano jutarnje buđenje (najmanje 2 sata prije uobičajenog vremena buđenja),

(4) značajna psihomotorna retardacija ili agitacija,

(5) značajna anoreksija ili gubitak na težini,

(6) pretjerana ili neodgovarajuća krivnja.

DSM-IV-TR kriteriji za odrednice atipičnih osobina

A. Odgovori raspoloženja (tj. poboljšanje raspoloženja kao odgovor na stvarne ili moguće

pozitivne događaje).

B. Dvije (ili više) od sljedećih osobina:

(1) značajan dobitak na težini ili povećanje apetita,

(2) povećana pospanost,

(3) olovna paraliza (tj. težak, olovan osjećaj u rukama i nogama),

(4) dugoročni uzorak osjetljivosti međuljudskog odbijanja (nije ograničen na epizode poremećaja raspoloženja) koji dovodi do značajnog društvenog ili poslovnog oštećenja.

Tablica 1.1 Razlike MKB-10 i DSM-IV dijagnostičkih kriterija (26, 27)

MKB-10	**DSM-IV**
Depresivna epizoda	Velika depresivna epizoda
Blaga Umjerena Teška Teška s psihotičnim simptomima	Blaga Umjerena Teška Teška s psihotičnim simptomima
Druge depresivne epizode	
Atipična depresija	
Povratni depresivni poremećaji	Veliki depresivni poremećaj Povratni
Trenutno blaga Trenutno umjerena Trenutno teška Trenutno teška s psihotičnim simptomima	
Perzistirajući poremećaji raspoloženja	Distimični poremećaj
Distimija Ciklotimija	
Drugi poremećaji raspoloženja	Depresivni poremećaj koji nije drugačije specificiran
Povratni kratki depresivni poremećaj	Povratni kratki depresivni poremećaj

Između navedenih klasifikacija vezano uz depresivni poremećaj postoje i neke razlike (Tablica 1.1). Za razliku od MKB 10 klasifikacije, DSM IV ne navodi smanjenje energije kao tipičan simptom, a simptomi kao što su smanjeno samopoštovanje i samopouzdanje, sumorni i pesimistični pogledi na budućnost ne nalaze se u DSM IV klasifikaciji. S druge strane simptomi kao što su psihomotorna agitacija i retardacija navedeni su u DSM IV klasifikaciji, a u MKB 10 klasifikaciji navedeni su samo kao odrednice somatskih simptoma. Za dijagnosticiranje depresivnog poremećaja prema DSM IV potrebno je dijagnosticirati najmanje pet simptoma, od kojih je najmanje jedan mora biti depresivno raspoloženje i/ili gubitak interesa i zadovoljstva (tipični simptomi), za razliku od MKB 10 klasifikacije prema kojoj su za postavljanje dijagnoze potrebna najmanje dva tipična simptoma te varijabilan broj drugih simptoma ovisno o težini epizode depresivnog poremećaja (25).

U Hrvatskoj, prema preporuci Ministarstva zdravlja u sklopu nacionalne strategije zaštite mentalnog zdravlja (28), dijagnozu depresije treba postaviti prema MKB-10 klasifikaciji, koja je ujedno i službena klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije (WHO, od eng. World Health Organization), prema kojoj se za dijagnosticiranje prve epizode bolesti koristi šifra F32, a sve druge epizode bolesti označavaju se šifrom F33, kao ponavljajući depresivni poremećaj.

1.4 Tipovi depresivnog poremećaja

Tijekom posljednjih desetljeća uz sve brojnija dostupna epidemiološka, fenomenološka, longitudinalna, neurobiološka, genetska i terapijska istraživanja medicinska znanost je pokušala subkategorizirati depresivni poremećaj. Takva podjela važna je zbog više razloga jer omogućuje razlučivanje kompleksne etiologije kao i specificiranje terapijskog pristupa. Tako danas možemo reći da postoji više podtipova depresivnog poremećaja (Tablica 1.2) (29):

Tablica 1.2. Podtipovi depresivnog poremećaja

Blagi/umjereni/teški	**Anksiozni**	**Povratni**	**S ranim/kasnim, odnosno početkom u odrasloj dobi**
Melankolični	Agitirani	Kronični	Induciran psihoaktivnim supstancama
Atipični	Reaktivni	Sezonski	Terapijski rezistentan
Psihotični	Endogeni	Postpartalni	Zbog drugog medicinskog stanja, poremećaja i/ili bolesti
Perzistirajući	Distimija….		

Podtipovi depresivnog poremećaja su karakterizirani različitim profilom simptoma, različito reagiraju na različite klase antidepresiva i mogu imati različite neurokemijske supstrate (22, 29). Kao što je već naglašeno, melankolija je jedan od najstarijih termina korištenih u psihijatriji, potječe iz doba Hipokrata iz 4 stoljeća, a koristio se u opisivanju mračnog raspoloženja u depresiji(12). Još uvijek se koristi u opisu depresije karakterizirane teškom anhedonijom, ranim jutarnjim buđenjem, gubitkom težine, izraženim osjećajem krivnje i suicidalnim idejama. U melankoličnoj depresiji pacijenti su tjeskobni, budućnost vide crno, gube reaktibilnost na okolinu, imaju dnevne varijacije depresije koja je gora ujutro.

Atipični depresivni poremećaj odlikuje se specifičnim karakteristikama, često se nalazi umor superimponiran na somatsku anksioznost i fobije zajedno s inverznim vegetativnim znakovima kao što su lošije raspoloženje uvečer, nesanica, tendencija pretjeranom spavanju, pojačan apetit i žudnja za ugljikohidratima, tako da dolazi do debljanja a ne mršavljenja. Kod pacijenata s atipičnim simptomima nalazi se mlađa dob početka bolesti, teže psihomotorno usporenje, češće u komorbiditetu panični poremećaj, zlouporaba psihoaktivnih tvari i somatizacijski poremećaj. Spavanje je poremećeno u prvoj polovici noći u mnogih pacijenata te se tijekom dana često javljaju iritabilnost, hipersomnolencija i umor (Tablica 1.3) (16, 18).

Tablica 1.3. Intenzitet, vrsta, specifična obilježja i tijek depresivnog poremećaja

Epizoda	
Intenzitet	Blaga, umjerena ili teška
Vrsta	Depresivna, manična, miješana
Specifična obilježja	S melankoličnim simptomima S atipičnim simptomima S dominirajućom anksioznosti S psihotičnim simptomima S agitacijom S retardacijom ili stuporom
Tijek	Uni ili bipolaran
Etiološki čimbenici	Organski Pozitivan hereditet Pozitivna osobna anamneza Ranija (traumatska) iskustva Osobnost Socijalno okruženje Životni događaji

1.5 Etiologija i patofiziologija depresivnog poremećaja

Danas se ne zna točan uzrok ili uzroci koji su povezani s nastankom depresivnog poremećaja odnosno nemamo nekog laboratorijskog ili drugog egzaktnog testa kako bismo postavili dijagnozu depresije nego se služimo gore opisanim dijagnostičkim kriterijima (17, 18). Ipak dosadašnje spoznaje upućuju na to da je depresivni poremećaj složen i nastaje međudjelovanjem bioloških čimbenika (neurotransmiteri, hormoni, imunološki i genetski čimbenici), socijalnih čimbenika (različiti životni nepovoljni događaji ili stresovi) i psiholoških čimbenika (određeni temperament i psihološka konstitucija) (30). Danas smatramo da jednako kao što klinička slika bolesti nije jednoznačna, tako nisu jednoznačni niti uzroci. Svakako je važno napomenuti ulogu nasljeđivanja, tj. genetsku predispoziciju.

Genetski čimbenici predstavljaju važnu ulogu u razvoju depresivnog poremećaja, ali kao i kod drugih psihijatrijskih bolesti, nasljeđuje se samo sklonost a ne i bolest u cijelosti. Više različitih gena uključeno je u etiopatogenezu depresivnog poremećaja ili su uključeni u odgovor na lijekove koji se koriste u liječenju depresivnog poremećaja. Jednako važni su i okolišni čimbenici, to jest utjecaji iz okoline uz pomoć kojih se u osoba s predispozicijom može potaknuti razvoj depresivnog poremećaja (Tablica 1.4).

Biološke teorije depresivnog poremećaja mogli bi podijeliti na neurokemijske (monoaminsku), neuroanatomske teorije, psihoneuroendokrinološke, psihoneuroimunološke i genetske (16, 22).

Tablica 1.4. Područja znanstvenog istraživanja etiologije velikog depresivnog poremećaja

Područje istraživanja	***Relevantni nalazi***
Genetika	Genetička epidemiologija Molekularna genetika
Osobnost	Temperament Kognitivni stil
Rano okruženje	Deprivacija od roditelja Poteškoće i zlostavljanje u djetinjstvu
Socijalno okruženje	Životni događaji Kronične poteškoće
Psihološko	Psihodinamika Kognicija
Biologijsko	Monoamini HHN os Neuropsihologija i slikovni prikazi mozga Neuropatologija

1.5.1 Neuroanatomske teorije

Neuroanatomske teorije depresivnog poremećaja povijesno su bile vezane uz postmortalna istraživanja koja nisu dala relevantnih rezultata. Međutim razvojem slikovnih metoda prikaza mozga i to onih morfoloških, kao CT-a i osobito MR-a te onih funkcionalnih spektroskopski MR ili SPECT i naposljetku PET bilo je moguće istraživati neuroanatomiju i funkcionalnu neuroanatomiju u depresivnih bolesnika (31-33). Regije koje su od interesa u biologiji depresivnog poremećaja su frontalni i prefrontalni korteks, hipokampus, amigdale i bazalni gangliji(34). MR u depresivnih bolesnika pokazala je redukciju volumena subgenualnog prefrontalnog korteksa, medijalnog orbitofrontalnog korteksa (35). Također funkcionalne pretrage poput SPECT-a i PET-a našle su smanjenje aktivnosti u području lijevog lateralnog prefrontalnog korteksa (32). Nažalost ovi nalazi nisu specifični samo za depresivni poremećaj jer se istovjetni nalazi mogu naći i u shizofreniji. Novija istraživanja povezivala su simptomatiku psihijatrijskih bolesnika s navedenim nalazima i dokazali su da navedene promjene nisu specifične za poremećaj nego za simptomatiku, prvenstveno anhedoniju(36, 37) (Tablica 1.5).

Tablica 1.5. Abnormalnosti korteksa kod depresivnog poremećaja

ABNORMALNOSTI FRONTALNOG I PREFRONTALNOG DIJELA KORE MOZGA KOD DEPRESIJE
Smanjena aktivnost unutar lijevog prefrontalnog dijela kore mozga prikazana uz pomoć PET i SPECT metode skeniranja koja se normalizira nakon poboljšanja depresivnog stanja pacijenta.
Smanjen volumen prefrontalnog dijela kore mozga.
Smanjena težina ozljede u medijalnoj orbitalnoj frontalnoj bijeloj tvari mozga koja je povezana sa težinom depresije kod starijih depresivnih pacijenata.
Smanjen medijalni orbitofrontalni volumen kore mozga kod pacijenata sa velikom depresivnom epizodom koja sada ima blaže simptome.

Također nađeno je i smanjenje volumena hipokampusa. Smanjenje volumena hipokampusa je proporcionalno dužini trajanja neliječene depresije(38). Smanjenje hipokampusa u depresiji ne iznenađuje jer je to anatomska struktura koja je izrazito osjetljiva na kortikosteroide koji se povećavaju u stresu(39, 40).

Tablica 1.6. Abnormalnosti hipokampusa i amigdala kod depresivnog poremećaja

ABNORMALNOSTI HIPOKAMPUSA I AMIGDALA KOD DEPRESIJE
Smanjeni hipokampalni volumen pronađen je kod nekih,ali ne i kod svih depresivnih pacijenata, i to u onoj mjeri kao i kod ostalih neuropsihijatrijskih bolesti kao što je npr. posttraumatski stresni poremećaj.
Kod pacijenata s hipokampalnom atrofijom, razmjer atrofije sa sigurnošću je povezan s dužinom trajanja depresije.
Mala veličina hipokampusa može biti rizični čimbenik za nastanak depresije.
Izloženost traumatskim stresnim događajima u djetinjstvu ili ranoj mladosti povezana je sa smanjenim hipokampalnim volumenom.
Depresija udružena s traumatskim stresnim događajima u djetinjstvu, povezana je s hipokampalnom atrofijom, a depresija bez proživljenog traumatskog stresa u djetinjstvu nije povezana s hipokampalnom atrofijom.
Povećana aktivnost lijevog dijela amigdale tijekom evociranog gledanja i normalizacije s tretmanom antidepresivima kod pacijenata s unipolarnom depresijom.
Povećana aktivnost lijevog dijela amigdale povezana je sa stres induciranim kortizolom u plazmi kod unipolarnih i bipolarnih depresivnih pacijenata.
Obostrano povećan volumen amigdale u prvoj depresivnoj epizodi, ali ne i kod povratne velike depresivne epizode.
Kod depresije, održan proces amigdale u odgovoru na negativnu informaciju, najvjerojatnije je povezan sa samostalnom reakcijom.
Očekivanje averzivnog podražaja povećava aktivaciju proširenja amigdale kod žena sa velikom depresivnom epizodom.
Smanjena gustoća amigdala serotoninskog transportera kod unipolarnih i bipolarnih depresivnih pacijenata.

I naposljetku zanimljivi su rezultati volumetrije amigdala u depresivnom poremećaju(41, 42). Za razliku od ostalih navedenih struktura, volumen amigdala u depresivnih bolesnika u većini studija bio je povećan u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike (43). Također, funkcionalna istraživanja pokazala su da je reaktivnost amigdala u depresivnih bolesnika povećana a smanjuje se nakon antidepresivne terapije selektivnim inhibitiorima ponovnog unosa serotonina(44, 45) (Tablica 1.6). Posebno su zanimljivi izvještaji koji povezuju funkcionalnost amigdala s polimorfizmom gena za serotoninski transporter. Naime

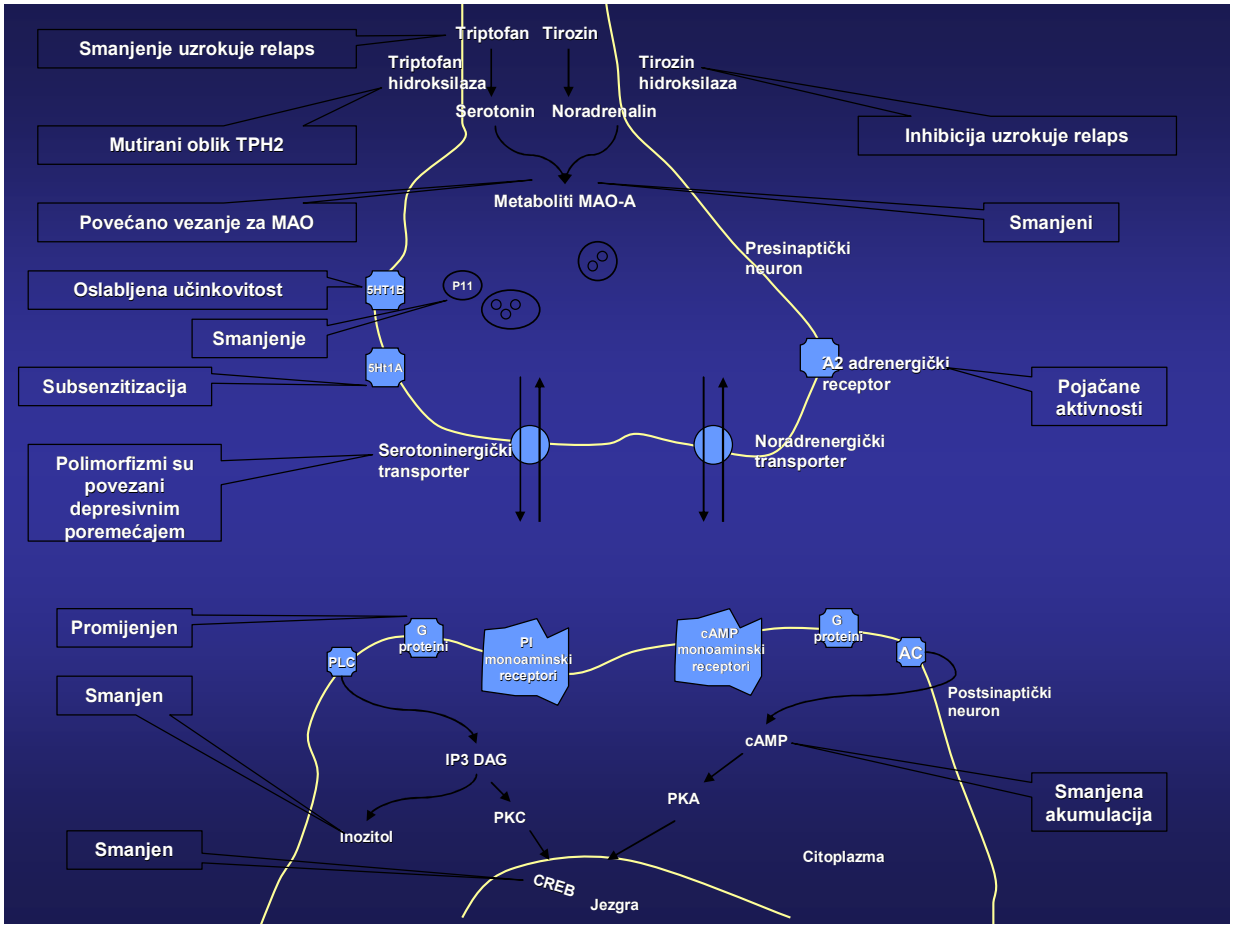
homozigoti SS genotipa za SERT pokazali su reaktivnije amigdale nego li homozigoti nemutiranog gena za SERT (LL genotip) (46).

1.5.2 Neurokemijska (monoaminska) teorija

Prema ovoj teoriji depresivni poremećaj nastaje prvenstveno radi nedostatka monoamina, serotonina, noradrenalina ili dopamina (16, 22, 47). Navedeni deficit monoamina nastaje radi otežane sinteze monoamina iz aminokiselina (triptofan ili tirozin) ili pretjerane razgradnje (veća aktivnost enzima MAO ili COMT) ili otežanom neurotransmisijom preko odgovarajućih monoaminskih postsinaptičkih receptora. Prva neurokemijska teorija depresivnog poremećaja postavljena je nakon kliničke opservacije u bolesnika s hipertenzijom i tuberkulozom prije šezdesetak godina (48). Primijećeno je da bolesnici s hipertenzijom liječeni rezerpinom razvijaju simptome depresivnog poremećaja. Naime, rezerpin djeluje tako da sprječava uskladištenje monoamina u sinaptičke vezikule i na taj način se povećava razgradnja monoamina i smanjuje se dostupnost monoamina za neurotransmisiju (49). Nasuprot tome u bolesnika s tuberkulozom primijećeno je da se terapijom iproniazidom poboljšava njihovo raspoloženje. Kasnije se iproniazid pokazao efikasan inhibitor MAO (50). Drugim riječima, dostupnost monoamina povećava se pod utjecajem iproniazida. Na osnovi ovih zapažanja stvorena je monoaminska (neurokemijska) teorija depresivnog poremećaja. Povezanost pojedinih simptoma depresivnog poremećaja s pojedinim monoaminima nalazi se u tablici 1.7. S obzirom na pojavnost i izraženost pojedinih simptoma depresivnog poremećaja u liječenju ćemo se odlučiti za antidepresiv koji svojim mehanizmom djelovanja najviše djeluje na navedeni neurotransmiter (51-53).

Tablica 1.7 Povezanost pojedinih simptoma depresivnog poremećaja s monoaminima

Simptom depresivnog poremećaja	***Monoamin***	***Projekcija iz nuclei raphe u:***
Depresivno raspoloženje	Serotonin, dopamin i noradrenalin	Ventromedijalni prefrontalni korteks
Apatija i gubitak interesa	Dopamin i noradrenalin	Prefrontalni korteks
Poremećaj spavanja	Serotonin	Talamus, hipotalamus, prefrontalni korteks
Osjećaj umora	Dopamin i noradrenalin	Prefrontalni korteks
Egzekutivne funkcije	Dopamin i noradrenalin	Dorzolateralni prefrontalni korteks
Agitacija/retardacija	Serotonin, dopamin i noradrenalin	Prefrontalni korteks i bazalni gangliji
Promjene apetita	Serotonin	Hipotalamus
Suicidalne misli	Serotonin	Orbitofrontalni korteks
Osjećaj krivnje	Serotonin	Ventromedijalni prefrontalni korteks



Slika 1.1 Djelovanja neurotransmitera u mozgu (29)

Monoaminska hipoteza depresivnog poremećaja pretpostavlja nedostatak serotonina ili noradrenalina u mozgu. Monoaminergičnu neurotransmisiju čine serotonin (5-hidroksitriptamin) i/ili noradrenalin koji se otpuštaju iz presinaptičkih neurona (Slika 1.1). Serotonin se sintetizira iz triptofana a prvi korak sinteze katalizira triptofan hidroksilaza (TPH). Noradrenalin se sintetizira iz tirozina a njegov prvi korak sinteze katalizira tirozin hidroksilaza. Oba monoaminska neurotransmitera se pohranjuju u vezikulama u presinaptičkom neuronu i otpuštaju u sinaptičku pukotinu gdje imaju učinak na presinaptički i postsinaptički neuron. Prestanak djelovanja neurotransmitora u sinaptičkoj pukotini događa se njihovim uklanjanjem ponovnom pohranom oslobođenih neurotransmitora putem serotoninergičkog odnosno noradrenergičkih transportera na presinaptičkom neuronu, te mehanizmom povratne sprege putem autoreceptora na presinaptičkom neuronu (5HT1A i 5HT1B za serotonin i alfa 2 za noradrenalin).

Monoaminooksidaza A (MAO-A) katabolizira monoamine u presinaptičkom neuronu i na taj način neizravno regulira sadržaj vezikula. Protein p11 koji je u interakciji s 5HT1B autoreceptorima, pojačava aktivnost MAO-A.

Na postsinaptičkom neuronu, monoamini se vežu za dvije osnovne vrste G-proteinskih receptora: cAMP receptori koji aktiviraju adenilat ciklazu (AC) i fofatidilinozitolski (PI) receptori koji aktiviraju fosfolipazu C (PLC). PLC stvara inozitol tri-fosfat (IP3) i diacilglicerol (DAG); cAMP aktivira proteinsku kinazu A (PKA) i IP3 a DAG aktivira protein kinazu C (PKC).

Nalazi u bolesnika koji boluju od depresivnog poremećaja koji su sukladni monoaminskoj hipotezi uključuju relaps depresivnog poremećaja inhibicijom tirozin hidroksilaze ili smanjenjem unosa triptofana hranom, češću mutacija TPH2, pojačano vezanje za MAO-A, subsenzitivnost 5HT1A receptora, smanjene razine p11, polimorfizme monoaminskih transportera, , slabu reaktivnost G proteina, smanjenu razinu cAMP, inozitola i CREBa (29).

Ključni nalazi promjene pojedinih monoamina ili njihovih metabolita u depresivnim poremećaju:

Više istraživanja našlo je nisku koncentraciju trombocitnog serotonina u depresivnom poremećaju. Koncentracija serotonina u trombocitima dodatno je snižena u suicidalnih depresivnih bolesnika. Također istovjetan nalaz nađen je s glavnim metabolitom serotonina 5-HIA u cerebrospinalnom likvoru ili 24-satnom urinu depresivnih bolesnika, poglavito onih suicidalnih (54, 55). Također isti nalaz povezan je s impulzivnošću i općenito agresivnim ponašanjem (56). Istraživanja radioaktivno obilježenim imipraminom pokazala su smanjenu gustoću transportera za serotonin na različitim modelima depresivnog poremećaja uključujući i *drug-naive* bolesnike (57) (Tablica 1.8).

Tablica 1.8 Promjene serotoninergičkog sustava kod depresije

PROMJENE SEROTONERGIČKOG SUSTAVA KOD DEPRESIJE
Smanjene koncentracije triptofana.
Smanjena 5-HIAA cerebrospinalne tekućine (CSF).
Povećana CSF 5-HIAA kod depresije sa psihotičnim simptomima.
Povećani postsinaptički 5-HT2 receptori.
Smanjena povezanost moždanog i trombocitnog (3H) imipramina.
Smanjena povezanost moždanog i trombocitnog (3H) paroksetina.
Slab prolaktinski odgovor na fenfluramin.
Smanjena gustoća serotoninskog transportera u mozgu depresivnih pacijenata.

U bolesnika s depresivnim poremećajem nađena je povećana koncentracija metabolita noradrenalina MHPG (3-metoksi-4-hidroksifenilglikol). Međutim ovaj nalaz nije specifičan jer je istovjetan nađen i u shizofreniji. Nakon liječenja antidepresivima koncentracija MHPG se smanjuje. Oni bolesnici s višim koncentracijama MHPH pokazali su bolji klinički odgovor upravo na noradrenergičke antidepresive (58, 59) (Tablica 1.9). Također bolesnici s depresivnim poremećajem imaju povećan broj α_2 adrenergičkih receptora na trombocitima (60, 61) ili β-adrenergičkih receptora postmortalno u CNS-u (62, 63). U studijama provokacije s klonidinom (lijek koji djeluje preko α-adrenergičkih receptora) nađen je drugačiji hormonalni odgovor u depresivnih bolesnika prema zdravim kontrolama (62).

Tablica 1.9 Promjene noradrenergičkog sustava kod depresije

PROMJENE NORADRENERGIČKOG SUSTAVA KOD DEPRESIJE
Povećan ili smanjen 3-metoksi 4-hidroksifenilglikol.
Povećana alfa2-adrenergička veza s trombocitima.
Slab odgovor hormona rasta na klonidin.
Povećanje B-adrenergičkih receptora u mozgu osobe koja je izvršila suicid.
Slabija regulacija B-adrenergičkih receptora nakon liječenja antidepresivima.

Umiješanost dopamina u neurobiologiju depresivnog poremećaja sugerira nam iskustvo u Parkinsonovoj bolesti. Naime u ovoj bolesti je glavni patofiziološki mehanizam smanjenje dopaminske neurotransmisije u nigrostrijatalnom putu. Jedan od prvih simptoma Parkinsonove bolesti, čak prije pojave ekstrapiramidnih simptoma, jest sniženo raspoloženje (64). Također liječenje shizofrenije jakim dopaminskim antagonistima može pojačati depresivnu simptomatiku, avoliciju, anhedoniju i izazvati psihomotornu retardaciju (depresivni pomak u shizofreniji) (22). S druge strane droge kao amfetamini koji pojačavaju dopaminergičku neurotransmisiju mogu pozitivno utjecati na simptome depresivnosti (16) (Tablica 1.10).

Tablica 1.10. Promjene dopaminergičkog sustava kod depresije

PROMJENE DOPAMINERGIČKOG SUSTAVA KOD DEPRESIJE
Smanjena koncentracija homovanilične kiseline u likvoru i koncentracije 3,4-dihidroksifenilacetične kiseline u urinu kod pacijenata koji boluju od depresije.
Snižena dopaminergička aktivnost unutar putamena i nucleusa kaudatusa kod depresivnih pacijenata sa zaravnjenim afektom i psihomotornom retardacijom mjerenu sa PET-om.
Smanjena dopaminergička aktivnost u CNS depresivnih pacijenata (PET) i osoba koje su izvršile suicid (postmortalna autoradiografija).
Snižene razine aktivnosti dopamin B-hidroksilaze u serumu, veće koncentracije dopamina u plazmi i povećane koncentracije homovanilične kiseline kod depresivnih pacijenata sa psihotičnim simptomima.

Ima i istraživanja koja osim monoamina u patofiziologiji depresivnog poremećaja istražuju i druge neurotransmitorske sustave kao acetilkolinski, gabaergički ili glutamatni sustav(65, 66). Primjerice, u depresivnih je bolesnika zabilježena hipersenzitivnost kolinergičnog sustava (67). Navedeno je povezano s još jednim jakim biološkim pokazateljem u depresivnih bolesnika, a to je poremećena arhitektonika spavanja s manje REM faza spavanja. Depresivni bolesnici su dodatkom arekolina (alkaloida koji djeluje na muskarinske receptore kao acetilkolin) imali drugačiji odgovor i trajanje REM faze spavanja od zdrave kontrolne skupine. Pretjerana hiperaktivnost kolinergičkog sustava dovodi do poremećaja strukture spavanja, posebice skraćenja REM latencije i učestalosti noćnih buđenja, što su česti simptomi depresivnih bolesnika (68). Glede GABA-ergičkog sustava depresivni bolesnici imaju niže serumske vrijednosti GABE nego li kontrolna skupina zdravih ispitanika. Isto tako krvni srodnici depresivnih bolesnika pokazali su niže vrijednosti GABE u serumu (66). I

aktivnost glutaminergičkog sustava istraživana je u depresivnom poremećaju. Glutamat je glavni ekscitatorni neurotransmiter. U stanjima stresa povećava se glutamatna neurotransmisija a glutamatnu neurotransmisiju povećava dodatno povećana koncentracija kortizola. Povećani kortizol i glutamat oštećuju hipokampus, mehanizmom apoptoze, s posljedičnim smanjenjem hipokampalnog volumena koji je zabilježen u depresivnom poremećaju (69). Smanjenje volumena hipokampusa povezano je i sa smanjenjem BDNF-a koji je nađen u serumu depresivnih bolesnika. BDNF je moždani protein koji sprječava apoptozu, preuranjenu smrt neurona i oblikuje nove sinapse, općenito podržava neuroplastičnost. Neke od dosad provedenih studija pokazale su značajno nižu razliku koncentracije BDNF-a između skupina ispitanika s depresivnim poremećajem i skupina zdravih dobrovoljaca dok u nekim studijama nije nađena razlika. Također, studije su pokazale da BDNF ima trofičke učinke na serotoninske neurone, kao i izravan utjecaj BDNF-a na serotoninsku neurotransmisiju. Nadalje, dokazano je da specifična aktivacija 5-HT2A receptora dovodi do regulacije BDNF-a u frontalnom korteksu i hipokampusu. Mnogobrojni dokazi potvrđuju bliski uzajamni utjecaj BDNF-a i serotoninskog sustava. Točan mehanizam interakcija te je li isti uključen u neuropsihijatrijske poremećaje nije poznat. Štoviše, moguće je da promjene koje se uočavaju nakon perturbacije ili BDNF-a ili serotoninske neurotransmisije predstavljaju u svojoj osnovi kompenzacijski mehanizam (70, 71).

1.5.3 Psihoneuroimunološka teorija

Iz perspektive psihoneuroimunologije, mozak se više ne smatra imunoprivilegiranim organom koji je potpuno odvojen od cirkulirajućih imunoloških stanica krvno-moždanom barijerom, i koji pokazuje smanjenu ili promijenjenu imunoreaktivnost (72). Koncept dvosmjerne komunikacije između imunološkog sustava i središnjeg živčanog sustava doveo je do pitanja je li imunološki sustav, osim uloge koja normalno nastaje u mozgu – imunološke reakcije, uključen i u neuropatološke procese (73, 74). Psihijatrijski poremećaj za koji se pretpostavlja da je povezan s promjenama u funkcioniranju imunološkog sustava je depresija (75). Poremećena regulacija funkcionalne aktivnosti imunološkog sustava u depresiji fenomen je koji je opisan u više navrata. Depresija je povezana s aktiviranjem sustava upalnog odgovora (76). Prema tom modelu ona se može smatrati psihoneuroimunološkom bolesti u kojoj je periferna imunološka aktivacija, lučenjem medijatora upale, odgovorna za brojne biheviоralne, neuroendokrine i neurokemijske promjene koje su povezane s psihijatrijskim stanjem. Jedna od hipoteza koja objašnjava patofiziologiju depresije je citokina hipoteza

depresije; prema tom shvaćanju promjene ponašanja u depresivnih bolesnika posljedica su promjena u citokinima. Fiziološki i psihološki učinci imunološke aktivacije tijekom infekcije, koji su primarno posredovani središnjim djelovanjem periferno izlučenih proinflamatornih citokina, jednim imenom nazivaju se «bolesnim osjećanjem» (*sickness behavior*) (77, 78). «Bolesno osjećanje» praćeno je povišenom temperaturom i različitim bihevioralnim reakcijama, uključujući smanjenje apetita, anoreksiju, gubitak na težini, umor, poremećaje sna, psihomotornu retardaciju, smanjenje interesa u fizičkom i socijalnom okolišu, gubitak libida, poremećene kognitivne sposobnosti, disforiju, anhedoniju i depresivno raspoloženje, što su upravo simptomi depresivnog poremećaja. Naime depresivni bolesnik se osjeća upravo onako kako se osjećamo kad bolujemo od gripe, s izuzetkom povišene tjelesne temperature. Većina ovih reakcija je posredovana iz hipotalamusa. Ove bihevioralne promjene izgleda predstavljaju ekspresiju centralno motiviranog stanja koje reorganizira prioritete bolesne osobe u cilju borbe protiv uzročnika infekcije. Međutim, ovakvo ponašanje nije uočeno samo tijekom infekcije, nego nastaje i nakon sistemske ili centralne administracije citokina. Kemoterapija, koja često uključuje tretman proinflamatornim i antivirusnim citokinima (IL-2, TNF-α, INF-α) povezana je s depresivnim simptomima i simptomima sličnim gripi kao i kognitivnim poremećajima (79). Imunoterapija temeljena na INF-α, koja se često koristi u terapiji kroničnog hepatitisa C povezana je sa simptomima kognitivnih poremećaja, beznađa, umora i depresivnog raspoloženja. Činjenica da simptomi bolesnog ponašanja gotovo istovremeno nestaju nakon prekida terapije citokinima podupire uzročnu ulogu citokina u patogenezi ovakvog stanja (80) (Tablica 1.11).

Tablica 1.11 Upala i depresija

UPALA I DEPRESIJA
Sistemska upala može imati važnu ulogu u nastanku velikog broja povezanih tjelesnih bolesti, uključujući dijabetes, kardiovaskularne bolesti i depresiju.
Nuklearni faktor kapa B glavni je posrednik za neke učinke CNS-a povezane s upalnim odgovorom.
Primjena proinflamatornih citokina na pokusnim životinjama u laboratorijima rezultira bihevioralnim i neurovegetativnim simptomima koji su slični onima zamijećenim kod depresivnih pacijenata.
Klinička istraživanja na ljudima otkrila su velik broj proinflamatornih citokina koji su povišeni kod depresivnih pacijenata.
Ljudi su tretirani interferonom-alfa koji potiče otpuštanje IL-6, IL-1B i TNF-alfa, te tako zajednički razvijaju simptome depresije.
Pacijenti s traumatskim doživljajima iz djetinjstva imaju povećan rizik, ne samo za nastanak depresije, već i za razne druge povezane kronične tjelesne bolesti.
Postoji i posebna povezanost između zlostavljanja u djetinjstvu i povećanja upalnih markera u plazmi u odrasloj dobi istih osoba.
Depresivni pacijenti muškog spola s anamnezom izloženosti stresu od rane mladosti imaju povećan upalni odgovor na izloženost akutnom psihosocijalnom stresu.

Karakteristike aktivacije imunološkog sustava u depresivnom poremećaju uključuju povećanje broja cirkulirajućih limfocita i fagocita, povišene serumske razine indikatora aktiviranih imunoloških stanica (PGE2, receptori), povišene serumske koncentracije pozitivnih proteina akutne faze, uz redukciju razine negativnih proteina akutne faze, kao i pojačano lučenje proinflamatornih citokina. Usporedo s citokinom hipotezom depresije, povišene plazmatske koncentracije proinflamatornih citokina (IL-6) uočenih u pacijenata s depresijom, čini se da koreliraju s težinom psihijatrijskog poremećaja i mjerama aktivnosti HPA osi (81, 82). Nadalje, centralno motivirano stanje inducirano djelovanjem citokina na SŽS može ponuditi vrlo vjerojatno objašnjenje nastanka različitih bihevioralnih, psiholoških i kognitivnih simptoma depresije (83). Potporu ovom razmišljanju omogućavaju simptomi slični depresiji primijećeni u nedepresivnih osoba koje primaju terapiju citokinima u tretmanu karcinoma i hepatitisa C (84). Kako je depresija karakterizirana poremećajima u noradrenergičkoj i serotoninergičkoj neurotransmisiji, hipotetski, aktivacija imunološkog

sustava može biti uzročno vezana s ovim poremećajima u signalizaciji. Proinflamatorni citokini uključeni su u promjene u noradrenergičkoj i serotoninergičkoj neurotransmisiji u moždanim regijama za koje se misli da su uključene u patogenezu depresije (hipotalamus, hipokampus, amigdala i prefrontalni korteks), kao što su smanjena aktivnost presinaptičkih 5-HT neurona (odraz smanjene sinteze 5-HT), promjene u ponovnoj pohrani 5-HT u sinaptičkoj pukotini, kao i promjene u postsinaptičkim 5-HT receptorima. Sinteza 5-HT u najvišoj mjeri ovisna je o dostupnosti prekursora triptofana u mozgu, koji je u kompetitivnom odnosu s aminokiselinama kao što su valin, leucin i fenilalanin za iste cerebralne transportne mehanizme na razini krvno-moždane barijere (85, 86). Citokini reduciraju dostupnost triptofana aktiviranjem indoleamin-2,3-dioksigenaze, enzima koji metabolizira triptofan. Tako pretjerana stimulacija indoleamin-2,3-dioksigenaze može dovesti do smanjenja triptofana u serumu što je praćeno značajnim smanjenjem sinteze serotonina. Niska dostupnost triptofana u mozgu, koja ima za posljedicu značajno smanjenje sinteze serotonina, može predstavljati glavni događaj u podlozi nedostatka serotonina koji prati depresivni poremećaj (87). Razvoj i težina depresivnih simptoma, osobito depresivno raspoloženje, anoreksija i gubitak koncentracije u pacijenata na imunoterapiji, u pozitivnoj su korelaciji sa smanjenjem koncentracija triptofana u plazmi tijekom liječenja. Osim toga, proinflamatorni citokini pojačavaju 5-HT transmisiju što može dovesti do brzog iscrpljivanja rezervi u uvjetima kad je presinaptička dostupnost serotonina niska zbog njegove smanjene sinteze, posljedično zbog niske dostupnosti triptofana. Uočeno je da pojava depresivnih i anksioznih simptoma nakon citokinima inducirane stimulacije indoleamin-2,3-dioksigenaze, osim snižene dostupnosti triptofana u mozgu i smanjene sinteze serotonina, može rezultirati pojačanom sintezom metabolita indoleamin-2,3-dioksigenaze, posredovane kinureninskim putem, kao što je 3-hidroksi-kinurenin (3OH-KYN) i kvinolinska kiselina (QUIN), koje su neurotoksične supstance i uključene su u nekoliko neurodegenerativnih stanja kao što je primjerice Parkinsonova bolest (88). Pojačana sinteza ovih kinureninskih metabolita zapažena je u psihijatrijskim anksioznim i depresivnim poremećajima. 3OH-KYN može dovesti do prekomjerne proizvodnje slobodnih radikala koji sadrže atom kisika tzv. ROS (reactive oxygen species), kao i do pojačane aktivnosti monoaminooksidaze, koji su često povezani s depresijom (89). Prekomjerna proizvodnja slobodnih radikala može negativno utjecati na funkciju i gustoću serotoninegičkih i katekolaminergičkih receptora izazivanjem promjena u viskozitetu membrane. Povećana aktivnost monoaminooksidaze ima za posljedicu niže koncentracije serotonina i kateholamina. Tako osim izravnog smanjivanja dostupnosti

serotonina, indoleamin-2,3-dioksigenaza može i na neizravan način doprinositi monoaminergičkim poremećajima koji su opaženi u depresiji. Osim presinaptičkih serotoninergičkih poremećaja koji mogu biti povezani s pojačanom aktivnošću indoleamin-2,3-dioksigenaze, periferna imunološka aktivacija može također biti uključena u modificiranje aktivnosti transportera za serotonin i/ili broja i senzitivnosti postsinaptičkih receptora, uključujući 5-HT1A i 5-HT2A receptore. Ovakve promjene mogu utjecati na serotoninergičnu transmisiju i tako predstavljati mogući uzrok serotoninergičnog osiromašenja u depresivnom poremećaju. Iz toga proizlazi da aktivacija radikala i egzogena primjena proinflamatornih citokina može izazvati pojavu depresivnih simptoma, djelomično i kroz modulaciju monoaminergičke transmisije (83).

1.5.4 Psihoneuroendokrinološka teorija

Prema istraživanjima, oko 20-40% ambulantno i 60-80% bolnički liječenih bolesnika imaju povišene vrijednosti kortizola, ovisno o težini kliničke slike (90). Interesantna je činjenica da manje-više svaki stres, bio on fizički ili mentalni, djeluje tako da se smjesta i snažno pojača izlučivanje ACTH, nakon čega se za nekoliko minuta jako poveća i izlučivanje kortizola iz kore nadbubrežne žlijezde. Pri tome se izlučivanje kortizola često poveća čak 20 puta (91). Različiti tipovi stresa koji pojačavaju oslobađanje kortizola su trauma, infekcija, jaka toplina ili hladnoća, injekcija noradrenalina i drugih simpatikomimetika, kirurški zahvati te gotovo svaka bolest koja iscrpljuje. Prema tome, vrlo raznoliki nespecifični podražaji mogu djelovati na koru nadbubrežne žlijezde u smislu da se lučenje kortizola znatno pojača. Znamo da se izlučivanje kortizola u stanjima stresa često značajno pojačava, ali još ne znamo pouzdano zašto je to korisno. Kortizol otpočinje niz metaboličkih zbivanja koja su usmjerena k tome da ublaže štetna djelovanja izazvana stanjem stresa. Jedna pretpostavka jest da glukokortikoidi ubrzavaju mobilizaciju aminokiselina i masti pohranjenih u stanicama i tako ih stavljaju na raspolaganje za oslobađanje energije i sintezu drugih spojeva, uključujući glukozu, potrebnih različitim tkivima u organizmu. Pored toga, izravnim povratnim djelovanjem kortizola na hipotalamus i na hipofizu stabilizira se koncentracija kortizola u plazmi, onda kad se organizam nalazi u stanju stresa. Međutim, stresni podražaji su predominantni, te mogu uvijek nadvladati izravnu povratnu inhibiciju kortizolom. Izlučivanje kortizola gotovo u cijelosti kontrolira adrenokorikotropni hormon (ACTH). Kao što hipotalamus kontrolira izlučivanje drugih hormona adenohipofize pomoću hormona koji ih oslobađaju, tako kontrolira i izlučivanje ACTH pomoću hormona koji oslobađa kortikotropin (CRH). Nadzor aktivnosti

osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda poremećen je u depresiji (29, 90), pa dolazi do povećanog oslobađanja kortizola u bazalnim uvjetima, neodgovarajuće supresije aktivnosti osovine HPA s kortizolom i povećanog oslobađanja CRH. Izostaje i supresija lučenja kortizola pri deksametazonskom testu (22). Naime, u depresivnih bolesnika dolazi do pojačanog lučenja kortizola u stresnim situacijama, a prekomjerna hiperkortizolemija dovodi do smanjenja broja glukokoritkoidnih i mineralokortikoidnih receptora, pa stoga davanje deksametazona ne može uzrokovati supresiju lučenja kortizola (Tablica 1.12).

Tablica 1.12 Promjene aktivnosti na HHN osi u depresivnom poremećaju

PROMJENE AKTIVNOSTI NA OSI HIPOTALAMUS-HIPOFIZA-NADBUBREŽNA ŽLIJEZDA U DEPRESIVNOM POREMEĆAJU
Povećana vrijednost kortikotropin-otpuštajućeg hormona (CRH) u cerebrospinalnoj tekućini.
Slab odgovor kortikotropnog hormona i B-endorfina na stimulaciju CRH .
Smanjena gustoća CRH receptora kod osoba koje su izvršile suicid u frontalnoj kori mozga.
Povećana hipofiza kod depresivnih pacijenata.
Povećana nadbubrežna žlijezda kod depresivnih pacijenata i osoba koje su izvršile suicid
Povećano lučenje kortikotropnog hormona tijekom trajanja depresije.
Povećana sekrecija kortikotropnog hormona i kortizola kod depresivnih pacijenata koji su od rane mladosti izložene stresu .
Povećano lučenje kortizola tijekom trajanja depresije.
Nemogućnost prekida lučenja plazma glukokortikoidnog hormona, kortikotropnog hormona i B-endorfina nakon primjene deksametazona.
Povećanje koncentracije urinarnog slobodnog kortizola.

Na osnovi rezultata istraživanja postavljena je hipoteza da promjena razine kortikosteroida, izazvana porastom adrenokortikalne aktivnosti uslijed stresa može biti značajan čimbenik koji utječe na emocionalne poremećaje (92). Utvrđena je sposobnost ovih hormona da prolaze kroz krvno-moždanu barijeru i da izazivaju učinke na neuronima i u sinapsama u središnjem živčanom sustavu. To bi govorilo i o mogućnosti njihovog posrednog utjecaja na enzime koji sudjeluju u metabolizmu amina, a posredno i na emocionalno stanje (93). Depresija je često povezana s prekomjernom aktivnosti HPA osi koja je karakterizirana hiperkortizolemijom.

Dok prekomjerna aktivnost HPA osi može normalno biti prevenirana inhibitornim povratnim mehanizmima, čini se da u depresivnom poremećaju nastaje poremećena regulacija ovog povratnog mehanizma. Proinflamatorni citokini su potentni aktivatori HPA osi i imaju ključnu ulogu u aktiviranju HPA osi u depresiji. Postoje podaci da citokini djeluju antagonistički na negativnu povratnu aktivnost kortikosteroida na HPA os, što dovodi do njene poremećene regulacije (94, 95). Mehanizam kojim citokini mogu ometati inhibitorni povratni mehanizam kortikosterioda na HPA os može uključivati rezistenciju kortikosteroidnih receptora u hipotalamusu i hipofizi, područjima mozga koja normalno posreduju u smanjivanju aktivnosti HPA osi. Promjene u funkcioniranju ovih centralnih kortikosteriodnih receptora mogu dovesti do smanjenja osjetljivosti hipotalamusa i hipofize na povišene koncentracije kortikosteroida, rezultirajući tako nedostatkom negativne povratne sprege. Citokinima potaknuta aktivacija indoleamin-2,3-dioksigenaze također može biti uključena u slabljenje mehanizama povratne sprege kroz proizvodnju kinurenin metabolita koji je potencijalni antagonist NMDA receptora, pa se pretpostavlja da uzrokuje hipokampalnu atrofiju i gubitak kortikosteroidnih receptora (95). Tako osim indukcije rezistencije kortikosteroidnih receptora, povišene vrijednosti kinurenina (QUIN) mogu predstavljati dodatni mehanizam kojim citokini mogu poremetiti negativni povratni mehanizam, uzrokujući tako i prekomjernu aktivnost HPA osi (96). Međutim, potrebno je napomenuti da 30-50% depresivnih pacijenata ne pokazuje znakove prekomjerne aktivnosti HPA osi. Glavni upravljački mehanizam aktivacije HPA osi je djelovanje kortikotropin oslobađajućeg hormona u sinergizmu s vazopresinom. Lučenje adrenalnih glukokortikoida, kortizola, najvećim je dijelom pod kontrolom ACTH, iako adrenokortikalna osjetljivost na ACTH može biti modificirana simpatičkom inervacijom nadbubrežne žlijezde. Različiti regulatorni mehanizmi isprepleću se u ovom sustavu radi koordiniranja adrenalne sekrecije tijekom perioda inaktivnosti i stresa. Jedan od tih je cirkadijani ritam bazalne aktivnosti suprahijazmatske jezgre. Stresom izazvane reakcije HPA sustava uključuju aferentna vlakna iz brojnih regija mozga, uključujući noradrenergičku inervaciju iz moždanog debla A1 i A2 staničnih skupina i pontinog locus ceruleusa, amigdala, cerebralnog korteksa i hipokampusa. Općenito, septum i hipokampus imaju inhibicijsku ulogu a djelovanje amigdala uglavnom je aktivacijsko (16).

Drugi regulatorni mehanizam HPA aktivnosti je mehanizam negativne povratne sprege adrenalnim steroidima, posredovan kortikosteroidnim receptorima smještenim u različitim područjima mozga. Glukokortikoidni hormoni prekidaju reakciju na stres negativnom povratnom aktivnošću na razini hipofize, hipotalamusa i limbičkih područja, uključujući

hipokampus, amigdale i septum. Ovakvo djelovanje posredovano je putem dva tipa kortikosteroidnih receptora, tip I ili mineralokortikoidni receptori (MR) i tip II ili glukokortiokoidni receptori (GR). MR se uglavnom nalaze u hipokampalnim neuronima dok su GR široko rasprostranjeni u mozgu. Ovaj dvojni sustav neophodan je zbog reguliranja koncentracija kortrikosteroida u rasponu od 0,5 – 50 nmol/L tijekom dnevnog ciklusa i do 100 nmol/L ili više u reakciji na stres. Odgovarajuća fiziološka reakcija na široki raspon koncentracija hormona može biti postignuta preko ova dva receptorska sustava zbog toga što su mineralokortikoidni receptori odgovorni za učinke i moguću kontrolu nižih bazalnih cirkadijanih razina cirkulirajućih glukokortikoida, dok su glukokortikoidni receptori odgovorni za regulaciju visokih, stresom uvjetovanih razina glukokortikoida te za negativne povratne mehanizme HPA sustava. Prekomjerno izlučivanje ACTH i glukokortikoida u bazalnim uvjetima, uvjerljivo pokazuje značajne promjene i probleme modernog životnog stila koji su povezani s poremećajem regulacije u poremećajima raspoloženja (6, 96). Najmanje jednom tijekom života to može poremetiti živote do 15% populacije, što podcrtava važnost razumijevanja integriranih mehanizama živčanog sustava odgovornih za regulaciju HPA sustava. U nekih depresivnih pacijenata lučenje kortizola može biti povećano i može pokazivati nenormalan 24-satni sekretorni obrazac i ako egzogeni CRH nije administriran, koji može biti rezistentan na supresiju egzogenim steroidima. Ključna uloga povišenog izlučivanja CRH u razvoju depresije pokazana je u kliničkim i pretkliničkim studijama. U pacijenata s depresijom zabilježene su povišene koncentracije CRH u cerebrospinalnom likvoru, povišeni broj stanica koje sadržavaju CRH u paraventrikularnoj jezgri i smanjeno vezanje CRH u frontalnom korteksu te oslabljena reakcija ACTH na i.v. primijenjenu test dozu CRH. Smatra se da ovi rezultati odražavaju desenzitizaciju CRH receptora na kortikotropnim stanicama i/ili ograničeni sekretorni odgovor ACTH na CRH, uzrokovan povišenom bazalnom koncentracijom kortizola. Zadnji mehanizam je vjerojatno najvažniji, naime, oslabljenom odgovoru ACTH na CRH, povezani odgovor kortizola je nepromijenjen zbog stalne prekomjerne aktivnosti HPA osi, a postupno dolazi do adrenokortikalne hiperplazije što dovodi do toga da nadbubrežna žlijezda postaje prekomjerno osjetljiva na ACTH (73). I drugi mehanizmi, kao što su neuralni simpatički čimbenici ili humoralni čimbenici imunološkog sustava, također mogu doprinijeti poremećenoj regulaciji između ACTH i kortizola u depresiji. U mjerenjima koncentracije serotonina i transmisije u reakciji na stres nije nađena modifikacija u brojnim hipotalamičnim i amigdaloidnim jezgrama. Lezije centralnih jezgri amigdala povećavaju serotoninergičnu transmisiju u većini hipotalamičnih

jezgri i to se smanjilo u reakciji na stres, sugerirajući inverznu korelaciju između serotoninske aktivnosti i lučenja ACTH. Povišena aktivnost HPA podudara se s promjenama u serotoninergičnom sustavu uključujući pojačanu transmisiju, povećanje broja postsinaptičkih 5-HT2 receptora i smanjenje broja 5-HT1A receptora. Iste promjene su zabilježene i u depresiji; smanjenje triptofana vodi u snižavanje raspoloženja. Možda najvažniji aspekt serotoninergičnog sustava je u relaciji s negativnim povratnim djelovanjem glukokortikoida. Retroinhibicijsko djelovanje kortikosteroida vrši se preko receptorskih mjesta smještenih na neuronima hipotalamusa, septuma, amigdala i retikularne formacije. Inervacija ovih područja omogućena je noradrenergičkim eferentnim vlaknima iz lokus ceruleusa i serotoninergičkim vlaknima iz nuclei raphe. Iako adrenalektomija ili davanje kortikosteroida ne mijenja metabolizam noradrenalina, kortikosteron podiže sintezu i koncentraciju serotonina i mijenjajući njegovu dinamiku lučenja i ponovne pohrane. Mehanizmi negativne povratne sprege koji zaustavljaju prekomjernu aktivnost HPA osi uzrokovanu stresom, poremećeni su u depresivnih bolesnika, no još uvijek ne postoji odgovarajući odgovor koji bi objasnio navedenu endokrinu anomaliju (16, 95).

1.5.5 Molekularno-biološke teorije depresivnog poremećaja

Kako geni određuju sintezu i razgradnju neurotransmitera, ali i strukturu receptora na koje djeluju neurotransmiteri rađena su brojna istraživanja kojima se htjela potvrditi povezanost određenih gena sa serotoninskim, noradrenalinskim ili dopaminskim sustavom u depresivnom poremećaju. Primjerice, geni od interesa u serotoninsko sustavu bili bi gen za triptofan hidroksilazu (koji iz triptofana izgrađuje 5-hidroksitriptamin iz kojeg dekarboksilazom nastaje serotonin) ili gen za monoaminooksidazu A (glavni enzim koji razgrađuje serotonin) ili serotoninski prijenosnik (glavni prijenosnik serotonina u neuron). Slična analogija se može primijeniti i na noradrenalinski odnosno dopaminski sustav (22, 29).

Ipak, najstarija istraživanja vezana su uz praćenje rodoslovlja i pojavnosti pojedinaca s depresivnim poremećajem u obiteljima. Studije blizanaca pokazale su konkordantnost za pojavu depresivnog poremećaja u 50% slučajeva jednojajčanih blizanaca (16, 97). Također pojavnost depresivnog poremećaja u obiteljima s depresivnim poremećajem je oko 3 do 5%. Navedeno sugerira da se nasljeđuje predispozicija za depresivni poremećaj ali ne i sam poremećaj. Tek u susretu s nepovoljnim vanjskim čimbenicima nastaje karakteristična klinička slika depresivnog poremećaja.

Od kandidata gena navest ću samo sumarno rezultate istraživanja za polimorfizam gena za serotoninski prijenosnik (SERT ili 5-HTT), zatim polimorfizam gena za BDNF i polimorfizme gena za povezanih s hipotalamo-hipofiza-adrenalnom osi. Možda najviše istraživanja u pogledu molekularno bioloških istraživanja u depresivnom poremećaju bilo je vezano uz SERT (97). SERT je gen koji se nalazi na 17. kromosomu i ima više polimorfizama, od kojih je polimorfizam na promotorskoj regiji funkcionalan. Drugim riječima, ovaj polimorfizam odlučuje koliko će stvarno biti serotoninskog prijenosnika na membranama stanica. Do sad je dobro potvrđeno da je genotip SERT-a SS (mutirani homozigot) povezan sa sporijim i slabijim odgovorom na selektivne inhibitore ponovnog povrata serotonina. No istraživanja u depresivnih bolesnika nisu potvrdila kauzalnu vezu između polimorfizma SERT-a i depresivnog poremećaja. Ono što su istraživanja potvrdila jest da je polimorfizam SERT-a (SS genotip) povezan s većom učestalošću depresivnog reagiranja nakon stresnih događaja. Ova istraživanja su vrijedna jer su po prvi put u psihijatrijskoj genetici pokaza kolika je važna interakcija između okoline i gena (98, 99). Također polimorfizam SERT-a je povezan sa suicidalnim ponašanje, poglavito onim nasilnim. Nadalje,istraživanjem polimorfizma za kortikotropni rilizing hormon utvrđeno je da su određeni pojedinci s mutiranim genotipom osjetljiviji na stres i razvijaju posljedično jače izražene depresivne smetnje (100, 101). Sljedeći genski polimorfizam dobro evidentiran kao gen-kandidat u depresivnom poremećaju je BDNF. Nosioci Met alela BDNF-a su osjetljiviji na stres, razvijaju posljedično jaču depresiju i imaju slabiji supresorski odgovor na deksametazonskom supresijskom testu (102, 103). Također depresivni bolesnici nosioci Met alela BDNF-a imaju manji volumen hipokampusa nego li nosioci Val alela BDNF-a. Tek će buduća istraživanja dati potpuniju sliku glede gena koji bi mogli biti povezani s razvojem depresivnog poremećaja, određenog načina reagiranja s okolinom kao i temperamenta i ličnosti. Svakako je bitno reći da treba uzeti u obzir i međusobne interakcije gena međusobno i da u budućnosti treba organizirati istraživanja u kojima se promatra istodobno više različitih polimorfizama, a ne pojedinačno kao što je to do sada bio slučaj.

1.6 Metabolički sindrom, definicija i epidemiologija

Metabolički sindrom je složen višesistemski poremećaj sačinjen od više komponenti kao što su: abdominalna pretilost, poremećen metabolizam lipida, hipertenzija i poremećen metabolizam glukoze (104). Iako su navedene sastavnice metaboličkog sindroma dovoljno učestale u općoj populaciji da možemo očekivati često preklapanje kod pojedine osobe,

znatno češće su istovremeno prisutne kod jedne osobe nego što to može biti rezultat slučaja (105). Osim toga, metabolički sindrom je povezan s proupalnim i protrombotičnim stanjem koja proizlaze iz sekretorne aktivnosti (uglavnom visceralnog) masnog tkiva, a karakterizirana su povišenom razinom medijatora upale, endotelnom disfunkcijom, hiperfibrinogenemijom, povišenom agregacijom trombocita, povišenom koncentracijom inhibitora aktivacije plazminogena, povišenom koncentracijom urične kiseline i mikroalbuminurijom. Metabolički sindrom predstavlja rizik za dijabetes i kardiovaskularne bolesti kao i za brojne druge bolesti i stanja kao što su: sindrom policističnih ovarija, nealkoholna hepatalna steatoza, mikroalbuminurija, kronično bubrežno zatajenje, neurološke, imunološke te endokrine bolesti (8, 9, 106, 107).

Izravne i neizravne posljedice povećane tjelesne težine poznate su od još od antičkih vremena ali tek je u zadnjem stoljeću pretilost istisnula pothranjenost kao jedan od vodećih javnozdravstvenih problema. Kako prevalencija pretilosti raste povezanost između visceralne akumulacije masti i inzulinske rezistencije se pojavljuje se kao novi heterogeni klinički poremećaj povezan s rizikom od razvoja dijabetesa tipa 2, ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti (108).

Ranije su brojni nazivi bili povezani s tim poremećajem te su se kroz vrijeme mijenjali u definiciji, broju i vrsti sastavnica. Tako se spominju nazivi kao što su plurimetabolički sindrom, sindrom rezistencije na inzulin, sindrom X, dismetabolički sindrom i na kraju metabolički sindrom. Već je 1923. opisano grupiranje hipertenzije, hiperglikemije i gihta (109). Godine 1947. opisuje se povezanost između centralne pretilosti, dijabetesa, ateroskleroze i gihta (110). Godine 1977. termin metabolički sindrom (MS) koristi se u opisivanju povezanosti debljine, dijabetesa, hiperlipoproteinemije, hiperuricemije i hepatične stetatoze (111), a iste godine druga skupina autora koristi isti termin pri opisivanju povezanosti debljine, gihta, dijabetesa, i hipertenzije s hiperlipoproteinemijom (112).

Godine 1985. prvi put se konceptualizira hiperinzulinemija kao poveznica između hipertenzije, debljine i intolerancije glukoze (113), a 1988. inzulinska rezistencija je predložena kao glavni patofiziološki čimbenik koji dovodi do razvoja dijabetesa tipa 2, niskog „high density lipoprotein" (HDL) kolesterola, povišene razine triglicerida i hipertenzije (114). 1991. godine u "International Classification of Diseases 9th revision" (ICD-9) metabolički sindrom je po prvi put i službeno šifriran (277.7) kao dismetabolički sindrom X (104), a temeljne promjene u definiciji i dijagnostici metaboličkog sindroma koje koristimo i danas

dolaze sa «Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP III)“. Dijagnostička definicija prema NCEP-ATP III kriterijima se temelji na rizičnim čimbenicima koji se nalaze u rutinskom kliničkom radu kao što su centralna pretilost, hipertenzija, hiperglikemija, povišena razina triglicerida i niska razina HDL-kolesterola (115). U novije vrijeme o metaboličkom sindromu raspravlja se u kontekstu neprilagođenosti na „moderni svijet“ jer postaje primarni uzrok morbiditeta i mortaliteta u razvijenim zemljama nadmašujući tako infekcije, traume i bolesti povezane s pušenjem (116).

Epidemiološki podaci pokazuju da je pojavnost MS visoka u mnogim dijelovima svijeta (117). Rezultati Interheart studije provedene u 52 zemlje pokazuju globalnu pojavnost MS od 26% (118). U jednom istraživanju u Hrvatskoj na populaciji starosne dobi od 18-88 godina, 34% populacije imalo je metabolički sindrom (119).

1.6.1 Patofiziologija

Točan uzrok metaboličkog sindroma ostaje i dalje nepoznat. U njegovu patofiziologiju vjerojatno je uključeno više različitih čimbenika od kojih su mnogi vezani uz životni stil te su i na taj način potencijalno dostupni korekciji. Visceralna pretilost, mjerena opsegom struka smatra se esencijalnom komponentom u patofiziologiji metaboličkog sindroma jer postoje snažni dokazi koji povezuju opseg struka s kardiovaskularnim poremećajima i drugim komponentama metaboličkog sindroma. Vrlo je vjerojatno da je upravo centralna pretilost početni korak u etiološkoj kaskadi koja vodi rezistenciji na inzulin i manifestnom metaboličkom sindromu (120). Zasigurno je razvoj sindroma potaknut povećanjem visceralnog masnog tkiva, sjedećim životnim stilom i pojačanim unosom kalorija. Ovi okolišni čimbenici su u interakciji s predisponirajućim genetskim čimbenicima za koje se vjeruje da su povezani s rezistencijom na inzulin, debljinom te kroničnom upalom niskog stupnja. (106, 120-124).

Pojedinačne sastavnice sindroma kao što su hiperglikemija, pretilost, hipertenzija i dislipidemija češće se javljaju unutar pojedinih obitelji. Jednako tako, metabolički sindrom ima sklonost češćem pojavljivanju unutar pojedinih obitelji što ukazuje na važnost predisponirajućih genetskih čimbenika. Prema rezultatima nekih istraživanja nađen je značajan utjecaj nasljeđa na intoleranciju glukoze, pretilost i razinu HDL-kolesterola, dok je utjecaj nasljeđa manji na omjer opsega struk/kukovi, jutarnju razinu inzulina i triglicerida, sugerirajući veći utjecaj okolišnih čimbenika na ove parametre. Različita prevalencija u

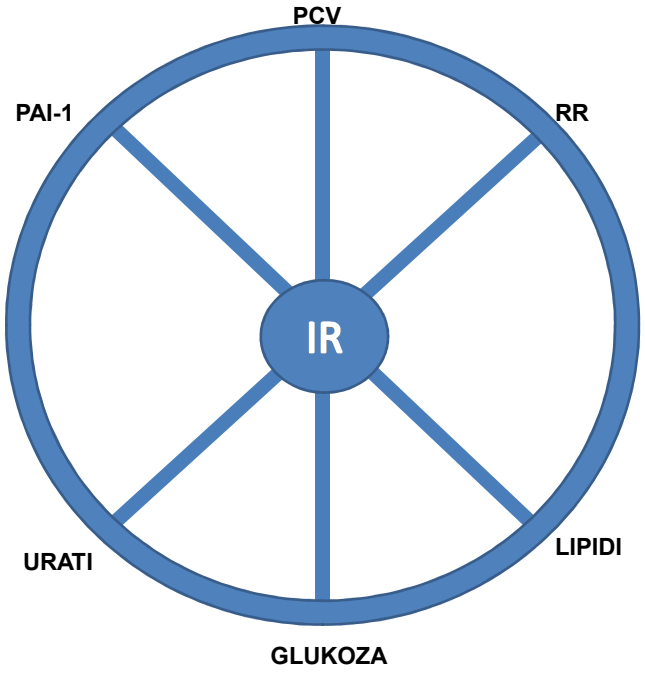
muškaraca u odnosu na žene te među pojedinim etničkim skupinama podupire ulogu genetske predisponiranosti. Broj uključenih gena je vrlo velik a genetske interakcije vrlo su složene (125-128). S druge strane sam porast prevalencije metaboličkog sindroma na globalnoj razini ne može se objasniti promjenama u ljudskom genomu, vjerojatnije je da se radi o neskladu između okolišnih promjena i sporih genetskih adaptacijskih procesa koji može biti glavni krivac za ovako brzo širenje metaboličkog sindroma posebno u zemljama u razvoju (129).

1.6.2 Debljina i rezistencija na inzulin

Abdominalna pretilost najčešći je nalaz u osoba s MS. Oko 60% osoba s MS je pretilo a samo 10-20% ima povišenu jutarnju razinu glukoze. Pretilost je u porastu širom svijeta, a abdominalna pretilost je prema mnogim autorima stvarni uzrok metaboličkog sindroma. Međutim, MS može nastati i u osoba koje nisu pretile. Tako su u jednoj studiji oko 5-10% populacije koja nije pretila s vrijednostima BMI 20-25 kg/m2 imali MS. Važan nalaz u navedenoj populaciji jest da iako nisu bili jasno pretili, imali su pojačane depozite visceralne masti. Distribucija tjelesne masti, osobito akumulacija visceralnog masnog tkiva koja se povećava s dobi, značajno je povezana s rezistencijom na inzulin te je u značajnoj korelaciji s mnogim dijabetogenim, aterogenim, protrombotičnim i proinflamatornim metaboličkim abnormalnostima (128, 130-133). Tijekom redukcijske dijete visceralna mast se značajno brže smanjuje nego potkožno masno tkivo što nam može pomoći u objašnjenju zašto čak i umjeren gubitak na tjelesnoj težini (5-10%) u pretilih može dovesti do klinički značajnog poboljšanja u brojnim metaboličkim parametrima i vrijednostima krvnog tlaka (128). Masno tkivo ima važnu ulogu u djelovanju inzulina u ljudi, kroz metaboličku i peptidergičku signalizaciju posebno u visceralnim depoima, može utjecati na kompletno djelovanje inzulina u mišićima, jetri i krvnim žilama. Metaboličko djelovanje je uglavnom posredovano pojačanom lipolizom i povećanim koncentracijama slobodnih masnih kiselina (SMK). Tako SMK u mišićima izravno inhibiraju transport glukoze i sintezu glikogena, povećavaju lučenje glukoze i „ very low density lipoproteina” (VLDL) iz jetre te smanjuju lučenje inzulina iz gušterače (134-137). Poremećeno djelovanje inzulina u mišićnom tkivu može biti pojačano pratećim djelovanjem na krvne žile jer SMK smanjuju sintezu dušičnog oksida i na taj način remete vazodilataciju posredovanu djelovanjem inzulina (138). Metaboličke promjene povezane s povećanjem ukupne mase masnog tkiva, kao i njegove anatomske distribucije nisu jedino uzrokovane lipolizom i lučenjem SMK nego su također posljedica promjena u lučenju brojnih čimbenika koji utječu na djelovanje inzulina kao što su leptin čija je glavna funkcija regulacija unosa

hrane i utroška energije u središnjem živčanom sustavu (SŽS), rezistin koji djeluje antagonistički na senzitivnost na inzulin, adiponektin čija je koncentracija u negativnoj korelaciji s pretilošću i tolerancijom glukoze (139). Što je veća razina SMK i rezistina te niža razina adiponektina rezistencija na inzulin je više izražena (128). Osim lučenjem SMK povećana masa masnog tkiva doprinosi rezistenciji na inzulin endokrinim učincima proinflamatornog stanja. Masno tkivo je glavni izvor medijatora upale kao što su tumor nekrozis faktor α (TNF-α) i interleukin 6 (IL-6). TNF-α inhibira tirozin kinazu na inzulinskim receptorima, IL-6 pojačava hepatalnu glukoneogenezu s posljedičnom hiperglikemijom i kompenzatornom hiperinzulinemijom. Povišene koncentracije IL-6 u plazmi u kombinaciji s niskim koncentracijama adiponektina su povezane prema rezultatima nekih istraživanja sa povećanim rizikom od razvoja dijabetesa (136, 137, 140).

Inzulin pokazuje snažan utjecaj i na regulaciju metabolizma VLDL, HDL i „low density lipoproteina" (LDL). U stanjima rezistencije na inzulin pojačana je sekrecija VLDL u jetri i smanjena razgradnja preko lipoprotein lipaze (LPL) tako da se hipertrigliceridemija razvija kao rezultat pojačane hepatične sekrecije VLDL i poremećene periferne eliminacije (128, 132). Poremećena lipoliza lipoproteina dovodi do smanjene koncentracije HDL, tako da je u inzulinskoj rezistenciji prisutna tipična aterogena trijada koju čine hipertrigliceridemija, niska razina HDL-kolesterola i povišena razina aterogenog LDL-kolesterola (128, 141).



Slika 1.2 Metabolički kotač (116)

Legenda: RR-krvni tlak, PAI-1 – plazminogen aktivator inhibitor, PCV-hematokrit.

Inzulinsku rezistenciju možemo smatrati centrom patofizioloških zbivanja u metaboličkom poremećaju. Sve periferne sastavnice povezane su više jedna za drugu kroz centar nego međusobno (Slika 1.2). Povišeni tlak krvi je česta komponenta MS, a često se nalazi u osoba s rezistencijom na inzulin ili debljinom. Nekoliko studija je pokazalo da čak i umjereno dobivanje na težini može precipitirati početak hipertenzije te da visok postotak osoba s hipertenzijom ima neki stupanj inzulinske rezistencije (128). Mogući mehanizam kojim rezistencija na inzulin i hiperinzulinemija doprinose patogenezi hipertenzije je izravno vaskularno djelovanje u smislu poremećene vazodilatacije posredovane djelovanjem inzulina, povećana aktivnost simpatičkog sustava uvjetovana hiperinzulinemijom, povećana aktivnost Na+/H+ pumpe, pojačana retencija natrija u bubrezima, ekspanzija cirkulirajućeg volumena i pojačana osjetljivost na sol (142). Epidemiološke studije pokazuju da je debljina, osobito visceralni tip najvažniji rizični čimbenik za dijabetes, koronarnu bolest, infarkt miokarda, zatajenje srca i cerebrovaskularni inzult (CVI) (143). Bolesnici s MS imaju četiri puta veći rizik za koronarni fatalni ishod u odnosu na osobe bez dijagnoze MS (8).

1.6.3 Dijagnostika metaboličkog sindroma

Prema NCEP ATP-III kriterijima dijagnoza se postavlja na temelju istovremenog pojavljivanja triju ili više sastavnica (115):

- opseg struka >102 cm u muškaraca ili >88 cm u žena,
- trigliceridi ≥1,7 mmol/L,
- HDL-kolesterol <1,04 mmol/L u muškaraca ili <1,3 mmol/L u žena,
- sistolički tlak ≥130 mmHg ili dijastolički tlak ≥85 mmHg,
- jutarnja glukoza ≥6,11 mmol/L.

Ukoliko osoba uzima antihipertenzive ili oralne hipoglikemike, kriteriji za visoki tlak krvi i visoke jutarnje koncentracije glukoze u krvi smatraju se zadovoljenima za postavljanje dijagnoze.

NCEP ATP-III dijagnostički kriteriji metaboličkog sindroma
Jutarnja glukoza ≥110 mg/dL
Opseg struka >102 cm u muškaraca ili >88 cm u žena
TG≥150 mg/dL, HDL-C <40 mg/dL (muškarci), HDL-C <50 mg/dL (žene)
Visok tlak krvi, ≥130/85 mmHg

Za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma mora biti prisutno 3 od 5 kriterija (nizak HDL i visoki TG su zasebni kriteriji)

Parametri kao što su debljina stjenke lijevog ventrikula ili masa lijevog ventrikula, krutost zida arterija i arteriola, disfunkcija endotela i pojačana ekskrecija proteina u urinu su predloženi kao markeri oštećenja organa u metaboličkom sindromu a predstavljaju patofiziološku podlogu za povećanu incidenciju koronarnih poremećaja, cerebrovaskularnih poremećaja i zatajenja bubrega (144-148).

1.7 Serotonin i metabolički sindrom

U depresivnom poremećaju kao i u metaboličkom sindromu prisutni su narušena serotoninergička transmisija povišeni upalni markeri. Metabolički sindrom je klaster

metaboličkih abnormalnosti koje uključuju abdominalnu debljinu, povišenje glukoze natašte uz razvoj inzulinske rezistencije, povišenje krvnog tlaka te poremećaj serumskih lipida (121). Osobe s metaboličkim sindromom imaju povećan rizik za razvoj šećerne bolesti tipa 2 te kardiovaskularnih bolesti (149). Epidemiološka istraživanja pokazala su visoku prevalenciju metaboličkog sindroma među psihijatrijskom populacijom, a u osoba koje boluju od depresivnog poremećaja prevalencija metaboličkog sindroma kreće se od 25 do više od 50% ovisno o istraživanju, populaciji i kriterijima dijagnostike metaboličkog sindroma (150-157). Etiologija depresivnog poremećaja zadnjih desetljeća objašnjava se kroz patofiziologiju serotoninskog sustava (158). S druge strane serotoninski sustav modulira niz ponašanja (regulacija spavanja, uzimanja hrane, reprodukcija, bol, agresivnost i odgovor na stres) i autonomnih funkcija relevantnih za metabolizam (krvni tlak, kardiovaskularna kontrola, funkcija pankreasa itd.) (159-162). Štoviše dosadašnja istraživanja pokazala su da metabolički sindrom može biti povezan sa smanjenom serotoninskom funkcijom (163-166). Primjerice inzulinska rezistencija je inverzno povezana sa serotoninskom aktivnosti (164), te genetske varijacije u serotoninskim receptorima mogu biti povezane s abdominalnom pretilosti i dijabetesom (167, 168). Međutim metabolički sindrom je karakteriziran i kroničnim proinflamatornim stanjem koje proizlazi iz sekretorne aktivnosti masnog tkiva prvenstveno IL-6 koji potiče jetru na lučenje CRP (5, 169-171). U pretilih je pojačana razgradnja triptofana uzrokovana kroničnom upalnom reakcijom što dalje ima za posljedicu smanjenu sintezu serotonina (79, 81, 82). Ovaj kvantitativni deficit serotonina uzrokovan kroničnom imunološkom stimulacijom u pretilih može voditi u sindrom manjka nagrade i posljedično patološko jedenje kao kompenzatorni mehanizam za smanjenu razinu serotonina podupirući tako funkcionalnu povezanost s pretilosti (160). Jedna od hipoteza koja objašnjava neurobiologiju depresivnog poremećaja je citokinska hipoteza koja sugerira da bihevioralne promjene u depresivnom poremećaju mogu biti posljedica učinka promijenjenih i povišenih razina citokina (77, 83). Ranija istraživanja pokazuju da su u depresivnom poremećaju povećane razine cirkulirajućih citokina kao i njihovih receptora, proteina akutne faze, uključujući IL-6 i CRP (76). Jednako tako, postoje dokazi da su povišene razine CRPa i IL-6 povezane s lošijim terapijskim odgovorom na primjenu antidepresiva (85).

1.8 Metabolički sindrom i kortizol (HHN os)

Glavni upravljački mehanizam aktivacije osi hipotalamus hipofiza nadbubrežna žlijezda (HHN) je djelovanje kortikotropin-releasing hormona (CRH) u sinergizmu s

vazopresinom, koji se sintetiziraju u neuronima paraventrikularne jezgre hipotalamusa. Hipotalamus ima središnju ulogu u regulaciji neuroendokrinih osovina a sam prima brojna aferentna vlakna koja koriste biogene amine kao neurotransmitere (16). Ovi hormoni potiču lučenje hipofiznih pro opio melanokortin peptida (POMC), adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i endorfina. Lučenje kortizola je najvećim djelom pod kontrolom ACTH, iako adrenokortikalna senzitivnost na ACTH može biti modificirana simpatičkom inervacijom nadbubrežne žlijezde. Različiti regulatorni mehanizmi se isprepleću u ovom sustavu radi koordiniranja adrenalne sekrecije tijekom perioda inaktivnosti i stresa. Prvi od tih je cirkadijani ritam bazalne aktivnosti suprahijazmatske jezgre. Stresom inducirane reakcije HHN sustava uključuju aferentna vlakna iz brojnih regija mozga uključujući noradrenergičku inervaciju iz moždanog debla A1 i A2 staničnih skupina i pontinog locus ceruleusa, amigdala, cerebralnog korteksa i hipokampusa. Općenito septum i hipokampus imaju inhibicijsku ulogu dok je djelovanje amigdala uglavnom aktivacijsko. Drugi regulatorni mehanizam aktivnosti HHN osi je mehanizam negativne povratne sprege adrenalnim steroidima posredovan kortikosteroidnim

receptorima smještenim u različitim područjima mozga. Glukokortikoidni hormoni

prekidaju reakciju na stres negativnom povratnom aktivnošću na razini hipofize,

hipotalamusa i limbičkih područja uključujući hipokampus, amigdale i septum. Ovakvo

djelovanje je posredovano putem dva tipa kortikosteroidnih receptora, tip I ili

mineralokortikoidni receptori (MR) i tip II ili glukokortiokoidni receptori (GR). MR su

uglavnom nalaze u hipokampalnim neuronima dok su GR ubikvitarno distribuirani u

mozgu. Ovaj dualni sustav je neophodan zbog reguliranja koncentracija kortrikosteroida u

rasponu od 0,5 – 50 nmol/L tijekom normalnog diurnalnog ciklusa ili viših vrijednosti u reakciji na stres. (133, 172, 173).

1.9 Metabolički sindrom i medijatori upale

Imunokompetentne stanice kao što su limfociti i makrofagi sintetiziraju heterogenu skupinu glasničkih molekula među kojima su citokini koji se najčešće klasificiraju kao interleukini, TNF-α i interferoni. Njihovo pleotropno djelovanje uključuje brojne aktivnosti na

stanicama imunološkog sustava u modulaciji upalnog odgovora. Osim toga citokini reguliraju rast, diferencijaciju i funkciju brojnih tipova stanica. Po svom ukupnom djelovanju na ciljne stanice mogu biti klasificirani kao proupalni i protuupalni. Prva skupina sastoji se od citokina koji su izravno ili neizravno uključeni u upalne procese kao što su interleukini IL-1, IL-6, interferon (IFN-γ) i TNF-α. Druga skupina obuhvaća citokine za koje se zna da prigušuju imunološku reakciju (IL-4, IL-10, IL-13). Sama sinteza citokina u velikoj mjeri ovisi o stanju aktiviranosti imunološkog sustava. U patološkim stanjima kao što su akutne i kronične upale ili oštećenje tkiva imunološki sustav je aktiviran i pojačana je aktivnost makrofaga, što doprinosi povećanju sinteze i lučenja citokina kao što su IL-1, IL-6 i TNF-α. Promjene u sintezi citokina na periferiji mogu biti uzrokovane neuroendokrinim utjecajem na imunološki sustav. Kako su većina citokina relativno velike hidrofilne molekule, ne prolaze krvno moždanu barijeru u fiziološkim uvjetima. Ipak postoje mjesta gdje barijera ne postoji ili je manje restriktivna pa je moguć pasivan transport citokina iz krvi u moždani parenhim. Nadalje, integritet krvnomoždane barijere može biti oštećen traumom ili patološkim stanjima, što može dovesti do pojačanog priljeva različitih inflamatornih stanica i molekula uključujući i citokine. Čak štoviše, citokini sami mogu doprinositi oštećenju krvno-moždane barijere, što posebno vrijedi za TNF-α. Osim toga i mehanizam aktivnog transporta za citokine specifičnim transportnim molekulama mogao bi biti uključen u transfer citokina kroz krvno-moždanu barijeru. Nakon ulaska u moždani parenhim periferni citokini se vežu za receptore na površini različitih stanica, uključujući mikrogliju, astrocite i neurone. Osim prolaska kroz krvnomoždanu barijeru, citokini se mogu vezati za receptore na vaskularnim stanicama endotela te tako inducirati aktiviranje drugog glasnika kao npr. dušičnog oksida (NO) i prostaglandina što može omogućiti indirektan mehanizam signalizacije u SŽS. Druga moguća indirektna ruta za citokinima posredovanu komunikaciju između imunološkog sustava i mozga je preko signalizacije vagusom. Aktivacijom vagalnih aferentnih vlakana koja prenose signale od citokina do specifičnih moždanih jezgri kao što je nucleus tractus solitarius koji se nalazi u produženoj moždini koji onda služe kao relejne stanice do drugih moždanih jezgri uključujući paraventrikularne jezgre u hipotalamusu. Osim infiltracije ili indirektne signalizacije s periferije, citokine kao i njihove receptore sintetizira sam mozak, uglavnom u astrocitima i mikrogliji a pod utjecajem povišene razine glukokortikoida. Pod određenim okolnostima također se pretpostavlja da su sami neuroni sposobni lučiti citokine. Sinteza citokina je nađena u nekoliko moždanih regija, uključujući cirkumventrikularno područje, hipotalamus, hipokampus, cerebelum, bazalne ganglije i jezgre produžene

moždine. Točna uloga centralne sinteze citokina nije još razjašnjena te se misli da proinflamatroni citokini uključujući IL-6 i TNF-α, doprinose neurorazvojnim i neuroplastičnim procesima, sinaptogenezi i oporavku tkiva. S druge strane, citokini mogu imati i nepovoljne utjecaje na funkciju moždanog tkiva, kao što je promoviranje neuronalnog oštećenja nakon CVI (72, 83, 174, 175). Brojne studije pokazuju da citokini, između ostalog moduliraju sinaptičku plastičnost ovisnu o glutamatu (173, 176). Iako većina istraživanja sugerira da TNF-α ima štetno djelovanje na sinaptičku plastičnost noviji dokazi pokazuju da fiziološki niske razine TNF-α mogu biti važne u razvoju mozga kao i u regulaciji sinaptičke plastičnosti. Lučenje TNF-α iz glija stanica u reakciji na smanjenu neuronalnu aktivnost povećava broj sinaptičkih glutamatnih α-amino-3-hydroxy-4-isoxasolepropionic acid (AMPA) receptora, tako i sinaptičke snage, dok uklanjanje TNF-α dovodi do slabljenja sinapsi. Moguće je da je delikatan balans između fizioloških i patofizioloških razina TNF-α važan u ovim procesima tako da u fiziološkim uvjetima niska razina TNF-α služi kao modulator sinaptičke plastičnosti,a u patološkim uvjetima, kad centralna razina TNF-α postane povišena dolazi do programirane smrti stanice (175).

1.10 Objavljena istraživanja koja povezuju metabolički sindrom i depresivni poremećaj

Kako su i depresivni poremećaj i metabolički sindrom veliki i rastući javnozdravstveni problemi, posljednjih nekoliko godina sve je više objavljenih istraživanja koja nastoje pronaći povezanost između ova dva sindroma. Pregledom dostupne literature u medicinskim bazama podataka dobili smo inkonzistentne podatke vezano uz učestalost metaboličkog sindroma u depresivnom poremećaju.

Istraživanja možemo podijeliti u dvije skupine.

Presječna istraživanja (Tablica 1.13) nalaze značajnu povezanost između metaboličkog sindroma i depresivnog poremećaja u oba spola i u bilo kojoj dobi. Većina rezultata registrira povećanu incidenciju depresivnog poremećaja kod osoba koje imaju metabolički sindrom iako prevalencija varira značajno ovisno o dobi, spolu, metodologiji istraživanja kao i o dijagnostičkim alatima.

Povezanost je nešto snažnija u istraživanjima koja su za dijagnostiku depresivnog poremećaja koristila samoocjenske ljestvice, a ne strukturirane kliničke dijagnostičke intervjue ili kliničku procjenu. Takav rezultat moguće je tumačiti činjenicom da samoocjenske ljestvice

identificiraju i subsindromalne kliničke slike tj prisutnost depresivnih simptoma koji ne zadovoljavaju kriterije za postavljanje dijagnoze depresivnog poremećaja

Tablica 1.13 Presječna istraživanja koja povezuju metabolički sindrom i depresivni poremećaj (N32)

Referenca	Naziv istraživanja, država	N	Dob, spol	Dijagnostika depresivnog poremećaja	Dijagnostika metaboličkog sindroma	MDD / MetS (prevalencija %)	MDD / non-MetS (prevalencija %)
Capuron i sur. 2008 (177)	Twins Heart Study, SAD	323	Dob: 47-60; 100%m	DSM-IV MDD	NCEP ATP III	39/147 (26,5)	34/176 (19,3)
Carroll i sur. 2009 (178)	Vietnam Experience Study, SAD	4256	Dob mean (SD): 38; 100%m	DSM-III MDD	Mod NCEP ATP III	57/773 (7,0)	220/3483 (6,0)
Demirci i sur. 2011(179)	Turska	205	Dob: 18-70; 48%m	BDI-21>17	NCEP ATP III	28/121 (23,1)	24/129 (18,6)
Dunbar i sur. 2008 (180)	Australija	1345	Dob: 25-84; 49%m	HADS-D >8	NCEP ATP III	41/409 (10)	65/936 (6,9)
Fekedulgn i sur. 2010 (181)	BCMOPS Study, SAD	96	Dob mean (SD): 40; 58%m	CESD-20 >16	NCEP ATP III	3/15 (20)	5/81 (6,2)
Foley i sur. 2010 (182)	ATR, Australija	2525	Dob: 26-90; 31%m	DSM IV MDD	Mod NCEP ATP III	30/145 (20,7)	456/2380 (19,2)
Gil i sur. 2006 (183)	SOPKARD, Poljska	795	Dob: 50-60; 40%m	BDI >10	NCEP ATP III	103/253 (40,7)	191/542 (35,2)
Grimaldi i sur. 2009 (184)	Health 2000, Finska	5460	Dob: >30; 45%m	DSM IV MDD	NCEP ATP III	73/1643 (4,4)	200/3817 (5,2)
Goldbacher i sur. 2009 (185)	SWHAN, SAD	429	Dob mean: 45,6; 0%m	DSM IV MDD	NCEP ATP III	37/88 (42)	114/341 (33,4)
Herva i sur. 2006 (186)	Finska	5691	Dob: 31g; 50%m	HCSL-25 >1,74	NCEP ATP III	39/325 (12)	729/5366 (13,6)
Hildrum i sur. 2009 (187)	HUNT, Norveška	9571	Dob: 20-89; 50%m	HADS-D >8	IDF	187/2716 (6,9)	281/6855 (4,1)
Kahl i sur. 2012 (188)	Njemačka	1903	Dob: >18; 39%m	DSM IV SCID I i II	AHA NHBLI 2004	94/230 (41)	284/1673 (17)
Kimura i sur. 2011 (189)	Japan	458	Dob: 21-67; 63%m	CESD-20 >16	Mod NCEP ATP III	24/68 (35,3)	145/390 (37,2)
Kinder i sur. 2004 (152)	NHANES III, SAD	6189	Dob: 17-39; 52%m	DSM III R MDD	NCEP ATP III	66/478 (13,8)	479/5711 (8,4)

Koborsly i sur. 2010 (190)	2005-6 NHANES, SAD	1126	Dob:>40; 53%m	PHQ-9 >10	NCEP ATP III	6/77 (7,8)	59/1049 (5,6)
Miettola i sur. 2008 (191)	Finska	416	Dob mean: 50,4; 47%m	BDI-21 >15	NCEP ATP III	20/153 (13,1)	23/263 (8,8)
Muhtz i sur. 2009 (192)	Njemačka	215	Dob30-70; 50%m	PHQ-9 >10	IDF	3/35 (8,6)	20/180 (11,1)
Nishina i sur. 2011 (193)	Japan	1613	Dob30-79; 50%m	GHQ, gornja četvrtina	Mod NCEP ATP III		
Pannier i sur. 2006 (194)	SYMPHONIE, Francuska	101667	Dob: 18-80; 65%m	QD-2 >6	NCEP ATP III	658/8266 (8,0)	6217/93401 (6,7)
Petrlova i sur. 2004 (195)	MONICA, Češka	116	Dob: 35-65; 46%m	HADS-D > 8	NCEP ATP III	22/40 (55)	16/74 (21,6)
Roohafza i sur. 2012 (196)	Isfahan, Iran	468	Dob mean 56,3; 46%m	HADS-14 >7	NCEP ATP III		
Roriz-Cruz i sur. 2007 (197)	Brazil	422	Dob: 60-91; 37%m	DSM IV MDD	Mod NCEP ATP III		
Seppala i sur. 2011 (198)	FIN-D2D, Finska	2820	Dob: 45-74; 48%m	BDI-21 >10	NCEP ATP III	278/1533 (18,1)	154/1287 (12)
Silic i sur. 2012 (6)	Hrvatska	145	Dob: 18-65; 54%m	DSM IV MDD	NCEP ATP III		
Skilton i sur. 2007 (199)	Francuska	1598	Dob:30-80; 63%m	HADS-D > 8	NCEP ATP III	276/983 (28,1)	116/615 (18,9)
Takeuchi i sur. 2009 (200)	Japan	1215	Dob: 20-67; 100%m	POMS > 20	IDF 2006	15/148 (10,1)	77/1067 (7,2)
Tziallas i sur. 2011 (201)	Grčka	359	Dob mean: 54,9; 49%m	HADS-D >11	Mod IDF	67/206 (33)	22/153 (14)
Vaccarino i sur. 2008 (202)	WISE, SAD	652	Dob mean: 57,9; 0%m	BDI-21 >10 +dg	NCEP ATP III	228/391 (58,3)	119/261 (45,6)
van Reedt Dortland i sur. 2010 (203)	NSDA, Nizozemska	890	Dob: 18-65; 39%m	DSM IV MDD	NCEP ATP III	57/179 (31,8)	204/711 (28,7)
Vogelzangs i sur. 2007 (204)	CHIANTI, Italija	867	Dob: >65; 45%m	CESD-20 >20	Mod NCEP ATP III	55/212 (25,9)	124/655 (18,9)
Vogelzands i sur. 2007 (205)	SAD	2917	Dob70-79; 49%m	CESD-20 >16	NCEP ATP III	60/1125 (5,3)	75/1792 (4,2)

Vogelzangs i sur. 2009 (206)	LASA, Nizozemska	1060	Dob65-85; 49%m	CESD-20 >16 i DSM III MDD	Mod NCEP ATP III	14/395 (3,5)	17/665 (2,6)

Legenda Tablica 1.13

m-muški spol, GHQ- general health questionaire, HADS-D- Hospital Anxiety and Depression scale, HCSL- Hopkins Symptom Ckecklist, MDD- Major Depressive Dissorder, POMS- Profile of Mood States, AHA NHBLI- American Heart Association/National Heart Lung and Blood Institute Scientific Statement, CESD- Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, PHQ-9- Patient Health Questionaire, BDI- Beck Depression Inventory

Brojni autori hipotetiziraju i o temporalnoj, dvosmjernoj povezanosti ovih sindroma međutim do danas je takva vrsta povezanosti i dalje nejasna (207).

Takav hipotetski odnos dvaju sindroma bolje je vidljiv u prospektivnim kohortnim nego u presječnim istraživanjima.

Kohortna istraživanja metaboličkog sindroma koja određuju prediktivni rizik za depresivni poremećaj i obrnuto (Tablica 1.14).

Tablica 1.14 Kohortna istraživanja metaboličkog sindroma koja određuju prediktivni rizik za depresivni poremećaj i obrnuto

Referenca	Naziv istraživanja, država	N	Trajanje (godine)	Dob, spol	Dijagnostika depresivnog poremećaja	Dijagnostika metaboličkog sindroma
Metabolički sindrom kao prediktor depresivnog poremećaja (9 studija)						
Akbaraly i sur. 2009 (208)	Whitehall II, UK	428 / 5232	6	Dob: 41-61; 72%m	GHQ-4>4	NCEP ATP III
Akbaraly i sur. 2011 (209)	Three City, Francuska	827 / 4446	4	Dob: 65-91; 45%m	CESD-20>16	NCEP ATP III
Almeida i sur. 2009 (210)	HMS, Australija	481 / 12066	10	Dob: 65-84; 100%m	ICD10 MDD	Mod NCEP ATP III
Goldblacher i sur. 2009 (185)	SWHAN, SAD	45 /278	7	Dob: 42-52; 0%m	SCID MDD DSM IV	NCEP ATP III
Koponen i sur. 2008 (153)	Finska	77 / 604	7	Dob mean: 54,1; 44%m	BDI-21>10	NCEP ATP III
Mast i sur. 2008 (211)	HABC, SAD	135 / 1769	2	Dob: 70-79; 52%m	CESD-10>8	NCEP ATP III

Pulkki-Raback i sur. 2009 (155)	CRYFS, Finska	126 / 996	6	Dob mean: 33; 42%m	BDI-21>10	NCEP ATP III
Takeuchi i sur. 2009 (200)	Japan	66 / 890	1	Dob: 20-66; 100%m	POMS>20	IDF
Vogelzangs i sur. 2011 (212)	CHIANTI, Italija	170 / 655	6	Dob >65; 49%m	CESD-20>20	NCEP ATP III
Depresivni poremećaj kao prediktor Metaboličkog sindroma (4 studije)						
Gaysina i sur. 2011 (213)	UK	132 / 21057	17	Dob: 36g; m48%m	PSE>5	Mod NCEP ATP III
Goldbacher i sur. 2009 (185)	SWHAN, SAD	56/ 341	7	Dob: 42-52; 0%m	DSM IV MDD	NCEP ATP III
Pulkki-Rabach i sur. 2009 (155)	CRYFS, Finska	87/ 1094	6	Dob mean: 33; 43%m	Mod BDI-21	NCEP ATP III
Vanhala i sur. 2009 (214)	Finska	75/ 294	7	Dob mean: 46; 0%m	BDI>10	NCEP ATP III

1.10.1 Metabolički sindrom kao prediktor depresivnog poremećaja

Pronašli smo devet kohortnih istraživanja koja se bave metaboličkim sindromom kao prediktorom depresivnog poremećaja, a u koje je bilo uključeno 26936 bolesnika. Kod analiziranja pojedinih sastavnica metaboličkog sindroma kao prediktora, pronađena je značajna pozitivna povezanost specifično za opseg struka ili centralnu pretilost, hipertrigliceridemiju i niske vrijednosti HDL kolesterola. Hiperglikemija i hipertenzija nisu pokazali prediktivne vrijednosti za razvoj depresivnog poremećaja.

1.10.2 Depresivni poremećaj kao prediktor Metaboličkog sindroma

Pronašli smo četiri objavljena istraživanja koja se bave depresivnim poremećajem kao prediktorom razvoja metaboličkog sindroma, a u koje je bilo uključeno 3834 ispitanika.

Rezultati nedvojbeno sugeriraju dvosmjernu povezanost ovih dvaju sindroma. Povezanost ovih sindroma je složena te uključuje brojne patofiziološke mehanizme.

Depresivni poremećaj se dakle povezuje s centralnom pretilosti, kroničnom upalom i inzulinskom rezistencijom koji su svi zajedno etiološki mehanizmi za razvoj metaboličkog

sindroma. Nadalje, depresivni poremećaj ima i neuroendokrinološku komponentu (HHPA os i AŽS) koji opet utječu na metabolički sindrom preko centripetalnog debljanja, metabolizma glukoze i krvnog tlaka. Osobe koje boluju od depresivnog poremećaja često imaju narušene prehrambene navike i cirkadijalni ritam te su manje fizički aktivne što su sve poznati rizični čimbenici za razvoj metaboličkog sindroma.
S druge strane, metabolički sindrom karakteriziraju povišeni upalni citokini koji mogu uzrokovati depresivno raspoloženje. Ostali metabolički poremećaji kao što je narušena homeostaza glukoze ili narušena mitohondrijska respiracija opet mogu biti povezani s depresivnim poremećajem.
Kada gledamo sve navedeno, potencijalni uzročno posljedični mehanizmi su složeni i međusobno povezani.

Možemo reći da postoji potreba ranog otkrivanja i liječenja depresivnog poremećaja u populaciji koja boluje od metaboličkog sindroma, kao i ranog otkrivanja i liječenja metaboličkog sindroma u populaciji koja boluje od depresivnog poremećaja.

2. HIPOTEZA I CILJEVI

2.1 Hipoteza

U neliječenih bolesnika s velikim depresivnim poremećajem sastavnice metaboličkog sindroma, koncentracije trombocitnog serotonina, upalnih čimbenika i kortizola su promijenjene u odnosu na fenotipski zdravu kontrolnu skupinu te pokazuju međusobnu povezanost kao i povezanost s intenzitetom i vrstom kliničke slike.

Sastavnice metaboličkog sindroma pozitivno su povezane s upalnim parametrima i kortizolom te negativno s trombocitnim serotoninom.

2.2 Ciljevi istraživanja

Istražiti međusobnu povezanost metaboličkog sindroma i njegovih sastavnica, koncentracije trombocitnog serotonina, upalnih čimbenika i kortizola u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem u usporedbi s fenotipski zdravom kontrolnom skupinom.

Istražiti povezanost metaboličkog sindroma, koncentracije trombocitnog serotonina, upalnih čimbenika i kortizola u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem sa:

- težinom kliničke slike epizode velikog depresivnog poremećaja,

- tipom epizode velikog depresivnog poremećaja (melankolični, nemelankolični),
- dužinom trajanja velikog depresivnog poremećaja,
- brojem dosadašnjih epizoda i
- dosadašnjim terapijskim odgovorom.

Istražiti razliku u učestalosti metaboličkog sindroma i koncentraciji trombocitnog serotonina, upalnih čimbenika i kortizola u suicidalnih i nesuicidalnih bolesnika s velikim depresivnim poremećajem.

Utvrditi mogućnosti biološke tipizacije velikog depresivnog poremećaja na temelju razina trombocitnog serotonina, kortizola, čimbenika upale i prisutnosti metaboličkog sindroma.

Cilj ovog istraživanja je ispitati razlike u koncentraciji trombocitnog serotonina, IL-6 i CRPa u osoba koje boluju od depresivnog poremećaja sa i bez metaboličkog sindroma. Sekundarni cilj je istraživanje povezanosti koncentracija trombocitnog serotonina, IL-6 i CRPa s pojedinačnim sastavnicama metaboličkog sindroma u osoba koje boluju od depresivnog poremećaja.

3. ISPITANICI I METODE

3.1 Ispitanici

Provedena je presječna studija na uzorku od 145 bolesnika liječenih u hospitalnim uvjetima (KBC "Sestre milosrdnice" i Psihijatrijska bolnica "Sveti Ivan"), s dijagnozom velikog depresivnog poremećaja. U istraživanje su uključeni bolesnici oba spola bez somatskih ili neuroloških bolesti te bez drugih psihijatrijskih bolesti u komorbiditetu s depresijom.

U istraživanje su uključeni bolesnici koji su bili barem tri mjeseca bez ikakve farmakoterapije prije uključivanja u istraživanje. Svim bolesnicima koji su bili prikladni za sudjelovanje u istraživanju objasnili smo ukratko svrhu i cilj istraživanja, te smo zatražili informirani pristanak za sudjelovanje.

3.2 Kontrolna skupina

Kontrolnu skupinu u istraživanju činili su fenotipski zdravi dobrovoljci, bez somatskih, neuroloških ili psihijatrijskih bolesti, odnosno poremećaja, oba spola, koji su također dali

informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Kontrolna skupina se regrutirala iz populacije dobrovoljnih davatelja krvi u Hrvatskom zavodu za transfuzijsku medicinu.

Dob ispitanika koji boluju od velikog depresivnog poremećaja ili fenotipski zdrave kontrolne skupine bila je između 18 i 50 godina. Istraživanjem nisu obuhvaćeni ispitanici koji nisu dali informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju ili nisu zadovoljavali ostale kriterije uključenja.

3.3 Kriteriji uključenja u istraživanje (ispitanici):

Informirani pristanak

Postavljena dijagnoza velikog depresivnog poremećaja pomoću MINI upitnika (Mini International Neuropsychiatric Interview) (215)

Dob: 18-50 godina

Spol: muški i ženski

Vrijednost na HAMD-17 ocjenskoj ljestvici ≥ 18 (216)

Period neuzimanja bilo kojeg psihofarmaka ili farmaka vezanih uz metabolički sindrom (antihipertenzivi, statini, fibrati, acetilsalicilna kiselina), te antibiotika, kontraceptiva, urikozurika i hormona štitnjače u trajanju od najmanje tri mjeseca.

Period neuzimanja biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu (hypericum perforatum), dulji od tri mjeseca.

3.4 Kriteriji neuključenja u istraživanje (ispitanici):

- Postmenopauza (više od dvije godine od izostanka menstruacije ukoliko je dob ispitanica manja od 50 godina)
- Prisutnost somatskog komorbiditeta

Istraživanje je provedeno u skladu sa svim važećim i primjenjivim smjernicama, uključujući Osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti RH i Zakon o pravima pacijenata RH.

3.5 Dijagnostički postupci

Za potrebe ovog istraživanja koristio se strukturirani upitnik, koji sadrži sociodemografske i anamnestičke varijable kao što su: spol, dob, stručna sprema, radni status, bračni status, mjesto stanovanja, obiteljski hereditet velikog depresivnog poremećaja, dob kada je počela prva epizoda, trajanje bolesti, ukupni broj epizoda velikog depresivnog poremećaja, dosadašnji odgovor na psihofamakoterapiju, suicidalnost, pokušaji suicida u anamnezi, pušenje, alkohol i ekonomski status. Stručna sprema je bila kategorizirana kao osnovna škola, srednja i visoka stručna sprema, bračni status je kategoriziran kao neoženjen, oženjen, rastavljen i udovac, radni status je kategoriziran kao nezaposlen, zaposlen i umirovljenik, a mjesto boravka kao selo i grad. Pušenje je bilo kategorizirano kao ne puši, puši i apstinent, a pijenje alkohola kao ne pije, prigodno pije, redovito pije i apstinent. Sociodemografske kategorijske varijable su zatim za potrebe logističke regresijske analize sažete u binarnu formu (puši-ne puši, pije-ne pije, u braku-nije u braku i sl.).

Svim bolesnicima koji su sudjelovali u istraživanju dijagnosticirao se depresivni poremećaj, odnosno isključile ostale psihijatrijske dijagnostičke kategorije pomoću MINI upitnika (Mini International Neuropsychiatryc Interview). MINI je kratki strukturirani intervju, razvijen u suradnji europskih i američkih psihijatara kliničara, sastavljen prema DSM IV i MKB 10 klasifikacijama psihijatrijskih poremećaja. Vrijeme određeno za ispitivanje je 15 minuta, upitnik je načinjen tako da bude kratak i točan strukturirani psihijatrijski intervju za multicentrična klinička istraživanja i epidemiološke studije, kao i pomoć u dijagnostici u svakodnevnoj kliničkoj primjeni (215). Pomoću MINI upitnika odredio se i podtip depresivnog poremećaja (melankolični i nemelankolični).

Kao dodatno dijagnostičko sredstvo u postavljanju dijagnoze i procjeni težine (blagi, srednje teški i teški) depresivnog poremećaja koristila se Hamiltonova ocjenska skala za depresiju (*Hamilton rating scale for depression* HAMD-17). Ova ocjenska skala potječe još iz 1960.godine, ali unatoč pedesetogodišnjoj upotrebi i nadalje je najupotrebljavanija i jedna od najpopularnijih skala za depresiju. Postoje dvije verzije HAMD skale, od 21 i od 17 čestica, no kraća je verzija više u upotrebi. Prema HAMD-17 kod blage depresije ukupan zbroj bodova ne prelazi 18. U umjereno teškoj depresivnoj epizodi zbroj bodova na HAMD-17 ljestvici kreće se između 18 i 25, a u teškoj depresivnoj epizodi zbroj bodova premašuje 25 (216).

U procjeni težine depresivne epizode i odgovora na liječenje koristila se psihijatrijska

ocjenska skala Clinical Global Impression (CGI) (217).

Dijagnoza metaboličkog sindroma se postavljala prema NCEP ATP III kriterijima(115), a odabrani su jer su korišteni u većini prijašnjih istraživanja. Prema toj definiciji MS je dijagnosticiran kod ispitanika koji su imali tri ili više od sljedećeg:

- centralna pretilost (opseg struka >102 cm u muškaraca, >88 cm u žena)
- visoke vrijednosti triglicerida (≥1,7 mmol/L ili korištenje fibrata u terapiji)
- povišen krvni pritisak (sistolički ≥130 ili dijastolički ≥85 mm Hg ili farmakološki tretman hipertenzije)
- povišena jutarnja razina glukoze (≥6,11 mmol/L ili prethodno dijagnoza tipa 2 dijabetesa)
- smanjen HDL kolesterol (<1,04 mmol/L za muškarce, <1,3 mmol/L za žene ili uporaba fibrata).

3.6 Klinički pregled i antropometrijske mjere

Općim medicinskim te neurološkim pregledom isključene su somatske i neurološke bolesti. Svim ispitanicima mjeren je sistolički i dijastolički tlak krvi na nadlaktici živinim tlakomjerom. Visina i težina mjerila se bolničkom vagom u laganoj odjeći bez obuće. Svakom ispitaniku izračunat je indeks tjelesne mase tako da se tjelesna težina u kilogramima podijelila s kvadratom tjelesne visine u metrima. Opseg struka mjeren je krojačkim metrom u razini pupka na goloj koži u ekspiriju. Sva mjerenja izvođena su tri puta za redom nakon čega se računala srednja vrijednost.

3.7 Biokemijske pretrage

3.7.1 Uzorkovanje

Ispitanicima koji boluju od velikog depresivnog poremećaja, kao i fenotipski zdravim dobrovoljcima uzimani su uzorci krvi za analizu metaboličkih, hormonalnih i upalnih parametara te za određivanje trombocitnog serotonina. Uzorci krvi uzimani su od dobrovoljnih darivatelja krvi prilikom rutinskog darivanja krvi u Hrvatskom zavodu za transfuzijsku medicinu u Zagrebu u vremenu od 7 do 9 sati prijepodne. Svi uzorci krvi bili su

uzimani u standardne spremnike.

Uzorci krvi uzimani su iz kubitalne vene u dvije vakuumirane epruvete, ujutro, nakon 12 satnog gladovanja i nakon 30 minutnog odmora:

jedna epruveta s EDTA antikoagulansom za određivanje trombocitnog serotonina proizvođača *Greiner* K_3EDTA (etilendiamintetraoctena kiselina) od 3 mL, s molarnom koncentracijom antikoagulansa 4,55 ± 0,85 mmol /L krvi, prema preporuci ICSH (International Council for Standardization in Hematology).

i druga epruveta bez antikoagulansa za određivanje IL-6, CRP-a, kortizola, glukoze i lipida.

3.7.2 Prijevoz i skladištenje uzoraka

Uzorci su dopremljeni iz Hrvatskog zavoda za transfuzijsku medicinu te iz Psihijatrijske bolnice „Sveti Ivan“ u vremenu od jednog sata od uzimanja u fiksiranim stalcima bez pothlađivanja.

Svi su uzorci bili skladišteni najdulje 2 sata na sobnoj temperaturi prije analiziranja.

3.7.3 Određivanja broja trombocita

Broj trombocita u svim uzorcima venske krvi odredili smo na hematološkom analizatoru Beckman Coulter LH 750 (Beckman Coulter, Miami, SAD).

Beckman-Coulter 750 je automatski hematološki analizator za *in vitro* dijagnostiku u kliničkim hematološkim laboratorijima. Analizator određuje 24 hematološka parametara pri čemu se izravno mjere u krvi:

broj leukocita (WBC), broj eritrocita (RBC), koncentracija hemoglobina (HGB), broj trombocita (PLT), broj retikulocita (RTC), broj eritroblasta (NRBC), prosječni volumen eritrocita (MCV), prosječni volumen trombocita **(**MPV**)** i prosječni volumen retikulocita (MRV), dok se ostali parametri (HCT, MCH, MCHC, RDW, PCT, PDW, IRF) izračunavaju iz podataka o izmjerenim parametrima.

Instrument radi po načelu impedancije i volumetrijskog brojenja krvnih stanica. Razrijeđena suspenzija stanica prolaskom kroz strujni krug izaziva promjene otpora koje izazivaju promjene napona, što se bilježi detektorima, a nastali se signali prevode u električne impulse koji se broje. Količina volumena izotonične elektrolitne otopine koju stanice izbijaju svojim

prolaskom analogna je visini električnog impulsa i rabi se za određivanje staničnog volumena.

Temeljem principa VCS-tehnologije, prema kojem se ujedinjuju karakteristike stanica leukocitne loze tako da se volumen stanice određuje impedancijskom metodom, a nukleocitoplazmatski omjer, granuliranost stanica i gustoća jezgre razlikama u vodljivosti radiofrekventnih signala, analizator prikazuje dvodimenzionalni citogram. Taj prikaz grupira stanične populacije, a broj točkica u svakoj populaciji označuje koncentraciju pojedine vrste stanica i naziva se *scategram.* Računalnom obradom dobiva se peterodijelna diferencijalna krvna slika koja razlučuje populacije neutrofilnih granulocita, limfocita, monocita, eozinofilnih i bazofilnih granulocita. Rezultat se izražava u relativnim (%) i apsolutnim ($x10^9$/L) vrijednostima leukocitnih populacija.

U analizi svakog uzorka analizator automatski sve parametre određuje tri puta u zasebnim komoricama i kao rezultat izdaje srednju vrijednost određivanja.

Broj trombocita i MPV određivani impedancijskom metodom akreditirane su pretrage Kliničkog zavoda za kemiju KB "Sestre milosrdnice" prema HR EN ISO 15189:2006. Nepreciznost za broj trombocita i MPV izražena kao koeficijent varijacije na godišnjoj razini za 2010. godinu bila je:

CV (trombociti) = 2,92%, dok je za MPV bila CV = 1,01%.

3.7.4 Priprema suspenzije trombocita za određivanje koncentracije serotonina

Priprema plazme bogate trombocitima (PRP)

Nakon što smo u svakom uzorku venske krvi odredili trombocitne pokazatelje na hematološkim analizatorima, uzorak smo centrifugirali 10 min na 200 G (500 okretaja/min) na temperaturi od 20˚C.

Odvojili smo gornji dio supernatanta kojeg čini plazma bogata trombocitima (PRP). Broj trombocita odredili smo na hematološkom analizatoru neposredno nakon odvajanja uz prethodno protresanje.

Postupak suspendiranja trombocita

Nakon određivanja broja trombocita odvojili smo 200 μL PRP i dodali 800 μL fiziološke otopine.

Taj smo uzorak centrifugirali 10 minuta na 4500 G (4000 okretaja/min) na 4˚C.

Nakon centrifugiranja uklonili smo supernatant i na talog dodali 200 μL destilirane vode. Zatim smo u električnoj miješalici (*engl. vortex mixer*) uzorak miješali 1 minutu. Iz ovako pripremljene suspenzije trombocita skladištili smo 100 μL na temperaturu -20˚C do određivanja koncentracije serotonina. Vrijeme skladištenja bilo je najduže 4 tjedna.

3.7.5 Određivanje koncentracije serotonina u trombocitima enzimimunoanalizom (*eng. enzyme-labelled immunosorbent assay;* ELISA).

Koncentraciju serotonina u trombocitima određivali smo testom ELISA FAST, verzija 2, 2009/2010 proizvođača DRG (DRG Instruments Gmbh, Njemačka).

Prije određivanja količine serotonina, uzorke suspenzije trombocita termostatirali smo na sobnu temperaturu i centrifugirali 2 min na 10.000 okretaja/min.

Postupak određivanja količine serotonina u trombocitima ovom metodom pretpostavlja kvantitativno aciliranje serotonina u svim uzorcima.

Aciliranje kontrolnih uzoraka, standarda i uzoraka suspenzije trombocita izvodi se dodatkom:

1. 25 μL acilirajućeg reagensa
2. pufera 250 μL acilirajućeg pufera
3. 25 μL uzorka.

Nakon toga se reakcijska smjesa neprekidno miješa tijekom 15 minuta na temperaturi od 20-25 °C.

Ovako pripremljeni standardi, kontrole i uzorci pipetiraju (25 μL) se u jažice mikrotitarske ploče na čijim se stjenkama nalazi vezana definirana količina antigena (serotonin).

Dodatkom 100 μL antiseruma serotoninskim antitijelima i inkubiranjem na 20-25°C uz stalno protresanje u trajanju od 1 sata dolazi do kompetitivnog vezivanja serotonina iz suspenzije trombocita i vezanog na stjenke jažica.

Nakon što je postignuta reakcijska ravnoteža, suvišak slobodnog antigena (serotonina) i kompleksa antigen - antiserum ispere se trostrukim ispiranjem svaki put s 300 μL pufera za ispiranje.

Mikrotitarske ploče se nakon ispiranja prislone na apsorbirajuću podlogu.

U svaku jažicu doda se 100 µL enzimskog konjugata i inkubira 30 minuta uz protresanje.

Enzimski konjugat sastavljen je od anti-zečjih IgG-peroksidaza koji se veže na antitijela vezana na antigen na stijenkama.

Peroksidaza katalizira oksidaciju TMB (tetrametilbenzidina) pri čemu se formira obojeni kompleks, a sama se reakcija zaustavlja dodatkom 100 µL otopine koja sadrži 0,25 M H_2SO_4. Nakon dodatka otopine za zaustavljanje enzimske reakcije količina stvorenog obojenog kompleksa određuje se očitanjem ekstinkcija u mikrotitarskoj ploči na automatskom čitaču mikrotitarske pločice (Humana – Microreader,Njemačka) fotometrijski na 450 nm .

Kalibracijska se krivulja izrađuje sa šest standardnih otopina u rasponu vrijednosti od 0 do 2500 ng/mL serotonina. Interpoliranjem vrijednosti ekstinkcije uzorka na krivulju, očitava se vrijednost količine serotonina u ispitivanom uzorku.

Izračunavanje koncentracije serotonina u trombocitima

Ukoliko se koncentracija serotonina želi izraziti na broj trombocita potrebno je koncentraciju serotonina u ng/mL dobivenu očitanjem iz krivulje pomnožiti s 1000 i podijeliti s brojem trombocita u PRP –u izraženim na$10^{9.}$

Formula: koncentracija serotonina(ng/mL) X 1000

---

broj trombocita u PRP (10^9)

Postupak kratke evaluacije analitičkog sustava i metode ELISA

Postupak je učinjen prema protokolu ECCLS.

Nepreciznost u seriji

Nepreciznost je ispitana na 10 ponavljanja u seriji. Kao uzorak korištena je komercijalna kontrola (Control 1) proizvođača DRG(DRG Instruments Gmbh, Njemačka).

Netočnost

Netočnost je ispitana određivanjem količine serotonina u komercijalnim kontrolama (Control 1 i Control 2) proizvođača DRG(DRG Instruments Gmbh, Njemačka) s dvije razine vrijednosti.

Verifikacija referentnog intervala

Provedena je sa rezultatima koncentracije serotonina dobivenih u zdravih ispitanika.

Usporedba s odabranom metodom

Odabrana metoda za usporedbu u ovom je radu bila metoda tekućinske kromatografije visoke učinkovitosti (HPLC). Učinjena je usporedba uzoraka ispitanika s vrijednostima iz cijeloga koncentracijskog područja.

3.7.6 Princip kvantitativnog određivanja IL-6 metodom ELISA

DRG IL-6-ELISA je enzimima pojačan osjetljivi imunoesej solidne faze koji se izvodi na mikrotitarskoj pločici. Esej koristi monoklonalna protutijela (eng. monoclonal antibodies - MAbs) usmjerena protiv određenih epitopa IL-6. Standardi i uzorci (100µ standarda i 50µ uzorka) reagiraju s monoklonalnim protutijelom (Mab1) prevučenim preko jažica mikrotitarskih pločica i s monoklonalnim protutijelom (Mab2) označenim peroksidazom (eng. horseradish peroxidase – HRP). Nakon inkubacijskog razdoblja (1 sat na sobnoj temperaturi uz stalno miješanje na miješalici), nužnog za stvaranje kompleksa: prevučeni Mab1 – ljudski IL-6– Mab2 – HRP, pločica mikrotitra se ispire kako bi se uklonila nevezana enzimom označena protutijela. Vezana enzimom označena protutijela se mjere kromogenom reakcijom. Kromogena otopina (TMB) se dodaje i inkubira (15 minuta na sobnoj temperaturi uz stalno miješanje i zaštićeno od svjetla). Reakcija se zaustavlja dodavanjem Stop otopine i nakon toga se mikrotitarska pločica očitava na valnoj duljini 450 nm prema referentnom filtru od 630 nm, a drugo očitavanje je na 490 i 630 nm. Koncentracije nepoznatih uzoraka očitavaju se iz standardne krivulje za čije konstruiranje je zadano programski ELISA čitaču iz koncentracija standarda (očitanja s bočica). Količina supstrata se određuje kolorimetrijski mjerenjem apsorbancije, koja je proporcionalna koncentraciji IL-6. Ucrtava se kalibracijska krivulja te se koncentracija IL-6 u uzorcima određuje interpolacijom s kalibracijske krivulje. Korištenje ELISA-AID čitača i softvera (linearnost do 3 OD jedinica) i sofisticirana metoda redukcije podataka (polikromatska redukcija podataka) dovode do visoke osjetljivosti u niskom

rasponu i povećanog kalibracijskog raspona. Testovi su provedeni prema napucima proizvođača u duplikatu. Senzitivnost testa za IL-6 bila je 4 pg/mL, «intra-assay» CV (engl. coefficient of variation, CV) iznosio je 3,1-7,1 %, a «inter-assay» CV 3,5-7,9 %.

3.7.7 Principi kvantitativnog određivanja CRP imunoturbidimetrijskom metodom

Kada se uzorak pomiješa s Tris puferom (pH 7,5) i antiserumskom otopinom (kozja anti-CRP antitijela, NaCl, polietilen glikol 6000), CRP reagira specifično s anti-humanim CRP protutijelima kako bi proizveli netopljive agregate. Absorbancija ovih agregata je proporcionalna s koncentracijom CRP u uzorku. Testovi su provedeni prema napucima proizvođača u duplikatu. Senzitivnost testa za CRP bila je 0.1 mg/mL, «intra-assay» CV iznosio je 1-2,8 %, a «inter-assay» CV 1,29-6 %.

3.7.8 Princip kvantitativnog određivanja kortizola ECLIA (Elektrokemiluminiscencijsko – imunološkom) metodom

Kortizol u serumu određivan je lumiimunokemijskom metodom (Roche Diagnostics GmbH, Germany). Test se temelji na kompeticijskom vezanju između biotin-vezanih antitijela i rutenij kompleks obilježenog kortizola. U prvom dijelu reakcije (inkubacija I) ovisno o koncentraciji određivane supstance u uzorku i formaciji odgovarajućih imuno kompleksa označena antitijela nalaze se vezna dijelom u uzorku (20µl uzorka) a dijelom s rutenij-haptenom. U drugom dijelu reakcije (inkubacija II) sa streptavidin vezanim mikročesticama nastaje biotin i streptavidin kompleks. Ukupno trajanje inkubacije je 18 minuta. Reakcijska mješavina se odsiše u kivetu za mjerenje gdje se mikročestice magnetski vežu na površinu elektrode. Nevezane čestice se uklanjaju ispiranjem. Primjenom napona kroz elektrodu inducira se kemiluminiscencija koja se mjeri fotomultiplikatorom. Rezultati se očitavaju iz kalibracijske krivulje (u dvije točke) koja se nalazi u programu analizatora. Analizator automatski izračunava koncentraciju u svakom uzorku. Osjetljivost testa bila je 0,17 µg/100ml, koeficijent varijacije (CV) istih uzoraka unutar jednog kita (engl. intraassay) iznosio je 6 %, a među istim kitovima (engl. inter-assay) 8 %.

3.7.9 Princip kvantitativnog određivanja ukupnog kolesterola spektrofotometrijskom metodom

Za određivanje ukupnog kolesterola iz seruma koristila se enzimatska spektrofotometrijska metoda. Esteri kolesterola iz uzorka hidroliziraju se djelovanjem kolesterol esteraze (CHE). Slobodni kolesterol koji nastaje kao produkt reakcije oksidira se djelovanjem kolesterol

oksidaze (CHO) u kolesten-3-on uz istodobni nastanak vodikovog peroksida (H2O2) koji oksidativno veže 4-aminoantipirin i fenol uz prisutnost peroksidaze (POD). Crveno obojeni produkt kinonimin mjeri se spektrofotometrijski na 540/600 nm.

3.7.10 Princip kvantitativnog određivanja HDL-kolesterola homogenom imunoseparacijskom metodom

Za određivanje sadržaja HDL-kolesterola koristila se homogena imunoseparacijska metoda na automatskom analizatoru AU 2700 (Beckman Coulter, SAD) s reagensima istog proizvođača. HDL-kolesterol određuje se u dva stupnja. U prvoj reakciji β-lipoproteinski antigeni blokiraju lipoproteine VLDL, LDL i hilomikrone, odnosno stvaraju kompleks koji u drugoj reakciji ne može sudjelovati sa svojim udjelom kolesterola. Kolesterol-esteraza katalizira pretvorbu kolesterolskih estera, sadržanih u HDL česticama, u slobodni kolesterol. Nadalje, slobodni kolesterol se oksidira uz kolesterol-oksidazu do kolestenona i H2O2. Nastali H2O2 oksidira kromogen 4-aminoantipirin u obojeni produkt čiji se intenzitet boje mjeri na valnoj duljini 600–700 nm. Izmjerena apsorbancija proporcionalna je sadržaju kolesterola u HDL česticama.

3.7.11 Princip kvantitativnog određivanja LDL-kolesterola homogenom imunoseparacijskom metodom

Za određivanje sadržaja LDL-kolesterola koristila se homogena imunoseparacijska metoda na automatskom analizatoru AU 2700 (Beckman Coulter, SAD) s reagensima istog proizvođača. Agens (imunokemijski ili neki drugi zaštićenog sastava) izolira sve ne-LDL lipoproteinske čestice. U sekundarnoj kemijskoj reakciji može sudjelovati samo kolesterol iz LDL čestica. Kolesterol-esteraza katalizira pretvorbu kolesterolskih estera, sadržanih u HDL česticama, u slobodni kolesterol. Nadalje, slobodni se kolesterol oksidira se uz kolesterol-oksidazu do kolestenona i H2O2. Nastali H2O2 oksidira kromogen 4-aminoantipirin u obojeni produkt čiji se intenzitet boje mjeri na valnoj duljini 600–700 nm. Izmjerena absorbancija proporcionalna je sadržaju kolesterola u LDL česticama

3.7.12 Princip kvantitativnog određivanja glukoze enzimatskom spektrofotometrijskom metodom s heksokinazom

Za određivanje koncentracije glukoze u serumu koristila se enzimatska spektrofotometrijska metoda s heksokinazom na automatskom analizatoru AU 2700 (Beckman Coulter, SAD) s reagensima istog proizvođača. Mjerenje glukoze u uvjetima inkubacije na 37^{o}C, započinje s

primarnom reakcijom fosforilacije koju katalizira enzim heksokinaza u smjesi s ATP i Mg ionima kao aktivatorom. Produkt fosforilacije je glukoza-6-fosfat-dehidrogenaza koja se u sekundarnoj reakciji, posredstvom enzima glukoza-6-fosfo-dehidrogenaze uz koenzim NADP oksidira u 6-fosfoglukonat. U redoks procesu reducira se NADP do NADPH. Množina nastalog reduciranog koenzima mjeri se na valnoj duljini od 340 nm. Veličina absorbancija proporcionalna je sadržaju glukoze.

Svi laboratorijski parametri određeni su u triplikatu te se izračunavala srednja vrijednost. Sve biokemijske analize izvršene su u Kliničkom zavodu za kemiju, Kliničkog bolničkog centra "Sestre milosrdnice". Navedeni laboratorij je certificiran za izvođenje svih navedenih analiza po ISO standardu 15189:2006 i monitorira ga kroz vanjsku kvalitetu LABQUALITY (External Quality Assessment Services), DGKL - Reference Institute for Bioanalytics of the German Society of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

Biološki uzorci korišteni su samo za određivanje navedenih parametara.

3.8 Statistička analiza

Dobiveni rezultati obrađivali su se pomoću deskriptivnih te neparametrijskih i parametrijskih statističkih metoda ovisno o distribuciji podataka.
Kategorijske varijable prikazane su deskriptivno statistički kao frekvencija i postotak dok su kontinuirane varijable prikazivane kao aritmetička sredina i standardna devijacija. Razlike u sociodemografskim varijablama testirane su hi kvadrat testom i Fisherovim egzaktnim testom gdje je to bilo potrebno te analizom varijance (ANOVA). Razlike u kliničkim karakteristikama uzorka su testirane hi kvadrat testom i t-testom. Za testiranje razlike u ispitivanim varijablama između skupina, depresivnih s metaboličkim sindromom, depresivni bez metaboličkog sindroma i kontrolne skupine ispitanika korištena je ANOVA. Nakon provedene jednosmjerne analize varijance, za utvrđivanje razlike među pojedinim skupinama, korištene je Bonferronijev post hoc test za utvrđivanje međugrupnih razlika. Da bi se ispitala povezanost pojedinih komponenti metaboličkog sindroma s ispitivanim varijablama učinjena je multipla regresijska analiza posebno za skupinu bolesnika s depresivnim poremećajem i posebno za kontrolnu skupinu ispitanika. Da bi se ispitala povezanost metaboličkog sindroma i ispitivanih kliničkih, laboratorijskih i antropometrijskih varijabli odnosno suicidalnosti učinjena je logistička regresijska analiza. Da bi učinili tipizaciju depresivnog poremećaja na temelju laboratorijskih, antropometrijskih i kliničkih karakteristika učinili smo klaster

analizu. U prvom koraku napravili smo hijerarhijsku metodu klaster analize da bi definirali broj klastera, a u drugom k-means proceduru da bi formirali klastere. U hijerarhijskoj klaster analizi pomoću Elbow-ovog pravila a Ward-ovom metodom odredili smo potencijalni broj klastera. Ovim postupkom opravdano je bilo izdvojiti 3 potencijalna klastera bolesnika s depresivnim poremećajem odnosno 3 podtipa depresivnog poremećaja koja je moguće međusobno razlikovati uz pomoć unaprijed definiranih ulaznih laboratorijskih, antropometrijskih i kliničkih varijabli. U slijedećem koraku napravili smo k-means metodu klaster analize gdje smo vrijednost k unaprijed odredili kao 3 (broj potencijalnih klastera koje nam je ponudila prethodno napravljena hijerarhijska klaster analiza). Klasteri dobiveni klaster analizom, tj tri izdvojena podtipa depresivnog poremećaja korišteni su kao kriterijske varijable u diskriminacijskoj analizi. Prediktorske varijable bili su laboratorijski, antropometrijski i klinički pokazatelji. Distribucija uzorka je testirana Kolmogorov-Smirnovim testom. Razina vjerojatnosti od $p<0,05$ se uzela kao statistički značajna. SPSS statistički softver, verzija 15, je korišten za sve statističke analize (SSPS Inc., Chicago, IL) (218).

4.0 REZULTATI

U istraživanje je uključeno ukupno 293 ispitanika i to 148 u fenotipski zdravoj kontrolnoj skupini te 145 bolesnika s velikim depresivnim poremećajem. Unutar skupine depresivnih bolesnika 60 (41,4%) ih je imalo dijagnosticiran i metabolički sindrom dok je ostalih 85 (58,6%) bilo bez metaboličkog sindroma. Sociodemografske i kliničke karakteristike ispitanika s depresivnim poremećajem s i bez metaboličkim sindromom te kontrolne skupine vidljive su u Tablici 4.1. U skupini depresivnih bolesnika s metaboličkim sindromom bilo je 56,7% muškaraca i 43,3% žena. U skupini depresivnih bolesnika bez metaboličkog sindroma bilo je 61,2% muškaraca i 38,8% žena, te u kontrolnoj skupini 65,5% muškaraca i 34,5% žena. Nije bilo statistički značajne razlike između skupina prema spolu. U skupini depresivnih bolesnika s metaboličkim sindromom, prosječna dob u godinama bila je 38,6 godina, u skupini depresivnih bolesnika bez metaboličkog sindroma prosječna dob bila je 38,2 godina, te u kontrolnoj skupini 39 godina. Nije bilo statistički značajne razlike između skupina prema dobi.

Jednako tako nije bilo statistički značajne razlike između ispitanika prema stručnoj spremi, bračnom statusu, sredini u kojoj žive niti prema hereditetu.

Vezano uz status zaposlenja, dobivena je statistički značajna razlika između depresivnih bolesnika i kontrolne skupine (χ^2=41,312; df=4, p<0.01). (Tablica 4.1).

Tablica 4.1. Sociodemografske i kliničke karakteristike ispitanika s depresivnim poremećajem sa i bez metaboličkog sindroma te kontrolne skupine.

	MDD + Met N=60	***MDD - Met N=85***	***Kontrolna skupina N=148***	***Statistika***
Spol: N(%) Muški Ženski	 34 (56,7) 26 (43,3)	 52 (61,2) 33 (38,8)	 97 (65,5) 51 (34,5)	χ^2=1,518; df=2; p=0,47
Stručna sprema: N(%) Osnovna Srednja Visoka	 12 (20,0) 34 (56,7) 14 (23,3)	 11 (12,9) 64 (75,3) 10 (11,8)	 28 (18,9) 83 (56,1) 37 (25,0)	χ^2=9,717; df= 4; p=0.55
Bračni status: N(%) U braku Nije u braku Razveden(a)/udovac(ica)	 43 (71,7) 14 (23,3) 3 (5,0)	 61 (71,8) 16 (18,8) 8 (9,4)	 96 (64,9) 46 (31,1) 6 (4,1)	χ^2=6,585; df= 4; p=0.16
Zaposlenje: N(%) Zaposlen(a) Nezaposlen(a) Umirovljen(a)	 23 (38,3) 19 (31,7) 18 (30,0)	 37 (43,5) 21 (24,7) 27 (31,8)	 115 (77,7) 15 (10,1) 18 (12,2)	**χ^2=41,312;df=4 p<0.01**
Sredina: N(%) Urbana Ruralna	 43 (71,7) 17 (28,3)	 53 (62,4) 32 (37,6)	 97 (65,5) 51 (34,5)	χ^2=1.372; df=2; p=0.504
Hereditet: N(%) Pozitivan Negativan	 29 (48,3) 31 (51,7)	 34 (40,0) 51 (60,0)		χ^2=0,994; df=1; p=0,319
Dob u godinama (mean ± SD)	38,6±11,4	38,2±11,8	39±11.0	F=2,874;df=2; p=0.6

U tablici 4.2 vidljive su neke kliničke karakteristike depresivnih bolesnika. Ispitivali smo postoji li razlika u aktualnoj suicidalnosti, ranijim pokušajima suicida te aktualni suicidalni rizik. Nisu dobivene statistički značajne razlike između depresivnih bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma.

Vezano uz dosadašnji odgovor na psihofarmakoterapiju postoji statistički značajna razlika u smislu da je kod depresivnih bolesnika s metaboličkim sindromom opservirana statistički značajno češća terapijska rezistencija (χ^2=6,146; df=2; p=0,046).

Nadalje, uspoređujući skupine prema aktualnoj fazi bolesti, melankoličnim ili atipičnim obilježjima aktualne epizode, dosadašnjem broju doživljenih epizoda bolesti, ukupnom trajanju bolesti te skorovima na Hamiltonovim ljestvicama za depresiju i anksioznost, nisu dobivene statistički značajne razlike između depresivnih bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma.

Tablica 4.2 Kliničke karakteristike depresivnih bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma

	MDD + Met N=60	***MDD - Met N=85***	***Statistika***
Dosadašnji odgovor na terapiju:			**χ^2=6,146; df=2; p=0,046**
Potpun	16 (26,7)	21 (24,7)	
Djelomičan	33 (55,0)	59 (69,4)	
Terapijska rezistencija	11 (18,3)	5 (5,9)	
Suicidalnost aktualna: N(%)			χ^2=0,300; df= 1; p=0.584
Da	22 (36,7)	35 (41,2)	
Ne	38 (63,3)	50 (58,8)	
Pokušaja suicida: N(%)			χ^2=0,263; df= 1; p=0.608
Da	16 (26,7)	26 (30,6)	
Ne	44 (73,3)	59 (69,4)	
Suicidalni rizik: N(%)			χ^2=2,601; df=3; p=0,457
Ne	26 (43,3)	33 (38,8)	
Nizak	8 (13,3)	15 (17,6)	
Srednji	8 (13,3)	18 (21,2)	
Visok	18 (30,0)	19 (22,4)	
Faza bolesti: N(%)			χ2=0,555;df=2; p=0.758
Remisija	8 (13,3)	8 (9,4)	
Djelomična remisija	24 (40,0)	36 (42,4)	
Pogoršanje	28 (46,7)	41 (48,2)	
Depresija s melankoličnim obilježjima: N(%)			χ2=0,014; df=1; p=0.906
Da	54 (90,0)	77 (90,6)	
Ne	6 (10,0)	8 (9,4)	
Dosadašnji broj epizoda (mean ± SD):	3,78±2,71	3,69±2,69	t=0,196; df=143; p=0,845
Trajanje bolesti (mean ± SD):	2,17±1,18	2,6±2,0	t=-1,51; df=143; p=0,288
HAM-D (mean ± SD):	19,87±7,73	18,48±6,01	t=1,121; df=143; p=0,227
HAM-A (mean ± SD):	22,55±8,22	22,73±7,10	t=-0,140; df=143; p=0,889

U tablici 4.3 vidljive su antropometrijske i laboratorijske karakteristike ispitanika. Postoji statistički značajna razlika između ispitanika za sistolički i dijastolički tlak te za opseg struka i BMI. Za vrijednosti IL-6, ukupnog, HDL i LDL kolesterola nema razlike između ispitivanih skupina.

Za vrijednosti CRP-a, triglicerida, GUK-a, kortizola i trombocitnog serotonina postoji statistički značajna razlika između ispitivanih skupina.

Da bi se utvrdilo zbog čega nastaje statistički značajna razlika, te između kojih skupina, učinjen je post hoc Bonferonijev test.

Navedene statistički značajne razlike za sistolički tlak nastale su zbog statistički značajne razlike vrijednosti sistoličkog tlaka u MDD bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma

($p<0.01$). Postoji i statistički značajna razlika za vrijednosti sistoličkog tlaka između MDD bolesnika s metaboličkim sindromom i kontrolne skupine ($p<0.01$). Nije nađena statistički značajna razlika za vrijednost sistoličkog tlaka između MDD bolesnika bez metaboličkog sindroma i kontrolne skupine ($p=0.498$).

Navedene statistički značajne razlike za dijastolički tlak su nastale zbog statistički značajne razlike vrijednosti dijastoličkog tlaka u MDD bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma ($p<0.01$). Postoji i statistički značajna razlika za vrijednosti dijastoličkog tlaka između MDD bolesnika s metaboličkim sindromom i kontrolne skupine ($p<0.01$). Nije nađena statistički značajna razlika za vrijednost dijastoličkog tlaka između MDD bolesnika bez metaboličkog sindroma i kontrolne skupine ($p=0.228$).

Navedene statistički značajne razlike za opseg struka su nastale zbog statistički značajne razlike vrijednosti opsega struka u MDD bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma ($p<0.01$). Postoji i statistički značajna razlika za vrijednosti opsega struka između MDD bolesnika s metaboličkim sindromom i kontrolne skupine ($p<0.01$). Nije nađena statistički značajna razlika za vrijednost opsega struka između MDD bolesnika bez metaboličkog sindroma i kontrolne skupine ($p=0.069$).

Navedene statistički značajne razlike za BMI su nastale zbog statistički značajne razlike vrijednosti BMI u MDD bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma ($p<0.01$). Postoji i statistički značajna razlika za vrijednosti BMI između MDD bolesnika s metaboličkim sindromom i kontrolne skupine ($p<0.01$). Nađena je statistički značajna razlika za BMI vrijednost između MDD bolesnika bez metaboličkog sindroma i kontrolne skupine ($p<0.01$).

Navedene statistički značajne razlike za GUK su nastale zbog statistički značajne razlike vrijednosti GUKa između MDD bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma ($p<0.01$). Postoji i statistički značajna razlika za vrijednosti GUKa između MDD bolesnika s metaboličkim sindromom i kontrolne skupine ($p<0.01$). Nije nađena statistički značajna razlika za vrijednost GUKa između MDD bolesnika bez metaboličkog sindroma i kontrolne skupine ($p=0,931$).

Navedene statistički značajne razlike za kortizol nisu nastale zbog statistički značajne razlike vrijednosti kortizola između MDD bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma ($p=0,987$). Nastale su zbog statistički značajne razlike za kortizol između MDD bolesnika s metaboličkim sindromom i kontrolne skupine ($p<0.01$). Postoji i statistički značajna razlika za vrijednost kortizola između MDD bolesnika bez metaboličkog sindroma i kontrolne skupine ($p<0.01$).

Jednako kao i za vrijednosti kortizola, navedene statistički značajne razlike za trombocitni serotonin nisu nastale zbog statistički značajne razlike vrijednosti trombocitnog serotonina između MDD bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma ($p=0,921$). Nastale su zbog statistički značajne razlike za trombocitni serotonin između MDD bolesnika s metaboličkim sindromom i kontrolne skupine ($p<0.01$). Postoji i statistički značajna razlika za vrijednost trombocitnog serotonina između MDD bolesnika bez metaboličkog sindroma i kontrolne skupine ($p<0.01$).

Navedene statistički značajne razlike za CRP nisu nastale zbog statistički značajne razlike vrijednosti CRPa između MDD bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma ($p=0.605$). Nastale su zbog statistički značajne razlike za vrijednosti CRPa između MDD bolesnika s metaboličkim sindromom i kontrolne skupine ($p<0.01$). Nije nađena statistički značajna razlika za vrijednost CRPa između MDD bolesnika bez metaboličkog sindroma i kontrolne skupine ($p=0.329$).

Navedene statistički značajne razlike za trigliceride su nastale zbog statistički značajne razlike vrijednosti triglicerida između MDD bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma ($p<0.01$). Postoji statistički značajna razlika za vrijednosti triglicerida između MDD bolesnika s metaboličkim sindromom i kontrolne skupine ($p<0.01$). Nije nađena statistički značajna razlika za vrijednost triglicerida između MDD bolesnika bez metaboličkog sindroma i kontrolne skupine ($p=0,981$).

Za vrijednosti IL-6, ukupnog, HDL i LDL kolesterola nema statistički značajne razlike između pojedinih ispitivanih skupina.

Tablica 4.3 Laboratorijske i antropometrijske karakteristike depresivnih bolesnika s i bez metaboličkog poremećaja i kontrolne skupine

	MDD + Met N=60	***MDD - Met N=85***	***Kontrolna skupina N=148***	***Statistika***
Sistolički tlak (mean ± SD):	135,8±13,4	124,5±12,4	127,2±12,5	F=14,598; **p<0,01**
Dijastolički tlak (mean ± SD):	85,5±9,4	77,5±10,6	80,1±7,5	F=13,326; **p<0.01**
Opseg struka u cm (mean ± SD):	101,3±13,0	89,9±12,4	94,3±12,2	F=15,093; **p<0.01**
BMI (mean ± SD):	30,1±4,8	25,6±3,6	27,7±4,0	F=21,121; **p<0,01**
IL-6 (ng/l) (mean ± SD):	124,4±510,5	36,4±81,6	14,3±30,6	F=1,830; p=0,165
CRP (mg/l) (mean ± SD):	6,3±11,7	4,4±5,9	2,4±3,8	F=4,657; **p=0,011**
Ukupni kolesterol (mmol/l) (mean ± SD):	7,2±7,5	5,7±1,5	5,9±1,0	F=2,457; p=0,088
Trigliceridi (mmol/l) (mean ± SD):	3,2±3,6	1,6±0,7	1,7±1,1	F=12,732; p<**0,01**
HDL-kolesterol (mmol/l) (mean ± SD):	1,4±1,5	1,4±0,4	1,4±0,4	F=0,116; p=0,890
LDL-kolesterol (mmol/l) (mean ± SD):	3,7±1,3	3,7±1,1	3,7±0,9	F=0,075; p= 0,928
GUK (mmol/l) (mean ± SD):	6,5±2,4	5,2±1,0	5,4±1,4	F=11,421; p<**0,01**
Kortizol (nmol/l) (mean ± SD):	568,6±240,1	547,7±209,1	395,4±119,8	F=16,860; p<**0,01**
Trombocitni serotonin (mean ± SD):	278,7±295,3	287,5±274,4	516,9±316,0	F=20,889; p<**0,01**

4.1 Povezanost pojedinačnih sastavnica metaboličkog sindroma s vrijednostima trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRP-a

4.1.1 Sistolički tlak

Da bismo utvrdili utjecaj vrijednosti sistoličkog tlaka izraženog u mmHg na vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRPa, učinjena je multipla linearna regresija u kojoj je vrijednost sistoličkog tlaka bila ovisna varijabla, a vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRPa prediktorske varijable. Navedena analiza učinjena je zasebno za skupinu zdravih ispitanika kontrolne skupine i za skupinu depresivnih bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma.

Multiplom linearnom regresijskom analizom u MDD skupini ispitanika utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena s r^2=0,019. Drugim riječima vrijednost sistoličkog tlaka može se objasniti s 1,9% vrijednosti koncentracije trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRPa.

U sljedećem koraku multiple linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da model u kojemu je vrijednost sistoličkog tlaka ovisna varijabla, a vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRPa predstavljaju prediktorske varijable, nije statistički značajan (F=0,248, p=0,909).

U skupini ispitanika koji boluju od depresivnog poremećaja, vrijednost sistoličkog tlaka ne ovisi o vrijednostima trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRPa.

Koeficijenti multiple linearne regresijske analize za MDD skupinu nalaze se u tablici 4.4.

Tablica 4.4 Koeficijenti multiple linearne regresijske analize za MDD skupinu. Prediktorska varijabla je sistolički tlak

	NESTANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI		**STANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI**	**t**	**p**	**GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%**	
	β	St. greška	B			donja vrijednost	gornja vrijednost
IL-6 (ng/l)	0,036	0,094	0,054	0,386	0,701	-0,153	0,226
CRP (mg/l)	0,077	0,209	0,052	0,366	0,716	-0,343	0,496
Kortizol	-0,002	0,009	-0,023	-0,167	0,868	-0,020	0,017
Trombocitni serotonin	-0,007	0,010	-0,100	-0,718	0,476	-0,026	0,012

Multiplom linearnom regresijskom analizom u zdravoj kontrolnoj skupini utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena s 1,05% (r^2=0,105). Drugim riječima, vrijednost sistoličkog tlaka se može objasniti sa 1,05% vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRP-a.

U sljedećem koraku multiple linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da model u kojemu je vrijednost sistoličkog tlaka ovisna varijabla, a vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRP-a predstavljaju prediktorske varijable nije statistički značajan (F=1,080, p=0,380).

U kontrolnoj skupini ispitanika, vrijednost sistoličkog tlaka ne ovisi o vrijednostima trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRP-a.

Koeficijenti multiple linearne regresijske analize za kontrolnu skupinu nalaze se u tablici 4.5.

Tablica 4.5 Koeficijenti multiple linearne regresijske analize za kontrolnu skupinu.
Prediktorska varijabla je sistolički tlak

	NESTANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI		STANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI	t	p	GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%	
	β	St. greška	B			donja vrijednost	gornja vrijednost
IL-6 (ng/l)	0,006	0,066	0,014	0,090	0,929	-0,128	0,139
CRP (mg/l)	0,073	0,441	0,026	0,166	0,869	-0,820	0,966
Kortizol	0,017	0,023	0,124	0,757	0,454	-0,029	0,063
Trombocitni serotonin	-0,009	0,005	-0,269	-1,661	0,105	-0,020	0,002

4.1.2 Dijastolički tlak

Da bismo utvrdili utjecaj vrijednosti dijastoličkog tlaka izraženog u mmHg na vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRPa, učinjena je multipla linearna regresija u kojoj je vrijednost dijastoličkog tlaka bila ovisna varijabla, a vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRPa prediktorske varijable. Navedena analiza učinjena je zasebno za skupinu zdravih ispitanika kontrolne skupine i za skupinu depresivnih bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma.

Multiplom linearnom regresijskom analizom u MDD skupini ispitanika utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena s r^2=0,028. Drugim riječima vrijednost sistoličkog tlaka može se objasniti sa 2,8% vrijednosti koncentracije trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRPa.

U sljedećem koraku multiple linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da model u kojemu je vrijednost dijastoličkog tlaka ovisna varijabla, a vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRPa predstavljaju prediktorske varijable, nije statistički značajan (F=0,379, p=0,822).

U skupini ispitanika koji boluju od depresivnog poremećaja, vrijednost dijastoličkog tlaka ne ovisi o vrijednostima trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRPa.

Koeficijenti multiple linearne regresijske analize za MDD skupinu nalaze se u tablici 4.6.

Tablica 4.6 Koeficijenti multiple linearne regresijske analize za MDD skupinu. Prediktorska varijabla je dijastolički tlak

	NESTANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI		STANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI	t	p	GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%	
	β	St. greška	B			donja vrijednost	gornja vrijednost
IL-6 (ng/l)	-0,064	0,079	-0,112	-0,804	0,425	-0,222	0,095
CRP (mg/l)	0,003	0,175	0,002	0,015	0,988	-0,348	0,354
Kortizol	-0,004	0,008	-0,081	-0,583	0,563	-0,020	0,011
Trombocitni serotonin	-0,006	0,008	-0,106	-0,767	0,447	-0,022	0,010

Multiplom linearnom regresijskom analizom u zdravoj kontrolnoj skupini utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena sa 5,8% (r^2=0,058). Drugim riječima, vrijednost sistoličkog tlaka se može objasniti sa 5,8% vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRPa.

U sljedećem koraku multiple linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da model u kojemu je vrijednost sistoličkog tlaka ovisna varijabla, a vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRPa predstavljaju prediktorske varijable, nije statistički značajan (F=0,573, p=0,684).

U kontrolnoj skupini ispitanika, vrijednost sistoličkog tlaka ne ovisi o vrijednostima trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRPa.

Koeficijenti multiple linearne regresijske analize za kontrolnu skupinu nalaze se u tablici 4.7.

Tablica 4.7 Koeficijenti multiple linearne regresijske analize za kontrolnu skupinu. Prediktorska varijabla je dijastolički tlak

	NESTANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI		STANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI	t	p	GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%	
	β	St. greška	B			donja vrijednost	gornja vrijednost
IL-6 (ng/l)	0,035	0,033	0,171	1,040	0,305	-0,033	0,103
CRP (mg/l)	0,125	0,224	0,091	0,559	0,579	-0,328	0,579
Kortizol	-0,003	0,011	-0,040	-0,240	0,812	-0,026	0,021
Trombocitni serotonin	-0,002	0,003	-0,140	-0,841	0,406	-0,008	0,003

4.1.3 Opseg struka

Da bismo utvrdili utjecaj vrijednosti opsega struka izraženog u cm na vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRPa, učinjena je multipla linearna regresija u kojoj je vrijednost opsega struka bila ovisna varijabla, a vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRPa prediktorske varijable. Navedena analiza učinjena je zasebno za skupinu zdravih ispitanika kontrolne skupine i za skupinu depresivnih bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma.

Multiplom linearnom regresijskom analizom u MDD skupini ispitanika utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena s r^2=0,044. Drugim riječima vrijednost opsega struka može se objasniti sa 4,4% vrijednosti koncentracije trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRPa.

U sljedećem koraku multiple linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da model u kojemu je vrijednost opsega struka ovisna varijabla, a vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRPa predstavljaju prediktorske varijable, nije statistički značajan (F=0,593, p=0,699).

U skupini ispitanika koji boluju od depresivnog poremećaja, vrijednost opsega struka ne ovisi o vrijednostima trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRPa.

Koeficijenti multiple linearne regresijske analize za MDD skupinu nalaze se u tablici 4.8.

Tablica 4.8 Koeficijenti multiple linearne regresijske analize za MDD skupinu. Prediktorska varijabla je opseg struka

	NESTANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI		**STANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI**	**t**	**p**	**GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%**	
	β	St. greška	B			donja vrijednost	gornja vrijednost
IL-6 (ng/l)	-0,065	0,079	-0,113	-0,821	0,415	-0,224	0,094
CRP (mg/l)	0,162	0,175	0,130	0,926	0,359	-0,189	0,513
Kortizol	0,006	0,008	0,114	0,820	0,416	-0,009	0,021
Trombocitni serotonin	-0,002	0,008	-0,032	-0,230	0,819	-0,018	0,014

Multiplom linearnom regresijskom analizom u zdravoj kontrolnoj skupini utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena sa 15,7% (r^2=0,157). Drugim riječima, vrijednost opsega struka se može objasniti sa 15,7% vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRPa.

U sljedećem koraku multiple linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da model u kojemu je vrijednost opsega struka ovisna varijabla, a vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRPa predstavljaju prediktorske varijable nije statistički značajan (F=1,724, p=0,165).

U kontrolnoj skupini ispitanika, vrijednost opsega struka je statistički značajno povezana s vrijednostima CRPa (može se reći da postoji ovisna povezanost), a ne ovisi o vrijednostima trombocitnog serotonina, kortizola i IL-6.

Koeficijenti multiple linearne regresijske analize za kontrolnu skupinu nalaze se u tablici 4.9.

Tablica 4.9 Koeficijenti multiple linearne regresijske analize za kontrolnu skupinu.
Prediktorska varijabla je opseg struka

	NESTANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI		**STANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI**	**t**	**p**	**GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%**	
	β	St. greška	B			donja vrijednost	gornja vrijednost
IL-6 (ng/l)	-0,040	0,050	-0,125	-0,805	0,426	-0,141	0,061
CRP (mg/l)	**0,612**	**0,333**	**0,283**	**1,836**	**0,050**	**-0,063**	**1,287**
Kortizol	-0,010	0,017	-0,094	-0,590	0,559	-0,045	0,025
Trombocitni serotonin	-0,006	0,004	-0,219	-1,397	0,171	-0,014	0,003

4.1.4 GUK

Da bismo utvrdili utjecaj vrijednosti GUKa izraženog u mmol/l na vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRPa, učinjena je multipla linearna regresija u kojoj je vrijednost GUKa bila ovisna varijabla, a vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRPa prediktorske varijable. Navedena analiza učinjena je zasebno za skupinu zdravih ispitanika kontrolne skupine i za skupinu depresivnih bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma.

Multiplom linearnom regresijskom analizom u MDD skupini ispitanika utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena s r^2=0,032. Drugim riječima vrijednost GUKa može se objasniti sa 3,2% vrijednosti koncentracije trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRPa.

U sljedećem koraku multiple linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da model u kojemu je vrijednost GUKa ovisna varijabla, a vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRPa predstavljaju prediktorske varijable nije statistički značajan (F=0,423, p=0,791).

U skupini ispitanika koji boluju od depresivnog poremećaja, vrijednost GUK-a ne ovisi o vrijednostima trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRP-a.

Koeficijenti multiple linearne regresijske analize za MDD skupinu nalaze se u tablici 4.10.

Tablica 4.10 Koeficijenti multiple linearne regresijske analize za MDD skupinu. Prediktorska varijabla je GUK

	NESTANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI		**STANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI**	**t**	**p**	**GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%**	
	β	St. greška	B			donja vrijednost	gornja vrijednost
IL-6 (ng/l)	0,006	0,009	0,098	0,706	0,484	-0,012	0,025
CRP (mg/l)	-0,016	0,020	-0,113	-0,800	0,428	-0,057	0,024
Kortizol	0,000	0,001	0,069	0,494	0,623	-0,001	0,002
Trombocitni serotonin	-0,001	0,001	-0,102	-0,737	0,464	-0,003	0,001

Multiplom linearnom regresijskom analizom u zdravoj kontrolnoj skupini utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena sa 15,2% (r^2=0,152). Drugim riječima, vrijednost GUK-a se može objasniti s 15,2% vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRP-a.

U sljedećem koraku multiple linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da model u kojemu je vrijednost GUKa ovisna varijabla, a vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRPa predstavljaju prediktorske varijable, nije statistički značajan (F=1,699, p=0,170).

U kontrolnoj skupini ispitanika, vrijednost GUK-a ovisi o vrijednostima IL-6 (postoji statistički značajna povezanost), dok ne ovisi o vrijednostima trombocitnog serotonina, kortizola i CRP-a.

Koeficijenti multiple linearne regresijske analize za kontrolnu skupinu nalaze se u tablici 4.11.

Tablica 4.11 Koeficijenti multiple linearne regresijske analize za kontrolnu skupinu. Prediktorska varijabla je GUK

	NESTANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI		STANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI	t	p	GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%	
	β	St. greška	B			donja vrijednost	gornja vrijednost
IL-6 (ng/l)	**0,013**	**0,007**	**0,311**	**2,014**	**0,050**	**0,000**	**0,027**
CRP (mg/l)	0,002	0,044	0,008	0,055	0,956	-0,087	0,092
Kortizol	0,003	0,002	0,187	1,170	0,249	-0,002	0,007
Trombocitni serotonin	-0,001	0,001	-0,152	-0,972	0,337	-0,002	0,001

4.1.5 HDL kolesterol

Da bismo utvrdili utjecaj vrijednosti HDL-kolesterola izraženog u mmol/l na vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRP-a, učinjena je multipla linearna regresija u kojoj je vrijednost HDL-a bila ovisna varijabla, a vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRP-a prediktorske varijable. Navedena analiza učinjena je zasebno za skupinu zdravih ispitanika kontrolne skupine i za skupinu depresivnih bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma.

Multiplom linearnom regresijskom analizom u MDD skupini ispitanika utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena s r^2=0,122. Drugim riječima vrijednost HDL-a može se objasniti sa 12,2% vrijednosti koncentracije trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRP-a.

U sljedećem koraku multiple linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da model u kojemu je vrijednost HDL-a ovisna varijabla, a vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRP-a predstavljaju prediktorske varijable nije statistički značajan (F=1,814, p=0,140).

U skupini ispitanika koji boluju od depresivnog poremećaja, vrijednost HDL-a ovisi o vrijednosti kortizola dok ne ovisi o vrijednostima trombocitnog serotonina, IL-6 i CRP-a.

Koeficijenti multiple linearne regresijske analize za MDD skupinu nalaze se u tablici 4.12.

Tablica 4.12 Koeficijenti multiple linearne regresijske analize za MDD skupinu. Prediktorska varijabla je HDL kolesterol

	NESTANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI		STANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI	t	p	GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%	
	β	St. greška	B			donja vrijednost	gornja vrijednost
IL-6 (ng/l)	-0,008	0,008	-0,124	-0,938	0,353	-0,025	0,009
CRP (mg/l)	-0,009	0,019	-0,063	-0,467	0,643	-0,046	0,029
Kortizol	**0,002**	**0,001**	**0,292**	**2,197**	**0,032**	**-0,000**	**0,003**
Trombocitni serotonin	-0,001	0,001	-0,172	-1,302	0,199	-0,003	0,001

Multiplom linearnom regresijskom analizom u zdravoj kontrolnoj skupini utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena sa 7,9% (r^2=0,079). Drugim riječima, vrijednost HDL-a se može objasniti sa 7,9% vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRP-a.

U sljedećem koraku multiple linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da model u kojemu je vrijednost HDL-a ovisna varijabla, a vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRP-a predstavljaju prediktorske varijable nije statistički značajan (F=0,811, p=0,526).

U kontrolnoj skupini ispitanika, vrijednost HDL-a ne ovisi o vrijednostima trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRP-a.

Koeficijenti multiple linearne regresijske analize za kontrolnu skupinu nalaze se u tablici 4.13.

Tablica 4.13 Koeficijenti multiple linearne regresijske analize za kontrolnu skupinu. Prediktorska varijabla je HDL kolesterol

	NESTANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI		STANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI	t	p	GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%	
	β	St. greška	B			donja vrijednost	gornja vrijednost
IL-6 (ng/l)	0,003	0,002	0,263	1,629	0,112	-0,001	0,006
CRP (mg/l)	-0,003	0,011	-0,048	-0,300	0,766	-0,026	0,019
Kortizol	0,000	0,001	0,103	0,620	0,539	-0,001	0,001
Trombocitni serotonin	-0,000	0,000	-0,025	-0,151	0,880	0,000	0,000

4.1.6 Trigliceridi

Da bismo utvrdili utjecaj vrijednosti koncentracije triglicerida izraženog u mmol/l na vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRP-a, učinjena je multipla linearna regresija u kojoj je vrijednost triglicerida bila ovisna varijabla, a vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRP-a prediktorske varijable. Navedena analiza učinjena je zasebno za skupinu zdravih ispitanika kontrolne skupine i za skupinu depresivnih bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma.

Multiplom linearnom regresijskom analizom u MDD skupini ispitanika utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena s r^2=0,066. Drugim riječima, vrijednost triglicerida može se objasniti sa 6,6% vrijednosti koncentracije trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRP-a.

U sljedećem koraku multiple linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da model u kojemu je vrijednost triglicerida ovisna varijabla, a vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRP-a predstavljaju prediktorske varijable nije statistički značajan (F=0,923, p=0,458).

U skupini ispitanika koji boluju od depresivnog poremećaja, vrijednost triglicerida je statistički značajno povezana s i ovisi o vrijednostima kortizola, a ne ovisi o vrijednostima trombocitnog serotonina, IL-6 i CRP-a.

Koeficijenti multiple linearne regresijske analize za MDD skupinu nalaze se u tablici 4.14.

Tablica 4.14 Koeficijenti multiple linearne regresijske analize za MDD skupinu. Prediktorska varijabla je vrijednost koncentracije triglicerida u krvi

	NESTANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI		**STANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI**	**t**	**p**	**GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%**	
	β	St. greška	B			donja vrijednost	gornja vrijednost
IL-6 (ng/l)	-0,004	0,021	-0,025	-0,184	0,855	-0,045	0,038
CRP (mg/l)	-0,007	0,046	-0,021	-0,153	0,879	-0,099	0,085
Kortizol	**0,004**	**0,002**	**0,244**	**1,780**	**0,050**	**0,000**	**0,007**
Trombocitni serotonin	-0,001	0,002	-0,084	-0,618	0,539	-0,005	0,003

Multiplom linearnom regresijskom analizom u zdravoj kontrolnoj skupini utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena sa 3,6% (r^2=0,036). Drugim riječima,

vrijednost triglicerida se može objasniti sa 3,6% vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRP-a.

U sljedećem koraku multiple linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da model u kojemu je vrijednost triglicerida ovisna varijabla, a vrijednosti trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRP-a predstavljaju prediktorske varijable nije statistički značajan (F=0,354, p=0,840).

U kontrolnoj skupini ispitanika, vrijednost triglicerida ne ovisi o vrijednostima trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6 i CRP-a.

Koeficijenti multiple linearne regresijske analize za kontrolnu skupinu nalaze se u tablici 4.15.

Tablica 4.15 Koeficijenti multiple linearne regresijske analize za kontrolnu skupinu. Prediktorska varijabla je vrijednost koncentracije triglicerida

	NESTANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI		**STANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI**	**t**	**p**	**GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%**	
	β	St. greška	B			donja vrijednost	gornja vrijednost
IL-6 (ng/l)	-0,005	0,005	-0,180	-1,091	0,282	-0,015	0,004
CRP (mg/l)	-0,009	0,032	-0,046	-0,283	0,779	-0,073	0,055
Kortizol	0,000	0,002	0,034	0,198	0,844	-0,003	0,003
Trombocitni serotonin	-0,000	0,000	0,000	-0,002	0,999	-0,001	0,001

4.2 Ispitivanje povezanosti metaboličkog sindroma u depresivnom poremećaju s laboratorijskim parametrima

Da bismo ispitali povezanost metaboličkog sindroma u depresivnih bolesnika s vrijednostima IL-6, CRP-a, kortizola i trombocitniog serotonina učinili smo logističku regresiju. U skupini ispitanika koji boluju od depresivnog poremećaja, model u kojemu je prisustvo ili odsustvo metaboličkog sindroma bio zavisna varijabla, prediktorske koncentracije IL-6, CRP, kortizola i trombocitnog serotonina nisu pokazale statističku značajnost (χ^2=3,619; df=4; p=0,460).

Model u cjelini objašnjava 6,2%-8,2% varijance (Cox & Snell r^2 = 0,062; Negelkerke r^2 = 0,082) i ispravno kvalificira 59,6% slučajeva. Rezultati su vidljivi u tablici 4.16.

Tablica 4.16 Koeficijenti logističke regresije za MDD skupinu gdje je metabolički sindrom zavisna varijabla a prediktorske varijable su koncentracije IL-6, CRP, kortizola i trombocitnog serotonina

					GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%		
	β	St. greška	Wald	df	p	donja vrijednost	gornja vrijednost
IL-6 (ng/l)	-0,004	0,013	0,095	1	0,758	0,971	1,021
CRP (mg/l)	-0,076	0,073	1,089	1	0,297	0,803	1,069
Kortizol	0,000	0,001	0,134	1	0,715	0,997	1,002
Trombocitni serotonin	0,001	0,001	0,148	1	0,700	0,998	1,003

4.3 Ispitivanje povezanosti metaboličkog sindroma u depresivnom poremećaju s laboratorijskim i kliničkim karakteristikama depresivnog poremećaja

Da bismo ispitali povezanost metaboličkog sindroma u depresivnih bolesnika s laboratorijskim (vrijednosti IL-6, CRP-a, kortizola i trombocitnog serotonina) i kliničkim karakteristikama depresivnog poremećaja kao što su ukupni skor na HAMD ljestvici, dosadašnji broj epizoda, ukupno trajanje bolesti, melankolične ili atipične karakteristike i dosadašnji odgovor na psihofarmake, učinili smo logističku regresiju. U skupini ispitanika koji boluju od depresivnog poremećaja, model u kojemu je prisustvo ili odsustvo metaboličkog sindroma bio zavisna varijabla, prediktorske koncentracije IL-6, CRP, kortizola i trombocitnog serotonina i kliničke karakteristike depresivnog poremećaja nisu pokazale statističku značajnost (χ^2=1,310; df=6; p=0,971).

Model u cjelini objašnjava 8,3%-11,1% varijance (Cox & Snell r^2 = 0,083; Negelkerke r^2 = 0,111) i ispravno kvalificira 68,4% slučajeva. Rezultati su vidljivi u tablici 4.17.

Tablica 4.17 Koeficijenti logističke regresije za MDD skupinu gdje je metabolički sindrom zavisna varijabla a prediktorske varijable su koncentracije IL-6, CRP, kortizola i trombocitnog serotonina i kliničke karakteristike depresivnog poremećaja.

					GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%		
	β	St. greška	Wald	df	p	donja vrijednost	gornja vrijednost
IL-6 (ng/l)	-0,002	0,014	0,026	1	0,871	0,971	1,025
CRP (mg/l)	-0,072	0,073	0,970	1	0,325	0,806	1,074
Kortizol	0,000	0,001	0,102	1	0,749	0,997	1,002
Trombocitni serotonin	0,001	0,001	0,217	1	0,641	0,998	1,003
HAM-D	-0,008	0,047	0,031	1	0,861	0,904	1,088
Broj epizoda	0,073	0,096	0,588	1	0,443	0,892	1,298
Trajanje	-0,173	0,256	0,456	1	0,500	0,510	1,389
Melankol – da	-0,340	0,908	0,140	1	0,708	0,120	4,216
Odgovor – da	-0,082	0,645	0,016	1	0,899	0,260	3,265
Odgovor – ne	-0,883	1,428	0,382	1	0,536	0,025	6,796

4.4 Ispitivanje povezanosti metaboličkog sindroma u depresivnom poremećaju s laboratorijskim parametrima i suicidalnosti

Da bismo ispitali povezanost metaboličkog sindroma u depresivnih bolesnika s laboratorijskim (vrijednosti IL-6, CRP-a, kortizola i trombocitnog serotonina) i suicidalnosti (aktualna suicidalnost, raniji pokušaji suicida, suicidalni rizik), učinili smo logističku regresiju. U skupini ispitanika koji boluju od depresivnog poremećaja, model u kojemu je prisustvo ili odsustvo metaboličkog sindroma bio zavisna varijabla, prediktorske varijable koncentracije IL-6, CRP, kortizola i trombocitnog serotonina te suicidalnost nisu pokazale statističku značajnost (χ^2=5,291; df=5; p=0,381).

Postoji statistički značajna povezanost između metaboličkog sindroma kao zavisne varijable i visokog suicidalnog rizika sukladno MINI upitniku.

Model u cjelini objašnjava 15,5%-19,4% varijance (Cox & Snell r^2 = 0,145; Negelkerke r^2 = 0,194) i ispravno kvalificira 64,9% slučajeva. Rezultati su vidljivi u tablici 4.18.

Tablica 4.18 Koeficijenti logističke regresije za MDD skupinu gdje je metabolički sindrom zavisna varijabla a prediktorske varijable su koncentracije IL-6, CRP, kortizola i trombocitnog serotonina te suicidalnost.

					GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%		
	β	St. greška	Wald	df	**p**	donja vrijednost	gornja vrijednost
IL-6 (ng/l)	-0,005	0,014	0,134	1	0,714	0,968	1,022
CRP (mg/l)	-0,062	0,069	0,817	1	0,366	0,821	1,075
Kortizol	-0,001	0,001	0,323	1	0,570	0,996	1,002
Trombocitni serotonin	0,001	0,001	0,565	1	0,452	0,998	1,004
Aktualna suicidalnost	-0,853	0,883	0,932	1	0,334	0,076	2,407
Raniji pokušaji suicida	-1,817	1,234	2,166	1	0,141	0,014	1,826
Suicidalni rizik	MINI						
Nizak	-1,431	0,902	2,516	1	0,113	0,041	1,401
Srednje visok	-1,736	1,094	1,155	1	0,282	0,036	2,634
Visok	**-2,752**	**1,494**	**3,395**	**1**	**0,05**	**0,003**	**1,192**

4.5 Biološka tipizacija velikog depresivnog poremećaja na temelju laboratorijskih, antropometrijskih i kliničkih karakteristika

Da bismo učinili tipizaciju depresivnog poremećaja na temelju laboratorijskih, antropometrijskih i kliničkih karakteristika učinili smo klaster analizu.

Klaster analiza je statistička tehnika koja nam omogućuje klasifikaciju, u ovom slučaju bolesnika s depresivnim poremećajem u grupe koje su relativno homogene između sebe te heterogene jedna od druge, a na temelju razlike u definiranom setu varijabli (laboratorijske, antropometrijske i kliničke karakteristike depresivnog poremećaja).

Od laboratorijskih parametara to su bile koncentracije trombocitnog serotonina, kortizola, IL-6, CRP, kolesterola, triglicerida, HDL i LDL-kolesterola te glukoze.

Antropometrijski parametri su opseg struka, vrijednost sistoličkog i dijastoličkog tlaka.

Klinički parametri su aktualna suicidalnost i suicidalni rizik temeljem MINI upitnika, težina depresivnih simptoma temeljem HAMD upitnika za depresiju, broj dosadašnjih epizoda depresivnog poremećaja, dužina trajanja depresivnog poremećaja i tip depresije (melankolični ili atipični) temeljem MINI upitnika.

U prvom koraku napravili smo hijerarhijsku metodu klaster analize da bi definirali broj klastera, a u drugom *k*-means proceduru da bi formirali klastere.

U hijerarhijskoj klaster analizi pomoću Elbowljevog pravila a Wardovom metodom odredili smo potencijalni broj klastera. Ovim postupkom opravdano je bilo izdvojiti tri potencijalna klastera bolesnika s depresivnim poremećajem odnosno tri podtipa depresivnog poremećaja koja je moguće međusobno razlikovati uz pomoć unaprijed definiranih ulaznih laboratorijskih, antropometrijskih i kliničkih varijabli. U sljedećem koraku napravili smo *k*-means metodu klaster analize gdje smo vrijednost *k* unaprijed odredili kao 3 (broj potencijalnih klastera koje nam je ponudila prethodno napravljena hijerarhijska klaster analiza). Ovom metodom smo dobili i za svakog pojedinog ispitanika pripadnost određenom klasteru, što smo koristili kasnije u diskriminacijskoj analizi. Srednje vrijednosti ispitivanih varijabli uključenih u *k*-means klaster analizu nalaze se u Tablici 4.19.

Tablica 4.19 Srednje vrijednosti ispitivanih varijabli uključenih u *k*-means klaster analizu

	Klaster		
	1 UD*	2 SD*	3 KD*
Trombocitni serotonin	760,90	37,90	50,70
Kortizol (nmol/L)	510,3	241,6	1000,0
GUK	4,8	4,3	7,0
LDL-kolesterol	5,1	3,5	3,6
HDL-kolesterol	1,7	,9	8,0
Trigliceridi	1,1	1,4	2,6
Ukupni kolesterol	7,3	5,1	5,9
CRP (mg/L)	1,6	3,4	10,0
IL-6 (ng/L)	28,3	11,8	23,0
HAMD skor	17	15	20
Suicidalnost	1	2	2
Suicidalni rizik	3	0	0
Melankolična obilježja	1	1	1
Metabolički sindrom	2	2	1
Opseg struka	87	109	101
Dijastolički tlak	90	60	80
Sistolički tlak	140	110	120
Trajanje bolesti	1	2	1
Broj epizoda	4	10	6
Odgovor na psihofarmake	2	1	3

Legenda Tablica 4.19: KD – kombinirani (metabolički) depresivni poremećaj; UD – upalni depresivni poremećaj; SD – serotoninski depresivni poremećaj

Iz tablice 4.19 vidljivo je da je prvi klaster depresivnog poremećaja obilježen koncentracijom trombocitnog serotonina koja je u granicama referentnih vrijednosti, normalnim koncentracijama kortizola i svim ostalim ispitivanim varijablama, osim povišenih vrijednosti IL-6. Karakteriziran je i parcijalnim ranijim terapijskim odgovorom na primjenu psihofarmaka. Tako smo prvi klaster sukladno kombinaciji kliničkih, laboratorijskih i antropometrijskih mjerila nazvali Upalnim depresivnim poremećajem.

Drugi klaster odnosno podtip depresivnog poremećaja je karakteriziran izrazito niskom koncentracijom trombocitnog serotonina, a sve ostale ispitivane varijable su u referentnim vrijednostima. Važno je izdvojiti da ovaj klaster ili podtip depresije kojeg smo nazvali Serotoninski depresivni poremećaj, ima i najveći broj ranije preboljenih epizoda depresivnog poremećaja, te da u anamnestičkim podacima ima ranije zabilježenu najbolju reakciju na psihofarmake.

Treći klaster bolesnika s depresivnim poremećajem definiran je niskom koncentracijom trombocitnog serotonina, visokom koncentracijom kortizola, visokom koncentracijom glukoze, visokim trigliceridima, visokom koncentracijom CRPa, visokim HAMD skorom, visokim vrijednostima opsega struka i većim brojem dosadašnjih epizoda depresivnog poremećaja, te najlošijim ranije zabilježenim odgovorom na psihofarmake. Taj klaster smo nazvali Kombiniranim (metaboličkim) depresivnim poremećajem.

U tablici 4.20 nalazi se ANOVA analiza varijance za sve ispitivane parametre odnosno vidljiva je statistička značajnost razlike ispitivanih parametara između pojedinih klastera.

Tablica 4.20 Analiza varijance za laboratorijske, antropometrijske i kliničke parametre depresivnog poremećaja

	Klaster		***Greška***		***F***	***P***
	Mean	df	Mean	df		
Trombocitni serotonin	**896473,217**	**2**	**13823,141**	**54**	**64,853**	**<0,01**
Kortizol (nmol/L)	**950397,705**	**2**	**18593,639**	**54**	**51,114**	**<0,01**
GUK (mmol/L)	,470	2	2,086	54	,226	,799
LDL-kolesterol (mmol/L)	,822	2	1,236	54	,665	,518
HDL-kolesterol (mmol/L)	2,908	2	1,887	54	1,541	,223
Triglyceridi (mmol/L)	7,823	2	10,872	54	,720	,492
Kolesterol (mmol/L)	52,632	2	50,960	54	1,033	,363
CRP (mg/L)	217,392	2	95,260	54	2,282	,112
IL-6 (ng/L)	340,869	2	472,106	54	,722	,490
HAMD skor	**226,382**	**2**	**64,404**	**54**	**3,515**	**=,037**
Suicidalnost	,042	2	,256	54	,162	,851
Suicidalni rizik	,132	2	1,635	54	,081	,922
Melankolična obilježja	,449	2	,148	54	3,042	,056
Metabolički sindrom	,089	2	,257	54	,347	,709
Opseg struka	130,119	2	154,532	54	,842	,436
Dijastolički RR	6,814	2	156,294	54	,044	,957
Sistolički RR	25,189	2	220,363	54	,114	,892
Trajanje bolesti	,103	2	1,466	54	,070	,932
Broj epizoda	16,020	2	10,284	54	1,558	,220
Odgovor na psihofarmake	0,512	2	0,333	54	1,539	0,224

Iz tablice 4.20 je vidljivo da se tri klastera (tri biološki različita podtipa depresivnog poremećaja) razlikuju u koncentracijama trombocitnog serotonina, kortizola te u vrijednosti na HAMD ljestvici.

Dakle prema ovom našem modelu s unaprijed definiranim laboratorijskim, antropometrijskim i kliničkim varijablama, možemo izdvojiti tri podtipa depresivnog poremećaja koji se međusobno statistički značajno razlikuju prema koncentracijama trombocitnog serotonina, kortizola i skora na HAMD ljestvici.

Nadalje što se tiče koncentracije trombocitnog serotonina, postoje dva podtipa depresivnog poremećaja tj. jedan sa sniženim a drugi s normalnim vrijednostima, s time da jedan tip ima i povišene vrijednosti kortizola i glukoze i opsega struka.

Ovaj tip bi mogao biti podtip depresivnog poremećaja koji je radi niskih vrijednosti trombocitnog serotonina i visokih vrijednosti kortizola, odnosno prisutne subakutne upale zbog povišenih vrijednosti opsega struka, predisponiran za razvoj metaboličkog sindroma. Međutim, kako i u druga dva biološka podtipa depresivnog poremećaja nalazimo povišene

vrijednosti IL-6, možemo reći da je razvoj metaboličkog sindroma u okviru depresivnog poremećaja posljedica ili komplikacija istog. Prema citokinoj i upalnoj hipotezi depresivnog poremećaja povišene vrijednosti IL-6 moguće su općenito u depresivnom poremećaju. Neki drugi čimbenici kao što su kortizol i trombocitni serotonin u nekom podtipovima depresivnog poremećaja to mogu posebno pospješiti odnosno dodatno podržati te potencirati ranije pojavljivanje metaboličkog sindroma.

4.5.1 Diskriminacijska analiza

Klasteri dobiveni klaster analizom, tj tri izdvojena podtipa depresivnog poremećaja (upalni, serotoninski i kombinirani-metabolički depresivni poremećaj), korišteni su kao kriterijske varijable u diskriminacijskoj analizi. Prediktorske varijable bili su laboratorijski, antropometrijski i klinički pokazatelji. U diskriminacijskoj analizi za gore navedene prediktorske varijable po kriteriju dobivenih klastera dobivene su po definiciji k-1 (k=broj kriterijskih varijabli) dvije diskriminacijske funkcije koje su statistički značajne (prva diskriminacijska funkcija; χ^2 =135,1; p<0,01 i druga diskriminacijska funkcija χ^2=57,3; p<0,01).

U tablici 4.21 prikazana je matrica strukture dobivenih diskriminacijskih funkcija. Vidljivo je da je prva dobivena diskriminacijska funkcija pretežno opisana trombocitnim serotoninom koji ima visoku pozitivnu projekciju na dobivenu funkciju. S druge strane, druga dobivena diskriminacijska funkcija pretežno je opisana kortizolom koji ima visoku pozitivnu projekciju na funkciju i trombocitnim serotoninom s relativno visokom negativnom projekcijom na dobivenu funkciju.

Tablica 4.21 Matrica strukture dobivenih diskriminacijskih funkcija

	Diskriminacijska funkcija	
	1	2
Trombocitni serotonin	,704*	-,253
Kortizol (nmol/L)	-,070*	,043
GUK (mmol/L)	-,032*	,024
LDL-kolesterol (mmol/L)	-,024*	,005
HDL-kolesterol (mmol/L)	,127	,850*
Trigliceridi (mmol/L)	,001	,227*
Kolesterol (mmol/L)	-,029	,179*
CRP (mg/L)	-,046	,137*
IL-6 (ng/L)	-,020	,120*
HAMD skor	,026	,105*
Suicidalnost	-,014	,101*
Suicidalni rizik	-,088	,095*
Melankolična obilježja	,031	,090*
Metabolički sindrom	,008	,056*
Opseg struka	,037	-,051*
Dijastolički RR	,024	,025*
Sistolički RR	,006	-,024*
Trajanje bolesti	-,019	,024*
Odg. na psihofarmake	0,049	0,132

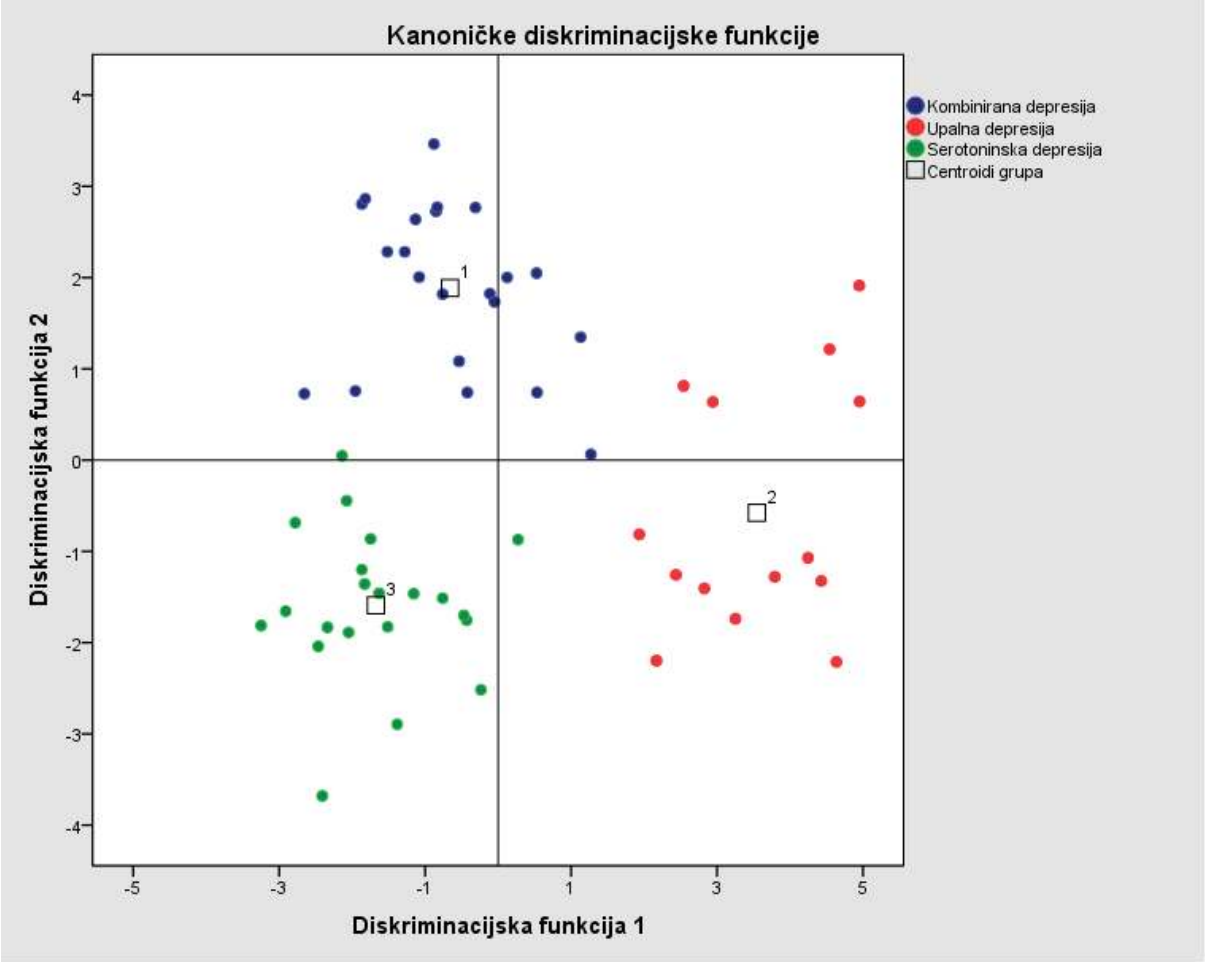
Centroidi uspoređivanih skupina na dobivenim diskriminirajućim funkcijama za prediktorske varijable po kriteriju dobivenih klastera nalaze se u tablici 4.22.

Tablica 4.22 Centroidi

Klasteri	***Funkcije***	
	1	2
3 KD	-,658	1,886
1 UD	3,546	-,577
2 SD	-1,675	-1,591

Prikažemo li to grafički odnosno smjestimo li centroide grupa u dvodimenzionalni diskriminacijski prostor dobijemo sliku 3.

Iz slike 3 je vidljivo da prva diskriminacijska funkcija snažno diskriminira upalnu od serotoninske depresije te da se između njih a bliže serotoninskoj nalazi kombinirana-metabolička depresija. Prema drugoj diskriminacijskoj funkciji kombinirana depresija snažno se diskriminira od serotoninske depresije a manje od upalne depresije koja se nalazi u sredini, nešto bliže serotoninskoj depresiji.



Slika 3. Grafički prikaz centroida grupa u dvodimenzionalnom diskriminacijskom prostoru

U tablici 4.23 prikazani su podaci koji govore o vjerojatnosti da svi uključeni slučajevi pripadati pojedinom klasteru (podtipu depresivnog poremećaja)

Tablica 4.23. Vjerojatnosti da svi uključeni slučajevi pripadaju pojedinom klasteru (podtipu depresije)

Klaster			
3	,333	22	22,000
1	,333	14	14,000
2	,333	21	21,000
Ukupno	1,000	57	57,000

U sljedećoj tablici (Tablica 4.24), prikazana je uspješnost diskriminacijske analize tj vjerojatnost pripadanja pojedinom podtipu depresivnog poremećaja uz pomoć definiranih varijabli u ovom istraživanju. Iz priložene tablice vidljivo je da uz pomoć definiranih

laboratorijskih, antropometrijskih i kliničkih varijabli možemo u visokom postotku diskriminirati pojedine podtipove depresivnog poremećaja (i to za upalni depresivni poremećaj s vjerojatnošću od 92,9%, za serotoninski depresivni poremećaj s vjerojatnošću od 90,5% i za kombinirani –metabolički depresivni poremećaj s vjerojatnošću od 81,8%).

Tablica 4.24. Vjerojatnost pripadanja pojedinom podtipu depresivnog poremećaja

Rezultati klasifikacije[a,c]						
		Klaster	Predviđena pripadnost pojedinom klasteru			Ukupno
			3 KD	1 UD	2 SD	
Originalno klasificirani slučajevi	Br	3	21	1	0	22
		1	0	14	0	14
		2	0	0	21	21
	%	3	95,5	4,5	,0	100,0
		1	,0	100,0	,0	100,0
		2	,0	,0	100,0	100,0
Unakrsno validirani slučajevi[b]	Br	3	18	1	3	22
		1	0	13	1	14
		2	1	1	19	21
	%	3	81,8	4,5	13,6	100,0
		1	,0	92,9	7,1	100,0
		2	4,8	4,8	90,5	100,0
a. 98,2% originalno grupiranih slučajeva klasificirano je točno						
b. Unakrsna validacija učinjena je samo za analizirane slučajeve. U unakrsnoj validaciji, svaki slučaj je klasificiran po funkciji deriviranoj iz svih slučajeva koji nisu taj konkretan slučaj						
c. 87,7% unakrsno validiranih slučajeva klasificirano je točno						

5.0 RASPRAVA

Uvidom u dostupnu medicinsku literaturnu i pretraživanjem baza podataka, ovo je prvo do sada provedeno istraživanje u kojemu se istražuju razlike razina trombocitnog serotonina, kortizola i upalnih parametara u osoba koje boluju od depresivnog poremećaja sa i bez metaboličkog sindroma u usporedbi s fenotipski zdravom kontrolnom skupinom. Istraživali smo i međusobne povezanosti između razina trombocitnog serotonina, kortizola i upalnih čimbenika s pojedinačnim sastavnicama metaboličkog sindroma kod osoba koje boluju od depresivnog poremećaja sa i bez metaboličkim sindromom te u fenotipski zdravoj kontrolnoj skupini ispitanika.

U istraživanje je uključeno ukupno 293 ispitanika i to 148 u fenotipski zdravoj kontrolnoj skupini te 145 bolesnika s velikim depresivnim poremećajem. Unutar skupine depresivnih bolesnika, prevalencija metaboličkog sindroma bila je 41,4%. U ranije objavljivanim istraživanjima koja su se bavila određivanjem prevalencije metaboličkog sindroma u depresivnom poremećaju, rezultati variraju između 3% i 58% (6) (152,177-206). Razlozi ovako širokog raspona ranijih nalaza su brojni. Prije svega, uvidom u objavljena istraživanja vidljivo je da su u različitim istraživanjima korišteni različiti dijagnostički kriteriji za postavljanje dijagnoze depresivnog poremećaja (Tablice 1.13 i 1.14). Isto tako, na ocjenskim ljestvicama korištene su različite vrijednosti kao kriteriji uključenja (DSM-III, BDI-21>17, HADS-D >8, CESD-20 >16, DSM IV MDD, BDI >10, HCSL-25 >1,74, DSM IV SCID I i II, PHQ-9 >10, BDI-21 >15, GHQ, QD-2 >6, HADS-14 >7, BDI-21 >10, POMS > 20, HADS-D >11, BDI-21 >10 +dg, CESD-20 >20, CESD-20 >16, MKB-10). Korišteni su različiti kriteriji i za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma (NCEP ATP III, Mod NCEP ATP III, IDF, AHA NHBLI 2004, IDF 2006, Mod IDF). U usporedbi s našim istraživanjem, postoje i razlike prema uključenim dobnim skupinama kao i prema spolu uključenih ispitanika. Tako su u objavljenim istraživanjima uključivani ispitanici u dobi do 90 godina, ili samo ispitanici treće životne dobi (205,206) što bitno iskrivljuje dobivene podatke jer je poznata činjenica da prevalencija metaboličkog sindroma raste s dobi (219).

U ovo istraživanje uključivani su ispitanici u dobi od 18-50 godina. Smatramo da je to prednost našeg istraživanja jer je na taj način isključen utjecaj dobi na rezultate, tj izbjegnuti su lažno pozitivni rezultati. S druge strane s povećanjem životne dobi pada koncentracija trombocitnog serotonina i rastu upalni parametri što dodatno može uzrokovati lažno pozitivne nalaze (220).

Nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih skupina prema dobi, spolu, stručnoj spremi, bračnom statusu, sredini u kojoj žive niti prema psihijatrijskom hereditetu.

Vezano uz status zaposlenja, dobivena je statistički značajna razlika između depresivnih bolesnika i kontrolne skupine, tj u skupini depresivnih bolesnika ima statistički značajno manje zaposlenih. Takav nalaz je u skladu s projekcijama WHO vezanima uz globalni teret depresivnog poremećaja, gdje se u obzir uzima ne samo trošak liječenja depresivnog poremećaja nego i trošak izgubljenih radnih dana i radne sposobnosti (19-21).

Vezano uz raniji odgovor na psihofarmakoterapiju (podaci su dobiveni anamnestički i uvidom u medicinsku dokumentaciju), postoji i statistički značajna razlika u smislu da je kod depresivnih bolesnika s metaboličkim sindromom opservirana statistički značajno češća terapijska rezistencija. U kontekstu ovakvog rezultata, možemo razmišljati o metaboličkom sindromu kao o komplikaciji depresivnog poremećaja gdje u jednom trenutku dolazi do zahvaćanja više homeostatskih i međusobno povezanih sustava na koje neposredno ne djeluju psihofarmaci rutinski korišteni u liječenju depresivnog poremećaja. (16,29).

Vezano uz antropometrijske i laboratorijske karakteristike ispitanika, opservirana je statistički značajna razlika između ispitanika za sistolički i dijastolički tlak, te za opseg struka i BMI i to između ispitanika sa i bez metaboličkog sindroma, te između ispitanika i kontrolne skupine.

Za vrijednosti CRP-a, triglicerida, GUK-a, kortizola i trombocitnog serotonina postoji statistički značajna razlika između ispitivanih skupina i to između ispitanika s metaboličkim sindromom i kontrolne skupine.

Za vrijednosti IL-6, ukupnog, HDL i LDL kolesterola nema razlike između ispitivanih skupina.

Nekoliko ranijih istraživanja ukazuje da smanjenje serotonina utječe na razvoj pojedinih sastavnica metaboličkog sindroma, posebice povećanje opsega struka i porast tjelesne težine i razinu serumske glukoze što zajedno može za posljedicu imati razvoj inzulinske rezistencije (163-166). Objavljena istraživanja na temu depresivnog poremećaja sugeriraju da smanjena razina serotonina predstavlja mogući patofiziološki mehanizam za razvoj depresivnog poremećaja (158). S druge strane, osobe koje boluju od depresivnog poremećaja su posebno prijemčive za razvoj metaboličkog sindroma (157). U rezultatima našeg istraživanja čine se od posebne važnosti činjenice da pojedine sastavnice metaboličkog sindroma kao što su razine glukoze i opseg struka imaju obrnuto proporcionalnu povezanost koncentraciji i razini serotonina. Neka ranija istraživanja povezuju smanjenje serotonina s hiperfagijom koja također može biti simptom depresivnog poremećaja te posljedično povećati tjelesnu težinu i

opseg struka. Važno je napomenuti da su mogući i upravo oprečni učinci smanjenja serotonina, tako smanjene razine serotonina dugoročno mogu uzrokovati smanjenje tjelesne težine, opsega struka i osjećaja gladi (160).

Rezultati istraživanja također navode da osobe koje boluju od depresivnog poremećaja imaju povećane razine proupalnih citokina te da je jedan od važnih etiopatogenetskih mehanizama u razvoju depresivnog poremećaja upravo kronična upala (77). Metabolički sindrom također se povezuje s kroničnim povećanjem proupalnih citokina kao i s proteinima akutne faze upale kao što je CRP (5, 169-171). U ljudskom organizmu, 35% bazalne koncentracije IL-6 proizlazi iz masnog tkiva te se luči izravno u optok. Osim izravne uključenosti u upalne i imunološke procese, uključen je u brojna metabolička zbivanja kao što je homeostaza glukoze u krvi i slično (121, 221). Razine IL-6 imaju tendenciju povećavanja s dobi (170). Osim što djeluje na homeostazu glukoze i na metabolizam u cijelosti, IL-6 i drugi upalni citokini imaju učinak i povezanost sa serotoninergičkim sistemom. Citokini mogu umanjiti aktivnost presinaptičkih 5-HT neurona smanjenjem sinteze serotonina, mijenjanjem ponovne pohrane serotonina iz sinaptičke pukotine te mijenjanjem postsinaptičkih 5-HT receptora (78, 82, 222, 223). Na sintezu serotonina najviše utječe dostupnost triptofana u mozgu koji je prekursor serotonina. Citokini smanjuju dostupnost triptofana inducirajući enzim indolamin-2,3-dioksigenazu (IDO) koji metabolizira triptofan u kinurenin. Takav inducirani enzim IDO može smanjiti razine triptofana u serumu što za posljedicu ima smanjenje sinteze serotonina. Dalje, citokini povećavaju serotoninsku transmisiju što dodatno iscrpljuje rezerve u uvjetima kada je presinaptička dostupnost serotonina niska zbog smanjene sinteze (83). Periferna aktivacija imunološkog sustava također može djelovati na pozitivnu regulaciju serotoninergičkih transportera što može voditi depleciji ekstracelularnog serotonina kao i mijenjanju broja i osjetljivosti postsinaptičkih serotoninergičkih receptora.

Da bismo utvrdili utjecaj vrijednosti pojedinačnih sastavnica metaboličkog sindroma na vrijednosti laboratorijskih parametara učinjena je multipla linearna regresija u kojoj su sastavnice metaboličkog sindroma bile ovisne varijable, a laboratorijski parametri prediktorske varijable. Navedena analiza učinjena je zasebno za skupinu zdravih ispitanika kontrolne skupine i za skupinu depresivnih bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma.

U kontrolnoj skupini ispitanika, vrijednost opsega struka je statistički značajno povezana s vrijednostima CRP-a (može se reći da postoji ovisna povezanost), a ne ovisi o vrijednostima trombocitnog serotonina, kortizola i IL-6.

Iako serotonin može posredno biti povezan s opsegom struka, ovdje to nismo izravno potvrdili. Dosadašnja istraživanja navode i da upalni citokini (IL-6) mogu biti povezani s opsegom struka, međutim nalazi uvelike variraju ovisno o korištenoj metodologiji istraživanja. Naime u ovom istraživanju je u multiplu logističku regresijsku analizu uključeno više varijabli odjednom, uključujući sve varijable koje bi mogle biti povezane s opsegom struka. Prema ovakvoj metodologiji, izdvoji se varijabla koja najviše utječe na ispitivanu varijablu, a to je na našem uzorku CRP. Kako su povišenja IL-6 u plazmi trenutačna i prolazna, dugoročniji upalni parametar je upravo vrijednost CRP-a koja je u ovom istraživanju povezana s vrijednošću opsega struka.

U kontrolnoj skupini ispitanika, vrijednost GUK-a ovisi o vrijednostima IL-6 (postoji statistički značajna povezanost), dok ne ovisi o vrijednostima trombocitnog serotonina, kortizola i CRP-a.

Navedeni rezultat možda najbolje opisuje i objašnjava činjenica da su preko (trenutačnih i prolaznih povišenja koncentracije inzulina), IL-6 i vrijednosti GUK-a zapravo posredno povezane (224).

U skupini ispitanika koji boluju od depresivnog poremećaja, vrijednost HDLa ovisi o vrijednosti kortizola dok ne ovisi o vrijednostima trombocitnog serotonina, IL-6 i CRPa.

U skupini ispitanika koji boluju od depresivnog poremećaja, vrijednost triglicerida je statistički značajno povezana i ovisi o vrijednostima kortizola, a ne ovisi o vrijednostima trombocitnog serotonina, IL-6 i CRPa. Povećane vrijednosti kortizola i njihova manja cirkadijalna varijacija (225), jasno su povezani s nepovoljnijim lipidnim statusom.

Zbog ispitivanja vrste odnosa metaboličkog sindroma u depresivnih bolesnika s laboratorijskim parametrima (vrijednosti IL-6, CRPa, kortizola i trombocitnog serotonina) i suicidalnosti (aktualna suicidalnost, raniji pokušaji suicida, suicidalni rizik), učinili smo logističku regresiju te ustanovili da postoji statistički značajna povezanost između metaboličkog sindroma kao zavisne varijable i visokog suicidalnog rizika sukladno MINI upitniku. Suicidalnost je izrazito složeno psihijatrijsko stanje. Ovakav nalaz istraživanja otvara razmišljanja i hipoteze kojima bi trebalo razmotriti upalne i endokrine parametre u razjašnjavanju fenomena suicidalnosti.

Da bismo učinili tipizaciju depresivnog poremećaja na temelju laboratorijskih, antropometrijskih i kliničkih karakteristika učinili smo klaster analizu kojom smo klasificirali bolesnike s depresivnim poremećajem u grupe koje su relativno homogene između sebe te heterogene jedna od druge.

Do sada objavljene biološke tipizacije depresivnog poremećaja limitirane su uglavnom na jedan biološki parametar, pokazatelj ili sustav bilo da se radi o antropometrijskim, monoaminskim ili upalnim parametrima. Uvidom u dostupnu medicinsku literaturu do sada nije rađena biološka tipizacija depresivnog poremećaja na ovakav način, tj prema antropometrijskim, upalnim, monoaminskim i endokrinim parametrima (16,22).

Tako smo dobili podtip bolesnika s depresivnim poremećajem definiran niskom koncentracijom trombocitnog serotonina, visokom koncentracijom kortizola, visokom koncentracijom glukoze, visokim trigliceridima, visokom koncentracijom CRPa, visokim HAMD skorom, visokim vrijednostima opsega struka i većim brojem dosadašnjih epizoda depresivnog poremećaja, te taj klaster možemo nazvati kombiniranim (metaboličkim) depresivnim poremećajem. Upalni podtip obilježen je koncentracijom trombocitnog serotonina koja je u granicama referentnih vrijednosti, normalnim koncentracijama kortizola i svim ostalim ispitivanim varijablama, osim povišenih vrijednosti IL-6, te ga možemo nazvati upalnim depresivnim poremećajem. Serotoninski podtip depresivnog poremećaja je karakteriziran izrazito niskom koncentracijom trombocitnog serotonina, a sve ostale ispitivane varijable su u referentnim vrijednostima. Važno je izdvojiti da ovaj klaster ili podtip depresije (serotoninski depresivni poremećaj) ima i najveći broj ranije preboljenih epizoda depresivnog poremećaja.

Klasteri dobiveni klaster analizom, tj tri izdvojena podtipa depresivnog poremećaja (upalni, serotoninski i kombinirani-metabolički depresivni poremećaj), korišteni su kao kriterijske varijable u diskriminacijskoj analizi. Prediktorske varijable bili su laboratorijski, antropometrijski i klinički pokazatelji. Diskriminacijskom analizom potvrđena je dobra diskriminacija između navedenih podtipova depresivnog poremećaja upravo s obzirom na vrijednosti trombocitnog serotonina i kortizola.

Dosadašnja istraživanja povezuju metabolički sindrom s depresivnim poremećajem, ali važno je naglasiti da ne nude cjelovit odgovor zbog činjenice da nemaju sve osobe koje boluju od depresivnog poremećaja i metabolički sindrom. Jednako tako istraživanja povezuju i dovode u međuodnos upalne procese (kroničnu subakutnu upalu) i depresivni poremećaj ali opet to je hipoteza koja ne može u cijelosti objasniti etiopatogenezu depresivnog poremećaja.

Vjerojatan odgovor se nalazi u činjenici da je kod depresivnog poremećaja riječ o zakazivanju više homeostatski međusobno povezanih mehanizama te o kaskadnom događanju (226).

Biološki gledano, depresivni poremećaj nije jednoznačan, tj. postoje različiti biološki entiteti koji mogu rezultirati kliničkim slikama koje danas fenomenološki klasificiramo kao

depresivni poremećaj. Zbog toga što se uključuju biološki različiti entiteti, u biološkim istraživanjima ima heterogenih podataka i kontradiktornih rezultata. Tako npr. skupina autora (227), navodi da je uzevši u obzir DSM-IV klasifikacijske i dijagnostičke kriterije jednostavnom matematičkom formulom moguće dobiti 1497 različitih kliničkih prezentacija onoga što danas dijagnosticiramo kao depresivni poremećaj.

Temeljem našeg istraživanja (korištenjem lako dostupnih laboratorijskih, antropometrijskih, kliničkih vrijednosti i karakteristika depresivnog poremećaja), predlažemo tri podtipa depresivnog poremećaja koja je moguće je razmatrati kao tri različite bolesti koje dovode do jedne kliničke slike. To su: Kombinirani (metabolički) depresivni poremećaj; Upalni depresivni poremećaj i Serotoninski metabolički poremećaj.

Postoje brojne aktualne podjele depresivnog poremećaja bazirane upravo na kliničkoj slici, ali ovim istraživanjem predlažemo podjelu prema mjerljivim i u rutinskoj kliničkoj praksi lako dostupnim kliničkim, antropometrijskim i laboratorijskim karakteristikama.

Ovakva podjela osim znanstvenog doprinosa može doprinijeti i promjeni kliničkog pristupa u liječenju depresije ranijim uključivanjem druge vrste psihofarmaka ili/i drugih (protuupalnih antigluikokortikoidnih, beta 3, neurokininskih, melatoninskih) lijekova, u specifičnim omjerima sukladno specifičnom podtipu depresivnog poremećaja. Takvi pristupi svakako mogu biti predmetom budućih istraživanja prospektivnog karaktera.

Antidepresivi iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPPS) su učinkoviti samo u oko jednoj trećini slučajeva (227, 228). U svjetlu rezultata ovog istraživanja i predložene biološke tipizacije, moguće je objašnjenje za navedeno to, da je oko jedne trećine ovako podijeljenih depresivnih poremećaja upravo serotoninska depresija. Ostale dvije trećine do sada nemaju predloženog odgovora o terapijskoj rezistenciji te je možda rješenje upravo u protuupalnim ili antiglukokortikoidnim lijekovima direktno ili indirektno (30, 95, 227).

Vrlo je vjerojatno kaskadno ili vremensko preklapanje ovako definiranih podtipova depresivnog poremećaja, te postoji mogućnost „kompliciranja“ npr. upalnog depresivnog poremećaja u kombinirani isto kao i serotoninskog u kombinirani (metabolički) tip depresivnog poremećaja.

Možemo govoriti i o serotoninsko-upalnom kontinuumu depresivnog poremećaja u kojem deficit serotonina predstavlja jedan kraj, upala središnji dio, a kombinacija deficita serotonina s povišenim upalnim stanjem dovodi do metaboličkog patofiziološkog kraha depresivnog bolesnika.

Tako mogući patofiziološki mehanizmi koji objašnjavaju prisustvo metaboličkog sindroma u depresivnom poremećaju zapravo predstavljaju krug u kojem su isprepleteni te se uzajamno induciraju serotonin, kortizol i upalni citokini. Naime, niska aktivnost serotonina u mozgu osoba s depresivnim poremećajem povezana je s poremećajima apetita i hranjenja i s hipobulijom, a posljedično smanjena fizička aktivnost vode zajedno do povećanja tjelesne težine. Masno tkivo luči upalne citokine, primarno IL-6, koji stimuliraju metabolizaciju triptofana u serotonin te rezultiraju deficitom serotonina depresivni poremećaj se nastavlja i produbljuje a začarani krug ne prestaje.

Ograničenja ovog istraživanja su:

Nismo istraživali i monitorirali navike i režim hranjenja ispitanika, a one mogu imati utjecaj na tjelesnu težinu kao i na razvoj inzulinske rezistencije (4). Nismo monitorirali razinu tjelesne aktivnosti iako tjelesna aktivnost može utjecati na razine IL-6 (4). Istraživanje je presječno, bez prospektivnog dizajna tako da nismo bili u mogućnosti proučiti dinamiku utjecaja kliničkog tijeka i liječenja depresivnog poremećaja (utjecaj psihofarmaka) na ispitivane parametre što je važno jer postoje istraživanja koja navode da antidepresivi mogu utjecati na opseg struka i druge sastavnice metaboličkog sindroma (229, 230).

U ovom istraživanju svi ispitanici nisu uzimali psihofarmake najmanje 30 dana prije uključenja u istraživanje te smo na taj način izbjegli akutne utjecaje psihofarmaka na ispitivane parametre. Prema opisanim kriterijima uključenja i isključenja u istraživanje, dobiveni rezultat omjera osoba koje boluju od depresivnog poremećaja sa i bez metaboličkog sindroma je 60:85, što predstavlja omjer samo u našem uzorku ispitanika i nikako se ne može generalizirati na cjelokupnu populaciju osoba koje boluju od depresivnog poremećaja.

Važna prednost ovog istraživanja jest činjenica da niti jedan ispitanik nije uzimao psihofarmake najmanje 30 dana prije uključenja u istraživanje, čime je izbjegnut utjecaj psihofarmaka na citokine i na trombocitni serotonin (85).

Kako su neka ranija istraživanja i pokazala, depresivni poremećaj je praćen smanjenim antioksidativnim statusom te induciranim oksidativnim i nitrozativnim putovima. Metabolički sindrom jednako je tako povezan s promijenjenim upalnim, oksidativnim i nitrozativnim putovima (77-79, 81, 82, 222, 223, 231-233). U posljednje vrijeme pokazalo se kako BDNF može biti važan čak i dijagnostički čimbenik u depresivnom poremećaju (234).

U daljnjim istraživanjima na ovu temu nužno je uključiti i prospektivnu komponentu kako bi se istražila dinamika utjecaja vrste psihofarmaka i ostalih lijekova (statina, acetilsalicilne kiseline, antihipertenziva, antiglukokortikoida, neurokina) na međusobne povezanosti

serotonina, kortizola, oksidativnih i nitrozativnih putova, BDNF-a i sastavnica metaboličkog sindroma s, predlažemo na ovaj način definiranim podtipovima depresivnog poremećaja.

6.0 ZAKLJUČAK

Hipoteza ovog istraživanja je potvrđena u smislu da je na našem uzorku ispitanika (neliječenih bolesnika s depresivnim poremećajem) učestalost metaboličkog sindroma 41,4%. Sve sastavnice metaboličkog sindroma, koncentracije trombocitnog serotonina, upalnih čimbenika i kortizola su promijenjene (statistički značajno različite od kontrolne skupine) u odnosu na fenotipski zdravu kontrolnu skupinu te pokazuju međusobnu povezanost kao i povezanost s intenzitetom i vrstom kliničke slike. Sastavnice metaboličkog sindroma pozitivno su povezane s upalnim parametrima i kortizolom te negativno s trombocitnim serotoninom.

Postoji međusobna povezanost metaboličkog sindroma i njegovih sastavnica s koncentracijom trombocitnog serotonina, upalnim čimbenicima i kortizolom na sljedeći način:

U kontrolnoj skupini ispitanika, vrijednost opsega struka je statistički značajno povezana s vrijednostima CRPa, dok ne ovisi o vrijednostima trombocitnog serotonina, kortizola i IL-6.
U kontrolnoj skupini ispitanika, vrijednost GUKa ovisi o vrijednostima IL-6 (postoji statistički značajna povezanost), dok ne ovisi o vrijednostima trombocitnog serotonina, kortizola i CRPa.
U skupini ispitanika koji boluju od depresivnog poremećaja, vrijednost HDLa ovisi o vrijednosti kortizola dok ne ovisi o vrijednostima trombocitnog serotonina, IL-6 i CRPa.
U skupini ispitanika koji boluju od depresivnog poremećaja, vrijednost triglicerida je statistički značajno povezana s i ovisi o vrijednostima kortizola, a ne ovisi o vrijednostima trombocitnog serotonina, IL-6 i CRPa.
Zbog ispitivanja vrste odnosa metaboličkog sindroma u depresivnih bolesnika s laboratorijskim parametrima (vrijednosti IL-6, CRPa, kortizola i trombocitnog serotonina) i suicidalnosti (aktualna suicidalnost, raniji pokušaji suicida, suicidalni rizik), učinili smo logističku regresiju te ustanovili da postoji statistički značajna povezanost između metaboličkog sindroma kao zavisne varijable i visokog suicidalnog rizika sukladno MINI upitniku.

Utvrdili smo da postoji mogućnost biološke tipizacije velikog depresivnog poremećaja na

temelju razina trombocitnog serotonina, kortizola, čimbenika upale i prisutnosti metaboličkog sindroma i to na tri podtipa:

Upalni tip depresivnog poremećaja obilježen je koncentracijom trombocitnog serotonina koja je u granicama referentnih vrijednosti, normalnim koncentracijama kortizola i svim ostalim ispitivanim varijablama, osim povišenih vrijednosti IL-6. Karakteriziran je i parcijalnim ranijim terapijskim odgovorom na primjenu psihofarmaka. Tako smo prvi klaster sukladno kombinaciji kliničkih, laboratorijskih i antropometrijskih mjerila nazvali Upalnim depresivnim poremećajem.

Serotoninski tip depresivnog poremećaja je karakteriziran izrazito niskom koncentracijom trombocitnog serotonina, a sve ostale ispitivane varijable su u referentnim vrijednostima. Važno je izdvojiti da ovaj klaster ili podtip depresije kojeg smo nazvali Serotoninski depresivni poremećaj, ima i najveći broj ranije preboljenih epizoda depresivnog poremećaja, te da u anamnestičkim podatcima ima ranije zabilježenu najbolju reakciju na psihofarmake.

Treći klaster bolesnika s depresivnim poremećajem definiran je niskom koncentracijom trombocitnog serotonina, visokom koncentracijom kortizola, visokom koncentracijom glukoze, visokim trigliceridima, visokom koncentracijom CRPa, visokim HAMD skorom, visokim vrijednostima opsega struka i većim brojem dosadašnjih epizoda depresivnog poremećaja, te najlošijim ranije zabilježenim odgovorom na psihofarmake. Taj klaster smo nazvali Kombiniranim (metaboličkim) depresivnim poremećajem.

7.0 KRATKI SADRŽAJ

Uvod:

Depresivni poremećaj i metabolički sindrom veliki su i rastući javnozdravstveni problemi. Sve je više istraživanja koja nastoje pronaći povezanost između ova dva sindroma. Njihova povezanost je složena te uključuje brojne patofiziološke mehanizme. Depresivni poremećaj se povezuje s pretilosti, upalom i inzulinskom rezistencijom koji su svi zajedno etiološki mehanizmi za razvoj metaboličkog sindroma. Nadalje, depresivni poremećaj ima i neuroendokrinološku komponentu koja utječe na metabolički sindrom. S druge strane, metabolički sindrom karakteriziraju povišeni upalni citokini koji mogu uzrokovati depresivno raspoloženje. Cilj ove disertacije bio je istražiti međusobnu povezanost metaboličkog sindroma i njegovih sastavnica, koncentracije trombocitnog serotonina, upalnih čimbenika i kortizola u bolesnika s depresivnim poremećajem u usporedbi s fenotipski zdravom kontrolnom skupinom. Također cilj je istražiti povezanost navedenih parametara s kliničkim obilježjima depresivnog poremećaja. Nakraju cilj je biološka tipizacija depresivnog poremećaja na temelju ispitivanih kliničkih, laboratorijskih i antropometrijskih varijabli.

Metode:

Provedena je presječna studija na uzorku od 293 ispitanika od kojih je 145 bilo s depresivnim poremećajem i 148 zdravih ispitanika. Za dijagnozu depresije koristio se MINI upitnik i Hamiltonova ocjenska skala za depresiju. Metabolički sindrom dijagnosticiran je prema ATP III kriterijima. Svim ispitanicima se mjerio tlak krvi i opseg struka te su se određivale koncentracije glukoze, kolesterola, HDL-kolesterola, triglicerida, kortizola, IL-6, CRP-a i trombocitnog serotonina. Rezultati su obrađeni multivarijantnim statističkim metodama te klaster i diskriminacijskom analizom.

Rezultati:

Pojavnost MS u depresivnih bolesnika bila je 41,4%. Nađene su statistički značajne razlike u tlakovima, opsegu struka, CRP-u, trigliceridima, glukozi, kortizolu i trombocitnom serotoninu između ispitanika s depresijom bez obzira imaju li metabolički sindrom ili ne u odnosu na kontrolnu skupinu.

Da bismo učinili tipizaciju depresivnog poremećaja na temelju laboratorijskih, antropometrijskih i kliničkih karakteristika učinili smo klaster analizu kojom smo klasificirali bolesnika s depresivnim poremećajem u grupe koje su relativno homogene između sebe te heterogene jedna od druge. Tako smo dobili podtip bolesnika s depresivnim poremećajem definiran niskom koncentracijom trombocitnog serotonina, visokom koncentracijom

kortizola, visokom koncentracijom glukoze, visokim trigliceridima, visokom koncentracijom CRPa, visokim HAMD skorom, visokim vrijednostima opsega struka i većim brojem dosadašnjih epizoda depresivnog poremećaja, te taj klaster možemo nazvati kombiniranim (metaboličkim) depresivnim poremećajem. Upalni podtip obilježen je koncentracijom trombocitnog serotonina koja je u granicama referentnih vrijednosti, normalnim koncentracijama kortizola i svim ostalim ispitivanim varijablama, osim povišenih vrijednosti IL-6, te ga možemo nazvati upalnim depresivnim poremećajem. Serotoninski podtip depresivnog poremećaja je karakteriziran izrazito niskom koncentracijom trombocitnog serotonina, a sve ostale ispitivane varijable su u referentnim vrijednostima. Dakle, temeljem našeg istraživanja (korištenjem lako dostupnih laboratorijskih, antropometrijskih, kliničkih vrijednosti i karakteristika depresivnog poremećaja), depresivni je poremećaj moguće podijeliti na tri biološka podtipa:

- Kombinirani (metabolički) depresivni poremećaj
- Upalni depresivni poremećaj i
- Serotoninski depresivni poremećaj.

Zaključak:
Biološki gledano, depresivni poremećaj nije jednoznačan, tj. postoje različiti biološki entiteti koji mogu rezultirati kliničkim slikama koje danas fenomenološki klasificiramo kao depresivni poremećaj. Vrlo je vjerojatno i kaskadno, vremensko preklapanje ovako definiranih podtipova depresivnog poremećaja, te postoji mogućnost „kompliciranja“ npr.upalnog depresivnog poremećaja u kombinirani, isto kao i serotoninskog u kombinirani (metabolički) tip depresivnog poremećaja. Tako mogući patofiziološki mehanizmi koji objašnjavaju prisustvo metaboličkog sindroma u depresivnom poremećaju (serotoninsko-upalni kontinuum depresivnog poremećaja), zapravo predstavljaju krug u kojem su isprepleteni te se uzajamno induciraju serotonin, kortizol i upalni citokini.

KLJUČNE RIJEČI

Depresivni poremećaj, metabolički sindrom, trombocitni serotonin, kortizol, citokini

8.0 SUMMARY

Metabolic syndrome, platelet 5-HT, cortisol and inflammatory markers in patients suffering from major depressive disorder

Introduction:

Depressive disorder and metabolic syndrome are growing public health problems. Recently, there is abundant research material trying to identify interrelations between these disorders. Connection is complex and involves numerous pathophysiological mechanisms. Depressive disorder is closely related to obesity, inflammation, insulin resistance all together being etiologically linked to development of metabolic syndrome. Furthermore, depressive disorder has a neuroendocrinological component also influencing metabolic syndrome. On the other hand, metabolic syndrome is characterized by increased cytokine levels which are known to cause depressed mood. The aim of this dissertation was to research the relationship between metabolic syndrome and its individual components, platelet serotonin, inflammatory markers and cortisol levels in depressed patients compared to healthy controls. Furthermore we matched mentioned variables to clinical features of depressive disorder. Finally the aim was to establish possible biological subtypes of depressive disorder based on researched clinical, laboratory and anthropometric variables.

Methods:

We performed cross sectional study on a sample of 293 subjects (145 suffering from depressive disorder and 148 healthy controls). For diagnostics of depression we used MINI questionnaire and Hamilton rating scale. Metabolic syndrome was diagnosed according to NCEP ATP III criteria. Blood pressure, waist circumference, blood glucose concentration, cholesterol, triglycerides, cortisol, IL-6, platelet serotonin and CRP levels was obtained for all subjects. Results were processed with multivariate statistical methods as well as with cluster and discriminant analysis.

Results:

Prevalence of metabolic syndrome in depressed patients was 41,4%. We found statistically significant differences in blood pressure, CRP, triglyceride, glucose, cortisol and platelet serotonin levels between depressed patients and healthy controls regardless of metabolic syndrome status. In order to classify depressive disorder on grounds of laboratory, anthropometric and clinical parameters we performed cluster analysis which resulted in three relatively homogenous clusters. Cluster defined with low platelet serotonin, high cortisol

levels, high blood glucose levels, high triglycerides levels, high HAMD score, high waist circumference, high CRP values and high number of previous episodes of depressive disorder, was named Combined (Metabolic) depression.
Inflammatory depression cluster is defined with normal platelet serotonin values, normal cortisol and all other parameter levels, except for increased IL-6 levels.
Serotoninergic depression cluster is characterized with markedly low platelet serotonin and all other parameters are within normal range.
Conclusion:
From biological point of view, depressive disorder is not uniform. There are numerous biological entities which can result in clinical presentations which today we phenomenologically interpret as depression. Cascade overlapping of depressive subtypes is very likely and probable. There is a possibility of complication of for example Inflammatory or Serotoninergic depressive subtype into Combined (Metabolic) depressive subtype.

In that manner, possible pathophysiological mechanisms explaining existence of metabolic syndrome in depressive disorder (Serotoninergic – Inflammatory Depressive Continuum) in fact present a vicious circle where serotonin, cortisol and cytokines intertwine and mutually induce one another.

KEY WORDS

Depressive disorder, metabolic syndrome, platelet serotonin, cortisol, cytokines

Ante Silić
Zagreb, 2013.

9.0 LITERATURA

1. Jakovljevic M, Crncevic Z, Ljubicic D, Babic D, Topic R, Saric M. Mental disorders and metabolic syndrome: a fatamorgana or warning reality? Psychiatria Danubina. 2007;19:76-86.

2. Baune BT, Stuart M, Gilmour A, Wersching H, Arolt V, Berger K. Moderators of the relationship between depression and cardiovascular disorders: a systematic review. General hospital psychiatry. 2012;34:478-92.

3. Baune BT, Stuart M, Gilmour A, Wersching H, Heindel W, Arolt V, i sur. The relationship between subtypes of depression and cardiovascular disease: a systematic review of biological models. Translational psychiatry. 2012;2:e92.

4. Church T. Exercise in obesity, metabolic syndrome, and diabetes. Progress in cardiovascular diseases. 2011;53:412-8.

5. Festa A, D'Agostino R, Jr., Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation. 2000;102:42-7.

6. Silic A, Karlovic D, Serretti A. Increased inflammation and lower platelet 5-HT in depression with metabolic syndrome. Journal of affective disorders. 2012;141:72-8.

7. De Hert M, van Winkel R, Silic A, Van Eyck D, Peuskens J. Physical health management in psychiatric settings. European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists. 2010;25:S22-8.

8. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2002;288:2709-16.

9. Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. European heart journal. 2002;23:706-13.

10. Royal College of Psychiatrists. History of psychiatry. Chalfont St. Giles, Bucks, England: Alpha Academic, in collaboration with the Royal College of Psychiatrists; 1990. p. v.

11. Micale MS, Porter R. Discovering the history of psychiatry. New York: Oxford University Press; 1994. xii, 466 p. p.

12. Lavoslav G. Povijest medicine. Zagreb: Školska knjiga; 1978.

13. Kraepelin E. Psychiatrie: ein Lehrbuch für Studi[e]rende und Aerzte. New York: Arno Press; 1976. xiv, 825 p., 9 leaves of plates p.

14. Schneider K. Klinische Psychopathologie. 8., erg. ed. Stuttgart,: Thieme; 1967. xii, 174 p. p.

15. Kraepelin E. Manic-depressive insanity and paranoia. New York: Arno Press; 1976. xv, 280 p. p.

16. Sadock BJ, Kaplan HI, Sadock VA. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry : behavioral sciences/clinical psychiatry. 10th ed. Philadelphia: Wolter Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2007. xv, 1470 p. p.

17. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization; 1993. xiii, 248 p. p.

18. American Psychiatric Association., American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000. xxxvii, 943 p. p.

19. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997;349:1436-42.

20. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997;349:1498-504.

21. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th revision, 2nd edition. ed. Geneva: World Health Organization; 2004.

22. Semple D, Smyth R. Oxford handbook of psychiatry. 2nd ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2009. xxiv, 977 p. p.

23. Jorm AF. Sex and age differences in depression: a quantitative synthesis of published research. The Australian and New Zealand journal of psychiatry. 1987;21:46-53.

24. Coryell W, Endicott J, Keller M. Major depression in a nonclinical sample. Demographic and clinical risk factors for first onset. Archives of general psychiatry. 1992;49:117-25.

25. Schulte-Markwort M, Marutt K, Riedesser P. Cross-walks ICD-10-DSM-IV-TR : A synopsis of classifications of mental disorders. Cambridge, MA: Hogrefe & Huber Publishers; 2003. 73 p. p.

26. American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV : international version with ICD-10 codes. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1995. xxvii, 900 p. p.

27. Kendell RE. Relationship between the DSM-IV and the ICD-10. Journal of abnormal psychology. 1991;100:297-301.

28. RH Mz. Nacionalna strategija zaštite mentalnog zdravlja za razdoblje od 2011-2016. U: RH MZ, ur. Zagreb: MZRH; 2010.

29. McIntyre RS, Nathanson J. Severe depression. Oxford; New York: Oxford University Press; 2010. ix, 114 p. p.

30. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical application. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.

31. Kerestes R, Bhagwagar Z, Nathan PJ, Meda SA, Ladouceur CD, Maloney K, et al. Prefrontal cortical response to emotional faces in individuals with major depressive disorder in remission. Psychiatry research. 2012;202:30-7.

32. Rigucci S, Serafini G, Pompili M, Kotzalidis GD, Tatarelli R. Anatomical and functional correlates in major depressive disorder: the contribution of neuroimaging studies. The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. 2010;11:165-80.

33. Graff-Guerrero A, Pellicer F, Mendoza-Espinosa Y, Martinez-Medina P, Romero-Romo J, de la Fuente-Sandoval C. Cerebral blood flow changes associated with experimental pain stimulation in patients with major depression. Journal of affective disorders. 2008;107:161-8.

34. Vassilopoulou K, Papathanasiou M, Michopoulos I, Boufidou F, Oulis P, Kelekis N, et al. A magnetic resonance imaging study of hippocampal, amygdala and subgenual prefrontal cortex volumes in major depression subtypes: Melancholic versus psychotic depression. Journal of affective disorders. 2013;146:197-204.

35. Peng J, Liu J, Nie B, Li Y, Shan B, Wang G, et al. Cerebral and cerebellar gray matter reduction in first-episode patients with major depressive disorder: a voxel-based morphometry study. European journal of radiology. 2011;80:395-9.

36. Lacerda AL, Keshavan MS, Hardan AY, Yorbik O, Brambilla P, Sassi RB, et al. Anatomic evaluation of the orbitofrontal cortex in major depressive disorder. Biological psychiatry. 2004;55:353-8.

37. Korb AS, Hunter AM, Cook IA, Leuchter AF. Rostral anterior cingulate cortex theta current density and response to antidepressants and placebo in major depression.

Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. 2009;120:1313-9.

38. Savitz JB, Drevets WC. Imaging phenotypes of major depressive disorder: genetic correlates. Neuroscience. 2009;164:300-30.

39. McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. Journal of psychiatry & neuroscience. 2009;34:41-54.

40. Milne A, MacQueen GM, Yucel K, Soreni N, Hall GB. Hippocampal metabolic abnormalities at first onset and with recurrent episodes of a major depressive disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. NeuroImage. 2009;47:36-41.

41. Malykhin NV, Carter R, Hegadoren KM, Seres P, Coupland NJ. Fronto-limbic volumetric changes in major depressive disorder. Journal of affective disorders. 2012;136:1104-13.

42. Munn MA, Alexopoulos J, Nishino T, Babb CM, Flake LA, Singer T, et al. Amygdala volume analysis in female twins with major depression. Biological psychiatry. 2007;62:415-22.

43. MacMillan S, Szeszko PR, Moore GJ, Madden R, Lorch E, Ivey J, et al. Increased amygdala: hippocampal volume ratios associated with severity of anxiety in pediatric major depression. Journal of child and adolescent psychopharmacology. 2003;13:65-73.

44. van Eijndhoven P, van Wingen G, van Oijen K, Rijpkema M, Goraj B, Jan Verkes R, et al. Amygdala volume marks the acute state in the early course of depression. Biological psychiatry. 2009;65:812-8.

45. Perlman G, Simmons AN, Wu J, Hahn KS, Tapert SF, Max JE, et al. Amygdala response and functional connectivity during emotion regulation: a study of 14 depressed adolescents. Journal of affective disorders. 2012;139:75-84.

46. Wurtman RJ. Genes, stress, and depression. Metabolism: clinical and experimental. 2005;54:S16-9.

47. Schatzberg AF, Nemeroff CB. The American Psychiatric Publishing textbook of psychopharmacology. 4th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Pub.; 2009. xxxii, 1616 p. p.

48. Mackenzie-Van Der Noordaa MC. [Depression after reserpine therapy of essential hypertension]. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde. 1956;100:1003-4.

49. Kass I, Brown EC. Treatment of hypertensive patients with Rauwolfia compounds and

reserpine; depressive and psychotic changes. Journal of the American Medical Association. 1955;159:1513-6.

50. Lopez-Munoz F, Alamo C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. Current pharmaceutical design. 2009;15:1563-86.

51. Kern N, Sheldrick AJ, Schmidt FM, Minkwitz J. Neurobiology of depression and novel antidepressant drug targets. Current pharmaceutical design. 2012;18:5791-801.

52. Stahl SM. Case studies : Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge, UK ; New York: Cambridge University Press; 2011. xxiii, 485 p. p.

53. Stahl SM, Stahl SM, Stahl SM. Stahl's Essential psychopharmacology : the prescriber's guide. Antidepressants. 3rd ed. Cambridge ; New York: Cambridge University Press; 2009. xi, 241 p. p.

54. Bismuth-Evenzal Y, Gonopolsky Y, Gurwitz D, Iancu I, Weizman A, Rehavi M. Decreased serotonin content and reduced agonist-induced aggregation in platelets of patients chronically medicated with SSRI drugs. Journal of affective disorders. 2012;136:99-103.

55. Roggenbach J, Muller-Oerlinghausen B, Franke L, Uebelhack R, Blank S, Ahrens B. Peripheral serotonergic markers in acutely suicidal patients. 1. Comparison of serotonergic platelet measures between suicidal individuals, nonsuicidal patients with major depression and healthy subjects. Journal of neural transmission. 2007;114:479-87.

56. Marseille R, Lee R, Coccaro EF. Inter-relationship between different platelet measures of 5-HT and their relationship to aggression in human subjects. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2012;36:277-81.

57. Duncan GE, Paul IA, Fassberg JB, Powell KR, Stumpf WE, Breese GR. Autoradiographic analysis of the in vivo distribution of 3H-imipramine and 3H-desipramine in brain: comparison to in vitro binding patterns. Pharmacology, biochemistry, and behavior. 1991;38:621-31.

58. Li GY, Watanabe I, Kunitake Y, Sugataka K, Muraoka T, Kojima N, et al. Relationship between saliva level of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and mental health in the elderly general population. Psychiatry and clinical neurosciences. 2008;62:562-7.

59. Galfalvy H, Currier D, Oquendo MA, Sullivan G, Huang YY, John Mann J. Lower CSF MHPG predicts short-term risk for suicide attempt. The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum. 2009;12:1327-35.

60. Karege F, Bovier P, Widmer J, Gaillard JM, Tissot R. Platelet membrane alpha 2-adrenergic receptors in depression. Psychiatry research. 1992;43:243-52.

61. Stahl SM, Lemoine PM, Ciaranello RD, Berger PA. Platelet alpha 2-adrenergic receptor sensitivity in major depressive disorder. Psychiatry research. 1983;10:157-64.

62. De Paermentier F, Cheetham SC, Crompton MR, Katona CL, Horton RW. Lower cortical beta-adrenoceptor binding sites in post-mortem samples from depressed suicide victims. British journal of pharmacology. 1989;98:S818.

63. Cameron OG. Anxious-depressive comorbidity: effects on HPA axis and CNS noradrenergic functions. Essential psychopharmacology. 2006;7:24-34.

64. Ceravolo R, Frosini D, Poletti M, Kiferle L, Pagni C, Mazzucchi S, et al. Mild affective symptoms in de novo Parkinson's disease patients: relationship with dopaminergic dysfunction. European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 2013;20:480-5.

65. Bueno-Junior LS, Lopes-Aguiar C, Ruggiero RN, Romcy-Pereira RN, Leite JP. Muscarinic and nicotinic modulation of thalamo-prefrontal cortex synaptic pasticity in vivo. PloS one. 2012;7:e47484.

66. Zorumski CF, Paul SM, Izumi Y, Covey DF, Mennerick S. Neurosteroids, stress and depression: Potential therapeutic opportunities. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2012;37:109-22.

67. Drevets WC, Zarate CA, Jr., Furey ML. Antidepressant Effects of the Muscarinic Cholinergic Receptor Antagonist Scopolamine: A Review. Biological psychiatry. 2012 Nov 28. PubMed PMID: 23200525. Epub 2012/12/04.

68. Rao U, Lin KM, Schramm P, Poland RE. REM sleep and cortisol responses to scopolamine during depression and remission in women. The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum. 2004;7:265-74.

69. Northoff G. Gene, brains, and environment-genetic neuroimaging of depression. Current opinion in neurobiology. 2013;23:133-42.

70. Hashimoto K. Understanding depression: linking brain-derived neurotrophic factor, transglutaminase 2 and serotonin. Expert review of neurotherapeutics. 2013;13:5-7.

71. Karlovic D, Serretti A, Jevtovic S, Vrkic N, Seric V, Peles AM. Diagnostic accuracy of serum brain derived neurotrophic factor concentration in antidepressant naive patients with first major depression episode. Journal of psychiatric research. 2013;47:162-7.

72. Elenkov IJ, Iezzoni DG, Daly A, Harris AG, Chrousos GP. Cytokine dysregulation, inflammation and well-being. Neuroimmunomodulation. 2005;12:255-69.

73. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. Manual of clinical psychopharmacology. 7th ed. Washington, DC: American Psychiatric Pub.; 2010. xxiii, 720 p. p.

74. Elenkov IJ. Neurohormonal-cytokine interactions: implications for inflammation, common human diseases and well-being. Neurochemistry international. 2008;52:40-51.

75. Gold PW, Licinio J, Pavlatou MG. Pathological parainflammation and endoplasmic reticulum stress in depression: potential translational targets through the CNS insulin, klotho and PPAR-gamma systems. Molecular psychiatry. 2013;18:154-65.

76. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. Psychosomatic medicine. 2009;71:171-86.

77. Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 1995;19:11-38.

78. Maes M, Kubera M, Mihaylova I, Geffard M, Galecki P, Leunis JC, et al. Increased autoimmune responses against auto-epitopes modified by oxidative and nitrosative damage in depression: Implications for the pathways to chronic depression and neuroprogression. Journal of affective disorders. 2012 Aug 13. PubMed PMID: 22898471. Epub 2012/08/18.

79. Maes M, Twisk FN, Kubera M, Ringel K. Evidence for inflammation and activation of cell-mediated immunity in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): increased interleukin-1, tumor necrosis factor-alpha, PMN-elastase, lysozyme and neopterin. Journal of affective disorders. 2012;136:933-9.

80. Sukoff Rizzo SJ, Neal SJ, Hughes ZA, Beyna M, Rosenzweig-Lipson S, Moss SJ, et al. Evidence for sustained elevation of IL-6 in the CNS as a key contributor of depressive-like phenotypes. Translational psychiatry. 2012;2:e199.

81. Maes M, Leonard BE, Myint AM, Kubera M, Verkerk R. The new '5-HT' hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2011;35:702-21.

82. Maes M, Kubera M, Obuchowiczwa E, Goehler L, Brzeszcz J. Depression's multiple comorbidities explained by (neuro)inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways. Neuro endocrinology letters. 2011;32:7-24.

83. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2005;29:201-17.

84. Baraldi S, Hepgul N, Mondelli V, Pariante CM. Symptomatic treatment of interferon-alpha-induced depression in hepatitis C: a systematic review. Journal of clinical psychopharmacology. 2012;32:531-43.

85. Yoshimura R, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, Ueda N, Nakamura J. Higher plasma interleukin-6 (IL-6) level is associated with SSRI- or SNRI-refractory depression. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2009;33:722-6.

86. Ikenouchi-Sugita A, Yoshimura R, Hori H, Umene-Nakano W, Ueda N, Nakamura J. Effects of antidepressants on plasma metabolites of nitric oxide in major depressive disorder: comparison between milnacipran and paroxetine. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2009;33:1451-3.

87. Kim H, Chen L, Lim G, Sung B, Wang S, McCabe MF, et al. Brain indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to the comorbidity of pain and depression. The Journal of clinical investigation. 2012;122:2940-54.

88. Thomas SR, Stocker R. Redox reactions related to indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophan metabolism along the kynurenine pathway. Redox report : communications in free radical research. 1999;4:199-220.

89. Gabbay V, Liebes L, Katz Y, Liu S, Mendoza S, Babb JS, et al. The kynurenine pathway in adolescent depression: preliminary findings from a proton MR spectroscopy study. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2010;34:37-44.

90. Morris MC, Rao U, Garber J. Cortisol responses to psychosocial stress predict depression trajectories: Social-evaluative threat and prior depressive episodes as moderators. Journal of affective disorders. 2012;143:223-30.

91. Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, de Jonge P, Beekman AT, Penninx BW. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. Molecular psychiatry. 2012 Oct 23. PubMed PMID: 23089630. Epub 2012/10/24.

92. Staufenbiel SM, Penninx BW, Spijker AT, Elzinga BM, van Rossum EF. Hair cortisol, stress exposure, and mental health in humans: A systematic review. Psychoneuroendocrinology. 2012. PubMed PMID: 23253896. Epub 2012/12/21. Eng.

93. Wu TC, Chen HT, Chang HY, Yang CY, Hsiao MC, Cheng ML, et al. Mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents chronic corticosterone

induced depression-like behavior. Psychoneuroendocrinology. 2012. PubMed PMID: 23044404. Epub 2012/10/10.

94. Miller DB, O'Callaghan JP. Personalized medicine in major depressive disorder - Opportunities and pitfalls. Metabolism: clinical and experimental. 2013;62:S34-9.

95. Viinamaki H, Lehto SM, Palvimo JJ, Harvima I, Valkonen-Korhonen M, Koivumaa-Honkanen H, et al. [Glucocorticoids and aetiopathogenesis of depression]. Duodecim; laaketieteellinen aikakauskirja. 2012;128:1022-9.

96. Farooq RK, Isingrini E, Tanti A, Le Guisquet AM, Arlicot N, Minier F, et al. Is unpredictable chronic mild stress (UCMS) a reliable model to study depression-induced neuroinflammation? Behavioural brain research. 2012;231:130-7.

97. Ho PS, Ho KK, Huang WS, Yen CH, Shih MC, Shen LH, et al. Association study of serotonin transporter availability and SLC6A4 gene polymorphisms in patients with major depression. Psychiatry research. 2012. PubMed PMID: 23149035. Epub 2012/11/15. Eng.

98. Serretti A, Calati R, Mandelli L, De Ronchi D. Serotonin transporter gene variants and behavior: a comprehensive review. Current drug targets. 2006;7:1659-69.

99. Kuzelova H, Ptacek R, Macek M. The serotonin transporter gene (5-HTT) variant and psychiatric disorders: review of current literature. Neuro endocrinology letters. 2010;31:4-10.

100. Arango V, Huang YY, Underwood MD, Mann JJ. Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. Journal of psychiatric research. 2003;37:375-86.

101. Serretti A, Kato M, De Ronchi D, Kinoshita T. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. Molecular psychiatry. 2007;12:247-57.

102. Kauppi K, Nilsson LG, Adolfsson R, Lundquist A, Eriksson E, Nyberg L. Decreased medial temporal lobe activation in BDNF (66)Met allele carriers during memory encoding. Neuropsychologia. 2012. PubMed PMID: 23211991. Epub 2012/12/06.

103. Dennis NA, Cabeza R, Need AC, Waters-Metenier S, Goldstein DB, LaBar KS. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and hippocampal activation during episodic encoding and retrieval tasks. Hippocampus. 2011;21:980-9.

104. Balkau B, Valensi P, Eschwege E, Slama G. A review of the metabolic syndrome. Diabetes & metabolism. 2007;33:405-13.

105. McBride PE. Perspectives: The NCEP ATP III guidelines-friend or foe? National

Cholesterol Education Program. Preventive cardiology. 2002;5:152-5.

106. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2008;28:629-36.

107. Vitale C, Marazzi G, Volterrani M, Aloisio A, Rosano G, Fini M. Metabolic syndrome. Minerva medica. 2006;97:219-29.

108. Lakka HM, Salonen JT, Tuomilehto J, Kaplan GA, Lakka TA. Obesity and weight gain are associated with increased incidence of hyperinsulinemia in non-diabetic men. Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme. 2002;34:492-8.

109. Nilsson S. [Research contributions of Eskil Kylin]. Svensk medicinhistorisk tidskrift. 2001;5:15-28.

110. Vague J. La diffférenciacion sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. Presse medicale. 1947;55:339.

111. Haller H. [Epidermiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia]. Zeitschrift fur die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete. 1977;32:124-8.

112. Singer P. [Diagnosis of primary hyperlipoproteinemias]. Zeitschrift fur die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete. 1977;32:129-33.

113. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. The Journal of clinical investigation. 1985;75:809-17.

114. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37:1595-607.

115. Executive Summary of The 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). JAMA : the journal of the American Medical Association. 2001;285:2486-97.

116. Wilkin TJ, Voss LD. Metabolic syndrome: maladaptation to a modern world. Journal of the Royal Society of Medicine. 2004;97:511-20.

117. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2004;33:351-75.

118. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. Lancet. 2005;366:1640-9.

119. Kolcic I, Vorko-Jovic A, Salzer B, Smoljanovic M, Kern J, Vuletic S. Metabolic syndrome in a metapopulation of Croatian island isolates. Croatian medical journal. 2006;47:585-92.

120. Montague CT, O'Rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. Diabetes. 2000;49:883-8.

121. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet. 2005;365:1415-28.

122. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocrine reviews. 2000;21:697-738.

123. Despres JP. Our passive lifestyle, our toxic diet, and the atherogenic/diabetogenic metabolic syndrome: can we afford to be sedentary and unfit? Circulation. 2005;112:453-5.

124. Garber AJ. The metabolic syndrome. The Medical clinics of North America. 2004;88:837-46.

125. Phillips C, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, McManus R, Roche HM. Genetic and nutrient determinants of the metabolic syndrome. Current opinion in cardiology. 2006;21:185-93.

126. Hegele RA, Pollex RL. Genetic and physiological insights into the metabolic syndrome. American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology. 2005;289:R663-9.

127. Poulsen P, Vaag A, Kyvik K, Beck-Nielsen H. Genetic versus environmental aetiology of the metabolic syndrome among male and female twins. Diabetologia. 2001;44:537-43.

128. Moller DE, Kaufman KD. Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. Annual review of medicine. 2005;56:45-62.

129. Sale MM, Woods J, Freedman BI. Genetic determinants of the metabolic syndrome. Current hypertension reports. 2006;8:16-22.

130. Muntner P, He J, Chen J, Fonseca V, Whelton PK. Prevalence of non-traditional cardiovascular disease risk factors among persons with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, diabetes, and the metabolic syndrome: analysis of the

Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Annals of epidemiology. 2004;14:686-95.

131. Banfi C, Eriksson P, Giandomenico G, Mussoni L, Sironi L, Hamsten A, et al. Transcriptional regulation of plasminogen activator inhibitor type 1 gene by insulin: insights into the signaling pathway. Diabetes. 2001;50:1522-30.

132. Adiels M, Boren J, Caslake MJ, Stewart P, Soro A, Westerbacka J, et al. Overproduction of VLDL1 driven by hyperglycemia is a dominant feature of diabetic dyslipidemia. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2005;25:1697-703.

133. Roberge C, Carpentier AC, Langlois MF, Baillargeon JP, Ardilouze JL, Maheux P, et al. Adrenocortical dysregulation as a major player in insulin resistance and onset of obesity. American journal of physiology Endocrinology and metabolism. 2007;293:E1465-78.

134. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. The Medical clinics of North America. 2004;88:787-835.

135. Ryden M, Arner P. Tumour necrosis factor-alpha in human adipose tissue -- from signalling mechanisms to clinical implications. Journal of internal medicine. 2007;262:431-8.

136. Ferreira I, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Stehouwer CD. Development of fatness, fitness, and lifestyle from adolescence to the age of 36 years: determinants of the metabolic syndrome in young adults: the amsterdam growth and health longitudinal study. Archives of internal medicine. 2005;165:42-8.

137. Kovacs P, Stumvoll M. Fatty acids and insulin resistance in muscle and liver. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2005;19:625-35.

138. Hsueh WA, Lyon CJ, Quinones MJ. Insulin resistance and the endothelium. The American journal of medicine. 2004;117:109-17.

139. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2003;88:1730-6.

140. Kubaszek A, Pihlajamaki J, Komarovski V, Lindi V, Lindstrom J, Eriksson J, et al. Promoter polymorphisms of the TNF-alpha (G-308A) and IL-6 (C-174G) genes predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the Finnish Diabetes Prevention Study. Diabetes. 2003;52:1872-6.

141. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice.

Diabetologia. 2003;46:733-49.

142. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Hypertension. 1997;30:1144-9.

143. Overweight, obesity, and health risk. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Archives of internal medicine. 2000;160:898-904.

144. Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. Journal of internal medicine. 2005;257:503-13.

145. Lind L, Andersson PE, Andren B, Hanni A, Lithell HO. Left ventricular hypertrophy in hypertension is associated with the insulin resistance metabolic syndrome. Journal of hypertension. 1995;13:433-8.

146. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Influence of metabolic syndrome on arterial stiffness and its age-related change in young adults: the Bogalusa Heart Study. Atherosclerosis. 2005;180:349-54.

147. Lteif AA, Han K, Mather KJ. Obesity, insulin resistance, and the metabolic syndrome: determinants of endothelial dysfunction in whites and blacks. Circulation. 2005;112:32-8.

148. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. Hypertension. 2000;35:898-903.

149. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. Critical pathways in cardiology. 2005;4:198-203.

150. Everson-Rose SA, Meyer PM, Powell LH, Pandey D, Torrens JI, Kravitz HM, et al. Depressive symptoms, insulin resistance, and risk of diabetes in women at midlife. Diabetes care. 2004;27:2856-62.

151. Heiskanen TH, Niskanen LK, Hintikka JJ, Koivumaa-Honkanen HT, Honkalampi KM, Haatainen KM, et al. Metabolic syndrome and depression: a cross-sectional analysis. The Journal of clinical psychiatry. 2006;67:1422-7.

152. Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, King AC, Fortmann SP. Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Psychosomatic medicine. 2004;66:316-22.

153. Koponen H, Jokelainen J, Keinanen-Kiukaanniemi S, Kumpusalo E, Vanhala M. Metabolic syndrome predisposes to depressive symptoms: a population-based 7-year follow-up study. The Journal of clinical psychiatry. 2008;69:178-82.

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

155. Pulkki-Raback L, Elovainio M, Kivimaki M, Mattsson N, Raitakari OT, Puttonen S, et al. Depressive symptoms and the metabolic syndrome in childhood and adulthood: a prospective cohort study. Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association. 2009;28:108-16.

156. Raikkonen K, Matthews KA, Kuller LH. Depressive symptoms and stressful life events predict metabolic syndrome among middle-aged women: a comparison of World Health Organization, Adult Treatment Panel III, and International Diabetes Foundation definitions. Diabetes care. 2007;30:872-7.

157. Richter N, Juckel G, Assion HJ. Metabolic syndrome: a follow-up study of acute depressive inpatients. European archives of psychiatry and clinical neuroscience. 2010;260:41-9.

158. Elhwuegi AS. Central monoamines and their role in major depression. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2004;28:435-51.

159. Liang Y, Luo S, Cincotta AH. Long-term infusion of norepinephrine plus serotonin into the ventromedial hypothalamus impairs pancreatic islet function. Metabolism: clinical and experimental. 1999;48:1287-9.

160. Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. Biological psychiatry. 1998;44:151-62.

161. Ramage AG, Villalon CM. 5-hydroxytryptamine and cardiovascular regulation. Trends in pharmacological sciences. 2008;29:472-81.

162. McCall RB, Clement ME. Role of serotonin1A and serotonin2 receptors in the central regulation of the cardiovascular system. Pharmacological reviews. 1994;46:231-43.

163. Herrera-Marquez R, Hernandez-Rodriguez J, Medina-Serrano J, Boyzo-Montes de Oca A, Manjarrez-Gutierrez G. Association of metabolic syndrome with reduced central serotonergic activity. Metabolic brain disease. 2011;26:29-35.

164. Horacek J, Kuzmiakova M, Hoschl C, Andel M, Bahbonh R. The relationship between central serotonergic activity and insulin sensitivity in healthy volunteers. Psychoneuroendocrinology. 1999;24:785-97.

165. Muldoon MF, Mackey RH, Williams KV, Korytkowski MT, Flory JD, Manuck SB. Low central nervous system serotonergic responsivity is associated with the metabolic syndrome and physical inactivity. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004;89:266-71.

166. Muldoon MF, Mackey RH, Korytkowski MT, Flory JD, Pollock BG, Manuck SB. The metabolic syndrome is associated with reduced central serotonergic responsivity in healthy community volunteers. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91:718-21.

167. Rosmond R, Bouchard C, Bjorntorp P. Increased abdominal obesity in subjects with a mutation in the 5-HT(2A) receptor gene promoter. Annals of the New York Academy of Sciences. 2002;967:571-5.

168. Yuan X, Yamada K, Ishiyama-Shigemoto S, Koyama W, Nonaka K. Identification of polymorphic loci in the promoter region of the serotonin 5-HT2C receptor gene and their association with obesity and type II diabetes. Diabetologia. 2000;43:373-6.

169. Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. Diabetes care. 2002;25:2016-21.

170. Kowalska I, Straczkowski M, Nikolajuk A, Adamska A, Karczewska-Kupczewska M, Otziomek E, et al. Insulin resistance, serum adiponectin, and proinflammatory markers in young subjects with the metabolic syndrome. Metabolism: clinical and experimental. 2008;57:1539-44.

171. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H, et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity. 2003;27:443-9.

172. Barden N. Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the physiopathology of depression. Journal of psychiatry & neuroscience : JPN. 2004;29:185-93.

173. Du J, Creson TK, Wu LJ, Ren M, Gray NA, Falke C, et al. The role of hippocampal GluR1 and GluR2 receptors in manic-like behavior. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2008;28:68-79.

174. Adler UC, Marques AH, Calil HM. Inflammatory aspects of depression. Inflammation & allergy drug targets. 2008;7:19-23.

175. Khairova RA, Machado-Vieira R, Du J, Manji HK. A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. The international journal of neuropsychopharmacology / official

scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum. 2009;12:561-78.

176. Du J, Suzuki K, Wei Y, Wang Y, Blumenthal R, Chen Z, et al. The anticonvulsants lamotrigine, riluzole, and valproate differentially regulate AMPA receptor membrane localization: relationship to clinical effects in mood disorders. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2007;32:793-802.

177. Capuron L, Su S, Miller AH, Bremner JD, Goldberg J, Vogt GJ, et al. Depressive symptoms and metabolic syndrome: is inflammation the underlying link? Biological psychiatry. 2008;64:896-900.

178. Carroll D, Phillips AC, Thomas GN, Gale CR, Deary I, Batty GD. Generalized anxiety disorder is associated with metabolic syndrome in the Vietnam experience study. Biological psychiatry. 2009;66:91-3.

179. Hakan Demirci YC, Nazan Bilgel. Metabolic Syndrome and Depressive Symptoms in a Primary Health Care Setting in Turkey. 2011;21:49-57.

180. Dunbar JA, Reddy P, Davis-Lameloise N, Philpot B, Laatikainen T, Kilkkinen A, et al. Depression: an important comorbidity with metabolic syndrome in a general population. Diabetes care. 2008;31:2368-73.

181. Fekedulegn D, Andrew M, Violanti J, Hartley T, Charles L, Burchfiel C. Comparison of statistical approaches to evaluate factors associated with metabolic syndrome. Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn). 2010;12:365-73.

182. Foley DL, Morley KI, Madden PA, Heath AC, Whitfield JB, Martin NG. Major depression and the metabolic syndrome. Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies. 2010;13:347-58.

183. Gil K, Radzillowicz P, Zdrojewski T, Pakalska-Korcala A, Chwojnicki K, Piwonski J, et al. Relationship between the prevalence of depressive symptoms and metabolic syndrome. Results of the SOPKARD Project. Kardiologia polska. 2006;64:464-9.

184. Grimaldi S, Englund A, Partonen T, Haukka J, Pirkola S, Reunanen A, et al. Experienced poor lighting contributes to the seasonal fluctuations in weight and appetite that relate to the metabolic syndrome. Journal of environmental and public health. 2009;2009:165013.

185. Goldbacher EM, Bromberger J, Matthews KA. Lifetime history of major depression predicts the development of the metabolic syndrome in middle-aged women. Psychosomatic medicine. 2009;71:266-72.

186. Herva A, Rasanen P, Miettunen J, Timonen M, Laksy K, Veijola J, et al. Co-occurrence of metabolic syndrome with depression and anxiety in young adults: the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. Psychosomatic medicine. 2006;68:213-6.

187. Hildrum B, Mykletun A, Midthjell K, Ismail K, Dahl AA. No association of depression and anxiety with the metabolic syndrome: the Norwegian HUNT study. Acta psychiatrica Scandinavica. 2009;120:14-22.

188. Kahl KG, Greggersen W, Schweiger U, Cordes J, Balijepalli C, Losch C, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in unipolar major depression. European archives of psychiatry and clinical neuroscience. 2012;262:313-20.

189. Kimura Y, Matsushita Y, Nanri A, Mizoue T. Metabolic syndrome and depressive symptoms among Japanese men and women. Environmental health and preventive medicine. 2011;16:363-8.

190. Kobrosly RW, van Wijngaarden E. Revisiting the association between metabolic syndrome and depressive symptoms. Annals of epidemiology. 2010;20:852-5.

191. Miettola J, Niskanen LK, Viinamaki H, Kumpusalo E. Metabolic syndrome is associated with self-perceived depression. Scandinavian journal of primary health care. 2008;26:203-10.

192. Muhtz C, Zyriax BC, Klahn T, Windler E, Otte C. Depressive symptoms and metabolic risk: effects of cortisol and gender. Psychoneuroendocrinology. 2009;34:1004-11.

193. Nishina M, Nishina K, Ohira T, Makino K, Iso H. Associations of psychological distress with metabolic syndrome among Japanese urban residents. Journal of atherosclerosis and thrombosis. 2011;18:396-402.

194. Pannier B, Thomas F, Eschwege E, Bean K, Benetos A, Leocmach Y, et al. Cardiovascular risk markers associated with the metabolic syndrome in a large French population: the "SYMFONIE" study. Diabetes & metabolism. 2006;32:467-74.

195. Petrlova B, Rosolova H, Hess Z, Podlipny J, Simon J. Depressive disorders and the metabolic syndrome of insulin resistance. Seminars in vascular medicine. 2004;4:161-5.

196. Roohafza H, Sadeghi M, Talaei M, Pourmoghaddas Z, Sarrafzadegan N. Psychological status and quality of life in relation to the metabolic syndrome: Isfahan Cohort Study. International journal of endocrinology. 2012;2012:380902.

197. Roriz-Cruz M, Rosset I, Wada T, Sakagami T, Ishine M, Roriz-Filho JS, et al. Stroke-independent association between metabolic syndrome and functional dependence, depression, and low quality of life in elderly community-dwelling Brazilian people.

Journal of the American Geriatrics Society. 2007;55:374-82.

198. Seppala J, Vanhala M, Kautiainen H, Eriksson J, Kampman O, Mantyselka P, et al. Prevalence of metabolic syndrome in subjects with melancholic and non-melancholic depressive symptoms. A Finnish population-based study. Journal of affective disorders. 2012;136:543-9.

199. Skilton MR, Moulin P, Terra JL, Bonnet F. Associations between anxiety, depression, and the metabolic syndrome. Biological psychiatry. 2007;62:1251-7.

200. Takeuchi T, Nakao M, Nomura K, Yano E. Association of metabolic syndrome with depression and anxiety in Japanese men. Diabetes & metabolism. 2009;35:32-6.

201. Tziallas D, Kastanioti C, Kostapanos MS, Skapinakis P, Elisaf MS, Mavreas V. The impact of the metabolic syndrome on health-related quality of life: a cross-sectional study in Greece. European journal of cardiovascular nursing : journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology. 2012;11:297-303.

202. Vaccarino V, McClure C, Johnson BD, Sheps DS, Bittner V, Rutledge T, et al. Depression, the metabolic syndrome and cardiovascular risk. Psychosomatic medicine. 2008;70:40-8.

203. van Reedt Dortland AK, Giltay EJ, van Veen T, Zitman FG, Penninx BW. Metabolic syndrome abnormalities are associated with severity of anxiety and depression and with tricyclic antidepressant use. Acta psychiatrica Scandinavica. 2010;122:30-9.

204. Vogelzangs N, Suthers K, Ferrucci L, Simonsick EM, Ble A, Schrager M, et al. Hypercortisolemic depression is associated with the metabolic syndrome in late-life. Psychoneuroendocrinology. 2007;32:151-9.

205. Vogelzangs N, Beekman AT, Kritchevsky SB, Newman AB, Pahor M, Yaffe K, et al. Psychosocial risk factors and the metabolic syndrome in elderly persons: findings from the Health, Aging and Body Composition study. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences. 2007;62:563-9.

206. Vogelzangs N, Beekman AT, Dik MG, Bremmer MA, Comijs HC, Hoogendijk WJ, et al. Late-life depression, cortisol, and the metabolic syndrome. The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry. 2009;17:716-21.

207. Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. Diabetes care. 2012;35:1171-80.

208. Akbaraly TN, Kivimaki M, Shipley MJ, Tabak AG, Jokela M, Virtanen M, et al. Metabolic syndrome over 10 years and cognitive functioning in late midlife: the Whitehall II study. Diabetes care. 2010;33:84-9.

209. Akbaraly TN, Ancelin ML, Jaussent I, Ritchie C, Barberger-Gateau P, Dufouil C, et al. Metabolic syndrome and onset of depressive symptoms in the elderly: findings from the three-city study. Diabetes care. 2011;34:904-9.

210. Almeida OP, Calver J, Jamrozik K, Hankey GJ, Flicker L. Obesity and metabolic syndrome increase the risk of incident depression in older men: the health in men study. The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry. 2009;17:889-98.

211. Mast BT, Miles T, Penninx BW, Yaffe K, Rosano C, Satterfield S, et al. Vascular disease and future risk of depressive symptomatology in older adults: findings from the Health, Aging, and Body Composition study. Biological psychiatry. 2008;64:320-6.

212. Vogelzangs N, Beekman AT, Boelhouwer IG, Bandinelli S, Milaneschi Y, Ferrucci L, et al. Metabolic depression: a chronic depressive subtype? Findings from the InCHIANTI study of older persons. The Journal of clinical psychiatry. 2011;72:598-604.

213. Gaysina D, Pierce M, Richards M, Hotopf M, Kuh D, Hardy R. Association between adolescent emotional problems and metabolic syndrome: the modifying effect of C-reactive protein gene (CRP) polymorphisms. Brain, behavior, and immunity. 2011;25:750-8.

214. Vanhala M, Jokelainen J, Keinanen-Kiukaanniemi S, Kumpusalo E, Koponen H. Depressive symptoms predispose females to metabolic syndrome: a 7-year follow-up study. Acta psychiatrica Scandinavica. 2009;119:137-42.

215. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. The Journal of clinical psychiatry. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 4-57.

216. Hamilton M. A rating scale for depression. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1960;23:56-62.

217. Guy W. Patient assessment in clinical trials. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 1982;6:601-6.

218. Field AP. Discovering statistics using SPSS : (and sex, drugs and rock 'n' roll). 3rd ed. Los Angeles: SAGE Publications; 2009. xxxii, 821 p. p.

219. Johnson RJ, Stenvinkel P, Martin SL, Jani A, Sanchez-Lozada LG, Hill JO, i sur.

Redefining metabolic syndrome as a fat storage condition based on studies of comparative physiology. Obesity. 2012 Sep 13. PubMed PMID: 23401356. Epub 2013/02/13.

220. Jernej B, Banovic M, Cicin-Sain L, Hranilovic D, Balija M, Oreskovic D, et al. Physiological characteristics of platelet/circulatory serotonin: study on a large human population. Psychiatry research. 2000;94:153-62.

221. Glund S, Krook A. Role of interleukin-6 signalling in glucose and lipid metabolism. Acta physiologica (Oxford, England). 2008;192:37-48.

222. Maes M, Leonard B, Fernandez A, Kubera M, Nowak G, Veerhuis R, et al. (Neuro)inflammation and neuroprogression as new pathways and drug targets in depression: from antioxidants to kinase inhibitors. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2011;35:659-63.

223. Maes M, Galecki P, Verkerk R, Rief W. Somatization, but not depression, is characterized by disorders in the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway, indicating increased indoleamine 2,3-dioxygenase and lowered kynurenine aminotransferase activity. Neuro endocrinology letters. 2011;32:264-73.

224. Monickaraj F, Aravind S, Nandhini P, Prabu P, Sathishkumar C, Mohan V, et al. Accelerated fat cell aging links oxidative stress and insulin resistance in adipocytes. Journal of biosciences. 2013;38:113-22.

225. Veen G, Giltay EJ, DeRijk RH, van Vliet IM, van Pelt J, Zitman FG. Salivary cortisol, serum lipids, and adiposity in patients with depressive and anxiety disorders. Metabolism: clinical and experimental. 2009;58:821-7.

226. Maletic V, Raison CL. Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. Frontiers in bioscience: a journal and virtual library. 2009;14:5291-338.

227. Ostergaard SD, Jensen SO, Bech P. The heterogeneity of the depressive syndrome: when numbers get serious. Acta psychiatrica Scandinavica. 2011;124:495-6.

228. Perlis RH. A Clinical Risk Stratification Tool for Predicting Treatment Resistance in Major Depressive Disorder. Biological psychiatry. 2013 Feb 1. PubMed PMID: 23380715. Epub 2013/02/06.

229. McIntyre RS, Park KY, Law CW, Sultan F, Adams A, Lourenco MT, et al. The association between conventional antidepressants and the metabolic syndrome: a review of the evidence and clinical implications. CNS drugs. 2010;24:741-53.

230. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. The Journal of clinical psychiatry. 2010;71:1259-72.

231. Maes M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2011;35:664-75.

232. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2011;35:676-92.

233. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E. Lower whole blood glutathione peroxidase (GPX) activity in depression, but not in myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome: another pathway that may be associated with coronary artery disease and neuroprogression in depression. Neuro endocrinology letters. 2011;32:133-40.

234. Karlovic D, Serretti A, Jevtovic S, Vrkic N, Seric V, Peles AM. Diagnostic accuracy of serum brain derived neurotrophic factor concentration in antidepressant naive patients with first major depression episode. Journal of psychiatric research. 2013;47:162-7.

10. BIOGRAFIJA

Pristupnik Ante Silić rođen je 11. svibnja 1972. godine u Splitu. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1996. godine. Iste godine započeo je pripravnički staž u Kliničkoj bolnici za tumore i po njegovu završetku 1997. godine položio Državni stručni ispit za liječnika pred komisijom MZRH. Od 1997. godine do 2003. godine zaposlen je u farmaceutskim tvrtkama Solvay Pharmaceuticals i Merck Sharp and Dohme na poslovima Sales representative i Product manager.

2003. godine započinje specijalizaciju iz psihijatrije za Psihijatrijsku bolnicu „Sveti Ivan“ te 2008. godine u veljači polaže specijalistički ispit. 2004. godine upisuje poslijediplomski znanstveni studij na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. U listopadu 2007. godine ostvaruje studijski boravak na Katoličkom sveučilištu „University Center St Josef“, Kortenberg u Belgiji gdje surađuje s Profesorima J. Peuskensom i M. de Hertom na području metaboličkog sindroma te na području monitoriranja tjelesnog zdravlja kod duševnih bolesnika.

Od 2008. godine zaposlen je u Psihijatrijskoj bolnici „Sveti Ivan“ u Zagrebu kao specijalist psihijatar. Od 01.10.2012. zaposlen je u Klinici za psihijatriju „Vrapče“ gdje danas obavlja poslove odjelnog liječnika psihijatra. Pristupnik se bavi znanstvenim radom te je sudjelovao u nizu objavljenih i prezentiranih znanstvenih radova.

Objavljeni članci u časopisima indeksiranima u Current Contents-u (CC):

Silić A, Karlovic D, Serretti A., Increased inflammation and lower platelet 5-HT in depression with metabolic syndrome, J. Affect. Disord. (2012), doi:10.1016/j.jad.2012.02.019

Karlović D, Serretti A, Marčinko D, Martinac M**, Silić A**, Katinić D. Serum testosterone concentration in combat-related chronic posttraumatic stress disorder. Neuropsychobiology 2012;65(2):90-5. Epub 2012 Jan 17

De Hert M, van Winkel R, **Silic A,** Van Eyck D, Peuskens J. Physical health management in psychiatric settings. Eur Psychiatry. 2010;25(S2):22-8.

Devčić S, Mihanović M, Miličić J, Glamuzina Lj, **Silić A**. Comparative study on dermatoglyphics in alcoholic patients. Coll Antropol. 2009;33(4):1311-8.

11. PRILOZI

Prilog A

Sociodemografski upitnik

Demografski podaci

Ime i prezime:	*Dob*:
Stručna sprema: 1.niža 2.srednja 3.visoka	*Sredina*: 1.gradska 2.seoska
Bračno stanje: 1.u braku 2.nije u braku 3.rastavljen	*Zaposlenje*: 1.zaposlen 2.nezaposlen

Anamnestički podaci

Broj dosadašnjih epizoda bolesti:	*Trajanje bolesti u mjesecima*:
Psihofarmakoterapija: 1. 2. 3. 4. 5.	*Dosadašnji odgovor na psihofarmakoterapiju*: 1.potpun 2.djelomičan 3.rezistentan
	Suicidalnost: 1.da 2.ne
	Pokušaji suicida u anamnezi: 1.da 2.ne
	Obiteljski hereditet: 1.da 2.ne
Trenutna faza bolesti: 1.u remisiji 2.u djelomičnoj remisiji 3.u pogoršanju	

Metabolički podaci

Visina (cm):		*BMI*:
Težina (kg):		
Opseg struka (cm):		ATPIII kriteriji za metabolički sindrom (3 od sljedećeg): DA NE Opseg struka: M manje od 102 cm; Ž manje od 88 cm Krvni tlak: manje od 130/85 mmHg ili upotreba antihipertenziva Trigliceridi: manje od 1.7 mmol/l HDL-kolesterol: M više od 1.0 mmol/l, Ž više od 1.3 mmol/l Glukoza: manje od 6.1 mmol/l
Krvni tlak (mmHg):		
Puls (otkucaja u min):		
Kolesterol (mmol/l):		
HDL-kolesterol (mmol/l):		
LDL-kolesterol (mmol/l):		
VLDL-kolesterol (mmol/l):		
Trigliceridi (mmol/l):		
Glukoza (mmol/l):		
Trigliceridi/HDL-kolesterol:		
LDL-kolesterol/HDL-kolesterol:		

Serotonin i upalni faktori

Trombocitni serotonin (mol/broj trom 10^9/l):	
CRP (mg/l):	
IL-6 (ng/l):	
Trombociti (10^9/l*):*	
Kortizol (ug/dl):	

Prilog B

Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju

Bolesnik:_____ **Datum:**_____

1.**Depresivno raspoloženje** (žalost,beznadnost,bespomoćnost,bezvrijednost)

a) nije prisutno	**0**
b) može se ustanoviti samo na izravno pitanje	**1**
c) govorno izražava i bez upita	**2**
d) zaključuje se samo iz ponašanja(izraz lica,glas,držanje tijela,sklonost plaču)	**3**
e) govori isključivo o tome i sukladno tome se ponaša	**4**

2. Osjećaj krivnje

a) nije prisutan	**0**
b) samopredbacivanje,osjeća da je razočarao okolinu	**1**
c) osjećaj krivnje ili stalno razmišljanje o ranijim greškama i propustima	**2**
d) sadašnju bolest smatra kaznom	**3**
e) doživljava vidne ili slušne halucinacije koje ga optužuju ili mu prijete	**4**

3. Samoubilački porivi

a) nije prisutno	**0**
b) osjeća da život nema vrijednosti	**1**
c) želja za smrću ili razmišljanje o smrti	**2**
d) samoubilačke misli ili držanje	**3**
e) samoubilački pokušaji(svaki ozbiljni pokušaj ocijeniti sa 4)	**4**

4. Smetnje usnivanja

a) nisu prisutne	**0**
b) povremene smetnje usnivanja(traju dulje od pola sata)	**1**
c) stalne smetnje usnivanja	**2**

5. Smetnje prosnivanja

a) nisu prisutne	**0**
b) žali se na nemiran i isprekidan san	**1**
c) budi se i ustaje noću (isključuje se ustajanje zbog mokrenja)	**2**

6. Jutarnje smetnje spavanja

a) nisu prisutne	**0**
b) budi se rano ali ponovo zaspi	**1**
c) budi se rano bez ponovnog usnivanja	**2**

7. Rad i djelatnost

a) nema poteškoća	**0**
b) osjeća se nesposobnim,umornim ili slabim kod radnih ili slobodnih djelatnosti	**1**
c) gubitak zanimanja za rad i ostale djelatnosti;bolesnik to izjavljuje i bez upita ili se to zaključuje prema ravnodušnosti,neodlučnosti,kolebljivosti (osjeća da se mora prisiljavati)	**2**
d) smanjenje vremena utrošenog za rad i pad radnog učinka,u bolnici ocijeniti sa 3 ako bolesnik ne provede najmanje 3 sata vlastitom pobudom u dnevnim djelatnostima(radna th-a i sl.)	**3**
e) prestanak rada zbog sadašnje bolesti,kod bolničkog liječenja ocijeniti sa 4 ako bolesnik ne pokazuje nikakva zanimanja za rad	**4**

8. Psihomotorna inhibicija
(usporenje mišljenja i govora,teškoće koncentracije,smanjenje motorike)

a) uredno mišljenje i govor **0**
b) blago usporenje pri psihijatrijskom pregledu/razgovoru **1**
c) očito usporenje pri psihijatrijskom pregledu/razgovoru **2**
d) psihijatrijski pregled/razgovor izrazito otežan **3**
e) stupor **4**

9. Agitacija
a) nije prisutna **0**
b) nemir,igra sa rukama,kosom i sl. **1**
c) lomi ruke,grize nokte,čupa kosu,grize usne **2**

10. Anksioznost (psihička)
a) nije prisutna **0**
b) unutarnja napetost i razdražljivost **1**
c) zabrinutost oko sitnica **2**
d) izraz ustrašenosti u govoru i licu **3**
e) izražava strah i bez upita **4**

11. Anksioznost (tjelesna)
a) nije prisutna **0**
b) neznatna **1**
c) umjerena **2**
d) jaka **3**
e) onesposobljuje bolesnika **4**
Tjelesne popratne pojave straha:
Gastrointestinalne-suhoća usta,nadutost,probavne smetnje,proljevi,grčevi,podrigivanje
Kardiovaskularne-lupanje srca,glavobolje
Respiratorne-ubrzano disanje,uzdisanje
Ostalo-poremećaji mokrenja,znojenje

12. Gastrointestinalni simptomi
a) nisu prisutni **0**
b) nedostatak apetita,ali jede bez nagovaranja,osjećaj težine u trbuhu **1**
c) jede samo na nagovaranje i nuđenje,potrebni laksativi ili drugi lijekovi za probavu **2**

13. Opći tjelesni simptomi
a) nisu prisutni **0**
b) osjećaj težine ili boli u udovima,leđima ili glavi,gubitak tjelesne snage i lako zamaranje **1**
c) svaki gore jasno izražen simptom označiti sa 2 **2**

14. Genitalni simptomi (simptomi kao gubitak libida,smetnje menstruacije)
a) nisu prisutni **0**
b) umjereni **1**
c) izraženi **2**

15. Hipohondrijski simptomi
a) nisu prisutni **0**
b) pojačano tjelesno samopromatranje **1**
c) zabrinutost za zdravlje **2**
d) često tuženje na smetnje,traženje pomoći itd. **3**
e) hipohondrijska sumanutost **4**

16. Gubitak tjelesne težine
a) prema anamnezi:
*nema gubitka tjelesne težine **0**
*vjerojatni gubitak tjelesne težine u vezi sa sadašnjom bolesti **1**
*siguran gubitak težine (prema navodu bolesnika) **2**
b) prema tjednom vaganju na odjelu (ako se provodi)

*manje od ½ kg tjedno **0**
*više od ½ kg tjedno **1**
*više od 1 kg tjedno **2**

17. Uvid u bolest

a) uviđa da je depresivan i bolestan **0**
b) uviđa bolest ali je pripisuje prehrani,klimi,prenapornom radu,nedovoljnom odmoru, infekciji i sl. **1**
c) negira bolest **2**

Prilog C

MINI UPITNIK

A. VELIKA DEPRESIVNA EPIZODA

→ZNAČI:IDITE U DIJAGNOSTIČKU KUĆICU,ZAOKRUŽITE NE U SVIM KUĆICAMA I KRENITE NA SLIJEDEĆI MODUL

A1	Jeste li bili stalno depresivni ili utučeni,većinu dana,gotovo svaki dan, u posljednja dva tjedna	NE	DA	1
A2	U posljednja dva tjedna jeste li bili manje zainteresirani za većinu stvari ili manje sposobni uživati u stvarima u kojima ste većinu vremena obično uživali	NE	DA	2
	JELI A1 ILI A2 KODIRAN SA DA?	→ NE	DA	
A3	U posljednja dva tjedna kada ste se osjećali depresivno ili nezainteresirano			
a	Jeli vaš tek bio pojačan ili smanjen gotovo svaki dan?Jeli se vaša težina povećavala ili smanjivala bez namjernog pokušavanja npr.za ±5% tjelesne težine ili ±3,5 kg,za osobu od 70 kg,mjesečno	NE	DA	3
b	Jeste li imali problema sa spavanjem gotovo svake noći (teško zaspite,budite se sredinom noći,rano ujutro ili pretjerano spavate)?	NE	DA	4
c	Jeste li govorili ili se kretali sporije nego normalno ili ste bili kao na iglama,nemirni ili ste imali problema sa mirnim sjedenjem gotovo svaki dan?	NE	DA	5
d	Jeste li se osjećali umorno ili bez energije gotovo svaki dan?	NE	DA	6
e	Jeste li imali osjećaj krivice ili manje vrijednosti svaki dan?	NE	DA	7
f	Jeste li imali problema s koncentracijom i donošenjem odluka gotovo svaki dan?	NE	DA	8
g	Jeste li opetovano razmišljali o tome da sebe povrijedite,osjećali se suicidalno ili željeli biti mrtvi?	NE	DA	9

DA LI JE 5 ILI VIŠE ODGOVORA (A1-A3) KODIRANO SA DA?

NE	DA
VELIKA DEPRESIVNA EPIZODA TRENUTNA	

AKO PACIJENT IMA TRENUTNU VELIKU DEPRESIVNU EPIZODU
NASTAVITE NA A4, U SUPROTNOM KRENITE NA MODUL B:

A4 a	Jeste li imali neke druge periode tijekom svog života od dva tjedna ili više kada ste se osjećali depresivno ili nezainteresirano za većinu stvari i imali većinu problema o kojima smo upravo razgovarali?	→ NE	DA	10
b	Jeste li ikada imali interval od najmanje dva mjeseca bez ikakvih depresija i bilo kakav gubitak interesa između dvije epizoda *** VELIKA DEPRESIVNA EPIZODA PROŠLA**	**NE**	**DA**	11

*ako pacijent ima veliku depresivnu epizodu, trenutnu, kodirajte sa DA odgovarajuća pitanja na stranici 4

B. VELIKA DEPRESIVNA EPIZODA S MELANKOLIČNIM ZNAČAJKAMA

→ ZNAČI:IDITE U DIJAGNOSTIČKU KUĆICU,ZAOKRUŽITE NE U SVIM KUĆICAMA I KRENITE NA SLIJEDEĆI MODUL

AKO JE PACIJENT POZITIVNO KODIRAN ZA TRENUTNU VELIKU DEPRESIVNU EPIZODU (A3=DA), ISTRAŽITE SLIJEDEĆE:

A5 a	**JELI A2 KODIRAN SA DA?**	**NE**	**DA**	
b	Tijekom najtežih perioda trenutne depresivne epizode, jeste li izgubili sposobnost reagirati na stvari koje su vam nekad činile zadovoljstvo ili su vas razveseljavale?	NE	DA	12
	JELI A1 ILI A5a ili A5b KODIRAN SA DA?	→ **NE**	**DA**	
A6	U posljednja dva tjedna kada ste se osjećali depresivno ili nezainteresirano?			
a	Jeste li se osjećali depresivno na način koji je različit od onog osjećaja koji osjetite kad vam umre netko blizak?	NE	DA	13
b	Jeste li se osjećali redovito lošije ujutro,gotovo svaki dan?	NE	DA	14
c	Jeste li se budili najmanje 2 sata prije uobičajenog vremena buđenja i imali problema s ponovnim spavanjem,gotovo svaki dan?	NE	DA	15
d	**DA LI JE A3c KODIRAN SA DA?**	**NE**	**DA**	
e	**DA LI JE A3a KODIRAN SA DA?**	**NE**	**DA**	
f	Jeste li osjećali preveliku krivnju ili krivnju izvan razmjera u odnosu na situaciju?	NE	DA	16

NE	DA

DA LI JE 3 ILI VIŠE ODGOVORA A6 KODIRANO SA DA?

VELIKA DEPRESIVNA EPIZODA SA MELANKOLIČNIM ZNAČAJKAMA TRENUTNA

C. SUICIDALNOST

	Jeste li u proteklih mjesec dana:			točaka
C1	Mislili da bi vam bilo bolje da ste mrtvi ili željeli biti mrtvi?	NE	DA	1
C2	Željeli nauditi sebi?	NE	DA	2
C3	Razmišljali o samoubojstvu?	NE	DA	6
C4	Imali plan samoubojstva?	NE	DA	10
C5	Pokušali samoubojstvo?	NE	DA	10
	U svom životu:			
C6	Jeste li ikada pokušali samoubojstvo?	NE	DA	4

DA LI JE NAJMANJE JEDAN OD GORNJIH ODGOVORA KODIRAN SA DA?

AKO JEST, DODAJTE UKUPAN BROJ TOČAKA ZA ODGOVORE (C1-C6),OZNAČITE DA I SPECIFICIRAJTE RAZINU RIZIKA OD SAMOUBOJSTVA KAKO SLIJEDI:

NE **DA**

RIZIK OD SAMOUBOJSTVA TRENUTNI

1-5 točaka NIZAK ☐
6-9 točaka SREDNJI ☐
≥10 točaka VISOK ☐

D. ATIPIČNA OBILJEŽJA

Može se primijeniti kada ova obilježja dominiraju tijekom posljednja dva tjedna Velike depresivne epizode u okviru Velikog depresivnog poremećaja…ili kada ova obilježja dominiraju tijekom posljednja dva tjedna distimičnog poremećaja

A)	Unatoč osnovnom depresivnom raspoloženju jeste li se mogli osjećati raspoloženije ili veselije na neke pozitivne događaje	DA	NE
B)	Dva ili više slijedećih obilježja:	DA	NE
	1. Jeste li imali pojačan apetit ili ste dobili na težini	DA	NE
	2. Da li se osjećate pospanije nego inače	DA	NE
	3. Da li osjećate težinu i umor u rukama i nogama	DA	NE
	4. Osjećate li se već duže vrijeme odbačenima od strane drugih ljudi, te zbog toga imate poteškoća u radnom i društvenom funkcioniranju	DA	NE

Prilog D

Silić A, Karlovic D, Serretti A., Increased inflammation and lower platelet 5-HT in depression with metabolic syndrome. Journal of Affective Disorders 2012;141(1):72-8.

Author's personal copy

Journal of Affective Disorders 141 (2012) 72–78

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Journal of Affective Disorders

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

Research report

Increased inflammation and lower platelet 5-HT in depression with metabolic syndrome

Ante Silić [a], Dalibor Karlović [b,*], Alessandro Serretti [c]

[a] Psychiatric Hospital, "Sveti Ivan", Zagreb, Croatia
[b] Department of Psychiatry, "Sestre milosrdnice" University Hospital Center, Zagreb, Croatia
[c] Institute of Psychiatry, University of Bologna, Bologna, Italy

ARTICLE INFO

Article history:
Received 20 November 2011
Received in revised form 11 February 2012
Accepted 11 February 2012
Available online 3 March 2012

Keywords:
Major depressive disorder
Metabolic syndrome
Interleukin 6
C-reactive protein
Platelet serotonin

ABSTRACT

Background: Recent studies suggest comorbidity between major depressive disorder (MDD) and metabolic syndrome. For both disorders, impaired serotoninergic neurotransmission and inflammatory factors have been suggested. The objective of this study was to investigate the concentration of platelet serotonin, interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) in MDD patients with and without metabolic syndrome. The second goal was to investigate the association of the concentrations of platelet serotonin, IL-6 and CRP with individual components of metabolic syndrome in MDD patients.

Methods: A total of 145 MDD patients were included in the study (diagnosed according DSM IV TR criteria). The metabolic syndrome was defined according to the criteria of the American National Cholesterol Education Program-Treatment Panel III (ATP III). Inflammation factors (IL-6 and CRP) and platelet serotonin concentration were assessed by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results: MDD patients with metabolic syndrome showed lower platelet serotonin and higher IL-6 and CRP concentrations when compared to MDD patients without metabolic syndrome. An inverse correlation was found between platelet serotonin and waist circumference and serum glucose levels. A positive correlation was found between IL-6 and glucose or triglyceride concentrations, while the correlation with HDL cholesterol was negative.

Limitations: Data on dietary habits or physical activity prior to hospitalisation were not collected. Also, the study was a cross-sectional without a prospective design.

Conclusion: Metabolic syndrome in patients with MDD may be associated with reduced concentrations of platelet serotonin and increased concentrations of IL-6 and CRP.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Metabolic syndrome is a clinical phenomenon that includes increased abdominal fat, increased fasting glucose levels with the development of insulin resistance, increased blood pressure and serum lipid disorders (Eckel et al., 2005). Persons with metabolic syndrome have an increased risk for the development of type II diabetes and cardiovascular disease (Grundy et al., 2005). Epidemiological data reveal a high incidence of metabolic syndrome among the psychiatric population. In patients with major depressive disorder (MDD), the prevalence of metabolic syndrome ranges from 25 to more than 50% depending on the study, population and criteria of diagnosing metabolic syndrome (Everson-Rose et al., 2004; Heiskaanene et al., 2006; Kinder et al., 2004; Koponen et al., 2008; Okamura et al., 2000; Pulkki-Raback et al., 2009; Raikkonen et al., 2007; Richter et al., 2010). The aetiology of MDD in recent decades has been referred to the pathophysiology of the serotonin system (Elhwuegi, 2004). On the other hand, the serotonin system modulates a series of behaviours (sleep regulation, food intake, reproduction, pain, aggression and stress response)

* Corresponding author at: Department of Psychiatry, University Hospital Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, HI 000 Zagreb, Croatia. Tel.: +385 1 37 87 345; fax: +385 1 37 68 287.
E-mail address: dalibor.karlovic@gmail.com (D. Karlović).

0165-0327/$ – see front matter © 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.
doi:10.1016/j.jad.2012.02.019

Author's personal copy

and autonomic functions relevant to metabolism, such as blood pressure, cardiovascular control, pancreatic function, and more (Liang et al., 1999; Lucki, 1998; McCall and Clement, 2001; Ramage, 2001). Furthermore, studies to date have indicated that metabolic syndrome can be associated with reduced serotonin function (Herrera-Marquez et al., 2011; Horacek et al., 1999; Muldoon et al., 2004, 2006). For example, metabolic syndrome is inversely correlated to serotonin activities (Horacek et al., 1999), while genetic variation in serotonin receptors can be associated with abdominal fat and diabetes (Rosmond et al., 2002; Yuan et al., 2000). However, metabolic syndrome is characterised by a chronic pro-inflammatory state arising from the secretory activities of fatty tissue, primarily interleukin-6 (IL-6) which stimulates the liver to secrete C-reactive protein (CRP) (Festa et al., 2000; Han et al., 2002; Kowalska et al., 2008; Tamakoshi et al., 2003). In obese subjects, the breakdown of tryptophan is increased due to the chronic inflammatory reaction, which further results in reduced serotonin synthesis (Maes et al., 2011a, 2011b, 2011c). This quantitative deficit of serotonin caused by chronic immunological stimulation in obese persons can lead to the reward deficiency syndrome and, consequently, to pathological eating as a compensatory mechanism for the reduced levels of serotonin, which supports the functional link with obesity (Lucki, 1998). One of the hypotheses explaining the neurobiology of MDD is the cytokine hypothesis, which suggests that behavioural changes in MDD represent a consequence of the effect of cytokine abnormalities in MDD (Maes, 1995; Schiepers et al., 2005). Previous research showed that MDD was associated with increased levels of circulating cytokines and their soluble receptors, as well as with the acute phase proteins, including IL-6 and CRP (Howren et al., 2009). Also, CRP and IL-6 are connected with poor treatment response to antidepressant therapy (Yoshimura et al., 2009).

The objective of this study was to investigate differences in concentrations of platelet serotonin, IL-6 and CRP in MDD patients with and without metabolic syndrome. The second goal was to investigate the association of the concentrations of platelet serotonin, IL-6 and CRP with individual components of metabolic syndrome in patients with MDD.

2. Subjects and methods

2.1. Subjects

The MDD study group consisted of 145 patients, 66 with and 79 without metabolic syndrome. The MDD group with metabolic syndrome included 35 males and 31 females. The MDD group without metabolic syndrome included 43 males and 36 females. Sociodemographic and clinical parameters of all included subjects are presented in Table 1. All subjects with MDD were inpatients. The inclusion criteria for this study were the diagnosis of MDD, using the DSM-IV criteria and the absence of any other psychiatric disorder (including anxious and somatisation disorders and chronic fatigue syndrome). The second inclusion criterion was the presence of metabolic syndrome, using the criteria outlined below.

Patients with any use of psychoactive compounds including alcohol in their medical history were excluded from the study. Also excluded were patients who had taken anti-inflammatory or anti-aggregation medicines, statins, β-blockers, and supplements including omega-3 and antioxidants. Patients having any comorbid psychiatric disorder in addition to MDD were also excluded. Exclusion criteria also included disorders that could be associated with MDD, such as neurological diseases (Parkinson or Alzheimer disease, multiple sclerosis, etc.), untreated hypothyroidism or poorly controlled diabetes mellitus, and immunological and autoimmune diseases. All investigated patients were screened for acute infection by measuring body temperature, erythrocyte sedimentation rate and leukocyte count (Thomas, 1998). All patients having increased body temperature over 36.7 °C, or a leukocyte count greater than 9×10^9/L or an erythrocyte sedimentation rate greater than 10 mm/h were excluded from the study. Patients with any acute infection (indicated by increased body temperature, leukocyte count and erythrocyte sedimentation rate) can also have increased IL-6 and CRP, which are also acute infection markers. Considering that IL-6 and CRP can be increased in metabolic syndrome, it is very important to exclude acute infections so as to avoid false positive increase in IL-6 or CRP caused by acute infection (Thomas, 1998). None of the patients included in this study had taken any psychotropic medication 30 or more days prior to the study. Informed consent was obtained from all included patients after a complete and extensive description of the study profile. The study was approved by Ethics Committee of the University Hospital.

Table 1
Sociodemographic and clinical characteristics of patients with major depression with metabolic syndrome (MDD + Met) and without metabolic syndrome (MDD − Met).

	MDD + Met N = 66	MDD − Met N = 79	Statistical details
N (%)			χ^2-value; p-value
Sex			0.028; 0.866
Male	35 (53)	43 (54.4)	
Female	31 (47)	36 (45.6)	
Education			2.635; 0.268
Elementary	10 (15.2)	15 (19.0)	
High school	41 (62.1)	54 (68.4)	
University	15 (22.7)	10 (12.7)	
Marital status			3.587; 0.166
Married	43 (65.2)	62 (78.5)	
Single	17 (25.8)	11 (13.9)	
Divorced	6 (9.1)	6 (7.6)	
Working status			4.505; 0.105
Employed	26 (39.4)	34 (43.0)	
Unemployed	25 (37.9)	18 (22.8)	
Retired	15 (22.7)	27 (34.2)	
Place of living			2.040; 0.153
Urban	40 (60.7)	46 (58.2)	
Rural	20 (30.3)	33 (41.8)	
Suicidality			2.214; 0.137
Yes	27 (40.9)	23 (29.1)	
No	39 (59.1)	56 (70.9)	
(mean ± SD)			t-value; p-value (df = 143)
Number of episodes	4.1 ± 3.0	3.0 ± 2.5	0.417; 0.663
Ages in years	52.3 ± 9.9	54.6 ± 10.5	1.386; 0.165
Duration of disorder in years	2.1 ± 1.2	2.0 ± 0.9	0.336; 0.737
HDRS-17	18.7 ± 7.9	17.1 ± 7.1	1.297; 0.197

2.2. Medical examination and study design

The study included all patients that had been admitted for inpatient treatment with the diagnosis of MDD in the period

Author's personal copy

from November 2009 to May 2011. All MDD patients presenting the above described exclusion criteria were excluded from the study. Upon meeting the inclusion criteria according to the described criteria for metabolic syndrome, patients were divided into the MDD group with metabolic syndrome and the MDD group without metabolic syndrome.

A psychiatrist performed the structured clinical interview and made the diagnosis based on the Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV) criteria for MDD (First et al., 2002). The severity of MDD was assessed by the Hamilton rating scale for depression (HRSD-17) (Hamilton, 1960).

Variables of disease features (number of episodes, duration of MDD in years) were obtained from the structured clinical interview based on the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al., 1998) and were performed by a trained psychiatrist. Body mass index (BMI) was calculated using the accepted formula (BMI = weight in kilogrammes/height in metres^2).

The diagnosis of metabolic syndrome was verified according to the criteria of the American National Cholesterol Education Program (NCEP) Treatment Panel III (ATP III) (Grundy et al., 2005). The NCEP ATP III defines metabolic syndrome as the presence of three or more of the following criteria: waist circumference >102 cm in men, >88 cm in women; hypertriglyceridemia ≥1.7 mmol/l; HDL-cholesterol <1.03 mmol/l in men, <1.29 mmol/l in women; blood pressure ≥130/85 mm Hg; and fasting glucose ≥5.6 mmol/l.

2.3. Biochemical measurements

Blood samples were taken from patients for the analysis of metabolic and inflammatory parameters, and to determine platelet serotonin levels. Blood samples were taken from the cubital vein in two vacuumed epruvettes in the morning, after 12 h of fasting and after a 30 minute pause: one epruvette with EDTA anticoagulant for the determination of platelet serotonin and the second without an anticoagulant for the determination of IL-6, CRP, glucose and lipids. The platelet serotonin and IL-6 were determined with the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) procedure using commercial reagents (DRG Diagnostics, Germany). CRP was determined with the immunoturbidimetric method using commercial reagents (Olympus Diagnostics, Germany). Triglycerides, glucose and HDL cholesterol were determined with enzyme methods using commercial reagents (Olympus Diagnostics, Germany). In our laboratory, the value of the inter-assay CV was 6% for platelet serotonin, 4.4% for IL-6, 2.4% for CRP, 1.5% for glucose, 2.4% for triglycerides, and 2.1% for HDL-cholesterol.

2.4. Preparation of platelet-rich plasma (PRP) for platelet serotonin determination

The number of platelets was determined in the full blood sample on a Beckman Coulter 750 haematological analyser, with prior verification of a blank sample. The PRP was prepared a maximum of 2 h after taking the blood sample. The PRP was obtained by centrifuging the sample at 200×g for 10 min at room temperature. The supernatant was separated and the number of platelets within was also determined. Platelets were then lysed by separating 200 µl PRP in 800 µl 0.9% sodium chloride solution and centrifuging the suspended cells at 4500×g for 10 min at 4 °C. After separation of the supernatant, 200 µl of redistilled water was added to the sediment containing platelets and the mixture was mechanically mixed on a vortex mixer to fully lyse the platelets. This prepared platelet lysate was stored at −20 °C (for a maximum of three weeks). To determine the concentration of serotonin in the stored platelet lysate, the samples were thawed and centrifuged at 10000×g for 2 min at room temperature.

2.5. Statistical analyses

The normal distribution was assessed for all measures and for each group using the Kolmogorov–Smirnov test. Sociodemographic and clinical characteristics of patients and healthy control subjects were compared in frequencies using the Chi-square test and for continuous variables using the independent samples t-test. Since a normal distribution was confirmed for platelet serotonin, CRP, and IL-6, MDD patients with and without metabolic syndrome were compared in platelet serotonin, CRP, and IL-6 with the independent t-test. The correlation between platelet serotonin, CRP, IL-6, BMI, and metabolic syndrome variables was analysed using the parametric Pearson correlation. In order to test the predictions of concentrations of platelet serotonin, IL-6 and CRP in relation to individual metabolic syndrome components or BMI, a hierarchical multiple regression analysis was conducted, in which sex, age, the number of MDD episodes, duration of MDD and severity of MDD symptoms measured using the HRSD-17 were applied as covariance factors. Collinearity was excluded in two ways: firstly, there was no strong correlation ($r < 0.7$) between the predictor variables (platelet serotonin, CRP, IL-6), and secondly, the tolerance indicators which were greater than 0.2 in all analyses, i.e. the variance inflation factor was less than 10 in all analyses, such that the said predictor variables can be used together in the multiple regression analysis (Field, 2009).

The a priori power analysis of the sample size gave the following sample sizes for a strength of 0.80 and a level of statistical significance of $\alpha = 0.01$: 68 patients per group for the t-test with a medium size effect ($d = 0.5$), 107 patients for the correlation analysis with a medium size effect ($r = 0.3$) and 145 patients for the hierarchical regression analysis with the medium size effect ($f^2 = 0.15$).

Statistics was done with SPSS software (SPSS for Windows 17.0, SPSS, Chicago, IL, USA), and the power analysis was performed with the use of the G-Power software (http://www.psycho.uni-duesseldorf.de/aap/projects/gpower/).

3. Results

No statistically significant difference was found between MDD patients with and without metabolic syndrome in the sociodemographic and clinical characteristics (Table 1).

There was a difference in the values of all individual metabolic syndrome components between MDD patients with and without metabolic syndrome. The values of waist circumference, triglycerides, blood glucose, BMI, systolic and

Author's personal copy

Table 2
Serum concentrations of platelet serotonin, interleukin-6, CRP, cholesterol, LDL-cholesterol, and components of metabolic syndrome (mean ± SD) in patients with major depression with (MDD + Met), and without (MDD − Met) metabolic syndrome.

	MDD + Met N = 66	MDD − Met N = 79	t-value; p-value (df = 143)
Platelet serotonin (ng/10^9 platelets)	159.1 ± 167.4	312.2 ± 281.2	3.844; <0.01
Interleukin-6 (ng/l)	36.0 ± 27.2	23.8 ± 17.7	2.546; 0.013
CRP (mg/l)	6.6 ± 10.3	3.4 ± 4.7	2.308; 0.023
Waist circumference (cm)	102.3 ± 12.7	90.9 ± 12.1	5.559; <0.01
Triglycerides (mmol/l)	2.690 ± 1.88	1.600 ± 0.61	4.608; <0.01
HDL cholesterol (mmol/l)	1.215 ± 0.37	1.470 ± 0.43	3.50; <0.01
Serum glucose (mmol/l)	6.310 ± 2.01	5.070 ± 0.80	4.820; <0.01
Systolic blood pressure (mm Hg)	135.5 ± 13.3	124.0 ± 13.4	5.191; <0.01
Diastolic blood pressure (mm Hg)	85.0 ± 10.3	76.0 ± 11.0	5.066; <0.01
Body mass index	29.7 ± 5.1	23.9 ± 3.8	5.173; <0.01

diastolic blood pressure were higher in MDD patients with metabolic syndrome, while the levels of HDL cholesterol were significantly lower in this group (Table 2).

There was a difference in the concentration of platelet serotonin between MDD patients with and without metabolic syndrome. The concentration of platelet serotonin was lower statistically in the group of MDD patients with metabolic syndrome. In the group of MDD patients with metabolic syndrome, both the values of interleukin-6 and CRP were higher (Table 2). Correlation analysis gave a positive correlation between IL-6 and CRP ($r = 0.293$; $p < 0.01$), a negative correlation between IL-6 and platelet serotonin ($r = -0.293$; $p < 0.01$) and a negative correlation between CRP and platelet serotonin ($r = -0.217$; $p = 0.017$). BMI was significantly positively correlated with waist circumference ($r = 0.655$; $p < 0.01$), and with systolic ($r = 0.226$; $p < 0.01$) and diastolic ($r = 0.235$; $p < 0.01$) blood pressure, and negatively correlated with HDL-cholesterol ($r = -0.203$; $p = 0.02$) and thrombocyte serotonin ($r = -0.174$; $p = 0.05$), while there was no correlation between BMI and IL-6 ($r = 0.115$; $p = 0.279$), CRP ($r = 0.119$; $p = 0.188$), glucose ($r = 0.135$; $p = 0.124$) and triglycerides ($r = 0.029$; $p = 0.749$).

The hierarchical multiple linear regression analysis (Table 3) showed that the influence of platelet serotonin concentrations and CRP was significant for the values of waist circumference in centimetres. When covariance factors such as age, number of MDD episodes, duration of the illness and value of the Hamilton scale score for depression were added to the regression model, the model remained statistically significant. IL-6 showed no correlation to waist circumference.

The influence of the concentration of platelet serotonin and IL-6 was significant for blood glucose levels. When covariance factors such as age, number of MDD episodes, duration of the illness and value of the Hamilton scale score for depression were added to the regression model, the model remained significant. The concentration of CRP was not correlated to glucose concentrations (Table 3).

The influence of the concentration of IL-6 was significant for the value of triglycerides and HDL cholesterol. When covariance factors such as age, number of MDD episodes, duration of the illness and value of the Hamilton scale score for depression were added to the regression model, the model remained significant. The concentration of platelet serotonin and CRP was not correlated to the concentration of triglycerides or HDL cholesterol (Table 3). The effect of the concentrations of platelet serotonin, IL-6, and CRP on the value of BMI was not statistically significant in any of the models (Table 3).

Table 3
Hierarchy multiple linear regression analysis. Predictive values of platelet serotonin, interleukin-6, and CRP on individual metabolic syndrome components (Model 1 without covariates, Model 2 with covariates – sex, age, the number of MDD episodes, duration of MDD and severity of MDD symptoms measured using the HRSD-17).

Dependent variable	Predictors	R^2	t-value	p-value
Waist circumference – Model 1	Platelet serotonin	0.07	−2.687	0.008
	Interleukin-6		1.255	0.213
	CRP		2.060	0.039
Waist circumference – Model 2	Platelet serotonin	0.10	−3.025	0.003
	Interleukin-6		1.662	0.100
	CRP		2.020	0.046
Serum glucose – Model 1	Platelet serotonin	0.16	−2.324	0.022
	Interleukin-6		3.465	0.001
	CRP		−0.399	0.691
Serum glucose – Model 2	Platelet serotonin	0.2	−1.969	0.049
	Interleukin-6		3.278	0.002
	CRP		−0.445	0.657
Serum triglycerides – Model 1	Platelet serotonin	0.07	−1.718	0.088
	Interleukin-6		2.207	0.030
	CRP		0.062	0.951
Serum triglycerides – Model 2	Platelet serotonin	0.14	−1.818	0.072
	Interleukin-6		1.952	0.053
	CRP		−0.355	0.723
HDL cholesterol – Model 1	Platelet serotonin	0.15	0.446	0.656
	Interleukin-6		−2.153	0.034
	CRP		−0.600	0.550
HDL cholesterol – Model 2	Platelet serotonin	0.07	0.278	0.782
	Interleukin-6		−2.108	0.038
	CRP		−0.448	0.655
Systolic blood pressure – Model 1	Platelet serotonin	0.07	−0.338	0.736
	Interleukin-6		−1.182	0.240
	CRP		1.043	0.299
Systolic blood pressure – Model 2	Platelet serotonin	0.1	0.066	0.948
	Interleukin-6		−1.567	0.121
	CRP		0.777	0.439
Diastolic blood pressure – Model 1	Platelet serotonin	0.04	0.038	0.970
	Interleukin-6		−0.749	0.456
	CRP		−0.132	0.895
Diastolic blood pressure – Model 2	Platelet serotonin	0.09	0.455	0.650
	Interleukin-6		−1.459	0.148
	CRP		−0.530	0.597
Body mass index – Model 1	Platelet serotonin	0.04	−1.150	0.254
	Interleukin-6		0.473	0.637
	CRP		0.661	0.510
Body mass index – Model 2	Platelet serotonin	0.05	−0.939	0.351
	Interleukin-6		0.471	0.635
	CRP		0.709	0.480

4. Discussion

This is the first study to examine the differences in platelet serotonin between MDD patients with and without metabolic syndrome, and the association between platelet serotonin and inflammatory factors with individual components of metabolic syndrome in drug free MDD patients. All the investigated parameters, platelet serotonin, IL-6 and CRP significantly

Author's personal copy

differed between MDD patients with metabolic syndrome and those without, in the direction that platelet serotonin was lower in those with metabolic syndrome, while IL-6 and CRP were higher in those with metabolic syndrome. An inverse correlation was found between platelet serotonin and the value of waist circumference and serum glucose levels. Namely, a lower concentration of platelet serotonin was associated with higher concentrations of serum glucose and a larger waist circumference. This correlation was also present when covariance factors such as age, sex and clinical characteristics of MDD were added to the analysis. For IL-6, a positive correlation was found with serum glucose and triglycerides and a negative correlation with HDL cholesterol. CRP was correlated with waist circumference.

To date, several studies have shown that a reduction of serotonin impacts the development of metabolic syndrome components, particularly an increase in waist circumference and weight gain and an increase in glucose concentrations and the consequential development of insulin resistance (Herrera-Marquez et al., 2011; Horacek et al., 1999; Muldoon et al., 2004, 2006). This research was conducted on healthy volunteers, unlike the present study which, for the first time, included subjects with MDD. However, MDD research to date has shown that the reduced function of the serotonin system is a possible pathophysiological mechanism for the emergence of MDD (Elheuregi, 2004). On the other hand, patients with MDD are particularly susceptible to the development of metabolic syndrome (Richter et al., 2010). It would appear particularly important that the components of metabolic syndrome, i.e. glucose levels and waist circumference in this study, are inversely related to serotonin concentrations. Previous studies showed that reductions in the availability of serotonin lead to hyperphagy, which can also be a symptom of MDD, and also to an increase in body mass and waist circumference. The opposite is also true, i.e. a long-term increase in serotonergic activities leads to reduced body weight, waist circumference and feeling of hunger (Lucki, 1998). Other studies have shown that patients with MDD have increased proinflammatory cytokines and that the mechanism underlying MDD development is a chronic inflammatory reaction (Maes, 1995). Metabolic syndrome is also associated with a chronic increase in proinflammatory cytokines and acute phase inflammation proteins such as CRP (Festa et al., 2000; Han et al., 2002; Kowalska et al., 2008; Tamakoshi et al., 2003).

In the present study, MDD patients with metabolic syndrome proved to have higher values of IL-6 and CRP than those without metabolic syndrome. IL-6 is associated with the concentrations of glucose, triglycerides and low HDL cholesterol. In humans, 35% of the basal concentration of IL-6 originates from the fatty tissue and is secreted directly into the circulation. In addition to inflammation and immunological reactions, it is also involved in a number of biological processes, such as maintaining normal glucose homeostasis and body metabolism (Eckel et al., 2005; Glund and Krook, 2008). However, the level of IL-6 has a tendency to increase with age (Kowalska et al., 2008). In the present study, age was included as a covariant in examining the influence of IL-6 on individual components of metabolic syndrome, in order to avoid this effect. In addition to acting on glucose homeostasis and metabolism, IL-6 and the remaining cytokines act on the serotonergic system (Maes et al., 2011a, 2011b, 2011c). As such, cytokines can cause reduced activity of pre-synaptic 5HT neurons by reducing 5HT synthesis, changing restorage of 5HT in the synaptic gap and changing the post-synaptic 5HT receptors (Maes et al., 2011a, 2011b, 2011c). The synthesis of 5HT is most dependent on the availability of the tryptophan precursor in the brain, and cytokines reduce tryptophan availability by inducing indoleamin-2,3-dioxigenase (IDO), an enzyme that metabolises tryptophan into quinurenine. Such overinduced IDO can lead to a reduction in the level of tryptophan in serum, which is accompanied by a reduction in 5HT synthesis. Furthermore, cytokines increase 5HT transmission, which can lead to faster exhaustion of reserves under conditions when the pre-synaptic availability of 5HT is low due to reduced 5HT synthesis (Schiepers et al., 2005). Peripheral immunological activation can also cause positive regulation of serotonin transporters, leading to a depletion of extracellular 5HT, and changing the number of post-synaptic receptors and their sensitivity (Schiepers et al., 2005).

In summary, the possible pathophysiological mechanism for the emergence of metabolic abnormality in MDD could be in the cycle in which serotonin and proinflammatory cytokines are intertwined and mutually induce one another. Namely, low serotonergic activity in MDD is accompanied by appetite and eating disorders and with hypobulimia, while the resulting reduction in physical activity leads to obesity. The fatty tissue secretes proinflammatory cytokines, primarily IL-6, which stimulates the metabolism of tryptophan into serotonin and the result is a serotonin deficiency, the depression is maintained and the cycle continues.

A limitation in this study was that the eating habits of the tested patients were not monitored, and this can influence both weight and the development of insulin resistance (Church, 2011). Secondly, physical activity was not monitored, though it can alter IL-6 levels (Church, 2011). Thirdly, the study was cross-sectional without a prospective design, and thus it was not possible to study the dynamics of the influence of the clinical course of MDD and/or the influence of psychopharmacological treatment on the investigated parameters, which is important, as studies have shown that antidepressants can influence waist circumference and other metabolic syndrome components (McIntyre et al., 2010; Serretti and Mandelli, 2010). In the present study, all included patients had been without any psychopharmacotherapy for a minimum of 30 days, thereby avoiding the acute effects of psychopharmaceuticals on the tested parameters. Fourthly, due to the described exclusion criteria, we obtained a ratio of MDD with metabolic syndrome and MDD without metabolic syndrome of 66:79, which exclusively represents the ratio in our sample and may in no way be generalized to the overall MDD population. Other indicators of metabolic syndrome and MDD, such as cortisol, were also not investigated. One advantage of this study was that patients were not on medications that could alter both cytokines and platelet serotonins (Yoshimura et al., 2009).

In conclusion, this study gives the first evidence that the pathophysiology of metabolic syndrome in MDD involves low concentrations of serotonin, which primarily influence waist circumference and glucose concentrations. As previous studies showed that MDD is accompanied by a decreased antioxidant status and by induction of oxidative and nitrosative pathways, on the other hand, metabolic syndrome is also associated with changed inflammatory, oxidative and nitrosative pathways (Maes et al., 2011b, 2011c). In future research, it is necessary to conduct prospective studies that would examine the dynamics

Author's personal copy

of the connections between serotonin, oxidative and nitrosative pathways and metabolic syndrome in MDD.

Role of funding source

This work was supported by the Croatian Ministry of Science, Education and Sport, grant number 134-0000000-3372.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors are indebted to all of the physicians, nurses, and study coordinators who cared for the patients and who kindly provided the data necessary for our analysis.

References

Church, T., 2011. Exercise in obesity, metabolic syndrome and diabetes. Progress in Cardiovascular Diseases 53, 412–418.

Eckel, R.H., Grundy, S.M., Zimmet, P.Z., 2005. The metabolic syndrome. The Lancet 365, 1415–1428.

Elhwuegi, A.S., 2004. Central monoamines and their role in major depression. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 28, 435–451.

Everson-Rose, S.A., Meyer, P.M., Powell, L.H., Pandey, D., Torrens, J.I., Kravitz, H.M., Bromberger, J.T., Matthews, K.A., 2004. Depressive symptoms, insulin resistance and risk of diabetes in women at midlife. Diabetes Care 27, 2856–2862.

Festa, A., D'Agostino Jr., R., Howard, G., Mykkänen, L., Tracy, R.P., Haffner, S.M., 2000. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 102, 42–47.

Field, A., 2009. Discovering Statistics using SPSS. Sage Publication Ltd., London.

First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., 2002. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition (SCID-I/P). New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research, New York.

Gluud, S., Knook, A., 2008. Role of interleukin-6 signalling in glucose and lipid metabolism. Acta Physiologica 192, 37–48.

Grundy, S.M., Cleeman, J.I., Daniels, S.R., Donato, K.A., Eckel, R.H., Franklin, B.A., Gordon, D.J., Krauss, R.M., Savage, P.J., Smith, S.C., Spertus, J.A., Costa, F., 2005. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 112, 2735–2752.

Hamilton, M., 1980. A rating scale for depression. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 23, 56–62.

Han, T.S., Sattar, N., Williams, K., Gonzalez-Villalpando, C., Lean, M.E., Haffner, S.M., 2002. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. Diabetes Care 25, 2016–2021.

Heiskanen, T.H., Niskanen, L.K., Hintikka, J.J., Koivumaa-Honkanen, H.T., Honkalampi, K.M., Haatainen, K.M., Viinamäki, H.T., 2006. Metabolic syndrome and depression: a cross-sectional analysis. The Journal of Clinical Psychiatry 67, 1422–1427.

Herrera-Marquez, R., Hernandez-Rodriguez, J., Medina-Serrano, J., de Oca Bayo-Montes, A., Manjarrez-Gutierrez, G., 2011. Association of metabolic syndrome with reduced central serotonergic activity. Metabolic Brain Disease 26, 29–35.

Hrnacek, J., Kuzmakova, M., Hoschl, C., Andel, M., Babkouh, R., 1999. The relationship between central serotonergic activity and insulin sensitivity in healthy volunteers. Psychoneuroendocrinology 24, 785–797.

Howren, M.B., Lamkin, D.M., Suls, J., 2009. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. Psychosomatic Medicine 71, 171–186.

Kinder, L.S., Carnethon, M.R., Palaniappan, L.P., King, A.C., Fortmann, S.P., 2004. Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Psychosomatic Medicine 66, 316–322.

Koponen, H., Jokelainen, J., Keinanen-Kiukaanniemi, S., Kumpusalo, E., Vanhala, M., 2008. Metabolic syndrome predisposes to depressive symptoms: a population-based 7-year follow-up study. The Journal of Clinical Psychiatry 69, 178–182.

Kowalska, I., Straczkowski, M., Nikolajuk, A., Adamska, A., Karczewska-Kupczewska, M., Otziomek, E., Kinalska, I., Gorska, M., 2008. Insulin resistance, serum adiponectin, and proinflammatory markers in young subjects with the metabolic syndrome. Metabolism 57, 1539–1544.

Liang, Y., Luo, S., Cincotta, A.H., 1999. Long-term infusion of norepinephrine plus serotonin into the ventromedial hypothalamus impairs pancreatic islet function. Metabolism 48, 1287–1289.

Lucki, I., 1998. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. Biological Psychiatry 44, 151–162.

Maes, M., 1995. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 19, 11–38.

Maes, M., Leonard, B.E., Myint, A.M., Kubera, M., Verkerk, R., 2011a. The new "5-HT" hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 35, 702–721.

Maes, M., Kubera, M., Obuchowiczwa, E., Goehler, L., Brzeszcz, J., 2011b. Depression's multiple comorbidities explained by (neuro) inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways. Neuro Endocrinology Letters 32, 7–24.

Maes, M., Galecki, P., Chang, Y.S., Berk, M., 2011c. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 35, 676–692.

McCall, R.B., Clement, M.E., 2001. Role of serotonin 1A and serotonin 2 receptors in the central regulation of the cardiovascular system. Pharmacological Reviews 46, 231–243.

McIntyre, R.S., Park, K.Y., Law, C.W., Soltan, F., Adams, A., Lourenco, M.T., Lu, A.K., Soczynska, J.K., Woldeyohannes, H., Alsuwaidan, M., Yoon, J., Kennedy, S.H., 2010. The association between conventional antidepressants and the metabolic syndrome: a review of the evidence and clinical implications. CNS Drugs 24, 741–753.

Muldoon, M.F., Mackey, R.H., Williams, K.V., Korytkowski, M.T., Flory, J.D., Manuck, S.B., 2004. Low central nervous system serotonergic responsivity is associated with the metabolic syndrome and physical inactivity. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 89, 266–271.

Muldoon, M.F., Mackey, R.H., Korytkowski, M.T., Flory, J.D., Pollock, B.G., Manuck, S.B., 2006. The metabolic syndrome is associated with reduced central serotonergic responsivity in healthy community volunteers. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 91, 718–721.

Okamura, F., Tashiro, A., Utumi, A., Imai, T., Suchi, T., Tamura, D., Sato, Y., Suzuki, S., Hongo, M., 2000. Insulin resistance in patients with depression and its changes during the clinical course of depression: minimal model analysis. Metabolism 49, 1255–1260.

Pulkki-Raback, L., Elovainio, M., Kivimäki, M., Mattsson, N., Raitakari, O.T., Puttonen, S., Marniemi, J., Viikari, J.S., Keltikangas-Järvinen, L., 2009. Depressive symptoms and the metabolic syndrome in childhood and adulthood: a prospective cohort study. Health Psychology 28, 100–110.

Raikkonen, K., Matthews, K.A., Kuller, L.H., 2007. Depressive symptoms and stressful life events predict metabolic syndrome among middle-aged women: a comparison of World Health Organization, Adult Treatment Panel III, and International Diabetes Foundation definitions. Diabetes Care 30, 872–877.

Ramage, A.G., 2001. Central cardiovascular regulation and 5-hydroxytryptamine receptors. Brain Research Bulletin 56, 425–439.

Richter, N., Juchel, G., Assion, H.J., 2010. Metabolic syndrome: a follow-up study of acute depressive inpatients. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 260, 41–49.

Rosmond, R., Bouchard, C., Bjorntorp, P., 2002. Increased abdominal obesity in subjects with a mutation in the 5-HT 2A receptor gene promoter. Annals of the New York Academy of Sciences 967, 571–575.

Schiepers, O.J., Wichers, M.C., Maes, M., 2005. Cytokines and major depression. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 29, 201–217.

Serretti, A., Mandelli, L., 2010. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. The Journal of Clinical Psychiatry 71, 1259–1272.

Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. The Journal of Clinical Psychiatry 59, 34–57.

Tamakoshi, K., Yatsuya, H., Kondo, T., Hori, Y., Ishikawa, M., Zhang, H., Murata, C., Otsuka, R., Zhu, S., Toyoshima, H., 2003. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders 27, 443–449.

Author's personal copy

Thomas, L., 1998. Clinical laboratory diagnostics. Use and Assessment of Clinical Laboratory Results. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt, Germany.

Yoshimura, R., Hori, H., Ikenouchi-Sugita, A., Umene-Nakano, W., Ueda, N., Nakamura, J., 2009. Higher plasma interleukin-6 (IL-6) level is associated with SSRI- or SNRI-refractory depression. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 33, 722–726.

Yuan, X., Yamada, K., Ishiyama-Shigemoto, S., Koyama, W., Nonaka, K., 2000. Identification of polymorphic loci in the promoter region of the serotonin 5-HT2C receptor gene and their association with obesity and type II diabetes. Diabetologia 43, 373–376.