

# VÝZNAM HOMOCYSTEINU A KORTIZOLU V DIAGNOSTICE DEPRESIVNÍ PORUCHY – VÝSLEDKY Z VÝZKUMNÉHO ZÁMĚRU

původní práce

**Eva Kitzlerová**  
**Zdeněk Fišar**  
**Martina Zvěřová**  
**Roman Jirák**  
**Jana Hroudová**  
**Jiří Raboch**

Psychiatrická klinika 1. LF UK  
a VFN, Praha

**Kontaktní adresa:**

MUDr. Eva Kitzlerová, Ph.D.  
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN  
Ke Karlovu 11  
128 05 Praha 2  
e-mail: eva.kitzlerova@vfn.cz

Podpořeno projektem  
MZ ČR – RVO-VFN64165,  
projektem PRVOUK-P26/LF1/4  
a grantem MZ VES 2015 15-28616A.

## SOUHRN

Kitzlerová E, Fišar Z, Zvěřová M, Jirák R, Hroudová J, Raboch J. Význam homocysteinu a kortizolu v diagnostice depresivní poruchy – výsledky z výzkumného záměru

**Cíle:** Změření a analýza plazmatických koncentrací kortizolu a homocysteinu u nemocných trpících depresivní poruchou a u zdravých dobrovolníků. Zjištění asociace těchto parametrů se závažností depresivní symptomatiky určené pomocí diagnostických škál a ohodnocení využitelnosti plazmatického kortizolu a homocysteinu jako biomarkerů depresivní poruchy.

**Materiál a metoda:** Klinické hodnocení pomocí Hamiltonovy škály deprese (HAMD) a škály pro Globální klinický dojem – doména závažnost, zlepšení (CGI-S, CGI-I) a měření koncentrace kortizolu a homocysteinu v krevní plazmě bylo provedeno u 67 pacientů s depresivní poruchou před započítím léčby a po několikátýdenní léčbě (při propuštění do ambulantní léčby). Biochemické parametry u depresivních pacientů a jejich podskupin (respondéři – pacienti s léčebnou odpovědí na farmaka, nonrespondéři – bez odezvy na farmaka, drug-naïve – dosud neléčení) byly porovnány s hodnotami změřenými u 95 zdravých kontrol.

**Výsledky:** HAMD a CGI-S byly po léčbě významně sníženy u všech pod-

## SUMMARY

Kitzlerová E, Fišar Z, Zvěřová M, Jirák R, Hroudová J, Raboch J. Importance of plasma homocysteine and cortisol in the diagnosis of depressive disorder – results from research project

**Objective:** We measured plasma concentrations of cortisol and homocysteine in the group of depressive patients and in the group of healthy volunteers. The aim of this work was to detect the association between these parameters and severity of the depression according to diagnostic scales and evaluation of plasma cortisol and homocysteine as biomarkers of depressive disorder.

**Materials and method:** Measurements of plasma concentrations of cortisol and homocysteine before and after treatment (in the day of discharge) were made in the group of 67 depressive patients, which were clinically evaluated according to Hamilton rating scale of depression (HRSD) and scale of Clinical global impression – severity and improvement (CGI-S, CGI-I). Biochemical parameters in the group of depressive patients and in their subgroups (responders, nonresponders, drug-naïve) were compared with parameters in the group of 95 healthy volunteers.

**Results:** HRSD and CGI-S were significantly reduced after treatment in all subgroups of depressive patients except the subgroup of nonresponders. We con-

skupin depresivních pacientů s výjimkou podskupiny nonrespondérů. Byl potvrzen významný nárůst plazmatického homocysteinu s věkem, pro kortizol byl pozorován mírný pokles. Pro plazmatický kortizol nebo homocystein nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi podskupinami depresivních osob a kontrolami. Parciální korelace mezi biochemickými parametry a tíží deprese hodnocenou pomocí skóre HAMD nebyly statisticky významné. Nebyla zjištěna významná asociace mezi vysokým plazmatickým kortizolem nebo homocysteinem a výskytem depresivní poruchy. Byl potvrzen zvýšený výskyt jak nízkých, tak vysokých koncentrací kortizolu a homocysteinu při depresivní poruše.

**Závěr:** Průměrné plazmatické koncentrace kortizolu nebo homocysteinu samy o sobě nevypovídají významně ani o vzniku depresivní poruchy, ani o tíži onemocnění. Je to zřejmě dáno skutečností, že při depresivní poruše se vyskytují jak zvýšené, tak snížené koncentrace těchto biochemických parametrů.

**Klíčová slova:** deprese, biochemické markery, kortizol, homocystein.

firmed significant elevation of plasma homocysteine and slight reduction of plasma cortisol according to the age of patients. We did not find any statistical significant differences in plasma levels of cortisol and homocysteine between the subgroups of depressive patients and healthy volunteers. Partial correlations between the biochemical parameters and the severity of depression according to the scale HRSD were not statistically significant. We did not find significant association between the high plasma cortisol or homocysteine and the incidence of depression. We confirmed both high and low plasma concentrations of cortisol and homocysteine during the depression.

**Conclusion:** Average plasma concentrations of cortisol and homocysteine do not tell anything about development either severity of depressive disorder by themselves. It is probably caused by the fact that either elevated or reduced plasma levels occur both during the depressive disorder.

**Key words:** depression, biochemical markers, cortisol, homocysteine.

## ÚVOD

Poruchy nálady jsou častým onemocněním s opakujícím se nebo chronickým průběhem. Patofyziologie poruch nálady není dostatečně známa. Náchylnost k onemocnění je dána jak genetickými faktory, tak individuální citlivostí na stresory a předchozí historií. Léčba antidepressiv, stabilizátory nálady, elektrokonvulzivní terapie a psychoterapie jsou obvykle účinné, avšak část pacientů na léčbu neodpovídá dostatečně, jeví známky tzv. farmakorezistence. V dnešní době nejsou známy dostatečně citlivé a selektivní genetické, biochemické, fyziologické, neuroendokrinní či jiné biologické testy, které by umožnily diagnostikovat depresivní poruchy a jejich podtypy, nebo které by byly schopny predikovat úspěšnost odezvy na farmakoterapii. Cílem výzkumu v této oblasti je proto nalezení biologických markerů měřitelných v periferní krvi a specifických pro poruchy nálady nebo pro antidepressivní či stabilizující účinky léčiv. Mezi biochemické markery zjištěné z periferní krve a podílející se na patofyziologii neurodegenerativních poruch patří homocystein a kortizol.<sup>1</sup> Plazmatické koncentrace homocysteinu a kortizolu jsme měřili u nemocných trpících depresivní poruchou a u zdravých dobrovolníků v rámci Výzkumného záměru MSM0021620849 Psychiatrické kliniky Praha.

## Homocystein v etiopatogenezi depresivní poruchy

V etiopatogenezi depresivní poruchy je v souvislosti s homocysteinem nejčastěji diskutována deficiencie kyseliny listové (folátu) a vitamínu B12<sup>2</sup> a vysoké koncentrace homocysteinu.<sup>3,4</sup> Předchozí studie naznačují, že folátová deficiencie se může objevit u více než třetiny pacientů trpících těžkou depresí<sup>4–6</sup> a naznačuje její vztah k narušenému metabolismu serotoninu, dopaminu a noradrenalinu a neurodegenerativnímu poškození.<sup>7</sup> Změny v metabolismu homocysteinu, nedostatečný příjem vitamínů B ve stravě, narušené renální funkce, mužské pohlaví, vyšší věk, kouření, nadměrná konzumace alkoholu, nedostatek fyzické aktivity a velká konzumace kávy vedou ke zvýšení celkových koncentrací homocysteinu v krvi, tzv. hyperhomocysteinémii.<sup>2,8</sup> Zvýšené koncentrace homocysteinu jsou vazotoxické a neurotoxické (způsobují deficienci neurotransmiterů) a genetická dispozice určitého typu populace zvyšuje riziko vzniku vaskulárních chorob v mozku (tepenné aterosklerózy a jejich tromboembolických komplikací), které jsou často následovány rozvojem depresivní poruchy.<sup>9</sup>

Mezi buněčné mechanismy podílející se na patofyziologii neurodegenerativních chorob patří oxidativní stres,

hyperaktivace glutamátových receptorů, mitochondriální dysfunkce, apoptóza a neuronální smrt.<sup>10–12</sup> Homocystein může vést ke glutamátové excitotoxicitě hyperstimulací N-methyl-D-aspartátových receptorů,<sup>13</sup> poškozením DNA a nastartováním apoptózy.<sup>7</sup> Homocystein tak může přispívat k neuronální degeneraci u neuropsychiatrických onemocnění souvisejících se stresem a s chorobami věkem podmíněných.<sup>14</sup>

## Kortizol v etiopatogenezi depresivní poruchy

V souvislosti s úlohou kortizolu v patofyziologii depresivní poruchy hraje roli alterace hypotalamo-hypofyzo-adrenokortikální (HPA) osy.<sup>15,16</sup> Aktivace HPA osy byla zjištěna u přibližně poloviny nemocných trpících depresivní poruchou, vede ke zvýšenému uvolnění kortikotropin uvolňujícího hormonu, zvýšené sekreci adrenokortikotropního hormonu (ACTH) a následnému zvýšenému uvolnění kortizolu.<sup>17–19</sup> Průměrné koncentrace kortizolu jsou vyšší u žen než u mužů a plazmatické koncentrace kortizolu se u obou pohlaví zvyšují s věkem. Měření koncentrací kortizolu ve slinách, moči nebo séru potvrdilo hyperkortizolémii u starších depresivních nemocných.<sup>20</sup> Jiná data však naznačila, že hyposekrece kortizolu u starších nemocných může být typickým rysem především u mužů trpících chronickými depresivními epizodami. U starších nemocných je depresivní porucha spojena s nerovnováhou stresového systému vedoucí individuálně buď k hypokortizolémii, nebo hyperkortizolémii. Deprese spojené s hypo- nebo hyperkortizolémií představují různé podtypy depresivní poruchy. Jak vysoké, tak nízké koncentrace kortizolu vedou k narušení kognitivních funkcí, především deklarativní paměti i u osob bez známek demence, což naznačuje jejich podíl na patofyziologii deprese.<sup>21</sup> Byl též prokázán vztah mezi bazálními, ranními plazmatickými koncentracemi kortizolu a somatoformními disociativními symptomy u pacientů s unipolární depresí.<sup>22</sup> Ačkoliv se stres a aktivita HPA osy podílejí na vzniku a rozvoji depresivní poruchy i Alzheimerovy demence, není jasné, zda patofyziologie deprese u Alzheimerovy demence je stejná jako u depresivní poruchy bez demence.<sup>23</sup>

## ČÍL

Změření celkových plazmatických koncentrací kortizolu a homocysteinu u nemocných trpících depresivní poruchou a u zdravých dobrovolníků. Dále korelace plazmatických koncentrací homocysteinu a kortizolu ke skóre diagnostických škál zaměřených na závažnost depresivní symptomatiky s cílem posouzení jejich využitelnosti jako biomarkerů pro stupně závažnosti depresivních epizod nebo jednotlivých subtypů depresivních poruch.

## MATERIÁL A METODA

Pacientům s klinicky potvrzenou diagnózou depresivní poruchy byla v odebraných krevních vzorcích měřena hodnota celkového plazmatického kortizolu a homocysteinu.

Bylo posuzováno 67 osob, které se léčily na Psychiatrické klinice 1. LF UK a VFN, a 95 zdravých kontrol. Všichni posuzovaní byli starší 18 let, netrpěli žádným závažnějším somatickým onemocněním a nezneužívali psychoaktivní látky. Ke zjištění významných anamnestických údajů, osobních zvyklostí a užívané medicíny byl s posuzovanými vyplněn dotazník.

Zařazeny byly osoby trpící depresivní epizodou různého stupně závažnosti, bez psychotických příznaků. Diagnóza depresivní poruchy (F32) nebo periodické depresivní poruchy (F33) byla potvrzena klinickým rozhovorem, po splnění kritérií dle MKN-10. Tíže deprese a její změna v průběhu léčby byly hodnoceny pomocí 21 položkové Hamiltonovy hodnotící škály pro depresi (HAMD) a škály pro Globální klinický dojem (CGI-S, CGI-I). Před započátkem léčby měli pacienti HAMD skóre větší než 10 a CGI-S skóre 2 nebo více. Bipolární afektivní porucha byla vyloučena pomocí dotazníku pro poruchy nálady, tzv. Mood disorder questionnaire (MDQ).

Nesrážlivá krev (s EDTA jako antikoagulantem) ke stanovení kortizolu a homocysteinu byla odebírána ráno na lačno mezi 7.00 a 8.00 h. Plazma byla separována bezprostředně po odběru a uchována při  $-70$  °C. Celkový plazmatický homocystein byl měřen spektrofotometricky s použitím dvousložkové reagenční soupravy (liquidstable 2-part homocysteine reagent kit, Axis-ShieldDiagnostics Ltd, Dundee, UK) a analyzátoru ModularAnalytics EVO (Hitachi, Japan). Kvantitativní stanovení plazmatického kortizolu bylo provedeno metodou kompetitivní imuno assay s použitím přímé chemiluminiscence. Byla použita reagenční souprava Centaur Cortisol (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, USA) a analyzátor ADVIA Centaur (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, USA).

Statistická analýza byla provedena pomocí programu Statistica 12 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA). Normalita dat byla testována Shapirovým-Wilkovým W testem. Data jsou uvedena jako průměrné hodnoty  $\pm$  standardní odchylka (SD) s výjimkou koncentrací homocysteinu, které byly analyzovány jako  $\log(\log)$ -transformovaná data mající normální rozdělení. Průměrné hodnoty koncentrací homocysteinu a chybový interval byly určeny inverzní transformací  $\log(\log(\text{průměr} \pm \text{SD}))$ .

Průměrné hodnoty parametrů při depresivní poruše byly porovnány s kontrolní skupinou pomocí ANOVA a post-hoc Dunnettova testu, přičemž byla provedena korekce koncentrace kortizolu nebo homocysteinu na věk. Průměrné hodnoty kortizolu a homocysteinu před léčbou a po ní byly porovnány pomocí párového t-testu pro závislé vzorky. Korelace mezi dvojicemi proměnných byly spočteny jako parciální korelační koeficienty s vyloučením vlivu věku.

Do skupiny s „vysokým homocysteinem“ byli zařazeni pacienti s plazmatickou koncentrací homocysteinu nad  $15 \mu\text{mol/l}$ , do skupiny s „vysokým kortizolem“ byli zařazeni pacienti s plazmatickou koncentrací kortizolu nad  $700 \text{ nmol/l}$ . Pro odhad asociace plazmatických koncentrací kortizolu a homocysteinu s depresivní poruchou byly spočteny parametry poměr šancí („odds ratio“, OR), relativní riziko („relative risk“, RR), senzitivita a specifita (s 95% intervalem spolehlivosti). Všechna data byla adjustována na věk.

Tab. 1. Klinická data a koncentrace plazmatického kortizolu a homocysteinu u osob s depresivní poruchou a u zdravých kontrol

	HAMD	CGI-S	CGI-I	Věk	Kortizol (nmol/l)	Homocystein (μmol/l)		N
<b>Kontrola:</b>				48 ± 16	500 ± 153	12,2	(10,3–14,4)	95
<b>Deprese před léčbou:</b>								
vše	23,0 ± 7,9	4,42 ± 1,18		46 ± 15	517 ± 166	12,0	(9,8–14,5)	67
respondér	22,7 ± 8,2	4,77 ± 0,90		46 ± 14	509 ± 153	12,5	(10,2–14,5)	49
nonrespondér	25,7 ± 7,0	3,46 ± 1,20		48 ± 15	531 ± 214	11,6	(8,5–15,0)	13
drug-naïve	22,8 ± 7,9	4,81 ± 0,91		40 ± 17	567 ± 184	12,5	(9,8–13,8)	17
<b>Deprese po léčbě:</b>								
vše	***7,63 ± 8,9	2,18 ± 0,99	1,94 ± 0,99	46 ± 15	530 ± 170	12,3	(10,1–15,0)	53
respondér	***4,29 ± 4,2	1,95 ± 0,79	1,67 ± 0,61	45 ± 15	525 ± 158	12,8	(10,2–15,2)	42
nonrespondér	23,2 ± 8,7	3,22 ± 1,20	3,22 ± 1,39	46 ± 16	536 ± 223	11,0	(8,8–15,0)	9
drug-naïve	***6,07 ± 5,8	2,00 ± 0,88	1,79 ± 0,80	40 ± 17	538 ± 145	12,8	(10,3–13,5)	14

Pozn.: Jsou uvedeny průměrné hodnoty ± směrodatná odchylka. Pro homocystein byla průměrná hodnota a SD spočtena pro transformovaná data log(log(homocystein)) a zobrazené hodnoty s intervalem chyby v závorce byly spočteny inverzní transformací. Průměrné hodnoty parametrů při depresivní poruše byly porovnány s kontrolní skupinou pomocí ANOVA a post-hoc Dunnettova testu, přičemž byla provedena korekce koncentrace kortizolu nebo homocysteinu na věk. Průměrné hodnoty kortizolu a homocysteinu před léčbou a po ní byly porovnány pomocí párového t-testu pro závislé vzorky. HAMD – 21položková Hamiltonova hodnotící škála pro depresi; CGI-S – celkový klinický dojem – škála tíže deprese; CGI-I – celkový klinický dojem – škála zlepšení; \*\*\* p < 0,001.

Kvartily (hodnoty, které dělí podle velikosti uspořádané statistické jednotky souboru na početně stejné čtvrtiny) byly spočteny pro data z kontrolní skupiny a použity pro data depresivních osob; tj. pro objasnění asociace mezi depresivní poruchou a koncentrací plazmatického kortizolu nebo homocysteinu byl spočten relativní počet depresivních osob v každém kvartilu.

## VÝSLEDKY

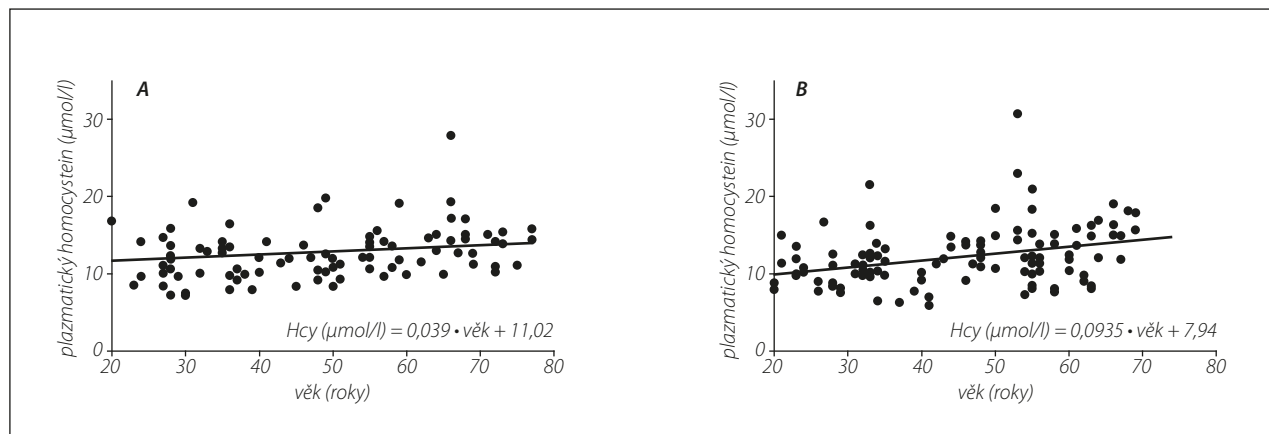
Klinická data a koncentrace plazmatického kortizolu a homocysteinu u osob s depresivní poruchou a u zdravých kontrol jsou uvedeny v tab. 1. HAMD a CGI-S byly po léčbě významně sníženy u všech podskupin depresivních pacientů s výjimkou nonrespondérů. Pro koncentraci plazmatického kortizolu nebo homocysteinu nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi kontrolami a podskupinami depresivních osob uvedenými v tabulce.

U kontrolních osob byl zjištěn významně nižší plazmatický kortizol (p = 0,013) u mužů (441 ± 115 nmol/l,

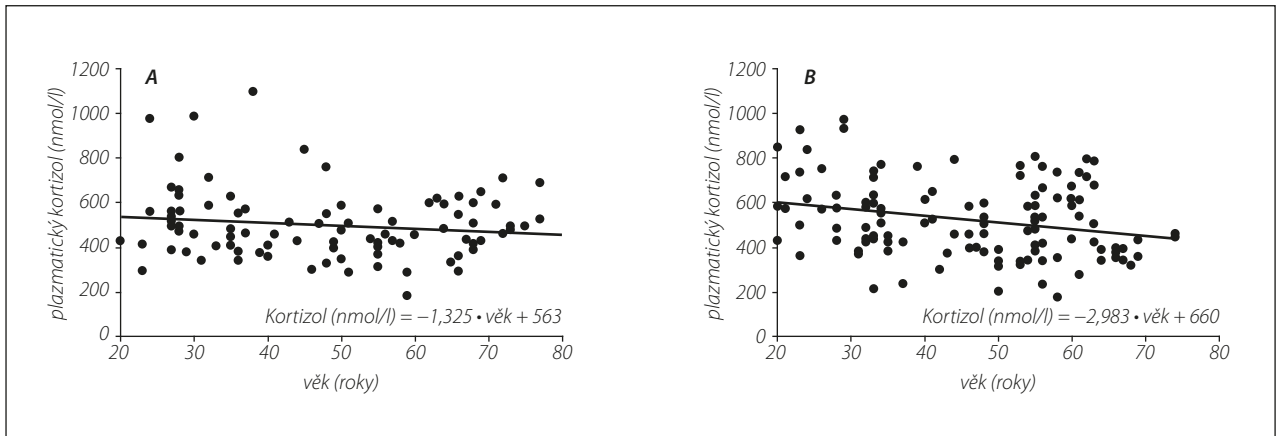
N = 29) oproti ženám (526 ± 161 nmol/l, N = 66). U depresivních osob před léčbou nebylo snížení plazmatického kortizolu u mužů oproti ženám statisticky významné (p = 0,41). V následujících analýzách byli muži a ženy hodnoceni dohromady.

Potvrdili jsme významnou pozitivní korelaci plazmatického homocysteinu s věkem (graf 1). Pro log(log) transformovaná data je korelační koeficient u kontrol 0,267 (p = 0,009), u depresivních osob 0,441 (p < 0,001). Korelace mezi koncentrací kortizolu a věkem je záporná (graf 2), u kontrol -0,140 (p = 0,177), u depresivních osob -0,260 (p = 0,004). V následujících statistických analýzách byla proto vždy provedena adjustace na věk, tj. byl korigován vliv věku.

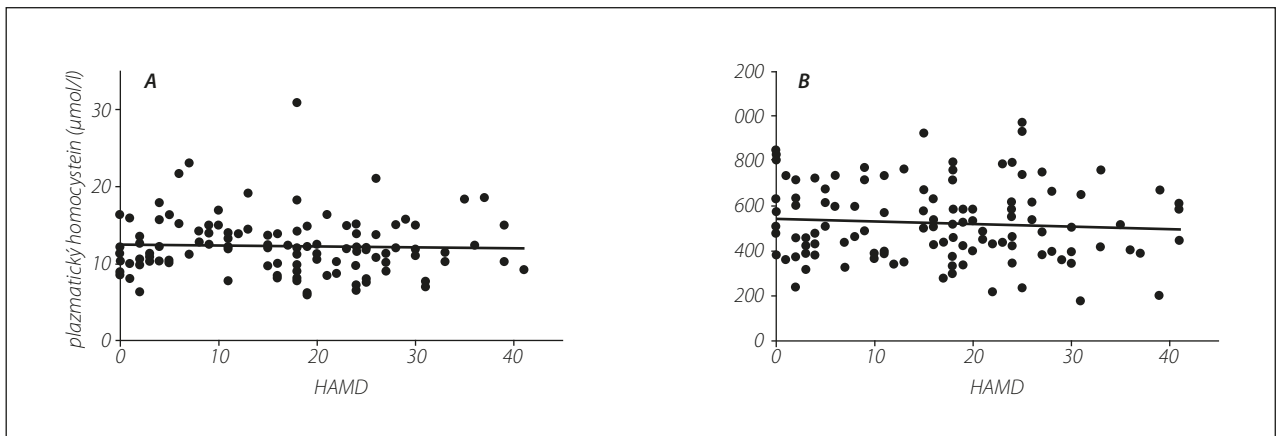
Nenalezli jsme významnou asociaci mezi plazmatickým homocysteinem nebo kortizolem a tíží deprese hodnocenou pomocí škály HAMD (graf 3). Parciální korelační koeficienty s vyloučením vlivu věku mezi HAMD a koncentracemi homocysteinu nebo kortizolu nebyly statisticky významné pro žádnou podskupinu depresivně nemocných (všichni, před léčbou, po léčbě, respondéři, nonrespondéři, drug-naïve).



Graf 1. Závislost plazmatického homocysteinu na věku u (A) kontrolních osob, (B) osob s depresivní poruchou



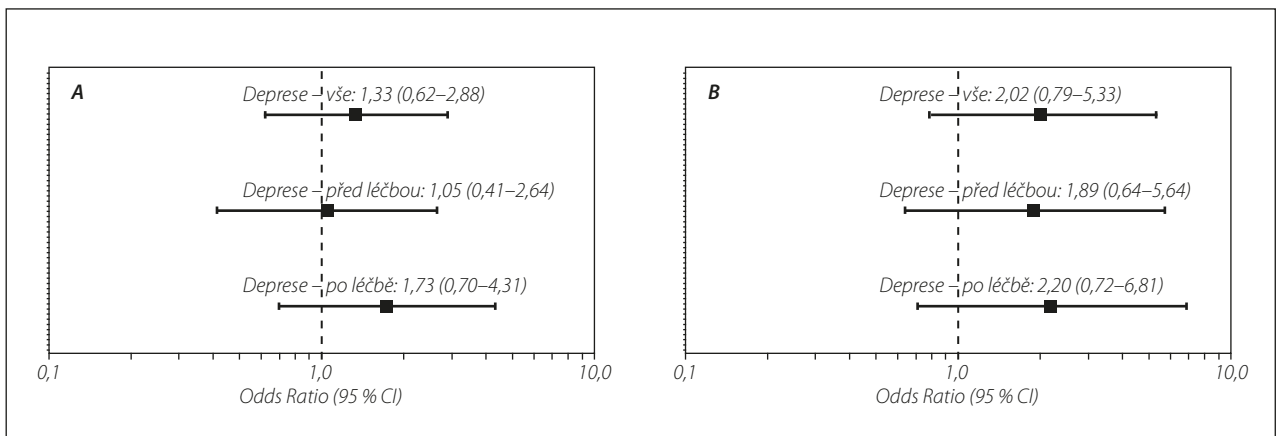
Graf 2. Závislost plazmatického kortizolu na věku u (A) kontrolních osob, (B) osob s depresivní poruchou



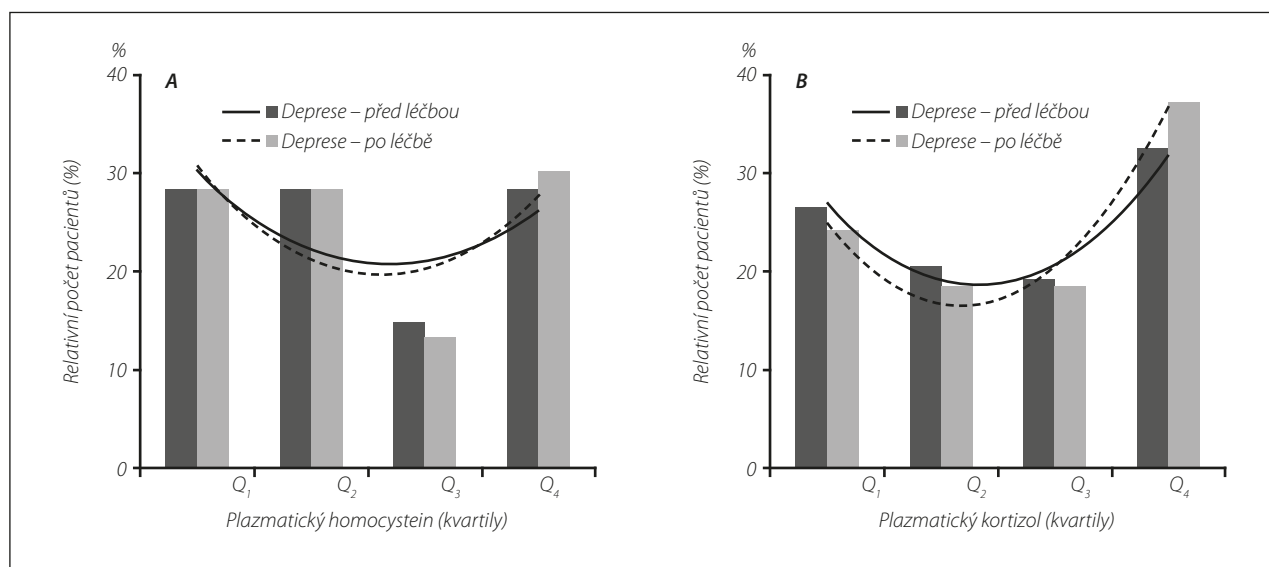
Graf 3. Závislost (A) plazmatického homocysteinu nebo (B) plazmatického kortizolu na tíži deprese hodnocené pomocí skóre HAMD

Vysoká plazmatická koncentrace homocysteinu (> 15 µmol/l) byla zjištěna u 15,8 % kontrol a 20,0 % depresivních pacientů, přičemž před léčbou to bylo u 16,4 % a po léčbě u 24,5 %. Vysoká plazmatická koncentrace kortizolu (> 700 nmol/l) byla zjištěna u 8,5 % kontrol a 15,8 % depresivních pacientů, přičemž před léčbou to bylo u 14,9 % a po léčbě u 17,0 %. Pro zvolený dolní limit vysokého homocysteinu (15 µmol/l) byla

senzitivita testu výskytu depresivní poruchy proti kontrolám 0,20 při specifitě 0,84 určené pro kontrolní skupinu. Pro zvolený dolní limit vysokého kortizolu (700 nmol/l) byla senzitivita testu výskytu depresivní poruchy proti kontrolám 0,16 při specifitě 0,92 určené pro kontrolní skupinu. Nebyl zjištěn významně zvýšený poměr šancí (OR) nebo relativní riziko (RR) depresivní poruchy u osob se zvýšeným plazmatickým homocysteinem nebo



Graf 4. Poměr šancí („odds ratio“) s 95% intervalem spolehlivosti (CI) pro asociaci mezi (A) vysokým plazmatickým homocysteinem (>15 µmol/l) nebo (B) vysokým plazmatickým kortizolem (>700 nmol/l) a depresivní poruchou pro všechna měření (N = 120), měření před léčbou (N = 67) a měření po léčbě (N = 53).



Graf 5. Rozdělení relativního počtu pacientů s depresivní poruchou podle koncentrace plazmatického homocysteinu (A) a plazmatického kortizolu (B)

Pozn.: ad A: Q<sub>1</sub> = homocystein < 10,5, Q<sub>2</sub> = 10,5 ≤ homocystein < 12,2, Q<sub>3</sub> = 12,2 ≤ homocystein < 14,3, Q<sub>4</sub> = homocystein ≥ 14,3 μmol/l; ad B: Q<sub>1</sub> = kortizol < 396, Q<sub>2</sub> = 396 ≤ kortizol < 467, Q<sub>3</sub> = 467 ≤ kortizol < 565, Q<sub>4</sub> = kortizol ≥ 565 nmol/l.

kortizolem u žádné podskupiny osob s depresivní poruchou (graf 4A, B).

Pro zjištění, zda jsou s depresivní poruchou asocioány jak nízké, tak vysoké koncentrace homocysteinu nebo kortizolu, byly spočteny relativní počty pacientů v kvartilech určených pro kontrolní skupinu. Výsledky ukázaly, že distribuce depresivních pacientů podle koncentrací plazmatického kortizolu je tvaru „U“, tj. se zvýšeným relativním počtem depresivních osob jak s nízkou, tak s vysokou koncentrací kortizolu (graf 5B). Distribuce pro homocystein byla rovněž tvaru „U“, i když méně výrazně než pro kortizol (graf 5A). Tyto distribuce se vlivem léčby nezměnily.

Porovnání průměrných hodnot klinických parametrů (HAMD, CGI-S, CGI-I) pro dolní kvartil (< 10,5 μmol/l pro homocystein, ≤ 396 nmol/l pro kortizol), horní kvartil (> 14,3 μmol/l pro homocystein, ≥ 565 nmol/l pro kortizol) a kvartily mezi horním a dolním kvartilem ukázalo, že statisticky významné je pouze vyšší skóre CGI-S u depresivně nemocných s nižší koncentrací plazmatického homocysteinu oproti depresivně nemocným se střední hodnotou tohoto parametru (p = 0,048).

## DISKUSE

Nalezli jsme významnou pozitivní korelaci mezi věkem a koncentrací homocysteinu v plazmě u zdravých kontrol i u depresivních pacientů (graf 1). Potvrdili jsme dřívější pozorování vyšších koncentrací homocysteinu u starších osob.<sup>8,24</sup>

Korelace mezi věkem a koncentrací kortizolu byla záporná a byla významná jen u depresivních osob. Předpokládáme, že mírné snížení ranního plazmatického kortizolu s věkem souvisí s vyrovnáváním denních změn (ranní a večerní maximum) koncentrací kortizolu s věkem.<sup>25</sup>

Nezjistili jsme významné změny průměrných koncentrací plazmatického homocysteinu nebo kortizolu

u osob s depresivní poruchou oproti kontrolám (tab. 1). Pro ohodnocení vhodnosti zařazení vysokých koncentrací homocysteinu nebo kortizolu do panelu biomarkerů depresivní poruchy jsme kvantifikovali asociaci mezi těmito parametry a depresivní poruchou pomocí poměru šancí a relativního rizika s 95% intervalem spolehlivosti. Nenašli jsme významně zvýšený poměr šancí nebo relativní riziko depresivní poruchy u osob se zvýšenou plazmatickou koncentrací homocysteinu nebo kortizolu (graf 4). Naše data ale potvrdila, že u osob s depresivní poruchou se vyskytují ve zvýšeném zastoupení jak vysoké, tak nízké koncentrace kortizolu nebo homocysteinu (graf 5). Je zřejmé, že zprůměrováním se tato informace ztrácí. Naše výsledky naznačují, že jak snížené, tak zvýšené hodnoty plazmatického kortizolu nebo homocysteinu jsou spojeny s větší tíží deprese hodnocenou škálami HAMD a CGI-S a s menším zlepšením klinického stavu hodnoceným CGI-I. Pro prokázání této hypotézy je však potřebné provést měření u větší skupiny depresivně nemocných s podrobnějším klinickým hodnocením stavu v době odběru krve.

## ZÁVĚR

Průměrné plazmatické koncentrace kortizolu a homocysteinu samy o sobě nevyovídají významně ani o vzniku depresivní poruchy, ani o tíži onemocnění. Je to zřejmé dáno skutečností, že při depresivní poruše se vyskytují jak zvýšené, tak snížené koncentrace těchto biochemických parametrů. Je možné, že analýzou větší skupiny depresivně nemocných by bylo možno najít klinické koreláty pro podskupiny s nízkým nebo vysokým plazmatickým kortizolem, popř. homocysteinem. U těchto podskupin by potom mohly vysoké či nízké koncentrace plazmatického kortizolu nebo homocysteinu sloužit jako biomarkery onemocnění. Naše dosavadní data nejsou pro takovou analýzu postačující.

## LITERATURA

1. Kitzlerová E, Fišar Z, Raboch J. Homocystein v etiopatogenezi depresivní poruchy a Alzheimerovy nemoci. Čes a Slov Psychiat 2013; 109 (5): 233–243.
2. Bottiglieri T. Homocysteine and folate metabolism in depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2005; 29: 1103–1112.
3. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Meijer J, Kiliaan AJ, Breteler MM. Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study. Am J Psychiatry 2002; 159: 2099–2101.
4. Crellin R, Bottiglieri T, Reynolds EH. Folate and psychiatric disorders, Clinical potential. Drugs 1993; 45: 623–636.
5. Carney MWP, Chary TKN, Laundry M et al. Red cell folate concentrations in psychiatric patients. J Affect Disord 1990; 19: 207–213.
6. Godfrey PSA, Toone BK, Carney MWP et al. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methyl folate. Lancet 1990; 336: 392–395.
7. Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. Trends Neurosci 2003, 26: 137–146.
8. Refsum H, Nurk E, Smith AD et al. The Hordaland Homocysteine Study: a community based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. J Nutr 2006, 136: 1731S–1740S.
9. Folstein M, Liu T, Peter I et al. The homocysteine hypothesis of depression. Am J Psychiatry 2007; 164: 861–867.
10. Obeid R, Herrmann W. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. FEBS Lett 2006; 580: 2994–3005.
11. Hroudová J, Fišar Z. Connectivity between mitochondrial functions and psychiatric disorders. Psychiatry Clin Neurosci 2011; 65: 130–141.
12. Zeman M, Jirak R, Vecka M, Raboch J, Zak A. N-3 polyunsaturated fatty acids in psychiatric diseases: mechanisms and clinical data. Neuro Endocrinol Lett 2012; 33: 736–748.
13. Lipton SA, Kim W-K, Choi YB et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 5923–5928.
14. Kitzlerová E, Fišar Z, Jirák R et al. Plasma homocysteine in Alzheimer's disease with or without co-morbid depressive symptoms. Neuro Endocrinol Lett 2014; 35 (1): 42–49.
15. Schmidt HD, Shelton RC, Duman RS. Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. Neuropsychopharmacology 2011; 36: 2375–2394.
16. Maes M, Fišar Z, Medina M et al. New drug targets in depression: inflammatory, cell mediated immune, oxidative and nitrosative stress, mitochondrial, antioxidant, and neuroprogressive pathways. And new drug candidates – Nrf2 activators and GSK-3inhibitors. Inflammopharmacology 2012; 20: 127–150.
17. Bao AM, Meynen G, Swaab DF. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. Brain Res Rev 2008; 57: 531–553.
18. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs. low CRH/NE states. Mol Psychiatry 2002; 7: 254–275.
19. Holsboer F. Stress, hypercortisolism and corticosteroidreceptors in depression: implications for therapy. J Affect Disord 2001; 62: 77–91.
20. ó Hartaigh B, Loerbroeks A, Thomas GN et al. Age-dependent and -independent associations between depression, anxiety, DHEAS and cortisol: from the MIPH Industrial Cohort Studies (MICS). Psychoneuroendocrinology 2012; 37 (7): 929–936.
21. Zvěřová M, Fišar Z, Jirák R, Kitzlerová E, Hroudová J, Raboch J. Plasma cortisol in Alzheimer's disease with or without depressive symptoms. Med Sci Monit 2013; 19: 681–689.
22. Bob P, Fedor-Freybergh P, Jasova D et al. Dissociative symptoms and neuroendocrine dysregulation in depression. Med Sci Monit 2008; 14 (10): CR499–CR504.
23. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. J Psychiatr Res 1982–1983; 17: 37–49.
24. Ganji V, Kafai MR. Population reference values for plasma total homocysteine concentrations in US adults after the fortification of cereals with folic acid. Am J Clin Nutr 2006; 84 (5): 989–994.
25. Amir D, Ellison PT, Hill KR, Bribiecas RG. Diurnal variation in salivary cortisol across age classes in Ache Amerindian males of Paraguay. Am J Hum Biol 2015; 27 (3): 344–348.

## inzerce

## VÝCVIK V JUNGOVSKÉ PSYCHOTERAPII

**Česká Společnost pro Analytickou Psychologii – jungovskou psychoterapii (ČSAP)**, poskytující výcvikové programy v psychoterapii akreditované pro práci ve zdravotnictví, oznamuje, že v září 2016 bude otevřen další čtyřletý kurz výcvikového programu orientovaného na analytickou psychoterapii. Semináře budou probíhat paralelně v Brně a Praze. Další informace o výcviku najdete na stránkách [csap-cz.eu](http://csap-cz.eu) na záložce „Výcvik“.

**Podmínkou přijetí** do výcviku je zájem o jungovskou psychologii, ukončené vysokoškolské vzdělání humanitního směru, základní orientace v oblasti psychoterapie.

**Přijímací pohovory proběhnou na jaře 2016.**

**Svůj zájem můžete oznámit na sekretarka.csap@seznam.cz,**

**budete informováni o všech náležitostech potřebných pro přijímací řízení.**

**Předpokládaná uzávěrka přihlášek je 28. 2. 2016,**

**příp. prodloužení bude uvedeno na webu ČSAP.**