

DEPRESIA A UROLOGICKÉ OCHORENIA

souborný článek

Gabriela Bezáková¹
Lubomíra Izáková¹

¹Psychiatrická klinika LF UK a UNB
Staré Mesto, Bratislava, Slovenská
republika

Kontaktní adresa:

MUDr. Gabriela Bezáková
Psychiatrická klinika LF UK a UNB
Mickiewiczova 13
811 07 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: bezakova38@uniba.sk

SÚHRN

Bezáková G, Izáková L. Depresia a urologické ochorenia

Depresia je častá psychická porucha so signifikantným globálnym dopadom a so zvýšenou mierou morbidity a mortality. Depresia zahŕňa afektívne, kognitívne a telesné symptómy. Výskyt depresie súbežne so psychiatrickými a somatickými komorbiditami je bežný jav, čo spoločne so zvýšeným suicidálnym rizikom vedie ku kratšej očakávanej dĺžke života. Etiopatogenéza depresívnej poruchy je multifaktoriálna, rozvíja sa u predisponovaných jedincov ako dôsledok komplexných interakcií medzi rôznymi biologickými, genetickými, sociálnymi a environmentálnymi faktormi. Napriek nárastu poznatkov v oblasti neurovied nie sú mechanizmy vzniku tejto poruchy dostatočne objasnené, taktiež nie je k dispozícii validovaný biomarker, ktorý by mohol byť využitý pri diagnostike. Odhaduje sa, že 10–30% pacientov s depresívnou poruchou neodpovedá na liečbu antidepresívami alebo vykazuje len čiastočnú odpoveď, čo poukazuje na potrebu ďalej pátrať po patofyziologických mechanizmoch a nových liečebných možnostiach. Depresia sa vyskytuje pri kardiovaskulárnych, metabolických, neurologických, autoimunitných, nádorových a mnohých ďalších ochoreniach. Špeciálnu pozornosť venujeme komorbidite depresie a urologických ochorení. Poruchy nálady a urologické ochorenia majú predpoklad vzájomne prepojiť viaceré neuroendokrinné, imunitné, vaskulárne a psychologické mechanizmy, pričom podobne ako pri vyššie uvedených telesných ochoreniach sa očakáva ich obojsmerný vzťah. Toto prepojenie má zároveň aj terapeutický potenciál, čoho dôkazom je napríklad efektívnosť duloxetínu pri liečbe depresie a niektorých urologických ochorení. Depresia sa vyskytuje predovšetkým pri ochoreniach s príznakmi dolných močových ciest ako napríklad

SUMMARY

Bezáková G, Izáková L. Depression and urologic diseases

Depression is a common mental disorder with significant global impact and increased rates of morbidity and mortality. Depression involves affective, cognitive, and physical symptoms. The occurrence of depression with psychiatric and somatic comorbidities is a common phenomenon, which together with increased suicidal risk leads to a shorter life expectancy. The etiopathogenesis of depressive disorder is multifactorial, developing in predisposed individuals as a result of complex interactions between various biological, genetic, social, and environmental factors. Despite the increase in knowledge in the field of neuroscience, the mechanisms of the onset of this disorder are not sufficiently explained, and a validated biomarker that could be used in diagnosis is also not available. It is estimated that 10-30% of patients with depressive disorder do not respond to antidepressant treatment or exhibit only partial response, which indicates the need to further investigate the pathophysiological mechanisms and new treatment options. Depression occurs in cardiovascular, metabolic, neurological, autoimmune, neoplastic, and many other diseases. We pay special attention to the comorbidity of depression and urological diseases. Mood disorders and urological diseases have the potential to interconnect several neuroendocrine, immune, vascular, and psychological mechanisms, and similar to the above-mentioned physical diseases, their relationship is expected to be bidirectional. This connection also has therapeutic potential, as evidenced by the effectiveness of duloxetine in treating depression and some urological diseases. Depression occurs primarily in diseases with lower urinary tract symptoms such as benign prostatic

benígna hyperplázia prostaty. Incidencia depresie je vyššia u pacientov s týmito príznakmi v porovnaní so skupinou ľudí bez uvedených symptómov. Mnohé klinické štúdie preukázali, že úspešná liečba príznakov dolných močových ciest vedie k nižšej miere afektívnych symptómov. Nasledovný príspevok prináša prehľad ochorení urogenitálneho traktu vyskytujúcich sa pri depresii.

Kľúčové slová: depresívna porucha, urologické ochorenia, urogenitálny trakt.

hyperplasia. The incidence of depression is higher in patients with these symptoms compared to the group of people without these symptoms. Many clinical studies have shown that successful treatment of lower urinary tract symptoms leads to lower rates of affective symptoms. The following contribution provides an overview of urogenital tract diseases occurring in depression.

Key words: depression, urologic diseases, genitourinary system.

ÚVOD

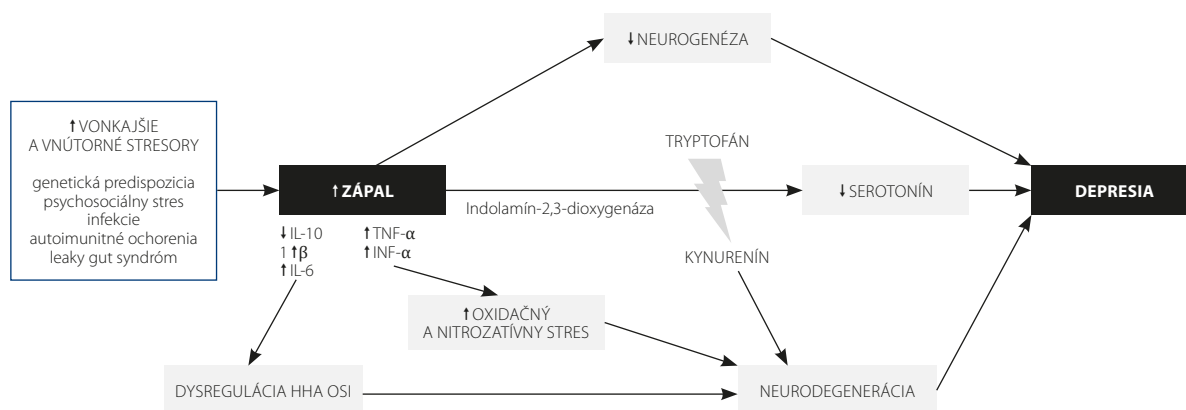
Depresia je závažná psychická porucha s vysokou prevenciou a so signifikantným globálnym dopadom. Hoci presnejšie epidemiologické údaje o výskyte depresie nie sú kvôli nejednotnej metodike výskumov k dispozícii, udáva sa, že na svete trpí depresiou približne 280 miliónov ľudí¹ a každý rok celosvetovo postihuje približne 6 % dospeljej populácie.² Depresia sa môže vyskytovať samostatne, ale bežne sú prítomné ďalšie psychiatrické komorbidity a dnes je známe, že v značnej miere sprevádza aj mnohé somatické ochorenia, čo spolu so zvýšeným suicidálnym rizikom vedie ku kratšej očakávanej dĺžke života.^{3,4}

Depresia zahŕňa afektívne, kognitívne a telesné symptómy. Medzi základné prejavy patria depresívna nálada, anhedónia, pocity viny a neschopnosti, strata koncentrácie, záujmov, narušenie chuti do jedla a spánku a suicidálne myšlienky. Depresívne poruchy sú v klasifikácii MKCH-10 zaradené ako súčasť kapitoly o Afektívnych poruchách. Americká psychiatrická asociácia v DSM-5 zvolila iný prístup a vyčlenila depresívne poruchy do samostatnej kapitoly, ktorá je oddelená od bipolárnej afektívnej poruchy, pričom diagnostické kritéria zostali v podstate nezmenené. V MKCH-11 je novinkou využitie kódovateľných špecifikátorov pre závažnosť, prítomnosť psychotických príznakov, remisie. V rámci tzv. nekódovateľných špecifikátorov sa do diagnostického komplexu depresívnej epizódy dostala aj úzkosť, melanchólia, panické ataky a sezonalita príznakov.^{5,6}

Diagnostika depresie je výlučne syndromologická, doposiaľ nie sú k dispozícii validované biologické markery, ktoré by mohli byť použité pri diagnostike. Napriek nárastu poznatkov v oblasti neurovied nie je etiopatogenéza depresívnych porúch dostatočne objasnená. Depresia sa rozvíja u predisponovaných jedincov ako dôsledok komplexných interakcií medzi rôznymi biologickými, genetikými, sociálnymi a environmentálnymi faktormi, vrátane traumatických udalostí v detstve.^{7,8} Hoci dedičnosť depresie je odhadovaná na približne 35 %, výsledky celogenómových štúdií (z angl. GWAS, genome-wide association

study) zatiaľ neodhalili konzistentné, replikovateľné a signifikantné zistenia, resp. loci špecifické pre depresiu.^{9,10} Medzi sociálne faktory patria stresové udalosti spravidla do roka pred nástupom depresívnej poruchy, napr. strata zamestnania, finančná neistota, chronické alebo život ohrozujúce ťažkosti, úmrtie blízkych.¹¹ Do popredia záujmu sa dostal výskum traumatických udalostí v detstve, ako napr. fyzické, sexuálne a psychologické týranie, odlúčenie od rodičov a pod.¹², a ich súvis s abnormalitami hypofýzo-hypotalamo-nadobličkovej osi (HHA os).¹³ V patofyziológii depresie zohrávajú dôležitú úlohu monoamínové systémy – dopaminergný, sérotoninergný a noradrenergný.⁷ Od objavenia inhibítorov monoaminoxidázy a tricyklických antidepresív v patofyziológii depresie dominovala monoamínová hypotéza vzniku depresie, na ktorej je založený mechanizmus účinku väčšiny antidepresív používaných v liečbe. Dôležitý problém tejto hypotézy je, že nedokáže vysvetliť latenciu účinku antidepresív, nedostatočnú účinnosť antidepresív u mnohých pacientov a iný mechanizmus účinku niektorých antidepresív. Odhaduje sa, že 10–30 % pacientov s depresívnou poruchou neodpovedá na liečbu antidepresívami alebo vykazuje len čiastočnú odpoveď, čo vedie k zníženej kvalite života.¹⁴

Z neuroendokrinného hľadiska je vo vzťahu k depresii najpreskúmanejším biologickým systémom HHA os. U pacientov s depresiou sa predpokladala zvýšená hladina kortizolu ako rizikový faktor u predisponovanej populácie. Liečba syntetickými glukokortikoidmi súvisí so zvýšeným rizikom depresie a suicidálneho konania. Neskôr sa objasnilo, že vysoké hladiny salivárneho kortizolu nie sú rizikový faktor pre depresiu a že relatívny hypo- aj hyperkortizolizmus súvisia s depresiou. Napriek jednoznačným dôkazom alterácie HHA osi, výsledky výskumov zatiaľ nevedli k zavedeniu nových terapeutických možností.^{15,16} V ostatnom období sa viac pozornosti začalo venovať aj iným neuroendokrinným faktorom, ktoré môžu súvisieť s depresiou, napr. popísané bolo diurnálne kolísanie hladiny salivárneho aldosterónu ako marker stavu (z angl. state) a salivárneho kortizolu ako marker črty (z angl. trait).¹⁶



Obr. 1. Súvislosť zápalu a depresie (adaptované podľa Maes et al., 2008; Galecki, Talarowska, 2018)

Viacere štúdie zistili, že depresia je asociovaná s chronickým zápalovým stavom s eleváciou CRP.¹⁷ V inej meta-analýze zistili zvýšenú hladinu interleukínov IL-6, IL-13, IL-18, IL-12 u pacientov s depresiou v porovnaní so zdravými kontrolami.¹⁸ Viaceré metaanalýzy^{19,20} preukázali, že prozápalové cytokíny a proteíny akútnej fázy zápalu sú elevované u pacientov s depresiou, najsilnejšie dôkazy sú pre CRP, IL-6 a TNF-alfa. Predpokladá sa, že periférne cytokíny majú efekt na CNS a tým pádom môže zápal súvisieť s depresiou (obr. 1). Potenciálna úloha zápalu pri depresii je podporená aj výsledkami klinického skúšania nesteroidných antiflogistík.²¹ Definovanie biomarkera však komplikujú skutočnosti, že nie každý pacient má takýto profil cytokínov a elevácia cytokínov bola popísaná aj pri schizofrénii a bipolárnej afektívnej poruche.²²

DEPRESIA A SOMATICKÉ OCHORENIA

Komorbidity depresie a somatických ochorení je častý jav. Riziko depresie je 2- až 3-krát väčšie u polymorbídnych pacientov v porovnaní s pacientmi bez polymorbidity alebo s tými, čo nemajú žiadne chronické ochorenie.²³ Existuje niekoľko príčinných modelov, ktoré vysvetľujú súvislosť depresie a somatických ochorení: 1. náhodné spojenie depresie a telesného ochorenia, 2. depresia spôsobuje telesné ochorenie, či príznaky (zvyšuje vulnabilitu); 3. telesné ochorenie spôsobuje depresiou (zmenou patofyziologických mechanizmov či psychologicky zrozumiteľnou reakciou).²⁴

Na spoluvýskyt depresie so širokým spektrom telesných ochorení sa môže podieľať viacero mechanizmov. V prvom rade, depresia súvisí s nezdravou životosprávou, ako napr. fajčenie, konzum alkoholu, nedostatok pohybu, nesprávna výživa, spánková deprivácia. Sú to zároveň známe rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení, ako napr. ischemická choroba srdca, diabetes mellitus 2. typu, ale aj pre mnohé iné somatické ochorenia.^{25,26} Taktiež je známe, že pri depresii je všeobecne zhoršená adhérenca k liečebnému režimu, čo môže vysvetľovať horšiu prognózu u pacientov s telesným ochorením a depresiou. Podľa Yousafa et al. depresia ovplyvňuje schopnosť pacientov

vyrovnať sa s ťarchou ochorenia, znižuje akceptáciu ochorenia, predlžuje hospitalizácie, znižuje kvalitu života a zvyšuje riziko suicidálneho konania o 50 % u mužov a o 30 % u žien.²⁷ Okrem behaviorálnych faktorov, najdôležitejšími biologickými faktormi, ktoré prepájajú depresiou a somatické ochorenia, je dysregulácia HHA osi, zápal, autonómna dysfunkcia, endotelová dysfunkcia, aktivácia krvných doštičiek a trombóza.²⁶

Imunitne mediováný zápal je považovaný za univerzálny patofyziologický podklad mnohých somatických ochorení (diabetes, kardiovaskulárne ochorenia, cievna mozgová príhoda, nádorové ochorenia, autoimunitné ochorenia, ako napr. roztrúsená skleróza, reumatoidná artritída) a depresie.²⁸ Depresívna symptomatika sa často vyskytuje v klinickom obraze mnohých somatických ochorení a týka sa všetkých orgánových systémov. Špeciálnu pozornosť venujeme komorbidite depresie a urologických ochorení. Poruchy nálady a urologické ochorenia majú potenciál vzájomne prepojiť viaceré neuroendokrinné, imunitné, vaskulárne a psychologické mechanizmy, pričom podobne ako pri vyššie uvedených telesných ochoreniach sa očakáva ich obojsmerný vzťah.²⁹

ANATÓMIA A FYZIOLOGIA UROGENITÁLNEHO TRAKTU

Urogenitálny trakt sa anatomicky skladá z obličiek, nadobličiek, močovodov, močového mechúra, močovej rúry (uretry) a pohlavných orgánov. Fyziologické fungovanie urogenitálneho traktu, t. j. zabezpečenie vylučovacej, reprodukčnej a sexuálnej funkcie, si vyžaduje koordináciu endokrinných, vaskulárnych, neurologických ako aj psychologických faktorov.³⁰

PRÍZNAKY UROLOGICKÝCH OCHORENÍ

Bežným príznakom je bolesť, ktorej charakter závisí od lokality, jej najčastejšou príčinou býva zápal alebo obštrukcia v urogenitálnom systéme. O súvislosti depresie

s poruchami urogenitálneho traktu sa v literatúre píše predovšetkým v kontexte symptómov dolných močových ciest (z angl. LUTS – lower urinary tract symptoms). Medzi symptómy dolných močových ciest patria: **iritačné príznaky** (tie súvisia s poruchami uskladňovania moču) – noktúria, polakizúria, strangúria, dyzúria, urgentné močenie, urgentná inkontinencia; **obštrukčné** (súvisia so sťaženým močením) – slabší prúd močenia, oneskorenie štartu močenia, predĺženie močenia, prerušované močenie, neúplné vyprázdnenie, mikcia na viackrát, akútna retencia moču, inkontinencia z pretekania (ischuria paradoxa); postmikčné symptómy alebo **kombinácia obštrukčných a iritačných príznakov**. Ďalším častým príznakom je inkontinencia, t.j. nechcený únik moču z močovej trubice, existuje viacero druhov, napr. stresová, urgentná, kontinuálna alebo inkontinencia z pretekania.³⁰

UROLOGICKÉ OCHORENIA A DEPRESIA

Incidencia úzkosti a depresie je vyššia u pacientov s LUTS v porovnaní so skupinou ľudí bez LUTS. Taktiež, pacienti s úzkosťou a depresiou majú vyššie riziko rozvoja LUTS príznakov. Mnohé klinické štúdie preukázali, že úspešná liečba LUTS vedie k nižšej miere úzkostných a afektívnych symptómov bez ohľadu na intervenciu.^{29,31} Jedna z najčastejších príčin LUTS je benígna hyperplázia prostaty.³² Chronický zápal je považovaný za jeden z mechanizmov zodpovedných za LUTS aj depresiu, sérové hladiny CRP sú zvýšené u mužov s benígnou hyperpláziou prostaty predominantne s obštrukčnými príznakmi,³³ čo by mohlo byť jedno z vysvetlení signifikantného vzájomného vzťahu benígnej hyperplázie prostaty a depresie.^{34,35} Komorbidity depresie a úzkosti je signifikantne vyššia u pacientov s hyperaktívnym močovým mechúrom a intersticiálnou cystitídou. Môže to súvisieť s dysreguláciou HHA osi v dôsledku chronického stresu v ranom veku, keďže v niekoľkých štúdiách bola popísaná jeho vyššia incidencia u pacientov s intersticiálnou cystitídou v porovnaní so zdravými kontrolami.¹³ Intersticiálna cystitída u žien a chronická prostatitída u mužov sú najčastejšou príčinou syndrómu chronickej panvovej bolesti, ktorý má často aj psychopatologické príznaky. V jednej prierezovej štúdii sa dokázala zvýšená prevalencia úzkosti, depresie a zmiešanej úzkostno-depresívnej poruchy u pacientok so syndrómom chronickej panvovej bolesti v porovnaní so ženami, ktoré tento bolestivý syndróm nemali.³⁶ Súbežný výskyt bolestivých príznakov a depresie je pomerne bežný jav

a súvisí so zapojením sérotoninergného a noradrenergného neurotransmitterového systému. Neurobiologickým podkladom aj pre prepojenie inkontinencie a bolesti u pacientov s depresiou je ubikvitárna distribúcia sérotonínu a noradrenalínu v centrálnom a periférnom nervovom systéme a ich súvis s reguláciou močenia, percepciou bolesti a dysreguláciou pri depresii. Jedným z dôkazov tohto prepojenia je duloxetín, ktorý sa ako inhibítor spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu využíva pri liečbe stresovej inkontinencie u žien, diabetickej neuropatickej bolesti a aj pri liečbe depresie.³⁷

Komorbidity depresie pri nádorových ochoreniach urogenitálneho traktu je ďalšie významné prepojenie. Depresia ako komorbidity má značný dopad na funkčnosť a mortalitu pacientov s urologickými malignitami najzásadnejšie pri rakovine prostaty a semenníkov, aj vzhľadom na sexuálnu dysfunkciu. Zistilo sa, že u pacientov s rakovinou prostaty boli urologické potiaže horšie pri depresii ako komorbidity. Podobne ako pri iných telesných ochoreniach, tento efekt sa dá vysvetliť viacerými rizikovými faktormi spojenými s depresiou, ako je zhoršená životospráva, nedostatočná adhérenca k liečbe, diagnostikovanie až v neskorších štádiách nádorového ochorenia. Ďalej sú prispievajúce faktory fyziologická a endokrinná dysfunkcia, ovplyvňujúca funkciu urogenitálneho traktu.³⁸ Prevalencia depresie a úzkosti je vysoká u pacientov vo všetkých štádiách nádorového ochorenia močového mechúra (t. j. aj pred začatím liečby, aj po liečbe). Radikálna cystektómia viedla k redukcii symptómov depresie a úzkosti jeden rok po operácii.³⁹ Prevalencia depresie u pacientov s nádorovým ochorením prostaty je stredne vysoká až vysoká počas všetkých štádií ochorenia, s prevalenciou 15 až 27 %. Najvyššia je pred liečbou, počas liečby klesá a potom znovu stúpa po dokončení liečby.⁴⁰ Riziko suicídia u pacientov s urologickými nádorovými ochoreniami je 5× vyššie ako u bežnej populácie.³⁹

ZÁVER

Napriek významným pokrokom vo výskume depresívnych porúch mnoho základných otázok zostáva nezodpovedaných. Somatické komorbidity depresie sú široká téma, ktorá ponúka obrovský potenciál a priestor na hlbšie skúmanie patofyziológie a liečby depresie. Urologické ochorenia, ako častá komorbidity depresie, sú pomerne nenápadnou a málo skúmanou oblasťou, ktorá si zaslúži väčšiu pozornosť aj vzhľadom k vyššie popísanému obojsmernému vzťahu, ktorý má terapeutický potenciál, čoho dôkazom je napríklad efektívnosť duloxetínu pri liečbe depresie a niektorých urologických ochorení.

LITERATÚRA

1. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). Dostupné z: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b>
2. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med* 2011; 9: 90.
3. Jia H, Zack MM, Thompson WW, Crosby AE, Gottesman II. Impact of depression on quality-adjusted life expectancy (QALE) directly as well as indirectly through suicide. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015 Jun; 50 (6): 939–949.
4. Laursen TM, Musliner KL, Benros ME, Vestergaard M, Munk-Olsen T. Mortality and life expectancy in persons with severe unipolar depression. *J Affect Disord* 2016 Mar 15; 193: 203–207.
5. Gaebel W, Stricker J, Kerst A. Changes from ICD-10 to ICD-11 and future directions in psychiatric classification. *Dialogues Clin Neurosci* 2020 Mar; 22 (1): 7–15.

6. Izáková L, Králová M, Pečeňák J. Čes a slov Psychiat 2021; 117 (1): 33–41.
7. Nemeroff CB. The state of our understanding of the pathophysiology and optimal treatment of depression: glass half full or half empty? *Am J Psychiatry* 2020 Aug 1; 177 (8): 671–685.
8. Uzun S, Sagud M, Pivac N. Biomarkers of Depression Associated with Comorbid Somatic Diseases. *Psychiatr Danub* 2021 Spring-Summer; 33 (Suppl 4): 463–470.
9. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee SH, Ripke S, Neale BM, Faraone SV, Purcell SM et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet* 2013 Sep; 45 (9): 984–994.
10. Geschwind DH, Flint J. Genetics and genomics of psychiatric disease. *Science* 2015 Sep 25; 349 (6255): 1489–1494.
11. Kessler RC. The effects of stressful life events on depression. *Annu Rev Psychol* 1997; 48: 191–214.
12. Li M, D'Arcy C, Meng X. Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychol Med* 2016 Mar; 46 (4): 717–730.
13. Grundy L, Caldwell A, Brierley SM. Mechanisms underlying overactive bladder and interstitial cystitis / painful bladder syndrome. *Front Neurosci* 2018; 12: 931.
14. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence* 2012; 6: 369–388.
15. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primer* 2016 Sep 15; 2: 16065.
16. Izáková L, Hlaváčová N, Segeda V, Kapsdorfer D, Morovicsová E, Jezová D. Salivary aldosterone, cortisol, and their morning to evening slopes in patients with depressive disorder and healthy subjects: acute episode and follow-up 6 months after reaching remission. *Neuroendocrinology* 2020; 110 (11–12): 1001–1009.
17. Baghai TC, Varallo-Bedarida G, Born C, Häfner S, Schüle C, Eser D et al. Classical Risk Factors and Inflammatory Biomarkers: One of the missing biological links between cardiovascular disease and major depressive disorder. *Int J Mol Sci* 2018 Jun 12; 19 (6): E1740.
18. Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, Maes M, Solmi M, Veronese N et al. Peripheral alterations in cytokine and chemokine levels after antidepressant drug treatment for major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. *Mol Neurobiol* 2018 May; 55 (5): 4195–4206.
19. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010 Mar 1; 67 (5): 446–457.
20. Osimo EF, Pillinger T, Rodriguez IM, Khandaker GM, Pariante CM, Howes OD. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. *Brain Behav Immun* 2020 Jul; 87: 901–909.
21. Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, Farkouh ME, Iyengar RL, Mors O et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2014 Dec 1; 71 (12): 1381–1391.
22. Müller N, Weidinger E, Leitner B, Schwarz MJ. The role of inflammation in schizophrenia. *Front Neurosci* 2015; 9: 372.
23. Read JR, Sharpe L, Modini M, Dear BF. Multimorbidity and depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2017 Oct 15; 221: 36–46.
24. Pečeňák J. Depresia – základná terminológia a diagnostika. [online] Dostupné z: https://i-med.sk/sites/default/files/viaco/14895-2393-depresia_-_zakladna_terminologia_a_diagnostika.pdf
25. Vermeulen-Smit E, Ten Have M, Van Laar M, De Graaf R. Clustering of health risk behaviours and the relationship with mental disorders. *J Affect Disord* 2015 Jan 15; 171: 111–119.
26. Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, Cenko E, Cubedo J, Dorobantu M et al. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J* 2020 May 1; 41 (17): 1687–1696.
27. Yousaf U, Christensen ML, Engholm G, Storm HH. Suicides among Danish cancer patients 1971–1999. *Br J Cancer* 2005 Mar 28; 92 (6): 995–1000.
28. Steffen A, Nübel J, Jacobi F, Bätzing J, Holstiege J. Mental and somatic comorbidity of depression: a comprehensive cross-sectional analysis of 202 diagnosis groups using German nationwide ambulatory claims data. *BMC Psychiatry* 2020 Mar 30; 20 (1): 142.
29. Huang CLC, Wu MP, Ho CH, Wang JJ. The bidirectional relationship between anxiety, depression, and lower urinary tract symptoms: A nationwide population-based cohort study. *J Psychosom Res* 2017 Sep; 100: 77–82.
30. Fillo J, Breza ml. J. Všeobecná urológia pre medikov. Univerzita Komenského v Bratislave 2015.
31. Park JS, Ham WS, Hong CH, Chung BH, Koo KC. The association of depression with lower urinary tract symptoms: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005–2008. *Peer J* 2019; 7: e7795.
32. Alcántara Montero A, Brenes Bermúdez FJ, Fernández Fernández L, Martínez-Berganza Asensio ML, Pérez León N, SEMERGEN Nephrology Workgroup. [Update on the medical treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) in men]. *Semerger* 2016 Feb; 42 (1): 31–37.
33. Hung SF, Chung SD, Kuo HC. Increased serum C-reactive protein level is associated with increased storage lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *PLoS One* 2014; 9 (1): e85588.
34. Johnson TV, Abbasi A, Ehrlich SS, Kleris RS, Chirumamilla SL, Schoenberg ED et al. Major depression drives severity of American Urological Association Symptom Index. *Urology* 2010 Dec; 76 (6): 1317–1320.
35. Dunphy C, Laor L, Te A, Kaplan S, Chughtai B. Relationship Between Depression and Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. *Rev Urol* 2015; 17 (2): 51–57.
36. Siqueira-Campos VME, Da Luz RA, de Deus JM, Martinez EZ, Conde DM. Anxiety and depression in women with and without chronic pelvic pain: prevalence and associated factors. *J Pain Res* 2019; 12: 1223–1233.
37. Thor KB, Kirby M, Viktrup L. Serotonin and noradrenaline involvement in urinary incontinence, depression and pain: scientific basis for overlapping clinical efficacy from a single drug, duloxetine: Multiple indications for duloxetine. *Int J Clin Pract* 2007 Jun 30; 61 (8): 1349–1355.
38. Dinesh AA, Helena Pagani Soares Pinto S, Brunckhorst O, Dasgupta P, Ahmed K. Anxiety, depression and urological cancer outcomes: A systematic review. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2021 Dec; 39 (12): 816–828.
39. Vartolomei L, Ferro M, Mirone V, Shariat SF, Vartolomei MD. Systematic review: depression and anxiety prevalence in bladder cancer patients. *Bladder Cancer Amst Neth* 2018 Jul 30; 4 (3): 319–326.
40. Watts S, Leydon G, Birch B, Prescott P, Lai L, Eardley S et al. Depression and anxiety in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of prevalence rates. *BMJ Open* 2014 Mar 13; 4 (3): e003901.