

DEPRESE, METABOLICKÝ SYNDROM A DIABETES MELLITUS

MUDr. Jiří Podlipný¹, MUDr. Zdeněk Hess²

¹Psychiatrická klinika FN a LF UK, Plzeň, ²II. interní klinika FN a LF UK, Plzeň

Při úvahách o metabolickém syndromu a diabetu 2. typu v psychiatrii se v poslední době zaměřujeme na nežádoucí účinky atypických antipsychotik. V následujícím sdělení chceme zdůraznit další aspekt, kterým je zvýšená komorbidita deprese a diabetu 2. typu. Deprese zpravidla předchází rozvoji diabetu 2. typu, a proto je nutné u depresivních pacientů sledovat rizikové metabolické parametry.

Klíčová slova: deprese, metabolický syndrom, diabetes.

DEPRESSION, METABOLIC SYNDROME AND DIABETES MELLITUS

We usually focus our attention on adverse events of antipsychotic medication when thinking of metabolic syndrome and type 2 diabetes in psychiatry. We want to show another important issue in the following article, which is the increased comorbidity of depression and type 2 diabetes. Depression usually precedes the development of type 2 diabetes and therefore it is necessary to monitor the metabolic risk factors in depressive patients.

Keywords: depression, metabolic syndrome, diabetes.

Interní Med. 2006; 7 a 8: 348–351

Úvod

Když debatujeme na psychiatrickém poli o metabolickém syndromu a jeho vyvrcholení, kterým je diabetes 2. typu (DM 2), bývá pozornost jednostranně soustředěna na schizofrenii a nežádoucí účinky atypických antipsychotik ze skupiny dibenzodiazepinů. Je pravděpodobné, že dibenzodiazepiny (klozapin, olanzapin) mohou provokovat vznik DM 2 (8). Jaksi se ale zapomíná na skutečnost, že s poruchou glukózové tolerance jsou svázány poruchy nálady, a tedy i depresivní porucha. Již v roce 1965 si H. M. van Praag povšiml poruchy užití glukózy u depresivních nemocných (23). Je zajímavé, že v citované práci je také uvažováno o možnosti provokace vzniku poruchy glukózové tolerance antidepresivy (antidepresivy hydrazinového typu při tehdejší absenci antidepresiv vyšší generace). Po tomto zjištění byla porucha glukózového metabolismu u depresivních pacientů opakovaně prokázána (24).

Depresivní porucha

Koncept deprese je velmi starý, stavy podobné depresi byly popisovány již ve starověkém Egyptě. Řecko-římský koncept nesl název melancholie a zavedl ho Hippokrates (460–357 př. Kr.), který hypotetizoval o souvislosti vzniku této poruchy s vlivem planety Saturn na lidský organizmus a s nadprodukcí černé žluči slezinou. Pojem „deprese“ (pressed down) zavedl Adolf Meyer (1866–1950) (1). Dnes je tento termín užíván pro široké spektrum stavů a je třeba ho odlišovat od diagnózy depresivní poruchy podle mezinárodní klasifikace nemocí, desáté decennální revize (ICD 10). Ta je definována jako více než dva týdny trvající příznaky, mezi které patří následujících deset položek: depresivní nálada v abnormální míře; ztráta zájmu nebo potěšení z pří-

jemných aktivit; pokles energie nebo zvýšená unavitelnost; ztráta sebevědomí nebo sebeúcty; výčitky proti sobě samému nebo pocity viny; opakované myšlenky na smrt nebo suicidium; poruchy soustředění, nerozhodnost, váhavost, snížená schopnost myslet; zpomalení psychomotorického tempa nebo naopak agitovanost; poruchy spánku (s charakteristickým předčasným ranním probouzením); snížení nebo zvýšení chuti k jídlu se změnami hmotnosti (častěji hmotnostní pokles). Podle počtu přítomných příznaků diagnostikujeme depresi mírnou (4–5 položek), středně těžkou (6–7 položek) a těžkou (8 položek a více).

Deprese vykazuje vysokou prevalenci (podle DSM-IV se pohybuje prevalence v rozmezí 4,5–9,3 % u žen a 2,3–3,2 % u mužů) (2). Již z tohoto čísla vyplývá význam choroby nejen pro psychiatrii, ale pro celé spektrum medicínských oborů. Zatím je deprese hodnocena jako jednotka, která nemá přímý vztah k dalším „somatickým“ chorobám. Během minulého století však bylo podáno mnoho důkazů právě o tomto propojení. Je to např. vztah deprese a kardiovaskulární mortality (17).

Léčba deprese je doménou psychiatrie. Spočívá hlavně v přístupech psychoterapeutických a farmakoterapeutických. Vzhledem k vysoké prevalenci depresivní poruchy a stále přetrvávající stigmatizaci pacientů, kteří se obávají psychiatra navštívit, se ovšem léčba deprese částečně přesouvá do ordinací praktických lékařů a interních oborů. S tím také souvisí uvolnění preskripcí novějších antidepresiv ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) pro další medicínské obory mimo psychiatrii. To je umožněno především relativní bezpečností SSRI preparátů oproti starším tricyklickým antidepresivům (odpadá jejich an-

ticholinergní a antihistaminový efekt, kardiotoxicita a další rizikové nežádoucí účinky) (21). Zajímavá je rovněž ta skutečnost, že SSRI léky nepředstavují riziko z hlediska metabolického syndromu a inzulínové rezistence (15). Fluoxetin je dokonce zmiňován jako lék, který v randomizovaných, dvojitě slepých studiích nesignifikantně snižuje tělesnou hmotnost (6). Efekt fluoxetinu ale není dlouhodobý, je udáváno, že po podávání delším než půl roku účinek mizí (7). Českým autorem byly rovněž publikovány zajímavé výsledky 12měsíčního sledování podávání antidepresiv bupropionu a tianeptinu (nejdou ze skupiny SSRI) ve vztahu k tělesné hmotnosti (pokles hmotnosti byl dlouhodobý). Léčba uvedenými antidepresivy měla také pozitivní vliv na kompenzaci diabetu u pacientů s DM 2 (18).

Metabolický syndrom

Metabolický syndrom, nebo přesněji metabolický syndrom inzulínové rezistence, se nazývá také někdy Reavenův syndrom podle autora, který jej definoval v roce 1988 (16). Již v roce 1923 však byl popsán vztah arteriální hypertenze, hyperglykemie a hyperurikemie autorem Kylinem (12). Při výčtu symptomů sdružených v metabolickém syndromu inzulínové rezistence je pro psychiatra podstatné, že se mezi nimi nachází také trs psychických příznaků. Patří mezi ně: závislost na jídle, night eating syndrom, častější výskyt **deprese** a schizofrenie, stres (19).

Reaven revidoval definici metabolického syndromu (MS) v r. 1993 takto: centrálním nálezem je inzulínorezistence (hlavně ve svalích); následují pevně přidružené nálezy (arteriální hypertenze, inzulínorezistentní dyslipidemie – vyšší triglyceridy a nižší HDL-cholesterol, porucha glukózové tolerance), vol-

ně přidružené nálezy (mikrovaskulární angina, poruchy koagulace, poruchy fibrinolýzy, hyperurikémie) a ještě volněji přidružené (androidní obezita a ischemická choroba srdeční) (19, s. 14). V roce 2002 definoval MS expertní panel National Cholesterol Education Program (NCEP) – Adult Treatment Panel (ATP III) jako přítomnost tří z pěti arbitrálně stanovených kritérií uvedených v tabulce 1 (22). Tato kritéria platí pro USA. V r. 2005 vypracovala Mezinárodní diabetická federace (IDF) se sídlem v Bruselu kritéria, která lze vztáhnout k různým populacím celosvětově (10). Kritéria pro europoidní rasu jsou uvedena v tabulce 2. Odlišností oproti ATP III je nutná přítomnost abdominální obezity, bez které nelze MS diagnostikovat. Dále musí být přítomny alespoň dva z ostatních čtyř parametrů. Všimněme si rovněž přísnějších kritérií pro HDL-cholesterol a lačnou glykemii. Není bez zajímavosti, že kritéria IDF připouštějí původní hodnoty ATP III pro obvod pasu v populaci USA.

Metabolický syndrom je jev, který se vyskytuje v naší populaci s vysokou prevalencí. Výskyt MS roste s věkem. Diabetes u nás postihuje asi 6,5 % populace. V nejstarších věkových skupinách činí prevalence DM 2 asi 16–20 % (19, s. 19–20). Diabetes 2. typu považujeme za vyvrcholení MS. Do tohoto stadia nedospějí všichni pacienti s MS.

IDF uvádí následující doporučení v přístupu k pacientům splňujícím kritéria pro konstatování MS (10): měl by být agresivní a nekompromisní vzhledem k vysokému riziku následného rozvoje kardiovaskulárních onemocnění a DM 2. Primární intervence spočívá v prosazování zdravého životního stylu, což znamená doporučení kalorické restrikce (s poklesem hmotnosti o 5–10 % do jednoho roku), zvýšení fyzické aktivity (středně intenzivně) a také změnu ve složení potravy. Sekundární intervence potom obsahuje možnosti farmakologického ovlivnění jednotlivých složek MS – užití fibrátů a statinů pro úpravu aterogenní dyslipidemie, antihyperten-

ziva (u diabetiků především inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu) pro úpravu arteriální hypertenze a metformin, event. akarbóza a další pro úpravu porušené glukózové tolerance a možná i oddálení nástupu DM 2 u pacientů s inzulinovou rezistencí (10).

Epidemiologická data – komorbidita diabetu 2. typu a deprese

V následující pasáži chceme na několika novějších pracích ukázat, že sledujeme komorbiditu deprese a DM 2 v epidemiologických studiích. L. A. Palinkas et al. provedli zajímavou studii v Kalifornii na populačním vzorku 971 obyvatel geografické oblasti Rancho Bernardo (14). Autoři sledovali v prospektivní studii vztah mezi výskytem depresivních symptomů a DM 2. Účastníci měli následující charakteristiky: běloši, příslušníci střední třídy, ušedlíci, obojího pohlaví, ve věku 50–89 let. Jednalo se tedy o starší populaci. Charakteristika souboru je zajímavá tím, že je svou strukturou blízká běžné evropské (české) populaci. Studie vztahu depresivních symptomů a DM 2 byla prováděna prostřednictvím dvou návštěv po osmi letech: visit 1 v l. 1984–1987, visit 2 v l. 1992–1996. K detekci depresivních symptomů byla použita Beckova škála deprese (Beck Depression Inventory = BDI). Pro konstatování porušené glukózové tolerance použili autoři kritéria doporučená Americkou diabetickou asociací (ADA) z roku 1998. Byla stanovena glykémie po minimálně dvanáctihodinovém lačnění a následně proveden standardní orální glukózový toleranční test (OGTT) podáním 75 g glukózy per os. Za subjekty trpící DM 2 byli považováni ti, kteří užívali medikaci pro diabetes, nebo jim jejich lékař oznámil, že diabetem trpí, jejich glykémie nalačno byla $\geq 7,0$ mmol/l, nebo jejich glykémie dvě hodiny po podání glukózy byla $\geq 11,1$ mmol/l. Z výsledků vyjímáme to nejzajímavější. Studie prokázala, že výskyt depresivních symptomů (BDI skóre ≥ 11) při visit 1 je signifikantně asociovan s výskytem DM 2 při visit 2 ($\chi^2 = 5.41$, $P = 0.02$). Jinými slovy, depresivní skupina měla signifikantně vyšší výskyt DM 2 po osmi letech. Vyjádřeno pravděpodobností (odds ratio) bylo riziko vzniku DM 2 dvou a půlnásobné u těch, kteří při visit 1 skórovali jako depresivní (OR = 2,50; 95% CI 1,29–4,87). Neplatí ale obrácená kauzalita. Pokud hodnotíme riziko výskytu depresivních symptomů po osmi letech u souboru s porušenou glukózovou tolerancí při visit 1, nemají probandi s poruchou glukózové tolerance větší pravděpodobnost vzniku deprese oproti probandům bez poruchy glukózové tolerance (OR = 0,73; 95% CI 0,41–1,30). Neboli: porušená glukózová tolerance nepredikuje depresi, ale depresivní nálada predikuje vznik poruchy glukózové tolerance.

Podobně koncipovanou studii uveřejnili japonští autoři Kawakami et al. (11). Ti sledovali prospektivně vztah mezi depresivními symptomy a incidencí DM 2 (tedy nově zachycené případy) u 2380 mužů v letech 1984–1992. Omezením této studie je, že se jednalo o homogenní kohortu zaměstnanců velké elektronické firmy, tedy o ekonomicky aktivní muže. Na začátku studie byla mužům administrována Zungova sebespuzovací škála deprese (ZSDS) pro zachycení depresivních symptomů. Do studie byli zařazeni pouze nediabetičtí muži. Muži pak byli pravidelně v ročních intervalech vyšetřováni na hladinu glukózy nalačno a ti, kteří ji měli zvýšenou, podstoupili OGTT na stanovení diagnózy DM 2 dle kritérií WHO. Po osmi letech byli účastníci pro statistické zhodnocení rozděleni do tří skupin podle hodnoty ZSDS: bez depresivních symptomů, s mírnými depresivními symptomy a se středně těžkými nebo těžkými depresivními symptomy. Pravděpodobnost vzniku DM 2 (hazard ratio = HR) v jednotlivých skupinách byla rozdílná. Zatímco skupina se středně těžkými a těžkými depresivními symptomy dle ZSDS oproti nede- presivním měla pravděpodobnost vzniku DM 2 více než dvakrát vyšší (HR = 2,32; 95 % CI 1,06–5,08, adjustováno na věk), skupina s mírnými depresivními symptomy měřeno ZSDS tuto vlastnost nevykazovala (HR = 1,07, 95 % CI 0,53–2,13).

Výsledky potvrdily již zjištěná fakta ze studie provedené Eatonem et al. (4), ale přesto je trochu poopravily. Eaton se domníval, že vztah DM 2 a deprese je prokazatelný pouze u pacientů léčených pro velkou depresivní epizodu (podle kritérií DSM III). Výše citované studie ovšem ukazují, že i při screeningu deprese za použití posuzovacích škál je uve- dený vztah prokazatelný.

Závěrem této pasáže přiblížíme studii Nicholse a Browna (13), která pracuje s daty z roku 1999. Je zajímavá jednak svojí extenzí a dále svojí elegancí, se kterou zpracovává obrovské množství dat. Autoři si dali za cíl porovnat prevalenci deprese u pacientů trpících DM 2 s prevalencí u nediabetiků a adjustovat výsledky srovnání na hmotnost a kardiovaskulární onemocnění. Pracovali s elektronickou databází Kaiser Permanente Northwest Region ve Spojených státech. Z ní vybrali všechny členy, kteří trpí DM 2, což bylo celkem 16 180 osob. K nim randomizovaně přiřadili z databáze kontroly podle věku a pohlaví. Dále sledovali a srovnávali prevalenci deprese v obou skupinách. Další data, která byla vybrána, se týkala tělesné hmotnosti a kardiovaskulární komorbidit. Deprese byla definována tak, že ji lékaři pracující s databází diagnostikovali a kódovali podle deváté decennální revize mezinárodní klasifikace nemocí (ICD 9) (velká deprese v 11 %, nespecifikovaná deprese 85 %, dystymie 3 % a ostatní 1 %), nebo předepsali antidepressiva v terapeutické dáv-

Tabulka 1. Kritéria MS dle NCEP ATP III (2002)

triglyceridy $\geq 1,7$ mmol/l
lipoproteiny s velkou denzitou (tzv. HDL-cholesterol) $< 1,0$ mmol/l u mužů nebo $< 1,3$ mmol/l u žen
TK $\geq 130/85$ mmHg nebo antihypertenzní léčba
glykémie nalačno $\geq 6,1$ mmol/l
obvod pasu > 102 cm u mužů a > 88 cm u žen

Tabulka 2. Kritéria MS dle IDF z roku 2005

Obligatořně: centrální obezita definována obvodem pasu ≥ 94 cm u mužů a ≥ 80 cm u žen (pro europoidní rasu)
Z NÁSLEDUJÍCÍCH ALESPŮŇ 2 PARAMETRY:
triglyceridy $> 1,7$ mmol/l nebo specifická léčba zaměřená na snížení triglyceridů
HDL cholesterol $< 0,9$ mmol/l u mužů nebo $< 1,1$ mmol/l u žen nebo specifická léčba
TK $\geq 130/85$ mmHg nebo antihypertenzní léčba
glykémie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l nebo diagnóza DM 2

ce (při vyloučení indikací periferní neuropatie, posttraumatická stresová porucha, úzkostná porucha, obsedantně-kompulzivní porucha a fobie). Ve výsledku byla potvrzena signifikantní jeden a půlkrát vyšší prevalence diagnózy deprese u diabetických pacientů (17,6% diabetických versus 11,9% nediabetických ze 100% souboru; $p < 0,001$). Po adjustaci na pohlaví, věk, tělesnou hmotnost a přítomnost kardiovaskulárních chorob poklesl násobek prevalence deprese ve skupině s DM 2 na 1,26 (15,0% souboru). Byly prokázány rozdíly podle pohlaví. Deprese se vyskytovala zhruba dvakrát častěji u žen, a to nezávisle na přítomnosti diabetu. Tento výsledek nepřekvapí a odpovídá známým epidemiologickým datům. Co ale bylo nové, byly výsledky vícečetné logistické regrese, která ukázala, že nejvýznamnějším prediktorem deprese u mužů byly kardiovaskulární choroby a u žen zvýšená tělesná hmotnost. Autoři z toho vyvozují doporučení pro praxi, že bychom se měli při uvažování o riziku rozvoje deprese u mužů zaměřit více na přítomnost kardiovaskulárních chorob a u žen na přítomnost obezity.

Průběžně uzavřeme konstatováním, že zvýšená komorbidita deprese a DM 2 je prokázána (5).

Rozdíly ve výskytu deprese u nemocných s DM 1. a 2. typu

Oba typy diabetu je od sebe nutno striktně odlišovat. Diabetes 1. typu (DM 1) má odlišnou etiologii, jedná se v zásadě o autoimunní onemocnění a neřadíme ho k metabolickému syndromu (20). Deprese zpravidla předchází vzniku DM 2, u „juvenilního“ DM 1 je tomu přesně naopak. Bylo přitom prokázáno, že čím dříve pacienti onemocní DM 1, tím větší má stonání psychosociální důsledky (3). To se týká především podskupiny adolescentních diabetiků trpících DM 1. Řada autorů považuje za pravděpodobné, že deprese je důsledkem psychosociální maladaptace adolescentních diabetiků trpících DM 1. V ní hrají klíčovou roli narušená sebeúcta a omezení sociálních aktivit ve srovnání s vrstevníky. U DM 2 ovšem sledujeme jiný fenomén: deprese předchází, a často i o několik let, vzniku inzulínové rezistence (4). Deprese je rizikový faktor vzniku DM 2 a je pravděpodobně biologicky svázána s dosud neznámými patofyziologickými mechanismy rozvoje DM 2. Znovu zopakujeme, že DM 2 a rezistence k inzulinu jsou vyvrcholením metabolického syndromu definovaného výše. U DM 1 je tedy deprese na rozdíl od DM 2 spíše důsledkem než příčinou diabetu (5).

Možnost genetického podkladu

Jistým pojítkem mezi DM 2 a depresí může být genetika. Zmíníme zde např. studii provedenou v Japonsku autory M. Chiba at al. (9). Byl sledován vý-

skyt genetického polymorfismu genu pro enzym tyrosin hydroxylázu ([TH] HUMTH01) ve vztahu k inzulínové rezistenci a přítomnosti depresivní poruchy. Tyrosin hydroxyláza (TH) je enzym, který zajišťuje produkci biogenních aminů noradrenalinu a dopaminu. Jeho dysfunkce se může podílet na patofyziologii afektivních poruch. Na základě monoaminové hypotézy deprese předpokládáme deficit TH při výskytu deprese. Soubor 41 pacientů s diagnostikovanou unipolární depresí, ovšem bez DM 2, byl srovnáván se zdravými kontrolami. Pacienti s depresí měli signifikantně vyšší zastoupení alely 7 pro TH ve srovnání s kontrolami, což platilo i pro homozygoty se dvěma alelami 7 (genotyp TH7/7). Dále byla u jednotlivých skupin měřena citlivost organismu k inzulinu. Nepřekvapí, že depresivní byli signifikantně více inzulínorezistentní (měli větší sklon později rozvinout DM 2) ve srovnání se zdravými. Když byl genetický polymorfismus vztažen k inzulínové rezistenci, bylo u depresivních pacientů zjištěno, že nejnižší citlivost k inzulinu vykazovali opět homozygoti s alelou

7 (TH7/7). Uvedená alela tedy může být genetickou spojnicí deprese a DM 2.

Závěry pro praxi

Považujeme za prokázanou zvýšenou komorbiditu deprese a metabolického syndromu, resp. DM 2. Depresivní prožívání obvykle předchází manifestací DM 2. Při péči o depresivní pacienty dbáme komplexního přístupu a nezapomínáme na screening metabolických parametrů (dyslipidemie, porušená glukózová tolerance) a antropometrických parametrů (obvod pasu, BMI, krevní tlak). Obráceně platí, že somatičtí lékaři by měli u pacientů trpících metabolickým syndromem či DM 2 pomýšlet na zvýšené riziko depresivní poruchy.

MUDr. Jiří Podlipný

Psychiatrická klinika FN a LF UK v Plzni
Alej svobody 80
e-mail: podlipny@fnplzen.cz

Literatura

1. Akiskal HS. Mood Disorders: Introduction and Overview. In: Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry Seventh Edition (on CD), kapitola 14.1, podkapitola Modern Era., L. Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.
3. Eaton WW, Mengel M, Mengel L, Larson D, Campbell R, Montague RB. Psychosocial and psychopathologic influences on management and control of insulin-dependent diabetes. Int. J. Psychiatry Med. 1992; 22 (2): 105–117.
4. Eaton WW, Armenian HK, Gallo JJ, Pratt L, Ford D. Depression and risk for onset of Type II diabetes: a prospective, population-based study. Diabetes Care. 1996; 19 (10): 1097–1102.
5. Eaton WW. Epidemiologic evidence on the comorbidity of depression and diabetes. Journal of Psychosomatic Research. 2002; 53 (4): 903–906.
6. Fava M, Judge R, Hoog SL, Nilsson ME, Koke SC. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. J Clin Psychiatry. 2000; 61 (11): 863–867.
7. Halford JC, Harrold JA, Lawton CL, Blundell JE. Serotonin (5-HT) drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. Curr Drug Targets. 2005; 6 (2): 201–213.
8. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, Borba CP, Evins E, Hayden D, Weber MT, Anderson EJ, Allison DB, Daley TB, Schoenfeld D, Goff DC. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. Arch Gen Psychiatry 2005; 62 (1): 19–28.
9. Chiba M, Suzuki S, Hinokio Y, Hirai M, Satoh Y, Tashiro A, Utsumi A, Awata T, Hongo M, Toyota T. Tyrosine hydroxylase gene microsatellite polymorphism associated with insulin resistance in depressive disorder. Metabolism 2000; 49 (9): 1145–1149.
10. International Diabetes Federation. The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome 2005. K dispozici na internetu: http://www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome_FINAL.pdf
11. Kawakami N, Takatsuka N, Hiroyuki S, Hiroshi I. Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. Diabetes Care. 1999; 22: 1071–1076.
12. Kylin E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrom. Zentralblatt für Innere Medizin 1923; 44: 105–127.
13. Nichols GA, Brown JB. Unadjusted and adjusted prevalence of diagnosed depression in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2003; 26: 744–749.
14. Palinkas LA, Lee PP, Barret-Connor E. A prospective study of type 2 diabetes and depressive symptoms in the elderly: The Rancho Bernardo Study. Diabet. Med. 2004; 21: 1185–1191.
15. Podlipný J, Hess Z, Rosolová H, Petřelová B, Topolčan O, Holubec L: Vliv léčby sertralinem na metabolický syndrom inzulínové rezistence – výsledky studie. Česká psychiatrie a svět. Praha, Galén, 2004: 171–172 s.
16. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595–1607.
17. Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. Biol. Psychiatry 2003; 54: 227–240.
18. Strik, JJ, Denollet J, Lousberg R, et al. Comparing symptoms of depression and anxiety as predictors of cardiac events and increased health care consumption after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1801–1807.
19. Svachina S. Our experience with antidepressant treatment in the obese and type 2 diabetics. Prague Med Rep. 2005; 106 (3): 291–296.
20. Svachina Š, Owen K. Syndrom inzulínové rezistence. Triton, Praha, 2003: 16 s.
21. Svachina Š. Obezita a psychofarmaka. Triton, Praha, 2002: 35 s.
22. Švestka J, in: Höschl C, Libiger J, Švestka J. Psychiatrie. Tigris, Praha, 2004: 714 s.
23. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. Circulation 2002; 106: 3143–3421.
24. van Praag HM, Leijnse B. Depression, glucose tolerance, peripheral glucose uptake and their alterations under the influence of antidepressive drugs of the hydrazine type. Psychopharmacol 1965; 8: 67–78.
25. Winokur A, Meislin G, Phillips J, et al. Insulin resistance after oral glucose tolerance testing in patients with major depression. Am J Psychiatry. 1988; 145: 325–330.