

Grzegorz Andrzej Buzuk

SP ZOZ MSW im. prof. L. Bierkowskiego

w Poznaniu

**Badanie związku nadwagi i otyłości z obrazem  
klinicznym wybranych rodzajów depresji.**

Praca doktorska

Promotor: prof. dr hab. n. med. Maciej Owecki

Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii

i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała

**Poznań 2014**

# Podziękowania

Składam bardzo serdeczne podziękowania mojemu promotorowi  
prof. dr hab. n. med. Maciejowi Oweckiemu  
za wsparcie i cenne wskazówki, których udzielał mi podczas  
pisanie mojej pracy doktorskiej oraz dużą życzliwość okazywaną na co dzień.

## **Wykaz skrótów użytych w pracy:**

1. ACTH – adrenokortykotropina
2. BDI – inwentarz depresji Becka (ang. *Beck Depression Inventory*)
3. BDNF – mózgowy czynnik wzrostu (ang. *Brain derived neurotrophic factor*)
4. BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body mass index*)
5. CGI – skala ogólne wrażenia klinicznego (ang. *Clinical Global Impressions*)
6. CRH – kortykoliberyna
7. CRP – białko C reaktywne (ang. *C reactive protein*)
8. DA – dopamina
9. DSM IV – klasyfikacja zaburzeń psychicznych (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*)
10. FCI – indeks wolnego kortyzolu
11. FFA – wolne kwasy tłuszczowe (ang. *free fatty acids*)
12. GR – receptor dla glukokortykosteroidu
13. GUS – Główny Urząd Statystyczny
14. HC – obwód bioder (ang. *hip circumference*)
15. HDRS - skala depresji Hamiltona (ang. *Hamilton Depression Rating Scale*)
16. 5HT – 5-hydroksytryptamina – serotonina
17. ICD 10 – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. *International Classification of Diseases*)
18. IDF – Międzynarodowe Towarzystwo Diabetologiczne (ang. *International Diabetes Federation*)
19. IFN – interferon
20. IL – interleukina

21. IMAO – inhibitory monoaminooksydazy
22. R-IMAO-A – odwracalne inhibitory monoaminooksydazy izoenzymu A
23. LANA – duże aminokwasy obojętne (ang. *large neutral aminoacids*)
24. LPPN – oś limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa
25. MDD – duża depresja (ang. *major depressive disorder*)
26. NA – noradrenalina
27. NPY – neuropeptyd Y
28. OUN – ośrodkowy układ nerwowy
29. PAI – aktywator plazminogenu
30. SSRI – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *serotonin selective reuptake inhibitors*)
31. TCA – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
32. TNF – czynnik martwicy nowotworów
33. WC – obwód talii (ang. *waist circumference*)
34. WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)
35. WHR – stosunek obwodu talii do obwodu bioder (ang. *waist-hip ratio*)
36. VLDL – lipoproteina o bardzo małej gęstości (ang. *very low density lipoprotein*)

1. Wstęp .....	7
1.1. Wprowadzenie.....	7
1.2. Rys historyczny.....	8
1.3. Epidemiologia otyłości i depresji.....	9
1.3.1. Rozmieszczenie nadmiaru tkanki tłuszczowej w organizmie i typy otyłości.....	12
1.4 Otyłość brzuszna .....	12
1.5 Następstwa otyłości.....	14
1.6 Depresja.....	16
1.7 Rodzaje zaburzeń depresyjnych.....	19
1.7.1 Depresja atypowa czy atypowość w depresji.....	21
1.8 Mechanizmy patogenetyczne zaburzeń depresyjnych i otyłości.....	25
1.8.1 Rola osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.....	25
1.8.2 Zaburzenia neuroprzekaznictwa w depresji i otyłości.....	29
1.8.3 Aktywacja współczulnego układu nerwowego.....	32
1.8.4 Czynniki zapalne.....	32
1.9 Cele pracy.....	36
2. Materiał i metoda.....	37
2.1 Charakterystyka grup.....	37
2.2. Zastosowane metody.....	39
2.2.1 Wywiad.....	39
2.2.2 Ocena stanu psychicznego.....	41
2.2.3 Badania antropometryczne.....	44

2.2.4 Metody statystyczne.....	45
3. Wyniki.....	46
3.1 Charakterystyka grup.....	46
3.2 Nasilenie objawów atypowych w depresji.....	48
3.3 Korelacje nasilenia objawów atypowych z parametrami antropometrycznymi oraz skalami depresji.....	57
3.4 Podsumowanie wyników.....	63
4. Dyskusja .....	65
5. Podsumowanie.....	76
6. Wnioski.....	77
7. Streszczenie.....	78
8. Abstract.....	81
9. Piśmiennictwo.....	84
10. Załączniki.....	103
Skala depresji Hamiltona.....	103
Skala depresji Becka.....	108
Skala CGI.....	114
Wykaz rycin i tabel zamieszczonych w pracy.....	115

# 1. Wstęp

## 1.1. Wprowadzenie

Otyłość i depresja są schorzeniami, które stanowią coraz poważniejszy problem w ogólnej praktyce klinicznej z uwagi na liczne powikłania zdrowotne [Feith, 2002]. Niezależnie od siebie mogą prowadzić do rozwoju choroby wieńcowej oraz innych poważnych schorzeń somatycznych, a co za tym idzie do wzrostu śmiertelności [Schulz, 2000]. W ostatnich latach obserwuje się wyraźny wzrost zachorowań na depresję oraz częstości występowania otyłości [Hadley, 2004]. Związki pomiędzy obydwoma schorzeniami są przedmiotem licznych badań, ale dotychczas nie ustalono jednoznacznie zależności pomiędzy poszczególnymi typami otyłości a depresją. Są to schorzenia wielopostaciowe; oddzielne, choć ze sobą powiązane z częściowo pokrywającą się patogenezą [McElroy, 2004]. Nie rozstrzygnięto, które zaburzenie jest pierwotne, a które wtórne: czy depresja wywołuje otyłość, czy otyłość prowadzi do depresji? W przypadku otyłości zaniżona samoocena, brak akceptacji własnego wyglądu i izolacja społeczna mogą być przyczyną podwyższonego poziomu stresu, a tym samym prowadzić do wystąpienia depresji. Z drugiej strony podwyższony poziom stresu i depresja mogą wyzwoić mechanizm nagradzania się jedzeniem i kompulsywnego spożywania pokarmu, a w rezultacie spowodować nadwagę, czy otyłość. Wykazano związek pomiędzy otyłością, a przebyciem w przeszłości epizodem depresji [Dong, 2004].

W ostatnich latach coraz większą uwagę zwraca się na objawy atypowe w przebiegu depresji jako potencjalne ogniwa łączące ją z otyłością. Wydaje się, że depresja przebiegająca z hipersomnią i hiperfagią częściej prowadzi do nadmiernego przyrostu masy ciała niż jej inne rodzaje [Levitan, 2012]. Nie ustalono jednak do końca, które spośród objawów atypowych mają największy wpływ na wystąpienie otyłości i w

jakich rodzajach depresji są najczęściej spotykane. Rola objawów atypowych w patogenezie otyłości pozostaje w kręgu zainteresowań wielu badaczy [Deshpande, 2013; Lutz, 2013; Chou, 2013; Takeuchi, 2013].

Pomimo wielu informacji na temat prawdopodobnych mechanizmów leżących u podłoża związku między otyłością a depresją, nadal brak jest jednoznacznego wyjaśnienia wspólnej patogeny obu schorzeń.

## **1.2 Rys historyczny**

We wczesnych epokach kamiennych zdobywanie pokarmu opierało się na zbieractwie runa leśnego, a w późniejszym okresie także na łowiectwie. Zajmowało to bardzo dużo czasu i często kończyło się niepowodzeniem, toteż społeczności ludzkie były bardziej narażone na niedobory pokarmowe niż na nadmiar żywności. Osoby otyłe mogły wówczas uchodzić za uosobienie dobrego stanu zdrowia i odżywienia. Znajdowało to odzwierciedlenie w sztuce figuralnej odkrywanej w trakcie wykopalisk archeologicznych [Bray, 1998]. Najstarsze eksponaty są datowane na okres 25-30 tys. lat przed naszą erą i przedstawiają postać kobiecą. Tzw. „paleolityczna Wenus” ma wyraźnie wyeksponowane atrybuty seksualne - wydatne piersi, duży brzuch i obfite biodra, co może mieć związek z kultem płodności oraz okresem dostatku pożywienia.

Na przestrzeni dziejów podejście do masy ciała zmieniało się. W czasach antycznych panowała moda na szczupłą i atletyczną sylwetkę, np. w starożytnej Grecji, na Krecie, czy w Rzymie, o czym świadczą zachowane do dziś malowidła ścienne, zdobienia na różnych naczyniach oraz rzeźby znanych mistrzów tego okresu. Nie brakowało jednak w tych społecznościach ludzi otyłych, ale należeli do nich przede wszystkim przedstawiciele wyższych warstw społecznych, na przykład wybitni filozofowie:



Sokrates i Platon. Hipokrates obserwował, że otyłość może prowadzić do skrócenia długości życia, a otyłe kobiety bywają bezpłodne [Bray, 1999].

Okres średniowiecza w Europie propagował ascezę i będący jej kwintesencją post, stanowiący jeden z podstawowych sposobów osiągnięcia doskonałości chrześcijańskiej - sylwetka człowieka średniowiecznego utrwalona w sztuce cechowała się szczupłością. W rzeczywistości i w tym okresie nie brakowało przypadków popełniania jednego z siedmiu grzechów głównych, jakim jest nieumiarkowanie w jedzeniu i picu. Nadal więc otyłość postrzegana była jako symbol dobrobytu, grzesznego przywileju bogaczy.

Doba renesansu, a później baroku przyniosła pewne rozluźnienie w obyczajowości, przestrzeganiu nakazów religijnych oraz większe zainteresowanie ciałem człowieka. Na obrazach mistrzów malarstwa - Rubensa, czy Rembrandta - przedstawione postaci cechują się wybitnie obfitymi kształtami. Dopiero na przełomie XVIII i XIX wieku zaczęły pojawiać się prace naukowe dotyczące nadwagi i otyłości - Flemming 1752 r.

### **1.3 Epidemiologia otyłości i depresji**

Zasadniczym kryterium definiującym otyłość jest wskaźnik masy ciała BMI (ang. *Body mass index*). Jest on wyliczany jako iloraz masy ciała wyrażonej w kilogramach i wzrostu w metrach podniesionych do potęgi drugiej ( $\text{kg/m}^2$ ). Nadwagę rozpoznaje się, gdy BMI mieści się w przedziale 25-29,9  $\text{kg/m}^2$ , natomiast otyłość gdy BMI wynosi powyżej 30  $\text{kg/m}^2$ . W oparciu o ten parametr w USA w 2005 r. nadwagę stwierdzano u 33,6% Amerykanów, otyłość u 23,9%, a otyłość olbrzymią ( $\text{BMI} > 40 \text{ kg/m}^2$ ) u 3%. W rezultacie aż 60,5% dorosłych Amerykanów miało zbyt wysoką masę ciała [Centers for Disease Control and Prevention, 2008]. W USA w latach 2011-2012 otyłość stwierdzano u 34,9% dorosłych Amerykanów. Nie zauważono istotnego wzrostu zachorowalności na otyłość w stosunku do badań z lat 2003-2004-Centers for Disease Control and Prevention [Ogden, 2014]. Dane dotyczące Europy są nieco niższe, choć również niepokojące.

Okolo 50% dorosłych oraz 30% dzieci i młodzieży ma nadwagę. W obu tych grupach otyłością jest dotknięta co najmniej 1/3 osób. Największą liczbę otyłych dorosłych Europejczyków odnotowano w Szkocji (22,4% mężczyzn i 26% kobiet) oraz w Albanii (22,8% mężczyzn i 35,6% kobiet) [WHO, 2006]. Od lat 80-ych XX wieku zapadalność na to schorzenie w Europie wzrosła trzykrotnie i przewiduje się, że w roku 2010 liczba osób otyłych na naszym kontynencie wyniesie 150 milionów dorosłych i 15 milionów dzieci [WHO Global NCD, 2005; Wang, 2006].

W Polsce wg danych GUS [2007] otyłość wg kryteriów BMI stwierdzono u ok. 4 mln. osób, tj. prawie u 1/10 społeczeństwa. Co trzeci dorosły Polak miał nadwagę, co ósmy był otyły. Powyższe informacje uzyskano z Narodowego Spisu Ludności przeprowadzonego w 2004 r. Nowsze dane są bardziej alarmujące. W 2011 r. nadwagę stwierdzano u 54% społeczeństwa, a otyłość wg kryteriów BMI u 16,4% [2012] (raport: Zdrowie i ochrona zdrowia w 2011 r.). W badaniach NATPOL PLUS [2011] wykazano, że odsetek osób z nadwagą w przedziale 18-34 lata wzrósł z 21,5% w 2002r. do 25,7% w badaniu z 2011 r. Problem ten widoczny jest zwłaszcza u mężczyzn: 36,1% (wzrost o 6,2%). Powiększył się także odsetek otyłych młodych ludzi: 9,1% (wzrost o 2,2%), głównie kobiet – 7,4% w 2011r. wobec 4,4% 9 lat wcześniej. Wg ostatnich prognoz liczba osób otyłych w Polsce wzrośnie z 22% do 33%, czyli z 6,5 mln do ponad 9 mln w 2035 roku.

Zwiększa się również występowanie nadwagi wśród polskiej młodzieży. W badaniach przeprowadzonych w 2005 r. przez Zakład Medycyny Szkolnej Instytutu Matki i Dziecka wykazano, że w populacji 8 tys. gimnazjalistów nadwagę miało 8,8%, a otyłość 4,5% uczniów w wieku 13-15 lat [Oblacińska, 2007].

Podobnie jak otyłość depresja stanowi jedno z najczęściej występujących schorzeń. Ryzyko zachorowania na depresję w populacji ogólnej osób dorosłych wynosi co najmniej

10%. W przypadku kobiet wzrasta ono nawet dwukrotnie. Prognozy WHO na drugie (obecne) dziesięciolecie XXI wieku wskazywały, że depresja w przebiegu choroby afektywnej może stać się drugą po chorobie wieńcowej przyczyną ograniczenia zdolności do pracy [Murray, 1997]. Uważa się, że duża depresja (ang. *Major Depressive Disorder* MDD) jest stosunkowo częstym schorzeniem. Roczna zachorowalność wynosi ok. 6,7% [Kessler, 2006], a jej występowanie w ciągu całego życia może sięgać nawet 16,2% [Kessler, 2003]. Osoby dotknięte dużą depresją częściej niż inne korzystają z opieki zdrowotnej. Wynika to również z faktu współwystępowania u nich przewlekłych chorób somatycznych (także otyłości) [Stein 2006].

Przeprowadzono wiele badań na temat występowania depresji wśród osób otyłych. W ostatnich latach obserwuje się wyraźny wzrost częstości rozpoznawania depresji zwłaszcza w populacjach składających się wyłącznie z otyłych kobiet. Rysuje się wyraźna zależność pomiędzy stopniem otyłości a częstością występowania depresji oraz modyfikujący wpływ płci. Zaobserwowano to również w badaniach Carpentera i wsp., w których wykazano zależność pomiędzy obniżonym wskaźnikiem masy ciała (BMI) a depresją w populacji 40 000 osób dorosłych [Carpenter, 2000]. Jednakże w populacji osób z otyłością olbrzymią ( $BMI > 40 \text{ kg/m}^2$ ) wzrost częstotliwości występowania depresji był niezależny od płci [Olszanecka-Glinianowicz, 2007; Onyike, 2003]. McElroy i wsp. stwierdzili w grupie 644 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu I i II w Stanach Zjednoczonych Ameryki i w Europie, że otyłością dotkniętych było 21% osób; nadwagę miało 31% badanych, a otyłość olbrzymia dotyczyła 5% chorych [McElroy, 2002]. Interesujący jest również wynik badań prospektywnych, w których wykazano, że występowanie depresji w dzieciństwie może się wiązać z wyższymi wartościami wskaźnika masy ciała (BMI) w wieku dorosłym [Pine, 2001].

### **1.3.1 Rozmieszczenie nadmiaru tkanki tłuszczowej w organizmie i typy otyłości**

Nadmiernie gromadząca się tkanka tłuszczowa w organizmie człowieka może koncentrować się w różnych częściach ciała. Dystrybucja tkanki tłuszczowej może mieć istotne znacznie prognostyczne dla rozwoju poważnych następstw zdrowotnych [Janssen, 2002; Kuk, 2007].

W zależności od lokalizacji nadmiaru tkanki tłuszczowej wyróżnia się trzy zasadnicze typy otyłości:

- Otyłość uogólniona, gdzie tkanka tłuszczowa jest rozmieszczona równomiernie.
- Otyłość obwodowa - tkanka tłuszczowa gromadzi się głównie w dystalnych częściach ciała, np. kończynach (uda, pośladki, ramiona), górnej połowie klatki piersiowej, na szyi.
- Otyłość brzuszna - nagromadzenie tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej.

### **1.4 Otyłość brzuszna**

Otyłość brzuszna polega głównie na zwiększeniu masy tkanki tłuszczowej trzewnej i stanowi główną składową zespołu metabolicznego. Wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na choroby przewlekłe [Despres, 2006] oraz śmiertelności [Ross, 2000; Kuk, 2006]. Zawartość tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej wykazuje różnice w zależności od płci, wieku, czy treningu fizycznego. Nadmierna ilość tkanki tłuszczowej trzewnej prowadzi do zwiększenia stężenia wolnych kwasów tłuszczowych (FFA, ang. *free fatty acids*) na skutek wzmożonej aktywności lipolitycznej. To skutkuje zwiększoną akumulacją FFA w obrębie miejsc ekotopowych jakimi są mięśnie szkieletowe i wątroba,

co zwiększa ryzyko zdrowotne i może prowadzić do stłuszczenia [Lemieux, 2004]. Dochodzi do zmniejszenia rozkładu glukozy w mięśniach, wzrostu jej syntezy w wątrobie wraz ze zmniejszeniem syntezy triglicerydów oraz lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL, ang. *very low density lipoprotein*). W rezultacie wytwarza się oporność na insulinę z hiperglikemią i aterogenną dyslipidemią, które są składowymi zespołu metabolicznego.

Dla oceny klinicznej otyłości brzusznej zasadniczym parametrem jest obwód talii (WC, ang. *waist circumference*). Pomiaru można dokonywać na różnych poziomach: ostatniego żebra, na wysokości pępka lub ,gdy jest to utrudnione, w miejscu najszerszego obwodu brzucha. Postuluje się również oznaczanie tego wskaźnika w połowie odległości między dolnym brzegiem łuku żebrowego, a górnym brzegiem grzebienia kości biodrowej [Egger, 2000]. Obecnie dla populacji europejskiej wyznaczono wartości stanowiące podstawę do rozpoznania zespołu metabolicznego. Dla kobiet wynosi ona 80 cm, a dla mężczyzn 94 [Alberti, 2005]. Są to wartości przyjęte przez IDF (ang. *International Diabetes Federation*), nadal jednak trwają prace i analizy zmierzające do uściślenia w/w kryterium. Użytecznym badaniem jest również obwód bioder (HC, ang. *hip circumference*) mierzony na poziomie kołców biodrowych górnych lub w najszerszym obwodzie pośladków. Szczególnie przydatny może być wskaźnik WHR (ang. *waist-hip ratio*) obliczany jako stosunek obwodu talii do obwodu bioder, który dla kobiet nie powinien przekraczać 0,8, a u mężczyzn 0,9 [Expert Panel, 2001]. Wykazuje on dobrą korelację z innymi metodami pomiaru objętości trzewnej tkanki tłuszczowej. Został również uznany za jedno z kryteriów przy rozpoznawaniu zespołu metabolicznego zgodnie z definicją podaną przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *WHO- World Health Organization*) w 1998 r.

## 1.5 Następstwa otyłości

Otyłość prowadzi do wielu poważnych następstw zdrowotnych, obniża jakość życia i wydatnie przyczynia się do jego skrócenia. Zwracała na to uwagę Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) już w 1998 r. [WHO, 1998]. Zwiększona umieralność ma związek z nadmierną masą ciała określaną wg kryterium BMI [Folsom, 1993; Flegal, 2005]. U osób otyłych znacznie częściej obserwuje się schorzenia układu sercowo-naczyniowego: nadciśnienie tętnicze; chorobę niedokrwienną mięśnia sercowego; serce płucne i zatorowość płucną; żylaki kończyn dolnych [Mark, 2005]. Wg American Heart Association otyłość jest jednym z głównych modyfikowalnych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca [AHA, 2006].

Innym poważnym następstwem otyłości jest wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2 oraz dyslipidemię. Oba te zaburzenia obok nadciśnienia tętniczego znalazły swoje miejsce w definicji zespołu metabolicznego. W licznych analizach uznano zespół metaboliczny za głównego prekursora chorób sercowo-naczyniowych. Badania nad zespołem metabolicznym mają długą historię. Poszukiwano związku pomiędzy otyłością, cukrzycą i nadciśnieniem jednocześnie wskazując na problem hiperinsulinemii [Modan, 1985]. W 1988 r. Raven zaproponował nazwanie w/w czynników ryzyka sercowo-naczyniowego „zespołem X” i również sygnalizował współwystępującą insulinooporność. W kolejnych latach do składowych zespołu metabolicznego dodawano inne często towarzyszące zaburzenia: hiperurykemia, mikroalbuminuria, stan prozakrzepowy i prozapalny. W praktyce klinicznej trudności w ich identyfikowaniu spowodowały, że nie znalazły się w proponowanych definicjach. W National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III, USA, 2001) zwracano uwagę na identyfikację metabolicznych czynników ryzyka oraz wskazywano, że otyłość może prowadzić do zespołu metabolicznego bez insulinooporności.

Szczególnie użyteczna z praktycznego punktu widzenia wydaje się definicja zaproponowana w 2005 r. przez Międzynarodową Federację Cukrzycową (ang. *International Diabetes Federation-IDF*), która za główne kryterium przyjęła otyłość brzuszna. Stanowi ona bowiem punkt wyjścia do rozwinięcia się pozostałych elementów zespołu [Eckel, 2005]. Dla nacji europejskiej przyjęto następujące wskaźniki: dla mężczyzn obwód talii  $\geq 94$  cm, a dla kobiet  $\geq 80$  cm.

W badaniach NATPOL PLUS wykazano, że kryteria otyłości brzusznej spełnia ponad 50 % dorosłych Polaków [Zdrojewski, 2004], a wskaźniki procentowe wynoszą odpowiednio do wieku:

- 18-39 lat                      31,4 %
- 30-59 lat                      59,9 %
- $\geq 60$  lat                      77,8 %

Wraz ze wzrostem wskaźnika BMI rośnie zachorowalność na inne schorzenia, np. na nowotwory złośliwe: rak jelita grubego, rak trzonu macicy, rak piersi u kobiet po menopauzie [Calle, 2004; Dai, 2007; Harvie, 2003]. Jednym z postulowanych mechanizmów karcynogennych może być właśnie insulinooporność, która ma prowadzić do zwiększenia stężenia czynników wzrostu zależnych od insuliny.

Obserwuje się także zwiększoną zapadalność na kamicy żółciową, chorobę reflukсовą. Częściej dochodzi do niealkoholowego stłuszczenia wątroby. W zakresie układu oddechowego występują duszności, zespół bezdechu sennego, zespół Pickwicka. Do poważnych następstw w zakresie układu nerwowego należą krwotoki domózgowe oraz udary niedokrwiennie. A w przypadku układu moczowego często stwierdzane jest

nietrzymanie moczu oraz kamica nerkowa. Powikłania otyłości mogą dotyczyć wszystkich narządów i układów, prowadząc do wielu poważnych schorzeń.

Jednym z następstw otyłości może być również depresja. Osoby otyłe w wieku powyżej 50 r. ż. są dwukrotnie bardziej narażone na wystąpienie depresji w ciągu 5 lat w porównaniu do osób szczupłych [Roberts, 2003]. Ponieważ nie obserwuje się odwrotnej zależności można przyjąć, że otyłość jest czynnikiem ryzyka rozwinięcia się zaburzeń depresyjnych [Pratt, 2009].

## **1.6 Depresja**

Określenie „depresja” w potocznym ujęciu jest wieloznaczne. Może ono dotyczyć przeżywania krótkiego epizodu smutku lub odnosić się do reakcji na długotrwałe utrzymujący się stres. Często używane pojęcia „chandry” lub „dołka” nie muszą odnosić się do stanu chorobowego, który wymagałby interwencji lekarskiej. Dla zróżnicowania tych stanów wprowadzono termin „dużej depresji” (ang. *Major Depressive Disorder, MDD*) jako zjawiska chorobowego. Odróżnienie tzw. „normalnego” przygnębienia od stanu chorobowego, jakim jest depresja, może być bardzo trudne. Użytecznymi narzędziami w tej ocenie mogą być: stopień nasilenia objawów i czas ich trwania oraz wpływ na funkcjonowanie codzienne, a także reakcja na zastosowane leczenie farmakologiczne [Purzuński, 2005]. Objawem wiodącym w różnych rodzajach depresji jest smutek jako zewnętrzny dostrzegalny wyraz obniżonego nastroju (nie dotyczy tzw. depresji maskowanych). Trwa on odpowiednio długo (czas jest liczony w tygodniach) i w poważnym stopniu zaburza wszystkie obszary życia człowieka. Wdrożenie leczenia farmakologicznego w tym stanie może przynieść bardzo dużą poprawę. Pozytywna odpowiedź na kurację przeciwdepresyjną w praktyce oznacza redukcję nasilenia objawów psychopatologicznych o 50%. Pomiaru dokonuje się w oparciu o standaryzowane skale, np. 17-o punktową skalę depresji Hamiltona (ang. *Hamilton Rating Scale for Depression*)



[Hamilton, 1960]. Za stan remisji przyjmuje się zmniejszenie objawów chorobowych do poziomu sprzed zachorowania.

Do opisu zaburzeń depresyjnych wykorzystuje się obecnie X wersję Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD-10) [2000] lub klasyfikację DSM IV (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition*) [APA, 1994]. W epizodach depresji (wg ICD-10) występuje obniżenie nastroju, utrata zainteresowań i zdolności do radowania się, zmniejszenie energii, wzmożona męczliwość i zmniejszenie aktywności. Bardzo często towarzyszą temu:

- osłabienie koncentracji i uwagi
- niska samoocena i mała wiara w siebie
- poczucie winy i małej wartości (nawet w epizodach o łagodnym nasileniu)
- pesymistyczne, czarne widzenie przyszłości
- myśli i czyny samobójcze
- zaburzenia snu
- zmniejszony apetyt

Do ustalenia rozpoznania epizodu depresji niezbędne jest utrzymywanie się zaburzeń w okresie 2 tyg. W przypadku znacznego nasilenia do rozpoznania wystarcza krótszy okres. Bardzo duże znaczenie mają tzw. objawy „somatyczne”: utrata zainteresowań lub brak przyjemności przy wykonywaniu czynności, które zazwyczaj radują; brak reakcji emocjonalnej na wydarzenia, które zazwyczaj sprawiają przyjemność; wczesne budzenie się rano (2 i więcej godzin przedwcześnie); gorsze samopoczucie w godzinach porannych; zauważalne przez innych spowolnienie lub podniecenie psychoruchowe; utrata łaknienia i ubytek masy ciała (ok. 5% w ciągu ostatniego miesiąca). Do rozpoznania zespołu somatycznego w depresji niezbędne jest stwierdzenie co najmniej 4 z opisanych objawów [ICD-10, 2000]. W zależności od stopnia

nasilenia wyodrębnia się epizod depresyjny lekki, umiarkowany i ciężki w przypadku pierwszego zachorowania. Każdy kolejny epizod chorobowy jest zaliczany do zaburzeń depresyjnych nawracających.

W klasyfikacji DSM-IV do rozpoznania dużej depresji niezbędne jest jednoczesne występowanie 5 niżej opisanych objawów w czasie 2 tyg. oraz zmiana funkcjonowania osoby chorej w stosunku do okresu sprzed zachorowania. Co najmniej jednym z objawów jest obniżony nastrój lub utrata zainteresowań i odczuwania przyjemności:

1. Obniżenie nastroju występuje przez większość dnia prawie codziennie (uczucie smutku, pustki).
2. Znacznie zmniejszone zainteresowanie wszystkimi lub prawie wszystkimi czynnościami oraz związane z nimi znacznie zmniejszone uczucie przyjemności
3. Znaczna utrata lub przyrost masy ciała (więcej niż 5% masy ciała w ciągu miesiąca) nie spowodowane dietą lub zmniejszenie albo zwiększenie apetytu.
4. Bezsenna lub nadmierna senność występująca prawie codziennie
5. Pobudzenie lub zahamowanie psychoruchowe.
6. Zmęczenie lub utrata energii.
7. Uczucie bezwartościowości lub nadmierne i nieuzasadnione poczucie winy, które może być urojeniowe.
8. Obniżona zdolność myślenia lub koncentracji uwagi, niezdecydowanie.
9. Nawracające myśli o śmierci(nie tylko lęk przed śmiercią); nawracające myśli samobójcze bez konkretnych planów albo próba samobójcza lub wyraźne plany popełnienia samobójstwa.

Objawy te powodują istotne kliniczne złe samopoczucie, upośledzają funkcjonowanie społeczne, zawodowe lub w innych ważnych obszarach; nie są wywołane bezpośrednim działaniem substancji (np. psychoaktywnych) czy chorobą somatyczną i nie są skutkiem reakcji żałoby [DSM-IV, 1994].

## **1.7 Rodzaje zaburzeń depresyjnych**

Obraz psychopatologiczny zaburzeń depresyjnych jest bardzo bogaty i różnorodny. Ważne jest aby na jego podstawie nie tylko wskazać na obecność schorzenia oraz różnicować z innymi zaburzeniami psychicznymi lecz także określić typ lub podtyp kliniczny depresji. Ma to duże znaczenie dla zastosowania odpowiedniego leczenia.

Pierwsze zachorowanie na depresję upoważnia do rozpoznania epizodu depresji zgodnie z kryteriami ICD 10 lub DSM-IV. Może ona wystąpić tylko jeden raz w ciągu całego życia. Jednakże zaburzenia afektywne cechują się znaczną nawrotowością. W przypadku zaburzeń depresyjnych nawracających (choroby afektywnej jednobiegunowej) pojawienie się kolejnego epizodu depresji niesie za sobą zwiększone ryzyko wystąpienia następnego epizodu chorobowego [Winokur, 1993; Kessing, 1998]. Prawdopodobieństwo wystąpienia epizodu depresji w ciągu najbliższych 3 lat dla pierwszych 3 epizodów wynosi odpowiednio: 50%; 70% i 90% [Angst, 1986]. Kolejne epizody depresji mogą się różnić zarówno pod względem obrazu klinicznego jak i przebiegu oraz wyników leczenia przeciwdepresyjnego. Liczne badania wskazują na tendencję do przewlekłości choroby [Hoencamp, 2001] oraz utrzymywania się stanu subdepresyjnego pomiędzy epizodami chorobowymi [Judd,1998].

Niekiedy zaburzenia pojawiają się z wyraźną cyklicznością związaną z nasłonecznieniem, a więc i długością dnia oraz zmieniającymi się warunkami pogodowymi, a także innymi okresowymi stresorami i przybierają postać zaburzeń sezonowych (SAD, ang. *Seasonal Affective Disorder*). Pozycja nozologiczna depresji

sezonowej, zwanej także depresją zimową nie jest pewna. Autorzy klasyfikacji DSM-IV zaliczają ją do kręgu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Epizody tego rodzaju depresji obserwuje się najczęściej w tych rejonach globu, gdzie zimą występuje znaczny niedobór światła słonecznego. Może się to wiązać z zaburzeniami rytmów biologicznych i sekrecji melatoniny, a także z zaburzeniami neuroprzebieżnictwa serotonergicznego, adrenergicznego, czy dopaminergicznego [Pużyński, 2005]. Klinicznie obserwuje się m.in. nadmierną senność, zmniejszenie codziennej aktywności z uczuciem ociężałości oraz nadmierny apetyt. To może prowadzić do nadwagi lub otyłości [Parker, 2002].

Pewne trudności diagnostyczne może sprawiać choroba afektywna dwubiegunowa, gdzie w obrazie klinicznym występują epizody depresji oraz manii, a zwłaszcza zaburzenie typu II. Dominują wówczas zespoły depresyjne, a stany hipomaniakalne mogą być krótkie, dość rzadkie i poprzez to nie zawsze dostrzegane. Zaburzenia nastroju zaliczane do tej kategorii różnią się nasileniem, czasem trwania, częstotliwością występowania i przemiennością. To sprawiło, że zaproponowano wyodrębnienie osobnej kategorii, jaką jest spektrum zaburzeń afektywnych dwubiegunowych [Akiskal, 2000], gdzie miejsce mogą znaleźć wszelkie „subkliniczne” formy tego zaburzenia. Występowanie zaburzeń afektywnych dwubiegunowych w populacji szacuje się na 0,4-1,5%. Właściwe rozpoznawanie tego zaburzenia ma istotne znaczenie z uwagi na odmienności w zakresie farmakoterapii, a przede wszystkim na konieczności stosowania leczenia normotymicznego.

Do kręgu chorób afektywnych zaliczana jest także dystymia. Jest to zaburzenie dość często występujące (3-5% populacji ogólnej), przeważnie u płci żeńskiej. Ma ono łagodne nasilenie ale przewlekły charakter i do rozpoznania wymagany jest co najmniej 2 letni okres utrzymywania się dolegliwości. Stopień nasilenia objawów nie jest duży i nie spełnia kryteriów dla łagodnego epizodu depresji. Najczęściej można zaobserwować umiarkowane obniżenie nastroju, poczucie ogólnego zmęczenia i niesprawności, niską

samoocenę. Niekiedy towarzyszy temu wzmożone napięcie emocjonalne i drażliwość oraz stałe poczucie niezadowolenia. Z reguły nie zaburza to istotnie zdolności do wykonywania codziennych czynności domowych, czy zawodowych, ale może stanowić źródło poważnego dyskomfortu. Przebieg tego zaburzenia jest przewlekły; często początkiem sięgający okresu wczesnej młodości. Może dochodzić do zaostrzeń pod postacią epizodu dużej depresji (MDD) tworząc kliniczny obraz tzw. „podwójnej depresji”. Rokowanie w tym zaburzeniu nie jest pewne, a nieleczone może utrzymywać się przez całe życie.

W kręgu zaburzeń afektywnych wyróżnia się szczególny podtyp depresji - depresję atypową. W klasyfikacji ICD-10 znalazła swoje miejsce w „innych epizodach depresyjnych”, a w DSM-IV akcentuje się cechy atypowe w depresji. W związku z tym, że ich występowanie może wiązać się z nadwagą i otyłością [Hasler, 2003] omówię je szczegółowo w dalszej części rozprawy.

### **1.7.1 Depresja atypowa, czy atypowość w depresji?**

W depresji atypowej jednym z zasadniczych objawów jest reaktywność nastroju, który poddaje się modulacji w odpowiedzi na zewnętrzne czynniki, np. zachowana jest zdolność do cieszenia się z pewnych doświadczeń, choć nigdy nie osiąga „normalnego poziomu”. Oznacza to zdolność do osiągnięcia krótkotrwałej poprawy nastroju przez chorego w odpowiedzi na bodźce odbierane przez niego jako pozytywne. Wydaje się, że taką właśnie reakcję może u osób otyłych wywołać spożycie pokarmu. Kryterium to zaproponowane przez naukowców z Uniwersytetu Columbia [Quitkin, 1993] jest często kwestionowane, gdyż reaktywność nastroju może występować bez innych cech atypowych [Henkel, 2004] i powinna być traktowana na równi z pozostałymi 5-oma cechami [Angst, 2000]. Reaktywności nastroju winno towarzyszyć 2 lub więcej objawów dodatkowych takich, jak:

- Nadmierna senność (sen trwa dłużej niż 10 godzin na dobę, przynajmniej 3 dni w tygodniu przez minimum 3 miesiące).
- Wzmoczone łaknienie (znacznym wzrost apetytu lub przyrost masy ciała 3-5 kg w ciągu 3 miesięcy).
- „Paraliż ołowiany” (uczucie ciężkości kończyn obecne przynajmniej godzinę dziennie, 3 dni w tygodniu, przez minimum 3 miesiące)-fizyczne uczucie bycia „ciężkim, ołowianym, ociężałym” lub „brak energii” [Stewart, 1993].
- Nadwrażliwość na odrzucenie [Parker, 2002].

Atypowe cechy można rozpoznać jeżeli dominują w obrazie klinicznym przez 2 tygodnie w przypadku epizodu depresji i w okresie 2 lat u chorych na dystymię. Częstotliwość ich występowania jest bardzo zmienna: nadmierne łaknienie stwierdza się u 47% badanych, hipersomnię u 35%, uczucie ociężałości u 47%, a nadwrażliwość na odrzucenie aż u 71% [Landowski, 2005]. Kryteria rozpoznawania depresji z cechami atypowymi stanowią w zasadzie przeciwieństwo tego, co stanowi o rozpoznaniu depresji melancholicznej tzw. „dużej depresji” ( brak zadowolenia i/lub reaktywności nastroju; pogorszenie nastroju w godzinach porannych; wczesne poranne budzenie się; zahamowanie lub pobudzenie; spadek łaknienia i/lub spadek masy ciała). Dlatego w depresji atypowej mówi się o „odwróconych objawach wegetatywnych”. Z reguły nie towarzyszy im również nadmierne poczucie winy. Stwierdza się jednak zwiększone współwystępowanie innych schorzeń oraz podwyższone ryzyko samobójstwa [Parker, 2002].

U chorych na depresję atypową istotnie częściej obserwuje się obecność innych zaburzeń psychicznych niż wśród osób z innymi podtypami depresji. Można do nich zaliczyć: zespół lęku napadowego [Perugi, 1998; Angst 2002], zaburzenia somatyzacyjne

[Horwarh, 1998; Posternak 2002]; zaburzenia obsesyjno-kompulsywne [Perugi, 1998]; bulimię [Novick, 2005]. Wśród osób cierpiących na depresję o cechach atypowych częściej stwierdzano nadużywanie substancji psychoaktywnych oraz rozpoznawano zaburzenia osobowości [Angst, 2002; Sullivan, 1998], zwłaszcza o typie osobowości unikającej, zależnej lub granicznej (ang. *borderline*) [Parker, 2002]. Szczególnie interesujące wydają się być koncepcje łączące zaburzenia lękowe z depresją o cechach atypowych wynikające z obserwacji, iż pacjenci z objawami fobii społecznej bardzo często sygnalizują uczucie ciężkości kończyn oraz senność, a osoby z zespołem lęku napadowego zgłaszają przyrost masy ciała, uczucie ciężaru kończyn oraz wrażliwość na odrzucenie [Parker, 2002].

Wyniki badań nad podłożem biologicznym depresji atypowej również dostarczyły ciekawych danych. Stwierdzano bowiem niedoczynność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza w porównaniu z osobami zdrowymi [Gold, 2002] oraz w przeciwieństwie do chorych na depresję typu melancholijnego. Zaobserwowano również, że w depresji atypowej nie występują zaburzenia układu noradrenergicznego w odróżnieniu od depresji typu melancholijnego [Mc Ginn, 1996]. W analizie wzrokowych potencjałów wywołanych N80 i P100 wykazano skrócenie ich latencji w przypadkach depresji atypowej, a wydłużenie u osób z objawami melancholijnymi. Podłoże atypowości badano również metodami neuroobrazowymi i elektrofizjologicznymi. W oparciu o nie wysunięto hipotezę, że takie cechy, jak wrażliwość na odrzucenie, czy reaktywność nastroju mogą się wiązać z aktywacją prawej okolicy skroniowo-ciemieniowej mózgu przy postrzeganiu bodźców naładowanych emocjonalnie [Bruder, 2002]. Wyniki powyższych badań akcentują różnice leżące u podłoża depresji o cechach atypowych oraz melancholijnych.

Rozpowszechnienie depresji atypowej w różnych badaniach określa się w przedziale od 0,7 do 4% populacji [Angst, 2002; Sullivan, 1998], a wśród chorych na depresję zgłaszających się do lekarza wynosi od 22% [Posternak, 2002] do 36% [Zisook,

1999]. Istotnie częściej cechy atypowe obserwuje się u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym [Benazzi, 2001] niż w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających. W szczególności dotyczy to typu II [Benazzi, 1999]. W większości badań dowiedziono również częstszego występowania depresji atypowej u kobiet niż u mężczyzn [Benazzi, 2003; Matza, 2003].

Odmienny obraz kliniczny depresji o cechach atypowych może determinować szczególne podejście terapeutyczne. Ponieważ zasadniczą rolę odgrywa tu dysfunkcja w układzie serotonergicznym wydają się słuszne zastosowanie farmakoterapii z wykorzystaniem leków o takim właśnie profilu działania. Wykazano [Henkel, 2006] wysoką skuteczność inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) w porównaniu z lekami trójpierścieniowymi (TCA). W Polsce dostępny jest selektywny i odwracalny inhibitor monoaminooksydazy dla izoenzymu A (RI-MAO-A, *ang.: reversible inhibitor monoaminoxidase A*) - moklobemid. Jest on znacząco bezpieczniejszy od inhibitorów nieodwracalnych np. fenelzyny (dostępnej w USA), choć i w jego wypadku należy zwrócić szczególną uwagę u osób z nadciśnieniem, czy stłuszczeniem wątroby (pacjenci nie powinni spożywać pokarmów bogatych w tyraminę, tj. dojrzewających serów, wątróbki, bigosu, czerwonego wina, piwa). Wysoką skuteczność odnotowano również przy zastosowaniu selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) [Pande, 1996]. Choć różną się one między sobą profilem receptorowym, wykazują podobną skuteczność i są stosunkowo dobrze tolerowane [Rzewuska, 2003]. Istotną rolę może odgrywać psychoterapia poznawcza [Jarrett, 2000] jako forma uzupełniająca równolegle prowadzonej farmakoterapii oraz bezpieczna i skuteczna metoda lecznicza w przypadku współwystępujących zaburzeń lękowych, czy zaburzeń osobowości. Psychoterapia poznawcza, odwołując się do procesów uczenia się, ma na celu zmianę nieprzystosowawczych schematów poznawczych, które przekładają się na dysfunkcjonalne zachowania i reakcje emocjonalne. W badaniach Jarretta i wsp.



wykazano wysoką efektywność takich działań, przewyższającą placebo i porównywalną do skuteczności fenelzyny.

## **1.8 Mechanizmy patogenetyczne zaburzeń depresyjnych i otyłości**

### **1.8.1 Rola osi podwzgórze-przysadka-nadnercza**

Zasadniczą rolę w patogenezie depresji odgrywa oś limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa (LPPN). Jej nadmierna aktywacja jest dość dobrze poznanym mechanizmem [Holsboer, 2000]. W stanie depresji można zaobserwować zwiększenie poziomu glukokortykosteroidów w moczu i w płynie mózgowo-rdzeniowym; wzrost stężenia CRH (kortykoliberyny) w płynie mózgowo-rdzeniowym, zwiększenie wydzielania glukokortykosteroidów w odpowiedzi na ACTH (adrenokortykotropinę) [Merali, 2004]. Następuje również zwiększenie uwalniania CRH w podwzgórzu [Holsboer, 2000] oraz zmniejszenie odpowiedzi ACTH po podaniu CRH [Nemeroff, 1996]. Wytwarzana w podwzgórzu kortykoliberyna cechuje się także właściwościami psychotropowymi. Oznacza to, że może ona wyzwać reakcje lękowe, zaburzać sen, czy prowokować zaburzenia łaknienia [Wolkovitz, 2001; 2002]. Osoby cierpiące z powodu depresji wyróżniają się osłabieniem ujemnego sprzężenia zwrotnego osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, którego biologicznym wyrazem jest upośledzenie hamowania hiperkortyzolemii w odpowiedzi na deksametazon. Przydatnym narzędziem do oceny tego zjawiska jest test z zastosowaniem syntetycznego glukokortykosteroidu - deksametazonu. W populacji osób zdrowych podanie tej substancji, poprzez jej wpływ na receptory GR o charakterze hamującym, prowadzi do zahamowania wydzielania kortykoliberyny (CRH) z podwzgórza, a następnie adrenokortykotropiny (ACTH) z przysadki. W rezultacie obniża się poziom kortyzolu w surowicy krwi. W przypadku osób z dużą depresją dodatni wynik tego testu, czyli tzw. brak hamowania, udaje się stwierdzić nawet w 60-70% przypadków [Carroll, 2007]. Zaburzone funkcjonowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej

wiąże się z dysregulacją hamujących receptorów GR dla glukokortykosteroidów. Nie przekazują one sygnału hamującego, a reakcja stresowa przy hiperkortyzolemii nie ulega wygaszeniu. W takim mechanizmie dochodzi do rozwinięcia się stresu przewlekłego. Prowadzi on do zaburzeń w układach monoaminoergicznych, a w rezultacie do wystąpienia depresji [Arborelius, 1999]. Zauważono, że u niektórych osób z depresją występuje stałe nieco podwyższone stężenie kortyzolu w surowicy krwi w godzinach nocnych. U osób zdrowych jest ono wówczas bardzo niskie. Wydaje się, że to zjawisko może mieć istotne znaczenie w patogenezie depresji [Belmaker, 2008]. Podczas leczenia farmakologicznego wzrasta stężenie amin biogennych w przestrzeni synaptycznej. Oddziałują one na oś LPPN i częściowo odwraca skutki stresu przewlekłego [Holsboer, 2000; Boyle, 2005]. Badania na modelach zwierzęcych pokazały, że antagoniści receptora CRH mogą wywierać efekt przeciwdepresyjny [Louis, 2006].

Strukturą w ośrodkowym układzie nerwowym szczególnie narażoną na działanie przewlekłego stresu jest hipokamp. Stwierdzono, że przy długotrwałym podwyższonym stężeniu glukokortykosteroidów następuje zahamowanie neurogenezy [Rakic, 2002]. Również techniki obrazowania rezonansem magnetycznym ujawniły zmniejszenie objętości tego regionu mózgu u osób z depresją [McGinn, 2003]. Natomiast badania pośmiertne wykazały zaniki komórek nerwowych w różnych okolicach kory przedczołowej (m. in. grzbietowo-brzuszej i oczodołowej). Pokazały również wzrost ilości neuronów w jądrze grzbietowym szwu i w podwzgórzu [Rajkowska, 2000].

Komórki nerwowe łączą się i komunikują przy pomocy synaps, które są strukturami o bardzo dużej aktywności molekularnej. Przez cały okres swojego istnienia podlegają ustawicznej przebudowie, adekwatnie do zmieniającego się środowiska i dopływających bodźców. Dochodzi do zmian na poziomie zarówno molekularnym jak i strukturalnym, co w konsekwencji ma usprawniać przekaźnictwo [Stahl, 2008]. Te dynamiczne przemiany określane są jako plastyczność synaptyczna. Istotną rolę w tym zjawisku odgrywa

mózgowy czynnik wzrostu BDNF (*ang. brain - derived neurotrophic factor*). Jest on głównym czynnikiem przeżycia neuronów oraz wzrostu aksonalnego. Duży wpływ na jego stężenie ma stres [Heldt, 2007; Kozlovsky, 2007]. Neuropeptyd BDNF może również wykazywać związek z innymi zaburzeniami psychicznymi. Ważną rolę, choć dotychczas nie w pełni poznaną, mogą odgrywać tu czynniki genetyczne - na przykład polimorfizm val166met dla BDNF [Angelucci, 2005].

Nadmierna aktywacja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza jest obserwowana również w otyłości. U jej podstawy leży hiperinsulinemia, która poprzez czynnościową hipoglikemię prowadzi do wzrostu syntezy i uwalniania ACTH, co z kolei skutkuje nadmierną sekrecją kortyzolu przez nadnercza [Rosmond, 2000; Golub, 2001]. Zaobserwowano również zwiększoną wrażliwość przysadki na CRH u osób otyłych [Douyon, 2002], lecz wartości kortyzolemii były bardzo zróżnicowane, co może wynikać z różnego stopnia wiązania kortyzolu przez białka. Dlatego bardziej przydatny do oceny aktywności osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej jest indeks wolnego kortyzolu (FCI), który odzwierciedla biologiczną aktywność tego hormonu [le Roux, 2002], albo oznaczenie stężenia wolnego kortyzolu w moczu. Obniżenie stężenia globuliny wiążącej kortyzol (CBG, *ang. corticoid binding globulin*), np. w cukrzycy, może sprzyjać miejscowej koncentracji kortyzolu, a co za tym idzie miejscowemu odkładaniu się tłuszczu [Ousova, 2004]. Wpływ kortyzolu na nadmierne gromadzenie się tkanki tłuszczowej jest szczególnie widoczny w okolicach brzucha, twarzy, karku i ramion (otyłość cushingoidalna). Zaburzenia osi podwzgórze-przysadka-nadnercza są ważnymi czynnikami rozwoju otyłości i obejmują:

- Zwiększenie klirensu metabolicznego kortyzolu.
- Zwiększenie pulsacyjności wydzielania ACTH.
- Występowanie oporności ACTH na supresję deksametazonem.

- Zwiększenie gęstości receptorów dla glukokortykosteroidów w tkance tłuszczowej trzewnej.
- Występowanie dodatniej korelacji pomiędzy dobowym wydzieleniem wolnego kortyzolu z moczem i ilością trzewnej tkanki tłuszczowej.
- Nasilenie wydzielniczej reakcji kory nadnerczy na ACTH (ostry stres) [Tatoń, 2007; Bjorntorp, 2000].

Interesująca wydaje się koncepcja „zajadania stresu” w oparciu o mechanizmy neuroendokrynne i układ nagrody. Zgodnie z nią stres oraz jedzenie indukują syntezę endogennych opioidów, które obniżają aktywność osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej. W ten sposób dochodzi do stymulacji układu nagrody wyzwalanej spożywaniem pokarmu, jako skutecznej metody redukcji stresu, a w rezultacie do kompulsywnego objadania się i otyłości [Adam, 2007]. Zaobserwowano również, że napadowe objadanie się, w trakcie którego przyjmowana jest znaczna ilość węglowodanów prowadzi do spadku stężenia tzw. dużych aminokwasów obojętnych (LANA, ang. *large neutral amino acids*). Dzięki temu zwiększa się dostępność tryptofanu, z którego powstaje serotonina [Kaye, Weltzin, 1991]. W oparciu o to spostrzeżenie można wysunąć wniosek, że kompulsywne objadanie się stanowi mechanizm kompensacyjny zwiększający chwilowo poziom serotoniny w OUN prowadząc do krótkotrwałej poprawy nastroju.

Do tej koncepcji nawiązuje hipoteza, iż pewne przypadki otyłości należy traktować jako chorobę mózgu w aspekcie „uzależnienia od jedzenia” [Cota, 2006]. Kryteria stosowane przy rozpoznawaniu uzależnienia od substancji psychoaktywnych w dużej mierze można odnieść do kompulsywnego przyjmowania dużych ilości pożywienia. Uważa się, że strukturą regulującą przyjmowaniem pokarmów jest podwzgórze. Na jego aktywność mają wpływ m.in. leptyna, grelina czy insulina, działające również w układzie

limbicznym. W ten sposób wywierają efekty modulujące na przyjmowanie pokarmów oraz na stan emocjonalny, reakcje na stres, procesy uczenia się [Morton, 2006]. U podłoża uzależnienia od substancji psychoaktywnych i kompulsywnego przyjmowania jedzenia leżą wspólne mechanizmy oparte na zwiększonej aktywności dopaminergicznej [Volkov, 2007]. Pokarmy aktywują odpowiednie obszary mózgu poprzez endogenne opioidy i kanabinoidy oraz peptydy (leptyna, insulina), a substancje psychoaktywne wywołują te same efekty poprzez bezpośredni wpływ na neurony dopaminowe lub przy udziale neurotransmiterów modulujących aktywność tych komórek [Abizaid, 2006]. Powtarzanie niefizjologicznej stymulacji dopaminowej prowadzi do zmian plastycznych w mózgu z wytworzeniem glutaminergicznych szlaków korowo-prążkowiowych, co obniża mechanizmy kontroli i sprzyja kompulsywnemu przyjmowaniu substancji [Kalivas, 2005]. Analogicznie dzieje się w przypadkach powtarzalnej ekspozycji na pokarmy o dużej zawartości tłuszczu i cukru. U osób podatnych rozwija się podatność na stymulację pokarmem, utrata kontroli, kompulsywne objadanie się, a w rezultacie bardzo duży przyrost masy ciała, co może prowadzić do otyłości.

Sam kortyzol również sprzyja przyjmowaniu pokarmów o zwiększonej kaloryczności i wpływa na poczucie satysfakcji związanej z jedzeniem. W sytuacji przewlekłego stresu zostaje zaburzona równowaga pomiędzy glukokortykosteroidami a insuliną oraz leptyną, co sprzyja brzuszemu gromadzeniu się tkanki tłuszczowej i otyłości.

### **1.8.2 Zaburzenia neuroprzekątnictwa w depresji i otyłości.**

Zarówno w depresji, jak i w otyłości obserwuje się dysfunkcję w wydzielaniu w zakresie neuroprzekazników, a w szczególności: serotoniny, noradrenaliny, dopaminy, czy neuropeptydu Y. Wszystkie te substancje mają regulujący wpływ na nastrój oraz nawyki żywieniowe.

Prekursorem dla serotoniny (5HT – 5 hydroktryptaminy) jest tryptofan. Aminokwas ten dostaje się do organizmu razem z pożywieniem. Pod wpływem działania dekarboksylazy zostaje przekształcony w serotoninę. Istotny wpływ na jej syntezę ma podaż tryptofanu w pokarmach. Przekłada się to następnie na jego stężenie w surowicy krwi oraz poziom w ośrodkowym układzie nerwowym. Wytworzona serotonina zostaje zmagazynowana w pęcherzykach synaptycznych. Z nich jest uwalniana do przestrzeni synaptycznej, gdzie może wywierać właściwy efekt receptorowy. W większości jest ponownie wchłaniana do ciała neuronu w procesie wychwytu zwrotnego, a częściowo ulega rozkładowi za pomocą enzymu monoaminoksydazy. Serotonina jest obecna w różnych regionach mózgu. Jej najwyższe stężenia odnotowano w szyszynce. Tam podlega przekształceniu w melatoninę (5-metoksy- N-acetylotryptaminę). W ośrodkowym układzie nerwowym największym skupiskiem neuronów serotonergicznym jest jądro grzbietowe szwu.

Koncepcja serotoninowa w patogenezie depresji ma ugruntowaną pozycję od wielu lat. Zgodnie z jej założeniami osłabienie transmisji serotoninowej ma prowadzić do wystąpienia objawów depresji. Dzieje się tak z uwagi na zaburzenia w obszarze receptorowym. Obserwuje się regulację „w górę” receptorów 5HT<sub>2</sub> wraz z regulacją „w dół” receptorów 5HT<sub>1A</sub> oraz ze spadkiem ich wrażliwości. W ten sposób następuje obniżenie przekaźnictwa serotoninowego przez postsynaptyczne receptory 5HT<sub>1A</sub>. [Wolkovitz, 2001; MacQueen, 2004]. Kuracja farmakologiczna z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych zmienia wrażliwość receptorów [Goodwin, 1998]. Serotonina wpływa regulująco na oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową właśnie poprzez układ receptorowy 5HT<sub>1A</sub>, modulując również sekrecję kortykoliberyny (CRH) i adrenokortykotropiny (ACTH) [Jorgensen, 2002]. Opisany patomechanizm odgrywa znaczącą rolę w powstawaniu zaburzeń depresyjnych.

Niedobór serotoniny zaobserwowano również u osób otyłych [Rosmond, 2004; Muldoon, 2004]. Postsynaptyczne receptory 5-HT<sub>1A</sub> zlokalizowane w ciele migdałowatym, hipokampie i w istocie szarej okołokomorowej pełnią głównie funkcje regulujące zachowania pokarmowe. Wykazano skuteczność leków działających serotoninergicznie w leczeniu otyłości [Hauner, 2001; Rosmond, 2000].

Drugim bardzo ważnym czynnikiem w patogenezie depresji jest dysregulacja układu noradrenergicznego. Substancją prekursorową dla noradrenaliny (NA) jest fenyloalanina dostarczana do organizmu razem z pożywieniem. Ulega ona przekształceniu do tyrozyny, a następnie dopaminy (DA). W dalszej kolejności przy udziale enzymu beta hydroksylazy dopaminowej powstaje produkt ostateczny - noradrenalina (NA). Niska aktywność tego enzymu w sytuacji działającego stresu prowadzi do wzrostu stężenia dopaminy, a nie noradrenaliny [Leblanc, 2007]. Stwierdzono, że przewlekle działający stres prowadzi do wzrostu stężenia jednej z tych amin, a obniżenia drugiej. W ostatnich badaniach zauważono, że osoby wyposażone w geny „hiperdopaminergiczne” są bardziej zagrożone rozwinięciem się otyłości [Campbell, 2007].

Istotną rolę regulacyjną w radzeniu sobie ze stresem odgrywa neuropeptyd Y (NPY). Jest to związek składający się z 36 aminokwasów i występuje w całym mózgowiu. Jego największa koncentracja jest obserwowana w szlakach adrenergicznych, co może mieć znaczenie w patogenezie depresji. NPY może potęgować postsynaptyczne efekty noradrenaliny lub hamować jej uwalnianie działając na autoreceptor. Receptory Y<sub>1</sub> dla NPY są związane z działaniem anksjolitycznym, ale także mogą mieć związek ze zwiększonym pobieraniem pokarmu. Neuropeptyd Y jest głównym modulatorem łaknienia razem z galaniną oraz leptyną, która hamuje jego działanie [Zahorska-Markiewicz, 2001]. Podanie NPY wywołuje zwiększenie przyjmowania pokarmu. Podobny efekt uzyskuje się również po zastosowaniu galaniny, która jest silnie zaangażowana w zachowania pokarmowe. Neuropeptyd Y uczestniczy w procesach uczenia się i zapamiętywania;

wywiera działanie anksjolityczne i przeciwstresowe. Badania stężenia NPY w płynie mózgowo rdzeniowym wykazały obniżenie jego stężenia u osób cierpiących na depresję [Eaton, 2007] oraz silną korelację pomiędzy stężeniem tego peptydu a nasileniem lęku u tych chorych. Zaburzenie na osi glukokortykosteroidy-leptyna-insulina pod wpływem przewlekłego stresu może prowadzić do osłabienia hamowania oreksynogenego działania NPY przez leptynę, a tym samym do wzrostu masy ciała.

### **1.8.3 Aktywacja współczulnego układu nerwowego.**

Przewlekłe działający stres prowadzi do aktywacji współczulnego układu nerwowego. U chorych cierpiących na melancholijną postać depresji wykazano zwiększenie metabolitów noradrenaliny w surowicy krwi [Veith, 1994].

U osób otyłych zaobserwowano skurcz naczyń w mięśniach szkieletowych oraz wzrost ciśnienia tętniczego krwi [Sung, 1997]. Wzmocniona aktywacja współczulna w odpowiedzi na działający stres u osób otyłych nie ma jednak jednolitego charakteru. Jej nasilenie zauważalne jest także w nerkach natomiast osłabienie stwierdzono w obrębie mięśnia sercowego. Wydaje się, że zwiększona aktywacja współczulna może przyczyniać się do rozwoju otyłości [Davy, 2004] oraz depresji. Z reguły pobudzenie neuronów noradrenergicznych wywołuje wzrost poboru energii i sprzyja powstawaniu otyłości. Jednakże w zależności od receptorów, na które działają, mogą także prowadzić do hipofagii. Taki efekt wywołują niektóre substancje sympatykomimetyczne, np. fenteramina, czy dietylopropion [Bjornotrp, 1998].

### **1.8.4 Czynniki zapalne**

Rola układu odpornościowego człowieka w patogenezie depresji jest od dawna obszarem zainteresowania wielu badaczy. Wskazuje się na rolę cytokin w zmianach behawioralnych oraz ich bezpośredni wpływ na neuroprzeżywalność w centralnym



układzie nerwowym, a także na zmiany endokryne. Wszystkie te trzy układy odpowiedzialne za utrzymanie homeostazy organizmu w depresji ulegają zaburzeniu [Rybakowski, 2002], a dysfunkcja w obrębie jednego z nich wpływa na funkcjonowanie pozostałych [Bujniiewicz, 2002]. Zaobserwowano w depresji wzrost syntezy cytokin prozapalnych oraz zwiększenie sekrecji białek ostrej fazy [Schiepers, 2005]. Receptory dla cytokin występują razem z receptorami dla neuroprzekaźników na tych samych komórkach [Jakóbsiak, 2000]. Receptory dla interleukiny 1 (IL-1), interleukiny-6 (IL-6) oraz czynnika martwicy nowotworu (TNF- $\alpha$ ) są obecne w obrębie struktur wzgórza i hipokampa [Hopkins, 1995]. W myśl immunologicznej koncepcji depresji układ odpornościowy miałby się znajdować w stanie zwiększonej gotowości prozapalnej [Kubera, 2000, 2004]. Stwierdzono zwiększoną sekrecję cytokin prozapalnych: IL-1 i IL-6 i zaobserwowano dodatnią korelację pomiędzy wysokim stężeniem w osoczu cytokin: IL-6, sIL-6R, IL-2R, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  (gamma), a stężeniami białek ostrej fazy [Brambilla, 1998; Kubera, 2000]. Zmianom tym towarzyszy nadmierna aktywacja osi LPPN ze wzrostem uwalniania kortykoliberyny (CRH) i hiperkortyzolemią [Raison, 2001]. W badaniach płynu mózgowo rdzeniowego u osób z ciężką depresją wykazano zwiększone stężenie interleukiny-1 (IL-1), obniżone stężenie interleukiny-6 (IL-6) oraz brak różnicy stężenia czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) w porównaniu z grupą kontrolną, a także dodatnią korelację pomiędzy stężeniem interleukiny-1 (IL-1) w płynie mózgowo-rdzeniowym a stopniem nasilenia depresji [Levine, 1999]. W surowicy krwi chorych na depresję zaobserwowano zwiększone stężenie IL-6 i TNF- $\alpha$  przy braku różnic w poziomie IL-1 $\beta$  w porównaniu z grupą kontrolną [Yang, 2007]. W depresji cytokiny wywierają efekt modulujący na strukturę snu, łaknienie, funkcje poznawcze oraz oś LPPN [Twardowska, Rybakowski, 1996]. W licznych badaniach psychoimmunologicznych w depresji wykazano określone zmiany w układzie odpornościowym [Deger, 1996; Maes, 1991,1992,1993; Seidel, 1995]:

- wzrost we krwi obwodowej liczby monocytów oraz aktywowanych limfocytów T
- zwiększona sekrecja neopteryny (wskaźnika stanu zapalnego) oraz prostaglandyn, szczególnie immunosupresyjnej PGE2
- wzrost indeksu CD4+/CD8+ w populacji limfocytów T
- wzrost podstawowego poziomu cytokin prozapalnych, jak IL-6, IL-8
- wzrost produkcji cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$  w odpowiedzi na mitogen

Potwierdzają to również badania Miilera i wsp. [2005], w których oceniano wpływ stresu na aktywację zapalną. Zaobserwowano zwiększoną mobilizację do krążenia monocytów i neutrofilii ze wzrostem stężenia białka C-reaktywnego (CRP). Wszystkie te odkrycia wskazują na udział cytokin prozapalnych w mechanizmach adaptacji do stresu oraz w patogenezie depresji. Z obserwacji osób leczonych interferonem alfa (INF- $\alpha$ ) wiadomo, że u części z nich dochodzi do zaburzeń depresyjnych z obniżeniem nastroju, zaburzeniami funkcji poznawczych, trudnościami w podejmowaniu decyzji, obniżeniem napędu psychoruchowego. Przypuszczalnym mechanizmem może tu być wpływ INF- $\alpha$  na metabolizm tryptofanu-przestawienie go na tor kinurenowy, co prowadzi do dysfunkcji w układzie serotonergicznym [Bonaccorso, 2002]. Objawy epizodu depresji są również często obserwowane w przypadku chorych leczonych IFN- $\gamma$ , cytokiny hamującej proliferację limfocytów T [Smith, 1991], co również może być wyrazem zwiększonego kinurenowego szlaku przemian tryptofanu.

Zwiększoną aktywność zapalną obserwuje się także u osób otyłych. Tkanka tłuszczowa w warunkach stresu charakteryzuje się reakcją typową dla stanu zapalnego i uwalnia zwiększoną ilość cytokin prozapalnych: IL-6 i TNF- $\alpha$  [Wellen, 2003]. Znajduje to odzwierciedlenie w wzroście ich stężeń w surowicy krwi [Olszanecka-Glinianowicz, 2004].

Otyłości towarzyszy również zwiększone uwalnianie z tkanki tłuszczowej inhibitora aktywatora plazminogenu PAI-1 (ang. *plasminogen activator inhibitor-1*). Przewlekły wzrost jego stężenia sprzyja stanowi prozakrzepowemu i razem z innymi cytokinami może nasilać zapalne reakcje w mięśniach, ścianach naczyń, czy w wątrobie. Stan prozakrzepowy i prozapalny stanowi dodatkowe kryterium dla rozpoznania zespołu metabolicznego [IDF, 2005]. Tkanka tłuszczowa trzewna produkuje adiponektynę - białko, która ma działanie ochronne: zwiększa wrażliwość na insulinę, zapobiega zaburzeniom przemian lipidów i węglowodanów, zapobiega zmianom w ścianach naczyń wywiera działanie przeciwzapalne. U osób otyłych z nadmiernym nagromadzeniem się tkanki tłuszczowej trzewnej zaobserwowano spadek poziomu adiponektyny oraz wzrost stężenia TNF- $\alpha$ , co może być jedną z głównych przyczyn insulinooporności [Matsuzawa, 2004].

Przedstawione potencjalne związki, które mogą łączyć różne typy depresji i otyłości z pewnością nie obejmują wszystkich możliwych punktów stykowych obydwu schorzeń. Jednakże stanowią płaszczyznę do dalszych badań nad wspólną patogenezą oraz nowymi metodami leczenia. Zarówno depresję jak i otyłość już dziś możemy zaliczyć do chorób cywilizacyjnych. Z roku na rok przybywa osób nimi dotkniętych, a w społeczeństwie rośnie świadomość skutków, które ze sobą niosą. Odkrywanie powiązań tych schorzeń i wdrażanie stosownych oddziaływań terapeutycznych może uchronić chorych przed poważnymi powikłaniami somatycznymi, wydłużyć oczekiwany czas życia oraz znamienne podnieść jego komfort. W tym aspekcie szczególnie interesującą wydaje się populacja chorych na depresję, u których można zaobserwować cechy atypowe. Obecność tzw. „odwrotnych objawów wegetatywnych” może sprzyjać niekontrolowanemu przyjmowaniu pokarmów o dużej gęstości kalorycznej prowadząc w rezultacie do nadwagi lub otyłości. Wyselekcjonowanie tej grupy pacjentów może mieć charakter prewencyjny, gdyż odpowiednie leczenie w połączeniu z propagowaniem zdrowego stylu

życia (umiarkowanej aktywności fizycznej, właściwego odżywiania się) daje szansę na utrzymanie prawidłowej masy ciała. Analizowanie tych zagadnień w aspekcie możliwych powiązań stanowi duże wyzwanie dla lekarzy klinycystów, zwłaszcza, że dotychczas nie poświęcano im zbyt wiele uwagi. W świetle dotychczasowych prac można zauważyć większą skuteczność leków z grupy SSRI [Hauner, 2001; Rosmond, 2000] w leczeniu obu zaburzeń. Dalsze badania w tym kierunku mogą przynieść szereg interesujących danych, które przyczynią się do opracowania coraz skuteczniejszych metod leczenia obu schorzeń.

### **1.9 Cele pracy**

- Ocena występowania objawów atypowych w wybranych rodzajach depresji u osób z nadwagą i otyłością.
- Analiza związku między obecnością i natężeniem objawów atypowych a parametrami antropometrycznymi w grupie osób z nadwagą i otyłością.
- Badanie zależności pomiędzy autorską skalą objawów atypowych a skalami pomiaru depresji u osób otyłych.

Powyższe cele miały zweryfikować następujące hipotezy badawcze:

1. U osób cierpiących na depresję ze współistniejącą nadwagą lub otyłością objawy atypowe mogą mieć inne nasilenie niż wśród szczupłych chorych na depresję.
2. Nasilenie objawów depresji u chorych z nadwagą i otyłością może mieć związek z natężeniem objawów atypowych.
3. Objawy atypowe depresji mogą szczególnie wiązać się z otyłością brzuszną.
4. Prawdopodobnie istnieją różnice podatności na wystąpienie objawów atypowych między poszczególnymi rodzajami depresji.

## **Materiał i metoda.**

### **2.1 Charakterystyka grup**

Do badań zakwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem epizodu depresji w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających, zaburzeń afektywnych dwubiegunowych oraz dystymii zgodnie z kryteriami zawartymi w Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, Rewizja dziesiąta (*ang. International Classification of Diseases, 10th Revision - ICD 10*) i DSM IV (*ang. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4<sup>th</sup> ed.*) Rekrutację do badań przeprowadzono w Oddziale Psychiatrii i Leczenia Uzależnień ZOZ MSW i A w Poznaniu oraz Poradni Zdrowia Psychicznego w Poznaniu i w Obornikach Wlkp. Wszystkie osoby uczestniczące w projekcie były leczone w ciągu ostatnich 12 miesięcy i wyraziły zgodę na udział w projekcie.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu-Uchwała nr 12/10.

Stan zdrowia somatycznego pacjentów uczestniczących w badaniach był dobry i nie budził zastrzeżeń. Podczas wstępnej selekcji wykluczono osoby cierpiące z powodu współistniejących schorzeń, np. cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, chorób nowotworowych oraz innych przewlekłych stanów wymagających podawania leków dodatkowych, leczenia immunosupresyjnego czy sterydoterapii. Dyskwalifikowano chorych z pozytywnym wywiadem w kierunku otyłości wśród najbliższych krewnych. Osoby badane nie odchudzały się przeszłości; nie przejawiały restrykcyjnych zachowań żywieniowych w historii swojego życia, ani nie stosowały leków odchudzających. Wszyscy pacjenci znajdowali się aktywnej fazie choroby, a za kryterium ilościowe przyjęto wynik w skali Hamiltona  $\geq 17$  pkt. U chorych objętych badaniem prowadzono leczenie farmakologiczne z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych z grupy inhibitorów

wychwytu zwrotnego serotoniny - SSRI (fluoksetyny, sertraliny, citalopramu i escitalopramu). Wyłączano z badań te osoby, które w przeszłości bądź obecnie zażywały mirtazapinę, mianserynę lub trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD). U części chorych z rozpoznaniem zaburzeń afektywnych dwubiegunowych stosowano również leczenie normotymiczne: odpowiednio u 11 w grupie badanej i 9 w grupie kontrolnej. W badaniu uczestniczyły wyłącznie te osoby, które zażywały lamotryginę lub karbamazepinę, lub węglan litu.

Do grupy badanej kwalifikowano osoby w wieku 18-65 lat z rozpoznaniem epizodu depresji w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających, choroby afektywnej dwubiegunowej oraz dystymii z odpowiednim wynikiem w skali depresji Hamiltona (ang.: *Hamilton Depression Rating Scale, HDRS*). Jednocześnie u tych osób stwierdzano nadwagę - wskaźnik masy ciała (BMI) mieszczący się w przedziale 25-29,99 lub otyłość - wskaźnik masy ciała  $\geq 30$ . Wyselekcjonowano 91 pacjentów: 71 kobiet i 20 mężczyzn spełniających powyższe kryteria.

W grupie kontrolnej znalazły się osoby z analogicznymi rozpoznaniem, jak w grupie badanej oraz wynikiem w skali depresji Hamiltona (HDRS) powyżej 17 punktów lecz bez nadwagi - wskaźnik masy ciała (BMI) mieścił się poniżej 25. Badaniem objęto 91 pacjentów: 73 kobiet i 18 mężczyzn.

Dla potrzeb niniejszego projektu przebadano 512 osoby cierpiące z powodu depresji na różnym etapie leczenia. Wyselekcjonowano łącznie 182 pacjentów spełniających założone kryteria badawcze i przyporządkowano ich odpowiednio do grupy badanej i kontrolnej. Grupy są jednorodne pod względem wieku, typów depresji oraz struktury płci.

Po wstępnym badaniu i ocenie stanu klinicznego pozostałych 336 pacjentów wykluczono z dalszych etapów badania ze względu na stwierdzone u nich schorzenia

współistniejące oraz stosowaną farmakoterapię, które mogłyby mieć wpływ na zmianę masy ciała. Aby ograniczyć potencjalny wpływ czynników genetycznych i środowiskowych w tym zakresie zrezygnowano z włączania do badania także tych osób, u których otyłość występowała wśród krewnych pierwszego stopnia. Tak restrykcyjne podejście do kryteriów wykluczeń miało na celu wyeliminowanie potencjalnych czynników zewnętrznych mogących oddziaływać na wahania masy ciała.

## **2.2 Zastosowane metody.**

### **2.2.1 Wywiad**

W obu grupach zebrano wywiad kliniczny dotyczący początku oraz przebiegu zaburzenia depresyjnego. Respondenci byli pytani o wiek, w którym po raz pierwszy ujawniły się symptomy depresji. W przypadku trudności z uzyskaniem odpowiednich danych przyjęto datę pierwszego zgłoszenia się do lekarza lub pierwszej hospitalizacji z powodu depresji. Analizowano również wywiad rodzinny, w którym pytano o występowanie zaburzeń depresyjnych wśród krewnych pierwszego stopnia, a także o przypadki dokonanych samobójstw z tego powodu. W protokole odnotowywano jako obecność obciążenia rodzinnego bądź jego brak. Skompletowane dane zawiera tabela 1.

**Tab. 1.** Charakterystyka grup pod względem wieku pierwszego zachorowania, czasu trwania choroby oraz obciążenia rodzinnego.

	Wiek pierwszego zachorowania (średnia ±SD)		Czas trwania choroby (średnia ±SD)		Obciążony wywiad rodzinny	
	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
<b>Razem</b>	39,37±10,26	35,18±11,45	12,61±7,63	35,18±11,45	71,74%	64,13%
<b>Zaburzenie afektywne dwubiegunowe</b>	33,89±10,64	33,74±10,44	15,05±9,17	15,06±8,86	52,63%	47,37%
<b>Zaburzenie depresyjne nawracające</b>	41,63±8,67	36,50±12,32	9,94±5,64	9,36±7,22	78,95%	68,42%
<b>Dystymia</b>	39,89±10,56	34,54±11,17	12,85±8,15	10,41±7,25	74,29%	68,57%

Uzupełniano również dane demograficzne dotyczące stanu cywilnego osób uczestniczących w projekcie oraz ich aktywności zawodowej (tab. 2).

**Tab. 2.** Dane demograficzne.

	Stan cywilny (%)				Aktywność zawodowa (%)			
	zameężna/żonaty		wolny		zatrudniony		nieaktywny	
	grupa badana	grupa kontrolna	grupa badana	grupa kontrolna	grupa badana	grupa kontrolna	grupa badana	grupa kontrolna
<b>Razem</b>	71,74	63,04	28,26	36,96	21,74	40,22	78,26	<b>59,78</b>
<b>Zaburzenie afektywne dwubiegunowe</b>	68,42	57,89	31,58	42,11	10,53	39,47	89,47	<b>63,16</b>
<b>Zaburzenie depresyjne nawracające</b>	73,68	65,79	26,31	34,21	26,32	36,84	73,68	<b>60,53</b>
<b>Dystymia</b>	<b>71,43</b>	<b>62,86</b>	<b>28,57</b>	<b>37,14</b>	<b>22,86</b>	<b>42,86</b>	<b>77,14</b>	<b>57,14</b>



### **2.2.2 Ocena stanu psychicznego.**

Po zebraniu wywiadu klinicznego u każdego pacjenta przeprowadzono badanie stanu psychicznego, które polegało na stwierdzeniu występowania objawów zespołu depresyjnego oraz stopnia ich nasilenia. Dla potrzeb niniejszego projektu użyto najczęściej stosowanych skal klinicznych (ang. *rating scales*) : skala depresji Hamiltona (ang.: *Hamilton Depression Rating Scale, HDRS*) [Hamilton, 1960; 1967], inwentarz depresji Becka (ang.: *Beck Depression Inventory, BDI*) [Beck, 1961] oraz ogólne wrażenia kliniczne (ang.: *Clinical Global Impressions, CGI*) [Beach, 1993].

- **Skala depresji Hamiltona**

Jest to bardzo szeroko rozpowszechnione narzędzie badawcze w diagnostyce depresji stosowane na całym świecie. Obejmuje ono wszystkie objawy zespołu depresyjnego: obniżenie nastroju (cechy 1-3), zaburzenia snu (cechy 4-6), aktywność złożoną oraz zahamowanie (cechy 7-8), objawy lękowe (cechy 9-10), objawy somatyczne (cecha 11-13 i 15), dysfunkcje seksualne (cecha 14). Opis ten odnosi się do wersji zawierającej 17 pozycji, która miała zastosowanie w niniejszej pracy. Chorych kwalifikowano do badań po uzyskaniu przez nich co najmniej 17 punktów. Za stan remisji przyjęto wynik  $\leq 7$  punktów [Ballenger, 1999].

- **Inwentarz depresji Becka**

Analogicznie do skali Hamiltona inwentarz depresji Becka obejmuje pełne spektrum objawów występujących w epizodzie depresji i odzwierciedla stopień ich nasilenia. Konstrukcja tej skali umożliwia wybór jednego spośród 4 twierdzeń odnoszących się do samopoczucia. Wypełnia ją sam pacjent.

- **Ogólne wrażenia kliniczne-CGI**

W trakcie badania stanu psychicznego jednocześnie dokonano ogólnej oceny klinicznej zaburzeń prezentowanych przez pacjenta przy użyciu najprostszej skali porządkowej, jaka jest CGI. Pod uwagę wzięto zachowania i wypowiedzi podczas badania oceniając, że:

1. Zaburzenie nie występuje (zdrowy).
2. Zaburzenie o minimalnym nasileniu (niemal zdrowy).
3. Zaburzenie o łagodnym nasileniu (lekko chory).
4. Zaburzenie o umiarkowanym nasileniu (umiarkowanie chory).
5. Zaburzenie o znacznym nasileniu (wyraźnie chory).
6. Zaburzenie o ciężkim nasileniu (ciężko chory).
7. Zaburzenie o bardzo ciężkim nasileniu (bardzo ciężko chory).

W trakcie zbierania wywiadu pozyskiwano informacje dotyczące atypowych objawów występujących w trakcie obecnego epizodu depresji – tzw. odwrotnych objawów wegetatywnych utrzymujących się przez co najmniej 3 miesiące. Badanych pytano o wydłużenie snu do 10 i więcej godzin na dobę co najmniej 3 razy w tygodniu; nadmierne łaknienie i przyrost masy ciała o 3-5 kg w ciągu ostatnich 3 miesięcy oraz o poczucie „paraliżu ołowianego, a więc „bycia ciężkim, ołowianym” przez co najmniej godzinę dziennie. Do oceny stopnia nasilenia poszczególnych objawów atypowych stworzono osobne skale, które zastosowano na potrzeby wyłącznie tego projektu. Nie mają one swojego odbicia w literaturze. Zostały stworzone wyłącznie na potrzeby tej

pracy, by w sposób ilościowy opisać badane cechy i uchwycić ich potencjalne związki z pozostałymi parametrami, które są przedmiotem niniejszej rozprawy.

Poniżej przedstawiono skalę pomiaru nasilenia badanych objawów atypowych:

nadmierna senność:

- 0- nie występuje
- 1- 3 dni w tygodniu
- 2- przez większość dni w tygodniu
- 3- codziennie

paraliż ołowiany:

- 0- nie występuje
- 1- 3 dni w tygodniu
- 2- przez większość dni w tygodniu
- 3- codziennie

nadmierne łaknienie:

- 0- nie występuje
- 1- występuje tylko wieczorem.
- 2- występuje po południu i wieczorem
- 3- występuje cały dzień, z pojadaniem nocą.

przyrost masy ciała:

- 0- nie występuje
- 1- przyrost masy ciała o 3kg
- 2- przyrost masy ciała 3-5kg
- 3- przyrost masy ciała powyżej 5kg

nadwrażliwość na odrzucenie:

- 0- nie występuje
- 1- występuje w stosunku do najbliższych osób
- 2- występuje w stosunku do osób z kręgu znajomych
- 3- silne, uniemożliwia funkcjonowanie społeczne

Dla potrzeb pracy dokonano jednorazowej oceny stanu psychicznego przy zastosowaniu wszystkich powyżej opisanych narzędzi psychometrycznych.

### **2.2.3      Badania antropometryczne.**

W obu grupach chorych przeprowadzono pomiary parametrów anatomicznych budowy ciała, do których używano miary krawieckiej oraz wagi elektronicznej.

Zmierzono:

- masę ciała w kilogramach, z dokładnością do 0,1 kg
- wzrost w centymetrach, z dokładnością do 0,1 cm
- obwód talii-pomiar w pasie na wysokości ostatniego żebra, po wydechu w cm, z dokładnością do 0,1 cm
- obwód bioder-pomiar w miejscu największego obwodu pośladków w cm, z dokładnością do 0,1 cm
- obwód uda – pomiar na udzie prawym, bezpośrednio pod fałdem pośladkowym w cm, z dokładnością do 0,1 cm
- obwód ramienia – pomiar na ramieniu lewym (prawym u osób leworęcznych), bezpośrednio po pachę, z dokładnością do 0,1 cm

Wszystkich pomiarów dokonano trzykrotnie, a ich wyniki zostały uśrednione.

Skompletowane dane pozyskane w trakcie zbierania wywiadu, oceny stanu psychicznego z użyciem skal psychometrycznych oraz badań antropometrycznych w obu porównywanych grupach zostały poddane analizie statystycznej.

#### **2.2.4 Metody statystyczne**

W analizie statystycznej zebrane dane dla cech ilościowych opisano za pomocą miar takich jak średnia, odchylenie standardowe, mediana, wartość minimalna i maksymalna. Analiza obejmowała również jakościowe cechy atypowe, dla których utworzono skale ich nasilenia w przedziale 0-3.

Dalsza analiza miała na celu badanie różnic między grupami badaną i kontrolną. Do tego celu użyto testu Manna-Whitneya lub testu t Studenta. Ten ostatni zastosowano w przypadku, gdy analizowane cechy spełniały warunki normalności rozkładu zmiennych. Dla porównania między poszczególnymi rozpoznaniem użyto testu Kruskala-Wallisa z testami porównań wielokrotnych.

Analizie poddano także występowanie zależności między cechami ilościowymi. Do ich zbadania użyto współczynnika korelacji Spearmana.

Hipotezy weryfikowano na poziomie istotności  $p=0,05$ .

### 3. Wyniki

#### 3.1 Charakterystyka grup:

Ze względu na to, że zaburzenia depresyjne nie były jednorodne, grupy badaną i kontrolną, zależnie od rodzaju choroby, podzielono na homogenne podgrupy, zrównoważone pod względem wieku i rozkładu płci. Liczebność oraz rozkład płci i wieku w podgrupach przedstawiono w tabeli 1.

**Tab. 3.** Liczebność oraz rozkład płci i wieku w podgrupach podzielonych wg typów zaburzeń depresyjnych.

	<b>Grupa badana</b>	<b>Grupa kontrolna</b>	<b>Poziom p</b>
<b>Razem</b>	N=91,	N=91	
<b>Średnia wieku</b>	51,42±7,80 SD	48,96±10,00	NS
<b>Kobiety</b>	N=71	N=73	
<b>Średnia wieku</b>	51,82±7,70 SD	49,95±8,60 SD	NS
<b>Mężczyźni</b>	N=20	N=18	
<b>Średnia wieku</b>	50,15±8,19 SD	45,38±13,66 SD	NS
<b>Zaburzenia afektywne dwubiegunowe</b>	N=27	N=27	
	Kobiety N=21	Kobiety N=21	NS
	Mężczyźni N=6	Mężczyźni N=6	NS
<b>Średnia wieku</b>	51,31±10,32 SD	48,94±10,95 SD	NS
<b>Zaburzenia depresyjne nawracające</b>	N=35	N=35	
	Kobiety N=24	Kobiety N=25	NS
	Mężczyźni N=11	Mężczyźni N=10	NS
<b>średnia wieku</b>	51,05±7,60 SD	49,20±11,02 SD	NS
<b>Dystymia</b>	N=29	N=29	
	Kobiety N=26	Kobiety N=27	NS
	Mężczyźni N=3	Mężczyźni N=2	NS
<b>Średnia wieku</b>	51,93±6,28 SD	48,68±8,24 SD	NS

Zgodnie z założeniami grupy badana i kontrolna różniły się pod względem parametrów antropometrycznych: obwód pasa, bioder, ramienia i uda oraz masy ciała i BMI, co wynikało z kryteriów kwalifikacji do badań. Grupę badaną stanowiły osoby z depresją i otyłością, do grupy kontrolnej kwalifikowano pacjentów szczupłych cierpiących na depresję. Przedstawia to tab. 4.

**Tab. 4.** Porównanie grup pod względem parametrów antropometrycznych.

parametr	średnia ± SD		poziom p
	grupa badana	grupa kontrolna	
wzrost (cm)	1,66 ± 0,08	1,67 ± 0,09	NS
masa ciała (kg)	85,96 ± 14,85	63,08 ± 9,56	<0,0001
BMI	31,32 ± 4,83	22,42 ± 1,84	<0,0001
obwód pasa (cm)	104,51 ± 15,30	78,32 ± 7,69	<0,0001
obwód bioder (cm)	105,33 ± 6,35	96,18 ± 6,54	<0,0001
obwód ramienia (cm)	34,54 ± 2,62	28,77 ± 2,26	<0,0001
obwód uda (cm)	61,44 ± 6,32	52,47 ± 3,88	<0,0001

Z uwagi na heterogenność zaburzeń depresyjnych wyodrębniono podgrupy dla zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, zaburzeń depresyjnych nawracających oraz dystymii i dokonano dla nich osobnych obliczeń statystycznych.

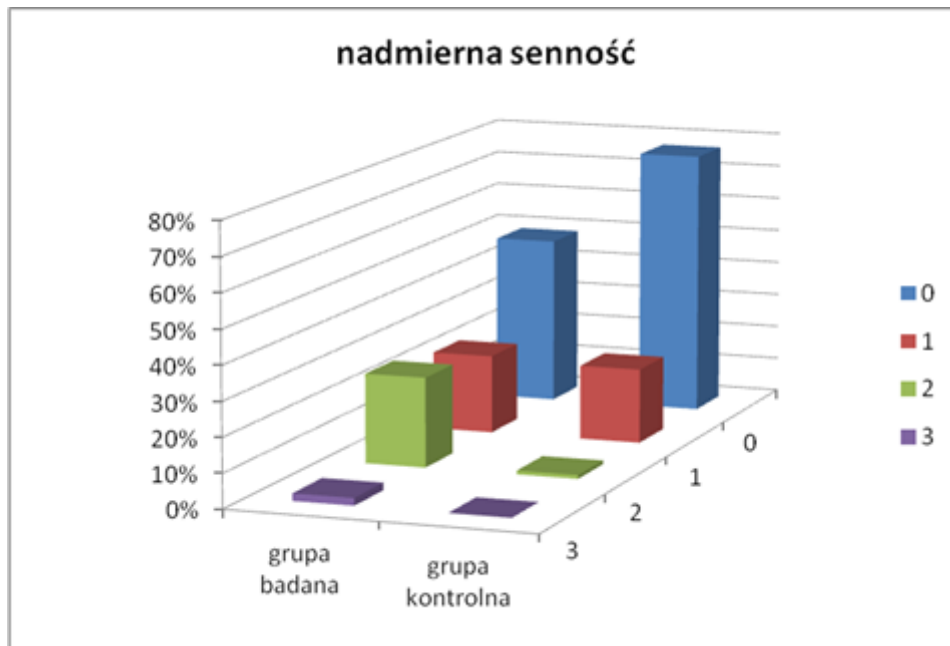
### 3.2 Nasilenie objawów atypowych w depresji

W zgromadzonym materiale objawy atypowe występowały istotnie częściej w grupie badanej (osób otyłych) niż w grupie kontrolnej (osób szczupłych) i były bardziej nasilone (tab.5). Prezentacja graficzna została przedstawiona na rycinach 1-5.

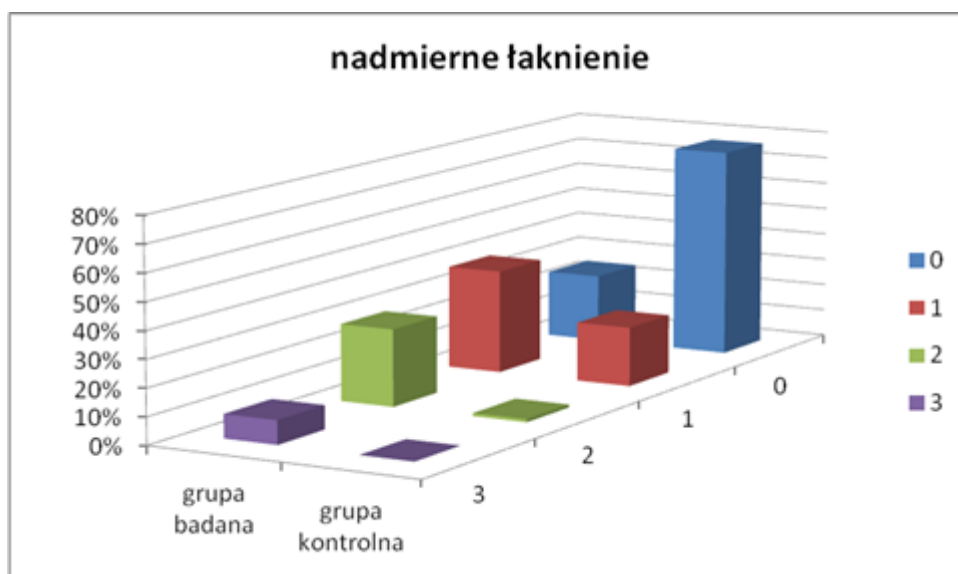
**Tab. 5.** Stopień nasilenia objawów atypowych - porównanie grup badanej i kontrolnej.

objawy atypowe	wartości	grupa badana	grupa kontrolna	poziom p
<b>nadmierna senność</b>	0	48,91%	77,17%	<b>&lt;0,0001</b>
	1	22,83%	21,74%	
	2	26,09%	1,09%	
	3	2,17%	0,00%	
<b>nadmierne łaknienie</b>	0	25,00%	77,17%	<b>&lt;0,0001</b>
	1	38,04%	21,74%	
	2	28,26%	1,09%	
	3	8,70%	0,00%	
<b>przyrost masy ciała 3-5 kg w ciągu 3 miesięcy</b>	0	29,35%	88,04%	<b>&lt;0,0001</b>
	1	46,74%	11,96%	
	2	21,74%	0,00%	
	3	2,17%	0,00%	
<b>uczucie paraliżu ołowianego</b>	0	31,52%	61,96%	<b>&lt;0,0001</b>
	1	26,09%	16,30%	
	2	27,17%	19,57%	
	3	15,22%	2,17%	
<b>nadwrażliwość na odrzucenie</b>	0	17,39%	45,65%	<b>&lt;0,0001</b>
	1	33,70%	41,30%	
	2	34,78%	9,78%	
	3	14,13%	3,26%	

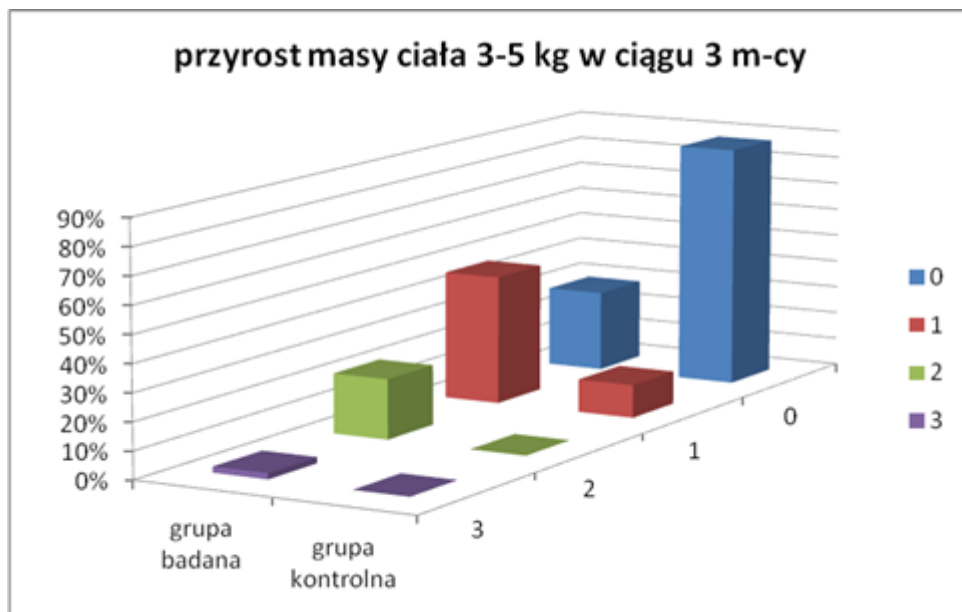




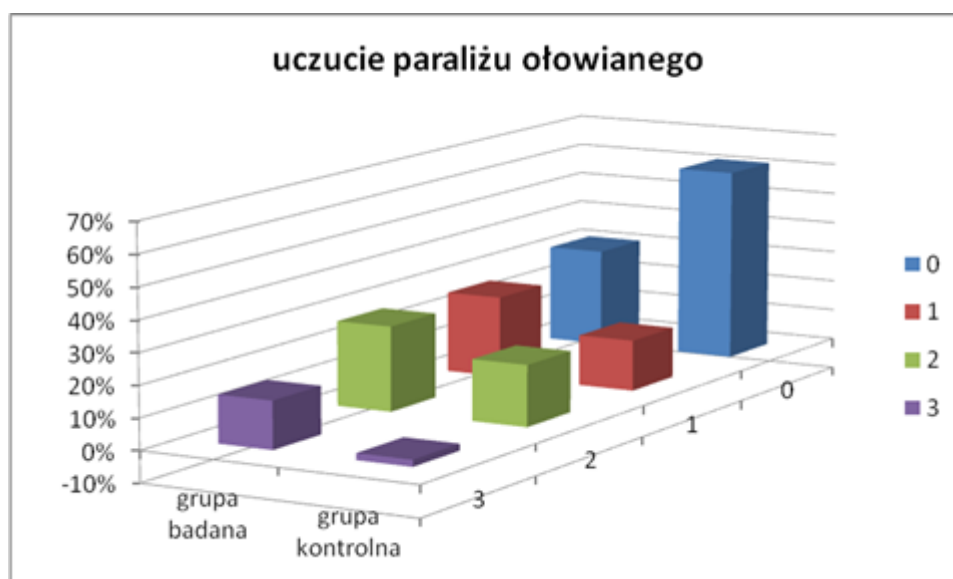
**Ryc. 1.** Porównanie grup-objawy atypowe - nadmierna senność.



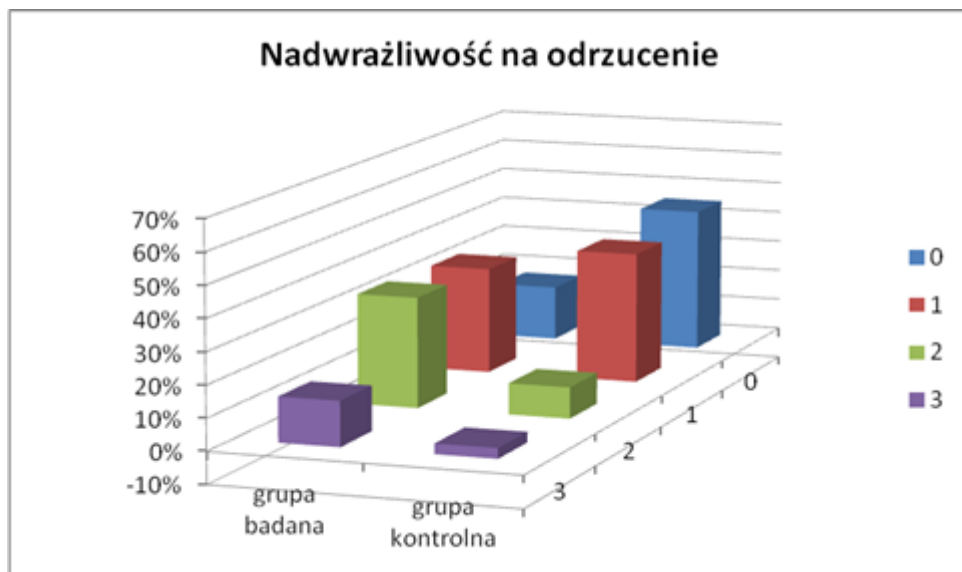
**Ryc. 2.** Porównanie grup-objawy atypowe - nadmierne łaknienie.



**Ryc. 3.** Porównanie grup-objawy atypowe -przyrost masy ciała o 3-5kg w ciągu 3 m-cy.



**Ryc. 4.** Porównanie grup-objawy atypowe-uczucie paraliżu ołowianego.



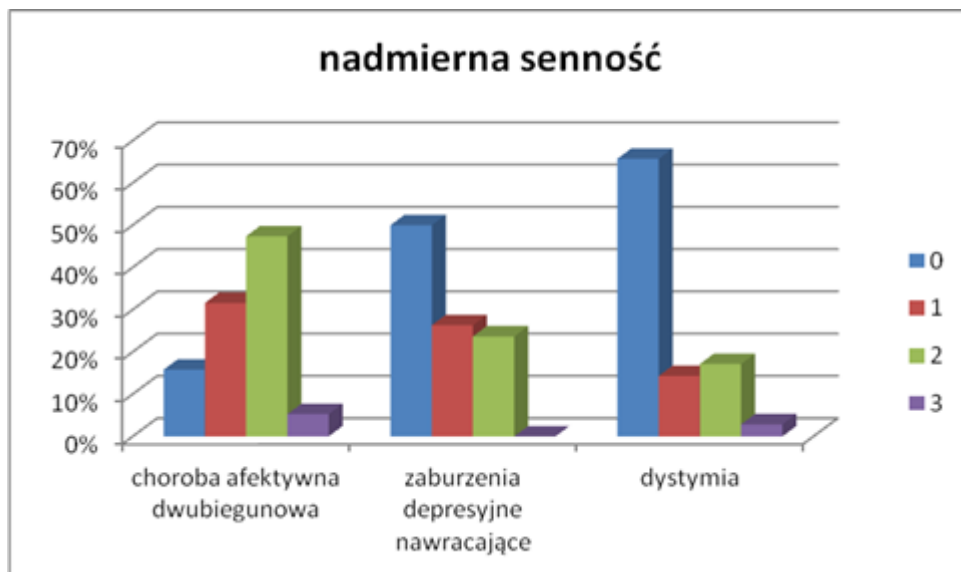
**Ryc. 5.** Porównanie grup-objawy atypowe-nadwrażliwość na odrzucenie.

Stopień natężenia objawów atypowych różnił się w zależności od rodzaju depresji i był największy w grupie pacjentów leczonych z powodu choroby afektywnej dwubiegunowej.

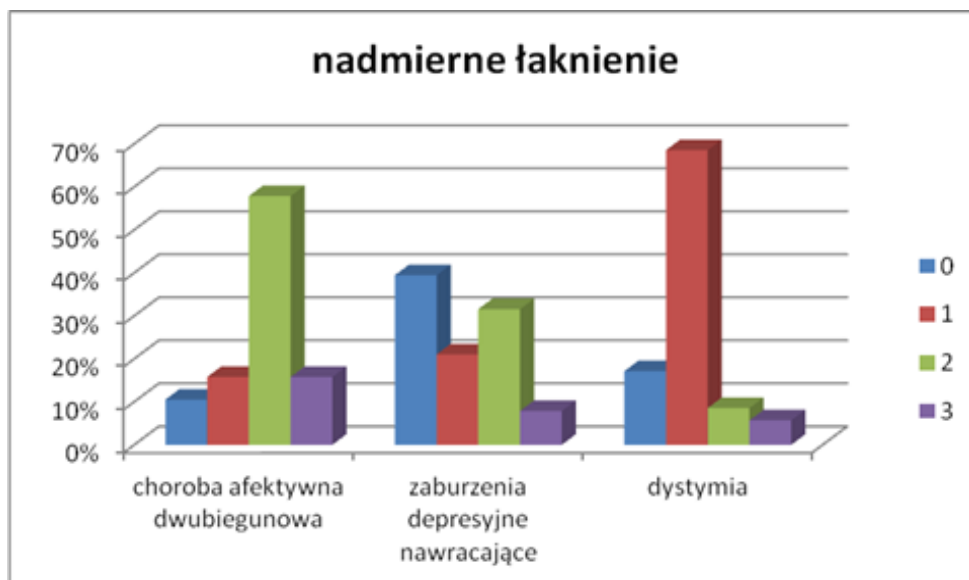
**Tab.6.** Stopień nasilenia objawów atypowych w grupie badanej.

objawy atypowe	wartości	choroba afektywna dwubiegunowa F31	zaburzenia depresyjne nawracające F33	dystymia F34	poziom p
nadmierna senność	0	15,79%	50,00%	65,71%	F31 z F33 <b>&lt;0,05</b> F31 z F34 <b>&lt;0,01</b>
	1	31,58%	26,32%	14,29%	
	2	47,37%	23,68%	17,14%	
	3	5,26%	0,00%	2,86%	
nadmierne łaknienie	0	10,53%	39,47%	17,14%	F31 z F33 <b>&lt;0,05</b> F31 z F34 <b>&lt;0,05</b>
	1	15,79%	21,05%	68,57%	
	2	57,89%	31,58%	8,57%	
	3	15,79%	7,89%	5,71%	
przyrost masy ciała 3-5kg w ciągu 3 m-cy	0	10,53%	50,00%	17,14%	F31 z F33 <b>&lt;0,05</b>
	1	42,11%	26,32%	71,43%	
	2	42,11%	21,05%	11,43%	
	3	5,26%	2,63%	0,00%	
uczucie paraliżu ołowianego	0	0,00%	36,84%	42,86%	F31 z F33 <b>&lt;0,05</b> F31 z F34 <b>&lt;0,05</b>
	1	21,05%	31,58%	22,86%	
	2	68,42%	15,79%	17,14%	
	3	10,53%	15,79%	17,14%	
nadwrażliwość na odrzucenie	0	0,00%	13,16%	31,43%	F31 z F33 <b>&lt;0,05</b> F31 z F34 <b>&lt;0,01</b>
	1	26,32%	44,74%	25,71%	
	2	31,58%	39,47%	31,43%	
	3	42,11%	2,63%	11,43%	

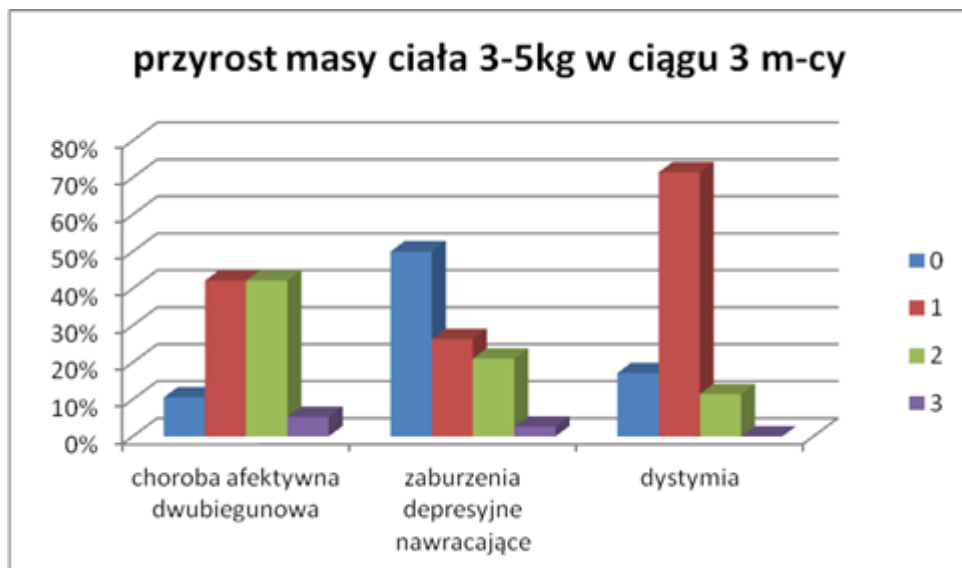
Na rycinach 6-10 w sposób graficzny przedstawiono porównanie stopnia nasilenia objawów atypowych w zależności od rozpoznania klinicznego w grupie badanej.



**Ryc. 6.** Objawy atypowe-grupa badana-nadmierna senność.

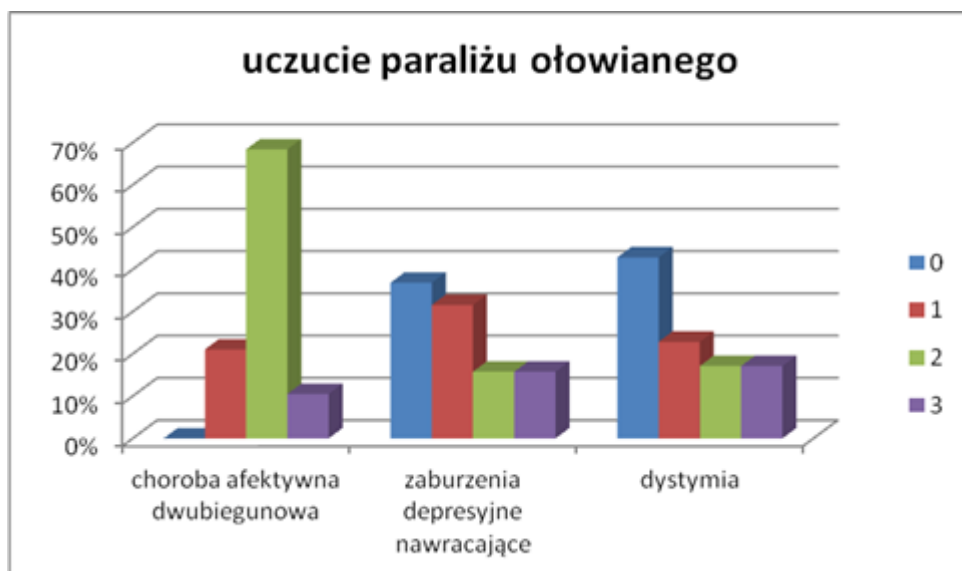


**Ryc. 7.** Objawy atypowe-grupa badana-nadmierne łaknienie.

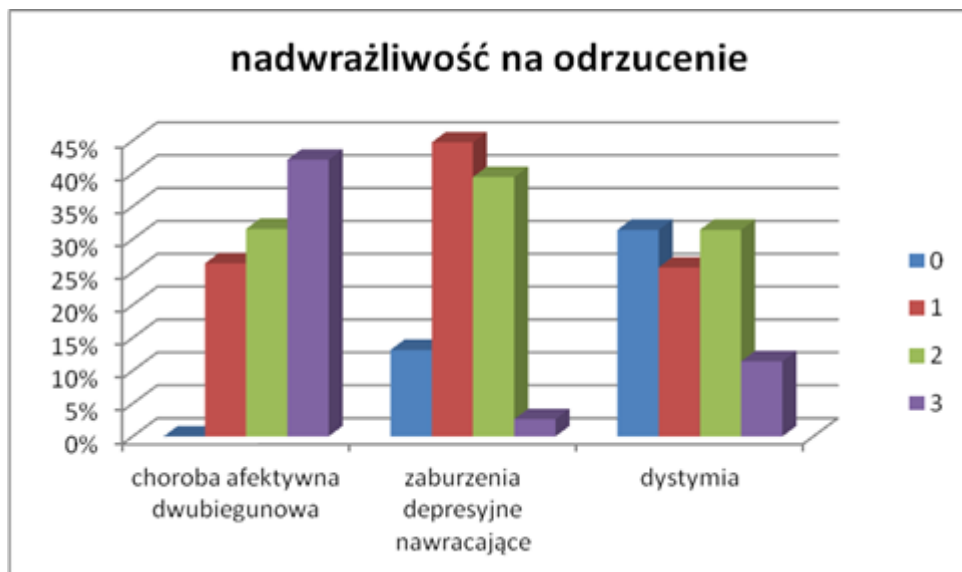


**Ryc.8.** Objawy atypowe-grupa badana-przyrost masy ciała o 3-5 kg w ciągu 3 m-cy.

Pośród wszystkich objawów atypowych tylko w przypadku przyrostu masy ciała nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy dystymią a pozostałymi rodzajami depresji.



**Ryc. 9.** Objawy atypowe-grupa badana-uczucie paraliżu ołowianego.



**Ryc. 10.** Objawy atypowe-grupa badana- nadwrażliwość na odrzucenie.

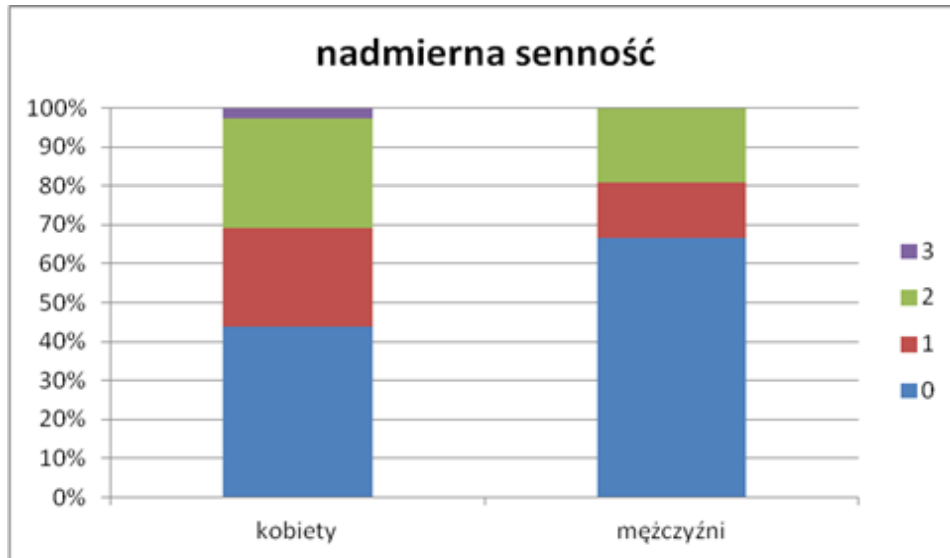
Zaobserwowano różnice nasilenia objawów atypowych w grupie badanej odnośnie płci. Za wyjątkiem nadmiernej senności wszystkie pozostałe były bardziej nasilone u kobiet. (tab. 5).

**Tab.7.** Stopień nasilenia objawów atypowych w zależności od płci (grupa badana).

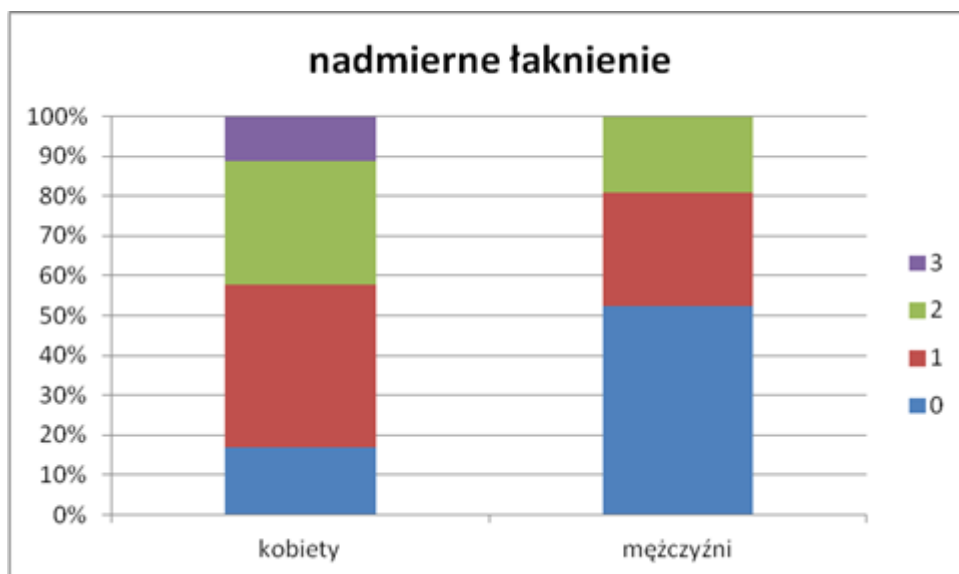
objawy atypowe	wartości	kobiety	mężczyźni	poziom p
<b>nadmierna senność</b>	0	43,66%	66,67%	NS
	1	25,35%	14,29%	
	2	28,17%	19,05%	
	3	2,82%	0,00%	
	3	2,82%	0,00%	
<b>nadmierne łaknienie</b>	0	16,90%	52,38%	<b>&lt;0,01</b>
	1	40,85%	28,57%	
	2	30,99%	19,05%	
	3	11,27%	0,00%	
	3	11,27%	0,00%	
<b>przyrost masy ciała 3-5 kg w ciągu 3 m-cy</b>	0	21,13%	57,14%	<b>&lt;0,01</b>
	1	53,52%	23,81%	
	2	22,54%	19,05%	
	3	2,82%	0,00%	
	3	2,82%	0,00%	
<b>uczucie paraliżu ołowianego</b>	0	25,35%	52,38%	<b>&lt;0,05</b>
	1	25,35%	28,57%	
	2	30,99%	14,29%	
	3	18,31%	4,76%	
	3	18,31%	4,76%	
<b>nadwrażliwość na odrzucenie</b>	0	16,90%	19,05%	<b>&lt;0,05</b>
	1	26,76%	57,14%	
	2	38,03%	23,81%	
	3	18,31%	0,00%	
	3	18,31%	0,00%	

Nie zauważono analogicznej zależności w grupie kontrolnej.

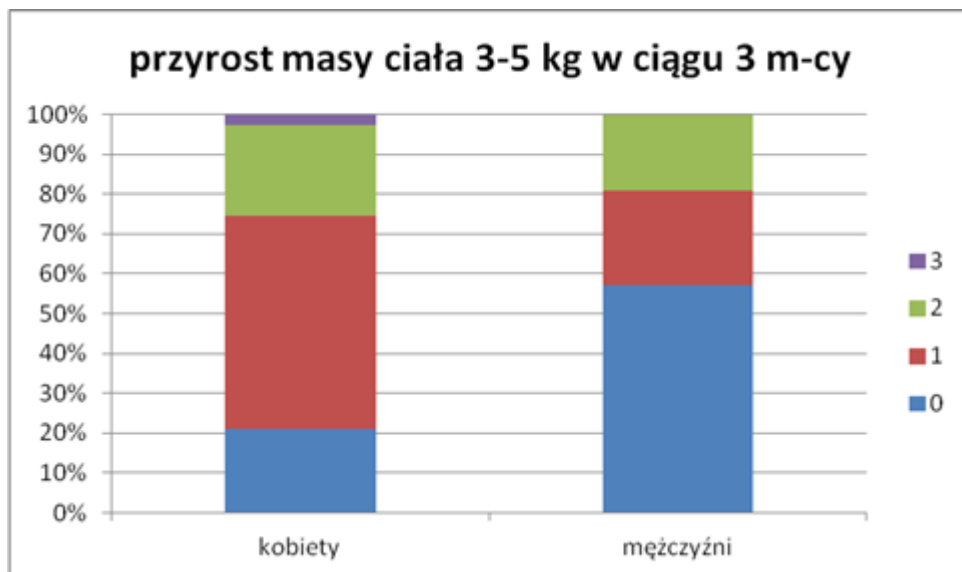
Dane zgromadzone w tabeli 5 przedstawiają ryciny 11-15.



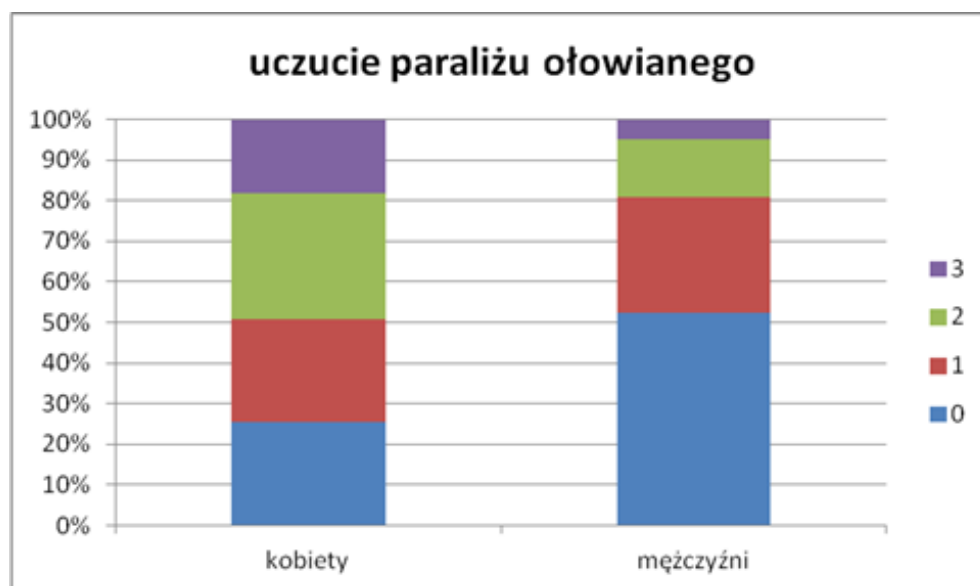
**Ryc. 11.** Objawy atypowe-grupa badana-porównanie płci-nadmierna senność.



**Ryc. 12.** Objawy atypowe-grupa badana-porównanie płci-nadmierne łaknienie.

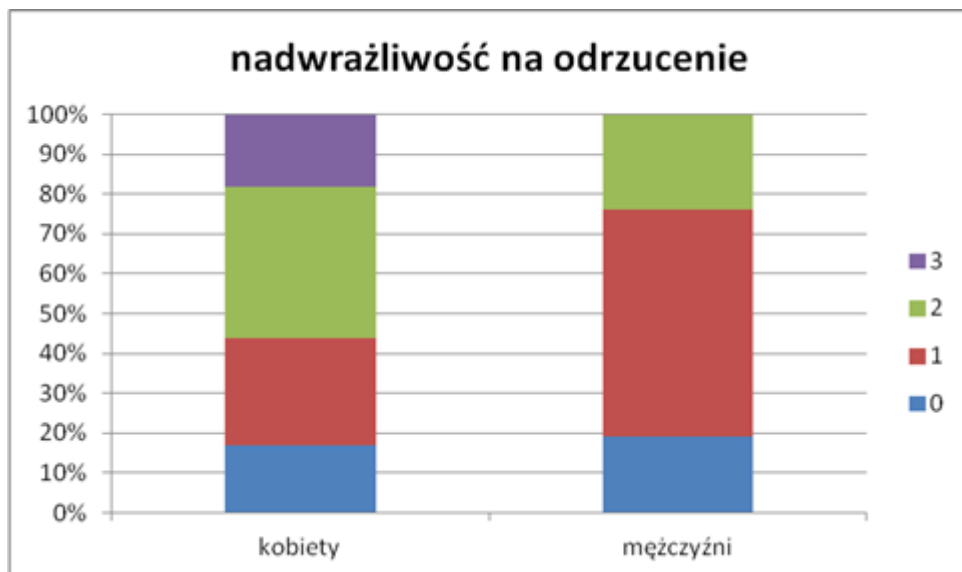


**Ryc. 13.** Objawy atypowe-grupa badana-porównanie płci-przyrost masy ciała o 3-5kg w ciągu 3 m-cy.



**Ryc. 14.** Objawy atypowe-grupa badana-porównanie płci-uczucie paraliżu ołowianego.





**Ryc. 15.** Objawy atypowe-grupa badana-porównanie płci-nadwrażliwość na odrzucenie.

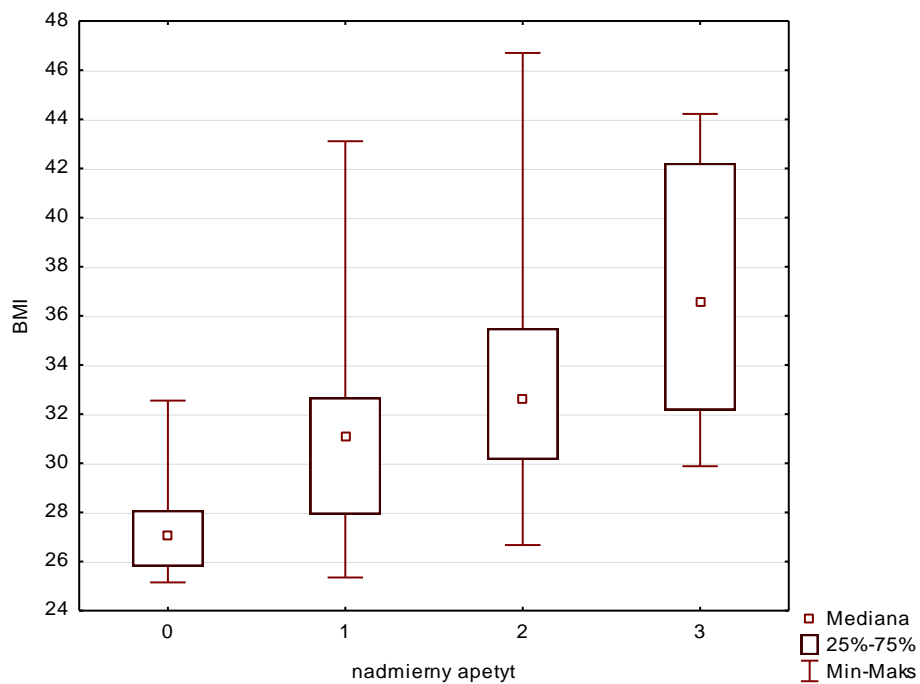
### **3.3 Korelacje nasilenia objawów atypowych z parametrami antropometrycznymi oraz skalami depresji.**

Nasilenie objawów atypowych mierzonych za pomocą skal liczbowych korelowało wprost proporcjonalnie z niektórymi parametrami antropometrycznymi - obwodem pasa i BMI (tab.6) w populacji osób z nadwagą i otyłością. Natomiast nie stwierdzono korelacji z obwodem bioder, ramienia ani uda. Nie zaobserwowano jakichkolwiek korelacji w tym zakresie w grupie kontrolnej. Wskazuje to na związek występowania i nasilenia objawów atypowych z otyłością brzuszną.

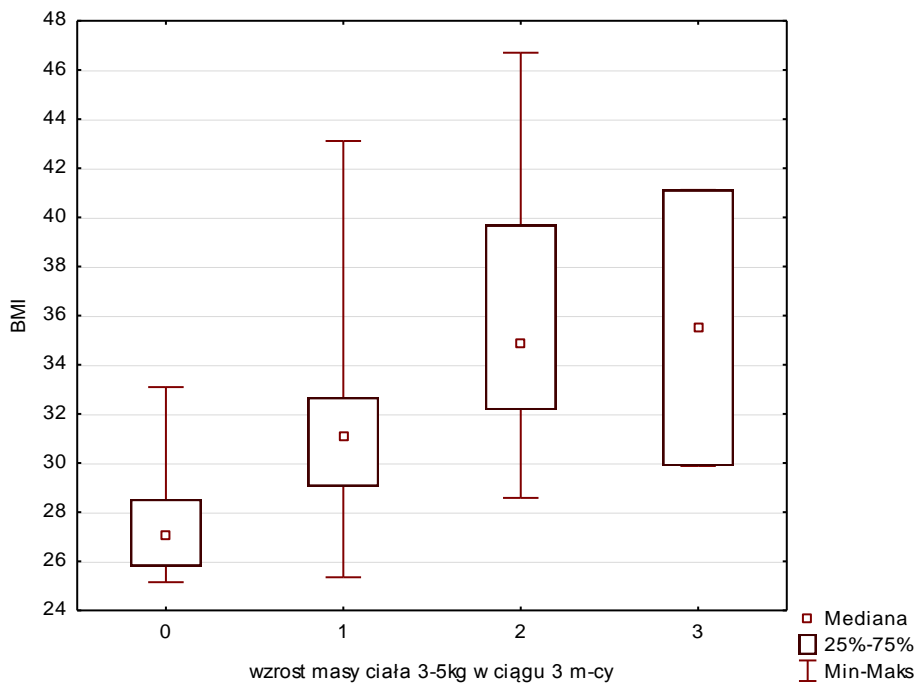
**Tab.8.** Korelacje objawów atypowych z parametrami antropometrycznymi (grupa badana).

parametry antropometryczne	objawy atypowe (poziom p)				
	nadmierna senność	nadmierne łaknienie	uczucie paraliżu ołowianego	przyrost masy ciała	nadwrażliwość na odrzucenie
<b>BMI</b>	NS	<0,0001	<0,05	<0,0001	<0,05
<b>obwód pasa</b>	<0,05	<0,0001	<0,01	<0,0001	<0,01
<b>obwód bioder</b>	NS	NS	NS	NS	NS
<b>obwód ramienia</b>	NS	NS	NS	NS	NS
<b>obwód uda</b>	NS	NS	NS	NS	NS

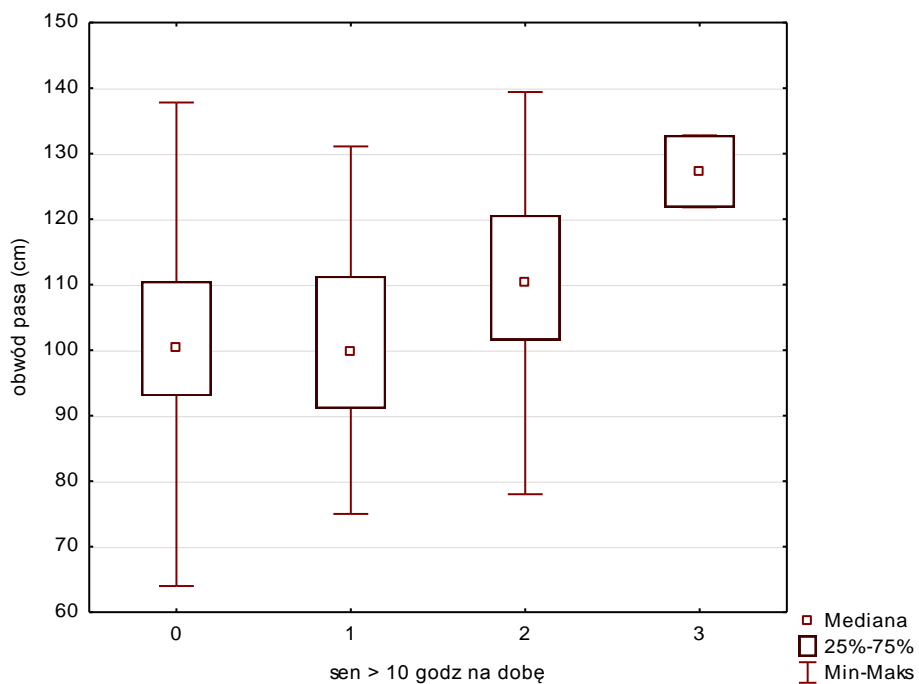
Na rycinach 16-20 zobrazowano graficznie najistotniejsze korelacje z tab.6



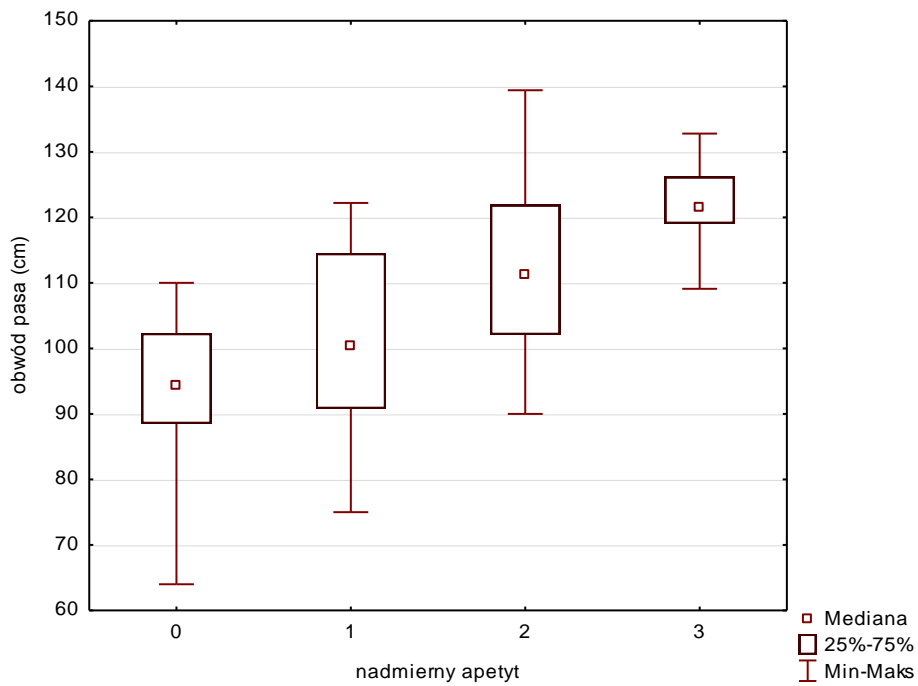
**Ryc. 16.** Korelacje: BMI i nadmierny apetyt-grupa badana  $p < 0,0001$ .



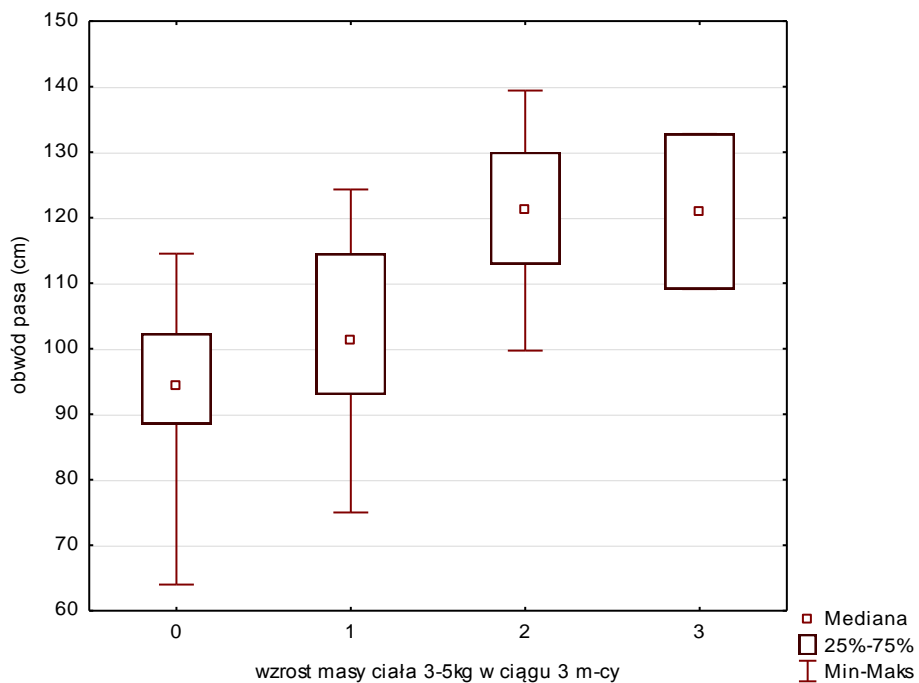
**Ryc. 17.** Korelacje: BMI i przyrost masy ciała o 3-5 kg w ciągu 3 m-cy (grupa badana)  $p < 0,0001$ .



**Ryc. 18.** Korelacje: obwód pasa i nadmierna senność (grupa badana)  $p < 0,05$ .



**Ryc. 19.** Korelacje: obwód pasa i nadmierne łaknienie (grupa badana)  $p < 0,0001$ .



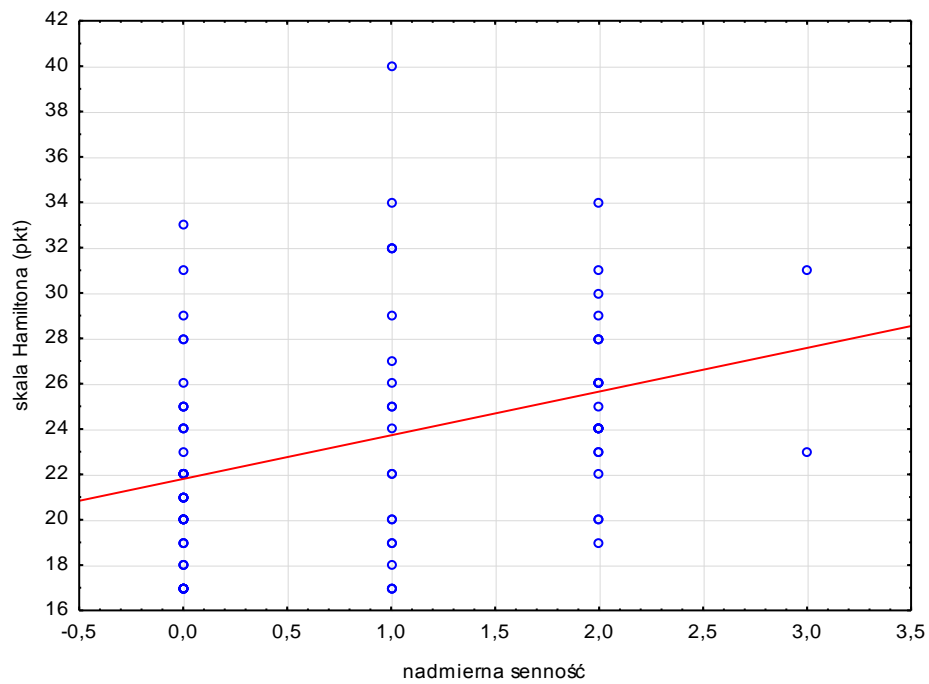
**Ryc. 20.** Korelacje: obwód pasa i przyrost masy ciała o 3-5kg w ciągu 3 m-cy (grupa badana)  $p < 0,0001$ .

Skale depresji również korelowały wprost proporcjonalnie z nasileniem objawów atypowych w grupie badanej, czego nie zaobserwowano w grupie kontrolnej (tab. 7).

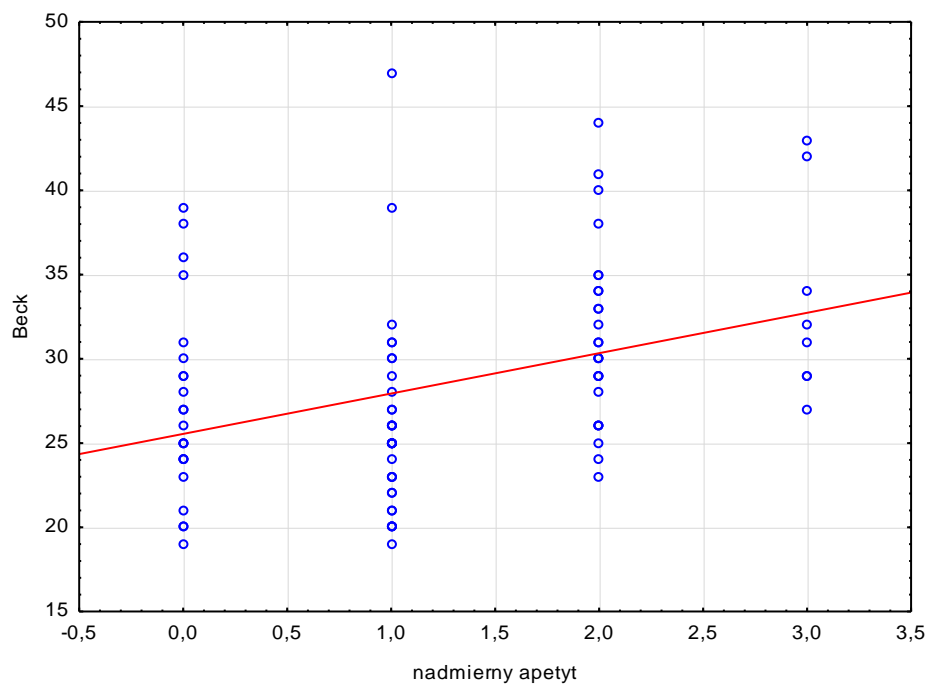
**Tab. 9.** Korelacje skal depresji z objawami atypowymi (grupa badana).

skale depresji	objawy atypowe (poziom p)				
	nadmiern a senność	nadmierne łaknienie	uczucie paraliżu ołowianego	przyrost masy ciała 3-5 kg	nadwrażliwość na odrzucenie
skala Hamiltona	<0,0001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,0001
skala Becka	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,0001
CGI	<0,001	<0,001	<0,01	<0,05	<0,001

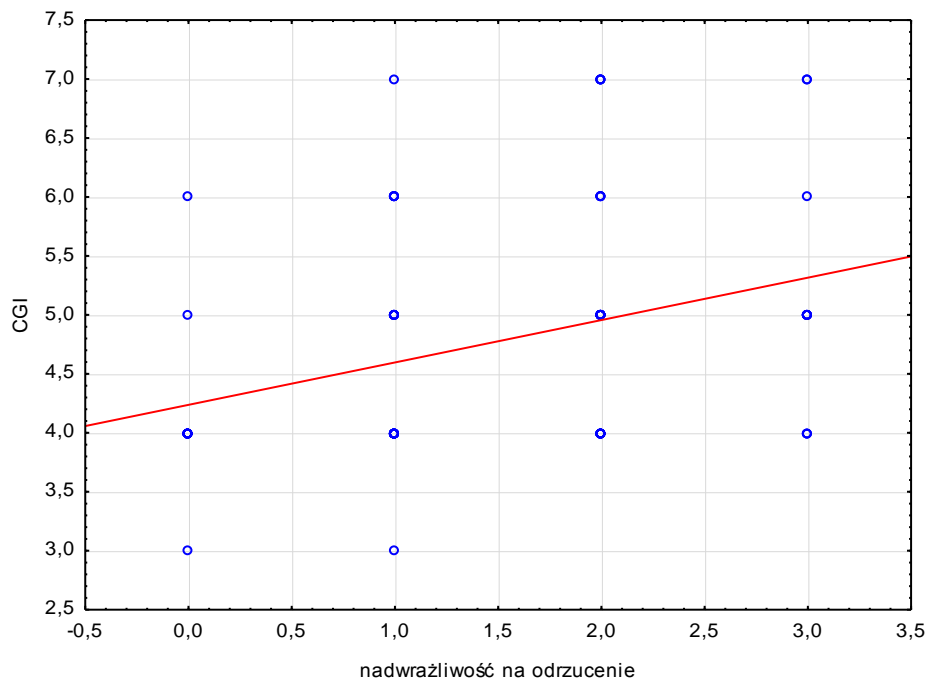
Poniżej na rycinach 21-23 przedstawiono na wykresach wybrane korelacje dla poszczególnych skal mierzących nasilenie depresji.



**Ryc. 21.** Korelacje: skala Hamiltona i nadmierna senność (grupa badana)  $p < 0,0001$ .



**Ryc. 22.** Korelacje: skala Becka i nadmierne łaknienie (grupa badana)  $p < 0,001$ .



**Ryc. 23.** Korelacje: skala CGI i nadwrażliwość na odrzucenie (grupa badana)  $p < 0,001$ .

### 3.4 Podsumowanie wyników:

1. Objawy atypowe występują częściej i są bardziej nasilone w grupie osób z nadwagą i otyłością.
2. Stopień natężenia objawów atypowych wykazuje istotne różnice dla poszczególnych rodzajów depresji i jest najwyższy wśród chorych cierpiących na chorobę afektywną dwubiegunową w grupie badanej.

3. Kobiety z nadwagą i otyłością leczone z powodu depresji wykazują większe nasilenie objawów atypowych niż mężczyźni. Nie zaobserwowano podobnej zależności u osób szczupłych.
4. Stopień natężenia objawów atypowych wyrażony w skalach liczbowych koreluje wprost proporcjonalnie z obwodem pasa i BMI w grupie badanej. Nie koreluje z pozostałymi parametrami antropometrycznymi. W grupie kontrolnej nie zaobserwowano podobnych zależności.
5. W populacji osób z nadwagą i otyłością stopień nasilenia depresji koreluje wprost proporcjonalnie z natężeniem objawów atypowych.



## 4. Dyskusja

Projekt badawczy polegający na poszukiwaniu potencjalnych związków pomiędzy nadwagą i otyłością, a depresją wymagał przeanalizowania szerokiego materiału klinicznego. Na potrzeby niniejszej pracy przebadano bardzo dużą grupę pacjentów, liczącą 512 osób, pod kątem występowania zaburzenia depresyjnego, stopnia jego nasilenia oraz współwystępowania nadwagi bądź otyłości. Pozwoliło to na ostateczne wyselekcjonowanie 182 chorych spełniających wymagane kryteria. W obu grupach badanej i kontrolnej wyraźną przewagę stanowi płeć żeńska (odpowiednio 71 i 70 przypadków na 92), co potwierdza obserwowaną i uznawaną powszechnie od lat prawidłowość, iż kobiety zapadają na depresję 2 razy częściej niż mężczyźni. Drugim, nie mniej ważnym aspektem jest zgłaszalność się do lekarza psychiatry i szukanie pomocy. Nadal można zaobserwować negatywne postawy społeczne wobec osób leczących się psychiatrycznie, włącznie z poczuciem lęku lub okazywaniem jawnej wrogości wobec nich. To zjawisko wielu potrzebujących skutecznie zniechęca do podjęcia leczenia i skazuje na przeżywanie cierpienia w samotności. Przełamywanie tabu jest bardzo trudne w szczególności dla płci męskiej, gdyż w świadomości społecznej jest głęboko zakorzeniony mit „mocnego mężczyzny”. Odzwierciedlenie tej sytuacji jest bardzo wyraźne w obu prezentowanych grupach: badanej i kontrolnej. Znalezienie populacji mężczyzn spełniających założone kryteria stanowiło bardzo duży problem. Kolejną trudnością napotkaną w trakcie rekrutacji do grupy kontrolnej stanowiło kryterium wskaźnika masy ciała poniżej 25. W trakcie wstępnej selekcji uzyskiwano wyniki, które uprawniały do rozpoznania nadwagi lub otyłości. W przebadanej przez mnie populacji chorych liczba osób z BMI powyżej 25 przekraczała 35%. Obserwacja ta jest zgodna z ogólnym trendem tego zjawiska w świecie i w Europie, gdzie wg prognoz na 2010 r. otyłością miałyby być dotkniętych 150 mln. dorosłych i 15 mln. dzieci [WHO Global NCD,

2005; Wang, 2006]. Wskazuje również na bardzo dużą i stale rosnącą częstość występowania otyłości towarzyszącej depresji.

W każdym przypadku badanie chorego na depresję opierało się nie tylko na ocenie aktualnego stanu psychicznego lecz również na zebraniu wywiadu klinicznego z próbą ustalenia początku wystąpienia zaburzenia depresyjnego, jego przebiegu oraz występowania depresji wśród najbliższych krewnych. Miało to istotne znaczenie, gdyż przebycie epizodu depresji w przeszłości może skutkować nadwagą [Dong, 2004]. W przypadkach zachorowań na depresję w okresie adolescencji istnieje ryzyko uzyskiwania wyższego BMI w życiu dorosłym [Pine, 2001].

Pozyskiwanie danych z wywiadu było dość często kłopotliwe, zwłaszcza w zakresie zachorowań na depresję w rodzinie. Pacjenci zasłaniaли się najczęściej niepamięcią lub brakiem posiadania informacji na ten temat. Niezwykle interesujące natomiast okazało się kompletowanie danych odnośnie cech atypowych, gdyż niejednokrotnie tzw. odwrotne objawy wegetatywne nie były przez chorych łączone z objawami depresji.

Należy zauważyć, że przedstawiana praca miała pewne ograniczenia metodologiczne, które wymagają krótkiego wyjaśnienia. Przede wszystkim, nie badano związku między czasem trwania choroby, ilością jej epizodów oraz leczeniem stosowanym w przeszłości, a występowaniem objawów atypowych i otyłością. Wynikało to z tego, że uzyskanie powyższych danych w wiarygodny i precyzyjny sposób wymagałoby retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej, co przekraczało możliwości badawcze: pacjenci byli niejednokrotnie osobami przyjezdnymi, często nie pamiętali też, jakie leki i w jakim okresie życia stosowali. Ponadto pozyskanie danych z zakresu antropometrii oraz nasilenia objawów atypowych w przeszłości również nie było możliwe. Badania przeprowadzono w warunkach klinicznych, a więc takich, z jakimi ma do czynienia lekarz praktyk. Było to z jednej strony zaletą pracy, ale z drugiej stwarzało niestety pewne

ograniczenia. Stosowane w przeszłości leczenie, ze względu na dużą różnorodność zastosowanych leków oraz niespójne i niedokładne relacje pacjentów, szczególnie w zakresie leków normotymicznych, spowodowało, że nie badano ich potencjalnego wpływu na przyrost masy ciała. Dołożono natomiast należytej staranności przy doborze uczestników projektu i na podstawie doświadczenia klinicznego oraz wiedzy ogólnie dostępnej nie włączano tych osób, u których istniało prawdopodobieństwo, że stosowana aktualnie lub w nieodległej przeszłości farmakoterapia mogłaby mieć potencjalnie istotne oddziaływanie na masę ciała. Zdając sobie jednak sprawę z powyższych ograniczeń, trzeba wyraźnie podkreślić, że prezentowana praca może raczej stanowić punkt wyjścia do dalszych obserwacji i oceny roli objawów atypowych w patogenezie nadwagi i otyłości, niż dawać jednoznaczną odpowiedź na postawione pytania kliniczne.

Do oceny stanu psychicznego zastosowano skale kliniczne: skala depresji Hamiltona (HDRS), inwentarz depresji Becka (BDI) oraz skalę ogólnego wrażenia klinicznego (CGI). Wykazują one wysoką korelację pomiędzy sobą i służą także do monitorowania skuteczności leczenia. Wyniki uzyskiwane z pomocą tych narzędzi psychometrycznych przekładają się na psychospołeczne funkcjonowanie respondentów.

Zastosowane metody antropometryczne cechuje prostota. Miara krawiecka i waga elektroniczna są dostępne dla każdego lekarza, a same pomiary podczas wizyty w gabinecie nie zabierają zbyt wiele czasu. W trakcie przeprowadzania powyższych badań odnotowałem bardzo pozytywny stosunek ze strony chorych. W znamienitej większości przypadków było to odbierane jako dodatkowe zainteresowanie lekarza stanem zdrowia chorego i troska o jego przyszłość. Jest to tym cenniejsza obserwacja, że lekarz psychiatra jest często jedynym, do którego zgłasza się pacjent i jemu właśnie zawiera całość swego stanu zdrowia. Zastosowanie prostych i łatwych w użyciu metod pozwala na wdrożenie działań profilaktycznych odnośnie nawagi lub leczniczych w zależności od

indywidualnych potrzeb. Lekarz praktyk ma możliwość rozpoznania typu otyłości u danej osoby i określenia związanego z nią potencjalnego ryzyka zdrowotnego. Pomiar antropometryczny dobrze koreluje z obiektywnymi metodami badania zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie np. przy zastosowaniu techniki rezonansu magnetycznego MRI (*ang. Magnetic Resonance Imaging*) [Ross, 1992]. Kuk i współpracownicy wykazali, że wskaźnik masy ciała (BMI), obwód bioder i uda (HC i ThC) przy danym obwodzie pasa (WC) wykazują pozytywną zależność z zawartością brzusznej podskórnej tkanki tłuszczowej (SAT) oraz dolnej części ciała i masą mięśniową (SM), a są ujemnie skorelowane z zawartością trzewnej tkanki tłuszczowej (VAT) niezależnie od płci [Kuk, 2007]. Ujemna korelacja pomiędzy BMI, obwodem bioder lub uda przy danym obwodzie pasa z zachorowalnością i śmiertelnością może wynikać ze zwiększenia zawartości brzusznej podskórnej tkanki tłuszczowej (SAT), ze zmniejszeniem trzewnej tkanki tłuszczowej (VAT) lub oboma tymi zjawiskami jednocześnie [Kuk, 2007; Snijder, 2004]. Adipocyty podskórne dolnej części ciała mogą obniżać ryzyko metaboliczne i zapobiegać gromadzeniu się tłuszczu w miejscach ektopowych, np. w wątrobie, mięśniach czy trzewnej tkance tłuszczowej [Lemieux, 2004]. Produkowane przez adipocyty adiponekiny (adiponektyna, rezystyna i leptyna) pełnią rolę w odpowiedzi immunologicznej i mogą mieć również związek z otyłością i chorobą dwubiegunową. Postulowanym mechanizmem mogłoby być zaburzenie równowagi immunologiczno-zapalnej. Biologicznym wymiarem tego jest istotne zwiększenie stężenia adipokin w surowicy krwi osób otyłych cierpiących na chorobę dwubiegunową w porównaniu do osób otyłych lecz zdrowych psychicznie. [Barbosa, 2012].

Poza wyżej wymienionymi narzędziami badawczymi w niniejszej pracy zastosowałem autorską skalę pomiaru nasilenia objawów atypowych. Została ona stworzona wyłącznie na potrzeby tego projektu i nie ma swego odbicia w literaturze. Użycie właśnie takiego narzędzia miało na celu pogłębienie analizy objawów atypowych

zarówno pod względem ich struktury jak i stopnia nasilenia określonego w punktacji od 0 do 3. Dzięki temu możliwe było poczynienie obserwacji dotyczących nie tylko występowania lecz również natężenia objawów atypowych w różnych rodzajach depresji oraz potencjalnych związków z nadwagą i otyłością. Skalę tę cechuje prostota, a dane uzyskiwane są podczas zbierania wywiadu i badania stanu psychicznego pacjenta. Zasadniczym ograniczeniem natomiast jest tu brak standaryzacji, której nie można uzyskać przy pierwszym zastosowaniu takiego narzędzia badawczego. Analizie poddano: nadmierną senność, osobno nadmierne łaknienie i przyrost masy ciała oraz uczucie paraliżu ołowianego i nadwrażliwość na odrzucenie.

Nadmierna senność (hipersomnia) występowała istotnie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej i była bardziej nasiloną. Wykazywała większe natężenie u osób cierpiących na zaburzenia afektywne dwubiegunowe niż w innych rodzajach depresji z przewagą dla płci żeńskiej. Jest to zgodne z obserwacjami wcześniejszymi, w których hipersomnię stwierdzano istotnie częściej w chorobie afektywnej dwubiegunowej [Mitchel, 2001; Agosti, 2001]. Zaobserwowano dodatnią korelację ze skalami depresji oraz obwodem pasa, ale nie z innymi parametrami antropometrycznymi. Zwraca się uwagę, że właśnie obwód pasa jest silniej powiązany z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych niż BMI [van Dijk, 2012]

Nadmierne łaknienie również było obserwowane istotnie częściej w grupie badanej, a więc osób otyłych w porównaniu z grupą kontrolną. Największe nasilenie tego objawu dotyczyło osób chorych na depresję w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. W innych rodzajach depresji natężenie tego objawu było wyraźnie niższe. Zauważono również dodatnią korelację stopnia natężenia nadmiernego łaknienia z obwodem pasa i BMI oraz skalami oceny depresji. Koresponduje to z obserwacjami Rybakowskiego i wsp., którzy zauważyli, że kobiety z chorobą afektywną dwubiegunową

częściej zapadają na depresję z nadmierną sennością i nadmiernym łaknieniem w porównaniu do kobiet cierpiących na depresję nawracającą (jednobiegunową) [Rybkowski, 2007].

Dla pełniejszego zobrazowania roli objawów atypowych w patogenezie otyłości wyodrębniono przyrost masy ciała o 3-5kg w ciągu 3 miesięcy jako dopełnienie dla objawu nadmiernego łaknienia. Stwierdzono, że występował on częściej w grupie badanej i wykazywał większe natężenie zwłaszcza w podgrupie osób z chorobą afektywną dwubiegunową. Zauważono wyraźną dodatnią korelację z obwodem pasa i BMI, parametrami najsilniej powiązanymi z otyłością typu brzuszego. Potwierdza się to w obserwacjach McElroy'a i Keck'a, którzy zwracali uwagę na związek choroby dwubiegunowej z nadwagą i otyłością, także typu brzuszego [McElroy, Keck, 2012] oraz w pracy Takeuchi, gdzie stwierdzono, iż nadmierne łaknienie jest najsilniej powiązane depresją atypową i zespołem metabolicznym [Takeuchi, 2013]. W badaniach Lasserre i wsp., na podstawie 5-0 letnich obserwacji, wykazano, że przyrost masy ciała w przypadku depresji atypowej nie jest zjawiskiem czasowym, lecz pozostaje po ustąpieniu jej objawów. Istnieje przypuszczenie, że może się to wiązać z późniejszymi powikłaniami otyłości, np. pod postacią chorób sercowo-naczyniowych.

Uczucie paraliżu ołowianego, a więc wrażenie bycia ciężkim, ołowianym przez kilka godzin dziennie było bardziej nasilone w grupie badanej w stosunku do grupy kontrolnej. Objaw ten wyraźnie przeważał u chorych z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym w porównaniu do innych rodzajów depresji. Wykazywał też dodatnią korelację z obwodem pasa i BMI oraz ze skalami pomiarowymi depresji.

Nadwrażliwość na odrzucenie występowała w obu grupach badanej i kontrolnej, ale z wyraźną przewagą u osób otyłych. Była bardziej nasilona u pacjentów z chorobą

afektywną dwubiegunową i wykazywała pozytywną korelację z parametrami antropometrycznymi (obwód pasa, BMI) oraz skalami oceny stanu psychicznego.

W populacji chorych z nadwagą i otyłością zaobserwowano zależności pomiędzy stopniem nasilenia depresji a występowaniem i natężeniem objawów atypowych. U osób otyłych z depresją objawy atypowe występowały częściej i były bardziej nasilone. Jest to zgodne z wynikami pracy Levitana i wsp. ,którzy zauważyli, że choć często jest spotykane współwystępowanie depresji i otyłości, to tylko depresja atypowa zwiększa ryzyko wystąpienia otyłości w całej populacji [Levitan, 2012]]. Wykazano również, że wyłącznie depresja atypowa wykazuje zależność z występowaniem zespołu metabolicznego. Objawem najsilniej wpływającym na tą dodatnią korelację jest nadmierne łaknienie [Takeuchi, 2013]. Natomiast Murphy i wsp. po przebadaniu grupy 1396 przypadków nie potwierdzili związku pomiędzy otyłością i depresją, a jedynie z poczuciem bezradności. Jednakże występowanie tego objawu miałyby poprzedzać rozpoznanie depresji w okresie późniejszym. Autorka zaobserwowała ponadto, że osoby otyłe, które kiedykolwiek w swoim życiu doświadczyły epizodu „dużej depresji” (MDD) mają 5-o krotnie większą tendencję do objadania się w trakcie trwania epizodu depresji w przeciwieństwie do osób szczupłych, co prowadzi do dalszego zwiększania masy ciała. Ponadto u tych chorych epizody depresji są dłuższe, dochodzi do częstszych nawrotów i istnieje wyższe ryzyko zachowań samobójczych [Murphy, 2009]. Przyjmowanie dużych ilości pokarmu w trakcie trwania epizodu depresji może redukować napięcie i łagodzić myśli bezwartościowe podobnie, jak dzieje się to podczas palenia papierosów czy spożywania alkoholu. [Murphy, 2003].

W przeanalizowanym materiale badawczym objawy atypowe oraz otyłość były w szczególności powiązane z występowaniem i nasileniem depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Zależności te potwierdza wielu badaczy. Występowanie

otyłości w chorobie afektywnej dwubiegunowej wiąże się z jej większym nasileniem [Goldstein, 2011]. Choroba afektywna dwubiegunowa wykazuje związek z występowaniem nadwagi o otyłości, także typu brzusznej, a osoby otyłe cechuje większe nasilenie objawów chorobowych [McElroy, 2012]. Zauważono, że samo występowanie otyłości w przebiegu depresji może być powiązane z dwubiegunowością [Vannuchi, 2014]. Nierzadkim zjawiskiem towarzyszącym chorobie afektywnej dwubiegunowej jest zespół nadmiernego objadania się (ang.: *binge eating disorder, BED*) [Castrogiovanni, 2009]. Występowanie tego zespołu wiąże się z osiągnięciem wyższego wskaźnika masy ciała (BMI), ze zwiększonym ryzykiem zachowań samobójczych, objawami psychotycznymi i lękowymi oraz nadużywaniem substancji psychoaktywnych [McElroy, 2013].

W analizowanej grupie objawy atypowe występowały bardzo często u otyłych chorych z depresją, a w szczególności u kobiet z otyłością brzuszną. Obserwacje te częściowo potwierdzają wyniki badania „National Health and Nutrition Examination Survey” przeprowadzonego w USA w latach 2005-2006. Wykazano w nim, że wyłącznie u otyłych kobiet z BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> istnieje ok. dwukrotnie większe ryzyko zachorowania na depresję w stosunku do populacji kobiet szczupłych [Keddie, 2011]. Nie zaobserwowano podobnej zależności u mężczyzn. Zauważono także, iż znaczącą rolę mogą tu odgrywać czynniki dodatkowe: zły stan zdrowia somatycznego, brak aktywności fizycznej, niski poziom wykształcenia. Istotną rolę może również odgrywać wiek. W oparciu o ten materiał badawczy Ma i Xiao stwierdzili, że wraz ze wzrostem obwodu pasa u otyłych kobiet rośnie ryzyko wystąpienia zaburzeń nastroju i objawów depresji [Ma, Xiao, 2010], co było zgodne z wcześniejszymi obserwacjami [Moreira, 2007]. Potwierdzili to również Zhao i wsp., którzy zaobserwowali silną zależność pomiędzy otyłością brzuszną a ryzykiem wystąpienia zaburzeń depresyjnych wyłącznie w grupie osób otyłych - głównie kobiet [Zhao, 2011]. Jednakże w badaniach u kobiet z nadwagą w wieku premenopauzalnym



nie zaobserwowano zależności pomiędzy depresją a obwodem pasa, jako wyznacznika otyłości centralnej [Everson-Rose, 2009]. Natomiast Vogelzangs i wsp. wykazali, że w przypadku mężczyzn po 70 r. ż. z nadwagą lub otyłością (w szczególności otyłością brzuszną) wiąże się zwiększone ryzyko wystąpienia objawów depresji [Vogelzangs, 2010].

Analiza materiału badawczego wskazała na pewne różnice dotyczące płci. W grupie otyłych kobiet objawy atypowe były spotykane częściej i miały większe natężenie (zwłaszcza w chorobie afektywnej dwubiegunowej). Stopień nasilenia depresji również był większy niż u mężczyzn. Pokrywa się to częściowo z obserwacjami Rybakowskiego i wsp., którzy stwierdzili, iż kobiety z chorobą afektywną dwubiegunową częściej zapadają na depresję psychotyczną, oporną na leczenie, depresję poporodową i atypową. Również wcześniej rozwijają się u nich symptomy pierwszego epizodu depresji (przed 25 r. ż.) [Rybakowski, 2007]. Także mężczyźni z chorobą afektywną dwubiegunową częściej chorują na depresję atypową niż w przypadku depresji nawracającej – jednobiegunowej. Zauważono też zwiększone standaryzowane ryzyko śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych u kobiet w stosunku do mężczyzn z chorobą afektywną dwubiegunową. Powodem tego wydaje się być wzrastająca częstość występowania otyłości typu brzusznej u kobiet cierpiących na chorobę afektywną dwubiegunową [Baskaran, 2014].

W grupie osób z nadwagą i otyłością zaobserwowano, iż nasilenie objawów depresji wykazywało wprost proporcjonalną zależność z nasileniem objawów atypowych, co może prowadzić do dalszego przyrostu masy ciała, a tym samym do groźnych dla zdrowia powikłań. Dane te wymagałyby jednak dalszych badań i potwierdzenia na większej grupie pacjentów, co przekraczało ramowe możliwości tego projektu. Należy zaznaczyć, że niektórzy autorzy sygnalizują, iż depresja atypowa może być zjawiskiem bardziej powszechnym i przebiegać z większym nasileniem objawów niż do tej pory

sądzono [Blanco, 2012]. Inni zwracają uwagę na możliwe niedoszacowanie występowania depresji atypowej, zwłaszcza wśród pacjentów szpitalnych. Mogą jej towarzyszyć inne schorzenia współistniejące [Seemuller, 2008]. Zauważono też, że osoby z przebytą depresją atypową lub w trakcie jej trwania osiągają wyższe wyniki pomiarowe w zakresie obwodu talii niż osoby, które nigdy na depresję nie chorowały [Lasserre, 2014]. Ponad 5-letnie obserwacje wskazują, że depresja o cechach atypowych prowadzi do otyłości u obu płci, ocenianej w oparciu o kryteria BMI i obwodu pasa oraz zwiększenia zawartości tkanki tłuszczowej (ang.: *fat mass*) u mężczyzn [Cuijpers, 2014]. Również w innych pracach autorzy zwracają uwagę na silną zależność pomiędzy depresją atypową a wzrostem BMI oraz obwodu talii [Levitan, 2012; Glaus, 2012] oraz występowaniem poważnych dla zdrowia zagrożeń.

Zauważono, że mechanizm nagradzania się jedzeniem występujący w populacji osób otyłych z jednej strony prowadzi do redukcji nasilenia objawów depresji, z drugiej jednak przyczynia się do przyrostu masy ciała. W dłuższej perspektywie niekorzystna zmiana wyglądu ciała może sprzyjać wystąpieniu zaburzeń depresyjnych. W modelu laboratoryjnym wykazano, iż długotrwała dieta bogata w tłuszcze w powiązaniu z otyłością prowadzi do zmian neuronalnych w układzie nagrody i sprzyja rozwojowi stanu depresyjnego [Sharma, Fulton, 2012]. Jednakże w innych badaniach zaobserwowano, że aktywacja układu katecholaminergicznego hormonem peptydowym greliną wpływa na kompulsywne przyjmowanie pokarmów, nagradzanie się jedzeniem oraz wywołuje efekt przeciwdepresyjny [Chuang, 2011].

Ze względu na to, że u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową często współwystępuje zespół metaboliczny, bardzo ważną rzeczą jest stałe monitorowanie czynników ryzyka metabolicznego: BMI, obwodu pasa, lipidogramu, czy stężenia glukozy w surowicy krwi. W praktyce lekarskiej powinno się to przekładać na dobór odpowiednich

strategii leczenia choroby podstawowej jak i pozostałych (nadciśnienie, cukrzyca, dyslipidemia) oraz propagowanie zdrowego stylu życia. [McElroy, 2014]. Takie kompleksowe podejście do pacjenta psychiatrycznego niesie nadzieję na uzyskanie bardzo dobrego efektu klinicznego i uniknięcie poważnych następstw chorób somatycznych oraz wydłużenie oczekiwanej długości życia wraz z poprawą jego jakości.

Obecnie propagowane są bardzo mocno modele szczupłej sylwetki ciała (także poprzez środki masowego przekazu). Dla osób otyłych może być to źródłem ogromnej frustracji, wyzwalając poczucie nieszczęścia i bezradności prowadzące do depresji.

Wydaje się, że objawy atypowe występują w różnych rodzajach zaburzeń depresyjnych znacznie częściej niż to tej pory sądzono. Są one łatwe do wykrycia w trakcie każdej wizyty pacjenta w gabinecie lekarskim, jeżeli zwróci się na nie dostateczną uwagę. Uwzględnienie roli objawów atypowych w patogenezie niekontrolowanego przyrostu masy ciała umożliwi kompleksowe podejście do leczenia obu schorzeń: depresji i otyłości.

## 5. Podsumowanie

Depresja i otyłość to schorzenia przenikające się wzajemnie na wielu płaszczyznach. Postulowane wspólne mechanizmy patogenetyczne nie wyczerpują wszystkich możliwych powiązań pomiędzy nimi. Wydaje się, iż objawy atypowe w przebiegu depresji, przez wielu lekarzy niedostrzegane lub pomijane, odgrywają bardzo ważną rolę w przyroście masy ciała prowadzącym do otyłości. Spośród wszystkich rodzajów depresja w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej wykazuje najsilniejszy związek z otyłością, także typu brzusznej. Świadomość tego powinna być pomocna w diagnozowaniu i opracowywaniu strategii leczenia osób z nadwagą i otyłością cierpiących na różne rodzaje zaburzeń depresyjnych. Pozwoli także na wdrażanie działań profilaktycznych, które poprzez edukację prozdrowotną oraz propagowanie zdrowego stylu życia zmniejszy ryzyko wystąpienia groźnych dla życia chorób.

## 6. Wnioski:

1. U osób cierpiących na depresję ze współistniejącą nadwagą lub otyłością objawy atypowe występują częściej i są bardziej nasilone niż wśród szczupłych chorych na depresję.
2. Nasilenie objawów depresji u chorych z nadwagą i otyłością wykazuje zależność z natężeniem objawów atypowych. Może to prowadzić do dalszego przyrostu masy ciała i w konsekwencji do groźnych powikłań zdrowotnych.
3. U chorych z otyłością brzuszną i depresją, a zwłaszcza u kobiet, objawy atypowe są bardzo często obecne. Należy zatem zwrócić na nie szczególną uwagę podczas badania i planowania u nich działań terapeutycznych.
4. Otyłe osoby cierpiące na chorobę afektywną dwubiegunową wykazują większą podatność na wystąpienie objawów atypowych niż chorzy na inne rodzaje depresji. Wskazane jest zatem uwzględnienie tego aspektu w postępowaniu lekarskim.

## 7. Streszczenie

**Wprowadzenie.** Otyłość i depresja są schorzeniami stanowiącymi coraz poważniejszy problem w ogólnej praktyce klinicznej z powodu rosnącego rozpowszechnienia oraz licznych powikłań. Związki pomiędzy nimi są przedmiotem wielu badań. Dotychczas nie ustalono jednoznacznie zależności pomiędzy występowaniem poszczególnych typów otyłości a depresją. Niemniej, niektóre rodzaje depresji, charakteryzujące się obecnością objawów atypowych, mogą silniej wiązać się z otyłością. Do objawów atypowych zaliczamy: nadmierne łaknienie, przyrost masy ciała o 3-5kg w ciągu 3 m-cy, nadmierną senność, uczucie paraliżu ołowianego oraz nadwrażliwość na odrzucenie.

**Cele.** Celem przedstawionej pracy doktorskiej było badanie występowania objawów atypowych w wybranych rodzajach depresji. Analizowano związki pomiędzy obecnością i natężeniem objawów atypowych a parametrami antropometrycznymi. Badano również zależności pomiędzy autorską skalą nasilenia objawów atypowych a skalami pomiarowymi depresji.

**Materiał i metoda.** Do badań kwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem epizodu depresji w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających, choroby afektywnej dwubiegunowej oraz dystymii zgodnie z kryteriami ICD 10 i DSM-IV. W badaniu udział wzięli pacjenci Oddziału Psychiatrii Szpitala MSW w Poznaniu oraz Poradni Zdrowia Psychicznego w Poznaniu i w Obornikach Wlkp. Wszystkie osoby były leczone w ostatnich 12 miesiącach z powodu depresji lekami z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny. Z badań wykluczono osoby cierpiące na nowotwory, cukrzycę, nadciśnienie tętnicze oraz inne stany przewlekłe wymagające podawania leków, które mogłyby mieć wpływ na zmianę masy ciała. Odrzucono również osoby, u których wśród krewnych pierwszego stopnia były osoby otyłe. Ostatecznie w badaniu uczestniczyły 182 osoby: 144 kobiet i 38 mężczyzn. W oparciu o kryterium  $BMI \geq 25$  do grupy badanej

zakwalifikowano osoby z nadwagą i otyłością oraz depresją (71 kobiet i 20 mężczyzn), a do grupy kontrolnej osoby szczupłe (BMI <25) chorujące na depresję (73 kobiety i 18 mężczyzn). Dokonano oceny stanu psychicznego przy użyciu skal pomiarowych Hamiltona, Becka i CGI oraz wykonano pomiary antropometryczne: wzrost i masa ciała, obwód pasa, ramienia, uda i bioder. Osobno badano obecność i nasilenie następujących objawów atypowych depresji: nadmierne łaknienie, przyrost masy ciała o 3-5 kg w ciągu 3 miesięcy, nadmierną senność, uczucie paraliżu ołowianego i nadwrażliwość na odrzucenie. Do badania nasilenia objawów atypowych stworzono własną skalę, ponieważ autor przedstawianej dysertacji nie odnalazł w literaturze jakiegokolwiek skali stosowanej powszechnie.

**Wyniki.** Wykazano, że objawy atypowe występują częściej i są bardziej nasilone w grupie osób z nadwagą i otyłością. Osoby otyłe cierpiące na chorobę afektywną dwubiegunową wykazują największe natężenie objawów atypowych ( $p < 0,01$ ). Otyłe kobiety z depresją wykazują większe nasilenie objawów atypowych niż mężczyźni ( $p < 0,01$ ). Natężenie objawów atypowych koreluje wprost proporcjonalnie z obwodem pasa i BMI ( $p < 0,0001$ ) wyłącznie w grupie osób otyłych. U osób z nadwagą i otyłością nasilenie depresji koreluje wprost proporcjonalnie z natężeniem objawów atypowych ( $p < 0,001$ ).

**Wnioski.** U osób cierpiących na depresję ze współistniejącą nadwagą lub otyłością objawy atypowe występują częściej i są bardziej nasilone niż wśród szczupłych chorych na depresję. Nasilenie objawów depresji u chorych z nadwagą i otyłością wykazuje zależność z natężeniem objawów atypowych. Może to prowadzić do dalszego przyrostu masy ciała i w konsekwencji do groźnych powikłań zdrowotnych. U chorych z otyłością brzusznią i depresją, a zwłaszcza u kobiet, objawy atypowe są bardzo często obecne. Należy zatem zwrócić na nie szczególną uwagę podczas badania i planowania u nich

działań terapeutycznych. Otyłe osoby cierpiące na chorobę afektywną dwubiegunową wykazują większą podatność na wystąpienie objawów atypowych niż chorzy na inne rodzaje depresji. Wskazane jest zatem uwzględnienie tego aspektu w postępowaniu lekarskim.



## 8. Abstract

**Background.** Obesity and depression are disorders which constitute a growing problem in general clinical practice due to increasing prevalence and numerous complications, and both conditions are under thorough research. Exact relations between particular types of obesity and depression have not been established yet. However, some types of depression where atypical symptoms occur may have stronger associations with obesity. Those atypical symptoms include: hyperphagia, weight gain of 3-5 kg per 3 months, hypersomnia, leaden paralysis and rejection sensitivity.

**Aims.** The aim of this doctoral dissertation was to investigate the occurrence of atypical symptoms in particular types of depression. The relationship between the presence and intensity of atypical symptoms and anthropometric parameters was analyzed. Connections between the atypical symptoms scale created by the author and other depression rating scales were also investigated.

**Material and methods.** Patients qualified for this study were diagnosed with major depressive disorder, episode of depression in the course of bipolar disorder and dysthymia in accordance with the criteria of ICD-10 and DSM IV. The patients were under medical care of the Department of Psychiatry, Hospital of Ministry of the Interior in Poznan and Mental Health Outpatient Clinic in Poznan and Oborniki Wlkp. All persons were treated in the past 12 months for depression with serotonin reuptake inhibitors. Persons suffering from cancer, diabetes, hypertension and other conditions, which require chronic administration of drugs that could have an impact on weight change were excluded. Patients whose first-degree relatives were obese were also rejected. Finally, the study involved 182 individuals: 144 women and 38 men. According to the BMI  $\geq 25$  criteria the study group included patients with overweight, obesity and depression (71 women and 20 men). Control group included lean people (BMI  $<25$ ) suffering from

depression (73 women and 18 men). An assessment of mental status was based on Hamilton Rating Scale, Beck Depression Inventory and CGI. Anthropometric measurements: height and body mass, waist, arm, thigh and hips circumference were collected. In addition, the presence and intensity of the following atypical depressive symptoms were examined: hyperphagia, weight gain of 3-5 kg per 3 months, hypersomnia, leaden paralysis and rejection sensitivity. For this examination, we created our own scale of measurement because to our knowledge, no previous scale for the measurement of atypical depressive symptoms intensity existed.

**Results.** Atypical symptoms occur more frequently and are more severe in patients with overweight and obesity. Obese people with bipolar disorder present higher intensity of atypical features ( $p < 0.01$ ). Obese women with depression reveal intensified atypical symptoms in comparison to men ( $p < 0.01$ ). Severity of atypical features correlate directly with waist circumference and BMI ( $p < 0.0001$ ) only in the obese group. Advancement of depression correlate directly with the intensity of atypical symptoms ( $p < 0.001$ ) in the obese group.

**Conclusion.** In obese or overweight persons suffering from depression, atypical symptoms occur more frequently and are more severe than in lean persons with depression. The severity of depression in patients with overweight and obesity reveals a relationship with intensity of atypical features. This can lead to further weight gain and consequently, serious health complications. In patients with abdominal obesity and depression, especially in women, atypical symptoms are often present. Therefore, one should pay special attention to atypical depressive symptoms during the examination and when planning therapeutic actions. Furthermore, obese people suffering from bipolar disorder show higher susceptibility to atypical symptoms than patients with other types

of depression. It is therefore appropriate to take this aspect into account during medical procedures.

## 9. Piśmiennictwo:

1. Abizaid A, Gao Q., Horvath T.L.: Thoughts for food: brain mechanisms and peripheral energy balance. *Neuron* 2006;51:691-702
2. Adam T.C., Epel E.S.: Stress, eating and the reward system. *Physiol. Behav.* 2007;24: 449-458
3. Agosti V., Stewart J.W.: Atypical and non-atypical subtypes of depression: comparison of social functioning, symptoms, course of illness, comorbidity and demographic features. *J Affect. Disord.* 2001;65:75-79
4. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung and Blood Institute. *J AM Coll Cardiol.* 2006;47:2130-2139
5. Akiskal H.S.: Mood disorders: Clinical Features,[in:] Kaplan H.J., Sadock B.J.,: *Comprehensive Textbook of Psychiatry (7<sup>th</sup> ed.)*, Lippincot Williams a. Wilkins, Philadelphia 2000:1338-1385
6. Alberti K.G., Zimmet P.Z., Shaw J.: The metabolic syndrome- a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-1062
7. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4 ed. Wshington DC, American Psychiatric Press 1994
8. Angelucci F., Brene S., Mathe A. A.: BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Mol. Psychiatry* 2005;10:345-352
9. Angst J., Gamma A., Sellaro R.K. i wsp.: Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study. *J. Affect Disord.* 2002;72:125-138
10. Angst J.: The course of affective disorders. *Psychopathol.* 1986;19:47-52
11. Arborelius L. Owens M.J., Plotsky P.M. i wsp. : The role of corticotrophin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J. Endocrinol.* 1999;160:1-12

12. Ballenger J.C.: Clinical guidelines for establishing remission in patients with depression and anxiety. *J. Clin. Psychiatry*, 1999;60:29-34
13. Barbosa I.G., Rocha N.P., de Miranda A.S. i wsp.: Increased levels of adipokines in bipolar disorder. *J. Psychiatr Res.* 2012;46:389-93
14. Baskaran A., Cha D.S., Powell A.M. i wsp.: Sex differences in rates of obesity in bipolar disorder: postulated mechanisms. *Bipolar Disord.* 2014;16: 83-92
15. Bech P. i wsp.: Scale for the assessment of diagnosis and severity of mental disorders. *Acta Psychiatr. Scand.* 1993;87:372
16. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. i wsp.: An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1961;4:561-571
17. Belmaker R. H., Galila Agam : Major Depressive Disorder. *Mechanisms of Disease. N. Eng. J. Med.* 2008;358:55-68
18. Benazzi F.: Atypical depression in private practice depressed outpatients: a 203-case study. *Compr Psychiatry.* 1999;40:80-83
19. Benazzi F.: Bipolar II depression in late life: prevalence and clinical features in 525 depressed outpatients. *J Affect Disord.* 2001;66:13-18
20. Benazzi F.: Testing DSM-IV definition of atypical depression. *Ann Clin Psychiatry* 2003;15:9-15
21. Bjorntorp P.: Hormonal regulation of visceral adipose tissue. *Growth Horm. IGF Res.* 1998;8:15-17
22. Bjorntrop P., Rosmond R.: Obesity and cortisol. *Nutrition* 2000;16:924-936
23. Blanco C., Vesga-Lopez O., Stewart J.W. i wsp.: Epidemiology of major depression with atypical features: result from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARCO). *J. Clin. Psychiatry* 2012;73:224-232
24. Bonaccorso S., Marino V., Puzella A. i wsp.: Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to

- interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2002;22:86-90
25. Boyle M. P., Brewer J. A., Funatsu M. i wsp.: Acquired deficit of forebrain glucocorticoid receptor produces depression-like changes in adrenal axis regulation and behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005;102:473-478
26. Brambilla F., Maggioni M.: Blood levels of cytokines in elderly patients with major depressive disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 1998;97:309-313
27. Bray G.: Historical framework for the development of ideas about obesity, red. G.A. Bray, C. Bouchard, W.P.T. James. Marcel Dekker, New York 1998,1-29
28. Bray G.A.: Obesity: historical development of scientific and cultural ideas. *Int. J. Obes*, 1999;14:909-926
29. Bruder G.E., Stewart J.W., McGrath P.J. wsp.: Atypical depression: enhanced right hemispheric dominance of perceiving emotional chimeric faces. *J Abnormal Psychol.* 2002;111:446-454
30. Bujniewicz E.: Współdziałanie układu immunologicznego z neuroendokorynowym- znacząca rola interleukiny-I i  $\beta$ -endorfiny. *Diagnost. Labor.* 2002;38:223-236
31. Calle E.E., Kaaks R.: Overweight obesity and cancer; epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:579-591
32. Campbell B.C., Eisenberg D.: Obesity, attention deficit-hyperactivity disorder and the dopaminergic reward system. *Coll. Antropol.* 2007;31:33-38
33. Carroll B. J., Cassidy F., Naftolovitz D. wsp.: Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 2007; 433:90-103
34. Carpenter K.M., Hasin D.S., Allison D.B., i wsp.: Relationship between obesity and DSM IV major depressive disorder, suicide ideation and suicide attempts: results from a general population study. *Am. J. Public Health* 2000;90:251-257

35. Castrogiovanni S., Soreca I, Troiani D. i wsp.: Binge eating, weight gain and psychosocial adjustment in patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2009; 169:88-90
36. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR, dostępne na: [www.cdc.gov/mmwr](http://www.cdc.gov/mmwr)
37. Chou K.L., Yu K.M.: Atypical depressive symptoms and obesity in a national sample of older adults with major depressive disorder. *Depress Anxiety.* 2013;30:574-579
38. Chuang JC, Perello M., Sakata I. wsp.: Ghrelin mediates stress-induced food-reward behavior in mice. *J. Clin. Invest.* 2011;121:2684-2692
39. Cota D., Tschop M. H., Horvath T. L. i wsp.: Cannabinoids, opioids and eating behavior: the molecular face of hedonism? *Brain Res. Rev.* 2006;51:85-107
40. Cuijpers P., Vogelsangs N., Twisk J. i wsp.: Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. *Am. J. Psychiatry.* 2014;171:453-462
41. Dai Z., Xu Y.C., Niu L.: Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol.* 2007;13:4199-4206
42. Davy K.P.: The global epidemic obesity: are we becoming more sympathetic? *Curr. Hypertens. Rep.* 2004;6:241-246
43. Deger O., Bekaroglu M., Orem A. wsp.: Polymorphonuclear(PMN)e elastase levels in depressive disorders. *Biol. Psychiatry* 1996;39:357-363
44. Deshpande S., Patil P., Kalmegh B. i wsp.: Untreated major depressive disorder with and without atypical features: a clinical comparative study. *Asian J Psychiatr.* 2013;6:338-343
45. Despres J.P. : Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann. Med.* 2006;38:52–63

46. Dong C., Sanchez L.E., Price R.: Relationship of obesity to depression: a family based study. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004;28:790-795
47. Douyon L., Schteingart D.E.: Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone and cortisol secretion. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2002;31:173-189
48. Eaton K., Sallee F.R., Sah R.: Relevance of neuropeptide Y (NPY) in psychiatry. *Curr. Top. Med. Chem.* 2007;7:1645-1659
49. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.: The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-1428
50. Egger G., Dobson A.: Clinical measures of obesity and weight loss in men. *Int. J. Obes.* 2000;24:354-357
51. Everson-Rose S.A., Lewis T.T., Karavolos K. i wsp.: Depressive symptoms and increased visceral fat I middle-aged women. *Psychosom. Med.* 2009;71:410-416
52. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High BloodCholesterol in Adults. Executive summary of the third raport of The National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-2497
53. Faith M.S., Matz P.E., Jorge M.A.: Obesity-depression associations in the population, *J. Psychossom. Res.* 2002;53:935-942
54. Flegal K.M., Graubard B.I., Williamson D.F. i wsp.: Excess deaths associated with underweight, overweight and obesity. *JAMA* 2005;293:1861-1867
55. Folsom A.R., Kaye S.A., Sellers T.A. i wsp.: Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *JAMA.* 1993;269:483-487
56. Glaus J., Vandeleur C., Gholam-Razae M. et al.: Atypical depression and alcohol isuse are related to the cardiovascular risk in the general population. *Acata Psychiatr. Scand.* 2012;128:282-293



57. Główny Urząd Statystyczny. Stan Zdrowia ludności Polski w przekroju terytorialnym w 2004 r. Warszawa 2007, dostępne na: [www.stat.gov.pl](http://www.stat.gov.pl)
58. Główny Urząd Statystyczny. Zdrowie i ochrona zdrowia w 2011 r. Warszawa 2012, dostępne na: [www.stat.gov.pl](http://www.stat.gov.pl)
59. Gold P.W., Gabry K.E., Yasuda M.R. i wsp.: Divergent endocrine abnormalities in melancholic and atypical depression: clinical and pathophysiologic implications. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31:37-62
60. Goldstein B.I., Liu S.M., Zvikovic N. i wsp: The burden of obesity among adults with bipolar disorder in the United states. *Bipolar Disord.* 2011;13:387-395
61. Golub M.S.: The adrenal and the metabolic syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.* 2001;3: 117-120
62. Goodwin G.M.: The effects of antidepressant treatments and lithium upon 5-HT<sub>1A</sub> receptor function. *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 1989;13:445-451
63. Hamilton M.: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23: 56-62
64. Hamilton M.: Development of a rating scale for primary depressive illness. *Brit. J. of Social. Clin. Psychol.* 1967;6:278-296
65. Harvie M., Hooper M., Howell A.H.: Central obesity and breast cancer risk: a systemic review. *Obes. Rev.* 2003;4:157-173
66. Hasler G., Merikangas K., Eich D. i wsp.: Psychopathology as a risk factor for being overweight. American Psychiatric Association 156<sup>th</sup> Annual Meeting New Research Abstracts, San Francisco, CA 2003;106:39-40
67. Hauner H.: Current pharmacological approaches to the treatment of obesity. *Inter. J. of Obes. and Rel. Metab. Disord.* 2001;25:102-106
68. Hedley A.A., Ogden C.L., Johnson C.L. i wsp.: Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004;291:2847-2850

69. Heldt S. A., Stanek L., Chhatwal J. P. i wsp.: Hippocampus-specific deletion of BDNF in adult mice impairs spatial memory and extinction of aversive memories. *Mol. Psychiatry* 2007;12:656-670
70. Henkel V., Mergl R., Allgaier A.K. i wsp.: Treatment of depression with atypical features. A meta-analytic approach. *Psychiatry Res.* 2006;141:89-101
71. Henkel V., Mergl R., Coyne J.C. i wsp.: Depression with atypical features in a sample of primary care outpatients: prevalence, specific characteristics and consequences. *J Affect Disord.* 2004;83:237-242
72. Heuser I., Yassouridis A., Holsboer F.: The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorder. *J. Psychiatr. Res.* 1994;28:341-356
73. Hoencamp E., Haffmans P.M., Griens A.M. i wsp.: A 3.5 year naturalistic follow-up study of depressed out-patients. *J Affect Disord.* 2001;66:267-271
74. Holsboer F., Barden N.: Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr. Rev.* 1995;17:187-205
75. Hopkins S.J., Rothwell N.J.: Cytokines and the nervous system. I. Expression recognition. *Trends Neurosc.* 1995;18:83-88
76. Howarth E., Johnson J. Weissman N.M. i wsp.: The validity of major depression with atypical Features based on a community study. *J Affect Disord.* 1992;26:117-125
77. IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels. Belgium 2006. Dostępne na <http://www.idf.org>
78. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. April 14,2005: <http://www.idf.org/webdata/>
79. Jakóbsiak M.: *Immunologia*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 2000
80. Janssen I. i wsp.: Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of non-abdominal, abdominal, subcutaneous and visceral fat. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002;75:683-688

81. Jarrett R.B., Schaffer M., McIntire D. i wsp.: Treatment of atypical depression with cognitive therapy or phenelzine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:431-437
82. Jorgensen H., Knigge U., Kjaer A. i wsp.: Serotonergic stimulation of corticotrophin-releasing hormone and pro-opiomelanocortin gene expression. *J. Neuroendocrinol*. 2002;14:788-795
83. Jud L.L., Akiskal H.S., Maser J.D. i wsp.: A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:694-700
84. Kalivas P.W., Volkow N.D.: The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am. J. Psychiatry* 2005;162:1403-1413
85. Kaye W.H., Weltzin T.E.: Neurochemistry of bulimia nervosa. *J. Clin. Psychiatry* 1991;52:21-28
86. Keddie A.M. : Associations between obesity and depression: results from the National Health and Nutritional Examination Survey, 2005-2006. *Prev. Chronic Dis*. 2011;8:A57
87. Kessing L.V., Andersen P.K., Mortensen P.B. i wsp.: Recurrence in affective disorders. I. Case register study. *Brit J Psychiatry*. 1998;172:23-28
88. Kessler R.C., Akiskal H.S., Ames M.I. i wsp.: Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers. *Am. J. Psychiatry* 2006;163:1561-1568
89. Kessler R.C., Berglund P., Demler O. i wsp.: The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289:3095-3105
90. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zachowania w ICD-10. „Vesalius, IPiN.2, Kraków-Warszawa, 2000;100-116

91. Kozlovsky N., Matar M. A., Kaplan Z. i wsp.: Long-term down regulation of BDNF mRNA in rat hippocampal CA1 subregion correlates with PTSD-like behavioural stress response. *Int. Neuropsychopharmacol.* 2007;10:741-758
92. Kubera M., Kenis G., Bosmans E. i wsp.: Stimulatory effect of antidepressants on the production of IL-6. *Int. Immunopharmacol.* 2004;4:185-192
93. Kubera M., Kenis G., Bosmans E. i wsp.: Plasma levels of interleukin-6, interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist in depression: comparison between the acute state and after remission. *Pol. J. Pharmacol.* 2000;52:237-241
94. Kuk J.L., Janiszewski P.M., Ross R.: Body mass index and hip and thigh circumferences are negatively associated with visceral adipose tissue after control for waist circumference. *Am. J. Nutr.* 2007;85:1540-1544
95. Kuk J.L., Katzmarzyk P.T., Nichaman M.Z. i wsp.: Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. *Obes Res* 2006;14:336–341.
96. Landowski J. Rudnik E.: Depresja z objawami atypowymi. *Psychiatria Polska* 2005;2:154-160
97. Lasserre A.M., Glaus J., Vandeleur C.L. i wsp.: Depression with atypical features and increase in obesity, body mass index, waist circumference and fat mass a prospective, population-based study. *Jama Psychiatry* 2014;71:880-888
98. Le Roux C.W., Sivakumaran S., Alagband-Zadeh J. i wsp.: Free cortisol index as a surrogate marker for serum free cortisol. *Ann. Clin. Biochem.* 2002;39:406-408
99. LeBlanc J., Ducharme M.B.: Plasma dopamine and noradrenaline variations in response to stress. *Physiol. Behav.* 2007;91:208-211
100. Lemieux I.: Energy partitioning in gluteal-femoral fat: does the metabolic fate of triglycerides affect coronary heart disease risk? *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2004;24:795–797.

101. Levine J., Barak Y., Chengappa K.N. i wsp.: Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression. *Neuropsychobiology* 1999;40:171-176
102. Levitan R.D., Davis C., Kaplan A.S. i wsp.: Obesity comorbidity in unipolar major depressive disorder: refining the core phenotype. *J. Clin. Psychiatry*. 2012;73:1119-1124
103. Louis C., Cohen C., Depoortere R. i wsp.: Antidepressant-like effects on the corticotrophin-releasing factor 1 receptor antagonist, SSR 125543, and the vasopressin 1b receptor antagonist, SSR 149415, in a DRL-72 s schedule in the rat. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2180-2187
104. Lutz M., Morali A., Lang J.P.: Atypical depression: clinical perspectives. *Encephale*. 2013;39:258-264
105. Ma J., Xiao I.: Obesity and depression in US women: results from the 2005-2006 National Health and Nutritional Examination Survey. *Obesity*. 2010;18:347-353
106. MacQueen G. Chokka P.: Special issues in the management of depression in women. *Can. J. Psychiatry* 2004;49:27-40
107. MacQueen G. M., Campbell S., McEwen B. S. i wsp.: Course of illness hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003;100:1387-1392
108. Maes M., Bosmans E., Suy E. i wsp.: Depression-related disturbances in mitogen-induced lymphocyte responses and interleukin-1 beta and soluble interleukin-2 receptor production. *Acta Psychiatr. Scand*. 1991;84:379-386
109. Maes M., Lambrechts J., Bosmans E. i wsp.: Evidence for the systemic immune activation during depression: results of leukocyte enumeration by flow cytometry in conjunction with monoclonal antibody staining. *Psychol. Med*. 1992;22:45-53

110. Maes M., Scharpe S., Meltzer H.Y. i wsp.: Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res.* 1993;49:11-27
111. Mark D.H.: Deaths attributable to obesity. *JAMA.* 2005;293:1918-1919
112. Matza L.S., Revicki D.A., Davidson J.R. i wsp.: Depression with atypical features in the national Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:817-826
113. Mc Elroy S.L., Frye M.A., Suppes T. i wsp.: Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry.* 2002; 63:207-213
114. McElroy S.L., Crow S., Biernacka J.M. i wsp.: Clinical phenotype of bipolar disorder with comorbid binge eating disorder. *J.Affect. Disord.* 2013;150:981-6
115. McElroy S.L., Keck P.E. Jr.: Obesity in bipolar disorder: an overview. *Curr. Psychiatry Rep.* 2012;14:650-658
116. McElroy S.L., Keck P.E.: Metabolic syndrome in bipolar disorder: a review with a focus on bipolar depression. *J. Clin. Psychiatry* 2014;75:46-61
117. McElroy S.L., Kotwal R., Malhotra S. i wsp.: Are mood disorders and obesity related? A review for the mental health professional. *J. Clin. Psychiatry* 2004;65:634-651.
118. McGinn L.K., Asnis G.M., Rubinson E.: Biological and clinical validation of atypical depression. *Psychiatry Res.* 1996;60:191-198
119. Merali Z., Du L., Hrdina P. i wsp. : Dysregulation in the suicide brain mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABA(A) receptor subunits in frontal cortical brain region. *J. Neurosci.* 2004;24:1478-1485
120. Miller G.E., Rohleder N., Stetler C. i wsp.: Clinical depression and regulation of the inflammatory response during acute stress. *Psychosom. Med.* 2005;67:679-687

121. Mitchel P.B., Wilhelm K., Parker G. i wsp.: The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients. *J Clin. Psychiatry* 2001;62:212-216
122. Moreira R.O., Marca K.F., Appolinario J.C. i wsp: Increased waist circumference is associated with an increased prevalence of mood disorders and depressive symptoms in obese women. *Eat Weight Disord.* 2007;12:35-40
123. Morton G.J., Cummings D.E., Baskin D.G. i wsp: Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 2006;443:289-295
124. Msatsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S I wsp.: Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004;24:29-33
125. Muldoon M.F., Mackey R.H., Williams K.V. i wsp.: Low central nervous system serotonergic responsivity is associated with the metabolic syndrome and physical inactivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89:266-271
126. Murphy J.M. et al. : Obsity and weight gain in relation to depression: findings from the Stirling County study. *Int. j. Obes.* 2009;33:335-341
127. Murphy J.M.; Horton N.J., Monson R.R. i wsp.: Cigarette smoking in relation to depression: historical trends from the Stirling County study. *Am. J. Psychiatry* 2003;160:1663-1669
128. Murray C.J., Lopez A.D.: Alternative projection of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1498-1504
129. Nemeroff C.B.:The corticotrophin-releasing factor(CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. *Mol. Psychiatry.* 1996;1:336-342
130. Novick J.S., Stewart J.W., Wisniewski S.R. i wsp.: Clinical and demographic features of atypical depression in outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1002-1011

131. Oblacińska A. Jodkowska M.: Otyłość u polskich nastolatków: epidemiologia, styl życia, samopoczucie: raport z badań uczniów gimnazjów w Polsce. Instytut Matki i Dziecka. Zakład Medycyny Szkolnej, Warszawa 2007
132. Ogden C.L., Carroll M.D., Kit B.K. i wsp: Prevalence of Childhood and Adult Obesity in the United States, 2011-2012. JAMA 2014;311:806-814
133. Olszanecka-Glinianowicz M., Zahorska-Markiewicz B., Dąbrowski P. i wsp.: Poziom depresji u otyłych pacjentów rozpoczynających program kompleksowego grupowego leczenia otyłości. Endokrynol. Otył. Zab. Przem. Mat. 2007;3:87
134. Olszanecka-Glinianowicz M., Zahorska-Markiewicz B., Janowska J. i wsp.: Serum concentrations of nitric oxide, TNF- $\alpha$  and TNF soluble receptors in women with overweight and obesity. Metabolism 2004;53:1268-1273
135. Olszanecka-Glinianowicz M., Zahorska-Markiewicz B., Janowska J. i wsp.: Zwiększone stężenie interleukiny-6 (IL-6) u kobiet wiąże się z otyłością, a nie z insulino opornością. Endokrynol. Pol. 2004;55:431-437
136. Onyike C.U., Crum R.M., Lee H.B. i wsp.: Is obesity associated with major depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am. J. Epidemiol. 2003;158:1139-1147.
137. Ousova O., Guyonnet-Duperat V., Iannucelli N. i wsp.: Corticosteroid binding globulin: a new target for cortisol-driven obesity. Mol. Endocrinol. 2004;18:1687-1696
138. Pande A.C., Birkett M., Fechner-Bates S. i wsp.: Fluoxetine versus phenelzine in atypical depression. Biol Psychiatry. 1996;40:1017-1020
139. Parker G., Roy K., Mitchel P. i wsp.: Atypical depression-a reappraisal. Am J Psychiatry. 2002;159:1470-1479
140. Parker K., Schatzberg A., Lyons D.: Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. Horm. Behav. 2003;43:60-66



141. Perugi G., Akiskal H.S., Lattanzi L. i wsp.: The high prevalence of „soft” bipolar (II) features in atypical depression. *Compr Psychiatry* 1998;39:63-71
142. Pine D.S., Goldstein R.B., Wolk S. i wsp.: The association between childhood depression and adulthood body mass index. *Pediatrics* 2001;107:1049-1056
143. Posternak M.A., Zimmermann M.: Partial validation of the atypical features subtype of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:70-76
144. Pratt J.S., Cummings S., Vineberg D.A. I wsp.: Case 25-2004: A 49-year-old woman with severe obesity, diabetes and hypertension. *N. Engl J. Med.* 2004;531:696-705
145. Puzyński S.: Depresja i zaburzenia afektywne. PZWL, Warszawa, 2005;19-26
146. Raison C.L., Miller A.H.: The neuroimmunology of stress and depression. *Semin. Clin. Neuropsychiatry* 2001;6:277-294
147. Rajkowska G.: Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol. Psychiatry* 2000;48:766-777
148. Rakic P.: Neurogenesis in adult primate neocortex: an evaluation of the evidence. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002;3:65-71
149. Roberts R.E., Deleger S., Strawbridge W.J. i wsp.: Prospective association between obesity and depression: evidence from the Alameda County Study. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003;27:514-521
150. Rosmond R., Bjorntorp P.: The role of antidepressants in the treatment of abdominal obesity. *Medical Hypotheses*. 2000;54:990-994
151. Rosmond R., Bjorntorp P.: Occupational status, cortisol secretory pattern and visceral obesity in middle-aged men. *Obes. Res.* 2000;8:445-450
152. Rosmond R.: Obesity and depression: same disease, different names? *Medical hypotheses* 2004;62:976-979

153. Ross R., Leger L., Morris D. i wsp.: Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables. *J. Appl. Physiol.* 1992;72:787-795
154. Ross R., Dagnone D., Jones P.J. i wsp.: Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2000;133:92–103
155. Rybakowski J.: Neuroimmunologia zaburzeń psychicznych. W: Bilikiewicz A., Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J. red. *Psychiatria*, t. I. Wrocław; U&P; 2002: 204-212
156. Rybakowski J.K., Suwalska A., Lojko D. i wsp.: Types of depression more frequent in bipolar than unipolar affective illness: results of Polish DEP-BI study. *Psychopathology* 2007;40:153-158
157. Rzewuska M.: Farmakoterapia w zaburzeniach afektywnych. W: Rzewuska M.(red.): Leczenie zaburzeń psychicznych. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003:215-281
158. Schiepers O.J., Wichers M.C., Maes M.: Cytokines and major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2005;29:201-217
159. Schulz R., Beach S. R., Ives D.G. i wsp.: Association between depression and mortality in older adults: the Cardiovascular Study. *Arch. Intern. Med.* 2000;160:1761-1768
160. Seemuller F., Riedel M., Wickelmaier F. i wsp.: Atypical symptoms in hospitalized patients with major depressive episode: Frequency, clinical characteristics and internal validity. *J Affect. Disor.* 2008; 108:271-278
161. Seidel A., Arolt V., Hunstiger M. i wsp.: Cytokine production and serum proteins in depression. *Scand. J. Immunol.* 1995;41:534-538

162. Sharma S., Fulton S.: Diet-induced obesity promotes depressive-like behavior that is associated with neural adaptations in brain reward circuitry. *Int. J. Obes.* 2013;37:382-389
163. Smith R.S.: The macrophage theory of depression. *Med. Hypoth.* 1991;35:298-306
164. Snijder M.B., Dekker J.M., Visser M. i wsp.: Trunk fat and leg fat have independent and opposite associations with fasting postload glucose levels: the Hoorn study. *Diabetes Care* 2004;27:372-377
165. Stahl S.M.: Neuroprzekaznictwo synaptyczne i anatomia układu nerwowego, w: *Podstawy psychofarmakologii. Teoria i praktyka.* Via Medica Gdańsk 2009 T1:22-52
166. Stein M.B., Cox B.J., Afifi T.O. i wsp.: Does co-morbid depressive illness magnify the impact of chronic physical illness? A population-based perspective. *Psychol. Med.* 2006;36:587-596
167. Stewart J.W., McGrath P.J., Rabkin J.G. i wsp.: Atypical depression; a valid clinical entity? *Psychiatr Clin North Am.* 1993;16:479-495
168. Sullivan P.F., Kessler R.C., Kendler K.S.: Latent class analysis of lifetime depressive symptoms in the national Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry.* 1998;155:1398-1406
169. Sung B.H., Wilson M.F., Izzo J.L. i wsp.: Moderately obese insulin-resistant women exhibit abnormal vascular reactivity to stress. *Hypertension* 1997;30:848-853
170. Takeuchi T., Nakao M., Kachi Y. i wsp.: Association of metabolic syndrome with atypical features of depression in Japanese people. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2013;67:532-539

171. Tatoń J.(red.): Endokrynologia otyłości: wpływ systemowych regulacji endokrynych na homeostazę energii. W: Otyłość. Zespół metaboliczny. PZWL Warszawa 2007:148-167
172. Twardowska K., Rybakowski J.: Oś limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa w depresji. Psychiatr. Pol. 1996;30:741-756
173. van Dijk S.B., Takken T., Prinsen E.C. i wsp.: Different anthropometric adiposity measures and their association with cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. Neth Heart J. 2012;20:208-218
174. Vannuchi G., Toni C., Maremmani I. i wsp.: Does obesity predict bipolarity in major depressive patients? J. Affect. Disord. 2014;155:118-122
175. Veith R.C., Lewis N., Linares O.A. i wsp.: Sympathetic nervous system activity in major depression. Basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinphrine kinetics. Arch. Gen. Psychiatry 1994;51:411-422
176. Vogelzangs N., Kritchevsky S.B., Beekman A.T. i wsp.: Obesity and onset of significant depressive symptoms: results from a prospective community-based cohort study of elder men and women. J. Clin. Psychiatry. 2010;71:391-399
177. Volkow N.D., O'Brien Ch.P.:Issues for DSM-V: Schould obesity be included as a brain disorder? Am.. Psychiatry 164;5:708-710
178. Wang Y., Lobstein T.: Worldwide trends in childhood overweight and obesity. Int. J. Pediatr. Obes. 2006;1:11-25
179. Wellen K.E., Hotamisligil G.S.: Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. J. Clin. Invest. 2003;112:1785-1788
180. WHO Global NCD InfoBase [online database]: WHO global comparable estimates. Geneva, World Health Organistaion, 2005, dostępne na: <http://www.who.int/ncd>

181. WHO Ministerial Conference on Counteracting Obesity. WHO 2006, dostępne na: [http://www.euro.who.int/Document/NUT/Istanbul\\_conf\\_edoc06.pdf](http://www.euro.who.int/Document/NUT/Istanbul_conf_edoc06.pdf)
182. Winokur G., Coryell W., Keller M. i wsp.: A prospective follow-up of patients with bipolar and primary unipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:457-465
183. Wolkovitz O.M., Epel E.S. Reus V.: Stress hormone-related psychoathology: pathological and treatment implications. *World J. Biol. Psychiat.* 2001;2:115-143
184. Wolkovitz O.M., Reus V.: Neurotransmitters, neurosteroids and neurotrophins: new model of the pathophysiology and treatment of depression. *World. J. Biol. Psychiat.* 2002;4:98-102
185. World Health Organization. Obesity: Preventic and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation of Obesity. Geneva: World Health Organization. 1998.
186. Yang K., Xie G., Zhang Z. i wsp.: Levels of serum interleukin(IL)-6, IL-1 beta, tumor necrosis factor-alpha and leptin and their correlation in depression. *Aust. NZ J. Psychiatry* 2007;41:266-273
187. Zahorska-Markiewicz B., Obuchowicz E. Waluga M. i wsp.: Neuropeptide Y in obese women during treatment with adrenergic drugs. *Med. Sci. Monit.* 2001;7:403-408
188. Zdrojewski T., Banadosz P., Szpakowski P. i wsp.: Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiol. Pol.* 2004:173,309-314
189. Zhao G., Ford E.S., Li Ch. i wsp.: Waist circumference, abdominal obesity and depression among overweight and obese US adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *BMC Psychiatry.* 2011;11:130

190. Zisook S., Shuchter S.R., Gallagher T.: Atypical depression in an outpatient psychiatric population. *Depression* 1993;1:268-274

## **10. Załączniki:**

### **Skala depresji Hamiltona:**

#### **1. Nastroj depresyjny**

- 0. Nie stwierdza się
- 1. Ujawniany przez pacjenta dopiero po zapytaniu
- 2. Ujawnia depresję spontanicznie
- 3. Stwierdza się niewerbalne przejawy depresji (wyraz twarzy; głos; płacz)
- 4. Depresja stanowi jedyny typ nastroju ujawniany drogą werbalną i niewerbalną

#### **2. Poczucie winy**

- 0- Nie stwierdza się
- 1- Poczucie sprawienia zawodu innym, wymówki wobec siebie
- 2- Rozważania o winie, błędach popełnionych w przeszłości
- 3- Przekonanie, że obecna choroba jest karą, urojenie winy
- 4- Omamy słuchowe o treści oskarżającej pacjenta, denuncjującej

#### **3. Zniechęcenie do życia, myśli i tendencje samobójcze**

- 0- Nie stwierdza się
- 1- Poczucie, że nie warto żyć
- 2- Pragnienie (życzenie) śmierci, np. drogą naturalną
- 3- Myśli o samobójstwie, zamiary
- 4- Próby samobójcze (brać pod uwagę jedynie poważne)

#### **4. Zaburzenia zasypiania**

- 0- Nie stwierdza się
- 1- Sporadyczne trudności z zasypianiem (oczekiwanie na sen ponad 0,5 godziny)
- 2- Częste, znaczne trudności z zasypianiem

#### **5. Sen płytki, przerywany**

- 0- Nie stwierdza się
- 1- Płytki niespokojny sen
- 2- Budzenie się w nocy; opuszczanie łóżka (nie oceniać budzenia się w związku z potrzebami fizjologicznymi)

#### **6. Wczesne budzenie się**

- 0- Nie stwierdza się
- 1- Budzenie się nad ranem i ponowne zasypianie
- 2- Budzenie się zbyt wczesne z niemożnością ponownego uśnięcia

#### **7. Aktywność złożona, praca**

- 0- Nie stwierdza się zaburzeń aktywności
- 1- Poczucie obniżonej wydolności, niechęć do podejmowania aktywności złożonej
- 2- Utrata zainteresowań i chęci do działania, wykonywania pracy; hobby
- 3- Zmniejszenie liczby godzin przeznaczonych na aktywność złożoną (praca, rozrywki, hobby); w szpitalu: gdy pacjent zajmuje się aktywnością złożoną poniżej 3 godzin dziennie
- 4- Niezdolność do pracy, przerwa w pracy, w oddziale brak przejawów spontanicznej aktywności



## **8. Spowolnienie, zahamowanie**

(myślenia, mowy, upośledzenia koncentracji uwagi, obniżenie aktywności ruchowej w czasie badania)

- 0- Nie stwierdza się
- 1- Nieznaczące
- 2- Wyraźne spowolnienie
- 3- Na skutek zahamowania-trudności w przeprowadzeniu badania
- 4- Osłupienie

## **9. Niepokój, podniecenie ruchowe**

- 0- Nie stwierdza się
- 1- Zaznaczony niepokój manipulacyjny
- 2- Wyraźny niepokój manipulacyjny; przebieranie palcami, bawienie się włosami
- 3- Niepokój ruchowy; niemożność przebywania w jednym miejscu
- 4- Podniecenie ruchowe, wykręcanie rąk, obgryzanie paznokci, wyrywanie włosów, przygryzanie warg

## **10. Lęk-objawy depresyjne**

- 0- Nie stwierdza się
- 1- Subiektywne: napięcie, rozdrażnienie
- 2- Martwienie się drobiazgami
- 3- Cechy lęku w wyrazie twarzy i w wypowiedziach
- 4- Lęk i obawy ujawniane spontanicznie przez pacjenta

**11. Lęk-objawy somatyczne**

(oceniać: suchość w jamie ustnej, biegunki, wzdęcia, palpacje, objawy hiperwentylacji, pocenie się, częste oddawanie moczu, zawroty głowy, nieostre widzenie)

- 0- Nie stwierdza się
- 1- Łagodne (nieznacznie) nasilone
- 2- Umiarkowanie nasilone
- 3- Znaczne (ciężkie) nasilenie
- 4- Nasilenie bardzo duże, dominujące

**12. Przewód pokarmowy, brak apetytu, zaparcia**

- 0- Nie stwierdza się
- 1- Brak apetytu, ale pokarmy spożywa bez pomocy personelu
- 2- Jada mało, pod namową lub przy pomocy personelu, stale zaparcia (potrzeba stosowania laxantia)

**13. Objawy somatyczne ogólne**

- 0- Nie stwierdza się
- 1- Uczucie ciężaru w głowie, karku, barkach, wzmożona męczliwość, utrata energii
- 2- Znaczne nasilenie dolegliwości wymienionych w punkcie 1

**14. Utrata libido, popędu seksualnego, zaburzenia miesiączkowania**

- 0- Nie stwierdza się
- 1- Nasilenie łagodne
- 2- Nasilenie znaczne
- x- Nie dotyczy

**15. Hipochondria**

- 0- Nie stwierdza się
- 1- Zaabsorbowanie problemami własnego ciała
- 2- Nadmierna dbałość o zdrowie, obawy przed chorobą
- 3- Narzekanie i skargi na złe zdrowie, żądanie pomocy, leczenia
- 4- Urojenia hipochondryczne

**16. Ubytek masy ciała**

A- Ocena danych z wywiadu (przeszłość)

- 0- Nie stwierdza się
- 1- Prawdopodobnie nastąpiła utrata masy w związku z obecną chorobą
- 2- Potwierdzona utrata masy ciała

B- Ocena stanu aktualnego (oceniać okres 1 tygodnia)

- 0- Poniżej 0,5 kg
- 1- Od 0,5 do 1kg (na tydzień)
- 2- Powyżej 1kg (na tydzień)

**17. Krytycyzm (wgląd)**

- 0- Poczucie obecności depresji jako choroby (krytycyzm zachowany)
- 1- Krytycyzm częściowo zachowany- poczucie obecności choroby, ale jest ona następstwem np. wadliwej diety, infekcji, przemęczenia itp.
- 2- Brak krytycyzmu

## **Skala depresji Becka:**

### **A**

- 0- Nie jestem smutny ani przygnębiony.
- 1- Odczuwam często smutek i przygnębienie.
- 2- Przeżywam stale smutek, przygnębienie i nie mogę uwolnić się od tych przeżyć.
- 3- Jestem stale tak smutny i przygnębiony, że jest to nie do wytrzymania.

### **B**

- 0- Nie przejmuję się zbyt przyszłością.
- 1- Często martwię się o przyszłość.
- 2- Obwiniam się, że w przyszłości nic dobrego mnie nie czeka.
- 3- Czuję, że przyszłość jest beznadziejna i nic tego nie zmieni.

### **C**

- 0- Sądzę, że nie popełniam większych zaniedbań.
- 1- Sądzę, że czynię więcej zaniedbań niż inni.
- 2- Kiedy spoglądam na to, co robiłem, widzę mnóstwo błędów i zaniedbań.
- 3- Jestem zupełnie niewydolny i wszystko robię źle.

### **D**

- 0- To, co robię sprawia mi przyjemność.
- 1- Nie cieszy mnie to, co robię.
- 2- Nic mi teraz nie daje prawdziwego zadowolenia.
- 3- Nie potrafię przeżywać zadowolenia i przyjemności; wszystko mnie nuży.

## **E**

- 0- Nie czuję się winny ani wobec siebie, ani wobec innych.
- 1- Dość często miewam wyrzuty sumienia.
- 2- Często czuję, że zawiniłem.
- 3- Stale czuję się winny

## **F**

- 0- Sądzę, że nie zasługuję na karę.
- 1- Sądzę, że zasługuję na karę.
- 2- Spodziewam się ukarania.
- 3- Wiem, że jestem karany (lub ukarany).

## **G**

- 0- Jestem z siebie zadowolony.
- 1- Nie jestem z siebie zadowolony.
- 2- Czuję do siebie niechęć.
- 3- Nienawidzę siebie

## **H**

- 0- Nie czuję się gorszy od innych ludzi.
- 1- Zarzucam sobie, że jestem nieudolny i popełniam błędy.
- 2- Stale potępiam siebie za popełnione błędy.
- 3- Winię siebie za wszystko zło, które istnieje.

## **I**

- 0- Nie myślę o odebraniu sobie życia.
- 1- Myślę o samobójstwie, ale nie mógłbym tego dokonać.
- 2- Pragnę odebrać sobie życie.
- 3- Popelnię samobójstwo, jak będzie odpowiednia sposobność.

## **J**

- 0- Nie płaczę częściej niż zwykle.
- 1- Płaczę częściej niż dawniej.
- 2- Ciągle chce mi się płakać.
- 3- Chciałbym płakać, lecz nie jestem w stanie.

## **K**

- 0- Nie jestem bardziej poddenerwowany niż dawniej.
- 1- Jestem bardziej nerwowy i przykry niż dawniej.
- 2- Jestem stale zdenerwowany lub rozdrażniony.
- 3- Wszystko, co dawniej mnie drażniło, stało się obojętne.

## **L**

- 0- Ludzie interesują mnie jak dawniej.
- 1- Interesuję się ludźmi mniej niż dawniej.
- 2- Utraciłem większość zainteresowań innymi ludźmi.
- 3- Utraciłem wszelkie zainteresowania innymi ludźmi.

## **M**

- 0- Decyzje podejmuje łatwo, jak dawniej.
- 1- Częściej niż kiedyś odwlekam podjęcie decyzji.
- 2- Mam dużo trudności z podjęciem decyzji.
- 3- Nie jestem w stanie podjąć żadnej decyzji.

## **N**

- 0- Sądzę, że wyglądam nie gorzej niż dawniej.
- 1- Martwię się tym, że wyglądam staro i nieatrakcyjnie.
- 2- Czuję, że wyglądam coraz gorzej.
- 3- Jestem przekonany, że wyglądam okropnie i odpychająco

## **O**

- 0- Mogę pracować, jak dawniej.
- 1- Z trudem rozpoczynam każdą czynność.
- 2- Z wielkim wysiłkiem zmuszam się do zrobienia czegokolwiek.
- 3- Nie jestem w stanie zrobić nic.

## **P**

- 0- Sypiam dobrze, jak zwykle.
- 1- Sypiam gorzej, niż dawniej.
- 2- Budzę się 1-2 godziny za wcześnie i trudno jest mi ponownie usnąć.
- 3- Budzę się kilka godzin za wcześnie i nie mogę usnąć.

## **Q**

- 0- Nie męczę się bardziej niż dawniej.
- 1- Męczę się znacznie łatwiej niż poprzednio.
- 2- Męczę się wszystkim, co robię.
- 3- Jestem zbyt zmęczony, aby cokolwiek robić.

## **R**

- 0- Mam apetyt nie gorszy niż dawniej.
- 1- Mam trochę gorszy apetyty.
- 2- Apetyt mam wyraźnie gorszy.
- 3- Nie mam w ogóle apetytu.

## **S**

- 0- Nie tracę na wadze ciała (w okresie ostatniego miesiąca).
- 1- Straciłem na wadze więcej niż 2 kg.
- 2- Straciłem na wadze więcej niż 4 kg.
- 3- Straciłem na wadze więcej niż 6kg.

## **T**

- 0- Nie martwię się o swoje zdrowie bardziej niż zawsze.
- 1- Martwię się swoimi dolegliwościami, mam rozstrój żołądka, zaparcia, bóle.
- 2- Stan mego zdrowia bardzo mnie martwi, często o tym myślę.
- 3- Tak bardzo martwię się o swoje zdrowie, że nie mogę o niczym innym myśleć.



## **U**

- 0- Moje zainteresowania seksualne nie uległy zmianom.
- 1- Jestem mniej zainteresowany sprawami płci (seksu).
- 2- Problemy płciowe wyraźnie mnie nie interesują.
- 3- Utraciłem wszelkie zainteresowanie sprawami seksu.

**Skala CGI:**

1. Zaburzenie nie występuje (zdrowy)
2. Zaburzenie o minimalnym nasileniu (niemal zdrowy)
3. Zaburzenie o łagodnym nasileniu (lekkie chory)
4. Zaburzenie o umiarkowanym nasileniu (umiarkowanie chory)
5. Zaburzenie o znacznym nasileniu (wyraźnie chory)
6. Zaburzenie o ciężkim nasileniu (ciężko chory)
7. Zaburzenie o bardzo ciężkim nasileniu (bardzo ciężko chory)

## Wykaz rycin i tabel:

Ryc. 1. Porównanie grup-objawy atypowe - nadmierna senność.....	49
Ryc. 2. Porównanie grup-objawy atypowe - nadmierne łaknienie.....	49
Ryc. 3. Porównanie grup-objawy atypowe - przyrost masy ciała o 3-5kg w ciągu 3 m-cy.....	50
Ryc. 4. Porównanie grup- objawy atypowe - uczucie paraliżu ołowianego.....	50
Ryc. 5. Porównanie grup- objawy atypowe - nadwrażliwość na odrzucenie.....	51
Ryc. 6. Objawy atypowe- grupa badana - nadmierna senność.....	52
Ryc. 7. Objawy atypowe- grupa badana - nadmierne łaknienie.....	52
Ryc. 8. Objawy atypowe- grupa badana - przyrost masy ciała o 3-5kg w ciągu 3 m-cy.....	53
Ryc. 9. Objawy atypowe- grupa badana - uczucie paraliżu ołowianego.....	53
Ryc. 10. Objawy atypowe- grupa badana - nadwrażliwość na odrzucenie.....	54
Ryc. 11. Objawy atypowe- grupa badana - porównanie płci- nadmierna senność.....	55
Ryc. 12. Objawy atypowe- grupa badana - porównanie płci- nadmierne łaknienie.....	55
Ryc. 13. Objawy atypowe- grupa badana - porównanie płci- przyrost masy ciała o 3-5 kg w ciągu 3 m-cy.....	56
Ryc. 14. Objawy atypowe- grupa badana- porównanie płci - uczucie paraliżu ołowianego.....	56

Ryc. 15. Objawy atypowe - grupa badana- porównanie płci- nadwrażliwość na odrzucenie.....	57
Ryc. 16. Korelacje: BMI i nadmierny apetyt-grupa badana $p < 0,0001$ .....	58
Ryc. 17. Korelacje: BMI i przyrost masy ciała o 3-5 kg w ciągu 3 m-cy. (grupa badana) $p < 0,0001$ .....	59
Ryc. 18. Korelacje: obwód pasa i nadmierna senność (grupa badana) $p < 0,005$ .....	59
Ryc. 19. Korelacje; obwód pasa i nadmierne łaknienie (grupa badana) $p < 0,0001$ .....	60
Ryc. 20. Korelacje: obwód pasa i przyrost masy ciała o 3-5 kg w ciągu 3 m-cy (grupa badana) $p < 0,001$ .....	60
Ryc. 21. Korelacje: skala Hamiltona i nadmierna senność (grupa badana) $p < 0,0001$ ....	62
Ryc. 22. Korelacje: skala Becka i nadmierne łaknienie (grupa badana) $p < 0,001$ .....	62
Ryc. 23. Korelacje: skala CGI i nadwrażliwość na odrzucenie (grupa badana) $< 0,001$ ....	63
Tab. 1. Charakterystyka grup pod względem wieku pierwszego zachorowania, czasu trwania choroby oraz obciążenia rodzinnego.....	40
Tab. 2. Dane demograficzne.....	40
Tab. 3. Liczebność oraz rozkład płci i wieku w podgrupach podzielonych wg typów zaburzeń depresyjnych.....	46
Tab. 4. Porównanie grup pod względem parametrów antropometrycznych.....	47
Tab. 5. Stopień nasilenia objawów atypowych- porównanie grup badanej i kontrolnej...	48

Tab. 6. Stopień nasilenia objawów atypowych w grupie badanej.....	51
Tab. 7. Stopień nasilenia objawów atypowych w zależności od płci (grupa badana).....	54
Tab. 8. Korelacje objawów atypowych z parametrami antropometrycznymi (grupa badana).....	58
Tab. 9. Korelacje skal depresji z objawami atypowymi (grupa badana).....	61