

Poziom kortyzolu, dehydroepiandrosteronu i jego siarczanu (DHEA i DHEA-S) w surowicy krwi a obraz lipidogramu i reakcja na leczenie u kobiet z depresją

The level of cortisol, DHEA, DHEA-S in plasma serum and the connection with the lipids and response to treatment in women with depression

Bertrand Janota¹, Maria Załuska²

¹ Kliniczny Oddział Psychiatrii w Szpitalu Bielańskim w Warszawie

Ordynator: prof. dr hab. n. med. M. Załuska

² IV Klinka Psychiatrii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Załuska

Summary

In depression an increase, decrease, or a relative deficiency of dehydroepiandrosterone (DHEA) and the beneficial effects of its administration were observed. The correlation of low serum DHEA level and increased cardiac risk was confirmed in healthy subjects only in men (not in women). Taking into consideration the increased risk of heart disease in depression, it is interesting to investigate the level of DHEA, DHEA-S, and cortisol, as so its correlation with lipid profile, and reaction to treatment in women with depression.

Aim. To assess serum ACTH, cortisol, DHEA and DHEA-S, and their relationship with lipid profile in depressed females, including the treatment response and stress load.

Method. In 11 healthy females and 18 with depression, the following were examined before and after treatment: the severity of symptoms (on the Hamilton and Beck Inventory Depression scale), serum cortisol, DHEA, DHEA-S, and lipidogram. The results were compared in healthy and depressed females, and in relation to the therapy and stress load. The correlation of DHEA, DHEAS, and cortisol with lipid profile was analysed.

Results. In females poorly responsive to antidepressant treatment higher serum cortisol, ACTH and DHEA. The lipid profile did not vary in the depressed and healthy females. Serum DHEA correlated negatively with serum cholesterol (total and LDL fraction) in healthy women but not in depressed women.

Conclusions. DHEA deficiency and the rationale for its supplementation were not confirmed in depressed women. The protective action of DHEA to hypercholesterolemia was confirmed in healthy, but not in the depressed women.

Słowa kluczowe: depresja, kortyzol, DHEA, lipidogram

Key words: depression, cortisol, DHEA, lipidogram

Wstęp

Według piśmiennictwa [1] w depresji wydzielanie kortyzolu jest podwyższone. Oddziaływania metaboliczne nadmiaru kortyzolu w ustroju mogą być jednym z czynników zwiększonego ryzyka miażdżycy i chorób układu krążenia u osób z depresją [2, 3]. Ostatnio duże zainteresowanie budzi rola dehydroepiandrosteronu (DHEA) w depresji [4]. DHEA jest słabym androgenem nadnerczowym o działaniu metabolicznym obwodowym i ośrodkowym przeciwnym do kortyzolu. W reakcji stresowej wydzielanie DHEA ulega zwiększeniu, podobnie jak wydzielanie kortyzolu. DHEA w ustroju występuje w formie wolnej i związanej z siarczanem (DHEA-S). DHEA-S stanowi rezerwę tankową dla DHEA i jest uwalniany w sytuacji zwiększonego zapotrzebowania na DHEA [5, 6]. Uważa się, iż DHEA chroni przed metabolicznymi wpływami hiperkortyzolemii związanej ze stresem, przypuszczalnie wpływa na wygaszanie neuroendokrynnej reakcji ustroju na stres [4]. Niektórzy autorzy obserwowali korzystny wpływ podawania DHEA na nastrój osób z depresją [7–9], jednak wyniki pomiarów stężenia tego hormonu u tych osób nie są jednoznaczne. Część autorów donosi o jego podwyższeniu u osób z depresją [10, 11], inni o obniżeniu jego stężenia lub obniżeniu względnym – w stosunku do kortyzolu [12, 13]. W części badań niskie stężenie DHEA było przesłanką do terapeutycznego podawania jego preparatów w depresji [7, 9]. Według obserwacji epidemiologicznych niskie stężenie DHEA wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hipercholesterolemii, miażdżycy oraz schorzeń układu sercowo-naczyniowego u mężczyzn [14]. Zależności takiej nie wykazano u kobiet [15].

Cel

1. Ocena poziomu stężenia kortyzolu, DHEA, DHEA-S i ACTH w surowicy krwi kobiet z depresją w porównaniu z grupą kontrolną kobiet zdrowych.
2. Ocena współzależności pomiędzy stężeniami badanych hormonów i wskaźnikiem DHEA/kortyzol a reakcją na 3-tygodniowe leczenie przeciwdepresyjne oraz poziomem stężenia w surowicy krwi składowych lipidogramu, z uwzględnieniem znaczenia obciążenia czynnikami stresu sytuacyjnego.
3. Weryfikacja przesłanek empirycznych do podawania DHEA kobietom w depresji.

Metoda

Zbadano 18 kobiet z depresją w wieku 18–66 lat oraz 11 kobiet zdrowych z grupy kontrolnej dobranych pod względem wieku. Stężenia kortyzolu, DHEA, DHEA-S oraz ACTH mierzono rano przed rozpoczęciem kuracji oraz po 3 tygodniach podawania fluwoksaminy w dawce 50 mg/24 h. Pomiaru stężenia kortyzolu oraz DHEA-S dokonano metodą immunolate, stężenie DHEA oraz ACTH oznaczano metodą izotopową. Badając stosunek uzyskanego stężenia DHEA do kortyzolu wyliczono wskaźnik DHEA/kortyzol.

W tych samych dniach oceniano w surowicy krwi poziom stężenia frakcji lipidogramu (trójglicerydów, cholesterolu i jego frakcji LDL i HDL). Nasilenie objawów zespołu depresyjnego mierzono w odstępach tygodniowych za pomocą skal oceny depresji (HDRS) i lęku Hamiltona oraz inwentarza samooceny depresji Becka (BDI) [16-18].

Do grupy badanej zakwalifikowano kobiety, przyjęte na oddział psychiatrii IV Kliniki Psychiatrycznej IPiN w Szpitalu Bielańskim, z objawami zespołu depresyjnego, u których lekarz prowadzący na podstawie standardowych kryteriów klinicznych zaplanował leczenie za pomocą fluwoksaminy. Kryteriami wykluczającymi były: depresja z objawami psychotycznymi, nasilone myśli samobójcze, uzależnienia, współwystępowanie innych zaburzeń psychicznych, poważne choroby somatyczne, organiczne uszkodzenia mózgu, zaburzenia hormonalne lub przyjmowanie preparatów hormonalnych.

Do grupy kontrolnej zakwalifikowano kobiety bez depresji, zdrowe somatycznie, nie stosujące preparatów hormonalnych. W tej grupie kobiet, analogicznie jak w grupie kobiet z depresją, wykonywano oznaczenia badanych hormonów i frakcji lipidogramu.

Osoby badane

Liczbę kobiet w grupie badanej i kontrolnej, ich wiek oraz nasilenie objawów depresyjnych przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Liczba kobiet, wiek i nasilenie objawów depresyjnych w grupach badanej i kontrolnej

Grupy	Wiek w porównywanych grupach kobiet			Nasilenie objawów w skali Becka	
	Zakres	Średnio (SD)	% osób > 45 r. ż.	Zakres	Średnio (SD)
Badana n = 18	18–66	39,4 (15,3)	56 %	10–47	29,3 (10,7)
Kontrolna n = 11	22–67	39,1 (16,1)	64%	0–7	2,4 (2,5)

Średnia wieku w porównywanych grupach, badanej i kontrolnej, nie różniła się istotnie (39,4 vs 39,1 roku) (test T). Nasilenie objawów depresyjnych w inwentarzu Becka było istotnie wyższe w grupie kobiet z depresją (test T; $p < 0,05$).

W ocenie klinicznej opartej na kryteriach diagnostycznych ICD-10 u jednej chorej nasilenie objawów depresji oceniono jako łagodne, u 14 jako umiarkowane i u 3 jako ciężkie.

U 8 osób rozpoznano pojedynczy epizod depresji, u 9 depresję nawracającą, u 1 osoby depresję w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

U 7 spośród badanych (4 z pojedynczym epizodem i 3 z epizodem depresji nawracającej) objawy depresyjne pojawiły się w trudnej sytuacji życiowej, co wymagało różnicowania z zaburzeniami adaptacyjnymi. Zespół obserwowanych objawów spełniał jednak kryteria epizodu depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych.

Wyniki

Ocena nasilenia depresji i reakcji na leczenie

W badanej grupie kobiet chorych nasilenie depresji w I oznaczeniu, przed leczeniem, w pomiarze za pomocą skali Hamiltona (HDRS), osiągało poziom od 14 do 33 punktów, średnio 22, 8 (SD: 4,64). Po 3 tygodniach leczenia nasilenie depresji u badanych kobiet osiągało w tej skali od 2 do 22 punktów, średnio 9,55 (SD: 5,07). Różnica była istotna statystycznie w teście T dla par ($p = 0,000$). U każdej kobiety

z depresją obliczono stopień redukcji objawów po 3 tygodniach leczenia (pomiar II), wyrażony procentem redukcji wyjściowej liczby punktów skali Hamiltona (pomiar I). Do grupy z dobrą reakcją na leczenie zaliczono 9 kobiet, u których nasilenie depresji zmniejszyło się w ciągu 3 tygodni o 65%, lub więcej, wyjściowej liczby punktów skali HDRS. Do grupy słabo reagujących na leczenie zaliczono 9 kobiet, u których redukcja liczby punktów HDRS wynosiła mniej niż 65%. Średni wynik pomiaru nasilenia depresji w skali Hamiltona przed leczeniem i po 3 tygodniach leczenia w obu grupach przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Nasilenie objawów depresji w skali Hamiltona (HDRS) przed leczeniem i po 3 tygodniach leczenia oraz % redukcji objawów w grupach kobiet dobrze i słabo reagujących na fluwoksaminę

Grupy dobrze i słabo reagujące na leczenie	Średni wynik pomiaru za pomocą Skali Depresji Hamiltona		Porównanie wyników badań I i II
	Badanie I Przed leczeniem	Badanie II Po 3 tygodniach	Średnia różnica w punktach HDRS i w %
Dobrze n = 9	22,2 (3,92)	6,1 (2,85)	16,1 punktu, 72,5%
Słabo n = 9	23,4 (5,43)	13,0 (4,47)	10,4 punktu, 44,4%
Test T	ns	p = 0,02	–

Poziom nasilenia objawów przed rozpoczęciem leczenia (HDRS) nie różnił się w grupach dobrze i słabo reagujących na leczenie (22,2 vs 23,4). Natomiast po 3 tygodniach stosowania fluwoksaminy w grupie kobiet słabo reagujących na leczenie poziom depresji był istotnie wyższy niż w grupie kobiet dobrze reagujących na leczenie (13,0 vs 6,1 punktu – HRS; p = 0,02). Redukcja objawów depresji (skala HDRS) po 3 tygodniach leczenia wynosiła w grupie dobrze reagującej średnio 16,1 punktu (72,5%), a w grupie słabo reagującej średnio 10,4 punktu (44,4%).

U 2 kobiet z grupy dobrze reagującej oraz u 5 z grupy słabo reagującej na leczenie wystąpienie depresji poprzedzone było okolicznościami stanowiącymi dla danej osoby znaczne obciążenie stresem. Porównano nasilenie objawów depresji (HDRS) przed leczeniem i po 3 tygodniach leczenia w podgrupie 7 kobiet, u których wystąpienie depresji było poprzedzone okolicznościami wywołującymi stres, oraz u 11 kobiet bez takiego wywiadu. Wyniki przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Nasilenie objawów depresji w podgrupach kobiet z depresją, obciążonych i nie obciążonych stresem sytuacyjnym poprzedzającym wystąpienie obecnego epizodu choroby

Kobiety z depresją	Średni wynik pomiaru za pomocą Skali Depresji Hamiltona		Porównanie wyników badań I i II
	Badanie I Przed leczeniem	Badanie II Po 3 tygodniach	Średnia różnica w punktach HDRS i w %
Obciążone stresem n = 7	23,3	10,7 +/- 5,5	12,6 punktu, 54,1%
Nie obciążone stresem n = 11	22,1	7,7 +/- 4,1	14,4 punktu, 55,2%
Test T	ns	p = 0,230	–

Nasilenie depresji i lęku w skalach Hamiltona mierzone przed leczeniem nie różniło się istotnie w grupach 7 kobiet obciążonych i 11 nie obciążonych stresem sytuacyjnym poprzedzającym wystąpienie depresji (23,3 vs 22,1). Po 3 tygodniach leczenia nasilenie objawów lęku i depresji uległo istotnej redukcji w obu grupach, jednak nadal nie różniło się istotnie statystycznie w grupie kobiet z depresją poprzedzoną i nie poprzedzoną stresem sytuacyjnym.

Ocena wydzielania kortyzolu, ACTH, DHEA i DHEA-S

Za pomocą analizy wariancji sprawdzono zróżnicowanie poziomu stężenia kortyzolu, ACTH, DHEA, DHEA-S oraz proporcji DHEA/kortyzol przed leczeniem w surowicy krwi u kobiet z depresją dobrze reagujących na leczenie (DRD), kobiet z depresją słabo reagujących (DRS) i kobiet zdrowych z grupy kontrolnej (KK). Analizę taką wykonano również w grupach kobiet obciążonych i nie obciążonych istotnym stresem w okresie poprzedzającym wystąpienie depresji.

Uzyskane wyniki przedstawiono w tabelach 4 i 5. Stężenie kortyzolu wyrażano w $\mu\text{g/dl}$, DHEA-S – w ng/ml , ACTH – w pg/ml , DHEA – w mmol/l .

Tabela 4. Stężenia kortyzolu, ACTH, DHEA, DHEA-S oraz wielkość wskaźnika DHEA/kortyzol przed leczeniem w grupach kobiet zdrowych oraz kobiet z depresją dobrze i słabo reagujących na leczenie fluwoksaminą

Grupy	kortyzol	ACTH	DHEA	DHEA/kortyzol	DHEA-S
KK n = 11	11,8 +/-4,1	17,6 +/-7,5	65,7 +/- 43,9	5,39 +/- 2,7	1759,0 +/-1132,7
DRD n = 9	17,7 +/-7,1	27,6 +/-16,6	102,8 +/- 54,3	6,10 +/- 2,7	2798,5 +/-1306,5
DRS n = 9	18,7 +/-4,5	38,8 +/- 23,8	125,9 +/- 61,5	6,64 +/-2,5	2250,1 +/- 624,4
p *	0,015	0,031	0,053	0,576	0,115

* analiza wariancji; KK – grupa kontrolna; DRD – dobra reakcja na leczenie; DRS – słaba reakcja na leczenie

Średni poziom stężenia kortyzolu i ACTH wykazywał istotne zróżnicowanie pomiędzy grupami kobiet zdrowych i kobiet z depresją dobrze i słabo reagujących na leczenie (analiza wariancji; $p = 0,015$ i $p = 0,031$). Poziomy stężenie kortyzolu i ACTH były najwyższe (18,7 i 38,0) w grupie kobiet słabo reagujących na leczenie, istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej (11,8 i 17,6) (test Scheffego; $p = 0,015$ i $0,031$). W grupie kobiet dobrze reagujących na leczenie poziomy stężenie kortyzolu i ACTH przyjmowały wartości pośrednie pomiędzy wynikami w obu wymienionych grupach. Średni poziom stężenia DHEA również najwyższy (125,9) był w grupie kobiet słabo reagujących na leczenie, a najniższy w grupie kobiet zdrowych (65,7) (poziom różnic zbliżał się do istotnego; $p = 0,053$). Poziom stężenia siarczanu dehydroepiandrosteronu i wskaźnik proporcji stężenia DHEA do stężenia kortyzolu nie wykazywał istotnego zróżnicowania w grupach kobiet zdrowych oraz kobiet z depresją dobrze i słabo reagujących na leczenie.

Te same parametry biochemiczne porównano przed leczeniem w grupie kobiet zdrowych, kobiet z depresją, u których nie stwierdzono obecności stresu sytuacyjnego

przed jej wystąpieniem (DSN), i u kobiet, u których depresja poprzedzona była obecnością stresu sytuacyjnego (DSO). Wyniki przedstawia tabela 5.

Tabela 5. Stężenia kortyzolu, ACTH, DHEA, DHEA-S oraz wielkość wskaźnika DHEA/kortyzol przed leczeniem w grupach kobiet zdrowych i kobiet z depresją poprzedzoną i nie poprzedzoną stresem sytuacyjnym

Grupa	kortyzol	ACTH	DHEA	DHEA/ kortyzol	DHEA-S
KK n=11	11,83 +/- 4,1	17,64 +/- 7,5	65,74 +/- 43,9	5,4 +/- 2,3	1759,00 +/-1132,7
DSN n=11	17,61 +/- 4,8	31,45 +/-21,0	105,57 +/-57,9	5,9 +/- 2,7	2117,27 +/-890,3
DSO n=7	19,13 +/- 7,3	36,00 +/- 21,5	128,16 +/- 58,4	7,2 +/- 2,8	3164,00 +/-958,7
p*	0,013	0,072	0,055	0,370	0,024

* analiza wariancji ; KK – grupa kontrolna; DSN – depresja nie poprzedzona stresem; DSO – depresja poprzedzona stresem

Porównanie średnich stężeń kortyzolu, ACTH, DHEA i DHEA-S w grupach kobiet z depresją poprzedzoną i nie poprzedzoną stresem sytuacyjnym wykazało istotne zróżnicowanie wyników dla grup kobiet z depresją i grupy kobiet zdrowych. Obserwowano, iż najwyższe poziomy stężenie badanych parametrów biochemicznych występowały u kobiet obciążonych stresem poprzedzającym depresję. Różnice istotne statystycznie dotyczyły stężenia kortyzolu oraz DHEA-S ($p = 0,013$ i $p = 0,024$). Nie obserwowano istotnych różnic we wskaźniku DHEA/kortyzol w porównywanych grupach.

Po 3 tygodniach leczenia porównano stężenia kortyzolu, ACTH, DHEA i DHEA-S w grupach kobiet dobrze i słabo reagujących na leczenie oraz w grupach kobiet, u których depresja była i nie była poprzedzona nasilonym stresem sytuacyjnym. Wyniki przedstawiają tabele 6, 7.

Tabela 6. Stężenia kortyzolu, ACTH, DHEA i DHEA-S w II oznaczeniu w grupie kontrolnej oraz grupie kobiet z depresją dobrze i słabo reagujących na leczenie

Grupa	kortyzol	ACTH	DHEA	DHEA/ kortyzol	DHEA-S
KK n = 11	12,0 +/-4,3	15,7 +/-8,2	71,7 +/- 62,1	5,5 +/-3,5	2031,8 +/- 1291,7
DRD n = 9*	17,2 +/-6,0	42,5 +/-35,8	107,8 +/-78,9	6,7 +/- 4,3	2761,7 +/- 1114,0
DRS n = 9	18,1 +/- 4,8	33,4 +/- 23,7	119,3 +/-58,3	6,6 +/-2,8	2128,0 +/- 701,9
p*	0,024	0,060	0,263	0,718	0,299

*analiza wariancji

W II oznaczeniu (po trzech tygodniach leczenia) nadal utrzymywało się, tak samo jak w I badaniu, zróżnicowanie międzygrupowe stężeń kortyzolu – w grupach kobiet zdrowych, kobiet z depresją dobrze reagujących i kobiet z depresją słabo reagujących na leczenie ($p = 0,024$). Różnica stężenia kortyzolu w grupie kobiet z grupy kontrolnej i w grupie kobiet z depresją słabo reagujących na leczenie była istotna statystycznie ($p = 0,043$). Natomiast różnica w zakresie stężenia ACTH zmniejszyła się i stała się nieistotna statystycznie ($p = 0,060$). Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w zakresie stężenia DHEA, DHEA-S oraz wskaźnika proporcji DHEA/kortyzol.

Tabela 7. Stężenia kortyzolu, ACTH, DHEA i DHEA-S w II oznaczeniu w grupie kontrolnej oraz grupie kobiet z depresją poprzedzoną i nie poprzedzoną stresem sytuacyjnym

Grupa	kortyzol	ACTH	DHEA	DHEA/kortyzol	DHEA-S
KK n = 11	12,0 +/-4,3	15,7 +/-8,2	71,7 +/- 62,1	5,5 +/-3,5	2031,8 +/-1291,7
DSN n = 11*	17,8 +/- 5,9	34,2 +/-26,4	101,5+/-57,2	5,8+/- 2, 7	2084,5 +/-904,4
DSO n = 7	17,4 +/- 4,5	44,2 +/-35,9	132,4 +/-82,4	7,9 +/- 4,4	3011,1 +/- 798,4
p *	0,026	0,058	0,176	0,340	0,132

* analiza wariancji

Podobnie w grupach kobiet zdrowych i kobiet z depresją obciążonych i nie obciążonych stresem sytuacyjnym różnice międzygrupowe obserwowane w I badaniu w zakresie stężenia kortyzolu utrzymały się, a w zakresie stężenia DHEA-S uległy zmniejszeniu i stały się nieistotne statystycznie ($p=0,132$). Nie stwierdzono pomiędzy grupami różnic w zakresie wydzielania ACTH, DHEA i wielkości wskaźnika proporcji DHEA/kortyzol.

Ocena lipidogramu

Średnie wyniki pomiaru stężeń we krwi frakcji HDL i LDL cholesterolu, oraz trójglicerydów w grupach badanej i kontrolnej mieściły się w granicach normy. Średni wynik stężenia cholesterolu w grupie kobiet chorych mieścił się w granicach normy, a w grupie kontrolnej znajdował się na jej górnej granicy (180,5 mg/dl i 200,9 mg/dl). Za normy przyjęto poziomy: trójglicerydów do 150 mg/dl, cholesterolu do 200 mg/dl, frakcji HDL 40-80 mg/dl, frakcji LDL do 135 mg/dl.

Podwyższone (powyżej 200 mg/dl) stężenie cholesterolu odnotowano u 4 kobiet z depresją i 5 kobiet zdrowych, a podwyższony poziom stężenia frakcji LDL (powyżej 135 mg/dl) u 2 kobiet z depresją i 5 zdrowych, natomiast podwyższone stężenie trójglicerydów występowało u 3 kobiet z depresją i 1 z grupy kontrolnej. Szczegółowe wyniki oznaczenia lipidogramu w grupie kobiet chorych przedstawia tabela 8.

Tabela 8. Wyniki badania lipidogramu u 18 kobiet z depresją przed leczeniem i po 3 tygodniach leczenia fluwoksaminą

Stężenie (mg/dl)	I oznaczenie	II oznaczenie	Test T
cholesterol	180,5 +/- 34,1	176,1 +/- 38,3	n. s
LDL	100,8 +/- 30,4	98,5 +/- 39,5	n. s
HDL	59,1 +/- 14,4	58,1 +/- 12,5	n. s
trójglicerydy	104,1 +/- 57,6	97,7 +/- 53,0	n. s

n.s – nieistotne statystycznie

W grupie kobiet chorych średnie stężenia cholesterolu, jego frakcji HDL, LDL oraz trójglicerydów nie różniły się istotnie statystycznie w oznaczeniu przed leczeniem i po 3 tygodniach leczenia.

Zbadano występowanie współzależności pomiędzy wydzielaniem kortyzolu, ACTH, DHEA i DHEA-S a stężeniami poszczególnych składowych lipidogramu w I oznaczeniu w całej grupie 29 kobiet.

W analizie statystycznej użyto testu korelacji rang Spaermanna przy założonym poziomie istotności korelacji $p = 0,01$. Wyniki korelacji przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Analiza korelacji stężeń kortyzolu, ACTH, DHEA, DHEA-S ze stężeniami poszczególnych składowych lipidogramu w I oznaczeniu w całej grupie 29 badanych kobiet

Stężenie	Test Spaermanna	DHEA	DHEA-S	ACTH	Cholesterol	LDL	HDL	TGL
kortyzol	Współczynnik	0,686	0,229	0,423	-0,265	-0,270	-0,113	0,267
	p	0,000	0,232	0,022	0,165	0,156	0,558	0,162
	N	29	29	29	29	29	29	29
DHEA	Współczynnik		0,627	0,614	-0,479	-0,479	0,003	-0,039
	p		0,000	0,000	0,009	0,009	0,986	0,841
	N		29	29	29	29	29	29
DHEA/ kortyzol	Współczynnik				-412	-411	0,034	-248
	p				0,026	0,027	0,860	0,195
	N				29	29	29	29
DHEA-S	Współczynnik			0,275	-0,191	-0,194	0,221	-0,233
	p			0,149	0,321	0,312	0,249	0,224
	N			29	29	29	29	29
ACTH	Współczynnik				-0,228	-0,221	-0,006	-0,025
	p				0,235	0,249	0,977	0,898
	N				29	29	29	29
cholesterol	Współczynnik					0,971	0,235	0,254
	p					0,000	0,219	0,183
	N					29	29	29
LDL	Współczynnik						0,084	0,225
	p						0,663	0,241
	N						29	29
HDL	Współczynnik							-0,431
	p							0,019
	N							29

W całej badanej grupie 29 kobiet (kobiety zdrowe i chore) stwierdzono istotną korelację ujemną pomiędzy stężeniem DHEA a stężeniami cholesterolu i jego frakcji LDL (współczynniki: - 479, - 479; $p = 0,009$, $p = 0,009$). Nie stwierdzono w tej grupie

korelacji pomiędzy stężeniami kortyzolu i DHEA-S a stężeniem badanych składowych lipidogramu. Występowanie korelacji ujemnej pomiędzy stężeniem DHEA a stężeniem cholesterolu i jego frakcji LDL potwierdzono u tych samych 29 kobiet w II oznaczeniu (współczynniki: -537 i -475, $p = 0,003$ i $p = 0,009$).

Wskaźnik proporcji DHEA/kortyzol wykazywał ujemną korelację (współczynniki: -412 i -411) ze stężeniem cholesterolu i frakcji LDL w grupie wszystkich 29 zbadanych kobiet ($p = 0,026$ i $0,027$). Występowanie korelacji ujemnej pomiędzy stężeniem DHEA a stężeniem cholesterolu i jego frakcji LDL potwierdzono w grupie 11 kobiet zdrowych (współczynniki: -736 i -745; $p = 0,001$ i $0,008$), ale nie potwierdzono u 18 kobiet z depresją (współczynniki: -185 i -216; $p = 0,463$ i $p = 0,390$; badanie przed leczeniem). Podobnie wskaźnik proporcji DHEA/kortyzol wykazywał ujemną korelację ze stężeniem cholesterolu i jego frakcji LDL u 11 kobiet zdrowych (współczynniki: -609, -609; $p = 0,047$ i $0,047$), natomiast korelacja taka nie występowała w grupie 18 kobiet z depresją (współczynniki: -147, -173; $p = 0,562$ i $p = 0,491$; badanie przed leczeniem).

Omówienie wyników

Wyniki przeprowadzonych badań potwierdzają dane z piśmiennictwa o wzmożonej aktywacji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza i podwyższonym wydzielaniu ACTH, kortyzolu, DHEA i DHEA-S u osób z depresją [1]. Przy tym u kobiet chorych i z grupy kontrolnej w niniejszej pracy najwyższe stężenie kortyzolu i DHEA występowało w podgrupie kobiet z depresją słabo reagujących na leczenie, a najwyższy poziom stężenia DHEA-S w grupie kobiet z depresją poprzedzoną stresem sytuacyjnym.

Wyniki te są zbieżne z informacjami z literatury przedmiotu, według których DHEA-S jest uruchamiany z rezerw tkankowych do krwi w sytuacji stresu powodującej wzmożone zapotrzebowania na DHEA [19]. Wyniki badań nie potwierdziły natomiast doniesień innych autorów wskazujących na obniżenie się poziomu DHEA w depresji [7, 12]. Wskaźnik proporcji stężenia DHEA do stężenia kortyzolu nie różnił się istotnie w grupach kobiet zdrowych i kobiet z depresją ani przed leczeniem, ani po 3 tygodniach leczenia, co może sugerować, iż w depresji nie dochodzi do względnego niedoboru DHEA w stosunku do poziomu kortyzolu. Tak więc wyniki uzyskane w niniejszej pracy nie dostarczają przesłanek do suplementowania DHEA u kobiet z depresją.

Obserwowane przed leczeniem różnice w zakresie stężenia kortyzolu utrzymywały się w ciągu 3 tygodni leczenia. Natomiast różnice stężeń ACTH, DHEA i DHEA-S pomiędzy grupami kobiet z depresją i zdrowych ulegały zmniejszeniu i stały się nieistotne w II oznaczeniu. Wskazuje to na związek hiperkortyzolemii z ośrodkowymi patomechanizmami podtrzymującymi depresję, jak również rodzi pytanie o rolę zwiększonego wydzielania DHEA w depresji o różnym czasie jej trwania. Obserwowane wahania stężenia DHEA-S wiążą się raczej z mechanizmem doraźnego reagowania na stres sytuacyjny. Wyniki przeprowadzonych obserwacji nie pozwalają wykluczyć pojawiania się względnego niedoboru DHEA w stosunku do kortyzolu u kobiet w długotrwałej lub nawrotowej depresji. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie poziomu stężenia trójglicerydów, cholesterolu i jego frakcji pomiędzy kobietami z depresją a kobietami z grupy kontrolnej.

Nie stwierdzono również istotnych zmian w obrazie lipidogramu u kobiet z depresją po 3 tygodniach leczenia w porównaniu z badaniem sprzed leczenia. Wynik ten nie jest zgodny z tezą o zwiększonym ryzyku miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych w depresji [3]. W całej 29-osobowej grupie kobiet stwierdzono istotną ujemną korelację pomiędzy stężeniem DHEA a stężeniami cholesterolu i jego frakcji LDL oraz słabiej wyrażoną ujemną korelację wskaźnika proporcji DHEA/kortyzol ze stężeniem cholesterolu całkowitego i frakcji LDL. Może to wskazywać, iż u kobiet podobnie jak u mężczyzn DHEA chroni przed ryzykiem miażdżycy. Uwagę zwraca jednak to, iż istotna ujemna korelacja pomiędzy stężeniem DHEA a stężeniem cholesterolu i jego frakcji LDL, która potwierdzona została w grupie kobiet zdrowych, nie występowała w grupie kobiet z depresją. Może to wskazywać na bardziej złożone i odmienne u kobiet z depresją niż u zdrowych mechanizmy regulacji endokrynno-metabolicznej, a tym samym na potrzebę dalszych badań w tym zakresie.

Wnioski

1. Obserwowane u kobiet z depresją podwyższone stężenie kortyzolu i DHEA, przy nie podwyższonym wskaźniku DHEA/kortyzol, nie potwierdza przypuszczenia o niedoborze lub względnym niedoborze DHEA w depresji, a tym samym nie dostarcza przesłanek do jego podawania u kobiet z depresją.
2. Wyniki wskazują na potrzebę oceny proporcji DHEA do kortyzolu w depresji w zależności od wieku kobiet, czasu trwania depresji i liczby jej nawrotów.
3. Ujemna korelacja stężenia DHEA ze stężeniem cholesterolu i frakcji LDL u kobiet zdrowych i brak takiej zależności u kobiet z depresją może wskazywać na ochronne działanie DHEA wobec hipercholesterolemii u kobiet zdrowych i odmienne mechanizmy regulacyjne w depresji.

Содержание кортизола, дегидроэпиандростерона и его сульфата в сыворотке крови, картина липограммы и реакция к лечению женщин с депрессией (ДГЭС и ДГЭС-С)

Содержание

В клинических пробах было отмечено положительное влияние введения ДГЭС больным депрессией. Однако, измерения ДГЭС в сыворотке крови больных давали часто неоднозначные результаты (1–3). С депрессией, наверное связано увеличение риска болезней сердца. В общей популяции этот риск более низкий у мужчин, чем у женщин, с более высоким содержанием ДГЭС. У женщин эта зависимость не была подтверждена. Эта точка зрения является довольно интересной с таким явлением, как концентрация препарата в крови женщин, больных депрессией, а также его связь с реакцией к лечению картиной липидограммой.

Задание. Оценка у женщин больных депрессией содержания кортизола АСТН, ДГЭС, ДГЭС-С, пропорции ДГЭС/кортизол, их связь с нагрузкой, стрессом, реакцией к лечению, а также картиной липидограммы.

Метод. У 11 женщин здоровых и 18 страдающих депрессией исследованы перед и после 3 недель лечения флувоксамином утяжеление симптомов депрессии (Шкала Гамильтона ХДРС и инвентарь Бекка БДИ). Проведено определение концентрации в крови кортизола, ДГЭС, ДГЭС-С, АСТН, величина показателя ДГЭС/кортизол и липидограмма. Величины концентраций и корреляции измеряемых параметров сравнены между группами и подгруппами женщин хорошо и слабо реагирующих на лечение, а также со стрессом и без него.

Результаты. У женщин с депрессией, слабо реагирующих на лечение отмечены более высокие, чем у здоровых, концентрации кортизола, ACTH и ДГЭС, а у женщин с депрессией и стрессом ситуационного характера, ДГЭС. Картина липидограммы не отличается у женщин с депрессией и здоровых. Отрицательная корреляция концентраций ДГЭС с концентрацией холестерина и фракции ЛДЛ отмечена у здоровых женщин, а не у больных депрессией.

Выводы. Не подтвержден недостаток ДГЭС у женщин с депрессией, как показателя для его супплемента. Найдено защитное действие ДГЭС по отношению к гиперхолестеремии у здоровых женщин, а не у депрессивных пациенток.

Kortisol-, DHEA- und DHEA-S – Spiegel im Blutserum, und Lipidogramm und Reaktion auf Behandlung bei Frauen mit Depression

Zusammenfassung

In den klinischen Studien wurde der positive Einfluss der DHEA - Verabreichung an die Kranken mit Depression bemerkt. Jedoch zeigten die DHEA - Messungen im Blutserum nicht eindeutige Ergebnisse. Mit der Depression ist eindeutig das erhöhte Risiko für Herzkrankheiten verbunden. In der allgemeinen Population ist dieses Risiko niedriger bei Männer mit höherer DHEA - Konzentration. Bei den Frauen wurde diese Abhängigkeit nicht bewiesen. Interessant ist also die Frage nach der DHEA – Konzentration bei den Frauen mit Depression und ihr Zusammenhang mit der Reaktion auf Behandlung und mit dem Lipidogramm.

Ziel. Die Bewertung bei den Frauen mit Depression der Konzentration von Cortisol, ACTH, DHEA, DHEA-S, Verhältnisses DHEA/Cortisol, des Zusammenhanges mit der Stressbelastung, Reaktion auf Behandlung und Lipidogramm.

Methode. 11 gesunde Frauen und 18 mit der Depression wurden vor und nach 3 Wochen Behandlung mit Fluvoxamin untersucht: die Intensität der Depressionssymptome (mit der HDRS – Skala von Hamilton und Beck-Depression-Inventar BDI), Konzentration im Blut von Cortisol, ACTH, DHEA, DHEA-S, Wert des Indexes DHEA/Cortisol und Lipidogramm. Die Konzentrationspiegel und Korrelation der gemessenen Parameter wurden unter den Gruppen und in Untergruppen der Frauen verglichen, die gut und schwach auf die Behandlung reagierten und bei den stressbelasteten und nicht belasteten mit Stress.

Ergebnisse. Bei den Frauen mit Depression, die schwach auf die Behandlung reagierten, traten höhere als bei den gesunden Frauen Konzentrationen von Cortisol, ACTH, DHEA, auf, und bei den Frauen mit der Depression und situationsbedingtem Stress DHEA-S. Eine negative Korrelation der DHEA - Konzentration mit der Cholesterinkonzentration und LDL – Fraktion wurde bei den gesunden Frauen festgestellt, und nicht bei den Frauen mit der Depression.

Schlussfolgerungen. Es wurde der Mangel an DEHA bei Frauen mit der Depression nicht bestätigt, was die Ursache für die Medikation sein könnte. Die Schutzwirkung von DHEA gegen Hipercholesterolemie bei gesunden Frauen wurde bestätigt, nicht aber bei den Frauen mit der Depression.

Le niveau du cortisol, de DHEA, de DHEA-S dans le plasma sanguin et les connections avec les lipides ainsi que la réponse à la thérapie des femmes souffrant de la dépression

Résumé

Dans les études cliniques on observe l'effet positif de la thérapie de DHEA dans la dépression. Pourtant le niveau de DHEA dans le sérum des patients est inégal (1-3). La dépression souvent cause le plus grand risque des maladies cardiaques. En général dans la population ce risque est moins élevé chez les hommes avec la plus grande concentration de DHEA (chez les femmes on n'observe pas de cette corrélation). Il est donc intéressant de savoir quelle est la concentration de DHEA chez les femmes souffrant de la dépression et si elle corréle avec le profil lipidique et la réponse à la thérapie.

Objectif. Analyser le niveau du cortisol, de ACTH, de DHEA, de DHEA-S et leurs relations avec les profils lipidiques, la réponse au stress, la réponse à la thérapie chez les femmes souffrant de la dépression.

Méthode. Avant la thérapie de fluvoxamine et ensuite après 3 semaines de cette thérapie chez 11 femmes saines et chez 18 femmes souffrant de la dépression on examine : intensité de la dépression (avec l'échelle d'Hamilton- HDRS, Beck Inventory Depression Scale –BDI), concentration dans le plasma sanguin de : DHEA, DHEA-S, ACTH, cortisol, et les profils lipidiques. Ensuite on compare les résultats des groupes examinés, aussi des sous-groupes des femmes avec la réponse faible et forte au stress et à la thérapie.

Résultats. Chez les femmes souffrant de la dépression et avec la réponse faible à la thérapie on note plus grande concentration du cortisol, d'ACTH, de DHEA que chez les femmes saines. Chez les patientes avec la réponse forte au stress on note plus grande concentration de DHEA-S. Les profils lipidiques sont les mêmes chez les patientes et chez les femmes saines. La concentration de DHEA corrèle négativement avec la concentration du cholestérol et les fractions de LDL seulement chez les femmes saines.

Conclusions. On n'atteste pas de carence de DHEA chez les patientes comme raison de sa supplémentation. On confirme l'activité protectrice de DHEA dans la cas de l'hypercholestéromie seulement chez les femmes saines.

Piśmiennictwo

1. Twardowska K, Rybakowski J. *Układ limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowy w depresji – przegląd literatury*. Psychiatr. Pol. 1996; 30 (5): 741–755.
2. Miller GJ, Stetler CA, Carney RM i in. *Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease*. Am. J. Cardiol. 2002; 90 (12): 1279–1283.
3. Wysocki H. *Patomechanizmy łączące depresję z chorobą niedokrwienną serca*. W: Biblioteka Psychiatrii Polskiej. Kraków: Komitet Redakcyjno-Wydawniczy PTP; 2001, s. 59–65.
4. Załuska M, Janota B. *Dehydroepiandrosteron (DHEA) w mechanizmach stresu i depresji*. Psychiatr. Pol. 2009; 43 (3): 263–274.
5. Bednarek-Papierska L. *Dehydroepiandrosteron (DHEA) dla mężczyzn*. Przegl. Urol. 2003; 4/5(21).
6. Rabijewski M, Papierska L, Kozakowski J, Zgliczyński W. *Współzależność pomiędzy stężeniami androgenów (testosteronu i siarczanu dehydroepiandrosteronu) z zespołem metabolicznym u starszych, nieotyłych mężczyzn*. Endokrynol. Pol. 2007; 58 (6): 496–504.
7. Wolkowitz OM, Reus VJ, Roberts E i in. *Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression*. Biol. Psychiatry 1997; 41 (3): 311–318.
8. Schmidt PJ, Daly RC, Bloch M, Smith MJ, Danaceau MA, St Clair LS, Murphy JH, Haq N, Rubinow DR. *Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression*. Arch. Gen. Psychiatry 2005; 62: 154–162.
9. Schmidt PJ, Murphy J, Haq N i in. *Basal plasma hormone levels in depressed perimenopausal women*. Psychoneuroendocrinology 2002; 27/(8): 907–920.
10. Heuser I, Deuschle M, Lupp A i in. *Increased diurnal plasma concentrations of dehydroepiandrosterone in depressed patients*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998; 83 (9): 3130–3133.
11. Assies J, Visser I, Nicolson NA i in. *Elevated salivary dehydroepiandrosterone-sulfate but normal cortisol levels in medicated depressed patients: preliminary findings*. Psychiatry Res. 2004; 128 (2): 117–122.
12. Michael A, Jenaway A, Paykel ES i in. *Altered salivary dehydroepiandrosterone levels in major depression in adults*. Biol. Psychiatry 2000; 48 (10): 989–995.
13. Jozuka H, Jozuka E, Takeuchi S i in. *Comparison of immunological and endocrinological markers associated with major depression*. J. Int. Med. Res. 2003; 31 (1): 36–41.

14. Tchernof A, Labrie F. *Dehydroepiandrosterone, obesity and cardiovascular disease risk: a review of human studies*. Eur. J. Endocrinol. 2004; 151: 1–14.
15. Johannes CB, Stellato RK, Feldman HA i in. *Relation of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate with cardiovascular disease risk factors in women: longitudinal results from the Massachusetts Women's Health Study*. J. Clin. Epidemiol. 1999; 52 (2): 95–103.
16. Hamilton M. *A rating scale for depression*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1960; 23: 56–62.
17. Hamilton M. *The assessment of anxiety states by rating*. Brit. J. Med. Psychol. 1959; 32 (1): 50–55.
18. Johnson DA, Heather BB. *The sensitivity of the Beck depression inventory to changes of symptomatology*. Brit. J. Psychiatry 1974; 125(0): 184–185.
19. Bednarek-Papierska L, Kasperlik-Zaluska A. *Zastosowanie dehydroepiandrosteronu (DHEA) w praktyce klinicznej*. Ordyn. Lek. 2003; 3 (3).

Adres: Bertrand Janota
Oddział Psychiatryczny, Szpital Bielański
01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80

Otrzymano: 30.10.2010
Zrecenzowano: 15.02.2011
Otrzymano po poprawie: 1.04.2011
Przyjęto do druku: 27.06.2011

ARCHIVES OF PSYCHIATRY AND PSYCHOTHERAPY

VOLUME 13 ISSUE 4 DECEMBER 2011

CONTENT

- 5 **A quantitative/qualitative study on metaphors used by Persian depressed patients**
Hossein Kaviani, Robebbeh Hamedi
- 15 **The impact of anxiety disorders on the quality of compliance among patients with co-morbid psychiatric or medical conditions: there are many questions but where can we find the answers?**
Rafał Jaeschke, Marcin Siwek, Dominika Dudek
- 21 **The meaning of a physician – patient relation for neuroleptic treatment**
Aleksandra Malus, Beata Galińska-Skok, Rafał Hykiel, Agata Szulc
- 29 **Dramatology vs. narratology: a new synthesis for psychiatry, psychoanalysis, and interpersonal drama therapy (IDT)**
Henry Zvi Lothane
- 45 **Psychotherapy supervision as viewed from psychodynamic standpoint**
Jacek Bomba
- 51 **Davanloo's Intensive Short-term Dynamic Psychotherapy. Application and understanding the theoretical and technical principles of this method in treatment of resistant patients**
Miroslaw Bilski-Piotrowski
- 59 **Neuropsychological characteristic of post-traumatic Klüver-Bucy Syndrome**
Stanisław Kwiatkowski, Anna Starowicz, Olga Milczarek
- 67 **Body Image Dysphoria and Motivation to Exercise: A Study of Canadian and Polish Women Participating in Yoga or Aerobics**
Agnieszka U. Zając and Katarzyna Schier
- 73 **Reflections on patients diagnosed with anorexia and bulimia nervosa in the context of subjectivity, self-acceptance and freedom as sources of dignity**
Małgorzata Talarczyk