Antidepresszánsok és a metabolikus szindróma

Kolcsár Melinda¹, Gáll Zsolt¹, Bába László-István¹, Kun Imre Zoltán²

¹Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Farmakológia és Klinikai Gyógyszerészet Tanszék

²Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Doktori Iskola

AUTHOR AFFILIATION

University of Medicine and Pharmacy
of Tîrgu Mureş, Department of
Pharmacology and Clinical pharmacy

CORRESPONDING AUTHOR

Gáll Zsolt

University of Medicine and Pharmacy
of Tîrgu Mureş, Department of
Pharmacology and Clinical pharmacy
Str. Gheorghe Marinescu nr. 38
540139 Tîrgu Mureş, Romania
Email: gall.zsolt@umftgm.ro

ARTICLE HISTORY

Received: 11 May, 2018
Accepted: 5 June, 2018

DOI: 10.2478/orvtudert-2018-0009

The Antidepressants and the Metabolic Syndrome

ABSTRACT

The relationship between antidepressants (AD) and metabolic syndrome (MS) can be approached from many perspectives. We can start from the mutuality of depression and MS: depression often causes MS and vice versa; however, the two diseases aggravate each other. Altered glucocorticoid secretion - among others - may be a common etiological factor for depression and MS. Enhanced glucocorticoid production leads both to sleep disorders and insulin resistance, and several antidepressants cause obesity and insulin resistance. In addition, sympathetic nervous system activity increases in depression, together with the elevated production of counter-insulin hormones such as catecholamines (adrenaline) and glucocorticoids. From the components of MS, body weight changes can be most easily followed by the patient. The obesogenic mechanisms of AD drugs are different. The H₁-receptor blocking agents have the most important weight gaining effect, followed by the 5-HT_{2c}-receptor blocking and/or down-regulating ADs. The fattening effect of mirtazapine, paroxetine, and tricyclic antidepressants are based on such central mechanisms. Blocking of alpha1-receptors contributes to the obesogenic effects of certain drugs by inducing sedation: this has been confirmed in case of imipramine, amitriptyline, and doxepin. Fluoxetine behaves differently depending on the dose and duration of treatment: while at the usual doses it induces weight loss at the beginning of therapy, its initial anorexigenic effects reverse during prolonged use; while its activation effect at high doses is favorable in bulimia. The selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine reduces appetite, similarly to bupropion, which inhibits dopamine reuptake as well. We highlight the effect of fluoxetine on direct adipogenicity, mentioning its preadipocyte-adipocyte transformation-reducing and adipocyte proliferation-inhibiting activity, as well as its ability to enhance fat cell autophagy.

Keywords: antidepressants, metabolic syndrome, central and peripheral mechanisms, orexigenic/anorexigenic, adipogenesis

KIVONAT

Az antidepresszánsok (AD) és a metabolikus szindróma (MS) kapcsolata több szempontból is megközelíthető. Kiindulhatunk a depresszió és az MS kölcsönösségéből: a depresszió gyakran okoz MS-t és viszont; ugyanakkor a két kórkép egymást súlyosbítja. A depresszió és az MS közös etiológiai tényezőjeként szerepelhet – egyebek mellett – a megváltozott glükokortikoidszekréció. A fokozott glükokortikoidtermelés egyaránt vezet alvászavarokhoz és inzulinrezisztenciához, illetve az antidepresszánsok több

képviselője obesogen, és inzulinrezisztenciát okoz. Ezek mellett, depressziós állapotban kompenzatorikusan fokozódik a szimpatikus idegrendszeri aktivitás, de fokozódik a kontrainzulináris hormonok, így a katekolaminok (adrenalin) és a glükokortikoidok termelése is. Az MS összetevői közül legegyszerűbben a testtömegváltozás követhető a beteg számára. Az AD-k obesogen mechanizmusa különböző. Jelentős testtömegnövelő hatása van a H_1 -receptort blokkoló szereknek, valamint az $5-HT_{2C}$ -receptor-blokkoló és/vagy -alulszabályozó AD-nak. Ilyen centrális mechanizmusokon alapszik a mirtazapin, a paroxetin és a triciklikus antidepresszánsok hízást okozó hatása. Az α_1 -receptor blokkolása a szedáció előidézésével hozzájárul az egyes szerek obesogen hatásához: ez igazolt imipramin, amitriptilin és

doxepin esetén. A fluoxetin dózistól, illetve a kezelés időtartamától függően eltérően viselkedik: míg szokásos adagban a terápia kezdetén fogyást indukál, hosszas alkalmazás során anorexigen hatása megfordul; ugyanakkor a nagy adagban fellépő aktiváló hatása kedvező bulimiában. A noradrenalin-visszavételt szelektíven gátló reboxetin csökkenti az étvágyat, hasonlóan a bupropionhoz, amely dopamin-visszavételt is gátol. Kiemeljük a fluoxetin adipogenezist befolyásoló direkt hatását is, megemlítve ennek preadipocita-adipocita átalakulást csökkentő és adipocita-proliferációt gátló hatását, valamint a zsírsajt autofágiáját fokozó képességét.

Kulcsszavak: antidepresszánsok, metabolikus szindróma, központi és perifériás mechanizmusok, étvágyfokozódás/csökkenés, adipogenezis

Bevezető

A depresszió és a metabolikus szindróma (MS) kapcsolata kétirányú, amelyre jellemző egyrészt az, hogy a két betegségnek létezik közös fiziopatológiai alapja [1], másrészt az, hogy az antidepresszánsok (AD) java része képes rontani, vagy éppen kiváltani az MS-t [2–4]. A közös kórélettani alapot illetően, ki kell emelnünk a hipotalamusz-hipofízis-mellékvesekéreg tengely zavarát, a fokozott glükokortikoidszekréciót, mely egyszerre válthatja ki a depressziót és az MS-t. Ebben a vonatkozásban fontosnak tartják a glükokortikoidreceptorok diszfunkcióját, ami miatt nem képes helyreállni a tartós stressz okozta hypercorticismus depresszióban [5–7]. Ugyanakkor egyre jobban kihangsúlyozódik a zsírszövetben termelődő adipokinek szerepe mind az MS, mind a depresszió kiváltásában és fenntartásában [1]. Az MS antropometriás, biokémiai és fizikális jellemzői a törzsre lokalizálódó (centrális) elhízás, a szénhidrát-anyagcsere zavara inzulinrezisztenciával, a zsíryanycsere zavara atherogen diszlipidémiával, valamint a magas vérnyomás [8, 9]. Egy 624 beteg adatait feldolgozó multicentrikus prospektív vizsgálatból kiderült, hogy az antidepresszánsokkal való kezelés megkezdése után az MS korán megjelent, és magas incidenciával fordult elő. Az MS az esetek többségében a kezelés első három hónapjában alakult ki, illetve súlyosbodott azoknál a betegeknél, akik már a kiinduláskor ebben a zavarban szenvedtek [3]. Az MS elősegíti a szív-érrendszeri betegségek (infarktus, stroke és perifériás érbetegség) kialakulását, 5–10 éven belül megkétszerezvén azokat, valamint a 2-es típusú diabetes mellitus (2TDM) létrejöttét, megötszöröszvén ennek gyakoriságát, sőt, feltehetően a rosszindulatú daganatok kialakulását is [8, 10–14]. Bár a mechanizmus nem egyértelmű, az AD-k, más pszichotrop szerekhez

(főleg egyes konvencionális, de még inkább az atípusos antipszichotikumokhoz) hasonlóan, jelentős testsúlyemelő hatásuk révén váltják ki az MS-t [15, 16].

Az AD-k java része a monoaminerg transzmitter mechanizmusokat befolyásoló szer, többségük a noradrenalin (NA) és/vagy a szerotonin (5-HT) visszavételét gátolja. Tekintve, hogy az antidepresszáns hatás csak 2–3 hetes kezelés után jön létre, feltételezik, hogy ennek kialakulásában a centrális adrenoceptorok és 5-HT-receptorok érzékenységeinek megváltozása, azaz adaptációja (alulszabályozottsága) a döntő. Erre utaló eredményeket észleltek krónikusan kezelt rágcsálókban, kimutatva, hogy az antidepresszánsok fokozatosan csökkentik a centrális β_1 - és α_2 -adrenoceptorok, valamint az $5-HT_2$ -receptorok érzékenységét [17, 18]. Nem hagyható figyelmen kívül az egyes AD-k (pl. szertralin) neurogenesist befolyásoló tulajdonsága sem, amelyet glükokortikoidreceptort (GR) moduláló hatásuk révén érnek el [5].

Antidepresszánsok centrális mechanizmusai és az MS kialakulása

Az AD-k és az általuk okozott elhízás, illetve MS a következő 4 gyógyszercsoporttal kapcsolatosan kerül megtárgyalásra:

1. Visszavételgátlók:

- klasszikus triciklikus és tetraciklikus szerek (TCA)
- szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók (SSRI)
- parciális szerotoninagonista és szerotoninantagonista visszavételgátlók
- szerotonin- és NA-visszavétel-gátló szerek (SNRI)
- NA- és dopamin- (DA) visszavétel-gátlók (NDRI)
- szelektív NA-visszavétel-gátlók (NRI)

2. Monoaminoxidáz-gátlók (MAOI)

3. Preszinaptikus noradrenalin autoreceptor antagonisták

4. Egyéb antidepresszánsok

1. Visszavételgátlók

a. Klasszikus triciklikus és tetraciklikus antidepresszánsok

A triciklikus AD-k elnevezése eredetileg a dibenzazepin (imipramin és származékai, azaz a dezipramin, klomipramin, trimipramin), valamint a dibenzocikloheptadin (amitriptilin és származéka, vagyis a nortriptilin) szerkezetű gyűrűs vegyületekre vonatkozott. Ide sorolható viszont a tetraciklikus maprotilin, amoxapin is, mert hasonló farmakológiai tulajdonságaik vannak. Gátolják az NA és az 5-HT visszavételét a preszinaptikus idegvégződésbe. E csoport képviselői régóta használatosak a depresszióban, hatékonyságuk bizonyított.

Szerkezetükben és receptorális hatásaikban hasonlóan a fenotiazinokra, s így számos jelentős, elsősorban vegetatív mellékhatásuk van. A kolinerg muszkarinreceptorokat gátolva, gyakran szájszárazságot, homályos látást, székrekedést, vizeletretenciót és tachikardiát okoznak. Az α -adrenoceptorok blokkolásával ortosztatikus hipotóniát váltanak ki, míg elsősorban a H_1 -receptor gátlásával szedatív hatást. Étvágyfokozó hatásuk is főleg a H_1 -receptorok blokkolásával jön létre, amihez hozzáadódik a szedatív komponens, csökkentve a kalórialeadást. Amúgy a H_1 -receptor iránti affinitás alapvetően eldönti, hogy melyik AD-szernek milyen mértékű a testtömegnövelő hatása: minél kisebb a H_1K_i (a H_1 -receptor-inhibíciós konstans) értéke, annál kifejezettebb a súlygyarapodás, legalábbis akut alkalmazás során [19].

Az **amitriptilin** és a **doxepin** jelentős testsúlyemelkedést okozhatnak [15, 20–24], ez képezi egyik fő okát a betegek rossz együttműködésének. Egyéb feltételezett mechanizmus az MS indukálásában az étrend összetétele iránti preferencia (édesség utáni vágy) megváltozása, ami egyes triciklikus AD-k adása során fellép (amitriptilin esetén fokozottabban, az imipraminhoz és dezipraminhoz képest) [21]. A glükóztoleranciát rontó hatásuk szerkezetfüggő: a szekunder amin szerkezetű TCA-k (nortriptilin, dezipramin, maprotilin), melyek főleg NA-rekaptációt gátolnak, emelik a vércukorszintet, de a tercier aminok (amitriptilin, imipramin) – mivel inkább a szerotonin-visszavételt gátolják –, kevésbé befolyásolják a glikémiát [25]. A triciklikus AD-k, a testsúlyra kifejtett hatásuktól függetlenül, hiperlipidémiát okoznak, ami leg-

inkább a trigliceridszintet érinti. Ennek a mechanizmusa részben centrális, részben pedig perifériás. Mindenképpen említést érdemel ebben a hypothalamo–hypophyseo–adrenalis tengely tartós hiperaktivitása, amely emelkedett alapkortizolémiát és néha dexametazonnal sem szupprimálható kortizolszintet eredményez [26]. Újabban a hajban mért kortizolszintet tartják a legjobb módszernek éppen a retrospektív kortizolszékreció monitorozására, amivel a tartós emelkedés igazolható [27–30].

Túladagolás esetén a TCA-k mániás izgatottságot, atropinszerű tüneteket, konvulziót, aritmiákat (kamrai fibrillációig), légzésdepressziót és hirtelen halált is okozhatnak. Tartós alkalmazás során a metabolikus szindrómával fokozódó kardiovaszkuláris rizikót még direkt kardiotoxikus hatásuk is növeli. Noha a TCA-k megnyújthatják a QT-tartamot, csak igen ritkán váltják ki a csúcsok torzódját (*torsades de pointes*, TdP) és a hirtelen szívhalált [31]. A kamrai aritmiát a szív egyik K-csatornájának, a HERG-csatornának a blokkolása okozza.

Ugyanúgy, mint az antipszichotikumok, az AD is bizonyos szívbetegségekben ellenjavalltak. Ha szívbetegségként aritmia, syncope, familiáris hosszú-QT-szindróma vagy korai hirtelen szívhalál szerepel az anamnézisben, nem adhatunk QT-meghosszabbodást okozó AD-kezt. Használatuk előtt emiatt tanácsos EKG-ellenőrzést végezni.

Az alkohol hatását is fokozzák (légzésdepresszió), és MAO-gátlókkal sem társíthatók, mert szerotoninszindrómát válthatnak ki. Mindezek alapján érthető, hogy e csoport terápiás használata egyre inkább háttérbe szorult.

Szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók (SSRI)

Újabb gyógyszerek (fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, szertralin, citalopram, eszitalopram) tartoznak ide, amelyek terápiás indexe széles, nincsenek súlyos vegetatív mellékhatásaik (esetleg hányinger, hányás, hasmenés, székrekedés), kevésbé vagy nem fokozzák az étvágyat (mint a TCA-k). Általában nem befolyásolják a testsúlyt, a paroxetin és fluoxetin kivételével, amelyek közül az első obesogen, a második pedig testtömegcsökkenést eredményez, főleg a kezelés kezdetén [15, 32–34]. Az MS biokémiai paramétereire – szintén a paroxetin és fluoxetin kivételével – semlegesek ezek a szerek. A paroxetin emeli a vércukorszintet és a lipidekét, a fluoxetin pedig csökkenti ezeket [32, 35]. Metabolikus profiljukat is tekintetbe véve, az SSRI-k így az elsőként választandó szerek, különösen a kardiovaszkuláris betegségekben szenvedő depressziós betegeknél, vagy azoknál, akiknél a szedációt el kell kerülni, vagy akiknél a triciklikus szerek antikolinerg hatásai nehezen toleráltak.

A rövid tartamú kezelés során súlycsökkenést okozó fluoxetin tartós adagolás kapcsán mégis növelheti a testsúlyt [36]. Ilyen esetekben az SSRI-kezelés mellett több tényező is figyelembe veendő: egyes esetekben maga a depresszió is súlygyarapodással jár, s ezt fokozhatják a kezelés mellékhatásaiként jelentkező alanyagcsere-csökkenés, étvágyfokozódás s főleg a szénhidrátok iránti sóvárgás. Az egyes szerek között itt is jelentős különbségek vannak.

Így, a **paroxetin** mind az általános, mind a hasi elhízást jelentősen fokozza [32]. Egy frissen készült prospektív tanulmány szerint [35], generalizált szorongásos szindróma első epizódjában szenvedő betegeknél a paroxetin szignifikánsan növelte a testsúlyt, a testtömegindexet, a derékkörfogatot, az éhomi vércukorszintet, az összkoleszterinszintet, az LDL-koleszterin- (*low density lipoprotein*, alacsony sűrűségű lipoprotein) és a trigliceridszintet 16 hetes kezelés után. A paroxetin kompetitíven gátolja a szerotonintranszportert (SERT-t), s így – a rekaptáció csökkenvén – megemelkedik az 5-HT mennyisége a szinaptikus résben, ami alulszabályozza az 5-HT-receptorokat, beleértve az 5-HT_{2C}-receptorokat is. Ezzel szemben a citalopram enyhén emeli a testsúlyt; egy újabb tanulmány eredményei szerint a citalopram és az eszitalopram csak a trigliceridszintet növelte meg szignifikánsan [35].

A **fluoxetin** különlegessége abban rejlik, hogy SSRI-tulajdonságai mellett az 5-HT_{2C}-receptorokat is gátolja, ami magyarázhatja részben a nagyobb adagai után észlelt antibulimiás hatását is. Az egyetlen SSRI, mely ilyen célra használható. Alkalmazzák premenstruális szindróma kezelésére is [37]. Egyes országokban olanzapinnal társítják rezisztens unipoláris, valamint bipoláris depresszió kezelésére. Ennek a hatásnak az lenne az alapja, hogy az olanzapin szintén gátolja az 5-HT_{2C}-receptorokat, s így a két szer együtt erősebb antidepresszív hatást eredményez, mindkettő fokozván a DA és az NA felszabadulását is az agykéregben. Ugyanakkor az 5-HT_{2C}-antagonizmus aktiváló hatású lehet, ami egy agitált beteg állapotát tovább rontja. Egyedi tulajdonsága az is, hogy enyhe NA-visszavétel-gátló hatása van, mely nagy adagokban klinikailag is megnyilvánulhat [37]. Felezési ideje 2-3 nap, aktív metabolitjái még több (2 hét). Ennek előnye, hogy kicsi az SSRI-knél megszokott elhagyásos tünetek valószínűsége. Hátrány, hogy több időt (5 hetet) kell hagyni a kiürülésére, ha pl. MAOI-ra akarjuk váltani az antidepresszív kezelést [38].

A szertralin egy olyan SSRI, mely gátolja a DA-transzportert (DAT), valamint a σ -receptorhoz is kötődik [38]. A különböző SSRI-k metabolikus hatását felmérő tanulmányban [35] ez a szer csak az

összkoleszterinémiát emelte meg, kimondott metabolikus szindrómát nem okozott.

Egyes szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók nem vagy kedvező irányban befolyásolják a szív-ér rendszert, pl. a szertralin és a paroxetin kevésbé toxikusak ilyen vonatkozásban, ellentétben a triciklikus AD-kkel [23].

Az SSRI-ket gyakran használják nemcsak depresszió, hanem szorongásos zavarok kezelésére is. Ilyen célra a depresszióban szokásos adagoknál 2–4-szer nagyobb dózisokat kell alkalmazni. Az adagot azonban csak lassan szabad emelni, mert kezdetben szorongásfokozódást okoznak [18].

E csoport tagjai egyes gyógyszerekkel, főleg a triptánokkal (melyeket a migrén kezelésére alkalmaznak) együtt adva, szerotoninszindrómát okozhatnak, melyet izgatottság, hipertermia, delírium, súlyos vérnyomás-emelkedés, hasmenés jellemez. E szindróma magyarázata az additív 5-HT-stimuláció; el kell kerülni ezt a társítást, vagy a triptánok adagját kell lényegesen csökkenteni. A szerotoninszindróma veszélye akkor is fennáll, ha az SSRI-t (pl. a szertralint) olyan gyógyszerekkel társítjuk, melyek gátolják lebontásukat, pl. makrolid antibiotikumokkal (utóbbiak bénítják a CYP3A4-et). Hasonló veszély áll fenn MAOI társítása esetén is (l. előbb a fluoxetinnél és később a MAO-gátlóknál).

Parciális szerotoninagonista és szerotoninantagonista visszavételgátlók

A csoport legjelentősebb képviselője a **trazodon**, amely szedatív antidepresszáns. Gátolja az 5-HT-visszavételt, s ugyanakkor az 5-HT_{2A}- és 5-HT_{2C}-receptort blokkolja (SARI – *serotonin antagonist/reuptake inhibitor*). Nincs antimuszkarin hatása, de α_1 -receptor-gátló hatása folytán ortosztatisz hipotenziót, szédülést és priapizmust okoz. Hányingert is kiválthat. Kis adagban H₁-, α_1 - és 5-HT_{2A}-receptor-gátló hatása dominál, így szedál és altat, ami álmatlansággal járó major depresszió esetén előnyös. Erre a célra a gyorsan felszívódó, rövid hatású készítményét használják. Ily módon a trazodon fokozhatja más AD-k hatékonyságát [38]. Az antidepresszáns hatás elérésére az adagot addig kell növelni, amíg bekövetkezik a SERT gátlása, s így – a rekaptáció csökkenvén – megemelkedik a szerotonin mennyisége a szinaptikus résben. Tekintve, hogy ugyanakkor az 5-HT_{2A}- és 5-HT_{2C}-receptort is gátolja, nem okoz szorongást és álmatlanságot, sőt, utóbbiakat csökkentheti. Antidepresszív célra nagy adagot tartalmazó, késleltetett felszívódású készítményeket alkalmaznak, vagy a kis adagot társítják SSRI/SNRI típusú szerekkel [38].

Az elsőként választandó AD-k hatástalansága esetén alkalmazzák [18]. Fő metabolitja az m-klórifenil-

piperazin (mCPP). Feltételezik, hogy az mCPP, valamint a fenfluraminok okozta 5-HT-felszabadulásban egy nemexocitotikus, karriermediált cseremechanizmus szerepel, mely 5-HT-transzporterek révén valósul meg. E transzporterek kötőképessége kényszeres evésben szenvedő nőbetegeknél csökkent. A trazodon az étvágyat és a testsúlyt pozitív és negatív irányban egyaránt befolyásolhatja, inkább kis-közepes mértékű súlygyarapodást okozhat [18, 25].

A **vilazodon** az AEÁ-ban törzskönyvezett kettős hatású szer (SPARI – *serotonin partial agonist/reuptake inhibitor*), amely a szerotonin-visszavétel gátlása mellett az 5-HT_{1A}-receptoron parciális agonista hatást fejt ki, s így gyorsan emeli a szinaptikus rés szerotoninszintjét. Nemi működési zavarokat csak ritkán, komoly tápcsatornai mellékhatásokat viszont gyakran észleltek alkalmazása során, és utóbbiak csak az adag nagyon lassú emelése esetén voltak tolerálhatóak [18]. Metabolikus és kardiovaszkuláris mellékhatások nem ismertek [39]. A csoport legújabb tagja a vortioxetin, mely 5-HT-transzporter-inhibitor, 5-HT_{1A}-receptor-agonista, 5-HT_{1B}-receptor-parciálisagonista és 5-HT_{2C}-, 5-HT₇- és 5-HT_{1D}-receptor-antagonista. Ez a komplex aktivitás felelős a **vortioxetin** állatkísérletekben megfigyelt antidepresszív és szorongásoldás-szerű, valamint a kognitív funkciókat, a tanulást és a memóriát javító hatásáért [40]. A klinikai vizsgálatokban a vortioxetinnek nem volt hatása a testsúlyra, szívfrekvenciára és vérnyomásra, valamint szexuális funkciózavart sem okozott [41].

Szerotonin- és NA-visszavétel-gátló szerek (SNRI)

A **venlafaxin** tartozik ide, elsősorban 5-HT- és csak kisebb mértékben NA-visszavétel-gátló (SNRI), erős antidepresszív hatású. Első választandó szer főleg súlyos hangulatzavarokban és szorongásos állapotokban. Falásrohamok (*binge eating disease*) kezelésére is alkalmas [42, 43]. Kis adagban csak az 5-HT-rekaptációt, nagyobb adagokban az NA-ét is gátolja. Nem gátolja jelentősen a muszkarin-, a hisztamin- s az adrenerg receptorokat, így a triciklikus AD-kre jellemző súlyos mellékhatások nem jelentkeznek, alkalmazása biztonságos. Lassan felszívódó készítményeit részesítik előnyben. Mellékhatásai az SSRI-éihez hasonlítanak, a metabolikus hatásai elenyészőek. Kísérleti állatokban enyhe súlygyarapodást figyeltünk meg a trigliceridszint emelkedése mellett, azonban a koleszterin- és vércukorszint csökkent [44]. Haloperidollal, atípusos antipszichotikumokkal (pl. risperidonnal, klopazinnal), SSRI-kkel, lítiummal, triptánokkal társítva szerotoninszindróma is felléphet.

A **duloxetine** az előzőhöz hasonló hatású, de adagtól függetlenül gátolja az NA- és az 5-HT-visszavételt egyaránt [18]. Fájdalomcsillapító hatása is van, neuropathiás fájdalom csillapítására használható [38]. Mint NA-rekaptációt gátló szer, emeli a glikémiát, és enyhe súlygyarapodást észleltek alkalmazása során [25].

NA- és DA-visszavétel-gátló (NDRI)

A bupropion olyan antidepresszív szer, mely gyengén gátolja az NA és a DA visszavételét, a noradrenalintranszporter (*norepinephrine transporter*, NET), illetve a DAT blokkolása révén. Nem gátolja jelentősen a muszkarin-, a hisztamin- s a noradrenerg receptorokat, így a TCA-nál fellépő súlyos mellékhatások nem észlelhetők, biztonságosan alkalmazható. Izgatottságot, álmatlanságot, görcsöt okozhat, így epilepsziában ellenjavallt. Alkalmazzák dohányzásról való leszoktatásban is [18]. Nem okoz szexuális zavarokat, sem testsúlynövekedést, sőt valamelyest csökkenti a testsúlyt [15, 25, 36, 45, 46]. Ezen tulajdonságát tovább vizsgálták, és igazolták, hogy a hypothalamus nucleus arcuatusában a bupropion serkenti a proopiomelanokortin (POMC) neuronokat, amelyek α -melanocitastimuláló-hormont (α -MSH) szabadítanak fel, ami serkenti a melanokortin-4 receptorokat (MC₄-R). Az MC₄-R felelős az étvágy- és a testtömegszabályozásért [38].

Azonban, az α -MSH felszabadulásával egyidejűleg a POMC-neuronok β -endorfint is szabadítanak fel, amely a μ -opioid receptorok endogén agonistája és a POMC-neuronokon negatív visszacsatolással (*feedback*) az α -MSH felszabadulását csökkenti. Ezen negatív *feedback* blokkolása várhatóan erősebb és hosszabban tartó aktivációt eredményez a POMC-neuronokban, felerősítve ezzel a bupropion energia-egyensúlyra gyakorolt hatásait [47, 48].

A klinikai adatok arra utalnak, hogy a naltrexon és a bupropion együtt alkalmazva az additívnál nagyobb hatást gyakorolhat a táplálékbevitel csökkentésére, ezért kombinációban alkalmazandó [49]. A posztmarketing vizsgálatokban a falásrohamok és depresszív tünetek együttes enyhülését is megfigyelték a **bupropion-naltrexon** kombináció hatására [50].

Szelektív NA-visszavétel-gátló (NRI)

A **reboxetin** szelektíven gátolja az NA visszavételét, így vérnyomás-emelkedést, tremort, nyugtalanságot, álmatlanságot okoz, és gyenge antikolinerg hatásai is vannak. Mellékhatásai elmaradnak a TCA-szerekétől [18].

Tápcsatornai zavarokat (szájszárazságot, székrekedést), étvágycsökkenést okozhat. Önmagában adva az étvágycsökkentő hatása akár jelentős testtömegcsökkenést is

kiválthat, azonban ezt csak esettanulmányok támasztják alá [51]. Egyesek úgy vélték, hogy testtömegnövelő antipszichotikus szerek metabolikus hatását képesek kivédeni, de erre sincs meggyőző bizonyíték [52, 53]. Ergotaminnal (és származékaival) nem társítható, mert súlyos vérnyomás-emelkedést válthat ki.

A csoport egy másik tagja, az **atomoxetin**, melynek affinitása a NET iránt nagyobb, azonban szelektivitása kisebb, a figyelemhiányos hiperaktivitás-zavar (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD*) kezelésére használatos. Számos klinikai tanulmány igazolta a reboxetin hatását is az ADHD-ban szenvedő gyerekeken és felnőtteken egyaránt [54].

2. Monoaminoxidáz-gátlók (MAOI)

Sokkal ritkábban alkalmazott antidepresszív szerek, főleg a sok mellékhatással rendelkező, irreverzibilis hatásmechanizmusúak. Ilyenek a **fenelzin**, **tranilcipromin**, amelyeket atípusos depresszió és a szorongásos-fóbiás állapotok kezelésében használnak. Az antidepresszív hatást az 5-HT és az NA lebontásában szereplő MAO_A gátlása eredményezi [18].

Használatukat mellékhatásaik (ortosztatikus hipotenzió, szédülés, antikolinerg hatások és májkárosodás), illetve szimpatomimetikus aminokkal (pl. efedrin) és tiramint tartalmazó ételekkel (pl. sajt, vadhús, sózott hering, alkoholos italok) fellépő, súlyos hipertóniát okozó hatásaik korlátozzák [18]. A tiramint a bélfalban és a májban található MAO elbontja, de ha ez gátolt, a tiramin bejut az általános keringésbe, s mint indirekt szimpatomimetikum, NA-t szabadít fel a szimpatikus idegvégződésekből, hipertóniás krízist okozva. Számos KIR-re ható szerrel inkompatibilisek. Ha más szerotoninerg kezeléssel MAOI-re akarunk áttérni, előbb meg kell várnunk az előzetesen adott szer teljes kiürülését (általában 5-7 napot, de fluoxetin esetében 5 hetet), különben szerotoninerg szindróma léphet fel [38]. Az irreverzibilis MAO-gátlók mérsékelt súlygyarapodást okozhatnak, de akár semlegesek is lehetnek a testsúlyra való hatást illetően [25]. A fenelzinnél hipoglikémizáló hatást is leírtak [2].

A **moklobemid** reverzibilis és szelektív MAO_A-gátló szer. Jól tolerálható, fő mellékhatása az álmatlanság és hányinger. A testsúlyt, vércukorszintet és lipidémiát nem befolyásolja [25]. A moklobemid ugyanazokkal a gyógyszerrel lép kölcsönhatásba, mint a többi MAO-gátló, de mivel reverzibilis gátló, a kölcsönhatás okozta mellékhatások gyorsan csökkennek. A moklobemidet második választásként alkalmazzák depresszióban az SSRI-k vagy a triciklikus szerek után.

A MAOI-ket tilos együtt adni TCA-, SSRI-, SNRI-antidepresszánsokkal, szerotoninreceptor-agonistákkal (pl. buspiron, triptánok), opioidreceptor-agonistákkal (pl. petidin, tramadol), mert életet veszélyeztető szerotoninszindróma jöhet létre [18].

3. Preszinaptikus noradrenerg autoreceptor antagonisták

Ide tartozik a **mirtazapin** s a hozzá igen hasonló, már régebben ismert mianszerin. A mirtazapin α_2 -adrenoceptor-blokkoló, és a központi idegrendszer noradrenerg idegvégződéseiben található gátló jellegű α_2 -autoreceptorok blokkolása révén fokozza a szinaptikus résben az NA-tartalmat, míg indirekt úton az 5-HT felszabadulását is növeli (*Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant – NaSSA*). Antagonizálja az 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2C}- és 5-HT₃-receptort, de alig gátolja a muszkarinerg és az α_1 -noradrenerg receptorokat. Szedációt és 7–8%-ban súlygyarapodást okoz [18], mindkettőben szerepet játszhat a H₁- és az 5-HT_{2C}-receptor blokkolása [15, 19, 55, 56]. MAOI-vel való társítása esetén fennállhat szerotoninszindróma veszélye is.

A **mianszerin** nagyon hasonló ehhez, ugyancsak α_2 -adrenoceptor-blokkoló, de agranulocitózist és aplasztikus anémiát okozhat, főleg időseknel [17, 18].

4. Egyéb antidepresszánsok

Ide sorolható az agomelatin, a tianeptin és az orbáncfűkivonat (*extractum Hyperici herbae*).

Az **agomelatin** a melatoninerg (MT₁ és MT₂) receptorokat stimuláló atípusos antidepresszáns. DA-t és NA-t szabadít fel, részben az 5-HT_{2C}-receptorok gátlása révén. Reszinkronizálja a napi bioritmust. Hatékony major depresszióban is, viszont átmeneti hányingert és szédülést okozhat [18]. Nem okoz jelentős súlyvesztést vagy -gyarapodást [57].

A **tianeptin** nem kötődik monoaminerg receptorokhoz, MAO-gátló hatása sincs, sőt a korábban leírt 5-HT-rekaptációt fokozó hatását és egyáltalán az 5-HT-szintet befolyásoló hatását is megcáfolták. Glutamátreceptorok (AMPA- [α -amino-3-hidroxi-5-methyl-4-isoxazolpropionsav] receptor és NMDA- [N-metil-D-aszpartát] receptor) aktivitását modulálja, és neurotrofikus hatása is van az ún. BDNF – *brain-derived neurotrophic factor* – felszabadítása révén [58, 59]. Mellékhatásai hasonlóak a TCA-szerekével, de azoknál enyhébbek. Anxiolitikus hatása is van, így az alkoholelvonás szorongásos-depressziós tüneteinek enyhítésére gyakran alkalmazzák. A betegek több mint 15%-ánál okoz 3% körüli súlygyarapodást [18].

Az **orbáncfű** (*Hypericum perforatum*) kivonata több összetevője révén vált ki gyenge antidepresszív hatást, így a depresszió enyhe formáiban alkalmazzák. Hatóanyagai elsősorban az NA és az 5-HT neuronális visszavételét gátolják. Tilos együttadása más szerotoninerg szerekkel (szerotonin-szindróma veszélye miatt) és a CYP450 útján metabolizálódó gyógyszerekkel (interakciók lehetősége). Izgatottság, fejfájás, tápcsatornai és szexuális zavarok, fotoszenzitivitás léphet fel [18].

Fontos megjegyezni, hogy maga a metabolikus szindróma is elősegítheti a depresszió létrejöttét [60, 61], a depresszió pedig predisponálhat MS-re [62, 63].

Az 1-es táblázat összefoglalja a legfontosabb képviselők metabolikus hatásait.

Az antidepresszánsok perifériás mechanizmusainak szerepe a metabolikus szindróma kialakulásában

Jóllehet az AD centrális mechanizmusai alapvető szerepet játszanak az étvágy szabályozásában s így a metabolikus szindróma kialakulásában, ezek a szerek képesek közvetlenül a zsírsejtek működését is befolyásolni. Az adipociták és MS kapcsolatát előző tanulmányunkban már bemutattuk [9].

A depresszió kezelésében a legrégebbi szer a TCA-csoportba tartozó imipramin, de ma a leggyakrabban az SSRI-csoportot s közülük is a fluoxetint használják, így

1. táblázat. Az antidepresszánsok metabolikus mellékhatásai

Antidepresszáns	Súlygyarapodás	Lipidprofil romlása	MS, ill. 2-es típusú DM kockázata
<i>Triciklikus/tetraciklikus szerek</i>			
Imipramin, Amitriptilin	++	+	+
Doxepin	++	+	+
<i>Szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók</i>			
Fluoxetin	kezdeti kis súly ↓		
Paroxetin ^x	++ (legnagyobb az SSRI-csoportban)	++	++
Citalopram, eszitalopram	+	csak TG ↑	-
Szertralin	+	csak koleszterin ↑	E
<i>Parciális szerotoninagonista és szerotoninantagonista visszavételgátlók</i>			
Trazodon	+	E	E
Vilazodon	+/-	E	E
<i>Szerotonin- és NA-rekaptációt gátló szerek</i>			
Venlafaxin	+/-	E	E
Duloxetin	+	E	E
<i>NA- és DA-visszavétel-gátlók</i>			
Bupropion	enyhe testsúly ↓	E	E
<i>Szelektív NA-visszavétel-gátlók</i>			
Reboxetin	étvágy ↓	E	E
MAOI (összefoglalóan)	+	E	E
Fenelzin (transzdermálisan)	++	E	E
<i>Preszinaptikus autoreceptor blokkolók</i>			
Mirtazapin ^{xx}	+++ (legerősebb testsúlynövelő AD)	E	E
Mianszerin	+	E	E
<i>Egyéb antidepresszánsok</i>			
Agomelatin	+/- (igen ritkán)	E	E
Tianeptin	+	E	E

E: elégtelen vagy ellentmondó adatok; AD: antidepresszáns; NA: noradrenalin; ↓: csökken, ↑: nő

Feltételezett hatásmechanizmus: O: H_1 -R-blokkolás; X: gátolja a SERT-et, alulszabályozván az 5-HT-receptorokat (az 5-HT_{2C}-t is); XX: a kiváltott súlygyarapodásban alapvető a H_1 - és az 5-HT_{2C}-receptorok blokkolása

érhető, hogy a legtöbb *in vitro* vizsgálatban ezeket az újabb antidepresszánsokat tanulmányozták.

A fluoxetin csökkenti az adipogenesis folyamatában szerepet játszó egyes transzkripciók faktorok szintjét. Humán zsírszövet-aspiráció során nyert őssejtek adipogenesisét vizsgálva derült ki, hogy a PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated gamma*) és C/EBP α (*CCAAT/enhancer-binding protein*) szintje a differenciálódás hetedik napján fluoxetin hatására csökken [64]. Érdekes módon, nem csupán a sejtek érését, hanem a proliferációját is gátolja ez a szer. Ugyanakkor, a zsírsejtek autofágiáját (önemésztési folyamatát) serkenti, autofagoszómák képződésének fokozásával. Az autofagoszómák kódolásáért felelős fehérjék szintje, pontosabban az SQSTM $_1$ -é (szekvesztoszóma) és LC3B-é (*ubiquitin-like light chain protein*) emelkedik fluoxetin hozzáadása után [64]. Korábbi vizsgálatok már utaltak az antidepresszánsok autofágiát fokozó hatására, és a fluoxetin mellett a maprotilin apoptózist indukáló hatását igazolták Burkitt-lymphoma sejteiben [65].

A triciklikus szerkezetű imipramin adipogenesis befolyásoló hatása nem egyértelmű. 3T3L1 és eger mezenchimális eredetű sejteken vizsgálva, az adipocitadifferenciáció 7-ik napjáig a PPAR γ_2 szintje csökkent, viszont az LBP (*lipid-binding protein*) szintje nem változott [66]. A PPAR γ_2 a preadipocita-adipocita korai átalakulásában kulcsszerepet játszó transzkripciók faktor [67], az LBP-nek viszont a későbbi érésben van szerepe [68]. Más *in vitro* vizsgálatban, amely 12 napig tartott, az imipramin fokozta az adipocitákban a trigliceridek felhalmozódását, viszont nem befolyásolta a PPAR γ , FABP $_4$ (*fatty-acid-binding protein*) és ADIPOQ- (adiponektin) gének expresszióját [69].

Érdekes az a megfigyelés, hogy az adipociták rendelkeznek az 5-HT-szintézishez, a rekaptációhoz és metabolizációhoz szükséges funkcionális elemekkel [70]. Zsírsejtekben expresszáldó MAO hatására a keringő szerotonin és annak metabolitjai emelkedő koncentrációt mutatnak [71], és fokozzák az adipogenesisben szerepet játszó PPAR γ aktivitását, valamint a lipidakkumulációt [72]. Így elképzelhető, hogy a szerotoninszintet emelő antidepresszánsok hasonló molekuláris mechanizmussal egyszerre centrálisan és perifériásan is szabályozzák a testtömeg alakulását.

Az adipogenesis negatívan befolyásoló faktorok közül a DLK $_1$ (Pref $_1$) – preadipocitadifferenciálódást gátló faktor – változását fluoxetin hatására kevesen vizsgálták. Saját vizsgálataink krónikus fluoxetinnadolás kapcsán fokozott lipidakkumulációt igazolnak a Pref $_1$ -expresszió

jelentős változása nélkül [73].

Következtetés

Az MS kialakulásában feltételezett mechanizmusok centrális és perifériás típusúak, amelyek nem is választhatóak teljesen külön. Az antidepresszánsok kiváltotta MS egyik bizonyított oka a központi/perifériás monoaminerg receptor-moduláció. A fokozott étvágy és a szedáció okozta inaktivitás következtében kialakuló testsúlygyarapodás mechanizmusa egyértelmű azon szerek esetében, amelyek H $_1$ -receptor- és/vagy α_1 -receptor-blokkoló hatással rendelkeznek. A szerotonin-visszavétel gátló szerek, amelyek a leggyakrabban használt AD-k, különböző módon befolyásolják a testsúlyt. Egyesek, mint a paroxetin, kifejezetten emelik, mások, mint a fluoxetin, csökkentik a testsúlyt és a vércukorszintet, depressziós és nem depressziós obez, 2TDM-es betegeknek, de csupán a kezelés első heteiben. A fluoxetin nagy adagban jótékony hatású bulimia kezelésében. Tartós kezelés esetén azonban ez sem mentes az MS-t indukáló hatástól.

A komplex hatások hátterében az inzulinreceptorok megváltozott érzékenysége, a módosult glükóztranszporter funkciók, az adipokinek hatásai, a kortizolszabályozási zavarok, a megnövekedett májlipidbioszintézis, illetve csökkent perifériás lipidfelhasználás és a proinflammatorikus citokin-hálózatok aktiválása állhat.

Köszönetnyilvánítás

KM, GZs és BLI szerzőket az Erdélyi Múzeum-Egyesület Orvostudományi és Gyógyszerészeti Szakosztálya és a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kara által meghirdetett kutatási pályázat támogatta (52.4/2016).

Irodalom

1. Kucerova J, Babinska Z, Horska K, Kotolova H. The common pathophysiology underlying the metabolic syndrome, schizophrenia and depression. A review. Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacký, Olomouc, Czechoslov. 2015;159:208–14.
2. Barnard K, Peveler RC, Holt RIG. Antidepressant medication as a risk factor for type 2 diabetes and impaired glucose regulation. Diabetes Care. 2013;36:3337–45.
3. Olguner Eker O, Ozsoy S, Eker B, Dogan H. Metabolic Effects of Antidepressant Treatment. Noro Psikiyatr. Ars. 2017;54:49–56.
4. Corruble E, El Asmar K, Trabado S, Verstuyft C, Falissard B, Colle R, et al. Treating major depressive episodes with antidepressants can induce or worsen metabolic syndrome: Results of the METADAP cohort. World Psychiatry. 2015;14:366–7.

5. Anacker C, Zunszain P, Cattaneo A, Carvalho L, Garabedian M, Thuret S, et al. Antidepressants increase human hippocampal neurogenesis by activating the glucocorticoid receptor. *Mol. Psychiatry*. 2011;16:738–50.
6. Anacker C, Zunszain PA, Carvalho LA, Pariante CM. The glucocorticoid receptor: Pivot of depression and of antidepressant treatment? *Eur. PMC*. 2012;36:415–25.
7. Pariante CM. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2017;27:554–9.
8. Kun IZ, Szántó Z. Mi változott a metabolikus szindróma értelmezésében, diagnosztikájában és kórtanában az utóbbi huszonöt évben? *Orvostudományi Értesítő*. 2013;88:53–68.
9. Kun IZ, Szántó Z, Kun I, Kolcsár M. Konvencionális és atipikus antipszichotikumok okozta metabolikus szindróma. *Orvostudományi Értesítő*. 2017;90:7–18.
10. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and Cancer: A Consensus Report. *CA. Cancer J. Clin*. 2010;60:207–21.
11. Halmos T, Suba I. Type 2 diabetes and metabolic syndrome as conditions leading to malignant tumors. *Orv. Hetil*. 2008;149:2403–11.
12. Kékes E, Kiss I. A metabolikus szindróma értelmezése. *Hypertonia és Nephrol*. 2012;16:193–9.
13. Pierotti M, Berrino F, Gariboldi M, Melani C, Mogavero A, Negri T, et al. Targeting metabolism for cancer treatment and prevention: metformin, an old drug with multi-faceted effects. *Oncogene*. Nature Publishing Group; 2012;32:1475–87.
14. Kun IZ, Kun I, Kun IZJ. Metabolikus szindróma, diabetes mellitus és a rosszindulatú daganatok. *Orvostudományi Értesítő*. 2015;88:7–18.
15. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry*. 2010;71:1259–72.
16. Bak M, Fransen A, Janssen J, van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e94112.
17. Neal MJ (ford. Laszlovsky István). Rövid farmakológia. B+V Lap- és Könyvkiadó Kft; 2000; 62-63.
18. Magyar K, Bagdy G, Szökő É, Juhász G. Antidepresszív és antimániás vegyületek. In: Gyires K, Fürst Z, Ferdinándy P, editors. *Farmakológia és klinikai farmakológia*. Medicina, Budapest; 2017. p. 457–66.
19. Salvi V, Mencacci C, Barone-Adesi F. H1-histamine receptor affinity predicts weight gain with antidepressants. *Eur. Neuropsychopharmacol*. Elsevier; 2016;26:1673–7.
20. Hinze-Selch D, Schuld A, Kraus T, Kühn M, Uhr M, Haack M, et al. Effects of antidepressants on weight and on the plasma levels of leptin, TNF-alpha and soluble TNF receptors: A longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23:13–9.
21. Berilgen MS, Bulut S, Gonen M, Tekatas A, Dag E, Mungen B. Comparison of the effects of amitriptyline and flunarizine on weight gain and serum leptin, C peptide and insulin levels when used as migraine preventive treatment. *Cephalalgia*. 2005;25:1048–53.
22. Ruetsch O, Viala A, Bardou H, Martin P, Vacheron MN. [Psychotropic drugs induced weight gain: a review of the literature concerning epidemiological data, mechanisms and management]. *Encephale*. 31:507–16.
23. Chokka P, Tancer M, Yeragani VK. Metabolic syndrome: relevance to antidepressant treatment. *J. Psychiatry Neurosci*. 2006;31:144.
24. Orzack MH, Friedman LM, Marby DW. Weight changes on fluoxetine as a function of baseline weight in depressed outpatients. *Psychopharmacol. Bull*. 1990;26:327–30.
25. McIntyre RS, Park KY, Law CWY, Sultan F, Adams A, Lourenco MT, et al. The association between conventional antidepressants and the metabolic syndrome: A review of the evidence and clinical implications. *CNS Drugs*. 2010;24:741–53.
26. Wolkowitz OM, Burke H, Epel ES, Reus VI. Glucocorticoids: Mood, memory, and mechanisms. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2009;1179:19–40.
27. Sauvé B, Koren G, Walsh G, Tokmakejian S, Van Uum SHM. Measurement of cortisol in human hair as a biomarker of systemic exposure. *Clin. Investig. Med*. 2007;30Sauvé, B:183–92.
28. Russell E, Koren G, Rieder M, Van Uum S. Hair cortisol as a biological marker of chronic stress: Current status, future directions and unanswered questions. *Psychoneuroendocrinology*. Elsevier Ltd; 2012;37:589–601.
29. Staufenbiel SM, Penninx BWJH, Spijker AT, Elzinga BM, van Rossum EFC. Hair cortisol, stress exposure, and mental health in humans: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;8:1220–35.
30. Wester VL, Staufenbiel SM, Veldhorst MAB, Visser JA, Manenschijs L, Koper JW, et al. Long-term cortisol levels measured in scalp hair of obese patients. *Obesity*. 2014;22:1956–8.
31. Kecskeméti V. Antipszichotikus hatású gyógyszerek kardiális mellékhatásai: ritmuszavarok és a hirtelen szívhalál hatásmechanizmusa. *Neuropsychopharmacol. Hungarica*. 2004;VI:5–12.
32. Raeder MB, Bjelland I, Emil Vollset S, Steen VM. Obesity, dyslipidemia, and diabetes with selective serotonin reuptake inhibitors: the Hordaland Health Study. *J. Clin. Psychiatry*. 2006;67:1974–82.
33. Michelson D, Amsterdam JD, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, Zajecka J, et al. Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine. *Am. J. Psychiatry*. 1999;156:1170–6.
34. Afkhami-Ardekani M, Sedghi H. Effect of fluoxetine on weight reduction in obese patients. *Indian J. Clin. Biochem*. 2005;20:135–8.
35. Beyazyüz M, Albayrak Y, Eğilmez OB, Albayrak N, Beyazyüz E. Relationship between SSRIs and Metabolic Syndrome Abnormalities in Patients with Generalized Anxiety Disorder: A Prospective Study. *Psychiatry Investig*. 2013;10:148–54.
36. Blumenthal SR, Castro VM, Clements CC, Rosenfield HR, Murphy SN, Fava M, et al. An electronic health records study of long-term weight gain following antidepressant use. *JAMA psychiatry*. 2014;71:889–96.
37. Schatzberg F, DeBattista C. *Manual of Clinical Psychopharmacology*. Eighth Edit. Washington, DC, London: American Psychiatric Publishing; 2015.
38. Stahl S. *Stahl's Essential Psychopharmacology*. Forth Edit. Cambridge University Press; 2013; 284-346.
39. Kahl KG, Westhoff-Bleck M, Krüger THC. Effects of psychopharmacological treatment with antidepressants on the vascular system. *Vascul. Pharmacol*. 2017;96–98:11–8.
40. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data. *Pharmacol. Ther. Pergamon*; 2015;145:43–57.
41. Baldwin DS, Chrones L, Florea I, Nielsen R, Nomikos GG, Palo W, et al. The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *J. Psychopharmacol*. SAGE PublicationsSage UK: London, England; 2016;30:242–52.

42. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr. Pract.* 2016;22:1–203.
43. Malhotra S, King KH, Welge JA, Brusman-Lovins L, McElroy SL. Venlafaxine treatment of binge-eating disorder associated with obesity: a series of 35 patients. *J. Clin. Psychiatry.* 2002;63:802–6.
44. Imre A, Kolcsár M, Groşan A, Imre M, Dogaru TM. Metabolic Effects of Two Different Doses of Venlafaxine Therapy on Rats. *Acta Medica Marisiensis.* 2015;61:196–9.
45. Gadde KM, Parker CB, Maner LG, Wagner HR, Logue EJ, Drezner MK, et al. Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women. *Obes. Res.* 2001;9:544–51.
46. Gadde KM, Yonish GM, Foust MS, Wagner HR. Combination therapy of zonisamide and bupropion for weight reduction in obese women: a preliminary, randomized, open-label study. *J. Clin. Psychiatry.* 2007;68:1226–9.
47. Plodkowski RA, Nguyen Q, Sundaram U, Nguyen L, Chau DL, St Jeor S. Bupropion and naltrexone: a review of their use individually and in combination for the treatment of obesity. *Expert Opin. Pharmacother.* Taylor & Francis; 2009;10:1069–81.
48. Greenway FL, Dunayevich E, Tollefson G, Erickson J, Guttadauria M, Fujioka K, et al. Comparison of Combined Bupropion and Naltrexone Therapy for Obesity with Monotherapy and Placebo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94:4898–906.
49. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity.* 2013;21:935–43.
50. Guerdjikova AI, Walsh B, Shan K, Halseth AE, Dunayevich E, McElroy SL. Concurrent Improvement in Both Binge Eating and Depressive Symptoms with Naltrexone/Bupropion Therapy in Overweight or Obese Subjects with Major Depressive Disorder in an Open-Label, Uncontrolled Study. *Adv. Ther.* 2017;34:2307–15.
51. Mangoni AA, Lu TY-T, Kupa A, Easterbrook G. Profound weight loss associated with reboxetine use in a 44-year-old woman. *Br J Clin Pharmacol.* 602:218–20.
52. Hasnain M, Vieweg WVR, Fredrickson SK, Beatty-Brooks M, Fernandez A, Pandurangi AK. Clinical monitoring and management of the metabolic syndrome in patients receiving atypical antipsychotic medications. *Prim. Care Diabetes.* 2009;3:5–15.
53. Coccarello R, Moles A. Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced metabolic derangement: Clues for understanding obesity and novel drug design. *Pharmacol. Ther.* 2010;127:210–51.
54. Ghanizadeh A. A systematic review of reboxetine for treating patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Nord. J. Psychiatry.* 2015;69:241–8.
55. Wofford MR, King DS, Harrell TK. Drug-Induced Metabolic Syndrome. *J. Clin. Hypertens.* 2006;8:114–9.
56. Uguz F, Sahingoz M, Gungor B, Aksoy F, Askin R. Weight gain and associated factors in patients using newer antidepressant drugs. *Gen. Hosp. Psychiatry.* Elsevier; 2015;37:46–8.
57. Demyttenaere K. Agomelatine: A narrative review. *Eur. Neuropsychopharmacol.* Elsevier; 2011;21:S703–9.
58. Nowacka MM, Paul-Samojedny M, Bielecka AM, Obuchowicz E. Chronic social instability stress enhances vulnerability of BDNF response to LPS in the limbic structures of female rats: A protective role of antidepressants. *Neurosci. Res.* Elsevier; 2014;88:74–83.
59. McEwen BS, Chattarji S, Diamond DM, Jay TM, Reagan LP, Svenningsson P, et al. The neurobiological properties of tianeptine (Stablon): From monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. *Mol. Psychiatry.* Nature Publishing Group; 2010;15:237–49.
60. Kozumplik O, Uzun S. Metabolic syndrome in patients with depressive disorder--features of comorbidity. *Psychiatr. Danub.* 2011;23:84–8.
61. Kahl KG, Schweiger U, Correll C, Müller C, Busch ML, Bauer M, et al. Depression, anxiety disorders, and metabolic syndrome in a population at risk for type 2 diabetes mellitus. *Brain Behav.* 2015;5:e00306.
62. Mendelson SD. Depression, Metabolic Syndrome, and Heart Disease. *Metab. Syndr. Psychiatr. Illn.* Elsevier; 2008. p. 93–103.
63. Gheshlagh RG, Parizad N, Sayehmiri K. The Relationship Between Depression and Metabolic Syndrome: Systematic Review and Meta- Analysis Study. 2016;18.
64. Sun BK, Kim JH, Choi J-S, Hwang S-J, Sung J-H. Fluoxetine Decreases the Proliferation and Adipogenic Differentiation of Human Adipose-Derived Stem Cells. *Int. J. Mol. Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI);* 2015;16:16655–68.
65. Cloonan SM, Williams DC. The antidepressants maprotiline and fluoxetine induce Type II autophagic cell death in drug-resistant Burkitt's lymphoma. *Int. J. Cancer.* 2011;128:1712–23.
66. Li H, Fong CC, Chen Y, Cai G, Yang M. Imipramine inhibits adipogenic differentiation in both 3T3-L1 preadipocytes and mouse marrow stromal cells. *J. Genet. Genomics.* Elsevier Limited and Science Press; 2012;39:173–80.
67. Lowell BB. PPAR γ : An essential regulator of adipogenesis and modulator of fat cell function. *Cell.* 1999;99:239–42.
68. Bertile F, Crisculo F, Oudart H, Maho Y Le. Differences in the expression of lipolytic-related genes in rat white adipose tissues. *Biochemical Biophys. Res. Commun.* 2003;307:540–6.
69. Löffler D, Landgraf K, Körner A, Kratzsch J, Kirkby KC, Himmerich H. Modulation of triglyceride accumulation in adipocytes by psychopharmacological agents in vitro. *J. Psychiatr. Res.* 2016;72:37–42.
70. Stunes AK, Reseland JE, Hauso Ø, Kidd M, Tømmerås K, Waldum HL, et al. Adipocytes express a functional system for serotonin synthesis, reuptake and receptor activation. *Diabetes, Obes. Metab.* Blackwell Publishing Ltd; 2011;13:551–8.
71. Grès S, Canteiro S, Mercader J, Carpené C. Oxidation of high doses of serotonin favors lipid accumulation in mouse and human fat cells. *Mol. Nutr. Food Res.* 2013;57:1089–99.
72. Grès S, Gomez-Zorita S, Gomez-Ruiz A, Carpené C. 5-hydroxytryptamine actions in adipocytes: involvement of monoamine oxidase-dependent oxidation and subsequent PPAR γ activation. *J. Neural Transm.* Springer Vienna; 2013;120:919–26.
73. Bába LI, Gáll Z, Bíró IL, Mezei T, Kun IZ, Kolcsár M. Chronic fluoxetine treatment induces lipid accumulation but does not alter the expression of Pref-1 in rat adipose tissue. *Acta Pharm.* 2018;68:109–15.