



Лични подаци руководиоца пројекта

Име: Драган

Презиме: Миловановић

Е-маил адреса: piki@medf.kg.ac.rs

Општи подаци и протокол истраживања

Назив Пројекта: УТИЦАЈ АНТИДЕПРЕСИВА НА ХОМЕОСТАЗУ КОШТАНОГ
ТКИВА

Кључне речи : Депресија, остеопороза, густина коштане масе, антидепресиви.



Сажетак (250 речи) :

Упркос бројним студијама о повезаности депресије и употребе антидепресива с једне стране и остеопорозе и поремећаја метаболизма костију с друге, у досадашњој литератури још увек недостају прецизни подаци о етио-патогенетским путевима овог поремећаја.

Истраживање ће се обавити као проспективна, нетерапијска, постмаркетиншка клиничка студија четврте фазе. Болесници од депресије ће се бирати методом случајности, без маркирања (отворен дизајн). Испитивање ће се обављати у условима рутинске клиничке праксе, у трајању од годину дана, у КЦ Крагујевац и ВМА Београд. У студију ће бити укључени болесници са депресијом са укључујућим и искључујућим критеријумима. Као примарни исход ће се пратити промена вредности одговарајућег биохемијског маркера коштаног метаболизма у серуму, током периода праћења. За одређивање параметара ће се користити узорци крви испитаника (5мл по узорку), који ће бити узети на почетку, после 6 недеља, 3 месеца, 6 месеци и годину дана примене антидепресива. Маркер са највећом амплитудом промене ће бити разматран као примарни исход док ће се остали анализирати као секундарни исходи. Додатни секундарни исход који ће се пратити је промена густине коштане масе (БМД) на почетку и крају студије. Сходно дизајну, једини нежељени догађаји који би били директна или индиректна последица студијских процедура су они који су у вези узимања узорака крви за предвиђене биохемијске анализе. Пре извођења студије ће се обезбедити сагласност етичког комитета. Очекује се да ће студија дати детаљан увид у промену серумских концентрација параметара метаболизма коштаног ткива који ће ближе појаснити механизам утицаја антидепресива на метаболизам коштаног ткива и створити услове за даља истраживања.

Циљ истраживања (100 речи):

Циљ ове студије је да истражи динамику промена репрезентативних биохемијских маркера коштаног метаболизма ради ближег разумевања патолошких механизма који су укључени у формирање и ресорпцију кости код особа изложених дејствуантидепресива.

Главни циљеви студије су:

1. Одредити серумске концентрације: калцијума, магнезијума, фосфора и албумина
2. Одредити концентрације: пролактина, РТН, калцитонина, витамина Д3
3. Одредити концентрације биохемијских маркера метаболизма коштаног ткива: остеокалцина, проколаген тип I пропептида, унакрсно везаног телопептида колагена типа I (β -Cross Laps) и активности алкалне фосфатазе (ALP)

Актуелност истраживања (500 речи):

Метаболичка обољења коштаног ткива настају због неравнотеже у коштаном промету, што доводи до промена у структури, јачини и маси коштаног ткива. Коштану масу могуће је измерити помоћу денситометријских техника. Међутим одређивање



молекулских параметара метаболизма коштаног ткива корисно је за откривање динамичких промена у самој метаболичкој неравнотежи.

Одређивање биохемијских маркера коштаног метаболизма, као и минерала који улазе у састав коштаног ткива омогућава ближе разумевање патолошких механизма који су укључени у формирање и ресорпцију кости. Најважнија крајња консеквенца поремећеног метаболизма костију код особа које се лече антидепресивима би била остеопороза. Остеопороза је најчешће метаболичко обољење коштаног ткива које захвата милионе људи широм света и доводи до високих трошкова у здравственом систему. Познато је да примена појединих лекова укључујући глукокортикоиде, антиконвулзивне лекове, антациде, хепарин, цитотоксичне лекове и литијум праћена повећаним ризиком за настанак остеопорозе. Велики број савремених студија показује честу повезаност примене антидепресива и настанка остеопорозе код особа оболелих од депресије. Резултати појединих истраживања указују да серотонин игра потенцијално важну улогу у физиологији кости, модулирањем склетних ефеката паратхормона и механичке стимулације. Два недавна истраживања су открила повећан проценат губитка коштане масе код старијих мушкараца и жена које узимају ССРИ антидепресиве. Такође, недостатак коштане масе пронађен у групи депресивних, клинички је био значајан и упоредив са оним резултатима установљених фактора ризика за остеопорозу, као што је смањено уношење калцијума и пушење. На основу досадашњих резултата већег броја студија може да се закључи да ниска густина коштане масе која је присутна код жена у пременопаузи са великом депресијом може да буде не само последица конвенционалних, познатих етиопатогенетских фактора већ и чињенице да особа болује од депресије било да је фактор ризика сама болест или антидепресиви. Иако постојећа литература сугерише да постоји утицај антипсихотика на метаболизам коштаног ткива, ближи механизми нису довољно истражени а постојећи подаци су контрадикторни и неусаглашени. Зато је циљ ове студије одређивање плазматских концентрација калцијума, хормона који регулишу његов метаболизам (РТН, калцитонин и витамин Д), магнезијума, фосфора и неких од параметара метаболизма коштаног ткива (остеокалцина, проколаген тип I пропептида, ALP-a, β -cross-laps) ради стицања ближег увида у утицај антипсихотика на метаболизам коштаног ткива.

Предмет и опис истраживања: задаци, методологија, очекивани резултати (500 речи)

Студија је дизајнирана као проспективно, експериментално истраживање у области биохемијске фармакологије. За истраживање ће се користити узорци крви болесника лечених антидепресивима на Клиници за психијатрију Клиничког центра Крагујевац а који су у поступку редовног, рутинског лечења достављани ради биохемијске дијагностике у Службу за биохемију. У свим узорцима који буду укључени у студију одређиваће се серумске концентрације релевантних параметара, који су груписани у следеће категорије: јони (калцијум, фосфор, магнезијум), ензими (серумска и коштана алкална фосфатаза), протеин серума (албумин), хормони (пролактин, калцитонин, витамин Д₃, паратхормон), пептиди и протеини костију (остеокалцин, проколаген, аминотерминални унакрсно везани телопептида колагена, тип I). Сва испитивања вршиће се у Служби за лабораторијску дијагностику и Центру за Нуклеарну медицину Клиничког центра Крагујевац.



У анализи прикупљених података користиће се методе дескриптивне статистике и тестирања хипотезе. Као примарна варијабла истраживања ће се користити вредност површине испод криве (АУЦ, енгл. „area under the curve“) за вредности сваког од појединачних параметара (нумеричке, континуиране варијабле) која ће бити одређена применом трапезоидног правила.

Примарни исход биће промена АУЦ у односу на хипотетичку екстензију базалне вредности, стандардизовано за период од једне (прве) недеље. Поред примарног, у даљој статистичкој анализи ће се користити различити други, секундарни исходи, у зависности од квалитативних и квантитативних карактеристика добијених података. Такве методе укључују, али не ограничавају се на анализу варијансе ради поређења резултата из вишеструких узорака или код међусобне компарације дејстава три антидепресива. Посебно, дихотомном трансформацијом вредности параметара (нпр. пораст параметара изнад одређеног перцентила, одсуство таквог пораста) омогућиће се анализа утицаја и других релевантих фактора („confounding“) као што су пол, старост, дијететске навике, придружени други лекови и болести од значаја и друго. У ове сврхе ће бити коришћена бинарна мултипла логистичка регресија. За статистичку анализу ће бити коришћен одговарајући статистички софтвер, СПСС. Вредности АУЦ ће бити одређене коришћењем Микрософт Ексцел програма уз употребу одговарајућег софтверског додатка („adds-in“) - „PK Functions for Microsoft Excel“. У зависности од типа расподеле прикупљених података и конкретног временског тока статистички прорачун може да укључи и друге одговарајуће параметарске и непараметарске методе у смислу тестирања хипотезе или утврђивања корелације међу варијаблима

Студија ће се спроводити као академско, непрофитно, експериментално истраживање, уз одобрење надлежног етичког одбора (Етички одбор Клиничког центра „Крагујевац“ у Крагујевцу). За експериментални рад ће се користити узорци серума болесника добијени у постуку рутинског лечења (према захтеву надлежног психијатра). Студијска документација и узорци серума неће садржавати податке у вези персоналног идентитета болесника. Податке из историја болести ће прикупљати истраживач, магистар медицинских наука, специјализант интерне медицине, обавезан професионалном тајном. За спровођење предвиђених студијских биохемијских анализа у Служби за лабораторијску дијагностику и Центру за нуклеарну медицину, као и увид у историје болести Клинике за психијатрију биће затражена претходна сагласност надлежних руководиоца.

Значај истраживања: (100 речи)

Очекује се да ће студија дати детаљан увид у промену серумских концентрација калцијума, хормона повезаних са његовим метаболизмом и биохемијских параметара метаболизма коштаног ткива, што ће имати практични значај.

С једне стране, резултати студије ће осветлити ближи механизам утицаја антидепресива на метаболизам коштаног ткива, а са друге, створиће услове за планирање с једне стране даљих циљаних истраживања као и друге превентивне стратегије. С обзиром да су подаци у доступној литератури оскудни и често контраверзни, очекује се да ће резултати студије представљати оригинални допринос у



области расветљавања механизма и значаја дејства антидепресива на метаболизам коштаног ткива.

Временски оквир (50 речи):

Временски оквир студије је годину дана.

Литература (200 речи):

1. Spangler L, Scholes D, Brunner RL, Robbins J, Reed SD, Newton KM, Melville JL, Lacroix AZ. Depressive symptoms, bone loss, and fractures in postmenopausal women. *J Gen Intern Med* 2008; 23(5): 567-74.
2. Richards B, Papaioannou A, Adachi JD, et al, Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med* 2007; 167: 188-194.
3. Eskandari F, Martinez PE, Torvik S, et al. Low Bone Mass in Premenopausal Women With Depression. *Arch Intern Med* 2007; 167(21): 2329-36.
4. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, Yaffe K, Haney EM, Bliziotes MM, Ensrud KE. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 2007; 167(12): 1240-5.
5. Petronijević M, Petronijević N, Ivković M, et al. Low bone mineral density and high bone metabolism turnover in premenopausal women with unipolar depression. *Bone* 2008; 42(3): 582-90.
6. Schulte-Herbrüggen O, Anghelescu I. Selective serotonin reuptake inhibitors and osteoporosis: pathomechanism and clinical relevance remain to be established. *Arch Intern Med* 2008; 168(1): 110.
7. Moura C, Bernatsky S, Abrahamowicz M, Papaioannou A, Bessette L, Adachi J, et al. Antidepressant use and 10-year incident fracture risk: the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMoS). *Osteoporos Int* 2014 Feb 25. [Epub ahead of print]