

ORIGINAL ARTICLE

J Korean  
Neuropsychiatr Assoc  
2015;54(1):91-96  
Print ISSN 1015-4817  
Online ISSN 2289-0963  
www.jknpa.org

## 우울증 센터 내원 초진 환자에서 혈중 코티솔 농도와 해밀턴 우울 평가 척도의 우울증상 항목과의 관계

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신건강의학교실,<sup>1</sup> 삼성생명과학연구소,<sup>2</sup>  
유범희 정신건강의학과<sup>3</sup>

윤희준<sup>1</sup> · 오윤혜<sup>1</sup> · 송지혜<sup>1</sup> · 김지원<sup>2</sup> · 전홍진<sup>1</sup> · 유범희<sup>3</sup> · 정유숙<sup>1</sup>

### Association between the Daytime Plasma Cortisol Level and Depression Component of Hamilton Depression Rating Scale in Korean Depression Clinic Outpatients

Hee Joon Yoon, MD<sup>1</sup>, Yun Hye Oh, MD<sup>1</sup>, Jihye Song, MD<sup>1</sup>, Jiwon Kim, MA<sup>2</sup>,  
Hong Jin Jeon, MD, PhD<sup>1</sup>, Bum-Hee Yu, MD, PhD<sup>3</sup>, and Yoo Sook Joung, MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University  
School of Medicine, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Samsung Biomedical Research Institute, Seoul, Korea

<sup>3</sup>Dr. Yu's Psychiatric Clinic, Seoul, Korea

**Objectives** There is evidence that Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical (HPA) system dysregulation plays a role in the pathophysiology of depression. However which psychiatric symptoms are related to HPA system dysregulation has not been studied well. The primary aim of this study was to investigate which symptom components of the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) are related to HPA system dysregulation in Korean psychiatric outpatients. The secondary aim was to find other variables that have association with HAM-D components.

**Methods** This study was a retrospective review of the charts of outpatients who first visited Samsung Medical Center Depression Clinic between July 2012 and October 2013. Among them those who checked the plasma cortisol level and HAM-D within one week of their first visit were selected. Fifty nine patients were selected. The HAM-D was divided into four components, including depression, anxiety, insomnia, and somatic components. Multiple regression of cortisol level was used for four subscales.

**Results** Significant positive correlations were observed between the plasma cortisol level and depression component of HAM-D ( $\beta=0.251$ ,  $p=0.049$ ). Age also showed negative correlation with the depression component of HAM-D ( $\beta=-0.427$ ,  $p=0.002$ ). However anxiety, insomnia and somatic components of HAM-D did not show correlation with plasma cortisol level.

**Conclusion** Our study suggests that in Korean depression clinic outpatients, the depression component of HAM-D is related to plasma cortisol level.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2015;54(1):91-96

**KEY WORDS** Cortisol · Depression · Hamilton Depression Rating Scale · Depression component · Outpatients.

**Received** November 25, 2014

**Revised** December 9, 2014

**Accepted** December 27, 2014

**Address for correspondence**

Yoo Sook Joung, MD, PhD

Department of Psychiatry,

Samsung Medical Center,

Sungkyunkwan University

School of Medicine,

81 Irwon-ro, Gangnam-gu,

Seoul 135-710, Korea

**Tel** +82-2-3410-0930

**Fax** +82-2-3410-0050

**E-mail** yschoung@skku.edu

## 서 론

전 세계적으로 1억 2000만 명 이상이 우울장애를 경험하며, 최근의 역학조사에 따르면 우울장애의 평생 유병률은 10~15%에 이른다.<sup>1)</sup> 2011년도 정신질환실태 역학조사에 따르면 국내에서의 기분장애의 평생 유병률은 7.6%로 조사되었으며, 주요 우울장애가 6.7%로 나타날 정도로 주요 우울장애는 한국인

에서도 가장 대표적인 정신질환 중 하나이다.<sup>2)</sup> 우울장애의 경우, 우울감, 불안, 위장증상 등의 신체증상, 불면과 같이 다양한 임상 양상으로 나타나고 있으며, 이러한 증상에 대한 예측 인자로 현재까지 알려져 있는 것은 많지 않아 임상에서의 판단에 의해서 진단 및 증상에 대한 예측과 설명이 이루어지고 있다.

이에 우울장애의 예측 인자에 대한 연구는 지금까지 꾸준히 이루어져 왔으며, 그중 시상하부-뇌하수체-부신 축의 이상

이나 신경전달물질의 이상이 우울장애와 관련이 있다는 연구 결과는 지속적으로 보고되고 있다. 연구에 따르면 심리사회적 스트레스에 대한 중추신경계의 반응은 보통 청반(locus coeruleus)과 교감신경계(sympathetic nervous system)의 활성화와 연관이 되며 이로 인하여 노르아드레날린, 아드레날린 그리고 변연계와 시상하부-뇌하수체-부신 축의 활성화가 일어나고 이에 따라 코르티코트로핀분비호르몬(corticotropin-releasing hormone), 부신피질자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone), 코티솔의 증가가 일어나게 된다.<sup>3,4)</sup> 이러한 시상하부-뇌하수체-부신 축의 이상 변화는 특히 코티솔 농도의 일중변동 중 주로 저녁 천저(evening nadir)의 상승과 관련이 된다.<sup>5-7)</sup>

코티솔이 우울장애 발생에 어떻게 영향을 미치는냐에 대해서도 여러 연구가 진행되고 있다. Faraj 등<sup>8,9)</sup>의 연구에 따르면 코티솔이 세로토닌 재흡수와 관련이 있으며, 코티솔이 사람의 말초혈액 림프구(human peripheral blood lymphocyte)에서 세로토닌 전달체(transporter)의 합성을 증가시켜 세로토닌 재흡수를 증가시키는 것이 관찰되었고, 이러한 기전이 뇌세포에서도 일어나 우울장애 발생에 기여할 것이라고 설명하고 있다. Pariente<sup>10)</sup>는 시상하부-뇌하수체-부신 축의 이상이 우울장애에 걸리기 쉬운 민감성(susceptibility)을 반영한다고 보기도 하였으며, Sapolsky<sup>11)</sup>는 글루코코르티코이드의 증가가 해마의 신경세포의 감소를 일으켜 우울장애를 야기한다고 보았다.

하지만 시상하부-뇌하수체-부신 축의 이상과 코티솔의 증가가 우울장애의 다양한 증상 중 어떠한 증상의 발생에 어떠한 기전으로 영향을 미치는지에 대한 연구는 부족한 실정이다. 이에 대해 입원환자 대상으로 진행된 국내 연구에서는 코티솔 농도의 증가와 우울장애 증상 중 신체증상과 관련이 높다는 연구가 있었다.<sup>12)</sup>

본 연구에서는 외래 환자의 경우에 코티솔의 농도와 우울장애의 어떠한 증상이 연관이 있는지 알아보려고 하였다. 이에 일차 목표로는 우울증 센터에 처음으로 내원한 환자군에서 혈중 코티솔 농도가 우울 평가 척도의 우울증상 항목, 불안증상 항목, 불면증상 항목, 신체증상 항목 중 어느 항목과 관련이 있는지 알아보았다. 또한 이차 목표로는 코티솔 농도 외에 연령, 나이, 약물 복용 여부가 우울장애의 증상에 영향을 미치는지 여부도 알아보려고 하였다.

## 방 법

### 대 상

본 연구는 2012년 7월부터 2013년 10월까지 삼성서울병원

정신건강의학과 우울증 센터에 처음 내원한 환자 중, 초진일로부터 일주일 이내에 혈중 코티솔 농도와 해밀턴 우울 평가 척도를 측정된 환자를 대상으로 하였다. 코티솔 농도의 일중변화를 고려하여, 낮 12시부터 오후 5시 사이에 혈중 코티솔 농도를 측정된 환자만을 대상으로 하였다. 쿠싱 증후군이나 부신기능부전증을 앓고 있거나 스테로이드 계열 약물을 복용하고 있어 정신과적 증상과 관계없이 혈중 코티솔 농도에 이상이 있는 환자는 대상군에서 제외하였다. 또한 간질을 앓고 있으면서 발작 후 관계사고를 주소로 내원한 정신증 환자 1명은 해밀턴 우울 평가 척도에서 확인하는 증상과 다른 증상을 주로 호소하였기에 대상군에서 제외하였다. 대상군은 총 59명으로 남자 18명, 여자 41명이었다.

### 방 법

본 연구에서는 우울증 센터를 방문한 외래 초진 환자에서 혈중 코티솔 농도가 어떠한 우울장애 증상과 연관이 있는지 알아보려고 하였다.

정신건강의학과 전공의 및 전문의가 진료를 보고 Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, text revision에 근거하여 진단을 내린 환자군 중 혈중 코티솔 농도가 초진일로부터 일주일 이내 낮 12시부터 오후 5시 사이에 측정된 환자만을 대상으로 하였다. 해밀턴 우울 평가 척도의 하부 증상 항목은 해밀턴 우울 평가 척도를 요인분석(factor analysis)한 이전 연구를 근거로 우울증상 항목(1, 2, 3, 7, 8번 문항), 불안증상 항목(9, 10, 11, 15, 17번 문항), 불면증상 항목(4, 5, 6번 문항), 신체증상 항목(12, 13, 14, 16번 문항)으로 나누고<sup>13)</sup> 코티솔 농도가 각 항목별 점수의 합과 연관이 있는지 살펴보았다. 스스로 우울장애를 의심하여 처음 내원한 환자의 증상과 코티솔 농도와의 관련을 보기 위함을 목적으로 하였고, 이에 진단명에 따라서 구분하여 연구를 진행하지는 않았다. 다만 대상군의 진단적 특성은 결과의 인구사회학적 특성에 기술하였다.

또한, 각 증상 항목에 영향을 미칠 수 있는 요인으로 연령, 성별, 검사일 2주 이내 항우울제와 항불안제를 포함한 약물 복용 여부가 있을 수 있다고 가정하였고, 실제로 이러한 요인들도 우울장애의 특정 증상에 영향을 미치는지 살펴보았다. 연구는 삼성서울병원 임상연구윤리위원회(IRB)의 승인 후에 차트 검토(chart review)를 통해 후향적으로 이루어졌다.

### 통계분석

연속형 변수의 기술통계는 평균과 표준편차로, 범주형 변수의 기술통계는 빈도 및 비율로 제시하였다. 연속형 변수인 코티솔 농도와 해밀턴 우울 평가 척도 증상 항목 점수의 합 간의

관계는 나이, 성별, 약물 복용 유무도 우울증 증상에 영향을 줄 수 있는 변수로 보고 다중회귀분석(multiple linear regression)을 이용하여 수행하였다. 코티솔 농도의 경우 측정값으로는 정규분포를 만족하지 않아 루트변환을 시행하여 분석을 시행하였다. 본 연구에서 보고자 한 우울증상 항목, 불안증상 항목, 불면증상 항목, 신체증상 항목은 각각 독립적인 항목이며, 그 총 합인 해밀턴 우울 평가 척도의 총점은 분석에 포함되지 않았기에 사후검정은 적용하지 않았다. 통계적 유의성은  $p$ -value < 0.05인 경우로 정의하였으며 통계분석은 SPSS ver.19 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다.

## 결 과

### 인구사회학적 특성

총 연구대상군은 59명이었으며 이 중 남자는 18명, 여자는 41명이었다. 초진 당시 대상군의 평균 연령은  $47.34 \pm 12.48$ 세였다. 초진일 전 2주 이내 항우울제, 항불안제를 복용한 군은 26명, 복용하지 않은 군은 30명이었으며 3명에서는 약물 복용 유무를 확인하기 힘들었다. 대상군 중 진단기준상 우울장애는 42명, 불안장애는 11명이었으며, 외상 및 스트레스 관련 장애는 4명, 수면장애는 2명이었다.

혈중 코티솔의 농도는 정오부터 오후 5시까지를 기준으로 2~18 pg/mL를 정상범위로 간주하였으며,<sup>14)</sup> 대상군에서의 코티솔의 평균 농도는  $9.70 \pm 4.14$  pg/mL였다. 이 중 2 pg/mL 이하로 감소되어 있는 사람은 없었으며 2명이 코티솔 농도 18 pg/mL 이상으로 증가되어 있었다. 연구대상의 인구사회학적 특성은 표 1에 제시하였다.

### 우울증 센터 초진 당시 혈중 코티솔 농도와 해밀턴 우울 평가 척도와의 상관관계

초진 당시 시행한 혈중 코티솔 농도와 해밀턴 우울 평가 척

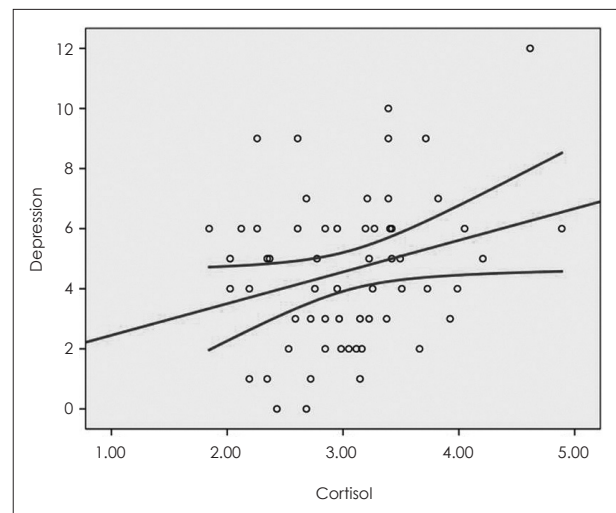
**Table 1.** Demographic characteristics of participants

Variables		n (%)
Sex	Male	18 (30.5)
	Female	41 (69.5)
Medication	On medication	26 (50.8)
	Off medication	30 (44.1)
	Unknown	3 (5.1)
Diagnosis	Depressive disorders	42 (71.2)
	Anxiety disorders	11 (18.6)
	Trauma- and stress-related disorders	4 (6.8)
	Sleep-wake disorders	2 (3.4)
Age, years, mean $\pm$ SD		47.34 $\pm$ 12.483
Cortisol, pg/mL, mean $\pm$ SD		9.70 $\pm$ 4.141

도에서의 우울증상 항목은 양의 상관관계를 보였고(그림 1), 이는 성별, 나이, 초진 시 약물 복용 유무를 고려한 후에도 통계적으로 유의하였다(beta=0.251,  $p=0.049$ ). 이 때, 연령은 우울증상 항목과 유의한 음의 상관관계를 보였(beta=-0.427,  $p=0.002$ ). 성별이나 약물 복용 여부는 우울증상 항목과 유의한 관련을 보이지 않았다(표 2). 우울증상 외의 불안증상, 신체증상, 불면증상 항목은 코티솔 농도 및 다른 요인들과 유의한 관련을 보이지 않았다(표 3).

## 고 찰

시상하부-뇌하수체-부신 축의 이상은 우울장애의 발생과 연관이 있을 것이라고 여겨지고 있다. 기존 연구에서는 우울장애에서 코티솔 농도가 증가되어 있으며<sup>15)</sup> 정상적으로 코티솔 농도는 오전에 비해 저녁에 감소하는 일중 변동 패턴을 보이는데 이 중 우울장애 환자에서는 특히 저녁 코티솔 농도가 정상군에 비해 증가되어 있음이 밝혀졌다.<sup>16)</sup> 또한, 시상하부-뇌하수체-부신 축의 변화는 우울장애의 심각도와 정신병적 증상의 유무,<sup>17)</sup> 불안증상의 동반 여부,<sup>18)</sup> 현 우울장애에 에피소드의 기간,<sup>19)</sup> 만성화 정도,<sup>20)</sup> 이전 에피소드의 수<sup>21)</sup>와 연관이 있다고 보고되고 있다. 하지만 코티솔 농도의 증가가 우울장애의 어떠한 증상 발생과 연관이 있는지에 대한 연구는 거의 이루어지지 않았다. 기존에 국내에서 이루어진 입원 환자를 대상으로 한 연구에서는 코티솔 농도의 증가와 우울장애의 신체증상이 연관이 있다고 보고되었으나, 이는 입원 환자만을 대상으로 하였기에 외래로 내원하는 환자의 증상에 대한 설명을 해주지 못한다.



**Fig. 1.** Relationship between cortisol level and depression component of HAM-D. Cortisol : Square root transformation of raw cortisol level data, Depression : Depression component of HAM-D, HAM-D : Hamilton Depression Rating Scale.

**Table 2.** Association between HAM-D depression component and plasma cortisol level by multiple linear regression analysis

Dependent variable	Independent variable	Multiple linear regression	
		Beta	p
Depression component (1, 2, 3, 7, 8 items of HAM-D)	Cortisol	0.251	0.049*
	Age	-0.427	0.002*
	Sex	-0.029	0.818
	Medication	0.192	0.164

\* :  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Cortisol : Square root transformation of raw cortisol level data, Medication : Whether participants took medication within 2 weeks before cortisol level was checked, HAM-D : Hamilton Depression Rating Scale

**Table 3.** Association between HAM-D anxiety, insomnia, somatic components and plasma cortisol level by multiple linear regression analysis

Dependent variable	Independent variable	Multiple linear regression	
		Beta	p
Anxiety component (9, 10, 11, 15, 17 items of HAM-D)	Cortisol	0.187	0.175
	Age	-0.126	0.389
	Sex	-0.189	0.176
	Medication	0.048	0.748
Insomnia component (4, 5, 6 items of HAM-D)	Cortisol	0.139	0.326
	Age	-0.045	0.767
	Sex	-0.020	0.890
	Medication	-0.029	0.851
Somatic component (12, 13, 14, 16 items of HAM-D)	Cortisol	0.142	0.284
	Age	-0.092	0.513
	Sex	-0.245	0.072
	Medication	0.203	0.163

Cortisol : Square root transformation of raw cortisol level data, Medication : Whether participants took medication within 2 weeks before cortisol level was checked, HAM-D : Hamilton Depression Rating Scale

이에 본 연구에서는 외래 환자를 대상으로 측정한 코티솔 농도와 해밀턴 우울 평가 척도를 사용하여 외래 초진 환자에서 코티솔의 농도와 환자의 특정 증상과의 관계를 알아보고자 하였다.

본 연구 결과 대상군의 혈중 코티솔의 평균 농도는 정상 수준으로 측정되었다. 하지만 대상군 내에서 코티솔 농도가 높을수록 우울증상 항목의 점수가 높은 것으로 나타났다. Strickland 등<sup>22)</sup>의 연구에서도 우울장애 외래 환자에서 코티솔 농도가 정상 대조군에 비해 유의미하게 증가하지는 않으나 코티솔 농도가 증가할수록 자기보고식 설문지에서 우울증상의 심각도를 더 높게 보고한다는 결과가 있었으며, 이는 본 연구와 비슷한 결과이다.

본 연구에서는 입원 환자군에서 이루어진 기존 국내 연구<sup>12)</sup> 결과와는 달리, 코티솔 농도는 신체증상 정도와는 관련이 없는 것으로 나타났다. 이에 대한 가능한 설명으로는 이전의 입원환자 대상의 코티솔 연구들에서 우울장애 입원 환자의 코티솔 농도는 정상 대조군에 비해 증가해 있음을 고려할 때, 코티솔 농도가 일정 수준까지는 우울증상에 영향을 주다가 그 이상이 되었을 경우, 염증반응을 일으켜 부신결절자극호르몬방출인자 1(corticotropin-releasing factor 1) 수용체의 활

성을 초래하거나<sup>23)</sup> 코르티코트로핀분비호르몬(corticotropin-releasing hormone)에 영향을 미쳐서<sup>24)</sup> 통증을 유발하여 신체증상을 일으킬 것이라고 가정해 볼 수 있겠다. 앞서 언급한 기존의 코티솔 농도와 신체증상이 영향이 있다고 보고한 연구<sup>12)</sup>에서도 코티솔의 평균 농도가 15.675 pg/mL로 본 연구의 코티솔 농도보다 높은 것으로 측정되었다. 하지만 측정 시간의 차이가 있기 때문에 단면적인 비교가 어려울 수 있으므로 이에 대한 확인을 위해서는 추후 연구가 필요하겠다.

본 연구에서는 연령과 우울증상과 음의 상관관계가 있는 것으로 나타났다(beta=-0.427,  $p=0.002$ ). 이는 우울장애 환자군에서 증상의 심각도에 차이가 없는 경우 연령이 증가할수록 '우울한 기분'을 보고하는 경우는 감소한다는 Gallo 등<sup>25)</sup>의 연구 결과로 설명할 수 있겠다.

본 연구의 제한점으로는 첫째로, 정상 대조군이 없었다는 점을 들 수 있다. 본 연구 결과에서 대상군의 코티솔 평균 농도는 정상 범위 내였으나, 그 정도는 우울증상의 정도에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 이러한 특성이 정신과 환자군에서만 나타나는 것인지에 대한 확인을 위해서는 정상 대조군과의 비교가 필요할 것이다.

둘째로 단일 센터 연구로 이루어졌기 때문에, 결과의 일반화

에 한계가 있을 수 있다. 특히 연구가 이루어진 센터가 삼차 병원을 고려할 때, 처음으로 외래를 내원한 환자라 하더라도 다른 병원에서 치료를 받거나 약을 복용하였음에도 불구하고 증상 호전이 적었던 환자군이 많이 포함되어 있다. Pariente<sup>10)</sup>에 따르면 우울장애에서 약물 복용 후 글루코코르티코이드 수용체의 정상화가 이루어지고 증상이 호전되는 경우가 많이 보고되고 있으나, 약물 복용 후에도 글루코코르티코이드 수용체의 정상화가 이루어지지 않는 경우 증상 호전이 잘 되지 않으며, 이를 통해 글루코코르티코이드 수용체의 정상화 정도가 우울장애의 민감성(susceptibility)을 반영한다고 보고 있다. 본 연구 결과에서는 약물 복용 여부가 우울장애 증상과 관련이 없는 것으로 나타났으며, 이를 고려할 때, 본 연구에서는 우울장애의 민감성이 높은 환자군이 많이 포함되었을 가능성을 배제할 수 없으며, 이로 인해 결과의 일반화에 어려움이 있을 수 있겠다.

셋째로, 기존 연구에서 우울장애와 관련이 있을 것이라고 여겨졌던 기존 트라우마의 횡수 차이, 정신과 질환의 가족력 유무, 이전 에피소드의 수 등이 통제되지 못하였다는 점을 들 수 있겠다.

넷째로, 코티솔 농도의 측정 방법의 제한으로서, 본 연구에서는 초진일 기준 일주일 이내에 정오부터 오후 5시까지 측정한 코티솔 농도를 보았다. 정오부터 오후 5시까지의 코티솔 농도는 동일한 정상 기준치를 적용할 수 있을 정도로 그 시간에 따른 변화가 크지는 않지만, 보다 정밀한 측정을 위해서는 환자 개개인의 일중 코티솔 농도 변화 양상을 고려한 측정이 이루어지면 좋을 것으로 판단된다.

이러한 제한점에도 불구하고, 본 연구에서는 스스로 우울장애라고 생각하여 외래로 방문하는 초진 환자군에서, 코티솔의 농도가 어떠한 우울장애의 증상과 연관이 있는지 알아 보았다는 점에서 시사점을 찾을 수 있겠다. 본 연구 결과상 대상군에서 코티솔 농도가 정상범위 이상으로 증가되지는 않았으나, 코티솔 농도가 증가할수록 해밀턴 우울평가 척도의 우울증상 항목 점수가 증가함이 밝혀졌으며, 이는 코티솔 농도가 높았던 입원 환자군에서는 코티솔 농도가 신체증상 항목과 관련이 있다는 결과와는 다소 차이가 있는 결과였다. 이를 통해, 코티솔 농도의 정도에 따라 우울장애의 특정 증상에 영향을 미치는 기전에 차이가 있을 수 있음을 가정해 볼 수 있을 것이며, 이에 대해서는 추후 연구가 필요할 것이다.

또한 본 연구를 기초로 우울증 센터 환자의 우울장애 치료 후 치료 효과와 코티솔 농도 변화를 확인함으로써, 초진 시 측정한 우울장애 증상의 정도와 코티솔 농도가 치료 후 치료 효과와 어떠한 관련이 있는지에 대한 추후 연구도 이루어질 수 있을 것으로 기대된다.

## 결론

본 연구에서는 우울증 센터 초진 환자의 오후 코티솔 농도가 증가할수록 해밀턴 우울 평가 척도의 우울증상 항목 점수가 증가함을 알 수 있었다.

**중심 단어 :** 코티솔 · 우울장애 · 해밀턴 우울 평가 척도 · 우울증상 항목 · 외래 환자.

## Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

## REFERENCES

- 1) Lépine JP, Briley M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7(Suppl 1):3-7.
- 2) Cho MJ, Park JI, Bae A, Bae JN, Sohn JW, Ahn JH, et al. The epidemiological survey of mental disorders in Korea [Internet]. Seoul: Seoul National University College of Medicine; 2011 [cited 2014 Oct 6]. Available from: <http://www.google.co.kr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=1&ved=0CCIQFjAA&url=http%3A%2F%2Fstat.mw.go.kr%2Ffront%2Finclude%2Fdownload.jsp%3FbbsSeq%3D13%26nttSeq%3D18458%26atchSeq%3D3026&ei=shYqVJKXEoeE8gWkk4GADg&usq=AFQjCNGSD11Yht8HJQLZnkYnvaRS14aYIQ&bvm=bv.76477589,d.dGc&cad=rjt>.
- 3) Akil HA, Morano MI. Stress. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press; 1995. p.773-785.
- 4) Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992; 267:1244-1252.
- 5) Tafet GE, Idoyaga-Vargas VP, Abulafia DP, Calandria JM, Roffman SS, Chiovetta A, et al. Correlation between cortisol level and serotonin uptake in patients with chronic stress and depression. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2001;1:388-393.
- 6) Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC. Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:846-856.
- 7) Keller J, Flores B, Gomez RG, Solvason HB, Kenna H, Williams GH, et al. Cortisol circadian rhythm alterations in psychotic major depression. *Biol Psychiatry* 2006;60:275-281.
- 8) Faraj BA, Olkowski ZL, Jackson RT. Expression of a high-affinity serotonin transporter in human lymphocytes. *Int J Immunopharmacol* 1994;16:561-567.
- 9) Faraj BA, Olkowski ZL, Jackson RT. Prevalence of high serotonin uptake in lymphocytes of abstinent alcoholics. *Biochem Pharmacol* 1997; 53:53-57.
- 10) Pariente CM. The glucocorticoid receptor: part of the solution or part of the problem? *J Psychopharmacol* 2006;20(4 Suppl):79-84.
- 11) Sapolsky RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry* 2000;48: 755-765.
- 12) Yeo HB, Kim L, Ham BJ, Shim SH, Kwon YJ, Jung HY, et al. Association between Somatic Component of the Hamilton Depression Rating Scale and the Plasma ACTH & Serum Cortisol Level in Korean Patients with Major Depressive Disorder. *J Korean Soc Biol Ther Psychiatry* 2011;17:205-210.
- 13) Shafer AB. Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. *J Clin Psychol* 2006; 62:123-146.
- 14) Emedicine.medscape.com [homepage on the Internet]. WebMD LLC

- c1994-2014 [cited 2014 Oct 6]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/2088826-overview>.
- 15) Yehuda R, Teicher MH, Trestman RL, Levengood RA, Siever LJ. Cortisol regulation in posttraumatic stress disorder and major depression: a chronobiological analysis. *Biol Psychiatry* 1996;40:79-88.
- 16) Deuschle M, Schweiger U, Weber B, Gotthardt U, Körner A, Schmitter J, et al. Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:234-238.
- 17) Nelson JC, Davis JM. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1997;154:1497-1503.
- 18) Sachar EJ, Hellman L, Roffwarg HP, Halpern FS, Fukushima DK, Gallagher TF. Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch Gen Psychiatry* 1973;28:19-24.
- 19) Posener JA, DeBattista C, Williams GH, Chmura Kraemer H, Kales BM, Schatzberg AF. 24-Hour monitoring of cortisol and corticotropin secretion in psychotic and nonpsychotic major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:755-760.
- 20) Watson S, Gallagher P, Del-Estal D, Hearn A, Ferrier IN, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with chronic depression. *Psychol Med* 2002;32:1021-1028.
- 21) Rybakowski JK, Twardowska K. The dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness. *J Psychiatr Res* 1999;33:363-370.
- 22) Strickland PL, Deakin JF, Percival C, Dixon J, Gater RA, Goldberg DP. Bio-social origins of depression in the community. Interactions between social adversity, cortisol and serotonin neurotransmission. *Br J Psychiatry* 2002;180:168-173.
- 23) Webster EL, Torpy DJ, Elenkov IJ, Chrousos GP. Corticotropin-releasing hormone and inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 1998;840:21-32.
- 24) Schulkin J, McEwen BS, Gold PW. Allostasis, amygdala, and anticipatory angst. *Neurosci Biobehav Rev* 1994;18:385-396.
- 25) Gallo JJ, Anthony JC, Muthén BO. Age differences in the symptoms of depression: a latent trait analysis. *J Gerontol* 1994;49:P251-P264.