

KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK ÉS DEPRESSZIÓ: AZ EPIDEMIOLÓGIAI ÉS A LEHETSÉGES ETIOLÓGIAI ÖSSZEFÜGGÉSEK ÁTTEKINTÉSE

PÉTER LÁSZLÓ¹, DÖME PÉTER², RIHMER ZOLTÁN², KOVÁCS GÁBOR¹, FALUDI GÁBOR²

¹Állami Egészségügyi Központ, Pszichiátriai Osztály

²Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb, Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály

ÖSSZEFOGLALÁS

A depresszió és a kardiovaszkuláris betegségek (KVB) komorbid megjelenése gyakori, a depressziót ugyanakkor a KVB illetve a KV mortalitás önálló rizikófaktorának tartják. Mind a kardiovaszkuláris betegségek, mind a depresszió igen elterjedtek, a nyugati világ két legnagyobb közegészségügyi problémájának tekinthetjük őket, azonban azok a háttérmechanizmusok, melyek a két kórállapot közötti kapcsolatot magyarázzák nem pontosan ismertek. Irodalmi összefoglalásunkban áttekintjük a lehetséges etiológiai kapcsolódási pontokat, kiegészítve a már ismert mechanizmusokat (pl. a depressziósok között nagyobb gyakoriságban észlelt dohányzás, elhízás, metabolikus szindróma; trombocita hiperaktivitás), egy a munkacsoportunk által leírt új lehetséges magyarázattal (csökkent endotel progenitor sejtszám depresszióban).

KULCSSZAVAK: depresszió, hangulatzavarok, kardiovaszkuláris betegségek és mortalitás, komorbiditás

CARDIOVASCULAR DISORDERS AND DEPRESSION: A REVIEW OF EPIDEMIOLOGICAL AND POSSIBLE ETIOLOGICAL DATA

Depression is a common comorbid condition in patients with cardiovascular diseases (CVD) and a well-known risk factor for the development of CVD and CV mortality too. Depression and CVD are prevalent public health problems in the Western world. The background mechanisms underlying the relationship between depression and CVD are not well clarified.

In this article, we review the recent knowledge regarding epidemiological data and possible etiological mechanisms (ie. higher prevalence of smoking, hypertension, metabolic syndrome, obesity in depression or the platelet hyperactivity theory and the endothelial progenitor cell theory) in point of the comorbidity of CVD and mood disorders.

KEYWORDS: depression, mood-disorders, cardiovascular morbidity and mortality, comorbidity

BEVEZETÉS

A kardiovaszkuláris betegségek (KVB) világszerte a vezető halálokok közé tartoznak. Az USA-ban bekövetkezett összes halálest 38%-ért a KVB voltak felelősek 2001-ben (Everson-Rose 2005), míg Európában az összes halálest kb. 32%-a mögött állt KVB (Kamphuis 2007). Évente világszerte 17 millió, az USA-ban kb. évi 950 ezer ember hal meg KVB következtében (Everson-Rose 2005, Joynt 2003). A mortalitás nagyobb nők esetében, ez valószínűleg magasabb átlagéletkorukkal van összefüggésben (a KVB gyakorisága az életkor előrehaladtával ugrásszerűen megnő). A KVB

gyakoribbak az afroamerikaiak körében, főleg fiatalabb életkorban. Az USA-ban a KVB kapcsán felmerült direkt és indirekt költségek összege kb. 386 milliárd dollárt tett ki 2004-ben (Everson-Rose 2005). A depresszió a KVB-hez hasonlóan szintén népbetegségnek tekinthető, a major depresszió élettartam prevalenciája 5-17%-ra tehető (Rihmer 2005). A depresszió az USA-ban évente kb. 17 millió embert érint és évi 43 milliárd dollárt tesz ki a depresszió kapcsán felmerülő költségek (Joynt 2003; Murray 1996). A KVB és a depresszió a nyugati világ két legnagyobb közegészségügyi problémájának tekinthető, megelőzésük

és megfelelő kezelésük alapvető feladat (Glassman 2005).

Több bizonyíték van arra vonatkozólag, hogy a depresszió növeli a KVB és a kardiális mortalitás kockázatát. A koronáriabeteg depressziósok kardiális betegségének prognózisa rosszabb, mint a nem depressziós betegeké. Ez az összefüggés bizonyított miokardiális infarktuson átesett, instabil anginás, bypass műtéten átesettek és szívelégtelenségben szenvedők között is (Frasure-Smith 2004). Az összefüggés azonban nem csak a major depressziós betegekre igaz, hiszen a kevésbé súlyos tünetekkel rendelkezők esetében is emelkedtebb kardiális mortalitást találunk. Minél súlyosabb a depresszió, annál nagyobb a KVB kialakulásának rizikója. A depresszió azonban nem csak a KVB kialakulásának kockázatát növeli, hanem az isémiás stroke és a következményes halálozás valószínűségét is (Bush 2001, Lesperance 2002). A depressziósoknak 2-4 szer nagyobb az esélye, hogy valamilyen KVB-ük alakuljon ki az átlagpopulációval összehasonlítva (Anda et al 1993; Ariyo et al; Barefoot and Schroll 1996; Ford et al; Penninx et al 2001; Pratt et al 1996). A depressziósok 2-4-szer gyakrabban halnak meg kardiális eseményt követően (Frasure-Smith et al 1993, 1995; Barefoot et al 1996; Kaufmann et al 1999; Jiang et al 2001; Lesperance et al 2002; Penninx et al 2001). Bipoláris betegségben szenvedők között szintén igazolt a magasabb KV morbiditás és mortalitás. A hangulatzavarok és a kardiovaszkuláris események közötti epidemiológiai összefüggés fordítva is igaznak tűnik, így pl. stroke után 25-40%-ban észlelhetőek depressziós tünetek, míg AMI-t követően kb. 30%-ban diagnosztizálhatóak jelentős mértékű depressziós tünetek (vagyis mindkét fő KV eseményt követően jóval a népességben észlelhető pontprevalencia feletti depresszió előfordulást írtak le) (Weeke 1987; Lin 2007; Baune 2006; Thombs 2006; Williams 2005).

LEHETSÉGES ETIOLÓGIAI ÖSSZEFÜGGÉSEK A DEPRESSZIÓ ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK HÁTTERÉBEN

Számos mechanizmus oki szerepe felmerült a depresszió és a KVB gyakori komorbiditásának hátterében. A KVB ismert rizikófaktorainak (dohányzás, hipertónia, diabétesz, elhízás, hiperkoleszterinémia) prevalenciája lényegesen magasabb depressziósok körében. Az USA-ban a depressziósok 49%-a dohányzik, szemben az átlagpopuláció

kb. 30%-os arányával (Paperwalla 2004). Magyarországon az unipoláris major depressziósok 53%-a, a bipoláris betegek 60%-a aktuálisan dohányzik, míg a kontroll hazai populációban ez a arány „csak” 35% (Döme et al 2005).

A hipertónia is jóval nagyobb arányban fordul elő depressziósoknál. Több vizsgálat egybehangzó véleménye szerint depressziós betegek körében szignifikánsan gyakrabban alakul ki hipertónia a több éves utánkövetés ideje alatt. Everson és mtsai prospektív vizsgálatában azok között, akik beválasztáskor reménytelenség érzésről számoltak be, a négy éves utánkövetés során 3-szor gyakrabban alakult ki magas vérnyomás betegség, mint a kontroll csoportban. (Mellékesen megjegyezzük, hogy az alacsony vérnyomásúak között szintén gyakoribbak a depressziós tünetek). A magas vérnyomás a bipoláris betegek között szintén gyakoribb (Scalco 2005; Meyer 2004; Everson 2000; Johannessen 2006).

Egy tíz évig tartó prospektív vizsgálatban, melyben a beválasztáskor a résztvevők KV szempontból egészségesek voltak, a vizsgálat kezdetén felmért depressziós tünetek súlyossága – dózisfüggő módon – növelte a 10 évvel később, UH-gal verifikált karotisz plakkok előfordulási gyakoriságát. Mivel a vizsgálat kezdetekor nem történt UH vizsgálat, a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy nem megítélhető a vizsgálatból, hogy az összefüggés az új (a vizsgálat ideje alatt kialakult) plakkokra vonatkozik-e, illetve, hogy az esetlegesen már a vizsgálat kezdetekor is jelenlévő plakkokhoz társuló gyulladási folyamatok okozhatták-e a depressziós csoport depresszióját. Egy korábbi – csak nőket – vizsgáló cross-sectional vizsgálat szintén pozitív összefüggést talált a rekurrens (de nem az aktuálisan zajló) depresszió és a karotisz plakk képződés között. Egy másik – csak férfiakat tartalmazó minta adatait feldolgozó – prospektív vizsgálat (Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study) 4 éves utánkövetés után a reménytelenség érzés és a karotisz meszesedés között talált pozitív irányú összefüggést (Haas 2005; Jones 2003; Everson 1997).

A diabétesz 3-4-szeresére emeli a KVB kialakulásának kockázatát. Ismert tény, hogy a depresszió prevalenciája diabéteszesek között kb. kétszerese az átlagpopulációénak. A komorbid depresszió megemeli a diabéteszrel együtt járó komplikációk (nefropátia, neuropátia, retinopátia) kialakulásának valószínűségét is (de Groot et al 2001).

A prospektív vizsgálatok eredményeinek tanúsága szerint a depresszió fokozza a 2-s típusú diabétesz kialakulásának valószínűségét, míg a 2-es típusú diabétesz nem emeli a depresszió kialakulásának esélyét (Brown 2006; Garcia 1974).

Az emelkedett plazma koleszterinszint ismert rizikófaktor a KVB szempontjából. Minden 10 mg/dl plazma koleszterinszint emelkedés 9%-kal növeli a kardiovaszkuláris mortalitást (Anderson et al 1987). A legtöbb vizsgálat szerint a depresszió ill. a szuicidalitás azonban éppen az alacsonyabb koleszterin szinttel mutat összefüggést, sőt egyes vizsgálatok szerint a koleszterincsökkentő ágensek okozhatnak depresszív tüneteket is (Hyppa 2003). Egyes vizsgálatok a depresszió kezelése során a koleszterin szint emelkedését írták le (míg mások ezt az összefüggést nem erősítették meg). Habár az eredmények többsége az alacsony koleszterin szint és a depresszió közötti pozitív összefüggésre utal, vannak vizsgálatok, melyek a magas koleszterin szint és a depresszió illetve a szuicidalitás közötti pozitív irányú összefüggésre hívják fel a figyelmet (Nakao 2004; Nakao 2001; Apter 1999; Deisenhammer 2004; Gabriel 2007; Fiedorowicz 2007).

Az elhízás szintén sokszor emlegetett rizikófaktora a KVB-nek. A túlsúly (BMI 25.0-29.9) és az elhízás (BMI 30 felett) 1.2 illetve 1.64-szeresére növelik a KVB kialakulásának kockázatát az átlagpopulációhoz képest (Wilson et al 2002). Az elhízás és depresszió között cross-sectional és prospektív vizsgálatok eredményei szerint is kétirányú pozitív összefüggés van (vagyis egymás előfordulási gyakoriságát fokozzák), az összefüggésben nemi különbség fedezhető fel, mivel nők körében a kapcsolat erősebb (Carpenter et al 2000; Scott 2008; Scott et Bruffaerts 2008; Hasler 2005; Rosmond 2004).

A különböző szakmai szervezetek által nem teljesen egyöntetűen definiált tünetegyüttes az ún. metabolikus szindróma (MS) (általában kettő vagy három eltérés együttes fennállását jelenti a következők közül: abdominális elhízás, emelkedett éhomi vércukorszint, hipertónia, csökkent HDL szint, emelkedett triglicerid szint, mikroalbuminúria) egyértelmű rizikófaktora a KV morbiditásnak és mortalitásnak. Egy 7 évig tartó prospektív vizsgálat szerint, azok között, akiknél a vizsgálat kezdetén MS-t lehetett megállapítani, az utánkövetés során kb. 2.2-szeres eséllyel alakult ki depresszió a kontroll csoporthoz képest (a vizsgálat nem talált lényeges nemi különbséget az

összefüggés tekintetében). Egy másik szintén 7 évig tartó utánkövetéses vizsgálat eredménye szerint, a vizsgálat kezdetén jelenlévő depressziós tünetek fokozták az utánkövetés során kialakult MS gyakoriságát, ugyanakkor a beválasztásnál észlelt MS nem fokozta a depresszió kialakulásának valószínűségét (a vizsgálat alanyai nők voltak). A cross-sectional elrendezésű vizsgálatok többsége is igazolta a MS és a depresszió gyakori együttes jelenlétét (leginkább nők között), bár egyes vizsgálatok nem találtak összefüggést a két kórállapot között (Hu 2005; Koponen 2008; Räikkönen 2002; Herva 2006; Skilton 2007; Toker 2007).

Több vizsgálat egyértelműen megerősítette, hogy depressziósok körében a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese (HPA) tengely hiperaktivitása detektálható (Plotsky 1998; Arborelius 1999). A HPA tengely aktivációja jelentősen felgyorsítja a KVB kifejlődését. A tartós, akár minimális mértékű, plazma kortizolszint emelkedés inzulin rezisztenciához, hipertóniához, viscerális obezitáshoz, a szabad zsírsavak szintjének emelkedéséhez és ezeken keresztül KVB-hez vezet (Colao 1999; Troxler 1977; Everson-Rose 2005). A HPA tengely hiperaktivitása szimpatikoadrenális túlműködéshez is vezet, melynek eredményeképpen megnövekszik a plazma katekolamin szint, mely vazokonstriktót, vérlemezke aktivációt, és emelkedett pulzusszámot okoz, melyek mind növelik kardiovaszkuláris rizikót (Remme 1998, Joynt 2003).

Az omega-3 többszörösen telítetlen zsírsavak (PUFA) protektív szerepe mind a hangulatzavarok, mind a KVB tekintetében igazoltnak látszik. Ezen 18-24 szénatomos molekulák, melyek nevüket a metil (omega) végtől számított 3. szénatomon lévő kettős kötéstől kapták, fő reprezentánsai a dokozahexaénsav (DHA) és az eikozapentaénsav (EPA). Az emberi, illetve egyéb emlős szervezetekben a szintézisükért felelős enzimatis háttér (Δ -15 és Δ -12 deszaturáz) hiányában nem keletkeznek (esszenciálisak), illetve az anyavegyületükből (a növényi olajokban nagy mennyiségben megtalálható α -linolénsavból) is csak elenyésző mértékben képesek szintetizálódni. Az agy teljes zsírsav tartalmának 10-20%-át teszi ki a DHA (az EPA és az α -linolénsav kevesebb mint 1%-át adja az agy zsírsavtartalmának). Az ökoszisztémában zömmel az algák felelősek a DHA és az EPA termeléséért, ezeket elfogyasztva a halakban az omega-3 zsírsavak nagy koncentrációban jelennek meg (a humán étrendbe az omega-3

zsírsavak leginkább a halakkal, halolajakkal kerülnek be). Az utóbbi 150 év a nyugati világ populációjának táplálkozási szokásaiban hatalmas változásokat hozott, melyek közül az egyik az omega-6:omega-3 arány radikális növekedéséhez vezetett (az arány 1:1-ből 10:1 lett).

Az omega-3 zsírsavak kardiovaszkuláris rendszer tekintetében számos kedvező hatással bírnak, így igazoltan antiaritmogén hatásúak (ezzel kapcsolatosan csökkentik a KVB-hez kapcsolódó mortalitást), csökkentik a vérnyomást és a nyugalmi szívfrekvenciát (ami pozitív korrelációban van a túléléssel) illetve csökkentik az AMI utáni mortalitást. Az omega-3 zsírsavak mind az amerikai, mind az európai kardiológiai társaságok terápiás ajánlásaiba is bekerültek, mint a kardiovaszkuláris prevenció ill. terápia eszközei. Bizonyítottnak látszik, hogy az omega-3 zsírsavakat jelentős etiológiai faktorként tekinthetjük a hangulatzavarok tekintetében, és elképzelhető, hogy a közeljövő terápiás eszköztárában is helyet kaphatnak (Parker 2006). Az alacsony omega-3 zsírsav bevitel és a depresszió kialakulása közötti kapcsolatra utalnak azon epidemiológiai vizsgálatok is, amelyek szerint a szignifikáns negatív összefüggés mutatható ki a különböző országok halfogyasztása és az unipoláris valamint a bipoláris depresszió élettartam prevalenciája között, de a szkizofreniát illetően ilyen kapcsolat nincsen (Rihmer és Angst 2005; Parker 2006). A depresszió és az omega-3 kapcsolatának háttérmechanizmusai között lehet egyes agyi növekedési faktorok (BDNF, NGF) szintjének emelése (állatkísérletekben az omega-3 megvonás a frontális lebenyben csökkent BDNF expresszióhoz vezetett, míg a DHA adagolás fokozta az agyi NGF expressziót), a biomembránok fluiditásának megváltoztatásával a membránban lévő neurotranszmitter receptorok, ioncsatornák, enzimek funkciójának, aktivitásának befolyásolása, illetve a proinflammatorikus citokinek (pl. IL-1, IL-6, TNF- α , gamma-IFN) szintjének csökkentése. Egy post-mortem vizsgálat az orbitofrontális kéreg alacsonyabb DHA szintjét mutatta depressziósok között. Számtalan egyéb vizsgálat ugyancsak alacsonyabb omega-3 PUFA szinteket talált különböző szövetekben, sejtekben (szérum, plazma, zsírszövet, vörösvérsejt). Több prospektív és cross-sectional vizsgálat igazolta, hogy a nagyobb mennyiségű omega-3 PUFA-t fogyasztók között a depresszió ritkábban fordul elő, illetve intervenciós vizsgálatok bizonyították, hogy az omega-3 PUFA kezelés hasznos lehet depresszió-

ban (Whelan 2006; Arterburn 2006; Salvati 2006; Biscione 2007; von Schacky 2007; Owen 2008; Stahl 2008; Parker 2006; McNamara 2006).

Depresszióban, a trombociták jól ismert eltérései mellett (szerotonin transzporter expressziójának csökkenése, 5-HT_{2a} receptor upregulációja, emelkedett MAO aktivitás), trombocita aktiválódást írtak le, amely számos jól mérhető biomarkerrel igazolható (pl. az aktiválódás során a trombociták α -granulumaiból β -thromboglobulin (β -TG), P-szelektin és platelet faktor 4 (PF-4) kerül a plazmába, melyek szintje ELISA módszerrel kvantifikálható). Az emelkedett trombocita aktivációs szint protrombotikus állapotnak felel meg, mely trombus képződéshez illetve miokardiális isémiához vezet, ugyanakkor szerepe van az ateroszklerózis kialakulásában is. A vizsgálatok depressziós és nem depressziós KV betegek trombocita aktivációs szintjét összehasonlítva a komorbid depresszióban és KVB-ben szenvedő betegek között magasabb trombocita aktivációt észleltek. A depresszióban észlelt trombocita aktiválódás mértéke hasonló a nagyér arterioszklerózisban szenvedőkben mérhetőhöz. A SADHART study trombocitákkal kapcsolatos eredményeit feldolgozó vizsgálatban sertralin kezelés mellett csökkenést észleltek a β -TG és a P-szelektin szint alapján meghatározott trombocita aktivitásban, ugyanakkor a CREATE vizsgálatban a citalopram kezeléssel nem függött össze a β -TG szintje alapján meghatározott trombocita aktivitás, de a vizsgálatnak mind az aktív, mind a placebo karján a depresszió javulásának mértéke összefüggést mutatott a trombociták aktivációjának mértékével. A paroxetin kezelés depressziós ISZB-ben szenvedő betegekben szignifikáns módon csökkentette a PF4 és a β -TG alapján mért trombocita aktivációs szintet. Az escitalopram terápiás dózisban gátolta az ADP kiváltotta vérlemezke aggregációt a terápiás dózis feletti dózistartományban pedig a kollagén kiváltotta trombocita aggregációt (van Zyl 2008; von Kanel 2004; Joynt 2003; Se-rebruany 2003; Lett 2004; Barth 2004; Atar 2006).

Prospektív vizsgálatok eredményeire hagyatkozva kimondható, hogy a depressziós betegek fizikai aktivitása csökkent. Két régebbi prospektív vizsgálat nem adott egyértelmű választ arra a kérdésre, hogy a depresszió okozta fokozott KV morbiditást ill. mortalitást milyen mértékben lehet a csökkent fizikai aktivitás számlájára írni. Egy nemrégiben publikált tízéves prospektív vizsgálat kimutatta, hogy a depresszió okozta növekedés a

KV halálzásban nem magyarázható a fizikai inaktivitással, ugyanakkor a depresszió és az inaktivitás egymást erősítve – de egymástól függetlenül – fokozzák a KV halálzást (Kamphuis 2007; Blumenthal 2004; Brummett 2003).

A különböző ritmuszavarok rossz prognózist jelentenek a KVB-ben. A hirtelen szívhalál 50%-ban felelős a kardiovaszkuláris betegek haláláért, (Buxton et al 2002; Goldstein et al 1984; Rouleau et al 1996) és ezen hirtelen szívhalál oka a legtöbb esetben kamrai aritmia (Bayes et al 1989; Pires et al 1999). Depressziós betegnél gyakrabban fordulnak elő ritmuszavarok, melyek predisponálhatják a hirtelen szívhalál kialakulását (Joynt 2003).

A proinflammatorikus citokinek az ateroszklerózis patogenezisében játszanak szerepet, és így közvetetten felelősek a KVB-ek kialakulásáért (Koenig 2001, Mulvihill 2002, Robbins 2002). A koronáriák endotéliumának károsodása a proinflammatorikus citokinek (pl. IL1, IL6, alfa TNF) felszabadulását eredményezi. A citokinek hatására a leukociták (makrofágok, T-sejtek) beborítják az érfalet, beindítva ezzel az ateroszklerózis folyamatát. Az endotelium károsodására bekövetkezett gyulladási válaszból következően lehet a koronáriabetegség progressziójára és a prognózisra is. Az emelkedett C-reaktív protein (CRP) szint egészséges férfiaknál előre jelezheti a szívinfarktust és a stroke kialakulását is. Háromszor gyakoribb a következményes KVB magas CRP szint mellett, a normál szinttel összehasonlítva (Liuzzo 1994, Ridker 1997). Depressziós betegeknél komorbid KVB jelenlétében vagy anélkül is, a plazma gyulladási markerei emelkedett szintet mutatnak (Maes 1993, Kop 2002, Appels 2000). Az emelkedett gyulladási válasz is egy kapocs lehet a KVB és a depresszió között. Számos kutatás vizsgálta az antidepresszívumok hatását a gyulladási mediátorok szintjére, egyértelmű eredmények azonban nem születtek (Eller 2008).

Habár nincs egyértelmű adat arra vonatkozólag, hogy a KVB és a depresszió kialakulásáért közös genetikai faktorok felelősek, de a kapcsolat bizonyosnak látszik (Bondy 2007). Depressziósok körében jóval gyakoribb a gyógyszeres non-compliance. A depresszióban szenvedő kardiovaszkuláris betegeknek pl. csak 45%-a veszi be a napi aspirin adagját, szemben a nem depressziós csoport 69%-ával (Carney et al 1995). Szintén ismert, hogy a depressziósok kardiális rehabilitációs

programra való hajlandósága szívinfarktust követően jóval kisebb mértékű (Ades 1992; Blumenthal 1982; Glazer 2002).

ENDOTEL ŐSSEJT HIPOTÉZIS

Munkacsoportunk nemrégiben egy újfajta lehetséges mechanizmust vizsgált, amely magyarázhatná a gyakori KVB/hangulatzavar komorbidityt. Célunk a keringő endotél progenitor sejt szám (endothel progenitor cells, EPC) vizsgálata volt depresszióban. A keringő EPC-eket 1997-ben írták le. Ezek definíció szerint olyan sejtek, melyek képesek érett endotél sejté differenciálódni, nagy a stressztűrő képességük, illetve képesek osztódni. Az EPC populációk zöme a csontvelőben található, azonban leírtak EPC populációkat az érfa adventitia rétegében, a zsírszövetben, illetve a lépben is. Az EPC-ek a posztnatális vaszkulogenezisben vesznek részt, vagyis kilépve a keringésből az épülő érfaalba, új ereket hozhatnak létre (pl. isémiához vagy tumornövekedéshez kapcsolódva), illetve az endotél réteg (re)generációjában vehetnek részt (pl. koronária sztent beültetés esetén).

A keringő EPC szám ill. aktivitás jelentősen csökken az ismert KV rizikófaktorok (pl.: emelkedett koleszterin szint, dohányzás, magas vérnyomás, diabétesz, homocisztein szint emelkedés) jelenléte esetén, míg emelkedik olyan kardiovaszkuláris szempontból protektív tényezők mellett, mint a koleszterinszint csökkentő statin terápia, angiotenzin-II receptor antagonisták használata, vagy a PPAR- γ antagonisták antidiabetikus terápia (pl.: rosiglitazone), vagy a vörösbor illetve zöldtea fogyasztás illetve a rendszeres testmozgás.

Több tanulmány igazolta, hogy a csökkent EPC szám (annak okától függetlenül) markere és prediktora a kardiovaszkuláris morbiditásnak és mortalitásnak, illetve, hogy az EPC sejtek keringésbe illetve az érintett szervbe juttatása végtagi illetve kardiális isémiában javította a revaszkularizációt, és csökkentette az isémiát okozta szervkárosodás mértékét.

Tekintettel a fentiekre (vagyis, hogy a hangulatzavarok a KVB rizikófaktorai, és az EPC szám csökkenése erős markere a KV rizikónak) határoztuk el az EPC szám meghatározását – kardiovaszkuláris szempontból egészséges – depressziós betegek között. A vizsgálatunkba 33 major depressziós epizódban szenvedő beteget vontunk be. A betegeknél részletes fizikális vizsgálat és laborvizsgálat történt. Kizárási kritériumok voltak az

emelkedett plazma glükóz, GGT, kreatinin és BUN szint, a hipertónia, egyéb komorbid pszichiátriai betegségek jelenléte, a magas koleszterin és triglicerid szint, 30-nál magasabb BMI, illetve az infekcióra utaló jelek (fehérvérsejtszám és vvt. súlylyedés/emelkedés). A korábban diagnosztizált KVB rizikófaktorok (hipertónia, hiperkoleszterinémia, diabétesz, vesebetegség), illetve a KVB különböző formái (szívinfarktus, stroke, obliteratív verőérbetegség) az anamnézisben szintén kizáró okok voltak. A kontrollcsoportot (16 fő) kor, nem és dohányzási szokások szerint párosítottuk a depressziós csoporthoz. A kontrollcsoport kizárási kritériumai megegyeztek a betegcsoportéval, kiegészítve azzal a kritériummal, hogy aktuálisan nem szenvedtek depresszióban, illetve korábban sem kezelték őket depresszió miatt. Az EPC számot vénás vérből vett mintákban flow citometriás módszerrel vizsgáltuk, az irodalomban leírtak szerint a CD133/VEGFR-2 dupla pozitív sejteket éretlen, míg a CD34/VEGFR-2 dupla pozitív sejteket érett EPC-nek tekintettük. Eredményeink igazolták hipotézisünket, ugyanis a depressziós beteg csoportban mind a korai, mind a késői EPC-k száma szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollcsoporttal összehasonlítva. A vizsgálatunk eredménye szerint a depresszió, hasonlóan számos egyéb KV rizikófaktorhoz az EPC szám csökkenéséhez vezet. A vizsgálat eredménye számos kérdést vet fel. Így például a későbbiekben tisztázandó, hogy a csökkent EPC szám „trait” vagy „state” markere a hangulatzavaroknak, illetve, hogy az antidepresszívumok és egyéb pszichotróp szerek milyen hatással vannak az EPC számra (Döme 2008; Miller-Kasprzak 2007; Doyle 2006; Balbarini 2007; Khakoo 2005).

AZ ANTIDEPRESSZÍVUM KEZELÉS HATÁSA A KV MORBIDITÁSRA ÉS MORTALITÁSRA A KOMORBID DEPRESSZIÓBAN ÉS KVB-BEN SZENVEDŐ POPULÁCIÓKBAN

Nyilvánvaló a kérdés, vajon az antidepresszívumok használata csökkenti-e a kardiális mortalitást illetve a depresszió tüneteit a szívbetegségben szenvedő depressziósok között. Az Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICH) vizsgálatban arra kerestek választ, hogy a kognitív-viselkedésterápia (KVT) csökkenti-e a mortalitást szívinfarktuson átesettek körében (Berkman

2003). A KVT csak mérsékelten javította a depressziós tüneteket, viszont a mortalitást illetve a reinfarktus gyakoriságot nem befolyásolta. A vizsgálatba bevont 1853 depressziós beteg közel 20%-a kapott antidepresszívumot (nagy részük sertralint) és közöttük statisztikailag szignifikáns csökkenést tapasztaltak mind a mortalitás, mind a reinfarktus tekintetében (Glassman 2007). Az ENRICH vizsgálatban a KVT-re, illetve az SSRI terápiára non-responder csoportban nagyobb mortalitást észleltek (Carney 2004).

Egy másik vizsgálatba akut infarktuson átesett vagy instabil anginás betegeket vontak be (Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART)). A komorbid depressziósokat randomizálták, az egyik csoport sertralint, míg a másik placebót kapott. A sertralín terápiában részesülők esetében lényegesen csökkent a mortalitás és a rekurrens szívbetegség kialakulásának gyakorisága is (Glassman 2002).

A Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial (MIND-IT) vizsgálatban, amelyben a miokardiális infarktuson átesett depressziós betegek mirtazapin kezelést kaptak, amelyet – amennyiben nem vezetett érdemi tünetjavuláshoz 8 héten belül – citalopramra cseréltek, hasonlóan az ENRICH studyhoz, azok között csökkent érdemben a kardiális események gyakorisága, akik antidepresszívum reszponderek voltak (a non-reszponder csoportban azonban a kardiális események gyakrabban fordultak elő, mint a nem kezelték között) (Carney 2007; de Jonge 2007).

A Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) vizsgálatban az igazolt koronáriabetegek (korábbi AMI vagy koronária revaszkularizáció vagy 50%-nál nagyobb mértékű, angiográfiával igazolt szűkület legalább egy nagy koronária ágon) major depressziójának kezelésében egy másik SSRI, a citalopram bizonyult hatásosnak, míg az interperszonális pszichoterápia (IPT) a depressziós tüneteket érdemben nem javította (ennek a vizsgálatnak – legalábbis ezidáig – nem dolgozták fel az SSRI kezelésnek a kardiális betegség kimenetelére vonatkozó eredményeit) (Lesperance 2007).

Egy idős (65 év feletti) populációban végzett vizsgálatban az SSRI-t használók csoportjában gyakrabban fordult elő AMI, mint az egyéb antidepresszívumokat szedő illetve antidepresszívumokat nem szedő csoportokban (a csoportok kö-

zött nem volt különbség a dohányzási szokásokban, a BMI pontszámában, az átlagéletkorban illetve a diabétesz gyakoriságban) (Blanchette 2008).

Az SSRI-k hatását a KVB kimenetelére vizsgáló 2008-ban megjelent metaanalízis tizenhárom vizsgálat eredményeit dolgozta fel. Ezek közül öt vizsgálatban az SSRI használat csökkentette, kétben emelte a KV morbiditást és mortalitást, hatban pedig nem volt érdemi hatása a KV betegség kimenetelére (a hatból négy vizsgálat az SSRI-k kedvező, kettő pedig kedvezőtlen irányú - de nem szignifikáns mértékű - hatásáról számolt be). A metaanalízis számos, a feldolgozott vizsgálatokban rejlő metodológiai hibalehetőségre hívta fel a figyelmet (a vizsgálatok zöme ún. observational study volt, egyes vizsgálatokban nem kontrolláltak egyes KVB rizikófaktorokat stb.), és arra a következtetésre jut, hogy randomizált kontrollált vizsgálatokra van szükség ahhoz, hogy véglegesnek tekinthető eredményekhez jussunk (von Ruden 2008).

ÖSSZEFOGLALÁS

Az irodalmi adatok szerint a hangulatzavarok és a kardiovaszkuláris betegségek között erős komorbiditás áll fent. Az eddigi ismereteink alapján úgy tűnik, hogy a kapcsolat kétirányú, a hangulatzavarok fokozzák a KVB kialakulásának esélyét, míg KV eseményeket követően nő a depresszió kialakulásának esélye. A depresszió nemcsak fokozza a KVB kialakulásának esélyét, de rontja a már kialakult KVB kórjósát, illetve a KVB-hez társuló mortalitást is. A két kórállapot közötti kapcsolat etiológiai háttérben valószínűleg számos mechanizmus áll.

A legtöbb tanulmány szerint a KVB-gel komorbid depresszió kezelése csökkenti – a depressziós tüneteken kívül – a KV betegség progresszióját illetve a mortalitást is (különösképpen azokban, akik antidepresszívum reszponderek).

Levelezési cím:

Dr. Péter László

Állami Egészségügyi Központ Pszichiátriai Oszt.

1134 Budapest Róbert K. krt. 44.

lacipe@freemail.hu

IRODALOM

- Ades PA, Waldman ML, McCann WJ, Weaver SO: Predictors of cardiac rehabilitation participation in older coronary patients. *Arch Intern Med.* 1992; 152:1033-1035.
- Anda RF, Williamson DF, Escobedo LG, Mast EE, Giovino GA, Remington PL: Depression and the dynamics of smoking. A national perspective. *JAMA.* 1990; 264: 1541-1545.
- Anderson KM, Castelli WP, Levy D: Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA.* 1987; 257: 2176-2180.
- Appels A, Bar FW, Bar J, Bruggeman C, de Baets M: Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease. *Psychosom Med.* 2000; 62: 601-605.
- Apter A, Laufer N, Bar-Sever M, Har-Even D, Ofek H, Weizman A: Serum cholesterol, suicidal tendencies, impulsivity, aggression, and depression in adolescent psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry.* 1999; 46: 532-41.
- Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB: The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol.* 1999; 160: 1-12.
- Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, Rutledge JC, Cushman M, Dobs A, et al: Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Circulation.* 2000; 102: 1773-1779.
- Arterburn LM, Hall EB, Oken H: Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 1467S-1476S.
- Atar D, Malinin A, Takserman A, Pokov A, van Zyl L, Tanguay JF, Lesperance F, Serebruany V: Escitalopram, but not its major metabolites, exhibits antiplatelet activity in humans. *J Clin Psychopharmacol.* 2006; 26: 172-7.
- Balbarini A, Barsotti MC, Di Stefano R, Leone A, Santoni T: Circulating endothelial progenitor cells characterization, function and relationship with cardiovascular risk factors. *Curr Pharm Des.* 2007; 13: 1699-713.
- Barefoot JC, Schroll M: Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation.* 1996; 93: 1976-1980.
- Baune BT, Adrian I, Arolt V, Berger K: Associations between Major Depression, Bipolar Disorders, Dysthymia and Cardiovascular Diseases in the General Adult Population. *Psychother Psychosom.* 2006; 75: 319-326.
- Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C: Depression as a Risk Factor for Mortality in Patients With Coronary Heart Disease: A Meta-analysis. *Psychosom Med.* 2004; 66: 802-813.
- Bayes DL, Coumel P, Leclercq JF: Ambulatory sudden cardiac death: Mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J.* 1989; 117:151-159.
- Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial. *JAMA.* 2003; 289: 3106-3116.
- Biscione F, Pignalberi C, Totteri A, Messina F, Altamura G: Cardiovascular effects of omega-3 free Fatty acids. *Curr Vasc Pharmacol.* 2007; 5: 163-72.
- Blanchette CM, Simoni-Wastila L, Zuckerman IH, Stuart B: A Secondary Analysis of a Duration Response Association Between Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use and the Risk

- of Acute Myocardial Infarction in the Aging Population. *Ann Epidemiol.* 2008 Feb 7; E-pub ahead of print.
- Blumenthal JA, Jiang W, Waugh RA, Frid DJ, Morris JJ, Coleman RE, et al: Mental stress-induced ischemia in the laboratory and ambulatory ischemia during daily life: Association and hemodynamic features. *Circulation.* 1995; 92: 2102-2108.
- Blumenthal JA, Babyak MA, Carney RM, Huber M, Saab PG, Burg MM, Sheps D, Powell L, Taylor CB, Kaufmann PG: Exercise, depression, and mortality after myocardial infarction in the ENRICH trial. *Med Sci Sports Exerc.* 2004; 36: 746-55.
- Bondy B: Common genetic factors for depression and cardiovascular disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007; 9: 19-28.
- Brown LC, Majumdar SR, Newman SC, Johnson JA: Type 2 diabetes does not increase risk of depression. *CMAJ* 2006; 175: 42-6.
- Brummett BH, Babyak MA, Siegler IC, Mark DB, Williams RB, Barefoot JC: Effect of smoking and sedentary behavior on the association between depressive symptoms and mortality from coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2003; 92: 529-32.
- Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2001; 88: 337-341.
- Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, Wyse DG, Fisher JD, Lehmann MH, et al: Relation of ejection fraction and inducible ventricular tachycardia to mode of death in patients with coronary artery disease: An analysis of patients enrolled in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation.* 2002; 106: 2466-2472.
- Carney RM, Freedland KE, Eisen SA, Rich MW, Jaffe AS: Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease. *Health Psychol.* 1995; 14: 88-90.
- Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE, Youngblood M, Veith RC, Burg MM, Cornell C, Saab PG, Kaufmann PG, Czajkowski SM, Jaffe AS; ENRICH Investigators: Depression and late mortality after myocardial infarction in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICH) study. *Psychosom Med.* 2004; 66: 466-74.
- Carney RM, Freedland KE: Depression and coronary heart disease: more pieces of the puzzle. *Am J Psychiatry.* 2007; 164: 1307-9.
- Carpenter KM, Hasin DS, Allison DB, Faith MS: Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: Results from a general population study. *Am J Public Health.* 2000; 90: 251-257.
- Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, Filippella M, et al: Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 2664-2672.
- Deisenhammer EA, Kramer-Reinstadler K, Liensberger D, Kemmler G, Hinterhuber H, Fleischhacker WW: No evidence for an association between serum cholesterol and the course of depression and suicidality. *Psychiatry Res.* 2004; 121: 253-61.
- de Jonge P, Honig A, van Melle JP, Schene AH, Kuyper AM, Tulner D, Schins A, Ormel J; MIND-IT Investigators: Nonresponse to treatment for depression following myocardial infarction: association with subsequent cardiac events. *Am J Psychiatry.* 2007; 164: 1371-8.
- Döme P, Teleki Z, Rihmer Z, Peter L, Dobos J, Kenessey I, Tovari J, Timar J, Paku S, Kovacs G, Dome B: Circulating endothelial progenitor cells and depression: a possible novel link between heart and soul. *Mol Psychiatry.* 2008 Jan 8. Epub ahead of print.
- Doyle B, Metharom P, Caplice NM: Endothelial progenitor cells. *Endothelium.* 2006; 13: 403-10.
- Eller T, Vasar V, Shlik J, Maron E: Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 32: 445-50.
- Everson SA, Kaplan GA, Goldberg DE, Salonen JT. Hopelessness in elderly patients with coronary artery disease. *Hypertension.* 2000; 34: 561-7.
- Everson SA, Kaplan GA, Goldberg DE, Salonen R, Salonen JT: Hopelessness and 4-year progression of carotid atherosclerosis. The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 1490 -1495.
- Everson-Rose SA, Lewis TT: Psychosocial factors and cardiovascular diseases. *Annu Rev Public Health.* 2005; 26: 469-500.
- Fiedorowicz JG, Coryell WH: Cholesterol and suicide attempts: a prospective study of depressed inpatients. *Psychiatry Res.* 2007; 152: 11-20.
- Ford DE, Mead LA, Chang PP, Cooper-Patrick L, Wang NY, Klag MJ: Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: The precursors study. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 1422-1426.
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M: Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270: 1819-1825.
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M: Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 1995; 91: 999-1005.
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Julien P: Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry.* 2004; 55: 891-6.
- Gabriel A: Changes in plasma cholesterol in mood disorder patients: does treatment make a difference? *J Affect Disord.* 2007; 99: 273-8.
- Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB: Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes.* 1974; 23: 105-111.
- Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA.* 2002; 288: 701-709.
- Glassman AH: Does treating post-myocardial infarction depression reduce medical mortality? *Arch Gen Psychiatry.* 2005; 62: 711-2.
- Glassman AH, Bigger JT Jr: Antidepressants in coronary heart disease: SSRIs reduce depression, but do they save lives? *JAMA.* 2007; 297: 411-2.
- Glazer KM, Emery CF, Frid DJ, Banyasz RE: Psychological predictors of adherence and outcomes among patients in cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil.* 2002; 22: 40-46.
- Goldstein S, Friedman L, Hutchinson R, Canner P, Romhilt D, Schlant R, et al: Timing, mechanism and clinical setting of witnessed deaths in post-myocardial infarction patients. *J Am Coll Cardiol.* 1984; 3: 1111-1117.
- Haas DC, Davidson KW, Schwartz DJ, Rieckmann N, Roman MJ, Pickering TG, Gerin W, Schwartz JE: Depressive Symptoms Are Independently Predictive of Carotid Atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2005; 95: 547-550.

- Hasler G, Pine DS, Kleinbaum DG, Gamma A, Luckenbaugh D, Ajdacic V, Eich D, Rössler W, Angst J: Depressive symptoms during childhood and adult obesity: the Zurich Cohort Study. *Mol Psychiatry*. 2005; 10: 842-50.
- Herva A, Räsänen P, Miettunen J, Timonen M, Läksy K, Veijola J, Laitinen J, Ruokonen A, Joukamaa M: Co-occurrence of metabolic syndrome with depression and anxiety in young adults: the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Psychosom Med*. 2006; 68: 213-6.
- Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J: The metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Curr Diabetes Rev*. 2005; 1: 137-43.
- Hyypä MT, Kronholm E, Virtanen A, Leino A, Jula A: Does simvastatin affect mood and steroid hormone levels in hypercholesterolemic men? A randomized double-blind trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28: 181-94.
- Jiang W, Alexander J, Christopher E, Kuchibhatla M, Gaulden LH, Cuffe MS, et al: Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 1849-1856.
- Johannessen L, Strudsholm U, Foldager L, Munk-Jørgensen P: Increased risk of hypertension in patients with bipolar disorder and patients with anxiety compared to background population and patients with schizophrenia. *J Affect Disord*. 2006; 95: 13-17.
- Jones DJ, Bromberger JT, Sutton-Tyrrell K, Matthews KA: Lifetime history of depression and carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60: 153-160.
- Joynt KE, Whellan DJ, O'Connor CM: Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction. *Biol Psychiatry*. 2003; 54: 248-61
- Kamphuis MH, Geerlings MI, Tijhuis MA, Giampaoli S, Nissinen A, Grobbee DE, Kromhout D: Physical inactivity, depression, and risk of cardiovascular mortality. *Med Sci Sports Exerc*. 2007; 39: 1693-9;
- Khakoo AY, Finkel T: Endothelial progenitor cells. *Annu Rev Med*. 2005; 56: 79-101.
- Kaufmann MW, Fitzgibbons JP, Sussman EJ, Reed JF III, Einfalt JM, Rodgers JK, et al: Relation between myocardial infarction, depression, hostility, and death. *Am Heart J*. 1999; 138: 549-554.
- Koenig W: Inflammation and coronary heart disease: An overview. *Cardiol Rev*. 2001; 9: 31-5.
- Kop WJ, Gottdiener JS, Tangen CM, Fried LP, McBurnie MA, Walston J, et al: Inflammation and coagulation factors in persons ≥ 65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 2002; 89: 419-424.
- Koponen H, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Kumpusalo E, Vanhala M: Metabolic Syndrome Predisposes to Depressive Symptoms: A Population-Based 7-Year Follow-Up Study. *J Clin Psychiatry*. 2008 Jan 23. e1-e5.
- Lesperance F, Frasere-Smith N, Talajic M, Bourassa MG: Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation*. 2002; 105: 1049-1053.
- Lesperance F, Frasere-Smith N, Koszycki D, Laliberté MA, van Zyl LT, Baker B, Swenson JR, Ghatavi K, Abramson BL, Dorian P, Guertin MC; CREATE Investigators: Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA*. 2007; 297: 367-79.
- Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Strauman T, Robins C, Newman MF: Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med*. 2004; 66: 305-15.
- Lin HC, Tsai SY, Lee HC: Increased risk of developing stroke among patients with bipolar disorder after an acute mood episode: a six-year follow-up study. *J Affect Disord*. 2007; 100: 49-54.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al: The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina [comment]. *N Engl J Med*. 1994; 331:417-424.
- Maes M, Van der Planken M, Van Gastel A, Desnyder R: Blood coagulation and platelet aggregation in major depression. *J Affect Disord*. 1996; 40: 35-40.
- McNamara RK, Carlson SE: Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006; 75: 329-49.
- Meyer CM, Armenian HK, Eaton WW, Ford DE: Incident hypertension associated with depression in the Baltimore Epidemiologic Catchment area follow-up study. *J Affect Disord*. 2004; 83: 127-33.
- Miller-Kasprzak E, Jagodziński PP: Endothelial progenitor cells as a new agent contributing to vascular repair. *Arch Immunol Ther Exp*. 2007; 55: 247-59.
- Mulvihill NT, Foley JB: Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart*. 2002; 87: 201-204.
- Murray CJ (1996): *The Global Burden of Disease and Injury Series, Volume 1: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020*. Cambridge, MA: Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank, Harvard University Press.
- Nakao M, Ando K, Nomura S, Kuboki T, Uehara Y, Toyooka T, Fujita T: Depressive mood accompanies hypercholesterolemia in young Japanese adults. *Jpn Heart J*. 2001; 42: 739-48.
- Nakao M, Yano E: Relationship between major depression and high serum cholesterol in Japanese men. *Tohoku J Exp Med*. 2004; 204: 273-87,
- Owen C, Rees AM, Parker G: The role of fatty acids in the development and treatment of mood disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2008; 21: 19-24.
- Paperwalla KN, Levin TT, Weiner J, Saravay SM: Smoking and depression. *Med Clin North Am*. 2004; 88: 1483-94.
- Parker G, Gibson NA, Brotchie H, Heruc G, Rees AM, Hadzi-Pavlovic D: Omega-3 Fatty Acids and Mood Disorders. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 969-978.
- Penninx BW, Beekman AT, Honig A, Deeg DJ, Schoevers RA, van Eijk JT, et al: Depression and cardiac mortality: Results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58: 221-227.
- Pires LA, Lehmann MH, Steinman RT, Baga JJ, Schuger CD: Sudden death in implantable cardioverter-defibrillator recipients: Clinical context, arrhythmic events and device responses. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33:24-32.

- Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB: Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin North Am.* 1998; 21: 293-307.
- Räikkönen K, Matthews KA, Kuller LH: The relationship between psychological risk attributes and the metabolic syndrome in healthy women: antecedent or consequence? *Metabolism.* 2002; 51: 1573-7.
- Remme WJ: The sympathetic nervous system and ischaemic heart disease. *Eur Heart J.* 1998; 19 (suppl F): F62-F71.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997; 336: 973-979.
- Rihmer Z, Kecskés I, Harmati L. Pszichiátria és belgyógyászat. In: A pszichiátria magyar kézikönyve (szerk.: Füredi J, Németh A, Tariska P.), Medicina, Budapest, 2002, pp. 745-751.
- Rihmer Z, Angst J. Mood disorders: epidemiology. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds). *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 8th edn. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2005, pp 1576-1582.
- Robbins M, Topol EJ: Inflammation in acute coronary syndromes. *Cleve Clin J Med.* 2002; 69: SIII130-SIII142.
- Rosmond R: Obesity and depression: same disease, different names? *Med Hypotheses.* 2004; 62: 976-9.
- Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, Potvin L, Warnica W, Davies RF, et al: Myocardial infarction patients in the 1990s—their risk factors, stratification and survival in Canada: The Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 1119-1127.
- Salvati S, Attorri L, Di Benedetto R, Di Biase A, Leonardi F: Polyunsaturated fatty acids and neurological diseases. *Mini Rev Med Chem.* 2006; 6: 1201-11.
- Scalco AZ, Scalco MZ, Azul JB, Lotufo Neto F: Hypertension and depression. *Clinics.* 2005; 60: 241-50.
- Scott KM, Bruffaerts R, Simon GE, Alonso J, Angermeyer M, de Girolamo G, Demyttenaere K, Gasquet I, Haro JM, Karam E, Kessler RC, Levinson D, Medina Mora ME, Oakley Browne MA, Ormel J, Villa JP, Uda H, Von Korff M: Obesity and mental disorders in the general population: results from the world mental health surveys. *Int J Obes.* 2008; 32: 192-200.
- Scott KM, McGee MA, Wells JE, Oakley Browne MA: Obesity and mental disorders in the adult general population. *J Psychosom Res.* 2008; 64: 97-105.
- Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Nemeroff CB, Musselman DL, Van Zyl LT et al.: Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation.* 2003; 108: 939-944.
- Skilton MR, Moulin P, Terra JL, Bonnet F: Associations between anxiety, depression, and the metabolic syndrome. *Biol Psychiatry.* 2007; 62: 1251-7.
- Stahl LA, Begg DP, Weisinger RS, Sinclair AJ: The role of omega-3 fatty acids in mood disorders. *Curr Opin Investig Drugs.* 2008; 9: 57-64.
- Thombs BD, Bass EB, Ford DE, Stewart KJ, Tsilidis KK, Patel U, Fauerbach JA, Bush DE, Ziegelstein RC: Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med.* 2006; 21: 30-8.
- Toker S, Shirom A, Melamed S: Depression and the metabolic syndrome: gender-dependent associations. *Depress Anxiety.* 2007 Oct 16; [Epub ahead of print]
- Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC: Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med.* 1995; 332: 635-641.
- Troxler RG, Sprague EA, Albanese RA, Fuchs R, Thompson AJ: The association of elevated plasma cortisol and early atherosclerosis as demonstrated by coronary angiography. *Atherosclerosis.* 1977; 26: 151-162.
- van Zyl LT, Lespérance F, Frasurre-Smith N, Malinin AI, Atar D, Laliberté MA, Serebruany VL: Platelet and endothelial activity in comorbid major depression and coronary artery disease patients treated with citalopram: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of, Antidepressant and Psychotherapy Efficacy Trial (CREATE) biomarker sub-study. *J Thromb Thrombolysis.* 2008 Jan 11; [Epub ahead of print].
- von Kanel R: Platelet hyperactivity in clinical depression and the beneficial effect of antidepressant drug treatment: how strong is the evidence? *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110: 163-177.
- von Schacky C: Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007; 10: 129-35.
- Weeke A, Juel K, Vaeth M: Cardiovascular death and manic-depressive psychosis. *J Affect Disord* 1987; 13: 287-292.
- Von Ruden AE, Adson DE, Kotlyar M: Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on cardiovascular morbidity and mortality. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2008; 13: 32-40.
- Whelan J, Rust C: Innovative dietary sources of n-3 fatty acids. *Annu Rev Nutr.* 2006; 26: 75-103.
- Williams LS: Depression and stroke: cause or consequence? *Semin Neurol* 2005; 25: 396-409.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998; 97: 1837-1847.