

# Μελετώντας την πολυπλοκότητα τῆς σχέσης ποῦ συνδέει τὴν κατάθλιψη καὶ τὸ χρόνιο ἄγχος μὲ τὰ καρδιαγγειακά νοσήματα: ἀνασκόπηση.

**Κωνσταντίνα Χ. Κατσανᾶ**

Μεταπτυχιακὴ Φοιτήτρια στὸ Πρόγραμμα Μεταπτυχιακῶν Σπουδῶν τοῦ Χαροκοπέιου  
Πανεπιστημίου "Ἐφαρμοσμένη Διαιτολογία - Διατροφή"

**Γεώργιος Κ. Σούλης MD, PhD**

Εἰδικὸς Γενικῆς Ἱατρικῆς, Διδάκτορας Ἱατρικῆς Σχολῆς Ἀθηνῶν, Τμῆμα Ἐπιστήμης Διαιτολογίας-  
Διατροφῆς, Σχολὴ Ἐπιστημῶν Ὑγείας, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

**Εὐάγγελος Α. Πολυχρονόπουλος**

Ἄν. Καθηγητὴς Προληπτικῆς Ἱατρικῆς, Διαιτολογίας-Διατροφῆς, Τμῆμα Ἐπιστήμης Διαιτολογίας-  
Διατροφῆς, Σχολὴ Ἐπιστημῶν Ὑγείας, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

**Δημοσθένης Β. Παναγιωτάκος**

Καθηγητὴς Βιοστατιστικῆς καὶ Ἐπιδημιολογίας, Τμῆμα Ἐπιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφῆς, Σχολὴ  
Ἐπιστημῶν Ὑγείας, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

## Εἰσαγωγή

*"The sadness will last forever" - Suicide note of  
Vincent Van Gogh (1853-1890)*

**Η** δημοσία ὑγεία πλήττεται σὲ παγκόσμιο ἐπίπεδο ἀπὸ δύο χρόνιες παθολογικὲς καταστάσεις: τὰ καρδιαγγειακά νοσήματα καὶ τὶς ψυχικὲς διαταραχές.<sup>1</sup> Ἡ ἀλληλεπίδρασή τους εἶναι πολὺ ἰσχυρὴ καὶ ὁ συνδυασμὸς τους ὀδηγεῖ σὲ χειρότερη πρόγνωση γιὰ τὴν ὑγεία καὶ μεγαλύτερη ἔκπτωση στὴν ποιότητα τῆς ζωῆς τῶν ἀτόμων.<sup>2</sup> Μὲ τὰ καρδιαγγειακά νοσήματα νὰ εὐθύνονται γιὰ περισσότερους ἀπὸ 17 ἑκατομμύρια θανάτους ἑτησίως καὶ τὴν καθημερινότητα τουλάχιστον 350 ἑκατομμυρίων ἀνθρώπων νὰ καθορίζεται ἀπὸ τὴν κατάθλιψη, ἡ ἀνάγκη νὰ διερευνηθεῖ σὲ βάθος ἡ ἀκριβὴς σχέση μεταξύ τῶν καρδιαγγειακῶν καὶ ψυχικῶν νοσημάτων εἶναι περισσότερο ἐπιτακτικὴ ἀπὸ ποτὲ ἄλλοτε στὸ παρελθόν.<sup>3,4</sup>

Οἱ ἀγχώδεις διαταραχὲς συνυπάρχουν σὲ μεγάλο ποσοστὸ μὲ τὴν κατάθλιψη, δημιουργώντας ἓνα νοσολογικὸ σύμπλεγμα μὲ ιδιαίτερες ἐπιπτώ-

σεις γιὰ τὴν ἀνθρώπινη ὑγεία, καὶ ὑψηλότερο καρδιαγγειακὸ κίνδυνο σὲ σχέση μὲ τὴν ὑπαρξὴ μόνο μίας ἐκ τῶν δύο διαταραχῶν.<sup>5</sup> Ἡ κατάθλιψη ἀποτελεῖ προγνωστικὸ παράγοντα γιὰ τὴν ἀνάπτυξη στεφανιαίας νόσου σὲ κατ' ἀρχὰς ὑγιῆ ἄτομα, μὲ τὴν κλινικὰ διαγνωσμένη κατάθλιψη νὰ αὐξάνει τὸν κίνδυνο σχεδὸν στὸ διπλάσιο σὲ σχέση μὲ τὴν καταθλιπτικὴ διάθεση, ὑποδηλώνοντας μιὰ γραμμικὴ συσχέτιση.<sup>6</sup> Τὰ εὐρήματα αὐτὰ ἐπιβεβαιώνονται καὶ ἀπὸ πρόσφατη μετα-ἀνάλυση 30 προοπτικῶν ἐπιδημιολογικῶν μελετῶν, σύμφωνα μὲ τὴν ὁποία, ἡ κατάθλιψη ἀποτελεῖ ἀνεξάρτητο παράγοντα κινδύνου γιὰ στεφανιαία νόσο καὶ ἔμφραγμα τοῦ μυοκαρδίου. Πράγματι, τὸ συνολικὸ ἀποτέλεσμα τῆς μελέτης δὲν τροποποιήθηκε ὅταν λήφθηκαν ὑπ' ὄψιν βασικοὶ συγγεντικοὶ παράγοντες, ὅπως ὁ δείκτης μάζας σώματος, ἡ ὑπέρταση, τὸ κοινωνικοοικονομικὸ ἐπίπεδο, τὸ κάπνισμα καὶ ἡ φυσικὴ δραστηριότητα.<sup>7</sup> Ἐπίσης, ὑπερδιπλάσιο κίνδυνο γιὰ στεφανιαία νόσο καὶ ὀξὺ ἔμφραγμα τοῦ μυοκαρδίου ἐμφάνισαν νεαροὶ ἄντρες ἀπὸ τὴ Σουηδία, οἱ ὅποιοι εἶχαν διαγνωσθεῖ μὲ ἀγχώδεις διαταραχές.<sup>8</sup> Ἡ ἐμφάνιση

της κατάθλιψης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί ένα συχνό φαινόμενο.<sup>9</sup> Μετα-ανάλυση, που συμπεριέλαβε μελέτες των τελευταίων 25 ετών μέχρι το 2011, συσχέτισε το φαινόμενο αυτό με αύξημένο κίνδυνο για θνησιμότητα εντός ενός έτους μετά από το έμφραγμα. Άν και είναι πιθανό η σοβαρότητα της καρδιακής νόσου να ευθύνεται για τα καταθλιπτικά συμπτώματα, η κατάθλιψη εξακολουθεί να συσχετίζεται με χειρότερη έκβαση της υγείας, ακόμη και ύστερα από προσαρμογή για τη σοβαρότητα της καρδιαγγειακής νόσου. Συνεπώς, η σχέση, που συνδέει τα ψυχικά με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, φαίνεται να είναι αμφίδρομη.<sup>10</sup> Επιπλέον, μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση από την Αμερικανική Καρδιολογική Έταιρεία (AHA) υποστηρίζει πως η κατάθλιψη θα έπρεπε να συγκαταλέγεται στους παράγοντες κινδύνου για τους ασθενείς με όξιο στεφανιαίο σύνδρομο.<sup>11</sup>

Παρά την πληθώρα μελετών που επιβεβαιώνουν τη θετική συσχέτιση των ψυχικών διαταραχών με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα, ο ακριβής μηχανισμός που εξηγεί αυτή τη σχέση δεν είναι πλήρως κατανοητός. Πιθανόν να υπάρχει ένα κοινό υπόβαθρο (βιολογικό, κοινωνικό), το οποίο αυξάνει τον κίνδυνο για κατάθλιψη, αλλά και στεφανιαία νόσο. Οί ψυχικές διαταραχές μπορούν να επηρεάσουν την καρδιαγγειακή υγεία άμεσα ή και πιο έμμεσα, ενισχύοντας κλασικούς παράγοντες κινδύνου, οί όποιοι μπορεί να οδηγήσουν τελικά στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.<sup>12</sup>

### Βιβλιογραφική αναζήτηση/μεθοδολογία

Πραγματοποιήθηκε έκτενης βιβλιογραφική ανασκόπηση σε έθνικές και διεθνείς μελέτες στις βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus, χρησιμοποιώντας ως λέξεις κλειδιά τις εξής αγγλικές λέξεις: CVD, coronary heart disease, myocardial infarction, mental disorders, depression, stress, anxiety, pathophysiological mechanisms, indirect associations. Επιλέχθηκαν μελέτες, στις οποίες παρατηρήθηκαν άμεσες ή έμμεσες συσχετίσεις μεταξύ κατάθλιψης ή και άγχους με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Επιπλέον, συμπεριλήφθηκαν προτάσεις από την Αμερικανική Καρδιολογική Έταιρεία (AHA) για καλύτερη διαχείριση των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο ή και κατάθλι-

ψη. Η γλώσσα δημοσίευσης των άρθρων ήταν τα αγγλικά. Ανασκοπήθηκαν άρθρα με χρονολογία δημοσίευσης από το Μάρτιο του 1991 έως και το Μάρτιο του 2016 και πιο συγκεκριμένα: 11 ανασκοπήσεις, 2 συστηματικές μετα-αναλύσεις και ανασκοπήσεις, 2 μετα-αναλύσεις, 3 προοπτικές μελέτες, 11 συγχρονικές μελέτες και μία τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή.

### Έπίδραση της κατάθλιψης και του άγχους στον καρδιαγγειακό κίνδυνο

#### Άξονας Ύποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων και Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα

Όπως έχει φανεύει από αρκετές μελέτες, τα άτομα που πάσχουν από κατάθλιψη παρουσιάζουν αυξημένη ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (άξονας ΥΥΕ). Η χρόνια υπερδιέγερσή του διαταράσσει τη λειτουργία του, οδηγώντας σε αύξηση της απελευθέρωσης της ορμόνης της κορτικοτροπίνης (Corticotropin Releasing Hormone-CRH). Παράλληλα, το σύστημα έλέγχου, που επιτυγχάνεται μέσω αρνητικής ανάδρασης, εξασθενεί. Έτσι, η κορτιζόλη συνεχίζει να εκκρίνεται ακόμη και όταν γίνεται χορήγηση δεξαμεθαζόνης (γλυκοκορτικοειδές), γεγονός που εξηγεί την υπερκορτιζολαιμία, που εμφανίζεται πολύ συχνά στην κατάθλιψη.<sup>13</sup> Επίσης, από μεταθανάτιες αναλύσεις έχει βρεθεί ότι τα καταθλιπτικά άτομα παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα mRNA της ορμόνης απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης (CRH) στους παρακοιλιακούς νευρώνες του υποθαλάμου.<sup>14</sup> Οί νευρώνες αυτοί ρυθμίζουν τη δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος διεγείροντάς το. Η υπερδιέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος αποτελεί κοινή εκδήλωση στα άτομα με κατάθλιψη και οδηγεί στην αυξημένη απελευθέρωση κατεχολαμινών από τα επινεφρίδια. Η υπερέκκριση κατεχολαμινών επηρεάζει την καρδιά, τα αίμοφόρα αγγεία και τα αίμοπετάλια, με αποτέλεσμα οί καταθλιπτικοί ασθενείς συχνά να παρουσιάζουν υψηλότερη καρδιακή συχνότητα ήρεμίας και μειωμένη μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, υποδηλώνοντας τη δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος.<sup>15</sup> Επιπλέον, η δυσλειτουργία του άξονα ΥΥΕ και η υπερκορτιζολαιμία, που συνοδεύει την κατάθλι-

ψη, σχετίζεται θετικά με μεταβολικές διαταραχές, όπως η παχυσαρκία, η υπέρταση, η φλεγμονή, η υπερχοληστερολαιμία, η υπερχοληστερολαιμία και η διαταραγμένη άνοχη στη γλυκόζη, θέτοντας τους καταθλιπτικούς ασθενείς σε υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν καρδιαγγειακά νοσήματα.<sup>16</sup>

### Μειωμένη μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού

Η ομοιοστασία του καρδιαγγειακού συστήματος επιτυγχάνεται μέσω της εύρυθμης λειτουργίας του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος. Τα καταθλιπτικά άτομα εμφανίζουν συχνότερα μειωμένη μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού, η οποία αντανακλά τις διαταραχές σε επίπεδο συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος. Πιθανώς, η κατάσταση αυτή να συνδέεται με την εμφάνιση άρρυθμιών και να εϋθύνεται εν μέρει για την αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα των ασθενών, που πάσχουν από καρδιαγγειακή νόσο και κατάθλιψη.<sup>12</sup>

### Αίμοδυναμικές αλλαγές

Ο συνδυασμός της μειωμένης δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού και της υπερδιέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, που παρατηρείται στην κατάθλιψη, συνδέεται με επιβαρυντικές για την υγεία αίμοδυναμικές αλλαγές. Πράγματι, οι καταθλιπτικοί ασθενείς, λόγω της αυξημένης άπελευθέρωσης κατεχολαμινών, εμφανίζουν υψηλή αντίσταση στα αγγεία, χωρίς να συνοδεύεται απαραίτητα από αυξημένη μέση αρτηριακή πίεση. Αντιθέτως, σε όρισμένες περιπτώσεις, οι καταθλιπτικοί ασθενείς έχουν χαμηλή μέση αρτηριακή πίεση σε συνθήκες ήρεμίας. Όμως, η χαμηλή αρτηριακή πίεση ήρεμίας οφείλεται στη μειωμένη καρδιακή παροχή των ασθενών με κατάθλιψη και υποδηλώνει την ύπαρξη αυξημένων αντιστάσεων στα αγγεία. Αυτή η παθολογική αλλαγή των αγγείων, εκτός του ότι σχετίζεται με αύξηση της αρτηριακής πίεσης, μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή αμάτωση της καρδιάς και τελικά σε αυξημένο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>17</sup> Ακόμη, έχει διατυπωθεί πως η υψηλή αντίσταση των αγγείων ίσως να οφείλεται στο αυξημένο ιξώδες του αίματος, εξαιτίας του μειωμένου όγκου πλάσματος που δημιουργεί το χρόνιο στρες ή να είναι αποτέλεσμα της αυξημένης άπελευθέρωσης κατεχολαμινών ή και του κολπικού νατριουρητι-

κού πεπτιδίου, που εκκρίνεται από τον κόλπο και τον υποθάλαμο.<sup>18</sup>

### Ένδοθηλιακή δυσλειτουργία

Η κατάθλιψη σχετίζεται θετικά με την ύπαρξη ένδοθηλιακής δυσλειτουργίας και μάλιστα πολλές φορές δεν υποχωρεί ακόμη και όταν λαμβάνεται η κατάλληλη αντικαταθλιπτική αγωγή. Η ένδοθηλιακή δυσλειτουργία διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, αλλά ο ακριβής μηχανισμός, με τον οποίο η κατάθλιψη την προκαλεί, δεν είναι πλήρως κατανοητός. Παρ' όλα αυτά, φαίνεται πως εμπλέκονται αρκετοί παράγοντες, καθώς διαταράσσονται τα μονοπάτια που εξαρτώνται από το νιτρικό οξύ, από τον προερχόμενο από το ένδοθηλιο παράγοντα υπερ-πόλωσης και από προϊόντα της κυκλοοξυγενάσης.<sup>19</sup>

### Μεταβολικές διαταραχές

Η κατάθλιψη συνδέεται με το μεταβολικό σύνδρομο με έναν αμφίδρομο τρόπο, αυξάνοντας έτσι τον καρδιαγγειακό κίνδυνο των καταθλιπτικών ασθενών. Από αποτελέσματα προοπτικών μελετών φαίνεται ότι η κατάθλιψη αποτελεί προγνωστικό δείκτη για το μεταβολικό σύνδρομο, το οποίο με τη σειρά του προβλέπει την εμφάνιση κατάθλιψης μακροπρόθεσμα. Μια πρόσφατη ανασκόπηση, που διερεύνησε την αμφίδρομη αυτή σχέση, ανέδειξε την ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ κατάθλιψης και κοιλιακής παχυσαρκίας, χαμηλών επιπέδων λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (High Density Lipoprotein -HDL) και υπερχοληστερολαιμίας. Από την άλλη, τα εύρηματα, που συσχετίζουν την κατάθλιψη με την υπερχοληστερολαιμία και την υπέρταση, δεν επιβεβαιώνονται από όλες τις μελέτες. Όταν η κατάθλιψη συνοδεύεται με κοιλιακή παχυσαρκία και διαταραγμένο λιπιδαιμικό προφίλ, προκαλούνται περαιτέρω μεταβολικές διαταραχές, οι οποίες διατηρούν ή και ενισχύουν τα καταθλιπτικά συμπτώματα, δημιουργώντας έτσι ένα φαύλο κύκλο.<sup>20</sup> Η κατανομή του σωματικού λίπους αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα, που καθορίζει την καρδιαγγειακή υγεία και φαίνεται να επηρεάζεται από ορμόνες. Πιο συγκεκριμένα, τα γλυκοκορτικοειδή προάγουν την έναποθήκευση του λίπους ένδοσπλαχνικά. Πράγματι, οι καταθλιπτικοί ασθενείς που έχουν υπερχολερυθρολαιμία, λόγω της υπερδιέ-

γερσης του άξονα ΥΥΕ, παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά ένδοσπλαχνικού λίπους και ινσουλινοαντίσταση.<sup>21</sup> Ο λευκός λιπώδης ιστός, ιδιαίτερα στην κοιλιακή περιοχή, έχει πολύ έντονη ένδοκρινική δραστηριότητα, καθώς παράγει πληθώρα ορμονών και μορίων διαμεσολαβητών της φλεγμονής. Η φλεγμονώδης απόκριση του οργανισμού συμπεριλαμβάνει τη μείωση των επιπέδων HDL-C, διαταραχές στην αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης, καθώς και άλλες τροποποιήσεις στις λιποπρωτεΐνες, με σκοπό την αποτελεσματική αντιμετώπιση του έρεθίσματος που πυροδότησε τη φλεγμονή. Επιπλέον, ο λιπώδης ιστός εκφράζει υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών σε υψηλή συγκέντρωση. Στην υπερκορτιζολαιμία παρατηρείται αυξημένη σύνδεση της κορτιζόλης με τους υποδοχείς και η πρόσδεση αυτή παρεμποδίζει τη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Έτσι, το αποθηκευμένο λίπος δεν μπορεί να κινητοποιηθεί και οι τριακυλογλυκερόλες συσσωρεύονται.<sup>22</sup> Ο διαταραγμένος μεταβολισμός των λιποειδών αντικατοπτρίζεται και μέσα από αποτελέσματα μελετών, οι οποίες υποστηρίζουν πως τόσο η κατάθλιψη όσο και το χρόνιο στρες σχετίζονται θετικά με αυξημένα επίπεδα τριακυλογλυκερολών, όλικης και «κακής» χοληστερόλης (Low Density Lipoprotein- LDL) και χαμηλά επίπεδα HDL-C.<sup>23,24</sup> Οι διαταραχές που προκαλεί η κατάθλιψη δεν περιορίζονται μόνο στα λιποειδή, αλλά επηρεάζουν και το μεταβολισμό των υδατανθράκων. Έτσι, η συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου II είναι κατά 60% και κατά 123% υψηλότερη σε άτομα που πάσχουν από μείζονα κατάθλιψη και γενικευμένη διαταραχή άγχους, αντίστοιχα.<sup>25</sup> Οι παχύσαρκοι ασθενείς με κατάθλιψη παρουσιάζουν ινσουλινοαντίσταση, ή οποία προκαλείται από φλεγμονώδη μόρια, που ενεργοποιούν τον αναστολέα του συμπλέγματος της κινάσης κΒ/πυρηνικός παράγοντας κβ (NF-κβ) και συνεπώς διατρέχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.<sup>26</sup>

### Υπέρταση

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση επιδημιολογικών και προοπτικών μελετών ανέδειξε τη θετική συσχέτιση του χρόνιου άγχους με την υπέρταση. Οι μηχανισμοί, μέσω των οποίων αλληλεπιδρούν οι ψυχικές διαταραχές με τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, είναι σύνθετοι. Όπως προαναφέρθηκε, η

κατάθλιψη και το χρόνιο άγχος χαρακτηρίζονται από αυξημένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και διαταραχές στον άξονα ΥΥΕ. Το υπερδιεγερμένο συμπαθητικό νευρικό σύστημα και η αυξημένη απελευθέρωση στεροειδών ορμονών, λόγω της δυσλειτουργίας του άξονα ΥΥΕ, οδηγούν σε κατακράτηση νατρίου και νερού, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο την πίεση του αίματος. Επίσης, φαίνεται ότι το χρόνιο στρες επιδρά στο σύστημα ρενίνης-άγγειοτασίνης και πιδ συγκεκρωμένα αυξάνει τα επίπεδα του ενζύμου άγγειοτασίνη II.<sup>27</sup>

### Δραστικότητα αίμοπεταλίων και παράγοντες πήξης

Τα αίμοπετάλια διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, καθώς εμπλέκονται στη διαδικασία της θρόμβωσης. Η αυξημένη δραστικότητα και η συσσώρευση των αίμοπεταλίων είναι πιθανό να αποτελεί μία από τις αιτίες για την αυξημένη θνησιμότητα που εμφανίζουν οι καταθλιπτικοί ασθενείς. Οι κατεχολαμίνες, οι οποίες απελευθερώνονται σε αυξημένες ποσότητες στην κατάθλιψη, συνδέονται με έναν υποδοχέα των αίμοπεταλίων (Alfa-2a). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του ένδοπλασματικού άσβεστιού, ή οποία οδηγεί σε αποκοκκίωση των α και β κοκκίων. Η αποκοκκίωση των α κοκκίων επάγει την αυξημένη έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, ενώ από τα β κοκκία απελευθερώνεται σεροτονίνη. Η αυξημένη απελευθέρωση σεροτονίνης από τα αίμοπετάλια οδηγεί στη συσσώρευσή τους και προκαλείται άγγειοσυστολή.<sup>16</sup> Επιπλέον, στους καταθλιπτικούς ασθενείς, που πάσχουν από στεφανιαία νόσο, παρατηρούνται υψηλά επίπεδα β-θρομβογλοβουλίνης, που αποτελούν ένδειξη της αυξημένης δραστικότητας των αίμοπεταλίων και της δημιουργίας θρόμβων.<sup>28</sup> Η θρομβογένεση ρυθμίζεται από το ινωδογόνο, που είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης και σημαντικός παράγοντας πήξης. Τα αποτελέσματα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ έδειξαν την ύπαρξη μιās ανεξάρτητης θετικής σχέσης μεταξύ κατάθλιψης και επιπέδων ινωδογόνου. Υψηλά επίπεδα ινωδογόνου βρέθηκαν και σε άτομα που αισθάνονται κόπωση, ένα από τα κυριότερα συμπτώματα της κατάθλιψης. Τα άτομα με ένδοθηλιακή δυσλειτουργία δεν έχουν αποτελεσματικούς αντιθρομβωτικούς μηχανισμούς

και έτσι είναι πιο επιρρεπή στη θρόμβωση, που μπορεί να προκληθεί από το άγχος.<sup>29</sup>

### Φλεγμονή

Η φλεγμονή αποτελεί κοινό σημείο αναφοράς τόσο στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης όσο και στην κατάθλιψη. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μετα-αναλύσεων, τα άτομα με κατάθλιψη παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα σε δείκτες φλεγμονής, όπως είναι η ίντερλευκίνη-6 (Interleukin-6, IL-6), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων α (Tumor Necrosis Factor, TNF-a) και ο διαλυτός υποδοχέας ίντερλευκίνης-2.<sup>20</sup>

Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες ενεργοποιούν τη σύνθεση πρωτεϊνών όξείας φάσης από τα ήπατοκύτταρα με κυρίαρχη τη C-άντιδρώσα πρωτεΐνη (C-Reactive Protein, CRP), η οποία επάγει τη συστηματική φλεγμονώδη απόκριση. Πράγματι, έχει βρεθεί πως η κατάθλιψη σχετίζεται θετικά με τα επίπεδα CRP σε άντρες και γυναίκες, ανεξάρτητα από βασικούς συγχυτικούς παράγοντες, όπως η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος, καπνιστικές και διατροφικές συνήθειες, καθώς και το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας. Επιπλέον, η αυξημένη απελευθέρωση κυτταροκινών λειτουργεί ως στρεσογόνο ερέθισμα για τον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα να προκαλεί την υπερδραστηριότητα του άξονα ΥΥΕ και να ενισχύει την εξέλιξη της κατάθλιψης.<sup>29</sup>

Η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος θεωρητικά σχετίζεται με τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που διατρέχουν τα άτομα με κατάθλιψη. Παρ' όλα αυτά, φαίνεται πως η φλεγμονή, που σχετίζεται με την κατάθλιψη, δεν έχει τόσο καθοριστικό ρόλο στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης από μόνη της. Όπως προαναφέρθηκε, η κατάθλιψη σχετίζεται θετικά με την κοιλιακή παχυσαρξία, η οποία, λόγω της αυξημένης έκκρισης προφλεγμονωδών κυτταροκινών, αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου. Η φλεγμονή φαίνεται να δρα συνεργιστικά με το μεταβολικό σύνδρομο και η αλληλεπίδρασή τους θέτει τα άτομα με κατάθλιψη σε υψηλότερο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο.<sup>16</sup>

### Έμμεση επίδραση της κατάθλιψης και του άγχους στον καρδιαγγειακό κίνδυνο

Οι επιβαρυντικές επιδράσεις της κατάθλιψης

και του χρόνιου άγχους στην υγεία δεν περιορίζονται μόνο στις παθοφυσιολογικές διαταραχές που προκαλούν στον οργανισμό. Τα έρευνητικά δεδομένα είναι έντονα και μαρτυρούν μια στενή σχέση μεταξύ της κατάθλιψης και ενός τρόπου ζωής, που χαρακτηρίζεται από ανθυγιεινές συνήθειες και συμπεριφορές.<sup>30</sup> Παρά το γεγονός ότι η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή θνησιμότητα, οι καταθλιπτικοί ασθενείς με στεφανιαία νόσο παραμελούν την υγεία τους και εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά συμμόρφωσης στη θεραπευτική αγωγή τους σε σχέση με τους μη καταθλιπτικούς ασθενείς. Ένδεχομένως, η κατάθλιψη να στερεί από τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο το κίνητρο να κάνουν μια συστηματική προσπάθεια για να βελτιώσουν την ποιότητα της ζωής τους, με αποτέλεσμα το 44% από αυτούς να μην ολοκληρώνουν τα προγράμματα αποκατάστασης. Επίσης, είναι πιθανό, τα άτομα με κατάθλιψη να καθυστερούν να απευθυνθούν στους ειδικούς υγείας από τη στιγμή που οι πρώτες ενδείξεις της στεφανιαίας νόσου κάνουν την εμφάνισή τους.<sup>28</sup> Η τάση των ατόμων με κατάθλιψη να μην ακολουθούν τις συμβουλές που τους συστήνονται, επιβεβαιώνεται και από τη μικρή πιθανότητα που έχουν, να διακόψουν το κάπνισμα. Πολλές φορές αυτό οφείλεται στο φόβο που αισθάνονται, πως εάν δεν καπνίζουν θα νιώθουν ακόμη χειρότερα. Επιπλέον, η κατάθλιψη σχετίζεται θετικά με το κάπνισμα και αυξάνει τις πιθανότητες για αποτυχημένη προσπάθεια για διακοπή του, ενώ τα άτομα με μείζονα κατάθλιψη εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά εξάρτησης από τη νικοτίνη. Όπως φαίνεται από αρκετές συγχρονικές μελέτες, η κατάχρηση, καθώς και η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ, είναι πολύ πιο συχνή στα άτομα με κατάθλιψη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Μία ακόμα βασική συνιστώσα του τρόπου ζωής, που επηρεάζεται από τις ψυχικές διαταραχές, είναι η σωματική δραστηριότητα. Η έλλειψη ενέργειας και η χαμηλή κινητοποίηση, που παρατηρείται στην κατάθλιψη, οδηγεί σε ανεπαρκή φυσική δραστηριότητα. Τα χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας σχετίζονται με τη σειρά τους με καταθλιπτικά συμπτώματα και αυτό έχει ως συνέπεια τη δημιουργία και ανάπτυξη ενός φαύλου κύκλου, που επιβαρύνει την υγεία.

**Πίνακας 1. Στοιχεία τών μελετών που άνασκοπήθηκαν στην παρούσα έργασία.  
Άμεση επίδραση τής κατάθλιψης και του άγχους στον καρδιαγγειακό κίνδυνο**

Μελέτη	Έτος	Άριθμός δειγματος	Χαρακτηριστικά δείγματος	Ευρήματα
Raadsheer FC, et al <sup>14</sup>	1995	27	7 καταθλιπτικοί άσθενείς 10 άσθενείς με νόσο Άλτσχάιμερ 10 άτομα στην ομάδα έλέγχου	Αυξημένα επίπεδα mRNA για την όρμόνη άπελευθέρωσης τής κορτικοτροπίνης (Corticotropin Releasing Hormone-CRH) στα καταθλιπτικά άτομα σε σχέση με την ομάδα έλέγχου → ή κατάθλιψη σχετίζεται με υπερδραστικότητα τών νευρώνων που εκκρίνουν την CRH.
Raadsheer FC, et al <sup>38</sup>	1994	16	6 καταθλιπτικοί άσθενείς 10 άτομα στην ομάδα έλέγχου	Ό άριθμός τών νευρώνων του υποθαλάμου, που εκφράζουν την CRH, βρέθηκε 4 φορές ύψηλότερος στα άτομα με κατάθλιψη σε σύγκριση με την ομάδα έλέγχου, όπως εκτιμήθηκε με άνοσοϊστοχημική μέθοδο.
Hamer M, et al <sup>17</sup>	2007	55	55 άντρες και γυναίκες, μέσος όρος ήλικίας 23.4 ± 3 έτη	Τα άτομα με ύψηλότερο σκός στην κλίμακα κατάθλιψης Studies Depression Scale (CES-D) έμφάνισαν αύξημένο μέσο όρο στα επίπεδα νορεπινεφρίνης και διαστολικής πίεσης σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν χαμηλότερο σκός. Άπό τούς έθελοντές ζητήθηκε να άφηγηθούν γεγονότα τής ζωής τους, που τούς είχαν προκαλέσει θυμό ή θλίψη και έπειτα άκολουθήσαν 30 λεπτά για να άποφορτιστούν. Κατά τη διάρκεια τής άποφόρτισης τα καταθλιπτικά άτομα είχαν ύψηλα επίπεδα νορεπινεφρίνης, ενώ ή άφήγηση γεγονότων, που τούς προκάλεσαν θυμό, ήταν ικανή να αύξησει άμέσως τα επίπεδα νορεπινεφρίνης, ύποδηλώνοντας αύξημένη ένεργοποίηση του κεντρικού άδρενεργικού συστήματος άπό άρνητικά συναισθήματα.
Greenstein AS, et al <sup>19</sup>	2010	31	16 άσθενείς με κατάθλιψη «μεγάλης ήλικίας», μέσος όρος ήλικίας 71.8±4.0 έτη 15 άτομα στην ομάδα έλέγχου, μέσος όρος ήλικίας 72.1±5.9 έτη	Καταθλιπτικοί άσθενείς: ύπερτροφία άρτηριακού τοιχώματος λόγω αύξημένου πάχους του μέσου χιτώνα και σημαντικά μειωμένη άγγειοδιαστολή ύστερα άπό χορήγηση άκετυλοχολίνης σε σύγκριση με την ομάδα έλέγχου.
Weber-Hamann B, et al <sup>21</sup>	2002	45	22 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με κατάθλιψη 23 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς κατάθλιψη	Οι καταθλιπτικές γυναίκες έμφάνισαν ύψηλότερα ποσοστά ένδοσπλαχνικού λίπους, καθώς επίσης ύψηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης μετά άπό δοκιμασία άνοχής στη γλυκόζη σε σχέση με τις μη καταθλιπτικές γυναίκες.
Sevincok L, et al <sup>24</sup>	2001	117	40 άσθενείς με γενικευμένη άγχώδη διαταραχή και μείζονα κατάθλιψη 27 άσθενείς με μείζονα κατάθλιψη 26 άσθενείς με γενικευμένη άγχώδη διαταραχή 24 ύγιη άτομα στην ομάδα έλέγχου	Άσθενείς με γενικευμένη άγχώδη διαταραχή και μείζονα κατάθλιψη: ύψηλότερα επίπεδα όλικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και λιποπρωτείνης χαμηλής πυκνότητας (Low Density Lipoprotein Cholesterol -LDL-C) και χαμηλότερα επίπεδα λιποπρωτείνης χαμηλής πυκνότητας (High Density Lipoprotein Cholesterol- HDL-C) σε σχέση με τούς ύγιεις και τούς άσθενείς, που είχαν μόνο γενικευμένη άγχώδη διαταραχή ή μόνο μείζονα κατάθλιψη.

Μελέτη	Έτος	Αριθμός δειγματος	Χαρακτηριστικά δειγματος	Ευρήματα
Fisher L, et al <sup>25</sup>	2008	506	506 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, ηλικία 21-75 ετών	Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II: 60% και 123% υψηλότερη πιθανότητα για μείζονα κατάθλιψη και γενικευμένη άγχώδη διαταραχή, αντίστοιχα, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) εμφάνισε θετική συσχέτιση με τα καταθλιπτικά συναισθήματα.
Pan Y, et al <sup>27</sup>	2015	231.535	Μετα-ανάλυση: 13 επιδημιολογικές μελέτες (151.389 έθελοντές) και 8 προοπτικές μελέτες (80.146 έθελοντές)	Επιδημιολογικές μελέτες: θετική συσχέτιση χρόνιου άγχους με υπέρταση (OR 1.18, 95% CI 1.02-1.37). Προοπτικές μελέτες: το χρόνιο άγχος αυξάνει τον κίνδυνο για υπέρταση (HR 1.55, 95% CI 1.24-1.94).
Demosthenes B. Panagiotakos, et al <sup>29</sup>	2004	853	453 άντρες, ηλικία 19-89 ετών και 400 γυναίκες, ηλικία 18-84 ετών χωρίς στεφανιαία νόσο	Η κατάθλιψη συσχετίστηκε θετικά με δείκτες φλεγμονής (C αντιδρώσα πρωτεΐνη, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων) και παράγοντες πήξης (ινωδογόνο) και στα δύο φύλα.

#### Έμμεση επίδραση της κατάθλιψης και του άγχους στον καρδιαγγειακό κίνδυνο

Μελέτη	Έτος	Αριθμός δειγματος	Χαρακτηριστικά δειγματος	Ευρήματα
Piwonski J, et al <sup>32</sup>	2010	13.545	6.392 άντρες και 7.153 γυναίκες, ηλικίας 20-74 ετών	Σε σύγκριση με τους υγιείς, οι έθελοντές με καταθλιπτικά συμπτώματα είχαν περισσότερους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά (παχυσαρκία, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, υπερίλιπιδαιμία), ήταν χαμηλότερου κοινωνικοοικονομικού επιπέδου και χαρακτηρίζονταν από πιο άθυγινο τρόπο ζωής. Η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και το κάπνισμα εμφάνισε στατιστικά σημαντική και ανεξάρτητη σχέση με τα καταθλιπτικά συμπτώματα και στα δύο φύλα, ενώ η τακτική κατανάλωση άλκοολ (>3 φορές την εβδομάδα) μόνο στις γυναίκες.
Yannis Manios, et al <sup>33</sup>	2005	3.042	1.514 άντρες, ηλικίας 18-87 ετών 1.528 γυναίκες, ηλικίας 18-89 ετών	Οι γυναίκες και οι άντρες υψηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας, σε σχέση με όσους είχαν χαμηλό ή μέτριο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Τα αποτελέσματα αυτά όφειλονταν σε διαφορές του τρόπου ζωής (επίπεδο φυσικής δραστηριότητας και διατροφικές συνήθειες-ένεργειακή πρόσληψη).
Panagiotakos DB, et al <sup>34</sup>	2008	3.042	1.528 άντρες, ηλικίας 18-87 ετών 1.514 γυναίκες, ηλικίας 18-89 ετών	Τα άτομα χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας, υπέρτασης, υπερίλιπιδαιμίας, σακχαρώδους διαβήτη τύπου II, καθώς επίσης χαμηλότερα επίπεδα συμμόρφωσης με τη μεσογειακή διατροφή, σε σύγκριση με άτομα υψηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου.

Πιθανώς, η υπερδραστηριότητα του άξονα ΥΥΕ, που αποτελεί κοινή δυσλειτουργία στα άτομα με κατάθλιψη, να συνδέεται με τη μειωμένη φυσική δραστηριότητα.<sup>32</sup> Επιπλέον, οι καταθλιπτικοί ασθενείς έχουν την τάση να κάνουν άνθυγιεινές διατροφικές επιλογές, οι οποίες, όταν συνδυάζονται με σωματική αδράνεια, προωθούν την ανάπτυξη παχυσαρκίας και των επιπλοκών της.<sup>20</sup> Εάν παρατηρήσει κάποιος τις ανεπιθύμητες για την υγεία συμπεριφορές, που συνοδεύουν την κατάθλιψη, μπορεί να εντοπίσει άρκετες ομοιότητες με τον άθυγιεινό τρόπο ζωής που εμφανίζουν τα άτομα χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου.<sup>33-35</sup>

Το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο συσχετίζεται με αύξημένα ποσοστά κατάθλιψης και χρόνιου άγχους.<sup>36,37</sup> Έτσι, είναι πιθανό πως το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο εθύνεται για την υιοθέτηση άθυγιεινών συμπεριφορών και την εμφάνιση κατάθλιψης, με αποτέλεσμα να δημιουργείται μία αμφίδρομη σχέση, στην οποία η φτωχή ποιότητα του τρόπου ζωής ενισχύει τα καταθλιπτικά συμπτώματα και αντίστροφα. Συνοψίζοντας, η επίδραση της κατάθλιψης στην αύξηση των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά είναι ισχυρή και αυτό μπορεί να εξηγήσει, εν μέρει, τον αύξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και τη δυσμενέστερη πρόγνωση των καταθλιπτικών ασθενών.

### Συμπεράσματα

Ο ύψηλος επιπολασμός της κατάθλιψης τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και στους ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο μαρτυρά την ανάγκη για άμεση ευαισθητοποίηση και στρατηγικές άνιχνευσης της κατάθλιψης στον πληθυσμό.<sup>39</sup> Η έγκαιρη αντιμετώπιση της κατάθλιψης και του άγχους μειώνει τον κίνδυνο συννοσηροτήτων και συσχετίζεται με καλύτερη έκβαση της καρδιαγγειακής νόσου. Η Αμερικανική Καρδιολογική Έταιρεία (AHA) έχει δημοσιεύσει συστάσεις, που προάγουν την καλύτερη διαχείριση των ασθενών με στεφανιαία νόσο. Όπως δηλώνεται ρητά, η άνιχνευση των καταθλιπτικών ασθενών θα πρέπει να αποτελεί διαδικασία ρουτίνας στην καθημερινή κλινική πράξη.<sup>39</sup> Έχει φανεύει πως ακόμη και δύο άπλες ερωτήσεις (“Κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα έχετε νιώσει συχνά «πεσμένος»,

άπελπισμένος ή καταθλιπτικός;” και “ Κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα έχετε νιώσει συχνά μικρό ενδιαφέρον για να κάνετε πράγματα και πως άντλείτε λίγη ευχαρίστηση από αυτά;”) είναι ικανές να βοηθήσουν στον έντοπισμό των καταθλιπτικών ασθενών από τους επαγγελματίες υγείας.<sup>40</sup> Σε περίπτωση που η άνιχνευση είναι θετική, θα πρέπει να απευθυνθούν σε κάποιον ειδικό ψυχικής υγείας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ώστε να ελέγχεται η συμμόρφωση με τη θεραπευτική αγωγή που τους έχει δοθεί τόσο για την καρδιαγγειακή όσο και την ψυχική νόσο και επιπλέον να γίνεται τακτικός επανέλεγχος, που θα αξιολογεί τις αλλαγές στον τρόπο ζωής των ασθενών. Τέλος, η ουσιαστική συνεργασία και επικοινωνία μεταξύ των επιστημόνων υγείας αποτελεί θεμέλιο λίθο για την προώθηση και την αποτελεσματική εφαρμογή των στρατηγικών πρόληψης και αντιμετώπισης της καρδιαγγειακής νόσου.<sup>39</sup>

### Βιβλιογραφία

1. Charlson FJ, Moran AE, Freedman G, Norman RE, Stapelberg NJ, Baxter AJ, Vos T, Whiteford HA. The contribution of major depression to the global burden of ischemic heart disease: a comparative risk assessment. *BMC Med.* 2013 Nov 26;11:250.
2. Baumeister H, Balke K, Härter M. Psychiatric and somatic comorbidities are negatively associated with quality of life in physically ill patients. *J Clin Epidemiol* (2005) 58:1090-100.
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016 Jan 26;133(4):447-54.
4. Worldwide Health Organization. Depression. Fact sheet. Review April 2016.
5. Phillips AC, Batty GD, Gale CR, Deary IJ, Osborn D, MacIntyre K, Carroll D. Generalized anxiety disorder, major depressive disorder, and their comorbidity as predictors of all-cause and cardiovascular mortality: the Vietnam experience study. *Psychosom Med.* 2009 May;71(4):395-403.
6. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2002 Jul;23(1):51-61.
7. Gan Y, Gong Y, Tong X, Sun H, Cong Y, Dong X, Wang Y,



- Xu X, Yin X, Deng J, Li L, Cao S, Lu Z. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*. 2014 Dec 24;14:371.
8. Janszky I, Ahnve S, Lundberg I, Hemmingsson T. Early-onset depression, anxiety, and risk of subsequent coronary heart disease: 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 29;56(1):31-7.
  9. Thombs BD, Bass EB, Ford DE, Stewart KJ, Tsilidis KK, Patel U, Fauerbach A, Bush DE and Ziegelstein RC. Prevalence of Depression in Survivors of Acute Myocardial Infarction. *JGIM*. 2006 January; 21(1):30-38.
  10. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thombs BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011 May-Jun;33(3):203-16.
  11. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal A, Carney RM, Doering LV, Smith NF, Freedland KE, Jaffe AS, Leifheit-Limson EC, Sheps DS, Vaccarino V, Wulsin L. Depression as a Risk Factor for Poor Prognosis Among Patients With Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Recommendations. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2014 Mar 25;129(12):1350-69.
  12. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Jul;55(7):580-92.
  13. Tsigos C, Kyrou I, Kassi E, Chrousos G. Stress, Endocrine Physiology and Pathophysiology. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. 2016 Mar 10.
  14. Raadsheer FC, Heerikhuizen JJ, Lucassen PJ, Hoogendijk WJ, Tilders FJ, Swaab DF. Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in the paraventricular nucleus of patients with Alzheimer's disease and depression. *Am J Psychiatry*. 1995 Sep;152(9):1372-6.
  15. Carney RM, Freedland KE, Veith RC. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom Med*. 2005 May-Jun;67 Suppl 1:S29-33.
  16. Kyrou I, Tsigos C. Stress hormones: physiological stress and regulation of metabolism. *Curr Opin Pharmacol*. 2009 Dec;9(6):787-93.
  17. Hamer M, Tanaka G, Okamura H, Tsuda A, Steptoe A. The effects of depressive symptoms on cardiovascular and catecholamine responses to the induction of depressive mood. *Biol Psychol*. 2007 Jan;74(1):20-5.
  18. Lippi G, Montagnana M, Favaloro EJ, Franchini M. Mental depression and cardiovascular disease: a multifaceted, bidirectional association. *Semin Thromb Hemost*. 2009 Apr;35(3):325-36.
  19. Greenstein AS, Paranthaman R, Burns A, Jackson A, Malik A, Baldwin RC, Heagerty AM. Cerebrovascular damage in late-life depression is associated with structural and functional abnormalities of subcutaneous small arteries. *Hypertension*. 2010 Oct;56(4):734-40.
  20. Penninx BW, Milaneschi Y, Lamers F and Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med*. 2013 May 15;11:129.
  21. Weber-Hamann B, Hentschel F, Kniest A, Deuschle M, Colla M, Lederbogen F, Heuser I. Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat. *Psychosom Med*. 2002 Mar-Apr;64(2):274-7.
  22. Esteve E, Ricart W, Fernandez-Real JM. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism. *Clin Nutr*. 2005 Feb;24(1):16-31.
  23. Hiles A, Revesz D, Lamers F, Giltay E, Penninx BW. Bidirectional prospective associations of metabolic syndrome components with depression, anxiety and antidepressant use. *Depress Anxiety*. 2016 Apr 27.
  24. Sevincok L, Buyukozturk A, Dereboy F. Serum lipid concentrations in patients with comorbid generalized anxiety disorder and major depressive disorder. *Can J Psychiatry*. 2001 Feb;46(1):68-71.
  25. Gonzalez JS, Fisher L and Polonsky WH. Depression in Diabetes: Have We Been Missing Something Important? *Diabetes Care*. 2011 Jan; 34(1): 236-239.
  26. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med*. 2012 Mar 6;18(3):363-74.
  27. Pan Y, Cai W, Cheng Q, Dong W, An T and Yan J. Association between anxiety and hypertension: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 Apr 22;11:1121-30.
  28. Dhar AK, Barton A. Depression and the Link with Cardiovascular Disease. *Front Psychiatry*. 2016 Mar 21;7:33.
  29. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Tsetsekou E, Papageorgiou C, Christodoulou G, Stefanadis C. Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people; the ATTICA study. *Eur Heart J*. 2004 Mar;25(6):492-9.
  30. Bonnet F, Irving K, Terra JL, Nony P, Berthezene F, Moulin P. Anxiety and depression are associated with unhealthy lifestyle in patients at risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2005 Feb;178(2):339-44.
  31. Smith PJ, Blumenthal A. [Psychiatric and behavioral aspects of cardiovascular disease: epidemiology, mechanisms, and treatment]. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Oct;64(10):924-33.
  32. Piwonski J, Piwonska A, Sygnowska E. Do depressive symptoms adversely affect the lifestyle? Results of the WOBASZ study. *Kardiol Pol*. 2010 Aug;68(8):912-8.
  33. Manios Y, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Polychronopoulos E, Stefanadis C. Implication of socio-economic status on the prevalence of overweight and obesity in Greek adults: the ATTICA study. *Health Policy*. 2005 Oct;74(2):224-32.
  34. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Vliamas K, Skoumas Y, Palliou K, Stefanadis C. Dietary habits mediate the relationship between socio-economic status and CVD factors among healthy adults: the ATTICA study. *Public Health Nutr*. 2008 Dec;11(12):1342-9.
  35. Pampel FC, Krueger PM, Denney JT. Socioeconomic

- Disparities in Health Behaviors. *Annu Rev Sociol.* 2010 Aug;36:349-370.
36. Murphy JM, Olivier DC, Monson RR, Sobol AM, Federman EB, Leighton AH. Depression and anxiety in relation to social status. A prospective epidemiologic study. *Arch Gen Psychiatry.* 1991 Mar;48(3):223-9.
37. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Tsetsekou E, Chrysoshoou C, Kinlaw M, Papageorgiou C, Soldatos C, Stefanadis C. Anxiety and socio-economic status among healthy adults: the ATTICA study. *Epidemiol Psichiatr Soc.* 2007 Oct-Dec;16(4):356-62.
38. Raadsheer FC, Hoogendijk WJ, Stam FC, Tilders FJ, Swaab DF. Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology.* 1994 Oct;60(4):436-44.
39. Lichtman JH, Bigger JT Jr, Blumenthal A, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lesperance F, Mark DB, Sheps DS, Taylor CB, Froelicher ES. AHA science advisory. Depression and coronary heart disease. Recommendations for screening, referral, and treatment. A science advisory from the American Heart Association Prevention Committee to the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care Outcomes Research. Endorsed by the American Psychiatric Association. *Prog Cardiovasc Nurs.* 2009 Mar;24(1):19-26.
40. Ruo B, Rumsfeld JS, Hlatky MA, Liu H, Browner WS, and Whooley MA. Depressive Symptoms and Health-Related Quality of Life: The Heart and Soul Study. *JAMA.* 2003 July 9; 290(2): 215-221.



«Νούφαρα, Ύδατινο Τοπίο, Σύννεφα»

*Claude Monet*