

# Depresja jako czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego

Depression as a risk factor of cardiovascular disease

Katarzyna Gil<sup>1</sup>, Piotr Radziwiłłowicz<sup>2</sup>, Tomasz Zdrojewski<sup>1</sup>, Jerzy Piwoński<sup>3</sup>,  
Jerzy Landowski<sup>2</sup>, Bogdan Wyrzykowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centrum Prewencji Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego, Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Akademia Medyczna, Gdańsk

<sup>2</sup>Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych, Akademia Medyczna, Gdańsk

<sup>3</sup>Instytut Kardiologii, Warszawa

Kardiol Pol 2006; 64: 526-531

## Wstęp

Współczesna medycyna podchodzi do człowieka w sposób holistyczny, czego wyrazem jest szybki rozwój psychosomatyki – dziedziny medycyny łączącej somatyczne i psychiczne aspekty choroby. Jako pierwszy termin *psychosomatyka* wprowadził do nauki Johann Heinroth w XIX w., należy jednak podkreślić, że wzajemne oddziaływanie psychiki i ciała uważano już w starożytności.

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat zaobserwowano gwałtowny wzrost umieralności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Poszukiwania przyczyn tego zjawiska ujawniły wiele czynników ryzyka chorób serca i naczyń. Do najważniejszych z nich należą: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, cukrzyca i otyłość. Somatyczne czynniki ryzyka są odpowiedzialne za co najmniej 60% zgonów spowodowanych chorobami układu krążenia [1]. Coraz większe znaczenie przywiązuje się do tzw. psychospołecznych czynników sprzyjających rozwojowi choroby niedokrwiennej serca (ChNS), tj. typu zachowania, środowiska życia, stresu i depresji [2–4].

Depresja jako zaburzenie psychosomatyczne znalazła szczególne i ugruntowane miejsce w badaniach nad epidemiologią ChNS w określonych populacjach. Częstość występowania depresji w Polsce wyno-

si 16–18% w populacji ogólnej, z czego 70% epizodów dotyczy osób w wieku największej produktywności, pomiędzy 18. a 45. rokiem życia [5]. Pociąga to za sobą duże straty i obciążenia dla społeczeństwa. W Stanach Zjednoczonych w 1990 r. depresja zajmowała 4. miejsce na liście głównych przyczyn inwalidztwa, wyprzedzając pod tym względem ChNS. Szacuje się, że do 2020 r. depresja zajmie 2. miejsce w tym rankingu [6]. Przyczyny tego zjawiska są złożone. Należą do nich: starzenie się społeczeństw rasy białej oraz gwałtowne zmiany społeczno-ekonomiczne i ich konsekwencje w postaci rosnącego bezrobocia, ograniczenia więzi międzyludzkich oraz cywilizacyjnego zaniku prozdrowotnego stylu życia. Jest to poważny problem medyczny i społeczny. Depresja jako zaburzenie psychiczne o przewlekłym charakterze prowadzi do znacznego obniżenia jakości życia. W depresji, podobnie jak w stresie przewlekłym, może dochodzić do niekorzystnych zmian w układzie neuroendokrynym organizmu człowieka, a co za tym idzie do zaburzeń metabolicznych i hemodynamicznych. Istnieje wiele teoretycznych i praktycznych przesłanek przemawiających za tym, że depresja może być czynnikiem sprzyjającym rozwojowi ChNS. Depresja jest chorobą uleczalną, a zatem terapia tego zaburzenia może stanowić dodatkową, ważną metodę prewencji pierwotnej i wtórnej ChNS.

---

## Adres do korespondencji:

Katarzyna Gil, ul. Dębinki 7, Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AM, 80-211 Gdańsk, Poland, tel./faks: +48 58 349 25 38, e-mail: kasiagil@poczta.onet.pl

## Depresja a ChNS

Przed blisko 70 laty Barry Malzberg wykazał, że depresja zwiększa umieralność wśród osób w wieku starszym [7]. W latach 50. i 60. ubiegłego stulecia rozpoczęto intensywne badania wpływu typu osobowości człowieka na występowanie chorób somatycznych. Spowodowało to, że przez wiele lat temat depresji nie pojawiał się w badaniach dotyczących epidemiologii ChNS. Problem ten podjęto ponownie w latach 80. W 1979 r. Weeke wykazał, że u osób z chorobą afektywną jedno-i dwubiegunową śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego jest o 50% większa niż w populacji ogólnej [8, 9]. Liczne badania nad chorobami afektywnymi potwierdziły te wyniki. Z kolei zdaniem Zielbera i wsp., większa śmiertelność osób z depresją spowodowana była chorobami infekcyjnymi [10]. W odniesieniu do ChNS nie było wiadomo, czy depresja niekorzystnie wpływa na układ krążenia czy jest to rezultat kardiotoksycznego działania trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych. Nie wiedziano również, które zaburzenie było pierwotne, a które wtórne. Dopiero lata 90. przyniosły dowody potwierdzające rolę depresji jako czynnika ryzyka ChNS. W 1994 r. Ford i wsp. przedstawili wyniki 35-letniej obserwacji 1198 absolwentów studiów medycznych Uniwersytetu Johna Hopkinsa. Występowanie depresji i ChNS oceniano za pomocą kwestionariusza w odstępach 5 lat. Bardzo wielu badanych, bo aż 90%, zgłaszało się na kolejne wizyty. Depresja okazała się niezależnym predykatorem ChNS [11]. Pratt i wsp. (1996) wykazali, że przebycie przynajmniej jednego epizodu depresji 4-krotnie zwiększa ryzyko zawału serca [12]. Podobne obserwacje pochodzą z Kanady [13] i Danii [14]. W Finlandii Aromaa i wsp. obserwowali grupę 8000 dorosłych osób przez 6 lat. W grupie tej oceniano obecność przewlekłych chorób somatycznych i zaburzeń psychiatrycznych. Wykazano większą śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego u osób z depresją [15].

Osobnego omówienia wymaga zagadnienie depresji w wieku starszym. U osób powyżej 65. roku życia zaburzenia depresyjne występują częściej niż u osób młodych. Różnią się również nieznacznie etiologią i przebiegiem klinicznym. Często są następstwem organicznej dysfunkcji mózgu wynikającej z postępującego procesu miażdżycowego. W tej grupie wiekowej większe znaczenie dla rozwoju depresji mają problemy socjalne oraz postępująca bezradność i inwalidztwo spowodowane samym procesem starzenia. Warto tu wspomnieć o problemach diagnostyki depresji u ludzi starszych. Objawy depresyjne mogą

maskować postępujący proces otępienny i na odwrót. Depresja w wieku podeszłym może bowiem *naśladować* otępienie. W latach 1982–1991 Mendes de Leon i wsp. przeprowadzili badanie prospektywne 2391 osób w wieku powyżej 65 lat. W badaniu tym wykazano, że depresja zwiększa ryzyko ChNS jedynie w grupie kobiet [16]. Wnioski z badania Marzari i wsp., opublikowane w 2005 r., były odmienne. Badanie to obejmowało dużą grupę 5632 osób w wieku 65 i więcej lat. Objawy depresyjne zwiększały ryzyko ChNS w grupie mężczyzn i w całej badanej grupie (kobiety i mężczyźni razem). Wyniki te nie miały związku z zachowaniami zdrowotnymi, izolacją społeczną, czynnikami biologicznymi czy klinicznymi [17].

Depresja jest nie tylko czynnikiem ryzyka ChNS. Może również modyfikować przebieg już istniejącego zaburzenia. Początkowe analizy wskazywały, że częstość występowania depresji u osób po zawale mięśnia sercowego (w zależności od badania) wynosi 18–60% [18–20]. Przyczyną takiej rozpiętości wyników były niejednolite kryteria diagnostyczne depresji i różny czas ich oceny w stosunku do początku objawów (od 1. dnia po zawale do okresu późnej rekonwalescencji). Często z analizy wyłączano chorych z bardzo ciężkim przebiegiem klinicznym ChNS. W latach 80. stworzono precyzyjniejsze narzędzia diagnostyki psychiatrycznej, co umożliwiło dokładniejszą ocenę częstości występowania zaburzeń depresyjnych u chorych z zawałem mięśnia sercowego 16–23% [21].

Początkowo uważano, że zaburzenia depresyjne towarzyszące zawałowi są związane z reakcją na stres psychiczny i biologiczny. Okazało się jednak, że – w przeciwieństwie do innych chorób somatycznych z towarzyszącą depresją – u chorych po przebytym zawale mięśnia sercowego objawy depresyjne nie są bezpośrednio związane z tym, jak ciężki był przebieg kliniczny, nie zależą też od stopnia inwalidztwa spowodowanego chorobą [22]. Być może część tych chorych miała objawy depresji jeszcze przed wystąpieniem pierwszych objawów ChNS. Badania chorych po przebytym zawale serca wykazały, że 28% z nich miało w ciągu życia epizody depresyjne [23, 24]. Stwierdzono, że 38–48% chorych z ostrym zawałem mięśnia sercowego miało wyraźne objawy depresji w okresie bezpośrednio poprzedzającym epizod wieńcowy [25, 26]. Anda (1993) i Everson (1996) zauważyli, że nasilenie objawów depresji zwiększa nie tylko ryzyko rozwoju ChNS, lecz także nagłej śmierci sercowej [27, 28].

U chorych z ChNS częściej występują objawy depresji. Wiadomo również, że depresja niekorzystnie

wpływa na przebieg i rokowanie w już istniejącej ChNS. W 1988 r. Carney i wsp. przeprowadzili standaryzowany wywiad psychiatryczny u osób zgłaszających się na planowe badanie koronarograficzne. Spośród osób, u których badanie potwierdziło ChNS, aż 20% spełniało kryteria dużego epizodu depresyjnego. Ponadto w czasie 12-mies. obserwacji stwierdzono u tych osób 2,5 razy większe ryzyko ostrego incydentu wieńcowego [29]. Osoby z ostrym zawałem mięśnia sercowego, u których występują zaburzenia depresyjne, stanowią grupę wysokiego ryzyka zgonu lub ponownego zawału [30–32]. Ryzyko to jest większe nie tylko w okresie bezpośrednio po zawale, ale także w okresie późniejszym [33].

### Depresja a zespół metaboliczny

Stwierdzenie częstego współwystępowania zaburzeń depresyjnych i ChNS spowodowało, że zaczęto poszukiwać przyczyn tego zjawiska i możliwych patomechanizmów łączących obie jednostki chorobowe. Okazało się, że zarówno w ChNS, jak i w depresji może dochodzić do podobnych zmian metabolicznych i hemodynamicznych. Do najważniejszych z nich należy zespół metaboliczny. Zaburzenie to i jego składowe są znanymi czynnikami ryzyka ChNS [34, 35]. Niektóre doniesienia sugerują, że mogą być one przynajmniej częściowo związane ze zwiększonym poziomem kortyzolu. Hiperkortyzolemia z kolei może być następstwem przewlekłego wzbudzenia podwzgórza i nadaktywności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN). Kluczową rolę w powstawaniu tych zaburzeń przypisuje się m.in. nieprawidłowej reakcji na przewlekły stres psychospołeczny [36]. Istnieje wiele podobieństw między zaburzeniami depresyjnymi a stresem przewlekłym. Należą do nich: przedłużona aktywacja osi PPN, osłabienie hamowania zwrotnego w obrębie tej osi i zwiększona aktywność układu noradrenergicznego [37]. Ocenia się, że stan nadmiernego wzbudzenia podwzgórza może odpowiadać za hiperkortyzolemię obserwowaną u 50% chorych z depresją [38]. Teoria ta może stanowić istotne ogniwo łączące depresję i ChNS. Częściowym potwierdzeniem tej tezy są wyniki badań, w których jednocześnie przeprowadzano ocenę metabolicznych i hemodynamicznych czynników ryzyka ChNS oraz diagnostykę depresji. Stwierdzono, że u osób otyłych, które mają depresję, często występuje hiperkortyzolemia, zaś osoby otyłe bez objawów depresji częściej mają prawidłowy poziom kortyzolu. Indukowana stresem hiperkortyzolemia, otyłość trzewna oraz ich sercowo-naczyniowe następstwa 2–3-krotnie zwiększają

śmiertelność w grupie osób z depresją i skracają życie o kilka lat [39]. Zaobserwowano, że osoby z zaburzeniami depresyjnymi mają często objawy zespołu metabolicznego, który w skrajnych przypadkach może być określany jako zespół pseudo-Cushinga. Wspomniany powyżej zespół wzbudzenia podwzgórza z równoczesną aktywacją osi stresowej są odpowiedzialne za rozwój otyłości trzewnej, dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego, insulinooporności, a nawet cukrzycy typu II [40]. Wykazano, że zmiany w ośrodkowej regulacji osi stresowej, jakie obserwuje się czasami w depresji, mogą odgrywać istotną rolę w rozwoju nietolerancji glukozy u mężczyzn [41]. Hamman i wsp. stwierdzili, że kobiety z depresją i towarzyszącą hiperkortyzolemią mają zwiększone ryzyko rozwoju insulinooporności i otyłości centralnej [42].

### Depresja a zaburzenia hemostazy

Zarówno w depresji, jak i ChNS obserwuje się zaburzenia hemostazy w postaci zwiększonej agregacji płytek, podwyższonego stężenia fibrynogenu oraz czynników i cytokin działających prozakrzepowo. Nowoczesne techniki cytometryczne pozwoliły uzyskać bezpośrednie dowody zwiększonej aktywacji płytek u chorych na depresję [43]. W tej grupie osób wykazano większą gęstość receptorów serotonergicznych 5-HT<sub>2</sub> na powierzchni płytek [44] oraz wyższe poziomy wapnia pozakomórkowego w odpowiedzi na działanie serotoniny [45]. Spostrzeżenia te wskazują na możliwy udział zaktóceń układu serotonergicznego ustroju w regulacji czynności płytek, co może stanowić kolejny mechanizm łączący depresję z ChNS.

### Depresja a zaburzenia hemodynamiczne

Opisywane w zaburzeniach depresyjnych pobudzenie osi PPN poprzez pole sinawe i projekcje noradrenergiczne może powodować niekorzystne zmiany w hemodynamice układu krążenia. U chorych na depresję obserwuje się podwyższone stężenie noradrenaliny i jej metabolitów oraz zwiększenie ich wydalania z moczem [46]. Istotną konsekwencją hemodynamiczną depresji jest obniżenie zmienności rytmu serca (HRV). Spadek tego parametru jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym u chorych z zawałem mięśnia sercowego oraz niewydolnością krążenia i zwiększa śmiertelność z powodu zaburzeń rytmu serca [47]. Zaobserwowano, że u osób hospitalizowanych z powodu zawału mięśnia sercowego ze współistniejącą depresją dochodzi do istotnego zmniejszenia HRV [48]. Stała stymulacja adrenergiczna oraz względna przewaga układu współczulnego nad przywspółczul-

nym u chorych na depresję może prowadzić do obniżenia progu migotania komór i zwiększa ryzyko śmierci sercowej z powodu arytmii. Ponadto u chorych na depresję często obserwuje się zwiększenie całkowitego oporu obwodowego (TPRI). Wiąże się to ze wzrostem ciśnienia tętniczego krwi i możliwością przerostu lewej komory. Powyższy mechanizm powstawania powikłań sercowo-naczyniowych może mieć miejsce także w stanach przewlekłego stresu [49].

## Leczenie depresji a ChNS

Odrębnym problemem jest terapia zaburzeń depresyjnych w schorzeniach kardiologicznych. Od momentu wprowadzenia w latach 50. przez Kuhna imipraminy, pierwszego leku trójcyklicznego, mnożyły się doniesienia o niekorzystnym wpływie tej grupy leków na mięsień sercowy [50]. Mechanizm kardiotoxiczności leków trójpierścieniowych jest złożony, głównie przez niekorzystne działanie na układ przewodzący serca [51]. Ograniczało to znacznie możliwości leczenia chorych na ChNS i utrudniało badania nad wpływem samej depresji na układ sercowo-naczyniowy. Obecnie leczenie depresji jest bezpieczne dzięki wprowadzeniu tymoleptyków nowej generacji – selektywnych inhibitorów wchłaniania zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitorów monoaminooksydazy (I-MAO). Dotychczasowe obserwacje kliniczne pokazują, że leki te pozostają praktycznie bez wpływu na układ sercowo-naczyniowy [52, 53]. Działając przez receptory serotoninowe i/lub noradrenergiczne, leki przeciwdepresyjne stabilizują nastrój i przyczyniają się do poprawy jakości życia chorych. Ma to szczególne znaczenie przy współistnieniu ChNS, kiedy już sam fakt istnienia zaburzenia kardiologicznego powoduje dyskomfort codziennego funkcjonowania.

Leczenie depresji ma znaczenie nie tylko u osób z już istniejącym zaburzeniem kardiologicznym. Może także odgrywać istotną rolę w prewencji pierwotnej ChNS, szczególnie gdy depresji towarzyszy wysoki poziom sterydów nadnerczowych. Okazuje się, że zastosowanie leków antyglukokortykoidowych, np. ketokonazolu na ChNS, może stanowić alternatywny sposób leczenia zaburzeń depresyjnych z towarzyszącą hiperkortyzolemią [54]. Niestety, dostępne obecnie leki antyglukokortykoidowe mają wiele niekorzystnych skutków ubocznych, dlatego ich zastosowanie jest na etapie badań naukowych. Konieczne jest poszukiwanie leków, które docelowo działałyby wybiórczo na receptory glukokortykoidowe. Chorzy na depresję poddani takiej terapii zyskaliby szansę nie tylko

na szybką poprawę nastroju i powrót prawidłowych funkcji pamięci – w ten sposób mogłyby zostać wyeliminowane metaboliczne skutki depresji.

## Podsumowanie

Częstość występowania zaburzeń depresyjnych w Polsce jest oceniana na 16–18% w populacji ogólnej w ciągu całego życia, wykazuje tendencję wzrostową i dotyczy coraz częściej ludzi młodych, a nawet dzieci [5]. Tak duże rozpowszechnienie zaburzeń depresyjnych jest wyzwaniem dla medycyny XXI w. To problem, z którym styka się dziś każdy lekarz, niezależnie od rodzaju specjalizacji. Towarzyszące często depresji zaburzenia metaboliczne [39, 40], hemodynamiczne [46, 47] czy hemostatyczne [43, 44] czynią z niej istotny czynnik sprzyjający powstawaniu chorób układu sercowo-naczyniowego [11–14]. Ponadto zaburzenia depresyjne u osób z już istniejącą ChNS mogą wikłać jej przebieg i zwiększać częstość incydentów wieńcowych [30–32]. Należy więc pamiętać, że leczenie depresji to nie tylko walka o dobrą jakość życia człowieka, ale także o poprawę rokowania u chorych na ChNS oraz istotne ogniwo w prewencji pierwotnej chorób układu sercowo-naczyniowego.

## Piśmiennictwo

1. Marmot M. Social differentials in health within and between populations. *Daedalus* 1994; 123: 197-216.
2. Schneiderman N, Orth-Gomer K. Blending traditions: A concluding perspective on behavioral medicine approaches to coronary heart disease prevention. In: Orth-Gomer K, Schneiderman N. (eds.). *Behavioral medicine approaches to cardiovascular disease prevention, Lawrence Erlbaum Associates Mahwah*, New Jersey, 1996: 279-301.
3. Theorell T. The psycho-social environment, stress, and coronary heart disease. In: Marmot M, Elliott P (eds.). *Coronary Heart Disease Epidemiology. Oxford University Press*, New York, 1992: 256-73.
4. Kopp M, Skrabski A, Szedmak S. Socioeconomic factors, severity of depressive symptomatology and sickness absence rate in the Hungarian population. *J Psychosom Res* 1995; 39: 1019-29.
5. Kiejna A, Faluta T, Czech M, et al. Depresja – skutki ekonomiczne i społeczne. *Dyskusje o depresji* 2002; 18: 2-5.
6. Clouse RE, Lustman PJ, Freedland KE, et al. Depression and coronary heart disease in a woman with diabetes. *Psychosom Med* 2003; 65: 376-83.
7. Malzberg B. Mortality rate among patients with involution melancholia. *Am J Psychiatry* 1937; 93: 1231-8.
8. Weeke A. Causes of death in manic-depressives. In: Schou M, Stromgren E (eds.). *Origin, prevention and treatment of affective disorders. Academic Press*, London 1979: 289-99.

9. Weeke A, Juel K, Vaeth M. Cardiovascular death and manic-depressive psychosis. *J Affect Disord* 1987; 13: 287-92.
10. Zilber N, Schufman N, Lerner Y. Mortality among psychiatric patients – the groups at risk. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 79: 248-56.
11. Ford DE, Mead LA, Chang PP, et al. Depression predicts cardiovascular disease in men: the precursor study. *Circulation* 1994; 90 (Oct. part 2): 614.
12. Pratt LA, Ford DE, Crum RM, et al. Depression, psychotropic medication and risk of myocardial infarction: prospective data from Baltimore ECA follow-up. *Circulation* 1996; 94: 3123-9.
13. Murphy JM, Monson RR, Oliver DC, et al. Affective disorders and mortality. A general population study. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 473-80.
14. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996; 93: 1976-80.
15. Aromaa A, Raitasalo R, Impivaara O, et al. Depression and cardiovascular disease. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994; 377: 77-82.
16. Mendes de Leon CF, Krumholz HM, Seeman TS, et al. Depression and risk of coronary heart disease in elderly men and women. New Haven EPESE, 1982-1991. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2341-8.
17. Marzari C, Maggi S, Manzato E, et al. Depressive symptoms and development of coronary heart disease events: The Italian longitudinal study of aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 85-92.
18. Wynn A. Unwarranted emotional distress in men with ischaemic heart disease. *Med J Aust* 1967; 2: 847-51.
19. Hackett TP, Cassem NH, Wishine HA. The coronary – care unit: an appraisal of its psychologic hazards. *N Engl J Med* 1968; 79: 1365-70.
20. Stern MJ, Pascale L, Ackerman A. Life adjustment post myocardial infarction: determine predictive variables. *Arch Intern Med* 1977; 137: 1680-5.
21. Anda R, Williamson D, Jones D. Depressed affect, hopelessness and the risk of ischaemic heart disease in a cohort of US adults. *Epidemiology* 1993; 4: 285-94.
22. Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA. The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1785-9.
23. Lesperance F, Frasere-Smith N. Negative emotions and coronary heart disease: getting to the heart of matter. *Lancet* 1996; 347: 414-5.
24. Lesperance F, Frasere-Smith N, Talajic M. Major depression before and after myocardial infarction: its nature and consequences. *Psychosom Med* 1996; 58: 99-110.
25. Fiedling R. Cognition, control, and mood during recovery from AMI. *Abstr Int Conf Health Psychol* B.P.S. UK 1898.
26. Cay EL, Vetter N, Philip AE, et al. Psychological status during recovery from an acute heart attack. *J Psychosomat Res* 1972; 16: 425-35.
27. Anda R, Williamson D, Jones D, et al. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of US adults. *Epidemiology* 1993; 4: 285-94.
28. Everson SA, Goldberg DE, Kaplan GA, et al. Hopelessness and risk of mortality and incidence of myocardial infarction and cancer. *Psychosom Med* 1996; 58: 113-21.
29. Carney RM, Rich MW, Freedland KE, et al. Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med* 1988; 50: 627-33.
30. Stern MJ, Pascale L, Ackerman A. Life adjustment post myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1977; 137: 1680-5.
31. Silverstone PH. Depression and outcome in acute myocardial infarction. *Br Med J* 1987; 294: 219-20.
32. Ladwig KH, Kieser M, Konig J, et al. Affective disorders and survival after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991; 12: 959-64.
33. Frasere-Smith N, Lecperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 999-1005.
34. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
35. Kissebah AH. Intra-abdominal fat: is it a major factor in developing diabetes and coronary artery disease? *Diab Res Clean Prac* 1996; 30: 25-30.
36. Bjorntorp P. Hypothesis. Visceral fat accumulation: the missing link between psychosocial factors and cardiovascular disease? *J Int Med* 1991; 230: 195-201.
37. Landowski J. Zespoły depresyjne – przewlekła aktywacja układu stresu. Depresja w chorobie niedokrwiennej serca. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej* 2002; 2, 1: 25-35.
38. Piccirillo G, Fimognari FL, Infantino V, et al. High plasma concentrations of cortisol and thromboxane B2 in patients with depression. *Am J Med Sci* 1994; 307: 228-32.
39. Chrousos GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Relat Metab Disord* 2000; 24 (Suppl. 2): 50-5.
40. Weber-Hamann B, Hentschel F, Kniest A, et al. Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat. *Psychosom Med* 2002; 64: 274-7.
41. Bjorntorp P, Holm G, Rospond R. Hypothalamic arousal, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 373-83.
42. Reynolds RM, Walker BR, Syddall HE, et al. Elevated plasma cortisol in glucose-intolerant men: differences in response to glucose and habituation to venepuncture. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1149-53.
43. Musselman DL, Tomer A, Manatubga AK, et al. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1313-7.
44. Pandey GN, Pandey SC, Janicak PG. Platelet serotonin 2-binding sites in depression and suicide. *Biol Psychiatry* 1990; 28: 215-22.

45. Eckert A, Gann H, Riemann D, et al. Elevated intracellular calcium levels after 5-HT<sub>2</sub> receptor stimulation in platelets of depressed patients. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 565-8.
46. Roy A, Pickar D, De Jong J, et al. Norepinephrine and its metabolites in cerebrospinal fluid, plasma, and urine. Relationship to hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 849-57.
47. Bigger TJ, Fleiss JR, Steinman RC, et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-71.
48. Miyawaki E, Salzman C. Autonomic nervous system tests in psychiatry: implications and potential uses of heart rate variability. *Integrated Psychiatry* 1991; 7: 21-8.
49. Slotwiner DJ, Devereux RB, Schwartz JE, et al. Relation of age to left ventricular function and systemic hemodynamics in uncomplicated mild hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 1404-9.
50. Weld FM, Bigger JT. Effects of imipramine hydrochloride on electrophysiological properties of sheep cardiac Purkinje fibers. *Am J Cardiol* 1978; 41: 386-92.
51. Slavicek J, Paclt I, Hamplova J, et al. Antidepressant drug and heart electrical field. *Physiol Res* 1998; 47: 297-300.
52. Murray JB. Cardiac disorders and antidepressant medications. *J Psychol* 2000; 134: 162-8.
53. Sivenius J, Sarasoja T, Aaltonen H, et al. Selegiline treatment facilitates recovery after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2001; 15: 183-90.
54. Wolkowitz OM, Reus VI, Chan T, et al. Antiglucocorticoid treatment of depression: double-blind ketoconazole. *Biol Psychiatry* 1999 Apr 15; 45: 1070-4.