

# **Depression, Metabolisches Syndrom und kardiovaskuläre Erkrankungen**

Michael Deuschle

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim

Ulrich Schweiger

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität zu Lübeck

## **Einführung**

Depressive Störungen sind mit tiefgreifenden Veränderungen in der Regulation des Verhaltens, der endokrinen und der immunologischen Regulation verbunden. Wichtige Beispiele sind Veränderungen des Essverhaltens (Gewichtsabnahme bei typischer, Gewichtszunahme bei atypischer Depression), verminderte körperliche Aktivität, Zunahme der Sekretion von Cortisol und Noradrenalin, Zunahme der Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen. Diese Veränderungen haben zwangsläufig Implikationen für die körperliche Gesundheit der betroffenen Männer und Frauen.

## **Erhöhte Mortalität bei Menschen mit Depressiven Störungen**

Die Mortalität depressiver Patienten ist gegenüber Kontrollpopulationen etwa verdoppelt. Eine Metaanalyse von 25 Studien in der Allgemeinbevölkerung mit über 106.000 Teilnehmern ergab in Bezug auf Mortalität bei Menschen mit einer Depressiven Störung eine Odds Ratio von 1.8 mit einem Konfidenzintervall von 1.6 bis 2.1 (1). Der Effekt von Depression ist sowohl bei schweren als auch bei subklinischen Formen von Depression nachzuweisen (1) und ist unabhängig von anderen bekannten Risikofaktoren. Es wird geschätzt, dass die Exzess-Mortalität bei stationär behandelten Patienten annähernd zu gleichen Teilen auf Suizid und auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückgeführt werden kann (2). Dagegen kann in der Allgemeinbevölkerung die erhöhte Sterblichkeit bei depressiven Männern und Frauen nur zu einem erheblich geringeren Anteil auf Suizide zurückgeführt werden (3). Die kardiovaskuläre Übersterblichkeit ist bei depressiven Männern wesentlich ausgeprägter, als bei depressiven Frauen. Die genauen Mechanismen für diesen Geschlechtseffekt sind aber noch unklar (4). Der Effekt von psychischen Störungen manifestiert sich zum Teil erst mit erheblicher Verzögerung. In der Harvard Alumni Study fand sich bei den depressiven Probanden erst jenseits des 50. Lebensjahr ein wesentlicher Anstieg der Morbidität und Mortalität (5).

## **Kardiovaskuläre Erkrankungen und Metabolisches Syndrom**

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Haupttodesursachen in der Allgemeinbevölkerung der industrialisierten Welt. Der Hauptrisikofaktor für

kardiovaskuläre Erkrankungen ist das sogenannte Metabolische Syndrom, das aus den Komponenten viszerale (intraabdominelle) Adipositas, Störung des Insulin und Glukosestoffwechsels, Störung des Fettstoffwechsels und Hypertonus besteht. Reaven schlug erstmals im Jahr 1986 vor diese Faktoren in einem Syndrom, dem Insulinresistenz-Syndrom oder Metabolischem Syndrom zusammenzufassen. Aus der Sicht Reavens steht dabei die zentrale Rolle von gestörter Insulinwirkung für die Entstehung von Diabetes Typ 2, koronare Herzerkrankung, Hypertonie, das Syndrom der Polyzystischen Ovarien, Fettleber, Schlafapnoe und bestimmte Tumorformen im Vordergrund (6). Die Sinnhaftigkeit dieser Zusammenfassung ist immer wieder in Frage gestellt worden, wurde aber durch verschiedene Studien bestätigt (7). Das metabolische Syndrom, so wie es aktuell definiert wird, ist eine Konstellation von Risikofaktoren, die zu einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus, Typ 2 und zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen führen. Die gängigste und praktikabelste Definition durch das U.S.-amerikanische National Cholesterol Education Program, die sogenannten ATP-III-Kriterien (8) schließen abdominale Adipositas, erhöhte Triglyceride, erniedrigtes HDL-Cholesterin sowie erhöhte Nüchtern glukose und hohen Blutdruck ein (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1:

Faktoren des Metabolischen Syndroms (mind. drei Kriterien müssen vorliegen)

Risikofaktor	Definition
Abdominale Adipositas	Taillenumfang: Männer: > 102 cm; Frauen: > 88 cm
Hohe Triglyceride	≥ 150 mg/dl (≥ 1.69 mmol/L)
Niedriges HDL-Cholesterin	Männer: < 40 mg/dl (< 1.04 mmol/l) Frauen: < 50 mg/dl (< 1.29 mmol/l)
Hoher Blutdruck	≥ 130 / ≥ 85 mm Hg
Hohe Nüchtern glukose	≥ 110 mg/dl (≥ 6.1 mmol/l)

Das entsprechend ATP-III definierte metabolische Syndrom erhöht das allgemeine Mortalitätsrisiko um etwa 30 % und das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung um etwa 70 % (9). Um die Mechanismen der Beziehung zwischen Depression und erhöhter Mortalität genauer zu beleuchten, wird deshalb im Folgenden wird ein

Überblick zum aktuellen Kenntnisstand zu Beziehung von Depression zum metabolischen Syndrom und seinen Komponenten gegeben.

### ***Adipositas und Depression***

In einzelnen Studien findet sich eine verminderte Häufigkeit von Depressivität bei Übergewicht und milden Formen von Adipositas ("jolly fat"-Hypothese)(10). Insgesamt gibt es keine ausreichenden Belege für einen einfachen Zusammenhang zwischen Gewicht und allgemeiner Symptombelastung durch Psychopathologie (11). Eine große, auf diagnostischen Interviews basierte Studie an über 8.400 Probanden zeigt allerdings eine deutliche Assoziation von erhöhtem BMI und dem Risiko aktuell an einer Major Depression zu leiden (12). Das Risiko ist sehr hoch bei einem BMI  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>, was einer hochgradigen Adipositas entspricht (Odds Ratio 5.0; Vertrauensbereich 2.1 bis 12.0). Bei leichtgradiger (BMI 30 bis 34.9) und mittelgradiger (BMI 35 – 39.9) Adipositas besteht nur ein Trend zu höherem Risiko. Übergewicht (BMI 25 bis 29.9) war nicht mit einem erhöhten Risiko assoziiert.

Depression in Kindheit und Adoleszenz ist ein erheblicher Risikofaktor für die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas, insbesondere wenn sich die Episoden durch atypische Symptome (vermehrter Appetit, vermehrter Schlaf) auszeichnen. Der Zusammenhang ist bei Frauen stärker ausgeprägt als bei Männern (13-15).

Der Body-Mass-Index ist zwar leicht zu erheben, hat aber insbesondere die Schwäche, dass Menschen mit ausgeprägter Muskulatur dem Bereich von Übergewicht und leichtgradiger Adipositas zugewiesen werden können, während Menschen mit gering ausgeprägter Muskulatur schon im Bereich eines "normalen" BMI vergrößerte Fettgewebsdepots und ungünstige metabolische Profile aufweisen können. Aktuelle Studien beschäftigen sich deshalb mit dem Zusammenhang zwischen viszeraler Adipositas und Depression. Das viszerale Fettgewebe ist das Fettkompartiment, das die inneren Organe umgibt. Freie Fettsäuren aus dem viszeralen Fettgewebe erreichen durch die Portalvene direkt die Leber und modulieren dort unter anderem die Insulinwirkung. Aufgrund einer erhöhten Konzentration von adrenergen Rezeptoren werden unter Einfluss von Katecholaminen aus dem viszeralen Fettgewebe sehr viel schneller Fettsäuren freigesetzt als aus dem subkutanen Fettgewebe (16). Diese metabolischen

Besonderheiten führen zu einer sehr engen Beziehung zwischen dem viszeralen Fettgewebe und dem metabolischen Syndrom. Das subkutane Fettgewebe hat dagegen eine weniger bedeutsame Assoziation zu metabolischen Veränderungen (17). Der sagitale Bauchdurchmesser, der Bauchumfang und der Quotient Bauchumfang/Hüftumfang (WHR) sind proximale anthropometrische Maße für das Volumen des viszeralen Fettgewebes. Eine präzise Volumenmessung des viszeralen Fettgewebes kann mit Computertomographie (CT) und Kernspintomographie (MRT) erfolgen.

Einige Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen anthropometrischen Maßen des viszeralen Fettgewebes und Depression (13;18). Quantifizierung des viszeralen Fettgewebes mit CT bzw. MRT zeigen ein deutlich erhöhtes Volumen bei Patienten mit Depression (19;20). Ein erhöhtes Volumen von viszeralem Fett findet sich insbesondere bei Hypercortisolämie (21). Patienten mit Depression akkumulieren auch im Verlauf vermehrt viszerale Fettgewebe (22).

### ***Glukose und Insulinstoffwechsel bei Depression***

Bei nichtdiabetischen Männern und Frauen mit einer typischen Depressiven Erkrankung sind die Konzentrationen von Glukose und Insulin im Tagesverlauf unauffällig. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Nahrungsaufnahme bei typischen Depressionsformen herabgesetzt ist. Nach einer standardisierten Testmahlzeit oder intravenöser Glukosegabe finden sich bei Patienten mit Depression erheblich höhere Konzentrationen von Glukose und Insulin (23-25). Epidemiologische Querschnittsstudien zu Indikatoren von Insulinsensitivität (HOMA, QUICKI) bei nichtdiabetischen Männern und Frauen in der Allgemeinbevölkerung und Depressivität sind widersprüchlich. Es wird sowohl eine Zunahme (26) wie eine Abnahme (27) der Insulinsensitivität mit steigender Depressivität berichtet.

### ***Fettstoffwechsel und Depression***

Zum Zusammenhang zwischen Depression und Dyslipidämie liegen widersprüchliche Ergebnisse vor. Sowohl niedriges (28;29) wie hohes (30;31) Gesamtcholesterin wurde mit Depressivität, Depression und insbesondere suizidalen Handlungen in

Zusammenhang gebracht. Eine Zusammenschau der Studien zu pharmakologischer Cholesterinsenkung und Mortalität durch Suizid und Unfälle ergab einen nicht signifikanten, allenfalls geringfügigen Anstieg unnatürlicher Todesfälle in der mit Lipidsenkern behandelten Gruppe (32).

### ***Blutdruck und Depression***

Zum Zusammenhang zwischen dem Risiko an Hypertonus zu erkranken und Depression überwiegen Studien, die auf Depression als unabhängigen Risikofaktor hinweisen. Mehrere prospektiven Studien (NHANES I, CARDIA, Vietnam Era Twin Registry Study, Baltimore Epidemiologic Catchment Area Study) zeigen, dass Männer und Frauen mit hoher Depressivität auch nach Korrektur für demographische und andere Risikofaktoren ein etwa verdoppeltes (Odds Ratios zwischen 1.5 und 2.2) prospektives Risiko für arterielle Hypertonie aufweisen (33-36). Es gibt aber auch Studien bei denen der Zusammenhang einer Korrektur mit soziodemographischen Faktoren nicht standhält (37).

### ***Metabolisches Syndrom und Depression***

Da die ATP-III-Kriterien die erste allgemein akzeptierte Definition darstellt, liegen erst wenige Daten zum so definierten Metabolischen Syndrom bei Menschen mit depressiven Störungen vor. Die große amerikanische epidemiologische NHANES-III-Studie untersuchte an einer Subgruppe mit mehr als 6000 Männern und Frauen den Zusammenhang zwischen metabolische Syndrom - so wie von ATP III definiert wird - und einer Lebenszeitdiagnose einer Major Depression. Für demographische und Lebensstilfaktoren wurde korrigiert. Bei Frauen mit Depression war das Risiko an einem metabolischen Syndrom zu leiden verdoppelt (Odds Ratio 2.0; Vertrauensbereich 1.0 bis 3.7; nach Adjustierung für Alter, ethnische Herkunft, Bildungsgrad, Rauchen, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität und Ernährungszusammensetzung). Bei Männern war die Risikosteigerung mit einer Odds Ratio von 1.5 geringer ausgeprägt und nicht signifikant (38). Eine prospektive Studie verfolgte eine Kohorte von 425 Frauen im Alter von 42 bis 50 Jahren über etwa 7 Jahre. Hohe Werte für Depressivität, Anspannung und Ärger zu Beginn der Studie waren signifikante Prädiktoren für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms über den Beobachtungszeitraum (39). Eine Zwillingsstudie unterstützt

einen Zusammenhang zwischen aktueller Depressivität und wichtigen Komponenten des metabolischen Syndrom bei Männern (40). Eine finnische Studie mit jungen Erwachsenen und einer sehr niedrigen Prävalenz des Metabolischen Syndroms (< 7 % bei Männern, < 5 % bei Frauen) konnte dagegen Depression nach Korrektur für andere Faktoren nicht als Risikofaktor für das Metabolische Syndrom und seine Komponenten identifizieren

### ***Diabetes mellitus und Depression***

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus verdoppelt die Wahrscheinlichkeit des gleichzeitigen Vorliegens einer depressiven Störung. Diese Verdoppelung gilt sowohl für Diabetes mellitus Typ 1, wie für Typ 2, für Männer und Frauen, bei Studien an klinischen Populationen und Studien in der Allgemeinbevölkerung, sowie bei den verschiedenen Methoden Depression zu erfassen (Studien, die mit Selbstbeurteilungsbögen arbeiten, schätzen systematisch höhere Prävalenzen von Depression als Studien mit diagnostischen Interviews). Es kann angenommen werden, dass die Punktprävalenz von schweren Depressiven Störungen von 5 % in der Allgemeinbevölkerung auf etwa 9 % bei diabetischen Patienten ansteigt (41).

Mehrere große Prospektivstudien (Womens Health Study mit über 72.000 Teilnehmern und 4 Jahre Follow-up; Arteriosclerosis Risk in Communities Study mit über 11.600 Teilnehmern und 6 Jahren Follow-up; Whitehall II Study mit über 10.300 Teilnehmern und 12 Jahren Follow-up; Epidemiologic Catchment Area Study mit über 3.400 Teilnehmern und 13 Jahren Follow-up; Studie an über 2.700 japanischen Angestellten einer Elektrofirma mit 8 Jahren Follow-up; Womens Health Across the Nation Study mit über 2.600 Teilnehmern und 3 Jahren Follow-up; Rancho Bernardo Study mit über 900 Teilnehmern und 10 Jahren Follow-up) haben das Risiko untersucht, dass Menschen mit depressiver Symptomatik neu an Diabetes mellitus, Typ 2, erkranken, wobei initial keine Zeichen einer diabetischen Erkrankung vorhanden sein durften (42-47). Die gefundenen adjustierten Odds Ratios variierten zwischen und 1.3 und 2.5. In allen Studien war Depression ein unabhängiger Risikofaktor für die Neuerkrankung an Typ 2 Diabetes. Depression ist auch ein Prädiktor für erhöhte Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus, Typ 2 (adjustierte Odds Ratio 1,5 für Major Depression) (48). Patienten mit Diabetes und Depression

leiden an einer erheblich höheren Belastung durch Symptome des Diabetes, auch wenn für objektive Indikatoren der Diabetesschwere adjustiert wird (49).

Eine chronische Erkrankung wie Diabetes mellitus, Typ 2, löst natürlich auch psychische Reaktionen aus. In der Vergangenheit war die Hypothese einer depressiv getönten Krankheitsverarbeitung sogar das am häufigsten gebrauchte Modell um die Assoziation von Diabetes und Depression zu erklären. Gestützt wird diese Hypothese durch den Zusammenhang zwischen Diabeteskomplikationen und Depression. Die Effektstärke dieser Assoziation ist allerdings mit 0.25 gering (50). Die stärkste Auswirkung auf die Depressionsschwere hat das Auftreten von sexuellen Funktionsstörungen bei jungen Männern mit Diabetes.

### ***Kardiovaskuläre Erkrankungen und Depression***

Menschen mit einer depressiven Störung haben ein verdoppeltes bis verdreifachtes Risiko an einer kardiovaskulären Erkrankung zu leiden. Mehrere große populationsbasierte Prospektivstudien (NHANES I Study mit über 7.800 Teilnehmern und 9 Jahren Follow-up; Osteoporotic Fractures Research Group Study mit über 7500 Teilnehmern und 7 Jahren Follow-up; Cardiovascular Health Study mit über 5800 Teilnehmern und 6 Jahren Follow-up; Longitudinal Aging Study Amsterdam mit über 2.800 Teilnehmern und 4 Jahren Follow-up; New Haven EPESE Study mit über 2.800 Teilnehmern und 9 Jahren Follow-up; Baltimore ECA Study mit über 1.500 Teilnehmern und 13 Jahren Follow-up; Studie an über 1.200 Patienten einer englischen Allgemeinpraxis; Johns Hopkins Precursor Studie mit über 1.100 Medizinstudenten und bis zu 40 Jahren follow-up; Studie an allen 1914 in Glostrup geborenen Einwohnern mit 730 Teilnehmern und bis zu 27 Jahren Follow-up) haben das Risiko untersucht, dass Menschen mit depressiver Symptomatik neu an einer kardiovaskulären Störung, insbesondere Herzinfarkt erkranken, wobei initial keine Zeichen einer koronaren Erkrankung vorhanden sein durften (51-59). Die gefundenen adjustierten Odds Ratios variierten zwischen und 1.7 und 4.5. In allen Studien war Depression ein unabhängiger Risikofaktor für die Neuerkrankung an einer kardiovaskulären Erkrankung. Das erhöhte Risiko fand sich sowohl bei einer Vorgeschichte einer Major Depression (55), gegenwärtigen depressiven Symptomen (51;52) und bei einer klinischen Diagnose einer Major Depression zum

Indexzeitpunkt (57). Es fand sich eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Intensität der depressiven Symptomatik und dem Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung (52). Bereits niedrige Schweregrade von Depressivität, die unterhalb der Schwelle einer Major Depression bleiben, sind mit einem erhöhten Risiko behaftet. Die Literatur ist heterogen bezüglich Geschlechtseffekten, d.h. es bleibt offen, ob Männer oder Frauen ähnliche oder unterschiedliche Effekte von Depression auf das kardiovaskuläre Risiko aufweisen.

Patientinnen und Patienten, die zur Abklärung einer möglichen koronaren Erkrankung kommen (WISE Study) sind häufig depressiv (18%) und haben häufig eine Vorgeschichte einer depressiven Erkrankung (39%). Die depressive Subgruppe raucht häufiger, hat weniger soziale Unterstützung, zeigt bei der Koronarangiographie einen höheren Stenosegrad und langfristig eine erhöhte Mortalität (60). Bei etwa der Hälfte der Patienten bestehen schon langfristig depressive Episoden (61). Bei instabiler Angina Pectoris ist die Wahrscheinlichkeit von schwerwiegenden kardialen Ereignissen im Verlauf eines Jahres bei Patienten mit Depression mit einer Odds Ratio von 4.7 erheblich erhöht (62). Unmittelbar nach einem Myokardinfarkt ist die Punktprävalenz einer schweren depressiven Episode deutlich erhöht (ca. 16 %). Die Mortalität im Verlauf ist bei Herzinfarktpatienten mit Depression mit einer Odds Ratio von 2.4 bis 3.6 erheblich erhöht (63-66). Dies gilt nicht nur unmittelbar nach dem Infarkt sondern auch für Follow-up Zeiträume bis zu 5 Jahren.

Patienten mit einer schweren depressiven Erkrankung haben ein nicht allein durch objektive Befunde erklärbares, erheblich herabgesetztes, psychosoziales und körperliches Funktionsniveau (67). Sie neigen bei ergometrischen Untersuchungen dazu, die Belastung frühzeitig abbrechen, so dass EKG-Auffälligkeiten, die auf eine koronare Erkrankung hinweisen seltener identifiziert werden können (68). Depressive Patienten, die keine der konventionellen kardiovaskulären Risikofaktoren aufweisen, zeigen bereits Auffälligkeiten der Endothelfunktion mit erhöhten Konzentrationen von Adhäsionsmolekülen und einer verminderten Gefäßreaktivität auf (69).

### ***Herzinsuffizienz und Depression***

Etwa 20 % der Patienten, die wegen einer Herzinsuffizienz ins Krankenhaus aufgenommen werden, erfüllen die Kriterien einer Major Depression, weitere 30 % leiden unter milderem depressiven Syndromen (70). Das Ausmaß von Depressivität nimmt im Verlauf einer Herzinsuffizienz häufig zu. Wichtige Prädiktoren sind soziale Isolation, Alkoholmissbrauch und wirtschaftliche Schwierigkeiten (71). Depressivität korreliert mit der klinischen Einschätzung des Schweregrades der Herzinsuffizienz nach den Kriterien der New York Heart Association, nicht aber mit objektiven Kriterien der Herzleistung wie der linksventrikulären Auswurffraktion. Depression behindert auf diese Weise die Einschätzung einer Herzinsuffizienz mit klinischen Mitteln (72). In einer Multizenter-Studie mit 460 Patienten mit Herzinsuffizienz war Depression der wichtigste Prädiktor für eine Verschlechterung klinischer Symptome, des Funktionsniveaus und der Lebensqualität (73). Leichtere depressive Syndrome bei Herzinsuffizienz klingen erheblich schneller ab als voll ausgeprägte Major Depression. Eine bereits langfristig vorliegende Depressive Störung ist ein wichtiger negativer Prädiktor für den Verlauf einer Depression bei Patienten mit Herzinsuffizienz (74). Depression ist auch ein ungünstiger Prädiktor für Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz (75).

### ***Schlaganfall und Depression***

Menschen mit einer depressiven Störung haben ein verdoppeltes bis verdreifachtes Risiko einen Schlaganfall zu erleiden. Mehrere große populationsbasierte Prospektivstudien (Womens Health Initiative Observational Study mit über 93.000 Teilnehmern und 4 Jahren Follow-up; Alameda County Study mit über 6.600 Teilnehmern und 29 Jahren Follow-up; NHANES I Study mit über 6.000 Teilnehmern und 16 bis 22 Jahren Follow-up; Baltimore ECA Study mit über 1.700 Teilnehmern und 13 Jahren Follow-up; Studie an über 900 Männern und Frauen einer ländlichen japanischen Gemeinde mit 10 Jahren Follow-up) haben das Risiko untersucht, dass Menschen mit depressiver Symptomatik neu an einem Schlaganfall erkranken (76-80). Die gefundenen adjustierten Odds Ratios variierten zwischen 1.5 und 2.7. In allen Studien war Depression ein unabhängiger Risikofaktor für die Neuerkrankung an einem Schlaganfall.

Nach einem Schlaganfall ist das Risiko an einer depressiven Störung zu leiden verdoppelt bis verdreifacht. Dies konnte sowohl in Studien an konsekutiv im Krankenhaus behandelten Patienten (81-83), wie in populationsbasierten Studien (84-86) nachgewiesen werden. Das erhöhte Risiko zeigt sich sowohl unmittelbar nach dem Schlaganfall (81), wie bei Langzeitüberlebenden (87). Mögliche modulierende Faktoren für das Risiko nach einem Schlaganfall depressiv zu erkranken sind das Volumen der zerebralen Läsion, die Lokalisation der Läsion (fraglich höheres Risiko bei linkshemisphärischen und frontalen Läsionen), das Ausmaß der Behinderung und die Verfügbarkeit von sozialer Unterstützung. Die von jedem einzelnen Faktor erklärte Varianz ist allerdings gering, die Studienlage ist heterogen (82).

Patienten mit Schlaganfall und Depression haben auch nach Adjustierung für Schweregrad und andere Risikofaktoren eine erheblich höhere Mortalität im Langzeitverlauf über 3 bis 10 Jahre (88;89).

### ***Mechanismen der Assoziation von Depression und kardiovaskulären Erkrankungen***

Während die enge Assoziation zwischen Depression und den Folgeerkrankungen des metabolischen Syndroms mittlerweile sehr gut belegt ist, kann die Frage nach den vermittelnden biologische Mechanismen und Verhaltensfaktoren und nach der Richtung der Assoziation nicht endgültig beantwortet werden. Die zurzeit am häufigsten verfolgte Hypothese ist es, dass neuroendokrine, vegetative, immunologische und Verhaltenskonsequenzen von Depression das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhen. Aber auch die umgekehrte Richtung ist denkbar. Das metabolische Syndrom könnte über seine Folgen auf die bereits genannten Faktoren sowie über mikrovaskuläre zentrale Läsionen das Risiko für Depressive Störungen erhöhen. Weiterhin sind depressive Anpassungsstörungen als unspezifische Folge von Krankheitsschwere und Behinderung möglich. Eine dritte Möglichkeit ist es, gemeinsame pathophysiologische Pfade (common pathways) anzunehmen. Veränderungen in der Steuerung der Energieversorgung des menschlichen Organismus durch das Gehirn könnten sowohl das Risiko für Depressive Störungen wie für das metabolische Syndrom erhöhen.

### ***Gemeinsame psychobiologische und metabolische Pathomechanismen bei Depression und metabolischem Syndrom***

Die Grundlage für gemeinsame Pathomechanismen kann in genetischen Varianten begründet liegen. Kandidatengene werden insbesondere im Bereich von Genen vermutet, die für die Regulation von inflammatorischen Prozessen verantwortlich sind (z.B. Gene für Myeloperoxidase Precursor, Interleukin-6) oder an der serotonergen Transmission mitwirken (z.B. Gene für Serotonin Transporter, Tryptophan Hydroxylase, Serotonin-Rezeptoren) (90). Dabei wird angenommen, dass diese Genvarianten sowohl das Risiko für Depressive Störungen wie das metabolische Syndrom erhöhen. Die genetische Hypothese wurde bisher erst in einer Studie an männlichen Zwillingen untersucht. Die geschätzte gemeinsame genetische Varianz zwischen depressiven Symptomen und Herzerkrankungen betrug etwa 20 % (33).

Veränderungen von prä- oder postnatal erworbenen metabolischen und endokrinen Setpoints (fetal programming) durch Stressbelastungen begründen sowohl ein Risiko für psychische wie für metabolische Erkrankungen. Diese Hypothese wird beispielsweise unterstützt durch Befunde, dass ein niedriges Geburtsgewicht, das Risiko für Depressive Störungen sowohl im frühen (91) wie im späten (92) Erwachsenenalter erhöhen kann. Niedriges Geburtsgewicht ist aber auch mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität an Diabetes (93), Herzinfarkt und Schlaganfall (94) verbunden. Niedriges Geburtsgewicht ist im Erwachsenenalter auch mit einer gesteigerten Aktivität des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierensystems (95) und mit einer gesteigerten Sekretion von Zytokinen (96) assoziiert.

Unter einer evolutionspsychologischen oder soziobiologischen Perspektive haben sich beim Menschen, wie bei anderen in Gruppen lebenden Lebewesen, Verhaltensprogramme entwickelt, die es ermöglichen Niederlagen oder Hilflosigkeit zu bewältigen. Diese komplexen Programme beinhalten sowohl Komponenten von sozialem Verhalten (z.B. submissives Verhalten, Veränderungen der exploratorischen Aktivität), wie Veränderungen der endokrinen und metabolischen Reaktion um die Energieversorgung des Gehirns trotz ungünstiger Bedingungen oder fehlender sozialer Unterstützung sicherzustellen. Dabei wird unter Stressbelastung sowohl eine gesteigerte Aktivität des Stresshormonsystems und

Gewichtsverlust , aber auch unter Bedingungen der Verfügbarkeit hochkalorischer Nahrung und spezifischer genetischer Disposition eine verminderte Aktivität des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Systems sowie Gewichtszunahme beobachtet (97;98). Es erscheint denkbar, dass die Assoziation von Depression und metabolischem Syndrom ihre gemeinsame Wurzel in der (fehlerhaften) Aktivierung derartiger primär adaptiver Verhaltensprogramme hat.

### ***Depression, Risikoverhalten und unzureichende Adhärenz an medizinische Empfehlungen***

Depression zeigte sich in den meisten Studien als unabhängiger Risikofaktor für das metabolische Syndrom und seine Komponenten sowie für kardiovaskuläre Erkrankungen. Unabhängiger Risikofaktor bedeutet, dass das durch Depression entstehende Risiko nicht einfach auf bereits bekannte Risikofaktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum, Übergewicht, Bewegungsmangel oder unzureichende Mitarbeit bei Therapiemaßnahmen zurückgeführt werden kann. Dennoch handelt es sich bei den genannten Verhaltensfaktoren um mögliche und klinisch bedeutsame Partialmechanismen. Wie bereits dargestellt, erhöht Depression die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Übergewicht. Die Prävalenz von Substanzmissbrauch (insbesondere Nikotin und Alkohol) ist bei Männern und Frauen mit Depressiven Störungen erhöht (99). Auch körperliche Inaktivität ist bei Patienten mit Depression sehr verbreitet (100).

Depressive Erkrankungen sind häufig mit einer Störung des Krankheitsverhaltens verbunden (101). Dabei kann es zu einer erhöhten Frequenz von Arztbesuchen (102) und erhöhter Häufigkeit von diagnostischen Prozeduren kommen. Andererseits zeigen insbesondere ältere depressive Patienten eine erhöhte Tendenz sich selbst zu vernachlässigen (103). Bei Patienten mit Depression besteht ein erhöhtes Risiko, dass sie ärztlichen Empfehlungen zu Medikation, Ernährung, Bewegung und Lebensgestaltung nicht folgen (104-106). Patienten, die antidepressive Medikation zuverlässig einnehmen, sind auch verlässlicher in der Befolgung medizinischer Therapien und verursachen so insgesamt geringere Gesundheitskosten (107). Ein wichtiger Faktor hierbei auch ist eine Störung der Arzt-Patient-Beziehung, die sowohl mit geringerer Einhaltung von ärztlichen Empfehlungen wie mit erhöhter Rate von

Depression assoziiert ist (108). Möglicherweise erschweren aber auch psychobiologische Bedingungen wie veränderte Regulation des Energiestoffwechsels oder erhöhte Konzentrationen von Zytokinen die Produktion des erwünschten Verhaltens. Es gibt auch keine Daten, die zeigen, dass der Effekt von Depression auf den ungünstigen Verlauf von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen tatsächlich wesentlich durch beeinträchtigte Adhärenz an medizinische Maßnahmen und Empfehlungen vermittelt wird (109;110)

### ***Veränderungen des Allokationssystems und seiner zentralen Regulation bei Depression***

Das Allokationssystem mit seinen Hauptkomponenten, dem autonomen Nervensystem und dem Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierensystem sorgt im menschlichen Organismus für eine angemessene Verteilung der metabolischen Energie zwischen Gehirn und peripheren Geweben wie Muskulatur und Fettgewebe. In Belastungssituationen besteht dabei ein Primat der energetischen Bedürfnisse des Gehirns (111). Depressive Erkrankungen sind regelhaft mit einer Veränderung des Allokationssystems verbunden. So findet sich regelmäßig eine erhöhte Noradrenalinausscheidung als Indikator für eine gesteigerte Aktivität des sympathischen Nervensystems (112;113), sowie erhöhte Sekretion und Ausscheidung von Cortisol (114;115). Eine Störung des autonomen Nervensystems mit verändertem Zusammenspiel von Sympathikus und Parasympathikus bildet sich auch in einer veränderten Herzratenvariabilität ab. Ansonsten gesunde Patienten mit einer depressiven Störung weisen erhebliche Veränderungen der Herzratenvariabilität auf (116), die vergleichbar sind mit den Veränderungen, die nach einer Herztransplantation beobachtet werden (117). Eine verminderte Herzratenvariabilität ist ein Prädiktor für die Neuentwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen (118) und kardiovaskuläre Mortalität (118;119). Patienten mit Depression und einem akuten Myokardinfarkt haben eine geringere Herzratenvariabilität als Patienten mit akutem Herzinfarkt ohne Depression (120). Bezüglich Depression und Herzratenvariabilität liegen aber auch negative Befunde vor (121). Veränderungen der serotonergen Funktion sind vermutlich ein wichtiger zentraler neurochemischer Pathomechanismus in der Entstehung und Aufrechterhaltung depressiver Störungen. Störungen des serotonergen Systems

werden aber auch mit Störungen der sympathischen Regulation des Herzens in Verbindung gebracht (122).

### ***Entzündung, Zytokine und koronares Risiko bei Depression***

Erhöhte Konzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen (Interleukin-6, CRP) sind gute belegte Prädiktoren von kardiovaskulären Neuerkrankungen, Herzinfarkt (123) und Schlaganfall (124). Depressive Störungen sind ebenfalls mit erhöhten Konzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen assoziiert, wobei die Assoziation in erheblichem Umfang durch Korrektur für das Körpergewicht abgeschwächt wird (125-129). Im Sinne einer Wechselwirkung sind hohe CRP-Konzentrationen insbesondere bei Patienten mit depressiver Symptomatik als negativer Prädiktor zu werten (130). Die erhöhten Konzentrationen von Zytokinen sind nicht notwendigerweise als Ausdruck einer chronischen Entzündung zu werten, sondern können auch eine (unspezifische) Folge einer Aktivierung des Allokationssystems sein. Evidenzen für die Verbesserung kardiovaskulärer Behandlungsergebnisse durch Gabe von antibiotischen Substanzen sind negativ (131). Auch gibt es keine Studien, die die beiden KHK-Risikomarker Depression und inflammatorische Proteine gleichzeitig prospektiv gemessen haben, so dass die kausale Beziehung zwischen KHK, Inflammation und Depression nicht sicher einzuschätzen ist (132).

### ***Behandlung von Patienten mit Depression und Diabetes***

In eine Reihe von randomisierten kontrollierten Studien untersuchte die Effekte antidepressiver Behandlung bei Patienten mit Diabetes und Depression. Dabei wurde in einer Reihe von kleinen Studien die Behandlung mit Nortriptylin (133), Fluoxetin (134) und kognitiver Verhaltenstherapie (135) untersucht. In der IMPACT Studie mit 417 Teilnehmern mit Diabetes und einem depressiven Syndrom (136) und in der Pathways Studie mit 329 Patienten mit Diabetes und einer Major Depression oder Dysthymie (137) wurde jeweils zwischen üblicher Behandlung und einem Behandlungsalgorithmus mit intensivierter Beratung, Diagnostik, Psychopharmakotherapie und Psychotherapie randomisiert. Die Effektstärken der antidepressiven Wirkung aller psychopharmakologischen und psychotherapeutischen Behandlungsmethoden waren ähnlich wie bei nicht-diabetischen depressiven

Patienten. Für den Behandlungsalgorhythmus der IMPACT Studie konnte auch eine gute Kosteneffektivität nachgewiesen werden (138). Enttäuschend waren die Effekte antidepressiver Therapien auf den Glukosestoffwechsel. Während Nortryptilin tendenziell zu einer Verschlechterung führte, gab es unter Fluoxetin eine geringfügige Verbesserung. Eine signifikante Verbesserung des Glukosestoffwechsels ergab sich nur in der Studie mit der kognitiven Verhaltenstherapie. Die Algorhythmen der IMPACT und der Pathways Studie führten im Vergleich zur Standardbehandlung nicht zu einer Verbesserung des HbA1c. In der IMPACT Studie wurde das Krankheitsverhalten ausführlich dokumentiert. Hier kam es in der Interventionsgruppe zu keiner Verbesserung der Adhärenz an die Medikation und der Adärenz an die empfohlenen Selbstkontrollmaßnahmen (Glukosetestung, Fußpflege). Im 12-Monats-Follow-up war in der Interventionsgruppe aber eine signifikante Zunahme der sportlichen Aktivität zu verzeichnen. Auch in der GHC Studie mit über 320 Teilnehmern konnte durch verbesserte Depressionsbehandlung keine Verbesserung des Diabetes-Selbstmanagements erzielt werden (139).

### ***Behandlung von Patienten mit Depression und KHK oder Herzinfarkt***

In der ENRICHD Studie wurden über 2.400 Männer und Frauen nach einem Herzinfarkt über sechs Monate mit einer Intervention aus 11 Stunden kognitiver Verhaltenstherapie und einem Serotoninwiederaufnahmehemmer für die Patienten mit einem Score auf der Hamilton Skala von über 24 behandelt. Es kam dabei zwar zu einem befriedigenden Rückgang der depressiven Symptomatik und zu einer Zunahme der Lebensqualität, im Vergleich zur Standardbehandlung konnte aber kein signifikanter Effekt der Intervention auf kardiovaskuläre Ereignisse oder Tod nachgewiesen werden (140;141). Eine sekundäre Analyse der ENRICHD Studie zeigt allerdings, dass Patienten, die mit einem Serotoninwiederaufnahmehemmer behandelt wurden, eine erheblich vermindertes Risiko von erneuten kardiovaskulären Ereignissen (Hazard Ratio 0.57), erneutem Herzinfarkt (Hazard Ratio 0.53) und Tod (Hazard Ratio 0.59) haben (142).

Die SADHART Studie ist eine erste doppel-blind randomisierte Studie, welche die Sicherheit und Verträglichkeit des Serotoninwiederaufnahmehemmers Sertralin bei über 360 Patienten mit Herzinfarkt und Depression im Verlauf von 24 Wochen überprüfte (143). Es ergab sich eine gute Effektivität in der Reduktion von Depressivität bei den Patienten mit schwerer Depression und keine Risikoerhöhung in kardiovaskulären Parametern. Die Häufigkeit von erneuten schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen betrug in der Gruppe mit Sertralin 15 % in der Plazebogruppe 22 %. Dieser Unterschied war nicht signifikant, die Studie hat für diese Fragestellung eine unzureichende statistische Power.

### ***Behandlung von Patienten mit Depression und Schlaganfall***

Mehrere kleine doppelt-blinde Studien legen nahe, dass Therapien mit verschiedenen Antidepressiva Depressive Störungen nach Schlaganfall verhüten (144) oder bessern (145) können und auch zu einem günstigeren Ergebnis bezüglich Kognition (146), funktioneller Rehabilitation und Lebensqualität führen (147). Antidepressive Therapie nach Schlaganfall reduziert möglicherweise langfristig die Mortalität (148). Aufgrund der eingeschränkten Studienlage können die Aussagen aber noch nicht als gut belegt gelten.

## Reference List

- (1) Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord* 2002; 72(3):227-236.
- (2) Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Soren P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(9):844-850.
- (3) Zheng D, Macera CA, Croft JB, Giles WH, Davis D, Scott WK. Major depression and all-cause mortality among white adults in the United States. *Ann Epidemiol* 1997; 7:213-218.
- (4) Wulsin LR, Vaillant GE, Wells VE. A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom Med* 1999; 61:6-17.
- (5) Vaillant GE. Natural history of male psychological health, XIV: relationship of mood disorder vulnerability to physical health. *Am J Psychiatry* 1998; 155:184-191.
- (6) Reaven GM. Why Syndrome X? From Harold Himsworth to the insulin resistance syndrome. *Cell Metab* 2005; 1(1):9-14.
- (7) Shen BJ, Todaro JF, Niaura R, McCaffery JM, Zhang J, Spiro A, III et al. Are metabolic risk factors one unified syndrome? Modeling the structure of the metabolic syndrome X. *Am J Epidemiol* 2003; 157(8):701-711.
- (8) Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19):2486-2497.
- (9) Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28(7):1769-1778.
- (10) Li ZB, Ho SY, Chan WM, Ho KS, Li MP, Leung GM et al. Obesity and depressive symptoms in Chinese elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19(1):68-74.
- (11) Friedman MA, Brownell KD. Psychological correlates of obesity: moving to the next research generation. *Psychol Bull* 1995; 117:3-20.
- (12) Onyike CU, Crum RM, Lee HB, Lyketsos CG, Eaton WW. Is obesity associated with major depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2003; 158(12):1139-1147.
- (13) Herva A, Laitinen J, Miettunen J, Veijola J, Karvonen JT, Laksy K et al. Obesity and depression: results from the longitudinal Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30(3):520-527.

- (14) Pine DS, Cohen P, Brook J, Coplan JD. Psychiatric symptoms in adolescence as predictors of obesity in early adulthood: a longitudinal study. *Am J Public Health* 1997; 87:1303-1310.
- (15) Hasler G, Pine DS, Kleinbaum DG, Gamma A, Luckenbaugh D, Ajdacic V et al. Depressive symptoms during childhood and adult obesity: the Zurich Cohort Study. *Mol Psychiatry* 2005; 10(9):842-850.
- (16) Arner P. Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19(4):471-482.
- (17) Park HS, Lee K. Greater beneficial effects of visceral fat reduction compared with subcutaneous fat reduction on parameters of the metabolic syndrome: a study of weight reduction programmes in subjects with visceral and subcutaneous obesity. *Diabet Med* 2005; 22(3):266-272.
- (18) Ahlberg AC, Ljung T, Rosmond R, McEwen B, Holm G, Akesson HO et al. Depression and anxiety symptoms in relation to anthropometry and metabolism in men. *Psychiatry Res* 2002; 112(2):101-110.
- (19) Kahl KG, Bester M, Greggersen W, Rudolf S, Dibbelt L, Stoeckelhuber BM et al. Visceral fat deposition and insulin sensitivity in depressed women with and without comorbid borderline personality disorder. *Psychosom Med* 2005; 67(3):407-412.
- (20) Thakore JH, Richards PJ, Reznick RH, Martin A, Dinan TG. Increased intra-abdominal fat deposition in patients with major depressive illness as measured by computed tomography. *Biol Psychiatry* 1997; 41:1140-1142.
- (21) Weber-Hamann B, Hentschel F, Kniest A, Deuschle M, Colla M, Lederbogen F et al. Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat. *Psychosom Med* 2002; 64(2):274-277.
- (22) Weber-Hamann B, Werner M, Hentschel F, Bindeballe N, Lederbogen F, Deuschle M et al. Metabolic changes in elderly patients with major depression: evidence for increased accumulation of visceral fat at follow-up. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31(3):347-354.
- (23) Okamura F, Tashiro A, Utumi A, Imai T, Suchi T, Tamura D et al. Insulin resistance in patients with depression and its changes during the clinical course of depression: minimal model analysis. *Metabolism* 2000; 49:1255-1260.
- (24) Weber B, Schweiger U, Deuschle M, Heuser I. Major depression and impaired glucose tolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108:187-190.
- (25) Winokur A, Maislin G, Phillips JL, Amsterdam JD. Insulin resistance after oral glucose tolerance testing in patients with major depression. *Am J Psychiatry* 1988; 145:325-330.
- (26) Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Association of insulin resistance with depression: cross sectional findings from the British Women's Heart and Health Study. *BMJ* 2003; 327(7428):1383-1384.

- (27) Timonen M, Laakso M, Jokelainen J, Rajala U, Meyer-Rochow VB, Keinänen-Kiukaanniemi S. Insulin resistance and depression: cross sectional study. *BMJ* 2005; 330(7481):17-18.
- (28) Partonen T, Haukka J, Virtamo J, Taylor PR, Lonnqvist J. Association of low serum total cholesterol with major depression and suicide. *Br J Psychiatry* 1999; 175:259-262.
- (29) Ellison LF, Morrison HI. Low serum cholesterol concentration and risk of suicide. *Epidemiology* 2001; 12(2):168-172.
- (30) Tanskanen A, Vartiainen E, Tuomilehto J, Viinamaki H, Lehtonen J, Puska P. High serum cholesterol and risk of suicide. *Am J Psychiatry* 2000; 157(4):648-650.
- (31) Brunner J, Bronisch T, Pfister H, Jacobi F, Hofler M, Wittchen HU. High cholesterol, triglycerides, and body-mass index in suicide attempters. *Arch Suicide Res* 2006; 10(1):1-9.
- (32) Muldoon MF, Manuck SB, Mendelsohn AB, Kaplan JR, Belle SH. Cholesterol reduction and non-illness mortality: meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2001; 322(7277):11-15.
- (33) Scherrer JF, Xian H, Bucholz KK, Eisen SA, Lyons MJ, Goldberg J et al. A twin study of depression symptoms, hypertension, and heart disease in middle-aged men. *Psychosom Med* 2003; 65(4):548-557.
- (34) Davidson K, Jonas BS, Dixon KE, Markovitz JH. Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA study? Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Arch Intern Med* 2000; 160(10):1495-1500.
- (35) Jonas BS, Lando JF. Negative affect as a prospective risk factor for hypertension. *Psychosom Med* 2000; 62(2):188-196.
- (36) 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(2-3):127-133.
- (37) Reiff M, Schwartz S, Northridge M. Relationship of depressive symptoms to hypertension in a household survey in Harlem. *Psychosom Med* 2001; 63(5):711-721.
- (38) Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, King AC, Fortmann SP. Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med* 2004; 66(3):316-322.
- (39) Raikonen K, Matthews KA, Kuller LH. The relationship between psychological risk attributes and the metabolic syndrome in healthy women: antecedent or consequence? *Metabolism* 2002; 51(12):1573-1577.

- (40) McCaffery JM, Niaura R, Todaro JF, Swan GE, Carmelli D. Depressive symptoms and metabolic risk in adult male twins enrolled in the National Heart, Lung, and Blood Institute twin study. *Psychosom Med* 2003; 65(3):490-497.
- (41) Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001; 24(6):1069-1078.
- (42) Arroyo C, Hu FB, Ryan LM, Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE et al. Depressive symptoms and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004; 27(1):129-133.
- (43) Golden SH, Williams JE, Ford DE, Yeh HC, Paton SC, Nieto FJ et al. Depressive symptoms and the risk of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2004; 27(2):429-435.
- (44) Kumari M, Head J, Marmot M. Prospective study of social and other risk factors for incidence of type 2 diabetes in the Whitehall II study. *Arch Intern Med* 2004; 164(17):1873-1880.
- (45) Eaton WW, Armenian H, Gallo J, Pratt L, Ford DE. Depression and risk for onset of type II diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19:1097-1102.
- (46) Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care* 1999; 22(7):1071-1076.
- (47) Everson-Rose SA, Meyer PM, Powell LH, Pandey D, Torrens JI, Kravitz HM et al. Depressive symptoms, insulin resistance, and risk of diabetes in women at midlife. *Diabetes Care* 2004; 27(12):2856-2862.
- (48) Katon WJ, Rutter C, Simon G, Lin EH, Ludman E, Ciechanowski P et al. The association of comorbid depression with mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(11):2668-2672.
- (49) Ludman EJ, Katon W, Russo J, Von Korff M, Simon G, Ciechanowski P et al. Depression and diabetes symptom burden. *Gen Hosp Psychiatry* 2004; 26(6):430-436.
- (50) De Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2001; 63:619-630.
- (51) Ferketich AK, Schwartzbaum JA, Frid DJ, Moeschberger ML. Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I study. National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2000; 160(9):1261-1268.
- (52) 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(15):1773-1779.

- (53) Penninx BWJH, Beekman ATF, Honig A, Deeg DJH, Schoevers RA, Van Eijk JTM et al. Depression and cardiac mortality. Results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:221-227.
- (54) Mendes de Leon CF, Krumholz HM, Seeman TS, Vaccarino V, Williams CS, Kasl SV et al. Depression and risk of coronary heart disease in elderly men and women: New Haven EPESE, 1982-1991. Established Populations for the Epidemiologic Studies of the Elderly. *Arch Intern Med* 1998; 158(21):2341-2348.
- (55) Pratt L, Ford DE, Crum RM, Armenian HK, Gallo JJ, Eaton WW. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94:3123-3129.
- (56) Hippisley-Cox J, Fielding K, Pringle M. Depression as a risk factor for ischaemic heart disease in men: population based case-control study. *Br Med J* 1998; 316:1714-1719.
- (57) Ford DE, Mead LA, Chang PP, Cooper-Patrick L, Wang NY, Klag MJ. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men. *Arch Intern Med* 1998; 158:1422-1426.
- (58) Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996; 93:1976-1980.
- (59) Whooley MA, Browner WS. Association between depressive symptoms and mortality in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1998; 158(19):2129-2135.
- (60) Rutledge T, Reis SE, Olson M, Owens J, Kelsey SF, Pepine CJ et al. Depression is associated with cardiac symptoms, mortality risk, and hospitalization among women with suspected coronary disease: the NHLBI-sponsored WISE study. *Psychosom Med* 2006; 68(2):217-223.
- (61) Glassman AH, Bigger JT, Gaffney M, Shapiro PA, Swenson JR. Onset of major depression associated with acute coronary syndromes: relationship of onset, major depressive disorder history, and episode severity to sertraline benefit. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(3):283-288.
- (62) Lesperance F, Frasere-Smith N, Juneau M, Theroux P. Depression and 1-year prognosis in unstable angina. *Arch Intern Med* 2000; 160(9):1354-1360.
- (63) Carney RM, Blumenthal JA, Catellier D, Freedland KE, Berkman LF, Watkins LL et al. Depression as a risk factor for mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 92(11):1277-1281.
- (64) Frasere-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *J A M A* 1993; 270:1819-1825.
- (65) Frasere-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91:999-1005.

- (66) Lesperance F, Frasure-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(9):1049-1053.
- (67) Steffens DC, O'Connor CM, Jiang WJ, Pieper CF, Kuchibhatla MN, Arias RM et al. The effect of major depression on functional status in patients with coronary artery disease. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47(3):319-322.
- (68) Lavoie KL, Fleet RP, Lesperance F, Arsenault A, Laurin C, Frasure-Smith N et al. Are exercise stress tests appropriate for assessing myocardial ischemia in patients with major depressive disorder? *Am Heart J* 2004; 148(4):621-627.
- (69) Rajagopalan S, Brook R, Rubenfire M, Pitt E, Young E, Pitt B. Abnormal brachial artery flow-mediated vasodilation in young adults with major depression. *Am J Cardiol* 2001; 88(2):196-8, A7.
- (70) Freedland KE, Rich MW, Skala JA, Carney RM, Davila-Roman VG, Jaffe AS. Prevalence of depression in hospitalized patients with congestive heart failure. *Psychosom Med* 2003; 65(1):119-128.
- (71) Havranek EP, Spertus JA, Masoudi FA, Jones PG, Rumsfeld JS. Predictors of the onset of depressive symptoms in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(12):2333-2338.
- (72) Skotzko CE, Krichten C, Zietowski G, Alves L, Freudenberger R, Robinson S et al. Depression is common and precludes accurate assessment of functional status in elderly patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 2000; 6(4):300-305.
- (73) Rumsfeld JS, Havranek E, Masoudi FA, Peterson ED, Jones P, Tooley JF et al. Depressive symptoms are the strongest predictors of short-term declines in health status in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(10):1811-1817.
- (74) Koenig HG. Depression outcome in inpatients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 2006; 166(9):991-996.
- (75) Junger J, Schellberg D, Muller-Tasch T, Raupp G, Zugck C, Haunstetter A et al. Depression increasingly predicts mortality in the course of congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(2):261-267.
- (76) Wassertheil-Smoller S, Shumaker S, Ockene J, Talavera GA, Greenland P, Cochrane B et al. Depression and cardiovascular sequelae in postmenopausal women. The Women's Health Initiative (WHI). *Arch Intern Med* 2004; 164(3):289-298.
- (77) Everson SA, Roberts RE, Goldberg DE, Kaplan GA. Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29-year period. *Arch Intern Med* 1998; 158(10):1133-1138.
- (78) Jonas BS, Mussolino ME. Symptoms of depression as a prospective risk factor for stroke. *Psychosom Med* 2000; 62:463-471.

- (79) Larson SL, Owens PL, Ford D, Eaton W. Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke: thirteen-year follow-up from the Baltimore epidemiologic catchment area study. *Stroke* 2001; 32(9):1979-1983.
- (80) Ohira T, Iso H, Satoh S, Sankai T, Tanigawa T, Ogawa Y et al. Prospective study of depressive symptoms and risk of stroke among Japanese. *Stroke* 2001; 32(4):903-908.
- (81) Berg A, Palomaki H, Lehtihalmes M, Lonnqvist J, Kaste M. Poststroke depression in acute phase after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12(1):14-20.
- (82) Pohjasvaara T, Leppavuori A, Siira I, Vataja R, Kaste M, Erkinjuntti T. Frequency and clinical determinants of poststroke depression. *Stroke* 1998; 29(11):2311-2317.
- (83) Singh A, Black SE, Herrmann N, Leibovitch FS, Ebert PL, Lawrence J et al. Functional and neuroanatomic correlations in poststroke depression: the Sunnybrook Stroke Study. *Stroke* 2000; 31(3):637-644.
- (84) Kotila M, Numminen H, Waltimo O, Kaste M. Depression after stroke: results of the FINNSTROKE Study. *Stroke* 1998; 29(2):368-372.
- (85) Sharpe M, Hawton K, Seagroatt V, Bamford J, House A, Molyneux A et al. Depressive disorders in long-term survivors of stroke. Associations with demographic and social factors, functional status, and brain lesion volume. *Br J Psychiatry* 1994; 164(3):380-386.
- (86) Appelros P, Viitanen M. Prevalence and predictors of depression at one year in a Swedish population-based cohort with first-ever stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004; 13:52-57.
- (87) Naess H, Nyland HI, Thomassen L, Aarseth J, Myhr KM. Mild depression in young adults with cerebral infarction at long-term follow-up: a population-based study. *Eur J Neurol* 2005; 12(3):194-198.
- (88) Williams LS, Ghose SS, Swindle RW. Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke. *Am J Psychiatry* 2004; 161(6):1090-1095.
- (89) Morris PLP, Robinson RG, Andrzejewski P, Samuels J, Price TR. Association of depression with 10-year poststroke mortality. *Am J Psychiatry* 1993; 150:124-129.
- (90) McCaffery JM, Frasura-Smith N, Dube MP, Theroux P, Rouleau GA, Duan Q et al. Common genetic vulnerability to depressive symptoms and coronary artery disease: a review and development of candidate genes related to inflammation and serotonin. *Psychosom Med* 2006; 68(2):187-200.
- (91) Gale CR, Martyn CN. Birth weight and later risk of depression in a national birth cohort. *Br J Psychiatry* 2004; 184:28-33.
- (92) Thompson C, Syddall H, Rodin I, Osmond C, Barker DJ. Birth weight and the risk of depressive disorder in late life. *Br J Psychiatry* 2001; 179:450-455.

- (93) Leibson CL, Burke JP, Ransom JE, Forsgren J, Melton J, III, Bailey KR et al. Relative risk of mortality associated with diabetes as a function of birth weight. *Diabetes Care* 2005; 28(12):2839-2843.
- (94) Lawlor DA, Ronalds G, Clark H, Smith GD, Leon DA. Birth weight is inversely associated with incident coronary heart disease and stroke among individuals born in the 1950s: findings from the Aberdeen Children of the 1950s prospective cohort study. *Circulation* 2005; 112(10):1414-1418.
- (95) Reynolds RM, Walker BR, Syddall HE, Andrew R, Wood PJ, Phillips DI. Is there a gender difference in the associations of birthweight and adult hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity? *Eur J Endocrinol* 2005; 152(2):249-253.
- (96) Sattar N, McConnachie A, O'Reilly D, Upton MN, Greer IA, Davey SG et al. Inverse association between birth weight and C-reactive protein concentrations in the MIDSPAN Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(3):583-587.
- (97) Veenema AH, Meijer OC, De Kloet ER, Koolhaas JM. Genetic selection for coping style predicts stressor susceptibility. *J Neuroendocrinol* 2003; 15(3):256-267.
- (98) Michel C, Levin BE, Dunn-Meynell AA. Stress facilitates body weight gain in genetically predisposed rats on medium-fat diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285(4):R791-R799.
- (99) Haarasilta LM, Marttunen MJ, Kaprio JA, Aro HM. Correlates of depression in a representative nationwide sample of adolescents (15-19 years) and young adults (20-24 years). *Eur J Public Health* 2004; 14(3):280-285.
- (100) Goodwin RD. Association between physical activity and mental disorders among adults in the United States. *Prev Med* 2003; 36(6):698-703.
- (101) Kirmayer LJ, Looper KJ. Abnormal illness behaviour: physiological, psychological and social dimensions of coping with distress. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19(1):54-60.
- (102) Kersnik J, Svab I, Vegnuti M. Frequent attenders in general practice: quality of life, patient satisfaction, use of medical services and GP characteristics. *Scand J Prim Health Care* 2001; 19(3):174-177.
- (103) Abrams RC, Lachs M, McAvay G, Keohane DJ, Bruce ML. Predictors of self-neglect in community-dwelling elders. *Am J Psychiatry* 2002; 159(10):1724-1730.
- (104) Ziegelstein RC, Fauerbach JA, Stevens SS, Romanelli J, Richter DP, Bush DE. Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2000; 160(12):1818-1823.

- (105) Lin EH, Katon W, Von Korff M, Rutter C, Simon GE, Oliver M et al. Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. *Diabetes Care* 2004; 27(9):2154-2160.
- (106) Gehi A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA. Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med* 2005; 165(21):2508-2513.
- (107) Katon W, Cantrell CR, Sokol MC, Chiao E, Gdovin JM. Impact of antidepressant drug adherence on comorbid medication use and resource utilization. *Arch Intern Med* 2005; 165(21):2497-2503.
- (108) Ciechanowski P, Russo J, Katon W, Von Korff M, Ludman E, Lin E et al. Influence of patient attachment style on self-care and outcomes in diabetes. *Psychosom Med* 2004; 66(5):720-728.
- (109) Wing RR, Phelan S, Tate D. The role of adherence in mediating the relationship between depression and health outcomes. *J Psychosom Res* 2002; 53(4):877-881.
- (110) Lustman PJ, Clouse RE, Ciechanowski PS, Hirsch IB, Freedland KE. Depression-related hyperglycemia in type 1 diabetes: a mediational approach. *Psychosom Med* 2005; 67(2):195-199.
- (111) Peters A, Schweiger U, Pellerin L, Hubold C, Oltmanns KM, Conrad M et al. The selfish brain: competition for energy resources. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 28:143-180.
- (112) Wong ML, Kling MA, Munson PJ, Listwack SJ, Licinio J, Prolo P et al. Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:325-330.
- (113) Otte C, Neylan TC, Pipkin SS, Browner WS, Whooley MA. Depressive symptoms and 24-hour urinary norepinephrine excretion levels in patients with coronary disease: findings from the Heart and Soul Study. *Am J Psychiatry* 2005; 162(11):2139-2145.
- (114) Deuschle M, Schweiger U, Weber B, Gotthardt U, Körner A, Schmider J et al. Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:234-238.
- (115) Otte C, Marmar CR, Pipkin SS, Moos R, Browner WS, Whooley MA. Depression and 24-hour urinary cortisol in medical outpatients with coronary heart disease: The Heart and Soul Study. *Biol Psychiatry* 2004; 56(4):241-247.
- (116) Kim CK, McGorray SP, Bartholomew BA, Marsh M, Dicken T, Wassertheil-Smoller S et al. Depressive symptoms and heart rate variability in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2005; 165(11):1239-1244.

- (117) Nahshoni E, Aravot D, Aizenberg D, Sigler M, Zalsman G, Strasberg B et al. Heart rate variability in patients with major depression. *Psychosomatics* 2004; 45(2):129-134.
- (118) La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003; 107(4):565-570.
- (119) Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE, Stein PK, Howells WB, Berkman LF et al. Low heart rate variability and the effect of depression on post-myocardial infarction mortality. *Arch Intern Med* 2005; 165(13):1486-1491.
- (120) Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, Watkins L, Catellier D, Berkman LF et al. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104(17):2024-2028.
- (121) Gehi A, Mangano D, Pipkin S, Browner WS, Whooley MA. Depression and heart rate variability in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(6):661-666.
- (122) Jaffre F, Callebert J, Sarre A, Etienne N, Nebigil CG, Launay JM et al. Involvement of the serotonin 5-HT<sub>2B</sub> receptor in cardiac hypertrophy linked to sympathetic stimulation: control of interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha cytokine production by ventricular fibroblasts. *Circulation* 2004; 110(8):969-974.
- (123) Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101(15):1767-1772.
- (124) Wakugawa Y, Kiyohara Y, Tanizaki Y, Kubo M, Ninomiya T, Hata J et al. C-reactive protein and risk of first-ever ischemic and hemorrhagic stroke in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke* 2006; 37(1):27-32.
- (125) Ford DE, Erlinger TP. Depression and C-reactive protein in US adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2004; 164(9):1010-1014.
- (126) Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Tsetsekou E, Papageorgiou C, Christodoulou G et al. Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people; the ATTICA study. *Eur Heart J* 2004; 25(6):492-499.
- (127) Miller GE, Stetler CA, Carney RM, Freedland KE, Banks WA. Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002; 90(12):1279-1283.
- (128) Danner M, Kasl SV, Abramson JL, Vaccarino V. Association between depression and elevated C-reactive protein. *Psychosom Med* 2003; 65(3):347-356.

- (129) Douglas KM, Taylor AJ, O'Malley PG. Relationship between depression and C-reactive protein in a screening population. *Psychosom Med* 2004; 66(5):679-683.
- (130) Ladwig KH, Marten-Mittag B, Lowel H, Doring A, Koenig W. C-reactive protein, depressed mood, and the prediction of coronary heart disease in initially healthy men: results from the MONICA-KORA Augsburg Cohort Study 1984-1998. *Eur Heart J* 2005; 26(23):2537-2542.
- (131) Andraws R, Berger JS, Brown DL. Effects of antibiotic therapy on outcomes of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293(21):2641-2647.
- (132) Shimbo D, Chaplin W, Crossman D, Haas D, Davidson KW. Role of depression and inflammation in incident coronary heart disease events. *Am J Cardiol* 2005; 96(7):1016-1021.
- (133) Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Freedland KE, Eisen SA, Rubin EH et al. Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 1997; 59:241-250.
- (134) Lustman PJ, Freeland KE, Griffith LS, Clouse RE. Fluoxetine for depression in diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:618-623.
- (135) Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, Kissel SS, Clouse RE. Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 129(8):613-621.
- (136) Williams JW, Jr., Katon W, Lin EH, Noel PH, Worchel J, Cornell J et al. The effectiveness of depression care management on diabetes-related outcomes in older patients. *Ann Intern Med* 2004; 140(12):1015-1024.
- (137) Katon WJ, Von Korff M, Lin EH, Simon G, Ludman E, Russo J et al. The Pathways Study: a randomized trial of collaborative care in patients with diabetes and depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(10):1042-1049.
- (138) Katon W, Unutzer J, Fan MY, Williams JW, Jr., Schoenbaum M, Lin EH et al. Cost-effectiveness and net benefit of enhanced treatment of depression for older adults with diabetes and depression. *Diabetes Care* 2006; 29(2):265-270.
- (139) Lin EH, Katon W, Rutter C, Simon GE, Ludman EJ, Von Korff M et al. Effects of enhanced depression treatment on diabetes self-care. *Ann Fam Med* 2006; 4(1):46-53.
- (140) Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ 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(23):3106-3116.
- (141) Mendes de Leon CF, Czajkowski SM, Freedland KE, Bang H, Powell LH, Wu C et al. The effect of a psychosocial intervention and quality of life after acute

- myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD) clinical trial. *J Cardiopulm Rehabil* 2006; 26(1):9-13.
- (142) Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, Veith RC, Carney RM, Burg MM et al. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(7):792-798.
- (143) Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI oder unstable angina. *JAMA* 2003; 288:701-709.
- (144) Narushima K, Kosier JT, Robinson RG. Preventing poststroke depression: a 12-week double-blind randomized treatment trial and 21-month follow-up. *J Nerv Ment Dis* 2002; 190(5):296-303.
- (145) Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, Kopel T, Kosier JT, Newman RM et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry* 2000; 157(3):351-359.
- (146) Narushima K, Chan KL, Kosier JT, Robinson RG. Does cognitive recovery after treatment of poststroke depression last? A 2-year follow-up of cognitive function associated with poststroke depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160(6):1157-1162.
- (147) Murray V, von Arbin M, Bartfai A, Berggren AL, Landtblom AM, Lundmark J et al. Double-blind comparison of sertraline and placebo in stroke patients with minor depression and less severe major depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(6):708-716.
- (148) Jorge RE, Robinson RG, Arndt S, Starkstein S. Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2003; 160(10):1823-1829.