

## Ανασκόπηση

# Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί μειζόνων ψυχικών διαταραχών εμπλεκόμενοι στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων

Παναγιώτης Θεοδόσης-Νόμπελος,<sup>1</sup> Ευανθία Ασημακοπούλου,<sup>2</sup> Μιχάλης Μαδιανός<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Frederick, Λευκωσία,

<sup>2</sup>Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Frederick, Λευκωσία, Κύπρος,

<sup>3</sup>Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

**ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΡΘΡΟΥ:** Παραλήφθηκε 29 Ιουνίου 2020/Αναθεωρήθηκε 2 Σεπτεμβρίου 2020/Δημοσιεύθηκε Διαδικτυακά 10 Αυγούστου 2021

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αν και η σχέση της ψυχικής υγείας με την καρδιαγγειακή δυσλειτουργία δεν αποτελεί πρόσφατο εύρημα, τα επιστημονικά δεδομένα άρχισαν να παρουσιάζονται περίπου από τα μέσα του προηγούμενου αιώνα. Αρχικά μελετήθηκε η κατάθλιψη ως παράγοντας κινδύνου για πρόωρο θάνατο από καρδιαγγειακά νοσήματα (KAN). Αργότερα μελετήθηκαν οι ψυχώσεις και συγκεκριμένα ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της σχιζοφρένειας και η πιθανή εμπλοκή του στην ανάπτυξη KAN, καθώς παρατηρήθηκε ότι οι περισσότεροι πρόωροι θάνατοι σε ασθενείς με σχιζοφρένεια οφείλονταν σε παθήσεις του καρδιαγγειακού. Αυτή η αλληλεπίδραση υποστηρίζεται τόσο από τα επιδημιολογικά δεδομένα, όσο και από μηχανιστικές απόψεις. Η εμφάνιση φλεγμονής, οξειδωτικού και βιολογικού στρες, αλλά και οι ορμονικές και νευροδιαβιβαστικές διαταραχές, σε επίπεδο πήξης, αιμάτωσης των ιστών, αγγειακής δυσλειτουργίας και γενετικών παραγόντων εμπλέκονται στις εν λόγω ψυχικές νόσους. Ο συνδυασμός αυτών των παθοφυσιολογικών μηχανισμών και των γενικών παραγόντων κινδύνου για KAN (όπως φύλο, ηλικία, κάπνισμα, συστολική πίεση, σωματικό βάρος, επίπεδα γλυκόζης) οδηγεί σε κάποιον βαθμό σε αυξημένα ποσοστά συννοσηρότητας και θνητότητας. Οι ασθενείς με σοβαρή ψυχική νόσο συχνά δεν παρακολουθούνται και δεν λαμβάνουν την κατάλληλη θεραπεία για παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Σε μελέτες ασθενών με συννοσηρότητα στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) και κατάθλιψης υπήρξαν ενδείξεις καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας, όπως αυξημένου καρδιακού ρυθμού, κυρίως σε στρεσογόνους παράγοντες, παράταση του επάρματος QT και κοιλιακή αρρυθμία. Παράλληλα, παρατηρείται μια σχέση δόσης-απόκρισης μεταξύ της βαρύτητας της κατάθλιψης και του καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ η παρουσία ακόμη και ήπιων συμπτωμάτων μη θεραπευόμενης κατάθλιψης φαίνεται να ενέχει κάποιον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Επιπλέον, η βελτίωση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης μέσω φαρμακευτικής αγωγής έχει συσχετιστεί με την αύξηση του ποσοστού επιβίωσης. Επίσης, τα αίτια για το αυξημένο ποσοστό θνητότητας σε ασθενείς με σχιζοφρένεια είναι παρόμοια με εκείνα του γενικού πληθυσμού με συννοσηρό μεταβολικό σύνδρομο και ΣΔ, ενώ η μη λήψη αντιψυχωσικής αγωγής είναι πιθανό να οδηγήσει σε παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμία και υπέρταση. Αυτά τα στοιχεία μπορούν να χρησιμοποιηθούν αφενός ως πηγή για μελλοντικές αντιφλεγμονώδεις θεραπευτικές προσεγγίσεις, αλλά και αφετέρου για την κατάλληλη επιλογή των θεραπευτικών μέσων, λαμβάνοντας μια πιο σφαιρική εικόνα της συννοσηρότητας. Απαραίτητη προϋπόθεση αποτελεί η διεπιστημονική συνεργασία και η διασυνδετική-συμβουλευτική ψυχιατρική συμβάλλοντας στην έγκαιρη πρόληψη, την αναγνώριση, αλλά και την αντιμετώπιση πιθανών επιπλοκών των ψυχικά ασθενών από το καρδιαγγειακό. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν η παρουσίαση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται σε σοβαρές ψυχικές διαταραχές, όπως η κατάθλιψη, η διπολική διαταραχή και η σχιζοφρένεια με την ανάπτυξη KAN.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ:** Κατάθλιψη, διπολική διαταραχή, σχιζοφρένεια, καρδιαγγειακά νοσήματα, παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί.

## Εισαγωγή

Η ψυχή και η καρδιά έχουν απασχολήσει τη φιλοσοφία, την επιστήμη, την τέχνη και η σχέση τους αποτελεί αντικείμενο μελέτης στην ιστορία της ανθρωπότητας, από την εποχή του Αριστοτέλη και του Ιπποκράτη. Αν και υπάρχουν αναφορές για την επίδραση παθολογικών νοσημάτων στην εμφάνιση ψυχικών διαταραχών,<sup>1</sup> κυρίως συναισθηματικών, η αντίστροφη επίδραση των ψυχικών διαταραχών στην εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων (KAN) άρχισε να μελετάται μόλις στα μέσα του προηγούμενου αιώνα. Αρχικά παρατηρήθηκε ότι οι ψυχικές διαταραχές μπορούν να επηρεάσουν δυσμενώς την καρδιαγγειακή λειτουργία, ενώ στη συνέχεια συσχετίστηκε η κατάθλιψη ως παράγοντας κινδύνου για πρόωρο θάνατο, ειδικά από KAN.<sup>2,3</sup> Ακολούθως μελετήθηκαν οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους μπορεί να συμβάλει η σχιζοφρένεια στα KAN, καθώς παρατηρήθηκε ότι οι περισσότεροι πρόωροι θάνατοι στη σχιζοφρένεια οφείλονται σε KAN.<sup>4</sup> Αν και έχουν γίνει μελέτες σε προκλινικό και κλινικό επίπεδο, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί των σοβαρών ψυχικών νόσων, συμπεριλαμβανομένων της μείζονος κατάθλιψης (ΜΚ), της διπολικής διαταραχής (ΔΔ) και της σχιζοφρένειας, χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης για να εξακριβωθεί πλήρως η σχέση τους και η συμβολή τους στα KAN. Εκτός από την άμεση ψυχική επιβάρυνση των ασθενών, εμφανίζονται και σωματικές συνοδές παθήσεις στο καρδιαγγειακό όπως στεφανιαία νόσος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, υπέρταση, μυοκαρδιοπάθεια, αρρυθμία και θρομβοεμβολική νόσος.<sup>5-8</sup>

Σε μελέτες ασθενών με συννοσηρότητα στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) και κατάθλιψη υπήρξαν ενδείξεις καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας, όπως αυξημένου καρδιακού ρυθμού, επιμήκυνσης του διαστήματος QT και κοιλιακών αρρυθμιών.<sup>9-11</sup> Παράλληλα, παρατηρείται μια σχέση δόσης-απόκρισης μεταξύ της σοβαρότητας της κατάθλιψης και του καρδιαγγειακού κινδύνου, με αποτέλεσμα η παρουσία ακόμη και ήπιων συμπτωμάτων κατάθλιψης να ενέχει κάποιον καρδιαγγειακό κίνδυνο.<sup>12</sup> Τα σχετικά σταθερά ποσοστά καρδιακής νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με κατάθλιψη, ακόμα και σε ασθενείς με διαφορετικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, επιβεβαιώνουν την ισχυρή επίδραση της ίδιας της νόσου. Παράλληλα, η βελτίωση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης με φαρμακευτική αγωγή οδηγεί σε μεγαλύτερο ποσοστό επιβίωσης.<sup>13,14</sup> Η μελέτη της επίδρασης της κατάθλιψης, ως ανεξάρτητης μεταβλητής, στα KAN είναι ιδιαίτερος δύσκολη, καθώς σχετίζονται με πολλούς άλλους παράγοντες όπως το κάπνισμα, τον σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), την καθιστική ζωή, την παχυσαρκία, την κατάχρηση αλκοόλ, και την αυξημένη αρτηριακή πίεση.<sup>8</sup> Ωστόσο, έχει επιβεβαιωθεί από αρκετές μελέτες ο αυ-

ξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με κατάθλιψη, ακόμα και χωρίς ιστορικό καρδιοπαθειών.<sup>15,16</sup>

Η Αμερικανική Οργάνωση Καρδιολόγων κατέταξε τη ΔΔ ως σοβαρό παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης αθηρωμάτωσης και πρώιμων καρδιαγγειακών επεισοδίων.<sup>6</sup> Τα KAN αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου ασθενών με ΔΔ, σε ποσοστό διπλάσιο από τον γενικό πληθυσμό, ενώ οι αυτοκτονίες, οι αναπνευστικές παθήσεις και τα τροχαία ατυχήματα έπονται.<sup>5,17</sup> Επιπλέον, υπάρχουν παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, οι οποίοι τείνουν να προσομοιάζουν αυτών της κατάθλιψης στη ΔΔ και δείχνουν να συμβάλουν στην εκδήλωση των καρδιαγγειακών διαταραχών.

Σε ασθενείς με σχιζοφρένεια τα αίτια καρδιαγγειακού κινδύνου συμβάλλουν σημαντικά στην αύξηση του ποσοστού θνητότητας, θέτοντας το ζήτημα της έναρξης θεραπευτικής παρέμβασης με χαμηλού ρίσκου αντιψυχωσική αγωγή, ειδικά σε αρχικά στάδια.<sup>18</sup> Παρόλ' αυτά, τα αίτια για το αυξημένο ποσοστό θνητότητας σε ασθενείς με σχιζοφρένεια είναι παρόμοια με εκείνα του γενικού πληθυσμού με μεταβολικό σύνδρομο και ΣΔ. Επιπλέον παράγοντες κινδύνου αποτελούν οι γενετικοί μηχανισμοί που αλληλεπικαλύπτονται μεταξύ σχιζοφρένειας, KAN και καρδιακής ανακοπής,<sup>19</sup> ενώ οι ασθενείς με πρώτο επεισόδιο ψύχωσης έχουν υψηλές πιθανότητες να εμφανίσουν παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμία και υπέρταση, αν και είναι σημαντικά μειωμένες σε σύγκριση με θεραπευόμενους μακροχρόνια σχιζοφρενείς ασθενείς.<sup>20</sup>

Μελέτες δεκαετιών σε ασθενείς με κατάθλιψη έδειξαν δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) με υψηλότερα επίπεδα κατεχολαμινών και υψηλότερο καρδιακό ρυθμό ανάπαυσης σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου.<sup>21-23</sup> Σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη (ΜΚ) και σχιζοφρένεια έχει παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων, της χοληστερόλης, της γλυκόζης και της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL). Η διάγνωση των ψυχικών διαταραχών βασίζεται στο Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας (DSM). Παράλληλα όμως, μελετώνται βιολογικοί δείκτες για την ανάπτυξη διαγνωστικών εξετάσεων στο πλάσμα, στα ούρα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ). Οι δείκτες αυτοί είναι η α1 αντιτρυψίνη (Α1ΑΤ), η απολιποπρωτεΐνη C3 (ΑpoC3), ο εγκεφαλικά προερχόμενος νευροτροφικός παράγοντας (BDNF), η κορτιζόλη, ο επιδερμικός αναπτυξιακός παράγοντας (EGF), η μυελοπεροξειδάση (ΜΡΟ), η προλακτίνη (ΡRL), η ρεζιστίνη (RETN) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNF-α).<sup>24,25</sup> Όλοι οι δείκτες έχουν προκύψει μέσω των μηχανισμών εκδήλωσης των ψυχικών νόσων, μερικοί από τους οποίους δείχνουν να σχετίζονται και με τους μηχανισμούς εμφάνισης των KAN.

## Κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ανάπτυξης αγγειακής φλεγμονής και οξειδωτικού στρες στην κατάθλιψη

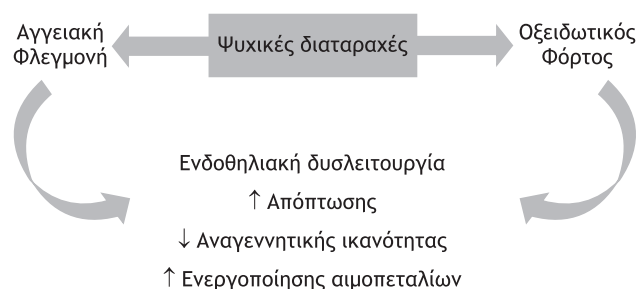
Η κατάθλιψη μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένη φλεγμονώδη απόκριση, η οποία ξεκινάει από κάποιο ερεθισματογόνο αίτιο στο αρτηριακό τοίχωμα, όπως αυξημένη LDL χοληστερόλη, ΣΔ και κάπνισμα με επακόλουθη συγκέντρωση δεικτών φλεγμονής, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και μόρια προσκόλλησης.<sup>26,27</sup> Στην περίπτωση που οι ενδογενείς επιδιορθωτικοί μηχανισμοί δεν καταφέρουν να περιορίσουν τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις επέρχεται στα αγγεία η εγκατάσταση της χρόνιας φλεγμονής και αθηρωμάτωσης.<sup>28</sup>

Εκτός των άλλων, στους μηχανισμούς εκφύλισης συμμετέχει σε σημαντικό βαθμό η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, μέσω ενεργοποίησης της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa από το ινωδογόνο, αλλά και η έκφραση της P-σελεκτίνης και της V αννεξίνης, οδηγώντας σε αύξηση της θρομβίνης<sup>29</sup> και των συμπλεγμάτων αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων.<sup>30</sup> Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων οφείλεται στην αύξηση της συγκέντρωσης νευροδι-αβιβαστών (επινεφρίνης και σεροτονίνης) καθώς και σε ενδογενείς ενεργοποιητές αιμοπεταλίων, όπως η αύξηση την ενδοαιμοπεταλιακής συγκέντρωσης ασβεστίου, η ενεργοποίηση των ισοπροστανοειδών, η αύξηση της θρομβοσφαιρίνης, η αύξηση της συνδεσιμότητας της σεροτονίνης των αιμοπεταλίων, η ενεργοποίηση των α2-αδρενοϋποδοχέων και η μειωμένη μεταφορά των ορμονών αυτών. Άλλωστε, οι αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) έχουν αντιαιμοπεταλική δράση ακόμα και *in vitro*, γεγονός που υποδηλώνει και την άμεση δράση της σεροτονίνης επί των αιμοπεταλίων.<sup>31-33</sup> Στην κατάθλιψη και τη ΔΔ, η φλεγμονή συνδέεται με προφλεγμονώδεις δείκτες, όπως η CRP, η IL-6 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α), οι οποίοι βρίσκονται αυξημένοι στα συμπτωματικά διαστήματα της νόσου. Παράλληλα, σε μεταθανάτιες μελέτες στον προμετωπιαίο λοβό ασθενών με ΔΔ, παρατηρήθηκαν στοιχεία σχετιζόμενα με τη φλεγμονή, όπως μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και οξειδωτικό στρες.<sup>34,35</sup>

Η ύπαρξη οξειδωτικού στρες, δηλαδή η ανισορροπία μεταξύ παραγωγής και εξουδετέρωσης των ενεργών μορφών οξυγόνου και αζώτου, σχετίζεται άμεσα με την επιδείνωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας,<sup>36,31</sup> η οποία με τη σειρά της δείχνει να σχετίζεται με τη βαρύτητα των ψυχικών διαταραχών.<sup>38</sup> Η οξειδωτική βλάβη των λιπιδίων φαίνεται να επηρεάζει την παθογένεια της αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς με κατάθλιψη, καθώς βρέθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις ισοπροστανοειδών, υπεροξειδίων πλάσματος και οξειδωμένης LDL σε σχέση με υγιείς

εθελοντές.<sup>39</sup> Παράλληλα, η ενδοθηλίνη-1, που εκκρίνεται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα του ενδοθηλίου και σχετίζεται με την προαγωγή της αθηρωμάτωσης και την εμφάνιση ΣΝ, δείχνει να συνάδει με τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου του Beck για την κατάθλιψη (Beck Depression Inventory, BDI).<sup>40</sup> Όλα τα παραπάνω απεικονίζονται συνοπτικά στην εικόνα 1.

Ένας άλλος προτεινόμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός που σχετίζεται με τα αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών σε ασθενείς με ΜΚ, είναι η μειωμένη λειτουργία του συστήματος ανταμοιβής. Ο μηχανισμός αυτός έχει συνδεθεί με χαρακτηριστικά ανηδονίας και κινητικής επιβράδυνσης, ενώ οι αυξημένες τιμές αυτών των δεικτών σχετίζονται με ανάπτυξη αντίστασης στην αντικαταθλιπτική θεραπεία. Πιθανώς, τα συμπτώματα αυτά να οφείλονται σε παθοφυσιολογικά μονοπάτια που σχετίζονται με τη βλάβη από το στρες που προκαλεί η ενεργοποίηση του γλουταμινικού συστήματος και σε βακτηριακά προϊόντα που κατάφεραν να περάσουν το γαστρεντερικό ενδοθήλιο, όπως ουρικό οξύ, τριφωσφορική αδενοσίνη και πρωτεΐνη θερμικού σοκ (heat shock proteins - HSP), οδηγώντας τελικά σε ενίσχυση της συστηματικής φλεγμονώδους διαδικασίας.<sup>41</sup> Η CRP παράγεται στο ήπαρ σε απόκριση των έμφυτων ανοσοκυτοκινών, ιδίως IL-6 και TNF και χρησιμοποιείται στην κλινική πρακτική ως βιοδείκτης συστηματικής φλεγμονής. Αν και η CRP παίζει ρόλο στην ενεργοποίηση του συστήματος του συμπληρώματος, δεν θεωρείται ο πρωταρχικός παράγοντας των επιδράσεων της φλεγμονής στον εγκέφαλο. Αντίθετα, οι κυτοκίνες και οι μεταγενέστεροι φλεγμονώδεις μεσολαβητές (όπως TNF-α, IL-1 και IL-6) ασκούν επιδράσεις στους νευρώνες και τα κύτταρα της μικρογλοίας. Η ενεργοποίηση του γλουταμινικού συστήματος προκύπτει μέσω ενεργοποίησης της διοξυγενάσης της 2,3-ινδολοαμίνης η οποία συμβάλλει στην ενεργοποίηση των μονοπατιών του κυνουρενικού και κινολινικού οξέος, τα οποία περιορίζουν και επάγουν αντίστοιχα την απελευθέρωση γλουταμινικού στους NMDA (N-methyl-D-aspartate) και AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) υποδοχείς.<sup>42</sup> Μία



**Εικόνα 1.** Η συσχέτιση των ψυχικών διαταραχών με τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες.

ακόμη συσχέτιση προκύπτει με την ενεργοποίηση μονοκύτταρων μακροφάγων στις μήνιγγες, κατά τη διάρκεια της φλεγμονής, που σε συνδυασμό με ενισχυμένη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, θα μπορούσε να οδηγήσει, σε έναν βαθμό, σε συμπεριφορικές αλλαγές υπό την επίδραση του στρες και σε πρόκληση άγχους και καταθλιπτικών επεισοδίων.<sup>43,44</sup>

Στοιχεία που συνηγορούν στη συνύπαρξη φλεγμονής και ψυχικών νόσων, είναι η δράση πολλών συμπληρωμάτων διατροφής, όπως κουρκουμίνη, ρεσβερατρόλη και ω-3 λιπαρά οξέα.<sup>45</sup> Οι ασθενείς με υψηλούς φλεγμονώδεις δείκτες, όπως CRP και IL-1, εμφάνισαν μεγαλύτερη αντικαταθλιπτική απόκριση στο εικοσιπενταενοϊκό οξύ (EPA), σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.<sup>46</sup> Παρόλ' αυτά, αν και τα δεδομένα σχετικά με την αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση των ω-3 καθώς και της Ν-ακετυλοκυστεΐνης είναι αρκετά, η δράση τους χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.<sup>41,47,48</sup>

Επιπλέον, θα πρέπει να συνυπολογιστεί και η περιορισμένη ικανότητα επιδιόρθωσης των αρτηριών λόγω μειωμένης αναγεννητικής ικανότητας του μυελού των οστών, καθώς σε ασθενείς με καταθλιπτικά συμπτώματα παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα ώριμων και μη ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (endothelial progenitor cell - EPCs).<sup>49</sup> Επίσης, η ασβεστοποίηση των στεφανιαίων αγγείων σε άτομα με ΜΚ, ειδικά σε άνδρες, φάνηκε να έχει θετική γραμμική συσχέτιση της τάξης του 6% ανά μονάδα αύξησης του αποτελέσματος του BDI.<sup>50,51</sup> Παράλληλα, η χορήγηση των εκλεκτικών αναστολέων της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) εμφάνισε σημαντική μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας, μέσω της μείωσης της λιποπρωτεΐνης α (lipoprotein a), που αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα κίνδυνου για καρδιακή θνητότητα.<sup>52</sup> Κάτι αντίστοιχο δεν βρέθηκε να συμβαίνει στην περίπτωση των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών.<sup>52</sup> Επίσης, για τη ΔΔ υπάρχουν μελέτες στις οποίες έχουν παρατηρηθεί μειωμένα επίπεδα του νευροτροφικού παράγοντα του εγκεφάλου (brain-derived neurotrophic factor BDNF), ο οποίος, εκτός των άλλων, σχετίζεται με βελτιωμένη αγγειογένεση και επαναιμάτωση των ιστών και κατ'επέκταση μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας.<sup>53,54</sup>

Η περιορισμένη λειτουργικότητα των αγγείων σε ασθενείς με σοβαρή ψυχική νόσο αποδίδεται επίσης και στη διατήρηση ενός καθιστικού τρόπου ζωής και στην κακή προσήλωση στη θεραπεία,<sup>55-57</sup> γεγονός που δείχνει να αυξάνεται σε περιπτώσεις πολυφαρμακίας, γνωσιακής έκπτωσης, αλλά και σε περιπτώσεις διαταραχών του ύπνου.<sup>58</sup> Δημιουργείται έτσι ένας φαύλος κύκλος που προάγει την ανεπιτυχή επιδιόρθωση της βλάβης των αγγείων, οδηγώντας σε αθηρωμάτωση, αποσταθεροποίηση των ήδη σχηματισμένων πλακών και στην εμφάνιση ΚΑΝ.

## Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός υπεραντιδραστικότητας του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων

Η υπεραντιδραστικότητα του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (hypothalamic-pituitary-adrenal axis-HPA) αποτελεί έναν ακόμα μηχανισμό που σχετίζεται με την κατάθλιψη. Σε αυτόν συνηγορούν τα υψηλά ποσοστά κορτιζόλης σε δείγματα πλάσματος, ούρων και ΕΝΥ. Σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH), β ενδορφίνης στο πλάσμα και του παράγοντα απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης (CRH) στο ΕΝΥ.<sup>59</sup> Επίσης, σε ασθενείς με ΜΚ έχει παρατηρηθεί υπερέκκριση νορεπινεφρίνης και αυξημένοι μεταβολίτες της στα ούρα, οι οποίοι μειώνονται με τη χρήση τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών.<sup>60</sup> Στη συμπαθητικο-επινεφριδιακή ενεργοποίηση στην κατάθλιψη υπάρχει συνδυασμός δύο αλληλένδετων μηχανισμών που συμβάλλουν στην ανάπτυξη ΚΑΝ, μέσω της επίδρασης των κατεχολαμινών αλλά και μέσω της αναστολής των εικοσανοειδών στο πλάσμα (υπερπαραγωγή κορτιζόλης) και της ενίσχυσης της συγκέντρωσης λιπιδίων και γλυκόζης. Τα ανωτέρω θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αυξημένο καρδιακό ρυθμό, αρρυθμίες και ισχαιμία.

Η ανάπτυξη του συνδρόμου της ραγισμένης καρδιάς ή συνδρόμου Τακοτσούμπο (Takotsubo syndrome) αποδίδεται κυρίως στα αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών στο πλάσμα και στην υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.<sup>61</sup> Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από αναστρέψιμη συστολική και διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας χωρίς να προϋπάρχει στεφανιαία νόσος. Αν και οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του συνδρόμου Τακοτσούμπο παραμένουν σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι, εντούτοις, αποτελεί ένδειξη της συσχέτισης της έντονης συναισθηματικής φόρτισης, μετά από τραυματικό γεγονός ή πένθος, που μπορεί να πληροί ακόμη και τα κριτήρια για σοβαρή ψυχική νόσο με την εμφάνιση καρδιαγγειακής διαταραχής.<sup>62</sup>

Τέλος, η ανάπτυξη ΚΑΝ σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, φαίνεται επίσης να εμπλέκει τις οδούς που σχετίζονται με τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφριδία (HPA). Οι ασθενείς με ψύχωση πρώτου επεισοδίου έχουν αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης, πιθανώς λόγω του περιβαλλοντικού στρες, και αυτές οι μεταβολές στον HPA ενδέχεται να δικαιολογούν την αυξημένη θνητότητα από ΚΑΝ.<sup>63</sup> Επίσης, οι νευροδιαβιβαστές (ντοπαμίνη, σεροτονίνη και ισταμίνη) που εμπλέκονται στη σχιζοφρένεια έχουν επίσης περιφερικές επιδράσεις στα β-κύτταρα του παγκρέατος και τα λιποκύτταρα, τα οποία ρυθμίζουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, την παχυσαρκία και τα επίπεδα

λιπιδίων,<sup>64</sup> ενώ η αύξηση της σεροτονίνης οδηγεί και σε ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.

## Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός του άξονα μικροβιώματος εντέρου-εγκεφάλου

Στην αναζήτηση των μηχανισμών συσχέτισης των ψυχικών διαταραχών και των ΚΑΝ αξίζει να τονιστεί ο άξονας μικροβιώματος εντέρου-εγκεφάλου, ένα σύνθετο πολυοργανικό σύστημα αμφίδρομης σηματοδότησης που επηρεάζει τη φυσιολογία του ξενιστή, την ομοιόσταση, την ανάπτυξη και τον μεταβολισμό. Σε πρόσφατες μελέτες φαίνεται η αμφίδρομη σχέση μεταξύ της κατάθλιψης και του μικροβιώματος του εντέρου, η οποία έχει συνδεθεί και με τη δυσλειτουργία του άξονα ΗΡΑ.<sup>65-67</sup> Σε μελέτες σε ποντικούς με τροποποιημένο εντερικό μικροβίωμα παρατηρήθηκαν διαφορές στη συμπεριφορά, που σχετίζονται με το άγχος, εμπλέκοντας τον ρόλο του στην κατάθλιψη. Ποντικοί με έλλειψη του γονιδίου της κασπάσης-1 εμφανίζουν καταθλιπτική συμπεριφορά και ανορεξία μετά από περιφερική αλλά όχι κεντρική χορήγηση λιποπολυσακχαρίτη (LPS) και διαφέρουν στη σύνθεση μικροβίων του εντέρου σε σύγκριση με τα φυσιολογικά πειραματόζωα.<sup>68-70</sup> Η κασπάση-1 αποτελεί πρωτεάση που οδηγεί στον σχηματισμό των ενεργών μορφών της IL-1 και IL-18, ως απάντηση σε στρεσογόνους παράγοντες, ενώ ρύθμιση της έκφρασής της θα μπορούσε να περιορίσει καταθλιπτικές και αγχώδεις διαταραχές, την επαγόμενη από το στρες φλεγμονή, και επακόλουθα τη δυσλειτουργία του καρδιαγγειακού.<sup>71,72</sup>

Επίσης, διερευνώνται πιθανές συσχετίσεις μεταξύ του διαταραγμένου εντερικού μικροβιώματος και της σχιζοφρένειας,<sup>73-75</sup> ενώ σε επιδημιολογικές μελέτες, η προγεννητική μικροβιακή μόλυνση είχε έως 20 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.<sup>76</sup> Παράλληλα, η ανοσοποιητική ενεργοποίηση που προκαλείται από το μικροβίωμα ίσως επηρεάζει και την εμφάνιση ΔΔ.<sup>77</sup> Αυτή η υπόθεση προέρχεται από την παρατήρηση ότι οι ασθενείς με μανία ήταν περίπου διπλάσιοι από τους υπόλοιπους ασθενείς που είχαν υποβληθεί πρόσφατα σε θεραπεία με συστηματικά αντιβιοτικά.<sup>78</sup>

## Γενετικοί μηχανισμοί

Η αλληλεπίδραση ψυχικών διαταραχών και ΚΑΝ έχει και γενετικό υπόβαθρο, καθώς οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί έχουν θετική συσχέτιση μεταξύ παραγόντων της κατάθλιψης και του καρδιαγγειακού.<sup>79</sup> Επίσης, τραυματικά γεγονότα ζωής, όπως η φυσική ή σεξουαλική κακοποίηση, πιθανώς να συσχετίζονται με εμφάνιση κατάθλιψης και ΚΑΝ, οδηγώντας σε περιορισμό της έκφρασης γονιδίων και αλλάζοντας τις περιοχές μη κωδικοποίησης του DNA, τροποποιώντας την αγκυροβόληση των μετα-

φραστικών ενζύμων και πιθανών microRNAs.<sup>80</sup> Τέτοια γεγονότα, μπορούν επίσης να επηρεάσουν άμεσα γονίδια που σχετίζονται με την εμφάνιση ΚΑΝ ή θα μπορούσαν με τη σειρά τους να προκαλέσουν μοριακές αλλαγές, όπως μεθυλίωση κυτοσινών, ενεργοποίηση των αποακετυλασών των ιστονών, αλλά και την υδροξυμεθυλίωση του γενετικού υλικού, οι οποίες περαιτέρω τροποποιούν τη δομή της χρωματίνης και συνεπώς την ευαισθησία σε καρδιαγγειακή νόσο. Ο μηχανισμός αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης, ως συνάρτηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των γενετικών παραγόντων και των γεγονότων της ζωής, μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα τυχαίο ποσοστό εμφάνισης κατάθλιψης και καρδιαγγειακής νόσου.<sup>81</sup> Μολυσματικές νόσοι και χρήση ναρκωτικών θα μπορούσαν επίσης να συμβάλουν στην εμφάνιση ή επιδείνωση μιας γενετικής προδιάθεσης για κατάθλιψη και ΚΑΝ.

Η συσχέτιση ανάμεσα σε σχιζοφρένεια και ΚΑΝ μπορεί να οφείλεται σε κοινούς γενετικούς παράγοντες που συμβάλλουν τόσο στην ύπαρξη συνοδών νόσων όσο και στη θνητότητα από τη σχιζοφρένεια.<sup>4</sup> Πιο συγκεκριμένα, υπάρχουν κοινά γονίδια που σχετίζονται τόσο με αυξημένους παράγοντες κινδύνου στα ΚΑΝ όσο και με τη σχιζοφρένεια.<sup>82,83</sup> Μοριακές μελέτες έδειξαν ότι υπάρχουν ανωμαλίες στον μεταβολισμό της γλυκόζης και στις οδούς σηματοδότησης ινσουλίνης σε ασθενείς με σχιζοφρένεια που δεν λάμβαναν θεραπεία, υποδηλώνοντας μια κοινή γενετική ευαλωτότητα στον ΣΔ και τη σχιζοφρένεια.<sup>84,85</sup>

## Συζήτηση – Συμπεράσματα

Οι ασθενείς με σοβαρές ψυχικές διαταραχές, όπως ΜΚ, ΔΔ και σχιζοφρένεια πεθαίνουν περίπου 10 έως 20 χρόνια νωρίτερα από τον γενικό πληθυσμό από σωματικές νόσους που θα μπορούσαν να προληφθούν.<sup>86</sup> Τα ΚΑΝ αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου και οφείλονται για το 31% των θανάτων παγκοσμίως.<sup>87</sup> Οι ασθενείς με σοβαρές ψυχικές διαταραχές, εκτός των αυξημένων ποσοστών εμφάνισης ΚΑΝ, που φτάνουν το 34%, εμφανίζουν και πρόωρη θνητότητα.<sup>86</sup> Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς με σχιζοφρένεια έχουν μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης κατά 15,5 χρόνια, οι ασθενείς με ΔΔ κατά 11,3 χρόνια και οι ασθενείς με ΜΚ κατά 10 χρόνια, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, εξαιτίας των καρδιαγγειακών παθήσεων.<sup>86</sup> Ειδικά στη σχιζοφρένεια, έως και 75% των ασθενών πεθαίνουν από στεφανιαία νόσο σε σύγκριση με το 33% του γενικού πληθυσμού.<sup>88</sup> Η πρόωρη θνητότητα σε άτομα με σοβαρές ψυχικές διαταραχές αποτελεί σημαντική πρόκληση για τη δημόσια υγεία και απαιτεί παρέμβαση.

Στην εκδήλωση καρδιαγγειακών διαταραχών εμπλέκονται πολλοί παράγοντες, σχετιζόμενοι είτε με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της ίδιας της ψυχικής διαταραχής, είτε με τον τρόπο ζωής των ψυχικά ασθενών.<sup>89</sup>

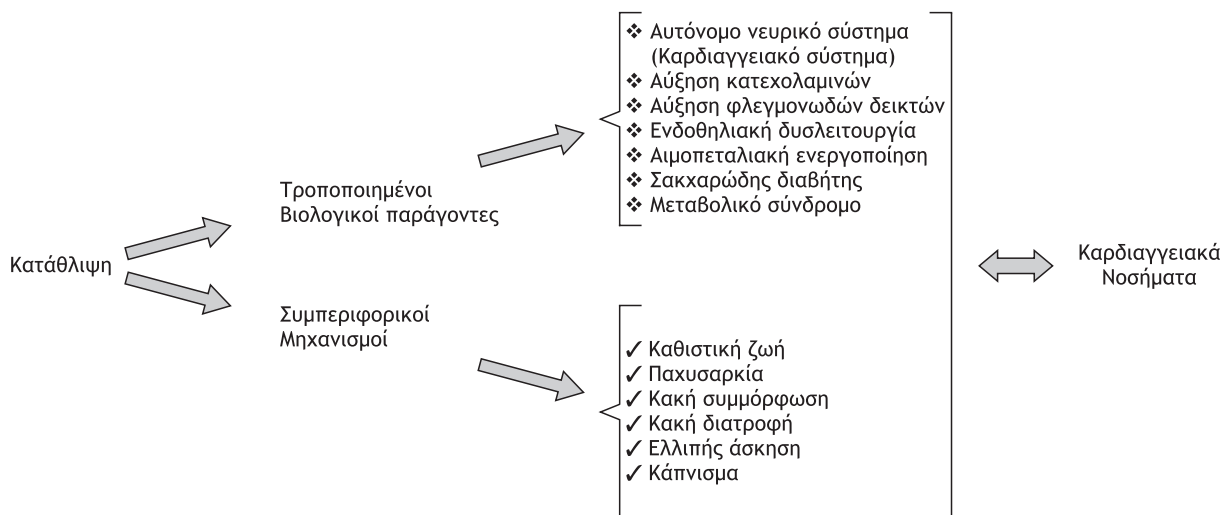
Οι ασθενείς αυτοί συνήθως είναι υπέρβαροι, καπνίζουν και συχνά πάσχουν από ΣΔ, υπέρταση και δυσλιπιδαιμία. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (κάπνισμα, καθιστική ζωή, υπερφαγία) είναι επίσης αυξημένοι σε ασθενείς με κατάθλιψη και ΔΔ. Όπως φαίνεται στην εικόνα 2, οι τροποποιημένοι βιολογικοί παράγοντες και οι συμπεριφορικοί μηχανισμοί συντελούν στην ανάπτυξη καρδιαγγειακού κινδύνου. Επίσης, σε πολλούς ασθενείς με σχιζοφρένεια, ακόμη και πρώτου ψυχωσικού επεισοδίου, έχουν παρατηρηθεί μεταβολικές διαταραχές, όπως αυξημένο κοιλιακό λίπος και αυξημένη ολική χοληστερόλη, αποτέλεσμα που μπορεί να συνδέεται με κοινωνικοοικονομικούς, γενετικούς και βιολογικούς παράγοντες.<sup>90</sup> Στους μεταβολικούς παράγοντες πρέπει να αναφερθεί και ο ΣΔ, που εμπλέκεται με συννοσηρότητα στη σχιζοφρένεια και τη ΔΔ, δύο και δέκα φορές περισσότερο αντίστοιχα, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.<sup>91,92</sup> Στην κατάθλιψη διαφαίνεται να υπάρχει αμφίδρομη αλληλεπίδραση με τον ΣΔ, καθώς οι ασθενείς με ΣΔ τείνουν να εμφανίζουν αυξημένα ποσοστά κατάθλιψης, αλλά και η κατάθλιψη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τον ΣΔ, με μηχανισμό που σχετίζεται με το βιολογικό στρες, οδηγώντας σε τροποποίηση των επιπέδων κυτοκινών και ορμονών του στρες.<sup>93,94</sup>

Συμπερασματικά, στο πλαίσιο παρακολούθησης ασθενών με σοβαρή ψυχική νόσο, απαιτείται συχνός έλεγχος των παραγόντων που συμβάλλουν στα ΚΑΝ, υπολογίζοντας την επικινδυνότητα σύμφωνα με τους υφιστάμενους προδιαθεσικούς παράγοντες όπως φύλο, ηλικία, κάπνισμα, συστολική πίεση, επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης, σωματικό βάρος, γλυκόζη κ.λπ. Το ποσοστό εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με σοβαρή ψυχική νόσο είναι σχεδόν δύο φορές μεγαλύτερο, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, και κυμαίνεται από

37–63% σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.<sup>95</sup> Το ποσοστό αυτό δεν φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντικά διαφορετικό μεταξύ των ψυχικών νόσων, όμως μπορεί να διαφέρει σημαντικά ανάλογα με τη φαρμακευτική αγωγή που χρησιμοποιείται.<sup>95</sup>

Σε αυτό το σημείο αξίζει να επισημανθεί η σημασία της διεπιστημονικής συνεργασίας και της διασυνδεδετικής-συμβουλευτικής ψυχιατρικής που συμβάλλει στην έγκαιρη πρόληψη, αναγνώριση και αντιμετώπιση πιθανών επιπλοκών από το καρδιαγγειακό. Επίσης, σημαντικοί παράγοντες στην αποτελεσματική διαχείριση των ψυχικών διαταραχών είναι η αλλαγή του τρόπου ζωής τους, η προσήλωση των ασθενών στην φαρμακευτική αγωγή και η παρακολούθηση των παραγόντων ανάπτυξης ΚΑΝ. Ο περιορισμός των παραγόντων κινδύνου, όπως έλεγχος σωματικού βάρους, βελτίωση διατροφικών συνθηκών, περιορισμός σακχάρων και λιπών, καθώς και αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής σε περίπτωση που ενοχοποιείται για απότομη αύξηση βάρους του ασθενούς, αποτελούν σημαντικά μέτρα πρόληψης και παρακολούθησης των ΚΑΝ στους ασθενείς με σοβαρή ψυχική νόσο.

Η μελέτη της αλληλεπίδρασης μεταξύ του ΑΝΣ, των αθηρωματικών πλακών και των καρδιαγγειακών διαταραχών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με συννοσηρότητα ΜΚ και ΚΑΝ θα μπορούσε να οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων με στόχο τη βελτίωση του ποσοστού επιβίωσης των ασθενών και της ποιότητας ζωής τους εν γένει. Τέλος, η περαιτέρω προσπάθεια εντοπισμού βιολογικών δεικτών, σχετιζόμενων με την κατάθλιψη, θα μπορούσε να συμβάλει στην αναγνώριση πρόδρομων ή υποκλινικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΚΑΝ, οι οποίοι είναι ευάλωτοι σε επιπλοκές ή ακόμη και πρόωρο θάνατο, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην άμεση θεραπευτική τους αντιμετώπιση.



Εικόνα 2. Μηχανισμοί συσχέτισης κατάθλιψης με καρδιαγγειακά νοσήματα.

## Βιβλιογραφία

- Asimakopoulou E, Madianos M. Depression and post-traumatic stress disorder among patients in intensive care units. *Psychiatriki* 2014, 25:257–269, PMID: 25630545
- Fuller RG. What happens to mental patients after discharge from the hospital? *Psychiatr Quart* 1935, 9:95–104, doi: 10.1007/BF01562815
- Malzberg B. Mortality among patients with involution melancholia. *Am J Psychiatry* 1937, 93:1231–1238, doi: 10.1176/ajp.93.5.1231
- Ringen PA, Engh JA, Birkenaes AB, Dieset I, Andreassen OA. Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease - a non-systematic review of epidemiology, possible causes and interventions. *Front Psychiatry* 2014, 5:137, doi: 10.3389/fpsy.2014.00137
- Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2011, 23:40–47, PMID: 21318195
- Goldstein BI, Carnethon MR, Matthews KA, McIntyre RS, Miller GE, Geetha Raghuvver G et al. Major depressive disorder and bipolar disorder predispose youth to accelerated atherosclerosis and early cardiovascular disease. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2015, 132:965–986, doi: 10.1161/CIR.00000000000000229
- Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2015, 14:339–347, doi: 10.1002/wps.20252
- Carney RM, Freedland KE. Depression and coronary heart disease. *Nat Rev Cardiol* 2017, 14:145–155, doi: 10.1038/nrcardio.2016.181
- Carney RM, Freedland KE, Veith RC, Cryer PE, Skala JA, Lynch T et al. Major depression, heart rate, and plasma norepinephrine in patients with coronary heart disease. *Biol Psychiatry* 1999, 45:458–463, doi: 10.1016/s0006-3223(98)00049-3
- Carney RM, Freedland KE, Stein PK, Watkins LL, Catellier D, Jaffe AS et al. Effects of depression on QT interval variability after myocardial infarction. *Psychosom Med* 2003, 65:177–180, doi: 10.1097/01.psy.0000033129.21715.4b
- Carney RM, Howells WB, Blumenthal JA, Freedland KE, Stein PK, Berkman LF et al. Heart rate turbulence, depression, and survival after acute myocardial infarction. *Psychosom Med* 2007, 69:4–9, doi: 10.1097/01.psy.0000249733.33811.00
- Lesperance F, Frasere-Smith N, Talajic M, Bourassa MG. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002, 105:1049–1053, doi: 10.1161/hc0902.104707
- De Jonge P, Mangano D, Whooley MA. Differential association of cognitive and somatic depressive symptoms with heart rate variability in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Psychosom Med* 2007, 69:735–739, doi: 10.1097/PSY.0b013e31815743ca
- Glassman AH, Bigger JT, Gaffney M. Psychiatric characteristics associated with long-term mortality among 361 patients having an acute coronary syndrome and major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2009, 66:1022–1029, doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.121
- 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, 33:203–216, doi: 10.1016/j.genhosppsy.2011.02.007
- Gan Y, Gong Y, Tong X, Sun H, Cong Y, Dong X et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry* 2014, 14:371, doi: 10.1186/s12888-014-0371-z
- Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparen P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001, 58:844–850, doi:10.1001/archpsyc.58.9.844
- Correll CU, Robinson DG, Schooler NR, Brunette MF, Mueser KT, Rosenheck RA et al. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry* 2014, 71:1350–1363, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1314
- Hou PY, Hung GC, Jhong JR, Tsai SY, Chen CC, Kuo CJ. Risk factors for sudden cardiac death among patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2015, 168:395–401, doi: 10.1016/j.schres.2015.07.015
- Mitchell AJ, Vancampfort D, De Hert A, Yu W, De Hert M. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophr Bull* 2013, 39:295–305, doi:10.1093/schbul/sbs082
- Siever LJ, Davis KL. Overview: toward a dysregulation hypothesis of depression. *Am J Psychiatry* 1985, 142:1017–1031, doi: 10.1176/ajp.142.9.1017
- Veith RC, Lewis N, Linares OA, Barnes RF, Raskind MA, Villacres EC et al. Sympathetic nervous system activity in major depression: basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch Gen Psychiatry* 1994, 51:411–422, doi:10.1001/archpsyc.1994.03950050071008
- Celano CM, Villegas AC, Albanese AM, Gaggin H.K, Huffman JC. Depression and Anxiety in Heart Failure: A Review. *Harv Rev Psychiatry* 2018, 26:175–184, doi:10.1097/HRP.0000000000000162
- Bilello JA, Thurmond LM, Smith KM, Pi B, Rubin R, Wright SM et al. MDDScore: confirmation of a blood test to aid in the diagnosis of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2015, 76:199–206, doi: 10.4088/JCP.14m09029
- Van Buel EM, Meddens MJM, Arnoldussen EA, Van den Heuvel ER, Bohlmeijer WC, Johan A. Den Boer JA et al. Major depressive disorder is associated with changes in a cluster of serum and urine biomarkers. *J Psychosom Res* 2019, 125:109796, doi: 10.1016/j.jpsychores.2019.109796
- Raedler TJ. Inflammatory mechanisms in major depressive disorder. *Curr Opin Psychiatry* 2011, 24:519–525, doi: 10.1097/YCO.0b013e32834b9db6
- Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol* 2016, 16:22–34, doi: 10.1038/nri.2015.5
- Goldschmidt-Clermont PJ, Peterson ED. On the memory of a chronic illness. *Sci Aging Knowledge Environ* 2003, 45:8, doi: 10.1126/sageke.2003.45.re8
- Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacol Therapeut* 2018, 184:131–144, doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.11.005
- Morel-Kopp MC, McLean L, Chen Q, Tofler GH, Tennant C, Maddison V et al. The association of depression with platelet activation: evi-

- dence for a treatment effect. *J Thromb Haemost* 2009, 7:573–581, doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03278.x
31. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Nemeroff CB, Musselman DL, Van Zyl LT et al. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation* 2003, 108:939–944, doi: 10.1161/01.CIR.0000085163.21752.0A
  32. Atar D, Malinin A, Takserman A, Pokov A, van Zyl L, Tanguay JF et al. Escitalopram, but not its major metabolites, exhibits antiplatelet activity in humans. *J Clin Psychopharmacol* 2006, 26:172–177, doi: 10.1097/01.jcp.0000204047.76286.6e
  33. Roweth HG, Cook AA, Moroi M, Bonna AM, Jung SM, Bergmeier W et al. Two novel, putative mechanisms of action for citalopram-induced platelet inhibition. *Sci Rep* 2018, 8:16677, doi: 10.1038/s41598-018-34389-5
  34. Berk M, Kapczinski F, Andreazza A, Dean OM, Giorlando F, Maes M et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev* 2011, 35:804–817, doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.10.001
  35. Andreazza AC, Shao L, Wang JF, Young LT. Mitochondrial complex I activity and oxidative damage to mitochondrial proteins in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010, 67:360–368, doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.22
  36. Theodosis-Nobelos P, Athanasekou C, Rekkas EA. Dual antioxidant structures with potent anti-inflammatory, hypolipidemic and cytoprotective properties. *Bioorg Med Chem Lett* 2017, 27:4800–4804, doi: 10.1016/j.bmcl.2017.09.054
  37. Theodosis-Nobelos P, Tziona P, Poptsis A, Athanasekou C, Rekkas EA. Novel polyfunctional esters of ibuprofen and ketoprofen with hypolipidemic, lipoxygenase inhibitory and enhanced anti-inflammatory activity. *Med Chem Research* 2017, 26:461–472, doi: 10.1007/s00044-016-1767-8
  38. Van Zyl, LT, Lespérance F, Frasere-Smith N, Malinin AI, Atar D, Laliberté M-A et al. Platelet and endothelial activity in comorbid major depression and coronary artery disease patients treated with citalopram: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy Trial (CREATE) biomarker sub-study. *J Thromb Thrombolysis* 2009, 27:48–56, doi: 10.1007/s11239-007-0189-3
  39. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E et al. Increased plasma peroxides and serum oxidized low density lipoprotein antibodies in major depression: markers that further explain the higher incidence of neurodegeneration and coronary artery disease. *J Affect Disord* 2010, 125:287–294, doi: 10.1016/j.jad.2009.12.014
  40. Burg MM, Martens EJ, Collins D, Soufer R. Depression predicts elevated endothelin-1 in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med* 2011, 73:2–6, doi: 10.1097/PSY.0b013e3181fd25
  41. Felger JC. Role of Inflammation in Depression and Treatment Implications. *Handb Exp Pharmacol* 2019, 250:255–286, doi: 10.1007/164\_2018\_166
  42. Dantzer R, Walker AK. Is there a role for glutamate-mediated excitotoxicity in inflammation-induced depression? *J Neural Transm* 2014, 121:925–932, doi: 10.1007/s00702-014-1187-1
  43. Hodes GE, Pfau ML, Leboeuf M, Golden SA, Christoffel DJ, Dana Bregman D et al. Individual differences in the peripheral immunessys-tem promote resilience versus susceptibility to social stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014, 111:16136–16141, doi: 10.1073/pnas.1415191111
  44. Wohleb ES, McKittrick DB, Shea DT, Powell ND, Tarr AJ, Sheridan JF et al. Re-establishment of anxiety in stress-sensitized mice is caused by monocyte trafficking from the spleen to the brain. *Biol Psychiatry* 2014, 75:970–981, doi: 10.1016/j.biopsych.2013.11.029
  45. Mocking RJ, Harmsen I, Assies J, Koeter MW, Ruhe HG, Schene AH. Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. *Transl Psychiatry* 2016, 6:e756, doi: 10.1038/tp.2016.29
  46. Rapaport MH, Nierenberg AA, Schettler PJ, Kinkead B, Cardoos A, Walker R et al. Inflammation as a predictive biomarker for response to omega-3 fatty acids in major depressive disorder: a proof-of-concept study. *Mol Psychiatry* 2016, 21:71–79, doi: 10.1038/mp.2015.22
  47. Rangel-Huerta OD, Aguilera CM, Mesa MD, Gil A. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids supplementation on inflammatory biomarkers: a systematic review of randomized clinical trials. *Br J Nutr* 2012, 107:159–170, doi: 10.1017/S0007114512001559
  48. Rosenblatt JD, Kakar R, Berk M, Kessing LV, Vinberg M, Baune BT et al. Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord* 2016, 18:89–101, doi: 10.1111/bdi.12373
  49. Dome P, Teleki Z, Rihmer Z, Peter L, Dobos J, Kenessey I et al. Circulating endothelial progenitor cells and depression: a possible novel link between heart and soul. *Mol Psychiatry* 2009, 14:523–531, doi: 10.1038/sj.mp.4002138
  50. Hamer M, Kivimäki M, Lahiri A, Marmot MG, Steptoe A. Persistent cognitive depressive symptoms are associated with coronary artery calcification. *Atherosclerosis* 2010, 210:209–213, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.038
  51. Vural M, Satiroglu O, Akbas B, Goksel I, Karabay O. Coronary artery disease in association with depression or anxiety among patients undergoing angiography to investigate chest pain. *Tex Heart Inst J* 2009, 36:17–23, PMID: 19436781
  52. Nemeroff C, Goldschmidt-Clermont PJ. Heartache and heartbreak – the link between depression and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2012, 9:526–539, doi: 10.1038/nrcardio.2012.91
  53. Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM, Yatham LN, Fries GR, Colpo G et al. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *J Psychiatr Res* 2011, 45:995–1004, doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.03.002
  54. Kaess BM, Preis SR, Lieb W, Beiser AS, Yang Q, Chen TC et al. Circulating brain-derived neurotrophic factor concentrations and the risk of cardiovascular disease in the community. *J Am Heart Assoc* 2015, 4:e001544, doi: 10.1161/JAHA.114.001544
  55. Druss BG, Bradford DW, Rosenheck RA, Radford MJ, Krumholz HM. Mental disorders and use of cardiovascular procedures after myocardial infarction. *JAMA* 2000, 283:506–511, doi: 10.1001/jama.283.4.506
  56. Gehi A, Hass 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, 165:2508–2513, doi: 10.1001/archinte.165.21.2508
  57. Theodosis-Nobelos P, Asimakopoulou E, Rikkou-Kalourkoti M, Triantis C. Adherence to Medical Treatment. Evaluation Methods and Enhance Strategies. *Hell J Nurs* 2019, 58:317-327



58. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008, 117:2270–2278, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741512
59. Vogelzangs N, Beekman ATF, Milaneschi Y, Bandinelli S, Ferrucci L, Penninx BWJH. Urinary cortisol and six-year risk of all-cause and cardiovascular mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95:4959–4964, doi: 10.1210/jc.2010-0192
60. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1998, 55:580–592, doi: 10.1001/archpsyc.55.7.580
61. Borodzicz S, Czarzasta K, Opolski G, Cudnoch-Jędrzejewska A. Autonomic nervous system in Takotsubo syndrome. *Heart Fail Rev* 2019, 24:101–108, doi: 10.1007/s10741-018-9729-5
62. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005, 352:539–548, doi: 10.1056/NEJMoa043046
63. Mondelli V, Cattaneo A, Belvederi MM, Di FM, Handley R, Heggul N et al. Stress and inflammation reduce brain-derived neurotrophic factor expression in first-episode psychosis: a pathway to smaller hippocampal volume. *J Clin Psychiatry* 2011, 72:1677–1684, doi: 10.4088/JCP.10m06745
64. Stunes AK, Reseland JE, Hauso O, Kidd M, Tommeras K, Waldum HL et al. Adipocytes express a functional system for serotonin synthesis, reuptake and receptor activation. *Diabetes Obes Metab* 2011, 13:551–558, doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01378.x
65. Bastiaanssen TFS, Cusotto S, Claesson MJ, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Gutted! Unraveling the role of the microbiome in major depressive disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2020, 28:26–39, doi: 10.1097/HRP.0000000000000243
66. Kim YK, Shin C. The microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders: pathophysiological mechanisms and novel treatments. *Curr Neuropharmacol* 2018, 16:559–573, doi: 10.2174/1570159X15666170915141036
67. Mason BL. Feeding systems and the gut microbiome: gut-brain interactions with relevance to psychiatric conditions. *Psychosomatics* 2017, 58:574–580, doi: 10.1016/j.psych.2017.06.002
68. Lawson MA, McCusker RH, Kelley KW. Interleukin-1 beta converting enzyme is necessary for development of depression-like behavior following intracerebroventricular administration of lipopolysaccharide to mice. *J Neuroinflammation* 2013, 10:54, doi: 10.1186/1742-2094-10-54
69. Park AJ, Collins J, Blennerhassett PA, Ghia JE, Verdu EF, Bercik P et al. Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression. *Neurogastroenterol Motil* 2013, 25:733–e575, doi: 10.1111/nmo.12153
70. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease *Nature Neuroscience* 2017, 20:145–155, doi: 10.1038/nn.4476
71. Netea MG, Van De Veerdonk FL, Van Der Meer JWM, Dinarello CA, Joosten LAB. Inflammasome-independent regulation of IL-1-family cytokines. *Annu Rev Immunol* 2015, 33:49–77, doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112306
72. Wong ML, Inserra A, Lewis MD, Mastronardi CA, Leong L, Choo J et al. Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut microbiome composition. *Mol Psychiatry* 2016, 21:797–805, doi: 10.1038/mp.2016.46
73. Agorastos A, Bozikas VP. Gut microbiome and adaptive immunity in schizophrenia. *Psychiatriki* 2019, 30:189–190, doi: 10.22365/jpsych.2019.303.189
74. Lv F, Chen S, Wang L, Jiang R, Tian H, Li J et al. The role of microbiota in the pathogenesis of schizophrenia and major depressive disorder and the possibility of targeting microbiota as a treatment option. *Oncotarget* 2017, 8:100899–100907, doi: 10.18632/oncotarget.21284
75. Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry* 2015, 2:258–270, doi: 10.1016/S2215-0366(14)00122-9
76. Babulas V, Factor-Litvak P, Goetz R, Schaefer CA, Brown AS. Prenatal exposure to maternal genital and reproductive infections and adult schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006, 163:927–929, doi: 10.1176/ajp.2006.163.5.927
77. Dickerson F, Severance E, Yolken R. The microbiome, immunity, and schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Behav Immun* 2017, 62:46–52, doi: 10.1016/j.bbi.2016.12.010
78. Yolken R, Adamos M, Katsafanas E, Khushalani S, Origoni A, Savage C et al. Individuals hospitalized with acute mania have increased exposure to antimicrobial medications. *Bipolar Disord* 2016, 18:404–409, doi: 10.1111/bdi.12416
79. McCaffery JM, Duan QL, Frasure-Smith N, Barhdadi A, Lespérance F, Thérioux P et al. Genetic predictors of depressive symptoms in cardiac patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009, 150B:381–388, doi: 10.1002/ajmg.b.30824
80. Meaney MJ, Ferguson-Smith AC. Epigenetic regulation of the neural transcriptome: the meaning of the marks. *Nat Neurosci* 2010, 13:1313–1318, doi: 10.1038/nn1110-1313
81. Feinberg AP, Irizarry RA. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: stochastic epigenetic variation as a driving force of development, evolutionary adaptation, and disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107 (Suppl 1):1757–1764, doi: 10.1073/pnas.0906183107
82. Andreassen OA, Djurovic S, Thompson WK, Schork AJ, Kendler KS, O'Donovan MC et al. Improved detection of common variants associated with schizophrenia by leveraging pleiotropy with cardiovascular-disease risk factors. *Am J Hum Genet* 2013, 92:197–209, doi: 10.1016/j.ajhg.2013.01.001
83. Andreassen OA, McEvoy LK, Thompson WK, Wang Y, Reppe S, Schork AJ et al. Identifying common genetic variants in blood pressure due to polygenic pleiotropy with associated phenotypes. *Hypertension* 2014, 63:819–826, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02077
84. Vestri HS, Maianu L, Moellering DR, Garvey WT. Atypical antipsychotic drugs directly impair insulin action in adipocytes: effects on glucose transport, lipogenesis, and antilipolysis. *Neuropsychopharmacology* 2007, 32:765–772, doi: 10.1038/sj.npp.1301142
85. Hahn M, Chintoh A, Giacca A, Xu L, Lam L, Mann S et al. Atypical antipsychotics and effects of muscarinic, serotonergic, dopaminergic and histaminergic receptor binding on insulin secretion in vivo: an animal model. *Schizophr Res* 2011, 131:90–95, doi: 10.1016/j.schres.2011.06.004
86. World Health Organization (WHO). Excess mortality in persons with severe mental disorders. WHO/MSD/MER/16.5, Geneva 2015, Available from: [https://www.who.int/mental\\_health/evidence/excess\\_mortality\\_meeting\\_report.pdf?ua=1](https://www.who.int/mental_health/evidence/excess_mortality_meeting_report.pdf?ua=1)

87. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs). 2017, Available from: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
88. Henekens CH, Henekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005, 150:1115–1121, doi: 10.1016/j.ahj.2005.02.007
89. Tawakol A, Ishai A, Takx RA, Figueroa AL, Ali A, Kaiser Y et al. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study. *Lancet* 2017, 389:834–845, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31714-7
90. De Hert M, Van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006, 2:14, doi: 10.1186/1745-0179-2-14
91. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Möller H-J. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 2009, 24:412–424, doi: 10.1016/j.eurpsy.2009.01.005
92. De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011, 10:52–77, doi: 10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x
93. Holt RIG, Bushe C, Citrome L. Diabetes and schizophrenia 2005: are we any closer to understanding the link? *J Psychopharmacol* 2005, 19(Suppl6):56–65, doi: 10.1177/0269881105058379
94. Rubin RR, Ma Y, Marrero DG, Peyrot M, Barret-Conner EL, Kahn SE et al. Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2008, 31:420–426, doi: 10.2337/dc07-1827
95. DE Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, VAN Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review [published correction appears in *World Psychiatry*. 2011 Feb 10(1):78]. *World Psychiatry* 2009, 8:15–22, doi:10.1002/j.2051-5545.2009.tb00199.x

## Review

# Pathophysiological mechanisms of major mental disorders related to cardiovascular disease

Panagiotis Theodosios-Nobelos,<sup>1</sup> Evanthia Asimakopoulou,<sup>2</sup> Michael Madianos<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, School of Health Sciences, Frederick University, Nicosia,

<sup>2</sup>Department of Nursing, School of Health Sciences, Frederick University, Nicosia, Cyprus,

<sup>3</sup>National and Kapodistrian University of Athens, Greece

**ARTICLE HISTORY:** Received 29 June 2020/Revised 2 September 2020/Published Online 10 August 2021

## ABSTRACT

Although the relationship of mental health with cardiovascular dysfunction is not a recent finding, scientific data has appeared approximately at the middle of the last century. Firstly, depression was studied as a risk factor for premature death in cases of cardiovascular disease (CVD). Much later, the mechanism of psychosis and schizophrenia in the development of CVD were studied, as it was observed that most premature deaths in schizophrenia were related to cardiovascular disease. This interaction is supported both by epidemiological data and by the associated mechanisms. Inflammation, oxidative and biologic stress, and hormonal and neurotransmitter disorders in coagulation, tissue perfusion, vascular dysfunction and genetic factors get involved in these mental disorders. The combination of these pathophysiological mechanisms and the general risk factors for CVD (sex, age, smoking, systolic blood pressure, body weight, glucose levels) leads, to some extent, to increased rates of comorbidity and mortality. Patients with severe mental disorders are often not monitored and do not receive appropriate treatment for cardiovascular risk factors. In studies of patients with comorbid coronary heart disease and depression, there were signs of cardiovascular dysfunction, including increased heart rate, mainly in stress, QT prolongation and ventricular arrhythmia. At the same time, there is a dose-response relationship between the severity of depression and cardiovascular risk, with the presence of even mild symptoms of untreated depression involving some cardiovascular risk. In addition, improving the symptoms of depression through medication has been associated with increased survival. Moreover, the causes of increased mortality in patients with schizophrenia are similar to those of the general population with metabolic syndrome and diabetes mellitus, while failure to receive antipsychotic medication could lead to obesity, insulin resistance, dyslipidemia and hypertension. These data could be used as a source for future anti-inflammatory therapeutic approaches, but also for the appropriate selection of therapeutic agents, by taking a more holistic view of the patient's comorbidity. The interdisciplinary collaboration and liaison - consultation psychiatry are important factors for the timely prevention, recognition and treatment of potent complications of the cardiovascular system in mentally ill patients. The aim of this review was to present the pathophysiological mechanisms of serious mental disorders, such as depression, bipolar disorder, and schizophrenia that may be related to the development of CVD.

**KEYWORDS:** Depression, bipolar disease, schizophrenia, cardiovascular diseases, pathophysiological mechanisms.