

Depression ja kardiovaskulaarisairauksien yhteys

Kirjallisuuskatsaus

Lääketieteen syventävien opintojen opinnäyte

Katri Seppä

Kevätlukukausi 2024

Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Syventävien opintojen opinnäyte

Oppiaine: Yleislääketiede

Tekijä: Katri Seppä

Otsikko: Depression ja kardiovaskulaarisairauksien yhteys – kirjallisuuskatsaus

Ohjaaja: professori Päivi Korhonen

Sivumäärä: 22 sivua

Päivämäärä: 2.4.2024

Kardiovaskulaarisairaudet ja depressio muodostavat merkittävän osan globaalista tautitaakasta. ja kardiovaskulaarisairaudet aiheuttavat erityisesti merkittävää kuolleisuutta ja depressio muuta haittaa, muun muassa työkyvyttömyyttä. Depression ja kardiovaskulaarisairauksien komorbiditeetti on merkittävä, ja perusterveydenhuollolla on tärkeä osa kummankin diagnostiikassa ja hoidossa. Tämä kirjallisuuskatsaus tarkastelee depression ja kardiovaskulaarisairauksien yhteyttä, jonka on ehdotettu olevan kaksisuuntainen.

Depression on todettu olevan keskivahva itsenäinen riskitekijä useille kardiovaskulaarisairauksille ja depressiopotilailla on tyypillisesti suuri kuorma myös muista kardiovaskulaaririskitekijöistä (muun muassa tupakointi, dyslipidemia ja obesiteetti). Depressio kasvattaa sekä kardiovaskulaari- että kokonaiskuolleisuutta, huonontaa kardiovaskulaaritapahtumista toipumista ja lisää uusintatapahtumien riskiä. Kardiovaskulaarisairauksilla vaikuttaa olevan runsaasti depressio-oireita ja kardiovaskulaaririskitekijät hankaloittavat depression hoitoa.

Kardiovaskulaarisairauksien ja depression yhteyden taustalla vaikuttavat inflammaatio, stressin aktivoima hypothalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseli ja autonomisen hermoston muutokset ja verisuonten endoteelin ja verihiutaleiden toimintahäiriöt. Perimällä ja elintavoilla on myös osuutensa.

Kliinisessä työssä tämä kardiovaskulaarisairauksien ja depression yhteys kannattaa huomioida kardiovaskulaarisairauksien primaari- ja sekundaaripreventiossa sekä depression diagnoosivaiheessa ja hoidon seurannassa. Myös lapsuus- ja nuoruusiässä depression ja kohonneen kardiovaskulaaririskin yhteys on merkittävä, mikä on huomioitava ennaltaehkäisevässä terveydenhuollossa.

Avainsanat: depressio, kardiovaskulaarisairaudet, kardiovaskulaaririskitekijät

Sisällys

1	Johdanto	4
2	Menetelmät ja aiheen raja	6
3	Tausta	7
3.1	Kardiovaskulaarisairaudet ja niiden riskitekijät	7
3.2	Depressio	8
4	Depression ja kardiovaskulaarisairauksien yhteys	10
4.1	Depressio kardiovaskulaarisairauksien riskitekijänä	10
4.2	Depression vaikutus kardiovaskulaarisairauksiin	11
4.3	Lapsuus- ja nuoruusiän depressio ja kardiovaskulaaririski	12
4.4	Kardiovaskulaarisairauksien vaikutus depressioon	13
4.5	Metabolinen oireyhtymä ja obesiteetti	14
4.6	Depression lääkehoito	15
5	Mekanismit	17
5.1	Inflammaatio	17
5.2	Hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseli (HPA-akseli)	18
5.3	Autonominen hermosto	18
5.4	Verisuonimuutokset	18
5.5	Endoteeli ja verihiutaleet	19
5.6	Perimä	19
5.7	Elintavat	20
5.8	Hoitoon sitoutuminen	21
6	Johtopäätökset	22
	Lähteet	23

1 Johdanto

Depressio ja kardiovaskulaarisairaudet aiheuttavat merkittävän osan globaalista tautitaakasta. Depression esiintyvyys maailmanlaajuisesti on noin 280 miljoonaa (3,8 %) ja Suomessa noin 261800 eli 5,0 % (Global Health Data Exchange). Kardiovaskulaarisairauksien esiintyvyys maailmanlaajuisesti on noin 523 miljoonaa (7,0 %) ja Suomessa noin 641000 eli 12,2 % (Global Health Data Exchange). Niiden esiintyvyys on lähes kaksinkertaistunut ja niihin liittyvät kuolemat tasaisesti nousseet aikavälillä 1990-2019; myös alueilla, joilla aiemmin ollaan menty parempaan suuntaan (Roth ym. 2020).

Globaalissa tautitaakassa näkyvät myös kardiovaskulaarisairauksien riskitekijät: haittapainottuihin elinvuosiin (disability-adjusted lifeyears, DALY) eniten vaikuttavien tekijöiden kärjessä ovat korkea systolinen verenpaine, tupakointi ja korkea paastoverensokeri. Vaikka tupakointia on globaalisti saatukin vähennettyä, se on edelleen toiseksi merkittävin kuolleisuuden aiheuttaja korkean systolisen verenpaineen jälkeen. Metabolisten riskitekijöiden osuus on ollut kasvussa vuositasolla 1,37–1,47 % 20 vuoden aikana, ja 2010–2019 eniten osuuttaan kasvaneet kardiovaskulaaririskitekijät olivat korkea kehon painoindeksi (body-mass index, BMI) ja koholla oleva paastoverensokeri. (Abbasi-Kangevari ym. 2020)

Suomea tarkasteltaessa merkittävimpiä kuolleisuuteen ja haittapainotettuihin elinvuosiin vaikuttavia tekijöitä, iskeeminen sydänsairaus on sijalla 1, aivohalvaus sijalla 2 ja mielialahäiriöt sijalla 7 (Abrams ym. 2020 pohjalta <https://www.healthdata.org/finland>). Depressio itsessään ei näy kardiovaskulaarisairauksien tavoin kuolinsyytilastoissa, mutta depression liittyy ylikuolleisuutta verrattuna muuhun väestöön (Cuijpers ym. 2014), ei-melankoliseen depressiotyyppiin vielä korostuneemmin (Rantanen ym. 2020). Lisäksi itsemurha on nuorten aikuisten (15–29 v) 4. yleisin kuolinsyy maailmanlaajuisesti (World Health Organization). Pohjoismaita toisiinsa verrattaessa suomalaismiehillä on erityisen paljon itsetuhoisuutta (Knudsen ym. 2019), mahdollisesti liittyen mielenterveysongelmiin ja alkoholinkäyttöön, mikä sekkin Suomessa oli runsainta. Depressiolla on merkittäviä kansantaloudellisia vaikutuksia: mielenterveyssyistä johtuvat sairauspoissaolot töistä ovat lisääntyneet viimeisen vuosikymmenen ajan (Blomgren ja Perhoniemi 2022). Lisäksi niiden vuoksi työkyvyttömyyseläkkeelle joutuville eläköitymistä edeltää tyypillisesti pitkä työttömyysjakso ja he ovat muita eläköityviä nuorempia (Laaksonen ja Blomgren 2020).

Perusterveydenhuollon rooli on merkittävä sekä depression että kardiovaskulaarisairauksien suhteen. Lievän ja keskivaikean depression hoitovastuun tulisi olla pääosin perusterveydenhuollolla (Depressio. Käypä hoito -suositus. www.kaypahoito.fi), samoin kardiovaskulaaririskitekijöiden kartoituksen ja hoidon (esim. hypertensio ja hyperkolesterolemia). Lisäksi kroonisten sydänsairauksien jatkohoito järjestetään useimmiten perusterveydenhuollon ja erikoissairaanhoidon yhteistyönä.

Suomessa mielialahäiriöiden (depression ja dystymian) esiintyvyys on kasvanut vuosituhaten alusta (7,3 % vuonna 2000 ja 9,6 % vuonna 2011) (Markkula ym. 2015). Tutkijat ovat myös pohtineet, että vaikeimmin masentuneiden osallistumattomuus väestötutkimuksiin saattaa vääristää arviota mielialahäiriöiden esiintyvyydestä. Perusterveydenhuollon piirissä olevien depressiopotilaiden sairaus on usein pitkäaikainen ja uusiutuva (Vuorilehto ym. 2009). Depressiopotilaista noin 47 %:lla on jokin somaattinen liitännäissairaus (Vuorilehto ym. 2005), ja tukholmalaisessa aineistossa depressiopotilailla oli enemmän kardiovaskulaarisairauksia kuin terveillä verrokeilla (7,8 % vs. 4,9 %) (Lundberg ym. 2022).

Depressiolla ja kardiovaskulaarisairauksilla on ehdotettu olevan kaksisuuntainen yhteys. Depressio on ilmeisesti itsenäinen riskitekijä sepelvaltimotaudille ja sydäninfarktin jälkeisen depression on todettu lisäävän uusien sydäntapahtumien riskiä ja kuolleisuutta (Seligman ja Nemeroff 2015). Toisaalta kardiovaskulaarisairaudet saattavat altistaa masennukselle: aivovaltimotauti voi ”vaskulaaridepressio”-hypoteesin mukaan altistaa erityisesti vanhuusiällä alkaneelle masennukselle (Alexopoulos ym. 1999, Taylor ym. 2013). Tämän tutkielman tarkoituksena on tarkastella, millaista tutkimustietoa masennuksen ja kardiovaskulaarisairauksien välisestä yhteydestä ja sen mekanismeista tällä hetkellä on.

2 Menetelmät ja aiheen rajaus

Kirjallisuuskatsauksen aineisto haettiin Pubmed-tietokannasta hakusanoilla ("clinical depression" OR "major depressive disorder" OR MDD OR dysthymia OR "persistent depressive disorder" OR PDD OR "vascular depression" OR "Depression"[Mesh]) AND ("cardiovascular risk factor" OR "cardiovascular risk factors" OR atherosclerosis OR "cardiovascular risk" OR "cardiovascular risks" OR "Atherosclerosis"[Mesh]). Lisäksi artikkeleita läpikäydessä löytyi näiden viittauksista muutamia relevantteja julkaisuja.

Depression lisäksi myös muilla psykiatrisilla sairausryhmillä saattaa olla yhteys kardiovaskulaarisairauksiin. Esimerkiksi antipsykoottien metaboliset vaikutukset tai psykoosisairauksissa elämäntavat kasvattavat kardiovaskulaarisairauksien riskiä (esim. Protopopova ym. 2012 ja Mitchell ym. 2013). Lisäksi ahdistuneisuushäiriöillä on merkittävää komorbiditeettia masennuksen kanssa johtuen mahdollisesti diagnostiikan päällekkäisyydestä (Zbozinek ym 2012). Kotiahon ym. (2019) mukaan 10 % perusterveydenhuollon MDD (major depressive disorder) -potilaista on myös yleistynyt ahdistuneisuushäiriö (GAD, generalized anxiety disorder). Joissakin tutkimuksissa on depression lisäksi tarkasteltu ahdistuneisuushäiriöiden yhteyttä kardiovaskulaarisairauksiin, mutta aihe tämän tutkielman osalta on kuitenkin rajattu pääosin depression tarkasteluun.

3 Tausta

3.1 Kardiovaskulaarisairaudet ja niiden riskitekijät

Kardiovaskulaarisairaudet voidaan luokitella neljään diagnostiseen tautiryhmään sen mukaan, mihin sydän- ja verenkiertoelimistön osaan ne vaikuttavat. Nämä ovat esitettynä taulukossa 1.

Taulukko 1. Valtimotautien luokittelu (Overview of possible risk factors for cardiovascular disease. Uptodate-tietokanta. www.uptodate.com)

tautiryhmä	esimerkkejä
sepelvaltimotauti	sydäninfarkti, angina pectoris, sydämen vajaatoiminta
aivoverisuonten sairaudet	aivoinfarkti, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö eli TIA
perifeerinen valtimotauti	klaudikaatio, kriittinen alaraajaiskemia
suurten valtimoiden sairaudet	aortan ateroskleroosi, torakaali- tai abdominaaliaortan aneurysma

Kardiovaskulaarisairauksien riskitekijöitä on tunnistettu runsaasti. Nämä on koottu taulukkoon 2 sepelvaltimotaudin Käypä hoito -suosituksen ja Uptodate-tietokannan kardiovaskulaarisairauksien riskitekijöiden katsauksen pohjalta. Niin kutsuttuihin modifioitaviin riskitekijöihin voidaan vaikuttaa lääkähoidolla tai elämäntapamuutoksilla, esimerkiksi tupakoinnin lopettamisella. Toisaalta myös esimerkiksi uniapnean hyvä hoito vähentää siihen liittyvää kardiovaskulaaririskiä (Uniapnea. Käypä hoito -suositus. www.kaypahoito.fi).

Taulukko 2. Valtimotautien riskitekijät (Stabiili sepelvaltimotauti. Käypä hoito -suositus. www.kaypahoito.fi).

modifioitavat	muut
hyperkolesterolemia	sukurasite (1. asteen sukulaiset eli vanhemmat, sisarukset ja lapset)
hypertensio	miessukupuoli
diabetes	munuaisten vajaatoiminta
vähäinen fyysinen aktiivisuus	reumasairaudet
keskivartalolihavuus	kihti (uraatti)
tupakointi	inflammaatio, matala-asteinen tulehdus
ruokavalio	rasvamaksa
	uniapnea
	hyytymishäiriöt, verihutaleiden toimintahäiriö
	varhainen menopaussi
	sosioekonomiset tekijät
	henkinen kuormitus, traumaperäinen stressireaktio, depressio

Yusuf ym. (2004) selvittivät Interheart-tutkimuksessa modifioitavien riskitekijöiden vaikutusta sydäninfarktitaipautumiin: tutkituista riskitekijöistä vahvin vaikutus infarktirisikiin oli tupakoinnilla ja dyslipidemiolla (ApoB/A1-suhde). Keskivartalolihavuuden havaittiin olevan painoindeksiä merkittävämpi riskitekijä. Säännöllinen alkoholinkulutus (yli kolme kertaa viikossa) vaikutti olevan infarktilta suojaava tekijä, mutta toisaalta alkoholinkäytön ylittäessä kohtuullisen rajan, vastaan tulevat liikakäyttöön liittyvät riskit.

Metabolinen oireyhtymä kokoaa yhteen useita valtimotautien riskitekijöitä: keskivartalolihavuuden, insuliiniresistenssin, hypertension ja dyslipidemian. Diagnostisia kriteeristöjä on muutamia erilaisia. Kansainvälisen diabetesliiton mukaan metabolinen oireyhtymä muodostuu suurentuneesta vyötärönympäryksestä ja vähintään kahdesta muusta tekijästä, joita ovat hypertriglyseridemia, matala HDL-kolesteroli, hypertensio ja koholla oleva paastoglukoosi (Alberti ym. 2006). Yhdysvaltain kansallisen kolesterolikasvatusohjelman mukaan metabolinen syndrooma voidaan todeta minkä tahansa kolmen edellisistä kriteereistä täytyessä (Grundy ym. 2004), suurentunut vyötärönympäryys ei siis ole vaatimus. Oleellisinta on tämä kardiovaskulaaririskitekijöiden kasaantumisen tunnistaminen ja hoito, koska metabolinen syndrooma kaksinkertaistaa kardiovaskulaarisairauden kehittymisen riskin verrattuna terveeseen potilaaseen (Alberti ym. 2009).

3.2 Depressio

Depression diagnostiikka perustuu tiettyjen oireiden esiintymisen, niiden keston ja vaikeusasteen selvitykseen kliinisellä haastattelulla. Kyselylomakkeita (esimerkiksi Beck Depression Inventory, BDI tai Patient Health Questionnaire, PHQ-9) voidaan käyttää oireiden seulontaan ja depression vaikeusasteen määrittämiseen sekä seurantaan, mutta ei yksin diagnoosin asettamiseen. ICD-10-tautiluokituksen mukaisesti kahden viikon ajan päivittäin on esiintynyt vähintään kahta pääoiretta (masentunut mieliala, anhedonia, uupumus) ja lisäksi sivuoireita niin, että oireita on vähintään 4 (itseluottamuksen väheneminen, itsensä kohtuuton tai perusteeton syyllistäminen, itsetuhoiset ajatukset tai käytös, keskittymisvaikeudet, psykomotoriset oireet, unihäiriöt, painon muutoksen aiheuttava ruokahalun muutos). (Depressio. Käypä hoito -suositus. www.kaypahoito.fi.) Ei-melankolisessa tai epätyypillisessä depressiotyypissä mieliala tyyppisestä depressiosta poikkeavasti reagoi positiivisiin asioihin mutta ruokahalun ja painon muutos, uupumus ja unen tarpeen lisääntyminen ovat läsnä.

Mielialan matalauuden ja anhedonian osittain puuttuessa tämä depressiotyyppi tunnistetaan huonosti, jolloin hoito viivästyy ja seuraukset voivat olla vakavat. (Tolmunen 2002.)

Depression erotusdiagnostiikassa on huomioitava muun muassa kaksisuuntainen mielialahäiriö (hypo- tai maniajaksojen esiintyminen), päihteiden tai lääkkeiden (esimerkiksi glukokortikoidien) aiheuttama depressio ja normaali surureaktio. Depressio-oireita mahdollisesti aiheuttavia somaattisia sairauksia ovat esimerkiksi tietyt neurologiset tai endokrinologiset sairaudet, maligniteetit, kardiovaskulaarisairaudet (sydän- tai aivoinfarkti) ja jotkut puutostilat (folaatti ja B12-vitamiini). (Depressio. Käypä hoito -suositus. www.kaypahoito.fi)

Hoitomuoto valitaan potilaskohtaisesti ja depression vaikeusaste huomioiden. Hoito voi koostua psykososiaalisesta tuesta, terapiasta, lääkehoidosta tai biologisista hoidoista (sähkö-, kirkasvalo-, neuromodulaatiohoidot) tai näiden yhdistelmästä. (Depressio. Käypä hoito -suositus. www.kaypahoito.fi)

4 Depression ja kardiovaskulaarisairauksien yhteys

4.1 Depressio kardiovaskulaarisairauksien riskitekijänä

Depression roolista kardiovaskulaarisairauksien riskitekijänä on tehty runsaasti tutkimusta, jossa on saatu osin ristiriitaisia tuloksia. Nicholson ym. eivät saaneet meta-analyysissään vuodelta 2006 vielä vakuuttavaa näyttöä siitä, että depressio olisi itsenäinen sepelvaltimotaudin riskitekijä. Tutkijoiden mukaan tarkastelluissa tutkimuksissa ei muun muassa huomioitu sitä, missä määrin ns. perinteiset riskitekijät vaikuttivat sekoittavana tekijänä eli olisivatko ne kuitenkin selittäneet osin depression ja sepelvaltimotaudin välillä havaittua yhteyttä. Vuonna 2007 van der Kooy ym. taas raportoivat meta-analyysinsä perusteella, että depressio näyttäisi olevan itsenäinen riskitekijä useille kardiovaskulaarisairauksille, mutta hekin totesivat tutkimusnäytön olevan varsin heterogeenistä. Sittemmin tutkimusnäyttöä depression roolista kardiovaskulaarisairauksien riskitekijänä on paljon.

Depression ja kardiovaskulaarisairauksien komorbiditeetti on merkittävä (Qiu ym. 2022). Depressio kasvattaa kardiovaskulaarisairauksien riskiä ylipäätään (Hooker ym. 2022) ja myös kardiovaskulaari- ja kokonaiskuolleisuuden riski on depressiopotilailla suurentunut (Lasserre ym. 2016). Myös iäkkäillä kohonnut geriatrisen depressioasteikon (GDS) pistemäärä on yhteydessä suurentuneeseen kardiovaskulaaritapahtumien ja kuoleman riskiin (Peters ym. 2010). Mitä vakavammat depressio-oireet ovat, sitä suurempi näyttää olevan kardiovaskulaarisairauden todennäköisyys potilaalla (Piwoński ym. 2021). Yksittäisistä kardiovaskulaarisairauksista depressio-oireet on yhdistetty suurentuneeseen iskeemisen ja ateroskleroottisen sydänsairauden (Park ym. 2020, Kim ym. 2019), aivoinfarktin (Kim ym. 2019, Dong ym. 2012) ja diastolisen sydämen vajaatoiminnan (Vu ym. 2021) riskiin. Depression hoidon on havaittu vaikuttavan sepelvaltimotaudin riskiin sitä pienentävästi (Liu ym. 2019).

Depressiopotilailla kardiovaskulaaririskitekijöiden kuorma on suuri: heillä esiintyy enemmän diabetesta, he tupakoivat yleensä runsaammin, heidän lipidiarvonsa ovat huonommat ja painoindexinsä korkeampi kuin depressiota sairastamattomilla (mm. Park ym. 2020, Bivanco-Lima ym. 2021, Hooker ym. 2022, Qiu ym. 2022). Ladwig ym. (2017) arvioivat depressio-oireet keskitasoisiksi riskitekijäksi verrattuna klassisiin riskitekijöihin: ne osoittautuivat vahvemmaksi kuin hyperkolesterolemia ja obeositeetti mutta heikommaksi kuin hypertensio, diabetes ja tupakointi. Depressio ja muut riskitekijät voivat myös vahvistaa toistensa vaikutusta.

Liikkumattomuus ja depression oireet yhdessä kasvattavat kardiovaskulaarisairauden riskiä iäkkäillä (van Zutphen ym. 2021), ja depression ja ylipainon tai diabeteksen yhdistelmä lisää iskeemisen sydänsairauden riskiä (Park ym. 2020) ja dyslipidemiapotilailla sepelvaltimotaudin ja aivoinfarktin riskiä (Kim ym. 2020).

4.2 Depression vaikutus kardiovaskulaarisairauksiin

Kuten edellä todettiin, depressio-oireet lisäävät riskiä kardiovaskulaarisairauksiin, mutta myös vaikuttavat kehittyneen kardiovaskulaarisairauden kulkuun, ennusteeseen ja hoitoon. Aivohalvauksen jälkeen depressioon sairastuvien kuolemanriski on nelinkertainen verrattuna potilaisiin, joilla depressiota ei ole (de Mello ym. 2015). Depressiopotilailla alaraajojen tukkivan valtimotaudin (ASO-tauti) oireita on enemmän ja niiden helpottuminen on hitaampaa kuin depressiota sairastamattomilla (Jelani ym. 2020). Depressio myös huonontaa revaskularisaation tuloksia ja ilmeisesti suurentaa amputaatioon etenemisen riskiä 39 % (Zahner ym. 2020).

Depressio sydäninfarktin jälkeen nostaa uusien sydäntapahtumien ja kuoleman riskiä 2–2,5-kertaiseksi (van Melle ym. 2004). Meijer ym. totesivat meta-analyyseissään vuosina 2011 ja 2013, että depressioon sairastuvat sydäninfarktipotilaat ovat 1,6–2,7 kertaa suuremmassa uuden sydäntapahtuman ja kuoleman riskissä jopa kaksi vuotta infarktin jälkeen, ja 25 vuoden aikana tehdyissä tutkimuksissa yhteys on pysynyt vakaana. Yhteys näiden välillä tosin heikkeni huomioitaessa sepelvaltimotaudin vakavuus, mutta depressio vaikuttaa tutkijoiden mukaan kuitenkin merkittävästi ja itsenäisesti sydäninfarktin jälkeiseen ennusteeseen. He arvelivat taustalla olevan muitakin selittäviä tekijöitä, myös mahdollisesti depression ja sydäntaudin yhteisiä taustatekijöitä. (Meijer ym. 2011, 2013)

Raon ym. (2020) tutkimuksessa potilaat, joilla oli keskivaikeita depressio-oireita, jättivät sydänkuntoutuksen todennäköisemmin kesken kuin ne, joilla depression oireita ei ollut. Infarktin jälkeiset depression oireet ovat myös yhteydessä huonompaan toimintakykyyn (Kurdyak ym. 2011). Song ym. (2020) totesivat depression sepelvaltimotautitoimenpiteen (percutaneous coronary intervention, PCI) jälkeen lisäävän itsenäisesti riskiä uusintainfarktiin ja kuolemaan. Ohitusleikkauksen jälkeen depressio-oireet pidensivät sairaalajakson pituutta (Poole ym. 2014) ja lisäsivät ohitusuonen kalkkeutumista mutta eivät kuitenkaan sen tukkeutumisen riskiä (Wellenius ym. 2008).

4.3 Lapsuus- ja nuoruusiän depressio ja kardiovaskulaaririski

Aikuisiässä kardiovaskulaarisairauksilla ja masennuksella on yhteys, mutta vaikuttaako lapsena sairastettu depressio kardiovaskulaaririsktiin? Chaplin ym. (2021) tarkastelivat 5007 osallistujan pitkittäistutkimuksessaan nimenomaan lapsuus- ja nuoruusiän depression ja kardiovaskulaaririskin yhteyden suuntaa ja mekanismeja. Tutkittavien kardiovaskulaaririski pisteytettiin 15 vuoden iässä ja tätä verrattiin masennusoireisiin 12 ja 18 vuoden iässä. Analyyseistä selvisi, että depressio-oireilla ja kardiovaskulaaririskillä oli yhteys vain yhteen suuntaan, eli suurempi kardiovaskulaaririski 15-vuotiaana oli yhteydessä depression oireisiin 18-vuotiaana, mutta 12-vuotiailla havaitut depressio-oireet eivät olleet yhteydessä myöhempään kardiovaskulaaririsktiin. Yksittäisistä riskitekijöistä yhteys oli sekoittavat tekijät huomioituna vain tupakoinnilla (sekä tutkittavan oma että tämän äidin). Inflammaatio vaikutti sekä depression että kohonneen kardiovaskulaaririskin mekanismeilta: 9-vuotiaana mitattu suurempi interleukiini 6-pitoisuus (IL-6) oli yhteydessä sekä merkittävämpiin depressio-oireisiin 12-vuotiaana että suurempaan kardiovaskulaaririsktiin 15-vuotiaana, mutta C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuus vain kardiovaskulaaririsktiin. Lisäksi tutkijoiden mukaan kardiovaskulaaririski näytti toimivan tulehdusmarkkereiden ja myöhempien depression oireiden yhteyden välittäjänä.

Rottenberg ym. (2014) tutkivat lapsuudessa keskimäärin 9-vuotiaana depression sairastaneita, heidän sisarusiaan ja terveitä verrokkeja. Depression sairastaneista valtaosa oli tutkimushetkellä remissiossa (depressiojakso 14,8 %:lla), mutta kardiovaskulaaririskitekijöiden profiili oli kuitenkin huonompi kuin muilla ryhmillä (erityisesti tupakointi ja matalampi fyysinen aktiivisuus). Mahdolliseen elinympäristötekijöiden ja geneettisen alttiuden osuudesta lapsuuden depression ja kardiovaskulaaririskin välillä viittasi tutkijoiden mukaan kaksi seikkaa. Depressiota sairastamattomat sisarukset eivät vastanneet riskitekijäprofiililtaan terveitä verrokkeja vaan sijoittuivat depressiopotilaiden ja terveiden verrokkien väliin. Lisäksi tutkittavien ja heidän sisarustensa vanhemmilla oli verrokkien vanhempia enemmän kardiovaskulaarisairauksia, mutta vanhempien kardiovaskulaarisairauksilla ei toisaalta havaittu yhteyttä depressiopotilaiden suurempaan riskitekijäkuormaan, mikä puolestaan kertoo depression osuudesta kardiovaskulaaririskiä suurentavana tekijänä.

16-21-vuotiailla muutoin tiettävästi terveillä tutkittavilla vaikeat depressio-oireet (verrattuna keskivaikeisiin) olivat yhteydessä korkeampaan pulssiaallon nopeuteen (PWV, pulse wave velocity) merkinä jäykemmistä valtimoista, kun sosiodemografiset tekijät, BMI ja

verenpainetaso (muttei kolesteroliarvot) olivat huomioituja. Kaulavaltimon seinämän paksuuntumisella (IMT, intima-media thickness) ei ollut vastaavaa yhteyttä depressio-oireisiin. (Dietz ym. 2011). Barinas-Mitchell ym. (2021) eivät toisaalta havainneet 21–26-vuotiailta lapsuudessa depression sairastaneilla PWV:ssä tilastollisesti merkitsevää eroa verrattuna terveisiin verrokkeihin. Myöskään myöhemmin aikuisiällä tutkittaessa ei havaittu yhteyttä 30–54-vuotiaiden potilaiden depressio-oireiden ja IMT:n tai sen muutoksen välillä (Keltikangas-Järvinen ym. 2017). Toisella subkliinisen ateroskleroosin mittarilla, nilkka-olkavarsipaineiden suhteella (ankle-brachial index, ABI) sen sijaan havaittiin yhteys depression aikuisilla: keski-ikältään noin 41-vuotiailla depressiopotilailla oli matalan ABI-arvon todennäköisyys lähes kolminkertainen verrattuna depressiota sairastamattomiin (Seldenrijk ym. 2010).

Lapsuus- ja nuoruusiässä depression ja kardiovaskulaaririskin yhteys vaikuttaa siis olevan yksisuuntainen. Mekanismeina näyttäisivät olevan ainakin inflammaatio ja ympäristötekijät. Nuorilla depressiopotilailla havaittiin myös terveitä verrokkeja huonompi riskitekijäprofiili, joka voi edelleen vanhemmalla iällä vaikuttaa kardiovaskulaaririskiä nostavasti. Subkliinisestä ateroskleroosista tutkimustulokset ovat ristiriitaisia, mutta useat tutkijat pohtivat, että muutosten kehittyminen havaittavaksi saattaa viedä enemmän aikaa tai ne voivat tulla esiin vasta aikuisiällä ja varsinkin myöhäisessä vaiheessa ennen varsinaisen kardiovaskulaarisairauden kehittymistä, mikä korostaa aikaisen puuttumisen merkitystä.

4.4 Kardiovaskulaarisairauksien vaikutus depression

Laajoissa puolalaistutkimuksissa (Piwoński ym. 2019 ja 2021) havaittiin, että sydäninfarktin sairastaneilla naisilla, diabeetikoilla, hypertensio- ja eteisvärinäpotilailla oli lähes kaksinkertainen määrä depressio-oireita kuin verrokeilla. Depressio-oireita todettiin enemmän potilailla, joilla oli taustalla sepelvaltimotauti, rytmihäiriö tai aivoinfarkti. Peters ym. (2010) havaitsivat, että yli 80-vuotiaiden geriatrisen depressioseulan pistemäärä oli korkeampi, jos taustalla oli jokin todettu valtimotauti, ja heillä oli enemmän komorbiditeetteja. Tóth-Vanja ym. (2020) totesivat oireettomankin ASO-taudin nostavan depressio-oireiden kehittymisen riskiä ja myös päinvastaisesti runsaammat depressio-oireet lisäsivät oireisen ASO-taudin riskiä klassisista kardiovaskulaaririskitekijöistä riippumatta.

Parempi kardiovaskulaariterveys ilmeisesti pienentää depression sairastumisen riskiä, ja korkeampi aivohalvausriski lisää depression riskiä (Adams ym. 2018). Kardiovaskulaaririskitekijät voivat myös vaikuttaa depression hoitotulokseen negatiivisesti

(Iosifescu ym. 2005) ja kardiovaskulaarisairaudet ovat yleinen hoitoresistentin depression somaattinen riskitekijä (O'Connor ym. 2023).

Mielenkiintoista kyllä, kolesterolilla on havaittu sekä suojaavaa että riskiä suurentavaa vaikutusta. Iosifescu ym. (2005) havaitsivat, että korkeammalla kokonaiskolesterolilla oli vahvin yhteys depression huonompaan hoitotulokseen ja Kuperbergin ym. (2022) tutkimustulosten perusteella korkealla kokonais- ja low-density lipoprotein-, eli LDL-kolesterolilla oli yhteys vaikeampiin depression oireisiin vaikkei kuitenkaan hoitovasteeseen. Sen sijaan Martin- Peláezin ym. (2022) tutkimuksessa korkeammalla kolesterolitasolla on näyttänyt olevan depressiolta suojaava vaikutus, jos potilaalla muuten on keski- tai korkea kardiovaskulaaririski, ja vaikutusta myös hoidon tehoon; depressio-oirepisteet vähenivät seurannassa vähemmän potilailla, joilla kolesterolitaso oli matala. Toisaalta Virtasen ym. (2017) tutkimuksessa metabolista oireyhtymää sairastavien matala high-density lipoprotein eli HDL- ja korkea triglyseridipitoisuus olivat yhteydessä depressiojakson pitempään keston. Myös korkealla lipidiaineenvaihdunnan lipoproteiini A-pitoisuudella ja depressio-oireiden ilmaantumisella voi olla yhteys toisiinsa (Hui ym. 2021).

4.5 Metabolinen oireyhtymä ja obesiteetti

Metabolisen oireyhtymän ja depressioriskin yhteydestä on osin ristiriitaista näyttöä. Butnoriene ym. (2013 ja 2015) havaitsivat depression olevan riskitekijä metaboliselle oireyhtymälle (riski jopa 3,7-kertainen) ja Dunbar ym. (2008) havaitsivat myös päinvastaisen yhteyden, metabolisen oireyhtymän nostavan depression riskiä. Herva ym. (2006) eivät tosin näiden välistä yhteyttä havainneet.

Akbaraly ym. (2009) havaitsivat metabolisen oireyhtymän nostavan riskiä depressio-oireiden kehittymiselle mutta eivät depressio-oireiden vaikuttavan metabolisen oireyhtymän kehittymiseen. Metabolisen oireyhtymän osatekijöistä keskivartalo-obesiteetti, triglyseridemia ja matala HDL-kolesteroli olivat merkittävimmät masennusoireiden kehittymisen kannalta. Tutkijat pohtivat myös, voiko obesiteetti selittää havaitun yhteyden metabolisen oireyhtymän ja depressio-oireiden välillä, koska metabolista oireyhtymää sairastavista lähes puolet olivat obeeseja. Analyyseissä obesiteetti kuitenkin yksin selitti yhteydestä vain hieman yli kolmasosan.

Metaboliseen oireyhtymään läheisesti liittyvä tekijä, obesiteetti, ilmeisesti myös altistaa depressio-oireille (de Wit ym. 2009). Tyrrell ym. (2018) tutkivat mendelistisen

satunnaistamisen keinoin obesiteetin ja depression yhteyttä, ja saivat viitteitä siitä, että obesiteetilla on kausaalinen yhteys depression kehittymiseen.

Painonlasku voi vähentää depressio-oireita. Obeeseilla vakavaa mielenterveyden häiriötä (54 %:lla mielialahäiriö) sairastavilla painon laskiessa ja yleisen kardiovaskulaariterveyden kohentuessa depressio-oireet vähenivät. Liikuntainterventiossa viikoittainen yksilöohjaus ei oleellisesti parantanut tuloksia verrattuna pelkkään kuntosalijäsenyyteen, joten omatoimisella liikunnalla potilaat saavuttivat hyviä tuloksia. Tutkimuksessa ei toisaalta selvitetty, oliko depressio-oireiden vähenemisellä merkitystä elämänlaadun ja toimintakyvyn kannalta. (Naslund ym. 2017)

4.6 Depression lääkehoito

Depression hoitoon käytettävien lääkkeiden (lähinnä selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien, SSRI:n) vaikutuksesta kardiovaskulaarisairauksiin on saatu jokseenkin ristiriitaisia tuloksia.

Masennuslääkkeitä käyttävillä iäkkäillä on todettu olevan verrokkeja huonompi kardiovaskulaaririskiprofiili, heillä esiintyy todennäköisemmin diabetesta, dyslipidemiaa ja hypertensiota, jotka ovat ensinnäkin todennäköisemmin hoitamatta ja toiseksi hoidettunakin hoitotulokset ovat huonompia (Viscogliosi ym. 2020). Toisaalta sertraliini vähensi Taylorin ym. (2005) tutkimustulosten perusteella uuden sydäninfarktin ja kuoleman riskiä depressiopotilailla. SSRI-lääkitys voi suojata kardiovaskulaaritapahtumilta mm. kumoamalla stressin aiheuttamia veren viskositeetin muutoksia (Wong ym. 2008) ja parantamalla endoteelin toimintaa (Van Zyl ym. 2009). Sitalopraami on myös osoittautunut lumetta tehokkaammaksi sepelvaltimotautipotilaiden depression hoidossa kohentaen mahdollisesti myös arjen toimintakykyä (Lesperance ym. 2007).

Kato ym. (2012) havaitsivat, että sydämen vajaatoimintaa sairastavilla masennuslääkkeiden käyttö näytti lisäävän depression oireita, mutta tämän merkitys jäi tuossa tutkimuksessa epäselväksi, koska asiaa ei voitu tutkimusasetelman puitteissa tarkastella enempää. Myös Hansen ym. (2016) havaitsivat masennuslääkkeitä käyttävillä olevan suurentunut riski akuuttiin sepelvaltimotautikohtaukseen ja aivohalvaukseen, ja heillä myös kokonaiskuolleisuus oli suurempaa. Sekoittavat tekijät huomioituna vain kokonaiskuolleisuuden muutos oli tilastollisesti merkitsevä, mutta valtimotapahtumien riski oli kuitenkin edelleen suurentunut, vaikkakaan ei tilastollisesti merkitsevästi. Toisaalta tutkijat totesivat

sepelvaltimotautikohtauksen ja aivoinfarktin riskin olevan suurentunut merkittävästi vain, jos potilaalla oli jo todettu kardiovaskulaarisairaus. Tutkijoiden sekoittava tekijä kerrallaan kokoama malli osoitti, että sekä fyysinen että mielenterveys vaikuttivat päätetapahtumiin, mikä voisi viitata siihen, että osa masennuslääkkeitä käyttävien havaitusta suuremmasta kardiovaskulaarikuolleisuudesta selittyisi masennuslääkkeiden käyttöön johtaneista, myös osaltaan kardiovaskulaaririskiä kasvattavista taustasyistä (fyysiset tekijät, elintavat ja käytöksen mallit), eikä välttämättä niinkään lääkkeiden itsensä negatiivisesta vaikutuksesta.

Dong ym. (2012) pohtivat depression ja aivoinfarktin yhteyden todenneessa meta-analyysissään, että myös depression vaikeusaste voi toimia sekoittavana tekijänä, koska vakavaa depressiota, joka itsessään voi nostaa aivoinfarktin riskiä, todennäköisemmin hoidetaan lääkkeellisesti. Iasella ym. (2019) havaitsivat, että sydäninfarktin jälkeisen depression hoidossa SSRI-lääkityksellä on annos-vastesuhdetta: korkeampi SSRI-annos näytti vähentävän entisestään päätetapahtumien riskiä eikä kertonut vaikeammasta depressiosta ja näin huonommasta ennusteesta, mistä voisi päätellä SSRI-lääkityksellä olevan kardioprotektiivista vaikutusta.

SSRI-lääkitykseen ei havaittu liittyvän merkittäviä vuotohaittoja useissa tutkimuksissa (Morel-Kopp ym. 2009, Lesperance ym. 2007), edes yhdistettynä kahteen antitromboottiin sydäninfarktin jälkeisen masennuksen hoidossa (Iasella 2019).

5 Mekanismit

Seligman ja Nemeroff (2015) tiivistivät katsauksessaan masennuksen ja kardiovaskulaarisairauksien yhteyden liittyvän inflammaatioon, verihiihtaleiden toiminnan ja syketaajuuden muutoksiin ja masennuspotilaiden käytökseen liittyviin tekijöihin. Alexopoulos ym. (1999) puolestaan ehdottivat vaskulaaridepression mekanismien liittyvän keskeisiä reittejä häiritseviin pieniin valkean aineen leesioihin, useiden leesioiden kertymisen aiheuttamaan taakkaan ja serotonergisten Raphen tumakkeiden toiminnan häiriintymiseen. Seuraavassa esitellään muutamia mekanismeja tarkemmin niitä käsittelevien tutkimusten pohjalta.

5.1 Inflammaatio

Masennusoireiden ja CRP:n on havaittu olevan yhteydessä toisiinsa (Rioli ym. 2019), ja niillä on ilmeisesti yhteistä geneettistä taustaa (Torgersen ym. 2022). Lafitte ym. (2015) havaitsivat toisaalta, että herkän CRP:n tai fibrinogeenin pitoisuudet inflammatorisina markkereina eivät liittyneet depression sairastumiseen sepelvaltimotautitapahtuman jälkeen.

Liu ym. (2022) eivät kylläkään tarkastelleet iskeemisen aivoinfarktin sairastaneiden potilaiden systeemisen inflammaation markkereita tutkimuksessaan, mutta havaitsivat, että magneettikuvauksessa voimakkaammin tehostuvat aivoverisuonten plakit olivat yhteydessä aivoinfarktin jälkeisen depression kehittymiseen. Plakin tehostuminen ilmeisesti kertoo aktiivisesta paikallisesta inflammaatiosta.

Harrison ym. (2013) havaitsivat, että matala-asteisen tulehduksen aiheuttaminen tutkittaville muutti sykevaihtelua vähemmän kardioprotektiiviseen suuntaan ja nosti diastolista verenpainetta, mahdollisesti baroreseptorivasteen muuntelun kautta. Muutokset aktivoivat tiettyjä PET-kuvantamisella havaittuja aivoalueita, jotka on aiemmin liitetty stressin aiheuttamaan verenpaineen vaihteluun. Tämä inflammaation ja autonomisen hermoston vuorovaikutus voi osaltaan selittää depression ja kardiovaskulaarisairauksien yhteyttä.

Macchi ym. (2020) havaitsivat, että PCSK9:n eli proproteiin convertase subtilisin/kexin -entsyymin pitoisuus nousi merkittävästi obeeseilla tutkittavilla depressio-oirepisteiden lisääntyessä. Tämä viittaa insuliiniresistenssin voimistumiseen, mikä lisää inflammaatiota ja sitä kautta kardiovaskulaaririskiä.

5.2 Hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseli (HPA-akseli)

Nowackin ym. (2020) tutkimuksessa terveisiin verrokkeihin verrattuna depressiopotilailla havaittiin NMDA- eli N-metyyli-D-aspartaatti- ja mineralokortikoidireseptoreita stimuloidessa korkeampi kortisoli- ja aldosteronipitoisuus ja matalampi dehydroepiandrosteroni-sulfaattipitoisuus (DHEA-S). Analyysit toistettiin tupakointi huomioiden, koska depressiopotilaiden joukossa oli verrokkeja enemmän tupakoivia, mutta tämä vaikutti tuloksiin vain DHEA-S-pitoisuuden kohdalla. Depressiota sairastavilla myös kardiovaskulaaririski oli verrokkeja suurempi (HDL matalampi ja verensokeri korkeampi). Tutkijoiden mukaan tulokset antavat viitteitä HPA-akselin toiminnan muutoksesta depressiossa, mikä lisää kardiovaskulaaririskiä.

5.3 Autonominen hermosto

Autonomisen hermoston muutosten osuudesta depression ja kardiovaskulaarisairauksien yhteydessä saivat havaintoja systemaattisessa katsauksessaan Shahimi ym. (2022) todetessaan mielenterveyden häiriöiden (depressio, ahdistus, stressi, paniikkihäiriö) olevan yhteydessä suurempaan verenpaineen vaihteluun, ja lisäksi muuttuneeseen erityisesti diastolisen verenpaineen vuorokausiprofiiliin, mikä puolestaan voi viitata valtimoiden jäykistymiseen. Nowackin ym. (2020) edellä kuvailussa tutkimuksessa havaittiin myös, että verenpaine ja syketaaso nousivat depressiopotilailla verrokkeja enemmän HPA-akselia stimuloidessa.

Wong ym. (2008) ehdottavat tutkimustulostensa pohjalta psykologisen stressin aiheuttamaa hemokonsentraatiota yhdeksi depressiopotilaiden kardiovaskulaaririskiä lisääväksi mekanismiksi: he havaitsivat depressiopotilailla olevan lähtötilanteessa terveitä verrokkeja suuremmat erytrosyytti-, hemoglobiini-, leukosyytti- ja kokonaisproteiinipitoisuudet sekä korkeampi veren viskositeetti, ja näiden korjaantuvan merkitsevästi masennuslääkityksen aikana.

5.4 Verisuonimuutokset

Hermoston toiminnan muutosten lisäksi aivoverisuoniston mikrovaskulaariset muutokset voivat yhdistää kardiovaskulaarisairauksia ja depressiota. Tutkiessaan piirteiltään aivojen pientä verisuonipuustoa muistuttavaa retinan kapillaareja van Gennip ym (2022) havaitsivat, että depressio-oireiden kehittymisen riski oli seurannassa suurempi, jos retinan pienet keskuslaskimot olivat kooltaan suurempia kuin potilaiden, jotka eivät sairastuneet depression.

Drobnjak ym. (2016) yhdistivät tämän laskimoiden laajentumisen kardiovaskulaaririskitekijöihin ja iskeemisen sydänsairauden riskiin.

5.5 Endoteeli ja verihiutaleet

Verihiutaleiden aktivaatiota tutkivat Morel-Kopp ym. (2009) havaitsivat depressiopotilaita ja terveitä verrokkeja verratessaan, että lähtötilanteessa masennuspotilailla oli suurempi trombosyyttiarvo, niiden reaktiivisuus ja aktivoituneiden trombosyyttien osuus oli suurentunut, ja verenkierrossa oli enemmän trombosyyttien ja muiden verisolujen aggregaatteja. Depression vaikeusaste oli yhteydessä suurempaan trombosyyttien ominaisuuksien eroon verrattuna terveisiin verrokkeihin. Tämä verihiutaleiden aktivaatio, joka voi osaltaan selittää depressiopotilaiden suurempaa kardiovaskulaaririskiä, normalistui sekä SSRI-lääkityksellä (sitalopraami valtaosalla) että psykoterapian myötä, mikä viittaisi tutkijoiden mukaan siihen, että kyse ei ole vain SSRI-lääkkeiden verihiutalevaikutuksista. Tätä tukee myös Wongin ym. (2008) tulokset, joissa SSRI fluoksetiinilla ja trisyklisellä desipramiinilla ei havaittu olevan eroa hemokonsentraation korjaantumisen kannalta.

Sitalopraamilla hoidetuilla depressiota sairastavilla sepelvaltimotautipotilailla havaittiin van Zylin ym. (2009) tutkimuksessa endoteelin toiminnan paranemista, mihin viittasi kasvanut typpioksidin tuotanto. Vuoden seurannassa sepelvaltimoiden pallolaajennuksen jälkeen SSRI-lääkitys vähensi potilaiden uuden infarktin, aivoinfarktin tai kuoleman riskiä verrattuna mirtatsapiiniin, joka ei vaikuta trombosyyttien serotoniinireseptoreihin SSRI-lääkkeiden kaltaisesti (Iasella ym. 2019).

5.6 Perimä

Li ym. (2022) tutkivat kahta depression fenotyyppiä (depression ja broad depression). Tutkijat havaitsivat merkitsevän geneettisen yhteyden depression ja sydäninfarktin ja eteisvärinän mutteivat aivoinfarktin välillä. He havaitsivat myös kausaalisen yhteyden: suurempi geneettinen alttius depressiolle lisäsi riskiä sepelvaltimotautiin ja sydäninfarktiin, muttei käänteisesti. Kausaalinen yhteys heikkeni, kun otettiin huomioon tupakointi ja lipidiarvot: tupakointi heikensi depression yhteyttä sekä sepelvaltimotautiin että sydäninfarktiin, lipidiarvojen huomointi vain sepelvaltimotautiin, joten tupakointi ja lipidiarvot voivat tutkijoiden mukaan selittää osan kausaliteetista.

Khandakerin ym. (2020) laajassa mendelistisen satunnaistamisen analyysissä paljastui heikko yhteys sepelvaltimotaudin geneettisen alttiuden ja depression välillä, kardiovaskulaaririskitekijöistä triglyseridillä ja inflammatorista markkereista IL-6:lla ja CRP:llä oli kausaalinen yhteys masennusriskiin. Koska vain sepelvaltimotaudin sukurasite oli vahvasti yhteydessä depressioniin mutta geneettinen alttius tai perinteiset riskitekijät eivät, tutkijat arvelevat yhteyden johtuvan pääosin yhteisistä ympäristötekijöistä.

Torgersen ym. (2022) löysivät tutkimuksessaan alleeleja, jotka liittyivät sekä depression että sepelvaltimotaudin riskiin, ja lisäksi kardiovaskulaarisairauksien riskitekijöihin vaihtelevalla vahvuudella.

5.7 Elintavat

Kuten aiemmin todettu, depressiopotilailla on tyypillisesti raskaampi kardiovaskulaaririskitekijöiden kuorma kuin potilailla, jotka eivät depressiota sairasta. Ei toisaalta ole selvää, onko esimerkiksi depressiopotilaiden runsaampi tupakointi syy vai seuraus. Joka tapauksessa elintapoihin linkittyvät riskitekijät (erityisesti tupakointi ja liikkumattomuus) voivat välittää depression ja kardiovaskulaarisairauksien yhteyttä.

Tupakointi on aiemmin todettu merkittävimmäksi yksittäiseksi riskitekijäksi. Useissa tutkimuksissa todettiin siis depressiopotilaiden tupakoivan verrokkeja enemmän (mm. Nowacki ym. 2020, Barinas-Mitchell ym. 2021)). Messner ja Bernhard (2014) totesivat katsauksessaan tupakan vaikuttavan valtimotasolla useilla tavoilla aterosgeenisesti: haittaamalla endoteelin normaalia toimintaa ja edistämällä plakkimuodostusta, muuttamalla kolesteroliaineenvaihduntaa ja inflammaation kautta. Tupakointi myös laskee elämänlaatua altistamalla esimerkiksi kroonisille selkävaurioille ja altistaa myös ainakin miehet ylipainolle, eikä tupakoinnin määrälle ole turvallista alarajaa (Parmar ym. 2023).

Tupakoinnin lisäksi vähäinen fyysinen aktiivisuus voi yhdistää depression ja kardiovaskulaarisairaudet. Wang ym. (2020) havaitsivat tämän selittävän osan runsaampiin depressio-oireisiin liittyvistä mikro- ja makrovaskulaarisista muutoksista (erityisesti vasemman eteisen koko, alkudiatolen virtausnopeus ja sepelvaltimokalkit). Depressiota ja kardiovaskulaarisairauksia yhdistävän perinnöllisen riskin lisäksi sukurasite voi ilmentyä myös perheen elämäntapoihin liittyvän mallioppimisen kautta esimerkiksi juuri tupakoinnin ja liikkumattomuuden tai lipidiarvoihin huonontavasti vaikuttavan ruokavalion kautta. Tästä saivat viitteitä Rottenberg ym. (2014) ja Barinas-Mitchell ym. (2021) lapsuudessa depression

sairastaneita ja näiden sisaruksia tutkiessaan. Ympäristötekijöiden roolista saivat viitteitä myös aiemmin mainitusti geneettisiä tekijöitä tutkiessaan Khandaker ym. (2020) ja Li ym. (2022).

Kardiovaskulaarisairauksien riskitekijäkuorma voi vaikuttaa myös depressio-oireiden kehittymiseen sepelvaltimotapahtuman jälkeen, minkä totesivat Murugiah ym. (2022) verratessaan spontaanin sepelvaltimodissekaation (spontaneous coronary artery dissection, SCAD) ja muun tyyppisen sydäninfarktin, esimerkiksi ateroskleroosin pohjalta, sairastaneita potilaita. SCAD-potilailla oli merkittävästi vähemmän hypertensiota, diabetesta, obeseettia ja sukurasitetta sepelvaltimotaudin osalta (dyslipidemian osalta ei tilastollisesti merkittävää eroa) ja heillä oli sekä tapahtumahetkellä että yhden vuoden kohdalla vähemmän depressio-oireita kuin muilla potilailla. Ero depressio-oireissa ryhmien välillä hävisi huomioitaessa kardiovaskulaaririskitekijät ja sosioekonomiset erot, minkä tutkijat pohtivat mahdollisesti kertovan niiden roolista depressio-oireiden kehitymisessä.

5.8 Hoitoon sitoutuminen

Periaatteessa depression aiheuttamat oireet voivat hyvinkin vaikuttaa esimerkiksi dyslipidemian kohdalla lääkehoidon tai kontrollien toteutumiseen heikentävästi, mikä voi siten altistaa kardiovaskulaarisairauksien kehittymiselle. Ellins ym. (2022) havaitsivat, että dyslipidemiapotilaista ne, joilla oli depressiotausta, saavuttivat hoitotavoitteen heikoimmin ja todennäköisemmin jättivät kontrollit välistä. Depressiolla ja naissukupuolella oli huomattavan vahva yhteisvaikutus huonompaan dyslipidemian hoitoon. Sitä, mistä tämä johtui, ei kuitenkaan pystytty tutkimuksen puitteissa selvittämään (lääkehoitoon sitoutuminen, johtuiko kontrollien välistä jääminen potilaasta vai siitä, ettei mahdollisuutta tarjottu).

Hamieh ym. (2019) tutkivat, vaikuttaako depressio modifioitavien kardiovaskulaaririskitekijöiden aiheuttamaan sydäntapahtumariskiä, eivätkä havainneet yhteyttä sydäntapahtumien korkeampaan riskiin depression ja hypertension, diabeteksen tai dyslipidemian välillä. Tämä voi tutkijoiden mukaan viitata siihen, ettei pelkästään depressiota sairastavien huonompi hoitoon sitoutuminen riittävästi selitä potilaiden kohonnutta kardiovaskulaaririskiä, vaan taustalla on oltava muitakin mekanismeja.

6 Johtopäätökset

Yleinen huomionarvoinen tutkimuksissa mainittu rajoitus oli se, ettei depression ja kardiovaskulaarisairauksien välillä havaitusta yhteydestä välttämättä voi vetää johtopäätöksiä syy-seuraussuhteista. Näiden yhteydellä on kuitenkin useita varsin vakuuttavia mahdollisia mekanismeja. Toisena rajoituksena tuli esiin depression määrittely, perustuuko tämä kliiniseen haastatteluun, pelkkään seulontalomakkeeseen (joilla toisaalta depressio-oireiden määrää on mahdollista arvioida kvantitatiivisesti) vai esimerkiksi tietoon antidepressanttien käytöstä.

Kaiken kaikkiaan vaikuttaisi kuitenkin siltä, että depressio ja kardiovaskulaarisairaudet ovat siinä määrin yhteydessä toisiinsa, että yhteys on kliinisessä työssä tärkeä huomioida. Käytännössä tämä voi näkyä depressio-oireiden seulontana osana valtimotautien riskitekijöiden primaaripreventiota erityisesti perusterveydenhuollon tasolla ja valtimotautitapahtuman jälkeen varhaisessa vaiheessa erikoissairaanhoidossa, jotta uusintatapahtumien riskiä ja kuolleisuutta saataisiin pienennettyä. Lisäksi kardiovaskulaaririskin kokonaisarviointi depressiopotilailla diagnoosivaiheessa ja osana seurantaa on järkevää. Samoin kardiovaskulaariskitekijöiden kasautuminen tulisi huomioida jo nuoruusiästä alkaen, missä neuvola- ja kouluterveydenhuollon rooli ja moniammatillisuus painottuu.

Lähteet

- Abbasi-Kangevari, M. et al. (2020) Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet (British edition)*. [Online] 396 (10258), 1223–1249.
- Abrams, E. M. et al. (2020) Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet (British edition)*. [Online] 396 (10258), 1204–1222. pohjalta <https://www.healthdata.org/finland> (viitattu 1.11.2021)
- Adams, S. et al. (2018) Vascular risk factor burden and new-onset depression in the community. *Preventive medicine*. [Online] 111348–350.
- Akbaraly, T. N. et al. (2009) Association Between Metabolic Syndrome and Depressive Symptoms in Middle-Aged Adults: Results from the Whitehall II study. *Diabetes care*. [Online] 32 (3), 499–504.
- Alberti, K. G. M. M. et al. (2006) Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine*. [Online] 23 (5), 469–480.
- Alberti, K. G. M. M. et al. (2009) Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; And international association for the study of obesity. *Circulation*. [Online] 120 (16), 1640–1645.
- Alexopoulos, G. S. et al. (1999) Vascular depression: a new view of late-onset depression. *Dialogues in clinical neuroscience*. [Online] 1 (2), 68–80.
- Barinas-Mitchell, E. et al. (2021) Childhood-onset depression and arterial stiffness in young adulthood. *Journal of psychosomatic research*. [Online] 148110551–110551.
- Bivanco-Lima, D. et al. (2021) Cardiovascular risk factors and major depressive disorder: a cross-sectional study in São Paulo, Brazil. *São Paulo medical journal*. [Online]
- Blomgren, J. & Perhoniemi, R. (2022) Increase in sickness absence due to mental disorders in Finland: trends by gender, age and diagnostic group in 2005–2019. *Scandinavian journal of public health*. [Online] 50 (3), 318–322.
- Butnoriene, J. et al. (2013) Depression but not anxiety is associated with metabolic syndrome in primary care based community sample. *Psychoneuroendocrinology*. [Online] 40 (1), 269–276.

- Butnoriene, J. et al. (2015) Metabolic syndrome, major depression, generalized anxiety disorder, and ten-year all-cause and cardiovascular mortality in middle aged and elderly patients. *International journal of cardiology*. [Online] 190360–366.
- Chaplin, A. B. et al. (2021) Direction of association between Cardiovascular risk and depressive symptoms during the first 18 years of life: A prospective birth cohort study. *Journal of affective disorders*. [Online] 292508–516.
- Cuijpers, P. et al. (2014) Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. *The American journal of psychiatry*. [Online] 171 (4), 453–462.
- de Mello, R. F. et al. (2015) Major Depression as a Predictor of Poor Long-Term Survival in a Brazilian Stroke Cohort (Study of Stroke Mortality and Morbidity in Adults) EMMA study. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. [Online] 25 (3), 618–625.
- de Wit, L. et al. (2009) Depression and obesity: A meta-analysis of community-based studies. *Psychiatry research*. [Online] 178 (2), 230–235.
- Dietz, L. J. & Matthews, K. A. (2011) Depressive Symptoms and Subclinical Markers of Cardiovascular Disease in Adolescents. *Journal of adolescent health*. [Online] 48 (6), 579–584.
- Dong, J.-Y. et al. (2012) Depression and risk of stroke: A meta-analysis of prospective studies. *Stroke* (1970). [Online] 43 (1), 32–37.
- Drobnjak, D. et al. (2016) Retinal Vessel Diameters and Their Relationship with Cardiovascular Risk and All-Cause Mortality in the Inter99 Eye Study: A 15-Year Follow-Up. *Journal of Ophthalmology*. [Online] 20166138659–8.
- Dunbar, J. A. et al. (2008) Depression: An Important Comorbidity With Metabolic Syndrome in a General Population. *Diabetes care*. [Online] 31 (12), 2368–2373.
- Ellins, E. A. et al. (2022) Achievement of European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society lipid targets in very high-risk patients: Influence of depression and sex. *PloS one*. [Online] 17 (2), e0264529–e0264529.
- Gennip, A. C. E. et al. (2022) Retinal Microvascular Caliber and Incident Depressive Symptoms: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *American journal of epidemiology*. [Online] 191 (5), 843–855.
- Global Health Data Exchange (GHDX). <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> (haettu 1.11.2021)

- Grundy, S. M. et al. (2005) Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation (New York, N.Y.)*. [Online] 112 (17), 2735–2752.
- Hamieh, N. et al. (2019) Depression, treatable cardiovascular risk factors and incident cardiac events in the Gazel cohort. *International journal of cardiology*. [Online] 28490–95.
- Hansen, R. A. et al. (2016) Antidepressant medication use and its association with cardiovascular disease and all-cause mortality in the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *The Annals of pharmacotherapy*. [Online] 50 (4), 253–261.
- Harrison, N. A. et al. (2013) Central autonomic network mediates cardiovascular responses to acute inflammation: Relevance to increased cardiovascular risk in depression? *Brain, behavior, and immunity*. [Online] 31189–196.
- Herva, A. et al. (2006) Co-occurrence of metabolic syndrome with depression and anxiety in young adults: The Northern Finland 1966 birth cohort study. *Psychosomatic Medicine*. 68, 213–216.
- Hooker, S. A. et al. (2022) Depression and cardiovascular risk in primary care patients. *Journal of psychosomatic research*. [Online] 158110920–110920.
- Hui, N. et al. (2021) Lipoprotein (a) and the risk of elevated depressive symptoms: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of psychiatric research*. [Online] 133119–124.
- Iasella, C. J. et al. (2019) Effect of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Cardiovascular Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: A Retrospective Cohort Study. *Clinical drug investigation*. [Online] 39 (6), 543–551.
- Iosifescu, D. V. et al. (2005) Cardiovascular Risk Factors May Moderate Pharmacological Treatment Effects in Major Depressive Disorder. *Psychosomatic Medicine*. 67, 703–706.
- Jelani, Q.-U.-A. et al. (2020) Relationship between depressive symptoms and health status in peripheral artery disease: Role of sex differences. *Journal of the American Heart Association*. [Online] 9 (16), e014583–e014583.
- Kato, N. et al. (2012) Depressive symptoms are common and associated with adverse clinical outcomes in heart failure with reduced and preserved ejection fraction: the differential relevance of beta-blockers for reducing depressive symptoms. *Journal of the American College of Cardiology*. [Online] 59 (13), E1035–E1035.

- Käypä hoito -suositus. Depressio. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2023 (viitattu 1.11.2021 ja 01.03.2024). www.kaypahoito.fi
- Käypä hoito -suositus. Krooninen sepelvaltimo-oireyhtymä. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2022 (viitattu 29.10.2021). www.kaypahoito.fi
- Käypä hoito -suositus. Uniapnea (obstruktiivinen uniapnea aikuisilla). Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Keuhkolääkäriyhdistyksen ja Suomen Unitutkimusseura ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2022 (viitattu 6.3.2023). www.kaypahoito.fi
- Keltikangas-Järvinen, L. et al. (2017) Accumulation of Depressive Symptoms and Carotid Intima-Media Thickness: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Annals of behavioral medicine*. [Online] 51 (4), 620–628.
- Khandaker, G. M. et al. (2020) Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: findings from a large UK general population-based cohort. *Molecular psychiatry*. [Online] 25 (7), 1477–1486.
- Kim, J. A. et al. (2019) Pre-existing depression among newly diagnosed dyslipidemia patients and cardiovascular disease risk. *Diabetes & metabolism journal*. [Online] 43 (2), 307–315.
- Knudsen, A. K. et al. (2019) Life expectancy and disease burden in the Nordic countries: results from the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017. *The Lancet. Public health*. [Online] 4 (12), e658–e669.
- Kotiaho, S. et al. (2019) Psychiatric diagnosis in primary care patients with increased depressive symptoms. *Nordic journal of psychiatry*. [Online] 73 (3), 195–199.
- Kuperberg, M. et al. (2022) Cardiometabolic risk markers during mood-stabilizing treatment: Correlation with drug-specific effects, depressive symptoms and treatment response. *Journal of affective disorders*. [Online] 30041–49.
- Kurdyak, P. A. et al. (2011) Depression and self-reported functional status: impact on mortality following acute myocardial infarction. *Journal of evaluation in clinical practice*. [Online] 17 (3), 444–451.
- Laaksonen, M. & Blomgren, J. (2020) The level and development of unemployment before disability retirement: A retrospective study of Finnish disability retirees and their controls. *International journal of environmental research and public health*. [Online] 17 (5), 1756-.

- Ladwig, K.-H. et al. (2017) Room for depressed and exhausted mood as a risk predictor for all-cause and cardiovascular mortality beyond the contribution of the classical somatic risk factors in men. *Atherosclerosis*. [Online] 257224–231.
- Lafitte, M. et al. (2015) High sensitivity C reactive protein, fibrinogen levels and the onset of major depressive disorder in post-acute coronary syndrome. *BMC cardiovascular disorders*. [Online] 15 (1), 23–23.
- Lasserre, A. M. et al. (2016) Clinical and course characteristics of depression and all-cause mortality: A prospective population-based study. *Journal of affective disorders*. [Online] 18917–24.
- Lesperance, F. et al. (2007) Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease - The Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. [Online] 297 (4), 367–379.
- Li, G. H.-Y. et al. (2022) Evaluation of bi-directional causal association between depression and cardiovascular diseases: a Mendelian randomization study. *Psychological medicine*. [Online] 52 (9), 1765–1776.
- Liu, F. et al. (2022) Symptomatic plaque enhancement is associated with early-onset post-stroke depression. *Journal of affective disorders*. [Online] 306281–287.
- Liu, H. et al. (2019) Relationship between major depressive disorder, generalized anxiety disorder and coronary artery disease in the US general population. *Journal of psychosomatic research*. [Online] 1198–13.
- Lundberg, J. et al. (2022) Clinical and societal burden of incident major depressive disorder: A population-wide cohort study in Stockholm. *Acta psychiatrica Scandinavica*. [Online] 146 (1), 51–63.
- Macchi, C. et al. (2020) Depression and cardiovascular risk—association among Beck Depression Inventory, PCSK9 levels and insulin resistance. *Cardiovascular diabetology*. [Online] 19 (1), 187–187.
- Markkula, N. et al. (2015) Prevalence and correlates of major depressive disorder and dysthymia in an eleven-year follow-up – Results from the Finnish Health 2011 Survey. *Journal of affective disorders*. [Online] 173 (1), 73–80.
- Martín-Peláez, S. et al. (2022) Contribution of cardio-vascular risk factors to depressive status in the PREDIMED-PLUS Trial. A cross-sectional and a 2-year longitudinal study. *PloS one*. [Online] 17 (4), e0265079–e0265079.

- Meijer, A. et al. (2011) Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *General hospital psychiatry*. [Online] 33 (3), 203–216.
- Meijer, A. et al. (2013) Adjusted prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: individual patient data meta-analysis. *British journal of psychiatry*. [Online] 203 (2), 90–102.
- Messner, B. & Bernhard, D. (2014) Smoking and Cardiovascular Disease: Mechanisms of Endothelial Dysfunction and Early Atherogenesis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. [Online] 34 (3), 509–515.
- Mitchell, A. J. et al. (2013) Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders-a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*. [Online] 39 (2), 306–318.
- Morel-Kopp M. -C. et al. (2009) The association of depression with platelet activation: evidence for a treatment effect. *Journal of thrombosis and haemostasis*. [Online] 7 (4), 573–581
- Murugiah, K. et al. (2022) Depression and Perceived Stress After Spontaneous Coronary Artery Dissection and Comparison With Other Acute Myocardial Infarction (the VIRGO Experience). *The American journal of cardiology*. [Online] 17333–38.
- Naslund, J. A. et al. (2017) Association Between Cardiovascular Risk and Depressive Symptoms Among People With Serious Mental Illness. *The journal of nervous and mental disease*. [Online] 205 (8), 634–640.
- Nicholson, A. et al. (2006) Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: A meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *European heart journal*. [Online] 27 (23), 2763–2774.
- Nowacki, J. et al. (2020) Steroid hormone secretion after stimulation of mineralocorticoid and NMDA receptors and cardiovascular risk in patients with depression. *Translational psychiatry*. [Online] 10 (1), 109–109.
- O'Connor, S. J. et al. (2023) Predictors and Risk Factors of Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review. *The Journal of Clinical Psychiatry*. [Online] 85 (1), 23r14885.
- Park, S. J. et al. (2020) Joint effect of depression and health behaviors or conditions on incident cardiovascular diseases: A Korean population-based cohort study. *Journal of affective disorders*. [Online] 276616–622.

- Parmar, M. P. et al. (2023) A Systematic Review of the Effects of Smoking on the Cardiovascular System and General Health. *Curēus* (Palo Alto, CA). [Online] 15 (4), e38073–e38073.
- Peters, R. et al. (2010) Association of depression with subsequent mortality, cardiovascular morbidity and incident dementia in people aged 80 and over and suffering from hypertension. Data from the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *Age and Ageing*. 39, 439–445.
- Piwoński, J. et al. (2019) Depressive symptoms and cardiovascular diseases in the adult Polish population. Results of the NATPOL2011 study. *Kardiologia Polska* 2019; 77 (1), 18–23.
- Piwoński, J. et al. (2021) Association between cardiovascular diseases and depressive symptoms in adults. A pooled analysis of population-based surveys: WOBASZ, NATPOL 2011, and WOBASZ II. *Polish Archives of Internal Medicine*. 131 (6), 503–511.
- Poole, L. et al. (2014) Depression, C-reactive protein and length of post-operative hospital stay in coronary artery bypass graft surgery patients. *Brain, behavior, and immunity*. [Online] 37 (100), 115–121.
- Protopopova, D. et al. (2012) The prevalence of cardiometabolic risk factors and the ten-year risk of fatal cardiovascular events in patients with schizophrenia and related psychotic disorders. *Psychiatria Danubina*. 24 (3), 307–313.
- Qiu, H. et al. (2022) Comorbidity patterns in depression: A disease network analysis using regional hospital discharge records. *Journal of affective disorders*. [Online] 296418–427.
- Rantanen, A. T. et al. (2020) Non-melancholic depressive symptoms increase risk for incident cardiovascular disease: A prospective study in a primary care population at risk for cardiovascular disease and type 2 diabetes. *Journal of psychosomatic research*. [Online] 129109887–109887.
- Rao, A. et al. (2020) The prevalence and impact of depression and anxiety in cardiac rehabilitation: A longitudinal cohort study. *European journal of preventive cardiology*. [Online] 27 (5), 478–489.
- Rioli, G. et al. (2019) Inflammation as a common factor in the occurrence of symptoms of anxiety, depression and cardiovascular risk factors: results from an Italian cross-sectional study. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 207(5), 340–347.

- Roth, G. A. et al. (2020) Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019 Update From the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*. [Online] 76 (25), 2982–3021.
- Rottenberg, J. et al. (2014) The Association between Major Depressive Disorder in Childhood and Risk Factors for Cardiovascular Disease in Adolescence. *Psychosomatic Medicine*. 76 (2), 122–127.
- Seldenrijk, A. et al. (2010) Depressive and anxiety disorders and risk of subclinical atherosclerosis. Findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Journal of psychosomatic research*. [Online] 69 (2), 203–210.
- Seligman, F. and Charles B. Nemeroff, C. B. (2015) The interface of depression and cardiovascular disease: therapeutic implications: Depression and cardiovascular disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. [Online] 134525–35.
- Shahimi, N. H. et al. (2022) Association between mental illness and blood pressure variability: a systematic review. *Biomedical engineering online*. [Online] 21 (1), 19–19.
- Song, X. et al. (2020) Depression predicts the risk of adverse events after percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Journal of affective disorders*. [Online] 266158–164.
- Taylor, C. B. et al. (2005) Effects of Antidepressant Medication on Morbidity and Mortality in Depressed Patients After Myocardial Infarction. *ACC current journal review*. [Online] 14 (10), 5–6.
- Taylor, W. D. et al. (2013) The vascular depression hypothesis: Mechanisms linking vascular disease with depression. *Molecular psychiatry*. [Online] 18 (9), 963–974.
- Tolmunen, T. (2002) Epätyypillinen masennustila - vakavan masennuksen salakavala muoto. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*. 18 (9), 889–895
- Torgersen, K. et al. (2022) Shared genetic loci between depression and cardiometabolic traits. *PLoS genetics*. [Online] 18 (5), e1010161–e1010161.
- Tóth-Vajna, G. et al. (2020) Depressive symptomatology and personality traits in patients with symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMC cardiovascular disorders*. [Online] 20 (1), 304–304.
- Tyrrell, J. et al. (2019) Using genetics to understand the causal influence of higher BMI on depression. *International journal of epidemiology*. [Online] 48 (3), 834–848.
- Uptodate. Overview of possible risk factors for cardiovascular disease. www.uptodate.com (viitattu 29.10.2021)

- Van der Kooy, K. et al. (2007) Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta-analysis. *International journal of geriatric psychiatry*. [Online] 22 (7), 613–626.
- van Melle, J. P. et al. (2004) Prognostic Association of Depression Following Myocardial Infarction With Mortality and Cardiovascular Events: A Meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*. 66, 814–822.
- van Zutphen, E. M. et al. (2021) The joint effects of clinically relevant depressive symptoms and cardiovascular risk factors on incident cardiovascular disease among older adults in the community. *Journal of psychosomatic research*. [Online] 149 (October), 1–7.
- van Zyl, L. T. et al. (2009) 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. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. [Online] 27 (1), 48–56.
- Virtanen, M. et al. (2017) Metabolic syndrome and symptom resolution in depression: A 5-year follow-up of older adults. *The journal of clinical psychiatry*. [Online] 78 (1), e1–e7.
- Viscogliosi, G. et al. (2020) Association between antidepressant medication use and prevalence and control of cardiovascular risk factors in community-dwelling older adults: The Italian health examination survey 2008–2012. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 18 (2), 73–78.
- Vu, K. et al. (2021) Depressive symptoms, cardiac structure and function, and risk of incident heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction in late life. *Journal of the American Heart Association*. [Online] 10 (23), e020094–e020094.
- Vuorilehto, M. et al. (2005) Depressive disorders in primary care: recurrent, chronic, and comorbid. *Psychological medicine*. [Online] 35 (5), 673–682.
- Vuorilehto, M. S. et al. (2009) Course and outcome of depressive disorders in primary care: a prospective 18-month study. *Psychological medicine*. [Online] 39 (10), 1697–1707.
- Wellenius, G. A. et al. (2008) Depressive symptoms and the risk of atherosclerotic progression among patients with coronary artery bypass grafts. *Circulation (New York, N.Y.)*. [Online] 117 (18), 2313–2319.
- Wong, M.-L. et al. (2008) Elevated stress-hemoconcentration in major depression is normalized by antidepressant treatment: Secondary analysis from a randomized,

- double-blind clinical trial and relevance to cardiovascular disease risk. PloS one. [Online] 3 (7), e2350–e2350.
- World Health Organization. Fact sheets: Depression. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (viitattu 12.3.2024)
- Yusuf, S. et al. (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. The Lancet (British edition). [Online] 364 (9438), 937–952.
- Zahner, G. J. et al. (2020) Association of comorbid depression with inpatient outcomes in critical limb ischemia. Vascular medicine (London, England). [Online] 25 (1), 25–32.
- Zbozinek, T. D. et al. (2012) Diagnostic overlap of generalized anxiety disorder and major depressive disorder in a primary care sample. Depression and Anxiety. [Online] 29 (12), 1065–1071.