Deprese a prozánětlivý stav*

Alexandra Pilipčincová, Rudolf Poledne

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Institut klinické a experimentální medicíny,
Praha, Česká republika

Pilipčincová A, Poledne R (Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika). **Deprese a prozánětlivý stav**. *Cor Vasa* 2007;49(4):143–146.

Význam deprese, jako rizikového faktoru pro rozvoj kardiovaskulárního onemocnění (KVO) a jeho komplikací je prokázán. Nejasný zůstává biologický mechanismus, který by tento vztah vysvětloval. Ukazuje se ale, že spojovacím článkem může být přítomnost chronického proinflamačního stavu, a tedy zvýšené koncentrace C-reaktivního proteinu, jakožto ukazatele prozánětlivých procesů. Tato hypotéza byla ověřována u zdravé populace i u jedinců s KVO. Přijetí jednoznačných závěrů u osob s KVO je komplikováno nejasností vztahu příčiny a následku a malými počty sledovaných jedinců. U velkých vzorků zdravé populace byl vztah deprese a CRP prokázán.

Klíčová slova: Deprese – Proinflamační stav – C-reaktivní protein – Interleukin-6 – Kardiovaskulární onemocnění

Pilipčincová A, Poledne R (Laboratory for Atherosclerosis Research, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic). **Depression and the inflammatory state**. *Cor Vasa* 2007;49(4):143–146.

The importance of depression as a risk factor in the development of cardiovascular disease (CVD) and its complications is well established. The biological mechanism, which could explain this relation remains to be unclear. It has been suggested the link could be chronic inflammation and increased levels of C-reactive protein (CRP), a marker of inflammatory processes. Attempts have been made to verify this hypothesis in a healthy population and, also, in a population with already developed CVD. The acceptance of definitive conclusions in relation to individuals with CVD is complicated by the ambiguity of the relation of cause and consequence and the small sample size. In large samples of healthy population, the relation between depression and CRP has been clearly demonstrated.

Key words: Depression – Inflammatory state – C-reactive protein – Interleukin-6 – Cardiovascular disease

Adresa: Mgr. Alexandra Pilipčincová, Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, Česká republika, e-mail: alexandra_pilipcincova@email.cz

Již v roce 1937 Malzberg⁽¹⁾ popsal osminásobně vyšší výskyt mortality na kardiovaskulární onemocnění u lidí s tzv. melancholií, ve srovnání s psychicky zdravými jedinci. Přelom 60. a 70. let minulého století přinesl počátek intenzivnějšího zkoumání deprese, jako rizikového faktoru pro rozvoj a prognózu kardiovaskulárního onemocnění (KVO).^(2–4) Výsledky těchto prvních studií byly ovšem nejednoznačné a často si odporující. Konstituování jednoznačných závěrů bylo navíc stěžováno metodologickými nedostatky v organizaci samotných výzkumů, jako byl např. nedostatek kontroly ostatních rizikových faktorů KVO nebo retrospektivní přístup. Rovněž validita studií zahrnutých do metaanalýzy Booth-Kewleyho a Friedmana (1987), jejíž výsledkem bylo, že existuje vztah mezi depresí a KVO, byla zpochybňována.⁽⁵⁾ Nárůst přesněji koncipovaných longitudinálních studií v následujících letech, realizovaných na rozsáhlých vzorcích zdravé populace i u pacientů s již rozvinutým KVO, přinesl jednoznačnější závěry a dnes je vztah mezi depresí a KVO prokázán. Deprese zvyšuje riziko rozvoje KVO a infarktu myokardu (IM) přibližně dvojnásobně a náhlé smrti téměř trojnásobně.⁽⁶⁾ Deprese

zvyšuje riziko rozvoje KVO u lidí ve věku nad 65 let (přibližně o 40 %)⁽⁷⁾ a zhoršuje průběh onemocnění i kvalitu života u pacientů s již rozvinutým KVO^(8–10) (zvyšuje riziko smrti z kardiálních příčin o téměř 70 %⁽¹¹⁾ a riziko úmrtí v průběhu 12 měsíců po IM přibližně ztrojnásobuje⁽¹²⁾). I v období pětiletého až desetiletého sledování pacientů s již rozvinutým KVO deprese zvyšovala riziko úmrtí o 84 % a po více než 10 letech sledování o 72 %.⁽¹¹⁾ Metaanalýza 11 studií s prospektivním longitudinálním uspořádáním zkoumajících vztah mezi depresí a následnou klinickou komplikací u zdravých jedinců potvrdila, že deprese je rizikovým faktorem pro rozvoj IM nebo koronární smrti, s relativním rizikem (RR) 1,64.⁽¹³⁾ V další přehledové práci na téma deprese a KVO od roku 1993 byl vztah deprese a následného rozvoje KVO prokázán jako signifikantní v devíti studiích z deseti.⁽¹⁴⁾

Navzdory významné roli, kterou může deprese sehrávat ve vzniku a rozvoji KVO, biologický mechanismus, který by tento vztah vysvětloval, není dosud znám. Studie Carneye a spol.⁽¹⁵⁾ předkládá následující seznam behaviorálních a fyziologických mecha-

*Podporováno výzkumným grantem MŠMT ČR č. 1M0510.

nismů, které mohou vysvětlit, jak deprese zvyšuje riziko pro KVO:

1. kardiotoxicita antidepresiv,
2. vztah deprese a rizikových faktorů KVO, jako je kouření, hypertenze a diabetes,
3. vztah deprese se závažností KVO,
4. snížená variabilita srdeční frekvence, odrážející změny autonomního systému,
5. zvýšená agregace destiček,
6. nedodržování preventivních opatření, resp. léčebného režimu,
7. zánětlivé procesy.

Zejména vztahu deprese a prozánětlivým procesům je věnována v posledních letech stále intenzivnější pozornost.

Negativní emoce, jako deprese nebo úzkost, by mohly přímo ovlivňovat buňky imunitního systému, podílejí se na procesech, které stimulují produkci cytokinů.⁽¹⁶⁾ Cytokiny jsou proteinové látky produkované buňkami, které slouží jako intercelulární signály regulující také imunitní reakci při zranění a infekci. Prozánětlivé cytokiny, jako interleukin-6 nebo interleukin-1 (IL-6, IL-1), zabezpečují ochranu inflamace jako důležité reakce v imunitní odpovědi na infekci/zranění v prvotních fázích. Přitahují buňky imunitního systému do místa infekce/zranění a aktivují jejich odpověď. V sekundárních fázích přispívají k fyziologickým změnám, které chrání inflamaci. Tato reakce je v odpovědi organismu na infekci nebo poškození nevyhnutelná.⁽⁵¹⁾

Inflamační procesy sehrávají v patogenezi aterosklerózy a jejich komplikací pravděpodobně významnou roli.⁽¹⁷⁾ Zprostředkovávají vznik a rozvoj aterosklerotické léze a je pravděpodobné, že přispívají k rozvoji ischemických syndromů. Ukazatelé inflamace, jako např. IL-6 nebo C-reaktivní protein (CRP), mohou být indikátory chronických infekčních procesů, které se dávají do souvislosti s rizikem KVO nebo mohou vystupovat jako markery rizikových faktorů KVO (například obezity nebo kouření).^(18,19) CRP je vysoce citlivý, nespecifický protein akutní fáze imunitní reakce, produkovaný v odpovědi na poškození tkání, infekci a zánět a regulovaný cytokiny jako IL-6, IL-1.⁽²⁰⁾ Mnohé z markerů inflamace, mezi které patří i cytokiny a CRP, se dávají do souvislosti s kardiovaskulárním rizikem.^(17,21) Výsledky celé řady studií poukazují na to, že CRP má vztah k riziku vzniku infarktu myokardu, mozkové příhody a smrti z kardiovaskulárních příčin u zdravé populace a prognóze u pacientů s již rozvinutým KVO.^(17,22) Zdraví jedinci se zvýšenými koncentracemi CRP mají po adjustaci na ostatní rizikové faktory přibližně dvojnásobně vyšší riziko rozvoje KVO.^(19,23) V prospektivním osmi-letém sledování bylo u osob s nejvyššími koncentracemi CRP riziko rozvoje koronární příhody vyšší 2,6násobně.⁽²⁴⁾ U pacientů s akutním koronárním syndromem byly zvýšené koncentrace CRP nezávislým prediktorem smrti nebo opětovné nefatální koro-

nární příhody v období následujícího měsíce a roku sledování.^(25,26)

Proinflamační stav by tedy mohl být možným mechanismem spojujícím depresi a kardiovaskulární onemocnění; pro ověření této hypotézy byla provedena řada studií se zdravými jedinci i s pacienty s již manifestovaným srdečním onemocněním.

Výsledky studií u pacientů s již rozvinutým KVO neumožňují jednoznačné závěry. Některé z výzkumů potvrdily vztah mezi přítomností depresivní symptomatologie a zvýšenými koncentracemi IL-6⁽²⁷⁾ a CRP,⁽²⁸⁾ některé přinesly nejednoznačné výsledky,⁽²⁹⁻³¹⁾ jiné vztah deprese a CRP a IL-6 nepotvrdily.^(32,33) Např. studie Lespérance a spol.⁽²⁹⁾ prokázala u pacientů s diagnózou koronárního syndromu, kteří nebyli léčeni statiny, vztah mezi depresí a vyššími koncentracemi CRP, ovšem ne IL-6. Počet studií, které by zkoumaly vztah deprese – proinflamační stav u pacientů s KVO je nízký a validita jejich výsledků je vzhledem k obvykle malým výzkumným vzorkům rovněž sporná. (Například Appels a spol.⁽²⁷⁾ srovnávali skupinu jen 15 pacientů s tzv. vitální exhaucí /stav podobný depresi charakterizován únavou, zvýšenou iritabilitou a demoralizací/ s 15 jedinci bez příznaků exhauce). Validita výzkumu Lespérance a spol. může být navíc ovlivněna nízkou respondencí (51 %) a neuvážením výsledků zvláště pro muže a pro ženy. Koncipování závěrů je rovněž sťžováno nemožností určit, jestli zvýšené koncentrace cytokinů u depresivních pacientů předcházely rozvoji KVO nebo se vyskytly až po manifestaci onemocnění.

Stav poznání u populace pacientů s KVO tedy neumožňuje prozatím formulovat validní závěry v otázkách verifikace hypotézy o proinflamačním stavu, jako o možném zprostředkujícím mechanismu vztahu deprese – KVO. Více porozumění by do této problematiky mohly vnést studie uskutečněné u zdravých jedinců. Jsou početnější, provedené na rozsáhlých výběrech z populace a některé z nich mají longitudinální uspořádání.

Mezi nejrozsáhlejší studie uskutečněné na mladé populaci (věk do 39 let) patří práce Dannerové⁽³⁴⁾ a Forda.⁽³⁵⁾ Výzkumy zahrnovaly více než 6 000 jedinců bez příznaků KVO a přinesly podobné závěry: u mužů byl vztah mezi CRP a depresí prokázán (muži s anamnézou depresivní epizody mají 2,5násobně vyšší pravděpodobnost zvýšených koncentrací CRP ve srovnání s muži bez deprese). U žen nebyl vztah mezi depresí a CRP prokázán.^(34,35) U starší populace (nad 65 let) jsou, pokud jde o velikost, srovnatelné studie Penninxové⁽³⁶⁾ a Kopa.⁽³⁷⁾ Ve studii Penninxové a spol. byl vztah mezi depresí a CRP i IL-6 prokázán, závěry Kopa a spol. jsou ale nejednoznačné – významnost vztahu mezi depresí, vitální exhaucí a CRP klesla pod úroveň statistické významnosti po adjustaci na tzv. fyzickou slabost.

Vztah mezi depresí a proinflamačními cytokiny a CRP byl prokázán v dalších studiích, uskutečňovaných na mnohem menších vzorcích (řádově několik desítek, až stovek lidí).⁽³⁸⁻⁴¹⁾ I po zohlednění ostatních rizikových faktorů (věk, pohlaví, BMI, cholesterol, kouření atd.) jsou u depresivních mužů i žen přibližně o 50 % vyšší koncentrace CRP.^(38,39) Jedinci s depresí a s depresí odolnou vůči léčbě mají signifikantně vyšší koncentrace IL-6.^(40,42)

Za nejvalidnější můžeme považovat výsledky dvou rozsáhlých longitudinálních studií zkoumajících vztah

deprese, proinflamačního stavu a rizika rozvoje fatálního a nefatálního KVO u mužů. Ladwig a spol.⁽⁴³⁾ prokázali, že deprese zvyšuje prediktivní sílu zvýšených koncentrací CRP pro rozvoj infarktu myokardu. Empana a spol.⁽⁴⁴⁾ docházejí k závěru, že depresivní muži mají i po adjustaci na ostatní rizikové faktory, ve srovnání s psychicky zdravými, přibližně o 50 % vyšší koncentrace CRP a o 16 % vyšší IL-6. Prediktivní síla deprese pro rozvoj KVO zůstala ovšem nezměněná i po zohlednění proinflamačních ukazatelů.⁽⁴⁴⁾

Některé studie ovšem vztah deprese a CRP neprokázaly.^(45,46) V úvahu přichází několik hypotéz, které by mohly objasnit důvody tohoto selhání. První z nich je validita škál použitých na diagnostiku psychického stavu. Většina ze studií, které dospěly k pozitivním nálezům, pracovala se škálami, které jsou široce používané v diagnostice, se známými psychometrickými parametry;^(38,40) případně byla deprese diagnostikována na základě strukturovaného rozhovoru.⁽⁴¹⁾ Pokud jde o studii Steptoa a spol.,⁽⁴⁵⁾ která neprokázala vztah deprese a CRP a ani IL-6, byla použita na diagnostiku deprese pouze 4položková škála, u které téměř zcela chybí informace o psychometrických parametrech. Autoři⁽⁴⁵⁾ v diskusi při hledání možných příčin selhání při ověřování vztahu deprese – CRP, IL-6, uvádějí věk sledovaných jedinců (47–59 let) s tím, že pozitivní nálezy předchozích výzkumů se mohou týkat spíše starších jedinců než lidí středního věku. V současnosti ovšem existují studie, které sledovaný vztah deprese – CRP potvrdily i u mladých jedinců.^(34,35) Další z faktorů, který by se mohl podílet na vysvětlení, proč některé studie sledovaný vztah deprese – CRP neprokázaly, je počet respondentů. Vliv počtů sledovaných jedinců se ovšem nepotvrdil. Jak u výzkumů s pozitivními nálezy, tak i u výzkumů s negativními nálezy, najdeme studie uskutečněné na malých i rozsáhlých vzorcích. Ve studii Steptoa a spol.⁽⁴⁵⁾ by ovšem mohla být rozhodující spíše malá response (55 %). Srovnávání studií je navíc stěžováno tím, že někteří autoři považují za rozhodující při posuzování přítomnosti deprese určitý hraniční počet bodů – tzv. „cut-off skóre“,^(37,45,46) přičemž tyto studie vztah deprese – CRP nepotvrdily nebo rozdělují jedince do kvartilů a srovnávají hraniční čtvrtiny.^(43,44) V obou studiích, které neprokázaly vztah deprese a CRP, navíc nebyly výsledky udávány zvláště pro ženy a pro muže, což mohlo sledovaný vztah zkreslit,^(45,46) protože ve většině studií byl vztah emocionální poruchy a proinflamačního stavu prokázán především u mužů.^(34,35,43,44) Dále může interferovat vliv ostatních rizikových faktorů, které by mohly sledovaný vztah kontaminovat.^(37,41) A i když ve většině citovaných studií byly závěry postulovány po zohlednění celé řady dalších rizikových faktorů,^(36,38,43,44,46) přijetí jednoznačných závěrů je komplikováno tím, že sledované rizikové faktory se v jednotlivých studiích mírně lišily.

Rozporuplné je také zjištění vlivu léčby antidepressiv na koncentraci CRP a IL-6. Některé studie neprokázaly vliv antidepressiv na koncentraci IL-6.^(40,52) V rozporu s těmito závěry jsou výsledky studie O'Briena a spol.,⁽⁴⁷⁾ Sluzewské a spol.,⁽⁴⁸⁾ Maese,⁽⁴⁹⁾ kteří popsali významný pokles koncentrací CRP a IL-6 u pacientů s depresí, léčených antidepressivy. Antidepressivní medikamentózní léčba bez ohledu na její úspěšnost v léčbě deprese aktivovala protizánětlivou reakci.

ZÁVĚR

Vliv deprese na vývoj a prognózu klinických komplikací aterosklerózy – infarktu myokardu a cévní mozkové příhody je prokázán jednoznačně. Při hledání metabolického spojovacího článku mezi depresí, aterogenezi a možnou klinickou komplikací této patologie, se jeví pravděpodobnou hypotéza účasti proinflamačního stavu. Klíčové role monocytů a makrofágů v iniciaci a propagaci aterosklerotického poškození tepenné stěny, a v současné době jednoznačně prokázaný vztah bazální koncentrace CRP k individuálnímu riziku vzniku IM a CMP, jsou předpokladem platnosti této hypotézy. Dosud publikované výsledky vztahu deprese a koncentrace CRP u pacientů v sekundární intervenci nejsou zcela jednoznačné. Možným důvodem jsou jak nedostatečně velké sledované soubory, tak zejména nejasný vztah příčiny a následku deprese – IM. Rozsáhlé studie na zdravé populaci ale vztah deprese a zvýšené koncentrace CRP potvrdily zcela jednoznačně. Také současné prospektivní studie podporují hypotézu, že vliv deprese na zvýšené riziko vzniku ICHS je zprostředkovaný iniciací proinflamačního stavu. V literatuře je ale řada studií, které tuto hypotézu nepodporují. U většiny z nich ale existují důvody možné příčiny jejich negativních nálezů zejména proto, že proinflamační stav souvisí i s jinými rizikovými faktory KVO – jako je kouření, nadváha a genetická determinace.⁽⁵⁰⁾ V současné době vztah deprese a IM sledujeme v multicentrickém projektu genetické determinace IM.

LITERATURA

1. Malzberg B. Mortality among patients with involution melancholia. *Am J Psych* 1937;93:1231–8.
2. Schleifer SJ, Macari MM, Slater W, Kahn M, Zucker H, Corlin R. Predictors of outcome after myocardial infarction: role of depression. *Circulation* 1974;2:2–10.
3. Dreyfuss F, Dasberg H, Assael M. The relationship of myocardial infarction to depressive illness. *Psychother Psychosom* 1969;17:73–81.
4. Goldberg EL, Comstock GW, Hornstra RK. Depressed mood and subsequent physical illness. *Am J Psych* 1979;136:530–4.
5. Booth-Kewley S, Friedman HS. Psychological Predictors of Heart Disease: A Quantitative Review. *Psychol Bulletin* 1987;101:343–62.
6. Ford DE, Mead LA, Chang PP, Cooper-Patrick L, Wang NY, Klag MJ. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men. *Arch Intern Med* 1998;158:1422–6.
7. Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, et al. Depressive symptoms and the risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. *Circulation* 2000;102:1773–9.
8. Mayou RA, Gill D, Thompson DR, et al. Depression and anxiety as predictors of outcome after myocardial infarction. *Psychosom Med* 2000;62:212–9.
9. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen Ch. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: A meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66:802–13.
10. van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: A meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66:814–22.
11. Barefoot JC, Helms MJ, Mark DB, et al. Depression and the long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996;78:613–7.
12. Frasure-Smith N, Lespérance F, Juneau M, Talajic M, Bourassa MG. Gender, depression, and one-year prog-

- nosis after myocardial infarction. *Psychosom Med* 1999; 61:26–37.
13. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. A review and meta-analysis. *Am J Preven Med* 2002;23:51–61.
  14. Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med* 2003;65:201–10.
  15. Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity. A review of potential mechanisms. *J Psych Res* 2002;33:897–902.
  16. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Depression and immune function. Central pathways to morbidity and mortality. *J Psych Res* 2002;33:873–6.
  17. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio – markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252: 283–94.
  18. Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory disease. *New Engl J Med* 1999;340:115–26.
  19. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and update meta-analyses. *Br Med J* 2000;321:199–204.
  20. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994;15:74–80.
  21. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma Concentration of Interleukin-6 and the Risk of Future Myocardial Infarction Among Apparently Healthy Men. *Circulation* 2000;101:1767–72.
  22. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–43.
  23. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. 2000;342: 836–43.
  24. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, et al. C- reactive protein, a sensitive marker of systemic inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from the MONICA Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237–42.
  25. Bodi V, Sanchis J, Llacer A, et al. Multimarker risk strategy for predicting 1-month and 1-year major events in non-ST – elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2005;149:268–74.
  26. Oltrona L, Ottani F, Galvani M. Clinical significance of a single measurement of troponin-I and C-reactive protein at admission in 1773 consecutive patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004;148:405–15.
  27. Appels A, Bär FW, Bär J, Bruggeman C, De Baets M. Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease. *Psych Med* 2000;62:601–5.
  28. Miller GE, Freedland KE, Duntley S, Carney RM. Relation of depressive symptoms to C-reactive protein and pathogen burden (cytomegalovirus, herpes simplex virus, Epstein-Barr virus) in patients with earlier acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005;95:317–21.
  29. Lespérance F, Frasere-Smith N, Thérioux P, Irwin M. The association between major depression and levels of soluble intercellular adhesion molecule 1, interleukin-6, and C-reactive protein in patients with recent acute coronary syndromes. *Am J Psychiatry* 2004;161:271–7.
  30. Miller GE, Freedland KE, Carney RM. Depressive symptoms and the regulation of proinflammatory cytokine expression in patients with coronary heart disease's. *J Psych Res* 2005;39:231–6.
  31. Janszky I, Lekander M, Blom M, Georgiades A, Ahnve S. Self-rated health and vital exhaustion, but not depression, is related to inflammation in women with coronary heart disease. *Brain, Behavior, and Immunity* 2005;9:555–63.
  32. Ferketich AK, Ferguson JP, Binkley PF. Depressive symptoms and inflammation among heart failure patients. *Am Heart J* 2005;150:132–6.
  33. Schins A, Tulner D, Lousberg R, et al. Inflammatory markers in depressed post-myocardial infarction patients. *J Psych Res* 2005;39:137–44.
  34. Danner M, Kasl SV, Abramson JL, Vaccarino V. Association between depression and elevated C-reactive protein. *Psych Med* 2003;65:347–56.
  35. Ford DE, Erlinger TP. Depression and C-reactive protein in US Adults. Data from the Third national health and nutrition examination survey. *Arch Intern Med* 2004;164:1010–4.
  36. Penninx BWJH, Kritchewsky SB, Yaffe K, et al. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the health, aging and body composition study. *Biol Psych* 2003;54:566–72.
  37. Kop WJ, Gottdiener JS, Tangen CM, et al. Inflammation and coagulation factors in persons > 65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2002;89:419–24.
  38. Panagiotakos DB, Pitsavos Ch, Chrysoshoou Ch, et al. Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease – free people; the ATTICA study. *Eur Heart J* 2004;25:492–9.
  39. Suarez EC. C-reactive protein is associated with psychological risk factors of cardiovascular disease in apparently healthy adults. *Psych Med* 2004;66:684–91.
  40. Maes M, Bosmans E, De Jongh R, Kenis G, Vandoolaeghe E, Neels H. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine* 1997;9:853–8.
  41. Miller GE, Stetler CA, Carney RM, Freedland KE, Banks WA. Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002;90:1279–83.
  42. Dentino AN, Pieper CF, Rao MK, et al. Association of interleukin-6 and other biologic variables with depression in older people living in the community. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:6–11.
  43. Ladwig KH, Marten-Mittag B, Lowel H, Doring A, Koenig W. C-reactive protein, depressed mood, and the prediction of coronary heart disease in initially healthy men: results from the MONICA-KORA Augsburg cohort study 1984–1998. *Eur Heart J* 2005;26:2537–42.
  44. Empana JP, Sykes DH, Luc G, et al. Contributions of depressive mood and circulating inflammatory markers to coronary heart disease in healthy European men. The prospective epidemiological study of myocardial infarction (PRIME). *Circulation* 2005;111:2299–305.
  45. Steptoe A, Kunz-Ebrecht SR, Owen N. Lack of association between depressive symptoms and markers of immune and vascular inflammation in middle aged men and women. *Psych Med* 2003;33:667–74.
  46. Tiemeier H, Hofman A, van Tilj HR, et al. Inflammatory proteins and depression in the elderly. *Epidemiol* 2003;14:103–7.
  47. O'Brien SM, Scott LV, Dinan, TG. Antidepressant therapy and C-reactive protein levels. *Br J Psych* 2006;188:449–52.
  48. Sluzewska A, Rybakowski JK, Laciak M, Mackiewicz A, Sobieska M, Wiktorowicz K. Interleukin – 6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine. *Ann NY Acad Sci* 1995;762:474–6.
  49. Maes M. The immunoregulatory effects of antidepressants. *Hum Psychopharmacol* 2001;16:95–103.
  50. Dvořáková A, Poledne R. Ultrasenzitivně měřený C-reaktivní protein – nový parametr kardiovaskulárního rizika. *Vnitř Lék* 2004;50:852–7.
  51. Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. Emotions, morbidity, and mortality: New perspectives from psychoneuroimmunology. *Ann Rev Psych* 2002;53:83–107.
  52. Brambilla F, Maggioni M. Blood levels of cytokines in elderly patients with major depressive disorder. *Acta Psych Scand* 1998;97:309–13.

Došlo do redakce 20. 11. 2006
Přijato k otištění 21. 2. 2007