

우울증과 관상동맥 질환(I) : 병태생리적 기전*

배경열** · 김재민** · 윤진상***†

Depression and Coronary Artery Disease(I) : Pathophysiologic Mechanisms*

Kyung-Yeol Bae, M.D., ** Jae-Min Kim, M.D., Ph.D., ** Jin-Sang Yoon, M.D., Ph.D. ***†

ABSTRACT

Depression and coronary artery disease are both highly prevalent diseases. Many previous studies suggest that depression is a common comorbid condition in patients with coronary artery disease and has a significant negative impact on the onset, course, and prognosis of coronary artery disease. However, the exact mechanisms that underlie the association between these two diseases remain unclear. Pathophysiologic mechanisms that may explain the effect of depression on coronary artery disease include hypercoagulability, hypothalamus-pituitary-adrenal axis and autonomic nervous system dysregulation, altered inflammatory response. On the contrary, pathophysiologic mechanisms in coronary artery disease that affect depression are less well known. It is also suggested that both diseases may share a common genetic vulnerability. The authors reviewed the literature on the pathophysiologic relationships of depression and coronary heart disease.

KEY WORDS : Depression · Coronary artery disease · Pathophysiologic mechanism.

서론

급성 관상동맥증후군(acute coronary artery syndrome, 이하 ACS)은 불안정 협심증(unstable angina, 이하 UA)과 급성 심근경색(acute myocardial infarction, 이하 AMI)을 포함하는 일련의 긴급한 심혈관계 증

상 및 징후를 일컫는다.¹⁾

ACS와 우울증은 모두 유병률이 매우 높은 질환들이며, 그 유병률은 앞으로 더욱 증가할 것으로 예상된다. 세계 보건기구의 자료에 따르면, 2020년경에는 이 두 질환이 인류의 건강에 가장 큰 위협이 될 것으로 보고되었다.²⁾ 게다가 이 두 질환은 동반 이환율이 매우 높아서 ACS 환자의 약 65%가 우울증상을 경험하고, 이 환자들 중 약

*본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제번호 A050047).

**전남대학교 의과대학 정신과학교실 및 전남대학교병원 우울증 임상연구센터

Department of Psychiatry, Chonnam National University Medical School and Depression Clinical Research Center, Chonnam National University Hospital, Gwangju, Korea

***전남대학교 의과대학 정신과학교실 및 전남대학교병원 임상시험센터

Department of Psychiatry, Chonnam National University Medical School and Clinical Trial Center, Chonnam National University Hospital, Gwangju, Korea

†교신저자 : 윤진상, 501-746 광주광역시 동구 학동 5

전화) (062) 220-6142, 전송) (062) 225-2351, E-mail) jsyoon@chonnam.ac.kr

20%가 주요우울장애를 앓는다고 보고되었다.³⁾ 이와 같이 높은 동반 이환율은 두 질환간에 깊은 상호 연관성이 있음을 시사한다. 즉 우울증이 ACS의 발병을 촉진하고, 또한 ACS 후에 우울증이 흔히 발생한다는 것이다.

우울증이 ACS의 발병에 미치는 영향을 조사한 선행 연구들을 살펴 보면, 우울증은 흡연, 고콜레스테롤혈증, 당뇨, 고혈압 등의 전통적인 ACS 위험 요인과 함께 독립적 위험 요인임이 강력히 시사되고 있다.⁴⁾⁵⁾ AMI로 사망한 환자의 20~50%가 발병 이전에 유의한 우울증을 가지고 있었다고 추산되었으며⁴⁾⁶⁾⁷⁾ 우울증이 있는 경우 ACS가 발생할 위험성이 1.5~2배가 되는 것으로 보고되었다.⁸⁾ 또한 우울증은 ACS의 경과 및 예후에도 부정적인 영향을 미친다. 우울증이 동반된 ACS 환자에서 우울증을 동반하지 않은 경우에 비해 재발 및 사망 등 좋지 않은 질병 경과를 가지게 될 위험률이 2~2.5배였다.⁹⁾ AMI 환자 대상의 한 전향적 연구에서 퇴원 전 주요우울장애의 진단이 향후 4배 증가된 심장사의 위험성과 연관되었고,⁹⁾ 5년간 900여 명의 ACS 환자를 추적 관찰한 연구에서 우울증이 사망률 증가와 연관된다는 보고 등 이를 뒷받침하는 다수의 연구 결과가 존재한다.¹⁰⁾

한편, 반대로 ACS가 우울증을 야기하는 병태생리적 기전에 대한 연구는 현재까지 매우 미미하며 그 결과 또한 명확하지 않다.

지금까지 우울증과 ACS간의 상호 연관성의 병태생리적 기전을 규명하려는 많은 시도들이 있었고, 주로 행동학적 및 생물학적 가설이 제시되었다. 그렇지만 다수의 연구에도 불구하고, ACS와 우울증의 원인적 연관성은 아직 분명치 않으며 논란의 여지도 많다. 기존의 연구들을 통해 제시된 병태생리적 요인과 두 질환 사이의 인과 경로에 대해서는 여러 가지로 추정해 볼 수 있으나 보다 정확한 원인적 관계 설정을 위해서는 향후 지속적인 연구가 필요하다(그림 1). 본 종설에서는 지금까지 이에 대한

연구 결과들을 종합하여 제시하고자 한다.

행동학적 가설

우울증과 ACS의 연관 기전에 관한 초기 연구들은 두 질환 간의 연관성을 주로 행동학적 요인에서 찾으려 하였다. 대표적으로 우울증 환자에서의 치료 순응도 저하 및 부정적인 생활 양상을 들 수 있다.

우울증은 만성 신체 질환에 대한 치료 순응도를 저하시키는 것으로 알려져 있으며 이는 ACS에 대한 약물 치료¹¹⁾나 심장 재활치료 프로그램¹²⁾의 경우에도 마찬가지이다. DiMatteo 등¹³⁾은 우울증 환자에서 치료 요법에 비순응할 위험성이 대조군의 3배라고 보고하였으며, 이러한 치료 비순응은 우울증의 심각도에 따라 증가하는 것으로 나타났다.¹⁴⁾ ACS의 재발 위험성을 감소시킬 수 있는 치료자의 권고나 아스피린 등 주요 약물 치료에 대한 비순응은 결국 ACS의 재발률과 사망률을 증가시키게 된다.¹⁵⁾ 따라서 치료에 대한 비순응은 우울증이 ACS의 경과에 부정적인 영향을 미치는 분명한 하나의 원인으로 간주될 수 있을 것이다. 우울증이 치료 비순응에 영향을 주는 이유로 제시되는 기전은 아직까지 명확하게 알려져 있지 않은데 우울증으로 인한 치료 동기의 저하, 비판적 태도, 집중력이나 기억력 장애 등 우울증에 동반된 인지 기능 손상, 의도적인 자해 행동 및 치료 약물에 대해 부정적인 이상 반응을 경험할 민감성의 증대 등이 고려될 수 있다.¹⁴⁾

또한 우울증은 부정적인 생활 양상의 위험성을 높이는 것으로 알려져 있다. ACS 후 환자에서 우울증이 심할수록 6개월 후 재흡연의 위험성이 증가하고 이러한 위험성은 우울증이 없는 경우에 비해 3배에 달하며,¹⁶⁾ 우울증은 이외에도 증가된 음주 행태나 육체적 활동의 저하 등의 부정적인 행동 양식과도 연관된다는 보고¹⁷⁾가 있다.

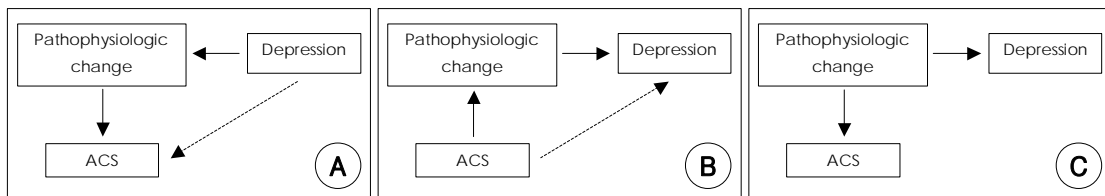


Fig. 1. Possible causal relationship between depression and acute coronary syndrome (ACS). A : Depression as a cause of ACS. Pathophysiologic change in depression may cause ACS. B : ACS as a cause of depression. Pathophysiologic change in ACS may cause depression. C : Pathophysiologic change as a cause of both depression and ACS. Antecedent pathophysiologic change from other factors(such as a genetic factor) may cause both depression and ACS.

이와 같이 우울증은 행동학적 측면에서 ACS의 발병 및 예후와 연관되어 있을 수 있으나 우울증의 어떠한 요인과 행동학적 요인들이 연관되어 있는지에 관해서는 아직까지 명확히 알려진 바가 없으며 향후 이에 대한 연구가 필요하리라 본다.

생물학적 가설

1. 우울증에서의 병태생리적 변화

ACS에 부정적 영향을 미치는 우울증의 주된 병태생리적 기전으로는 혈소판의 활성화 증가, 혈관 내피의 기능 이상, 응고 인자의 증가 등으로 인한 결과적인 혈액 응고 경향의 증가와 심박이나 카테콜라민 수준의 변화와 같이 자율신경계 기능 장애로 반영되는 시상하부-뇌하수체-부신 축의 조절 장애 및 증가된 염증 반응 수준이 주로 제시되고 있다(표 1).

1) 혈액 응고 경향의 증가

(1) 혈소판의 과활성 및 반응성 증가

죽상경화관의 파열 및 혈전 형성은 급성 심근경색과 불안정 협심증을 아우르는 ACS의 발생에 근본적인 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 이 과정에서 혈소판 반응성은 그 병태생리에 중요한 영향을 미치는 것으로 여겨진다.¹⁸⁾

그 직접적인 기전은 아직까지 명확하게 확립되어있지 않지만 오래 전부터 혈소판은 우울증과 ACS를 연결시키는 중요한 매개체로 생각되어 왔다. 우울증에서 보이는 혈소판의 기능 이상은 ACS군에서 우울증이 동반된 경우에 나타나는 높은 사망률에 기여하는 것으로 알려져 왔으며,¹⁹⁾

Table 1. Plausible pathophysiologic mechanisms of depression that affect coronary artery disease

Hypercoagulability
Platelet activation or hyperresponsibility
Endothelial dysfunction
Increased coagulation factor
HPA axis and ANS dysregulation
Increased HR
Decreased HRV
Other responses for increased level of catecholamine
Increased level of inflammatory response
HPA : hypothalamus-pituitary-adrenal, ANS : autonomic nervous system, HR : heart rate, HRV : heart rate variability

우울증 환자에서 정상인에 비해 증가된 혈소판 활성화와 항진된 응고성을 보인다는 많은 연구들이 있다.²⁰⁻²²⁾

현재까지의 연구에서 사용된 우울증에서의 혈소판 활성도를 측정하는 방법으로는 Platelet Factor-4(이하 PF-4), β -thromboglobulin(이하 β -TG), P-selectin, thromboxan B2 등 활성화된 혈소판에서 분비되는 혈장 물질의 분석하는 방법과 단클론항체(monoclonal antibody)를 사용하여 glycoprotein IIb/IIIa(이하 GP IIb/IIIa), P-selectin, glycoprotein 53(이하 GP 53) 등 혈소판 자체의 표면 분자나 결합 부위를 형광표지 흐름세포측정(fluorescence-activated flow cytometry)을 통해 분석하여 혈소판 응집 이전에 혈소판 막에서 일어나는 glycoprotein의 질적 양적 변화를 측정하는 방법, 용량 반응 응집 측정계(dose-response aggregometry)를 사용하여 응집 반응을 측정하는 방법 등이 있다. 또한 자극의 유무와 관련해서는 특별한 자극을 주지 않고 휴식기에 혈소판 활성도를 측정하는 방법과 인위적으로 작은 상처를 주거나 정신적, 육체적 스트레스, 콜라겐(collagen)이나 adenosine diphosphate(이하 ADP)과 같은 혈소판 작용제 등의 자극을 주어 측정하는 방법이 있다.²³⁾

① 혈장 물질 분석

여러 대규모 임상 연구로부터 자료를 전향적으로 분석한 연구에서 우울증을 동반한 ACS 환자의 혈장에서 PF-4, β -TG, 혈소판/내피 세포부착분자-1(platelet/endothelial cell adhesion molecule-1) 등이 상대적으로 높게 관찰되었으며,²⁴⁾ 이외에도 많은 연구들은 활성화된 혈소판에서 분비되어 염증 반응을 촉진하는 여러 cytokine과 P-selectin, thromboxan B2 등이 우울증 환자의 혈장에서 높은 수준으로 관찰되었음을 보고하였다.²⁵⁻²⁷⁾ 최근 364명의 ACS 후 우울증 환자에 대한 sertraline 투여 연구인 Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial(이하 SADHART)의 혈소판 관련 하위 연구에서는 ACS 후 우울증 환자에서 β -TG, E-selectin과 같은 혈장내 표지자가 sertraline의 치료와 더불어 감소됨을 보였으나 이러한 효과가 항우울제의 혈소판에 대한 직접적인 효과인지 우울증의 호전과 연관된 것인지는 분명치 않다.²⁸⁾

결론적으로 우울증 환자에서의 혈장내 혈소판 분비 물질들은 우울증을 동반하지 않는 환자보다 높은 수준으로 존재하였다. 이것은 우울증 환자에서의 혈소판 활성화의 증가를 간접적으로 시사하는 것이라고 볼 수 있으며 이리

한 물질들은 죽상경화관의 형성 과정을 촉진하여 관상동맥 질환의 경과에 영향을 줄 수 있을 것으로 보인다.²⁹⁾

② 혈소판 표면 분자 분석

ACS가 없는 우울증 환자의 혈소판 세포막에 각각 prothrombinase complex 결합 부위와 반응하는 annexin V, GP IIb/IIIa와 반응하는 PAC1, 항LBS1(이하 ligand-induced binding site1), P-selectin과 반응하는 GE12와 같은 단클론항체의 결합 증가를 보임으로써 ACS와 무관하게 우울증에서의 혈소판 활성화 증가를 보고한 연구 결과가 있다.²⁰⁾ 또 다른 연구에서는 격렬한 신체 운동 후 우울증군에서 정상군에 비해 유의하게 P-selectin이나 GP53과 같은 활성화 혈소판 수용체 표지자의 증가를 보고하였다.²³⁾

과거에는 혈소판이 혈관 내피 손상 후 진행되는 죽상경화증의 후기 과정에만 주로 관련된다고 생각되었다. 그러나 최근의 여러 연구 결과들은 혈소판이 죽상경화관 형성의 전 과정에서 중요한 역할을 하고 있다는 사실을 보여주고 있다.²⁹⁾ 오히려 혈소판은 백혈구보다 빨리 혈소판 GP Ib α 를 통해 구조적으로는 이상 없으나 기능 이상을 보이는 내피세포의 von Willebrand factor, P-selectin 등과 결합한다는 동물 실험 결과가 있다.³⁰⁾ 이러한 과정을 통해 혈소판이 내피와 결합하면 혈소판-내피의 상호작용을 통해 활성화 되고, 곧이어 P-selectin과 혈소판 α -granule이 혈소판 표면으로 이동하게 되는데, 표출된 P-selectin은 백혈구의 P-selectin glycoprotein ligand-1(이하 PSGL)과 결합하여 혈소판-백혈구 응집체(Platelet-Leucocyte Aggregate, 이하 PLA)를 형성하게 되고 내피로 백혈구의 동원을 촉진하게 된다.³¹⁾ 이러한 맥락에서 흐름세포측정을 통해 우울증에서 혈소판 GP Ib 수용체 수가 증가됨을 보임으로써 우울증에서 죽상경화증의 후기 과정 뿐 아니라 초기부터 혈전 형성 경향이 증가되어 있음을 보고한 연구가 있다.³²⁾

③ 응집 반응 분석

혈장 인자의 영향을 배제하기 위해 세척된 혈소판을 사용한 혈소판 응집성 평가 연구에서는 thrombin과 콜라겐 자극 후 우울증군에서 정상군에 비해 유의하게 증가된 혈소판의 응집을 보였으며 이러한 응집성의 증가는 우울 증상이 상당히 개선된 후까지 지속된다고 보고하였다.²¹⁾

④ 혈소판 반응성 증가를 일으키는 기전

상기 기술한 바와 같은 우울증 환자에서 보이는 항진된 혈소판 반응성을 유발하는 기전은 혈소판의 환경적 요

인과 관련하여 증가된 혈장내 에피네프린(epinephrine)이나 5-HT와 같은 신경조절물질의 증가와 혈소판 자체 요인과 관련하여 혈소판내 칼슘 동원의 증가, 양적 기능적으로 증가된 혈소판 5-HT 또는 α 2-아드레날린성 수용체, 감소된 5-HT 전달체, 2nd messenger에 의한 신호전달체계의 변화, 혈소판내 감소된 카테콜라민이나 단가아민과 같은 요인이 관련될 것으로 생각된다.²⁰⁾

많은 연구들이 에피네프린이나 노르에피네프린과 같은 카테콜라민이 혈소판의 활성화를 촉진시킨다고 보고하였으며, 이것은 혈소판 표면의 α 2나 β 2 아드레날린성 수용체를 통해 매개되는 것으로 보인다.³³⁾

혈소판은 세로토닌의 섭취, 저장, 대사 등에서 중추 신경계와 많은 생화학적 유사성을 갖는다. 따라서 우울증에서 세로토닌 체계 이상에 기인한 혈소판의 항진된 응집성이 ACS의 위험성을 높이는 데 상당 부분 기여할 것이라는 가설하에 많은 연구들이 긍정적 연관성을 보고하였다.³⁴⁾ 우울증에서 5-HT2A 전달체 신호전달체계의 과활성 및 세로토닌에 대한 혈소판의 반응성 증가가 보고되었는데 5-HT가 5-HT2A 수용체를 통해 혈소판 반응성의 작용체로서 역할을 하므로 우울증에서 5-HT에 대한 혈소판 수용체의 수 또는 반응성이 상향 조절됐음을 관찰함으로써 ACS의 발생에 기여할 것이라고 보고한 연구들도 있다.³⁵⁾³⁶⁾ 또한 5-HT2A 수용체는 혈소판 phosphoinositide 신호 체계와 연결되어 있고 5-HT에 의해 매개되는 혈소판 응집을 활성화하는데 직접적으로 연관되어 있을 것으로 여겨진다.³⁷⁾ 실제로 우울증에서 5-HT2A 수용체의 상향 조절³⁸⁾³⁹⁾과 5-HT에 대한 혈소판 phosphoinositide signaling system의 증가된 반응을 보고한 연구들이 상당수 존재한다.⁴⁰⁾

이와는 대조적으로 우울증에서 5-HT2A 수용체의 기능 변화가 보이지 않는다는 보고⁴¹⁾나 5-HT2A 수용체 증가에도 불구하고 응집 반응에는 변화가 없다는 보고⁴²⁾가 있어 향후 우울증에서의 혈소판 과활성 및 반응성 증가 기전과 관련된 지속적인 연구가 필요하다.

(2) 혈관 내피 기능 이상

우울증과 혈관 내피 기능 이상과의 관련성을 보고한 상당수의 연구가 있다. 내피 기능 이상은 죽상경화증의 핵심적 병리 기전의 하나이다. 우울증이 혈류에 의해 매개되는 혈관확장 반응을 약화시킨다는 많은 연구 결과들은⁴³⁻⁴⁷⁾ 우울증이 혈관 내피 기능에 대해 부정적인 영향을 미침으

로서 죽상경화증 과정을 초기부터 촉진하여 ACS의 발생을 증가시킬 수 있을 것이라는 것을 시사한다. 이러한 우울증의 혈관에 대한 부정적인 영향은 나이가 적거나 경한 우울증인 경우에도 존재하는 것으로 보고되었으며,⁴⁸⁾ 과거 우울증 삽화의 횟수와 비례하고 우울증이 관해된 후에도 상당 기간 동안 지속적으로 존재한다는 보고도 있다.⁴⁷⁾

우울증의 혈관 내피 기능에 대한 영향의 정확한 기전은 밝혀져 있지 않으나 산화 손상(oxidative damage)이 그 기전 중 하나로 제시되고 있다. 한 연구에서 우울증이 DNA에 대한 산화 손상의 생물학적 표지자인 높은 수준의 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine(이하 8-OHdG)와 연관되어 있으며⁴⁹⁾ 이러한 효과는 우울증상의 심각도, 기간과 비례하는 것으로 보고되었다. 우울증에서 증가된 산화 손상은 nitric oxide(이하 NO) 합성을 촉진하는 효소인 eNOS의 활성을 감소시킴으로써 NO를 생산하는 내피 기능에 장애를 초래하여 NO에 의해 매개되는 혈관 확장 반응을 저해하는 것으로 보인다.⁵⁰⁾ 최근 한 연구는 12주간의 시탈로프람 투여가 NO를 증가시킴을 보임으로써 시탈로프람이 혈관 내피 기능에 긍정적인 효과를 가지고 있음을 보고하였다.⁵¹⁾

이 이외에도 metyrapone 투여로 인한 코티졸 생성 억제제가 혈관 내피 기능을 개선시킴을 보임으로써 우울증과 혈관 내피 기능 이상과의 관련성에 코티졸이 관계됨을 주장한 연구도 있다.⁵²⁾

(3) 혈액 응고 인자 증가

흡연, 신체 활동, 체질량 지수(BMI) 등에 관계없이 우울 증상이 증가된 응고 인자 V(coagulation factor V), X와 관련되어 있다는 연구 결과가 있으며,⁵³⁾ 이외에도 우울증이 ACS와 무관하게 섬유소원(fibrinogen), 응고 인자 VIIc의 증가와 연관되어 있다는 보고들이 있다.⁵⁴⁾⁵⁵⁾ 이러한 과다응고 경향은 죽상경화관에 섬유소(fibrin)의 침착을 촉진시켜 적어도 부분적으로 죽상경화증 과정에 중요한 역할을 할 것으로 보인다.⁵⁶⁾

2. 시상하부-뇌하수체-부신(Hypothalamus-pituitary-adrenal, 이하 HPA) 축과 자율신경계(autonomic nervous system, 이하 ANS) 기능장애

우울증에서 HPA 축의 조절장애는 오래 전부터 널리 알려져 왔다. 1976년 한 연구⁵⁷⁾에서 텍사메타손 억제 시험을 통해 우울증에서의 HPA 축의 조절 이상 가능성이

제시된 이래 이는 많은 연구를 통하여 확인되어 왔으며, 우울증 환자에서 뇌척수액이나 특정 뇌 부위에서 증가된 CRH가 관찰됨을 통해서도 뒷받침되었다.⁵⁸⁾⁵⁹⁾

우울증 환자에 대한 텍사메타손 억제 시험에서 비억제군이 억제군에 비해 혈청 노르에피네프린이 높다는 연구 결과나⁶⁰⁾ CRH가 뇌내에서 교감신경 자극제로 작용한다는 연구 결과⁶¹⁾에서 보듯이 우울증 환자에서 HPA 축 조절 이상은 교감신경 기능의 항진이나 부교감 신경 조절 장애 등 자율 신경 기능 이상으로 반영되며, 실제로 우울증에서 교감신경 항진과 이것이 심혈관계에 미치는 영향을 보고하는 많은 연구들이 있다.⁶²⁻⁶⁴⁾ 즉, 우울증에서의 HPA 축의 과잉 활성이 교감 신경계를 과도하게 자극하며 이는 결과적으로 혈장내 카테콜라민과 코티졸의 증가를 유발한다는 것이다. 교감신경계 활성의 항진은 ACS 환자의 경과에서 심박수 증가, 심박 변이성 감소, 혈압 상승, 죽상경화판 파열 및 관상 동맥 혈전증 가능성 증가, 심근 과민성 증가 등의 기전을 통해 심근경색, 심실 빈맥, 심실세동, 돌연 심장사의 가능성을 높임으로써 그 경과에 악영향을 미친다고 알려져 있다.⁶⁵⁾⁶⁶⁾ 이에 따라 심장에서의 자율신경 기능 이상은 우울증이 ACS 환자의 나쁜 예후에 기여하는 가장 중요한 병태생리적 기전 중 하나로 제시되어 왔다.⁴⁾⁶⁷⁾ 이외에도 우울증이 HPA축과 교감신경계의 기능 이상과 관련 있다는 연구 결과들이 알려지면서 노르에피네프린이나 코티졸과 같은 신경호르몬의 변화가 혈액 응고 활동의 변화와 연관되어 있을 것이라는 주장도 제기되었다.⁶²⁾⁶⁸⁻⁷⁰⁾

1) 증가된 심박수 및 감소된 심박 변이성

(1) 심박수 분석

우울증 환자에서 심장 자율신경 조절 이상에 대한 근거로 오래 전부터 보고되어 온 것 중 하나는 정상인에 비해 높은 심박수인데,⁷¹⁾⁷²⁾ 휴식 시 증가된 심박수는 정상인에서도 돌연 심장사의 위험성을 높일 수 있다.⁷³⁾ ACS가 있는 환자에서 우울증상을 동반한 경우 그렇지 않은 군에 비해 24시간 심박수가 유의하게 높았고, 이러한 소견이 인지행동치료를 통해 감소할 수 있음을 보고한 연구 결과가 있다.⁷⁴⁾ 또한 기립 검사를 통해 우울증이 동반된 경우에 신체적 스트레스에 대한 심박수의 반응이 항진되어있음을 보여준 연구 결과가 있으며⁷⁵⁾ 최근 한 연구에서는 ACS 환자에서 운동부하검사를 통해 BDI 점수

와 심박수의 회복이 역 비례를 보여서 우울증에서의 심장 기능에 대한 자율신경 조절 이상의 가능성을 제시하였다.⁷⁶⁾

(2) 심박 변이성 분석

심장에서의 자율신경 조절 이상에 대한 근거로 가장 널리 제시되는 것 중 하나는 우울증 환자에서의 낮은 심박 변이성(heart rate variability, 이하 HRV)이다. 낮은 심박 변이성은 우울증에서의 심장 기능에 대한 과도한 교감신경 활성화와 부적절한 부교감신경 조절 능력을 시사하며 이에 대한 다수의 연구 결과들이 있다.⁷⁷⁻⁷⁹⁾

심실 부정맥은 AMI 후 돌연사의 주요 원인으로 추정되고 있는데 우울증 환자에서 감소된 심박 변이성이 이러한 심실 부정맥의 위험성을 증가시킨다는 보고들이 있다.⁸⁰⁾ 한 연구에서는 유의한 심실 부정맥을 가진 502명의 AMI 후 환자에 대한 연구에서 우울증상이 있는 경우 1년 후 사망률 위험이 20배 증가한다고 보고하였다.⁸¹⁾ Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease(이하 ENRICH)의 한 하위 연구에서도 우울증 환자군에서 HRV 4개 지표 중 3개의 지표에서 유의하게 낮은 결과를 보였으며,⁸²⁾ 우울증에서의 낮은 HRV가 적어도 부분적으로 ACS 후 생존율에 대한 부정적인 영향을 미치므로 우울증과 HRV를 개선시키는 치료가 생존율을 증가시킬 가능성이 있음을 제시한 연구도 있다.⁸³⁾

2) 증가된 카테콜라민 수준에 대한 기타 반응

전통적으로 관상동맥 질환은 혈관 내피 손상에 의해 촉발되는 만성 염증 과정으로 알려져 있는데,⁸⁴⁾ 혈장내의 높은 카테콜라민 수준은 반복적인 혈관 내피 손상에 기여한다.⁸⁵⁾ 또한 증가된 카테콜라민은 직접적인 혈소판의 작용제 역할을 하여 혈소판의 활성화를 가속화시키고, 혈관벽에 대한 혈류 역학적 스트레스를 가중시키며 혈관 eicosanoid의 생성을 억제함으로써 혈액 응고 과정을 촉진시킨다.¹⁹⁾⁸⁶⁾

3. 증가된 염증 반응 수준

ACS의 발생 및 진행 그리고 예후에 있어서 염증 반응의 임상적 중요성이 점차 강조되고 있다. 최근의 연구들은 죽상경화증에서 혈전 형성 및 ACS로 진행되는 전 과정에 일련의 염증 반응이 핵심적으로 관련되어 있다는 사실을 보고하였으며,⁸⁷⁾ 관상동맥 질환이 없는 사람에서도

세포 부착 분자, cytokine, CRP 등의 염증 생체표지자 수준의 증가는 향후 관상동맥 질환 발생의 예견 인자가 될 수 있음을 보고한 연구도 있다.⁸⁸⁾

Gidron 등(2002)의 염증 반응과 ACS와의 연관성에 대한 문헌 검토에 의하면 IL-1, IL-6, TNF- α 등의 pro-inflammatory cytokine과 MCP-1, IL-8 등의 화학유인물질은 백혈구를 혈관 내피로 유인하고 단핵구를 활성화시키는데 이렇게 활성화된 대식세포는 matrix metalloproteinase를 분비하여 죽상경화반을 불안정하게 만든다. 또한 증가된 proinflammatory cytokine은 혈관 수축과 혈압 상승을 유발하여 죽상경화반의 파열을 촉진시키며 염증성 물질들에 의해 유발된 응고 인자의 증가와 protein-C와 같은 항응고 인자의 감소는 혈소판의 응집을 촉진시키고 이는 혈전 형성에 결정적으로 기여함으로써 ACS의 발병 및 진행에 영향을 미치게 된다.⁸⁹⁾

이렇게 죽상경화증 및 혈전 형성의 병태생리에 염증 반응 수준의 증가가 미치는 영향이 알려지고 cytokine을 투여 받은 사람에서 우울증이나 우울증 유사증상이 발생, 관찰된 것이 보고되면서⁹⁰⁾⁹¹⁾ 우울증과 ACS 간의 병태생리적 연관성에 염증 반응이 관련된 것이라는 주장이 제기되었다. 이러한 맥락에서 우울증에서 염증 수준의 증가를 보고함으로써 주장을 뒷받침한 상당수의 연구들이 존재한다.

ACS가 없는 850여 명의 남녀를 대상으로 한 ATTICA 연구에서는 우울증척도 점수와 CRP, 백혈구의 수준이 유의하게 연관되어 있음을 보고하였는데,⁵⁵⁾ 이러한 연관성은 CRP를 상승시킬 수 있는 흡연, 신체 질량 지수(BMI), 나이, 활동 상태 등의 변인을 교정한 후에도 유의하였다. 또한 NHANES III(이하 Third National Health and Nutrition Examination Survey) 자료에 근거하여 주요 우울증이 CRP의 증가된 수준과 연관되어 있으며 이것이 심혈관 질환의 증가된 위험을 설명하는데 도움 줄 수 있음을 보고한 연구 결과도 있다.⁹²⁾ 이러한 연구 결과들은 ACS와 독립적으로 우울증에서의 증가된 염증 반응 수준을 보고한 것으로 ACS의 발생 과정에 있어 우울증의 원인적 역할을 뒷받침한다. 또한 이는 치료적 측면에서 우울증에 대한 치료가 염증 반응 수준을 감소시킬 것이며 결국 ACS의 발생을 억제할 수 있을 것임을 시사한다는 점에서 그 의의가 있다고 할 수 있다.

하지만 이외는 대조적으로 우울증과 염증 반응 사이의 연관 관계에 대한 연구 중 부정적인 결과를 보고한 연구

들도 있다. 실제로 984명의 관상동맥 질환 외래 환자를 대상으로 한 최근 한 연구에서는 우울증과 염증 표지자와의 유의한 연관 관계가 발견되지 않았음을 보고⁹³⁾함으로써 우울증과 관상동맥 질환과의 연관성이 염증 반응에 의해서 모두 설명될 수 없음을 제시하였는데 이는 향후 체계화된 연구를 통해 지속적으로 규명되어야 할 부분이다.

이외에도 ACS를 가진 741명의 환자에서 BDI-II와 CRP 수준, 둘 중 하나의 요인만 높아도 유의하게 증가된 심장 관련 부정적 경과를 갖게 되고, BDI-II와 CRP가 둘 다 높은 경우 부가적인 위험 상승은 없다고 보고⁹⁴⁾함으로써 우울증 척도와 염증 표지자는 관상동맥 질환의 예후에 있어 상당 부분 중복되는 위험 요인임을 제시한 연구도 있으며, 65세 이상 노인을 대상으로 한 최근 한 대규모 연구에서는 주요우울증이 증가된 IL-6 수준과는 관련이 있지만 CRP의 수준과는 관련이 없음을 보고하였다.⁹⁵⁾ 이와 같은 결과는 우울증과 ACS간의 연관 관계가 단순히 염증 반응 수준의 증가 기전으로만 설명될 수 없음을 뜻한다.

이러한 연관 관계를 대사 증후군이나 유전적 요인을 통해 규명하려는 최근의 시도들도 있는데,⁹⁶⁾⁹⁷⁾ 한 쌍둥이 연구에서는 활성화된 백혈구에서 생산되는 염증성 효소인 myeloperoxidase(이하 MPO) 수준을 측정하여 우울증과의 연관성을 조사함으로써 염증 반응과 우울증이 공통된 유전적 취약성에 기인했을 가능성을 제시하여, 염증을 촉진하는 유전적 요소가 우울증의 병태생리에 어떤 역할을 할 것이라는 것을 주장하였다.⁹⁷⁾

이렇듯 염증 반응 수준과 우울증과의 연관 관계에 있어서 특히 그 원인적 관계에 대한 논란이 많다. 또한 우울증에서의 염증 반응 수준의 증가를 긍정적으로 보고했던 선행 연구들도 대부분 단면적 연구들로 우울증과 ACS간의 인과 관계를 설명하는 데 많은 제한점이 있으므로 대규모의 전향적 연구를 통해 우울증과 염증 반응 수준 그리고 ACS간의 원인론적 규명이 필요하다.

관상동맥 질환에서의 병태생리적 변화

현재까지 대부분의 연구들은 우울증이 관상동맥 질환에 대해 미치는 병태생리적 기전에 주로 초점을 맞추고 있고, 반대로 관상동맥 질환이 우울증의 발병이나 경과에 어떠한 영향을 미치는 지에 대한 체계적인 연구는 매우 드물다.

관상동맥 질환이 우울증에 미치는 영향에 관한 초기

연구들은 통상적으로 ACS라는 부정적 사건에 대한 심리적 반응에 초점을 맞춘 경우가 많다.⁹⁸⁾⁹⁹⁾ 즉, ACS 자체가 신체적으로나 심리적으로 강력한 스트레스 반응을 유발하는 사건이라는 것이다. 한편 관상동맥 질환이 우울증을 유발하는 기전에 대한 기존의 연구들은 관상동맥 질환 자체보다는 입원 중 부정맥이나 반복적인 협심증 등 합병증의 동반 여부, 흡연 등과 같은 관상동맥 질환의 전통적 위험인자,¹⁰⁰⁾¹⁰¹⁾ 또는 치료 중 사용하는 benzodiazepine¹⁰¹⁾¹⁰²⁾ 등의 약물과 우울증의 연관성을 보고한 경우가 많다.

ACS 환자에서 우울증의 위험 인자로는 여성, 이전 기분 삽화의 병력, 가족력, 선행하는 부정적인 생활 사건, 다른 내과적 질환 동반 여부 등과 같이 전통적인 우울증의 위험 요인과 유사한 요인들이 보고되었으며,¹⁰¹⁾¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾ 이전 우울증 및 심장 병력이나 D형 인격이 ACS 후 우울증상을 지속시키는 독립적인 위험 인자로 보고되었다. 한 연구에서는 위협적인 상황에 대한 조절력 상실로 인한 불안을 ACS 후 우울증의 핵심증상으로 제시하면서 과도한 걱정 및 불안증상에 대한 치료자의 관심이 ACS에 동반된 우울증의 발견을 용이하게 할 수 있다고 하였다.¹⁰⁶⁾

관상동맥 질환 환자에서 NYHA(이하 New York Heart Association) 분류상의 심각도, 특히 경색의 크기나 기능 장애와 같은 요인과 우울증이 연관되어 있다는 보고들이 있으나,¹⁰⁰⁾¹⁰¹⁾¹⁰³⁾ 심근효소나 심전도 등을 근거로 한 관상동맥 질환의 심각도와 우울증의 연관이 유의하지 않다는 보고들도 있으며¹⁰⁴⁾¹⁰⁵⁾ ACS에 공존하는 주요 우울증 삽화의 절반 이상이 사실상 ACS 발생 이전부터 존재하였으며 따라서 우울증의 발병이 ACS의 영향으로 인한 것이 아님을 시사하는 연구 결과들도 존재한다.¹⁰⁷⁾

이 분야 연구결과를 종합하면, 관상동맥 질환의 병태생리적 기전 규명을 통해 우울증과의 직접적 연관성을 제시한 연구들은 매우 드물고, 우울증이 관상동맥 질환에 미치는 영향에 관여할 것으로 여겨지는 병태생리적 기전이 실은 두 질환 모두의 발병에 영향을 미치는 공유 위험 인자로 제시되기도 한다.

유전적 위험 인자의 공유

앞서 기술한 바와 같이 우울증과 ACS 사이의 연관성을 설명하고자 했던 다수의 연구가 존재하지만, 그 원인

적 방향성에 대해서는 아직까지 많은 논란이 존재한다. 이러한 맥락에서 우울증과 ACS의 인과 관계에 대한 관심이 두 질환이 공유하고 있는 공통된 유전적 취약성과 같은 요인으로 확장된 것은 그리 놀랄만한 일이 아니다.

하지만 우울증과 관상동맥 질환의 연관성을 연구하는데 있어 병태생리의 유전적인 측면은 우울증과 관상동맥 질환 사이의 연관성을 설명하는 다른 병태생리적 기전들에 비해 아직까지 많은 관심을 받지 못하였다.

McCaffery 등¹⁰⁸⁾은 최근 문헌 검토를 통해 우울증과 관상동맥 질환이 제3의 요인, 즉 공통된 유전적 취약성을 공유할 가능성을 제시하면서 우울증과 관상동맥 질환 발현에 기여하는 공통적인 발병 경로 상의 핵심적 인자에서의 유전적 변이가 두 질환의 발생에 기여할 수 있음을 보고하였는데, 특히 IL-1 β , TNF α 와 5-HTT, 5-HT 등과 같은 염증과 세로토닌 관련 유전자의 변이에 주목하면서 두 질환이 공통된 유전적 취약성에 근거할 가능성을 보고하였다.

우울증과 관상동맥 질환이 각각 유전적 경향을 가지고 있다고 보고했던 기존의 연구 결과들¹⁰⁹⁻¹¹²⁾에 비추어 볼 때 이러한 주장은 충분히 가능성이 있어 보이지만 현재까지 우울증과 관상동맥 질환의 공통된 유전적 요인에 대해 체계적으로 조사하고자 하였던 연구는 매우 드물기 때문에 아직까지 어떤 결론을 내리기에는 이르다.

지금까지 우울증과 관상동맥 질환의 유전적 연관성을 조사한 쌍둥이 연구는 2,731쌍의 남자 쌍둥이를 조사하여 공통된 유전적 위험 요인의 존재 가능성을 제시했던 Scherrer 등¹¹³⁾의 연구가 유일하다. 이 연구는 쌍둥이에 대한 조사를 통해 우울 증상과 심장 질환 사이의 연관성을 보고하면서 이 두 질환의 발현이 공통적인 유전적 위험 요인에 의해 적어도 부분적으로 설명될 수 있음을 주장하였다는 점에서 매우 가치 있다고 할 수 있다.

이외에도 한 최근의 유전자 연구는 세로토닌 전달체 (5-HTTLPR)의 s 대립유전자 다형성은 1/1 대립유전자 다형성에 비해 우울증에 더욱 취약하였으며 노중 에피네프린 배출도 높았음을 보고하면서 이러한 요인들이 심혈관계 경과에 부정적으로 기여할 것이라고 주장하였고,¹¹⁴⁾ 또다른 연구는 ACS 후 환자에서의 5-HTT의 유전적 다형성 연구를 통해 우울증과 심장 질환의 위험은 동일한 유전적 경로를 공유할 것이라고 보고하였다.¹¹⁵⁾ 이러한 연구 결과들은 세로토닌 체계의 유전적 변이가 우울증 뿐만 아니라 ACS의 발병 기전에도 관여될 수 있다

는 기존의 주장을 뒷받침 한 것이라 할 수 있다.

하지만 전반적으로 우울증과 관상동맥 질환 양자의 발현에 영향을 미치는 공통 유전자에 대한 연구는 아직까지 매우 제한적이므로, 향후 유리 지방산 대사나 흡연, 스트레스 반응과 같이 우울증과 관상동맥 질환의 발생에 기여할 것으로 생각되는 요인과 연관된 유전적 변이에 대한 체계적 연구나 genome-wide 연관성 연구와 같은 유전적 기법을 사용한 연구를 통한 두 질환의 공통적 유전적 취약성에 체계적인 연구들이 필요할 것으로 생각된다.¹⁰⁸⁾

요 약

본 논문에서는 우울증과 관상동맥 질환의 연관성에 대해 병태생리학적 기전을 중심으로 고찰하였다. 현재까지 선행 연구들을 통해 제시된 주요 병태생리학적 기전으로는 우울증에서의 증가된 혈액 응고 경향, HPA 축 기능 및 ANS 조절 이상, 상승된 염증 반응 상태 등과 더불어 관상동맥 질환과 우울증이 공통된 유전적 위험 인자를 공유하고 있을 가능성 등이 있다.

혈액 응고와 관련되어서는 혈소판의 활성화 및 반응성 증가, 혈관 내피 기능 이상, 혈액 응고 인자의 증가 등이 구체적인 병리 기전으로 제시 되었으며, HPA 축 및 ANS 기능 이상과 관련되어서는 혈장내 카테콜라민의 증가와 이와 연관된 심박수 증가 및 심박 변이성의 감소, 기타 혈액학적 스트레스의 증가 등으로 인한 부정맥 및 죽상경화증의 촉진이 주요한 기전으로 제시되었다. 또한 CRP 등과 같은 염증 표지자 연구를 통해 우울증에서의 증가된 염증 반응이 죽상경화증이나 혈전 형성과 관계 되어 있을 가능성 역시 제시되었다.

하지만 역으로 관상동맥 질환과 우울증의 동반 이환율이 높다는 사실은 잘 알려져 있음에도 불구하고 관상동맥 질환에서의 어떤 병태생리적 변화가 우울증의 발병 및 경과와 관련되어 있는지에 대해서는 체계적인 연구가 매우 적은 것이 사실이다. 이 이외에도 우울증과 관상동맥 질환 외의 제3의 요인 즉, 유전적 위험 인자가 두 질환에 선행함을 제시하여 우울증과 관상동맥 질환이 공통된 유전적 취약성을 공유하고 있을 가능성을 제기한 연구들도 있다.

그 밖에도 우울증과 대사 증후군과의 연관성에 기반한 연구나 Ω -3 지방산, homocystein 수준에 주목한 일부

연구들이 존재하며, 관상동맥 질환을 가진 환자는 뇌혈관에도 죽상경화증이 있을 가능성이 높고 이로 인해 뇌의 특정 부위에 혈류장애가 있을 가능성이 높아서 이것이 혈관성 우울증을 야기할 가능성이 있다는 보고를 한 연구들도 있다.

우울증이 관상동맥 질환의 발생 및 경과에 부정적인 영향을 끼친다는 많은 연구 결과들은 우울증과 관상동맥 질환의 원인적 연관성에 대한 연구를 지속적으로 촉진시키고 있다. 하지만 우울증이라는 대상 질환 자체의 이질성과 관상동맥 질환을 가지고 있는 환자들은 대부분 항응고제 등의 약물을 투여하고 있다는 사실 등이 병태생리 규명 연구에 어려움을 주고 있는 것이 사실이다.

우울증과 관상동맥 질환의 병태생리적 연관성에 대한 지속적인이고 다각적인 연구는 향후 관상동맥 질환 환자에서의 우울증의 중요성을 치료자에게 인식시키는 계기가 될 수 있으며 더 나아가 관상동맥 질환의 치료 예후의 개선으로 이어질 수 있는 통로를 제공할 것이다.

중심 단어 : 우울증 · 관상동맥 질환 · 병태생리적 기전.

참고문헌

1. Kalra S, Duggal S, Valdez G, Smalligan RD. Review of acute coronary syndrome diagnosis and management. *Postgrad Med* 2008;120:18-27.
2. Murray CJ, Lopez AD. Mortality disability and contribution risk factors. Global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1436-1442.
3. Guck TP, Kavan MG, Elsasser GN, Barone EJ. Assessment and treatment of depression following myocardial infarction. *Am Fam Physician* 2001;64:641-648.
4. Glassman AH, Shapiro PA. Depression and the course of coronary artery disease. *Am J Psychiatry* 1998;155:4-11.
5. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999;99:2192-2217.
6. Green WA, Goldstein S, Moss AJ. Psychosocial aspects of sudden death. A preliminary report. *Arch Int Med* 1972;129:725-731.
7. Lebovits BZ, Shekelle RB, Ostfeld AM, Paul O. Prospective and retrospective psychological studies of coronary heart disease. *Psychosom Med* 1967;29:265-272.
8. Goldston K, Baillie AJ. Depression and coronary heart disease: a review of the epidemiological evidence, explanatory mechanisms and management approaches. *Clin Psychol Rev* 2008;28:288-306.
9. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. *JAMA* 1993;270:1819-1825.
10. Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M, Bourassa MG. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and 1-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:1049-53.
11. Carney RM, Freedland KE, Eisen S, Rich MW, Jaffe AS. Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease. *Health Psychol* 1995;14:88-90.
12. Blumenthal JA, Williams RS, Wallace AG, Williams RB, Needles TL. Physiological and psychological variables predict compliance to prescribed exercise therapy in patients recovering from myocardial infarction. *Psychosom Med* 1982;44:519-527.
13. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000;160:2101-2107.
14. Wang PS, Bohn RL, Knight E, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Noncompliance with antihypertensive medications: the impact of depressive symptoms and psychosocial factors. *J Gen Intern Med* 2002;17:504-511.
15. Kronish IM, Rieckmann N, Halm EA, Shimbo D, Vorchheimer D, Haas DC, et al. Persistent depression affects adherence to secondary prevention behaviors after acute coronary syndromes. *J Gen Intern Med* 2006;21:1178-1183.
16. Perez GH, Nicolau JC, Romano BW, Laranjeira R. Depression: a predictor of smoking relapse in a 6-month follow-up after hospitalization for acute coronary syndrome. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:89-94.
17. Camacho TC, Roberts RE, Lazarus NB, Kaplan GA, Cohen RD. Physical activity and depression: evidence from the alameda county study. *Am J Epidemiol* 1991;134:220-231.
18. Alpert JS. The pathophysiology of acute myocardial infarction. *Cardiology* 1989;76:85-95.
19. Markowitz JH, Matthews KA. Platelet and coronary heart disease: potential psychophysiological mechanisms. *Psychosom Med* 1991;53:643-668.
20. Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, Knight BT, Porter MR, Kasey S, et al. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry* 1996;153:1313-1317.
21. Lederbogen F, Gilles M, Maras A, Hamann B, Colla M, Heuser I, et al. Increased platelet aggregability in major depression? *Psychiatry Res* 2001;102:255-261.
22. Pivac N, Muck-Seler D, Barisic I, Jakovljevic M, Puretic Z. Platelet serotonin concentration in dialysis patients with somatic symptoms of depression. *Life Sci* 2001;68:2423-2433.
23. Lederbogen F, Baranyai R, Gilles M, Menart-Houtermans B, Tschöpe D, Deuschle M. Effect of mental and physical stress on platelet activation markers in depressed

- patients and healthy subjects: a pilot study *Psychiatry Res* 2004;127:55-64.
24. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Sane DC, Finkel MS, Krishnan RR, et al. Enhanced platelet/endothelial activation in depressed patients with acute coronary syndromes: evidence from recent clinical trials. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:563-567.
 25. Laghrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BG, Johnson PC, Finkel MS. Elevated platelet factor 4 and β -thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiatry* 1997;42:290-295.
 26. Piletz JE, Zhu H, Madakasira S, Pazzaglia P, Lindsay DeVane C, Goldman N, et al. Elevated P-selectin on platelets in depression: response to bupropion. *J Psychiatr Res* 2000;34:397-404.
 27. Lieb J, Karmali R, Horrobin D. Elevated levels of prostaglandin E2 and thromboxane B2 in depression. *Prostaglandins Leukot Med* 1983;10:361-367.
 28. 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.
 29. Brydon L, Magid K, Steptoe A. Platelets, coronary heart disease, and stress. *Brain Behav Immun* 2006;20:113-119.
 30. Massberg S, Brand K, Gruner S, Page S, Muller E, Muller I, et al. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J Exp Med* 2002;196:887-896.
 31. Merten M, Thiagarajan P. P-selectin in arterial thrombosis *Z Kardiol* 2004;93:855-863.
 32. Walsh MT, Dinan TG, Condren RM, Ryan M, Kenny D. Depression is associated with an increase in the expression of the platelet adhesion receptor glycoprotein Ib. *Life Sci* 2002;70:3155-3165.
 33. von Kanel R, Dimsdale JE. Effects of sympathetic activation by adrenergic infusions on hemostasis in vivo. *Eur J Haematol* 2000;65:357-369.
 34. Parakh K, Sakhuja A, Bhat U, Ziegelstein RC. Platelet function in patients with depression. *South Med J* 2008; 101:612-617.
 35. Shimbo D, Child J, Davidson K, Geer E, Osende JI, Reddy S, et al. Exaggerated serotonin-mediated platelet reactivity as a possible link in depression and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2002;89:331-333.
 36. McBride PA, Mann JJ, Polley MJ, Wiley AJ, Sweeney JA. Assessment of binding indices and physiological responsiveness of the 5-HT₂ receptor on human platelets. *Life Sci* 1987;40:1799-1809.
 37. de Chaffoy de Courcelles D, Roevens P, Wynants J, Van Belle H. Serotonin-induced alterations in inositol phospholipid metabolism in human platelets. *Biochim Biophys Acta* 1987;927:291-302.
 38. Hrdina PD, Bakish D, Ravindran A, Chudzik J, Cavazoni P, Lapierre YD. Platelet serotonergic indices in major depression: up-regulation of 5-HT_{2A} receptors unchanged by antidepressant treatment. *Psychiatry Res* 1997; 66:73-85.
 39. Sheline YI, Bardgett ME, Jackson JL, Newcomer JW, Csernansky JG. Platelet serotonin markers and depressive symptomatology. *Biol Psychiatry* 1995;37:442-447.
 40. Alvarez JC, Gluck N, Arnulf I, Quintin P, Leboyer M, Pecquery R, et al. Decreased platelet serotonin transporter sites and increased platelet inositol triphosphate levels in patients with unipolar depression: effects of clomipramine and fluoxetine. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66: 617-624.
 41. Gomez-Gil E, Gasto C, Diaz-Ricart M, Carretero M, Salamero M, Catalan R, et al. Platelet 5-HT_{2A}-receptor-mediated induction of aggregation is not altered in major depression. *Hum Psychopharmacol* 2002;17:419-424.
 42. Mendelson SD. The current status of the platelet 5-HT (2A) receptor in depression. *J Affect Disord* 2000;57:13-24.
 43. Broadley AJ, Korszun A, Jones CJ, Frenneaux MP. Arterial endothelial function is impaired in treated depression. *Heart* 2002;88:521-523.
 44. Harris KF, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K, Kuller LH. Associations between psychological traits and endothelial function in postmenopausal women. *Psychosom Med* 2003;65:402-409.
 45. Rajagopalan S, Brook R, Rubenfire M, Pitt E, Young E, Pitt B. Abnormal brachial artery flow-mediated vasodilation in young adults with major depression. *Am J Cardiol* 2001;88:196-198.
 46. Sherwood A, Hinderliter AL, Watkins LL, Waugh RA, Blumenthal JA. Impaired endothelial function in coronary heart disease patients with depressive symptomatology. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:656-659.
 47. Wagner JA, Tennen H, Mansoor GA, Abbott G. History of major depressive disorder and endothelial function in postmenopausal women. *Psychosom Med* 2006;68:80-86.
 48. Tomfohr LM, Martin TM, Miller GE. Symptoms of depression and impaired endothelial function in healthy adolescent women. *J Behav Med* 2008;31:137-143.
 49. Forlenza MJ, Miller GE. Increased serum levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in clinical depression. *Psychosom Med* 2006;68:1-7.
 50. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: A critical determinant in atherosclerosis? *Circulation* 2004;21 (suppl 1):II27-33.
 51. van Zyl LT, Lesperance F, Frasere-Smith N, Malinin AI, Atar D, Laliberte MA, 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*. In press: 2008.
52. Broadley AJ, Korszun A, Abdelaal E, Moskvina V, Deanfield J, Jones CJ, et al. Metyrapone improves endothelial dysfunction in patients with treated depression. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:170-175.
 53. Doulalas AD, Rallidis LS, Gialernios T, Moschonas DN, Kougioulis MN, Rizos I, et al. Association of depressive symptoms with coagulation factors in young healthy individuals. *Atherosclerosis* 2006;186:121-125.
 54. Kop WJ, Gottdiener JS, Tangen CM, Fried LP, McBurnie MA, Walston J, et al. Inflammation and coagulation factors in person >65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischaemia. *Am J Cardiol* 2002;89:419-424.
 55. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Tsetsekou E, Papağeorgiou C, Christodoulou G, et al. Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people: the ATTICA study. *Eur Heart J* 2004;25:492-499.
 56. Davies MJ. The contribution of thrombosis to the clinical expression of coronary atherosclerosis. *Thromb Res* 1996;82:1-32.
 57. Carroll BJ, Curtis GC, Mendels J. Neuroendocrine regulation in depression. II. Discrimination of depressed from nondepressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33:1051-1058.
 58. Banki CM, Karmacsi L, Bissette G, Nemeroff CB. CSF corticotrophin-releasing hormone and somatostatin in major depression: response to antidepressant treatment and relapse. *Eur Neuropsychopharmacol* 1992;2:107-113.
 59. Raadsheer FC, van Heerikhuizen JJ, Lucassen PJ, Hoogendijk WJG, Tilders FJH, Swaab DF. Corticotrophin-releasing hormone mRNA levels in the paraventricular nucleus of patients with Alzheimer's disease and depression. *Am J Psychiatry* 1995;152:1372-1376.
 60. Roy A, Guthrie S, Pickar D, Linnoila M. Plasma norepinephrine responses to cold challenge in depressed patients and normal controls. *Psychiatry Res* 1987;21:161-168.
 61. Brown MR, Fisher LA, Spiess J, Rivier C, Rivier J, Vale W. Corticotrophin-releasing factor: actions on the sympathetic nervous system and metabolism. *Endocrinology* 1982;111:928-931.
 62. 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.
 63. Carney RM, Rich MW, teVelde A, Saini J, Clark K, Freedland KE. The relationship between heart rate, heart rate variability and depression in patients with coronary artery disease. *J Psychosom Res* 1988;32:159-164.
 64. Forbes LM, Chaney RH. Cardiovascular changes during acute depression. *Psychosomatics* 1980;21:472-477.
 65. Klik BR, Burgess MJ, Abildskov JA. Influence of sympathetic tone on ventricular fibrillation threshold during experimental coronary occlusion. *Am J Cardiol* 1975;36: 45-49.
 66. Podrid PJ, Fuchs T, Candinas R. Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. *Circulation* 1990;82:103-110.
 67. Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. *J Psychosom Res* 2002;53:897-902.
 68. Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. Clinical and biochemical manifestations of depression. *N Engl J Med* 1988;319:413-420.
 69. von Kanel R, Mills PJ, Fainman C, Dimsdale JE. Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a biobehavioral pathway to coronary artery disease? *Psychosom Med* 2001;63: 531-544.
 70. Musselman DL, Nemeroff CB. Depression and endocrine disorders: focus on the thyroid and adrenal system. *Br J Psychiatry* 1996;30(Suppl):123-128.
 71. Lake CR, Pickar D, Ziegler MG, Lipper S, Slater S, Murphy DL. High plasma NE levels in patients with major affective disorder. *Am J Psychiatry* 1982;139:1315-1318.
 72. Lahmeyer HW, Bellur SN. Cardiac regulation and depression. *J Psychiatr Res* 1987;21:1-6.
 73. Seccareccia F, Pannozzo F, Dima F, Minoprio A, Menditto A, Lo Noce C, et al. Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS project. *Am J Public Health* 2001; 91:1258-1263.
 74. Carney RM, Freedland KE, Stein PK, Skala JA, Hofman P, Jaffe AS. Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2000;62:639-647.
 75. 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.
 76. Hughes JW, York KM, Li Q, Freedland KE, Carney RM, Sheps DS. Depressive symptoms predict heart rate recovery after exercise treadmill testing in patients with coronary artery disease: results from the psychophysiological investigations of myocardial ischemia study. *Psychosom Med* 2008;70:456-460.
 77. Carney RM, Saunders RD, Freedland KE, Stein P, Rich MW, Jaffe AS. Depression is associated with reduced heart rate variability in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1995;76:562-564.
 78. Krittayaphong R, Cascio WE, Light KC, Sheffield D, Golden RN, Finkel JB, et al. Heart rate variability in patients with coronary artery disease: differences in patients with higher and lower depression scores. *Psychosom Med* 1997;59:231-235.

79. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, Watkins L, Catellier D, Berkman LF, et al. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;104:2024-2028.
80. Stein PK, Carney RM, Freedland KE, Skala JA, Jaffe AS, Kleiger RE, et al. Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *J Psychosom Res* 2000;48:493-500.
81. Ahern DK, Gorkin L, Anderson JL, Tierney C, Hallstrom A, Ewart C, et al. Biobehavioral variables and mortality or cardiac arrest in the Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS). *Am J Cardiol* 1990;66:59-62.
82. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3106-116.
83. Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE, Stein PK, Howells WB, Berkman LF, et al. Low heart rate variability and the effect of depression on post-myocardial infarction mortality. *Arch Intern Med* 2005;165:1486-1491.
84. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, et al. Atherosclerosis: basic mechanism. *Circulation* 1995;91:2488-2496.
85. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
86. Anfossi G, Tovati M. Role of catecholamines in platelet function: pathophysiological and clinical significance. *Eur J Clin Invest* 1996;32:353-370.
87. Libby P, Ridker P, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-1143.
88. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252:283-294.
89. Gidron Y, Gilutz H, Berger R, Huleihel M. Molecular and cellular interface between behavior and acute coronary syndromes. *Cardiovasc Res* 2002;56:15-21.
90. Capuron L, Miller AH. Cytokines and psychopathology: lesson from interferon-alpha. *Biol Psychiatry* 2004;56:819-824.
91. Capuron L, Revaud A. Prediction of the depressive effects of interferon alfa therapy by the patient's initial affective state. *N Engl J Med* 1999;340:1370.
92. Ford DE, Erlinger TP. Depression and C-reactive protein in US adults. *Arch Intern Med* 2004;164:1010-1014.
93. Whooley MA, Caska CM, Hendrickson BE, Rourke MA, Ho J, Ali S. Depression and inflammation in patients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul study. *Biol Psychiatry* 2007;62:314-320.
94. Frasure-Smith N, Lesperance F, Irwin MR, Sauve C, Lesperance J, Theroux P. Depression, C-reactive protein and two-year major adverse cardiac events in men after acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry* 2007;62:302-308.
95. Bremner MA, Beekman AT, Deeg DJ, Penninx BW, Dik MG, Hack CE, et al. Inflammatory markers in late-life depression: results from a population-based study. *J Affect Disord* 2008;106:249-255.
96. Capuron L, Su S, Miller AH, Bremner JD, Goldberg J, Vogt GJ, et al. Depressive symptoms and metabolic syndrome: is inflammation the underlying link? *Biol Psychiatry*. in press; 2008.
97. Vaccarino V, Brennam ML, Miller AH, Bremner JD, Ritchie J, Lindau F, et al. Association of major depressive disorder with serum myeloperoxidase and other markers of inflammation: a twin study. *Biol Psychiatry*. in press; 2008.
98. Cassem NH, Hackett TP. Psychiatric consultation in a coronary care unit. *Ann Int Med* 1971;75:9-14.
99. Hackett TP, Cassem NH, Wishnie HA. The coronary-care unit. An appraisal of its psychological hazards. *N Engl J Med* 1968;279:1365-1371.
100. Lehto S, Koukkunen H, Hintikka J, Viinamaki H, Laakso M, Pyorala K. Depression after coronary heart disease events. *Scand Cardiovasc J* 2000;34:580-583.
101. Forrester AW, Lipsey JR, Teitelbaum ML, Depaulo JR, Andrzejewski PL. Depression following myocardial infarction. *Int J Psychiatry Med* 1992;22:33-46.
102. Strik JJ, van Praag HM, Honig A. Depression after first myocardial infarction. A prospective study on incidence, prognosis, risk factors and treatment. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2003;34:104-112.
103. Gonzalez MB, Snyderman TB, Colket JT, Arias RM, Jiang JW, O'Connor CM, et al. Depression in patients with coronary artery disease. *Depression* 1996;4:57-62.
104. Ladwig KH, Lehmacher W, Roth R, Breithardt G, Budde T, Borggrefe M. Factors which provoke post-infarction depression: results from the post-infarction late potential study (PILP). *J Psychosom Res* 1992;36:723-729.
105. Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA, Slater WR, Kahn M, Gorlin R, et al. The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989;149:1785-1789.
106. Denollet J, Strik JJ, Lousberg R, Honig A. Recognizing increased risk of depressive comorbidity after myocardial infarction: looking for 4 symptoms of anxiety-depression. *Psychother Psychosom* 2006;75:346-352.
107. Glassman AH, Bigger JT, Gaffney M, Shapiro PA, Swenson JR. Onset of major depression associated with acute coronary syndromes: relationship of onset, major depressive disorder history, and episode severity to sertraline benefit. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:283-288.
108. McCaffery JM, Frasure-Smith N, Dube MP, Theroux P, Rouleau GA, Duan Q, et al. Common genetic vulnerability to depressive symptoms and coronary artery disease: A review and development of candidate genes related to inflammation and serotonin. *Psychosom Med*

- 2006;68:187-200.
109. Lyons MJ, Eisen SA, Goldberg J, True W, Lin N, Meyer JM, et al. A registry-based twins study of depression in men. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:468-472.
110. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. A population based twin study of major depression in women. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:257-266.
111. Austin MA, King MC, Bawol RD, Hulley SB, Friedman GD. Risk factors for coronary heart disease in adult female twins. Genetic heritability and shared environmental influences. *Am J Epidemiol* 1987;125:308-318.
112. Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, Austin MA, Psaty BM, Lemaitre RN, et al. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation* 1998;97:155-160.
113. Scherrer JF, Xian H, Bucholz KK, Eisen SA, Lyons MJ, Goldberg J, et al. A twin study of depression symptoms, hypertension, and heart disease in middle-aged men. *Psychosom Med* 2003;65:548-557.
114. Otte C, McCaffery J, Ali S, Whooley MA. Association of a serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) with depression, perceived stress, and norepinephrine in patients with coronary disease: the Heart and Soul Study. *Am J Psychiatry* 2007;164:1379-1384.
115. Nakatani D, Sato H, Sakata Y, Shiotani I, Kinjo K, Mizuno H, et al. Influence of serotonin transporter gene polymorphism on depressive symptoms and new cardiac events after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2005;150:617-619.