

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΜΣ «ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ»
ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: «ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ»

Διπλωματική Εργασία

Γυναικεία καρδιά και κατάθλιψη

Βασιλείου Στέλα

Νοσηλεύτρια

Αθήνα 2021

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΜΣ «ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ»
ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: «ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ»

Διπλωματική Εργασία

Γυναικεία καρδιά και κατάθλιψη

Βασιλείου Στέλα

Νοσηλεύτρια

Αθήνα 2021

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Μαρία Πολυκανδριώτη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Σχολή Επιστημών Υγείας & Πρόνοιας, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, (Επιβλέπουσα Καθηγήτρια)

Υπογραφή:

Θεόδωρος Καπάδοχος, Επίκουρος Καθηγητής, Σχολή Επιστημών Υγείας & Πρόνοιας, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, (Μέλος Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής)

Υπογραφή:

Αντωνία Καλογιάννη, Επίκουρη Καθηγήτρια, Σχολή Επιστημών Υγείας & Πρόνοιας, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, (Μέλος Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής)

Υπογραφή:

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Βασιλείου Στέλα του Παναγιώτη, με αριθμό μητρώου 19015, φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Εξειδικευμένη Κλινική Νοσηλευτική» του Τμήματος Νοσηλευτικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα,



Βασιλείου Στέλα

Copyright © **Βασιλείου Στέλα**, 2021. Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved. Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του Μεταπτυχιακού Προγράμματος «Εξειδικευμένη Κλινική Νοσηλευτική» του Τμήματος Νοσηλευτικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής. Η έγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος Νοσηλευτικής. Βεβαιώνω ότι η παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές που αναφέρω έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά, όπου απαιτείται, και έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα βιβλιογραφίας.

Ευχαριστίες

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου σε όσους συνέβαλαν στην εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Καταρχάς, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τα μέλη της Τριμελούς Επιτροπής για την πολύτιμη βοήθεια και την άψογη συνεργασία τους στην ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής μου εργασίας.

Ευχαριστώ ιδιαίτερος την ιατρό Καρδιολόγο κα. Κουρέα Καλλιρρόη, για την καθοδήγηση της στον σχεδιασμό και την ολοκλήρωση αυτής της μελέτης.

Ακόμα, ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όλους τους διδάσκοντες του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών για τις νέες γνώσεις που μας μετέδωσαν, την επιστημονικότητα τους και την ακούραστη προσπάθεια τους. Δεν θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω τους συμφοιτητές μου για τις στιγμές που μοιραστήκαμε μαζί σε αυτό το ταξίδι της γνώσης και της προσωπικής μας εξέλιξης.

Την εργασία αυτή θα ήθελα να την αφιερώσω στους γονείς μου, που με στηρίζουν και μου δίνουν τα εφόδια και την δύναμη να συνεχίζω να εκπληρώνω τους στόχους μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Εισαγωγή	1
----------------	---

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.Καρδιαγγειακά νοσήματα.....	4
1.1.Επιδημιολογία καρδιαγγειακών νοσημάτων	4
1.2.Δημογραφικά χαρακτηριστικά γυναικών με καρδιαγγειακή νόσο	5
1.2.1. Γυναικείο φύλο και καρδιαγγειακή νόσος.....	5
1.2.2. Ηλικία της γυναίκας και καρδιαγγειακή νόσος.....	8
1.2.3. Οικογενειακή κατάσταση και καρδιαγγειακή νόσος.....	9
1.3. Γυναικολογικό ιστορικό και καρδιαγγειακή νόσος.....	10
1.3.1. Εγκυμοσύνη και καρδιαγγειακός κίνδυνος.....	10
1.3.2. Εμμηνόπαυση και καρδιαγγειακός κίνδυνος.....	13
1.3.3. Ορμονοθεραπεία και καρδιαγγειακός κίνδυνος.....	15
1.3.4. Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και καρδιαγγειακών κίνδυνος.....	16
1.4. Περίμετρος μέσης-ισχύων και καρδιαγγειακή νόσος.....	17
2. Κατάθλιψη.....	19
2.1.Κατηγορίες καταθλιπτικών διαταραχών.....	21
2.1.1. Διαγνωστικά κριτήρια μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής.....	22
2.2. Θεραπεία κατάθλιψης.....	23

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.Υλικό και μέθοδος	26
1.1.Δείγμα της μελέτης	26
1.2.Εργαλείο μέτρησης	27
1.2.1.Χαρακτηριστικά γυναικών.....	27
1.2.2.Μέτρηση της κατάθλιψης.....	27
1.3.Στατιστική ανάλυση.....	28
2. Αποτελέσματα.....	30
2.1.Περιγραφικά αποτελέσματα.....	30
2.1.1. Χαρακτηριστικά γυναικών.....	30

2.1.2.Μέτρηση της κατάθλιψης των γυναικών.....	33
2.2. Στατιστικά αποτελέσματα.....	33
Συσχέτιση της κατάθλιψης με τα χαρακτηριστικά των γυναικών.....	33
2.3. Εκτίμηση της επίδρασης των χαρακτηριστικών των γυναικών στην κατάθλιψη.....	37
3.Συζήτηση αποτελεσμάτων	38
Περιορισμοί της μελέτης.....	47
Συμπεράσματα.....	48
Περίληψη Ελληνική	49
Περίληψη Αγγλική.....	50
Βιβλιογραφία	51

Εισαγωγή

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις, που περιλαμβάνουν κυρίως την ισχαιμική καρδιακή νόσο, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, την καρδιακή ανεπάρκεια, την περιφερική αρτηριακή νόσο, αποτελούν την κύρια αιτία παγκόσμιας νοσηρότητας και θνησιμότητας.¹⁻⁴

Η καρδιαγγειακή νόσος επηρεάζει το 36% όλων των γυναικών παγκοσμίως και σχετίζεται με σημαντική θνησιμότητα για τις γυναίκες όλων των φυλών και εθνικοτήτων.⁵⁻⁸ Σύμφωνα με εκτιμήσεις, η θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακής νόσου στις γυναίκες υπολογίζεται σε 2.1 εκατομμύρια θανάτους, παγκοσμίως.⁹

Στη σύγχρονη παγκόσμια πραγματικότητα η κατάθλιψη ως ασθένεια με πολύ υψηλό ψυχοκοινωνικό φορτίο έχει αρνητική επίδραση όσον αφορά στις καρδιαγγειακές παθήσεις. Τα άτομα που πάσχουν από κατάθλιψη εμφανίζουν διπλάσιες πιθανότητες από τον γενικό πληθυσμό να αναπτύξουν έμφραγμα του μυοκαρδίου.^{10,11} Ειδικότερα, ένας στους πέντε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, περιφερική αρτηριακή νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια βιώνει κατάθλιψη. Η κατάθλιψη είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα και σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας, αναπηρία, αυξημένες δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης και μειωμένη ποιότητα ζωής.^{12,13} Επιπλέον, τα άτομα με καρδιαγγειακά νοσήματα που βιώνουν κατάθλιψη τείνουν να έχουν φτωχότερη συμμόρφωση σε συμπεριφορικούς παράγοντες που μειώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως η φυσική δραστηριότητα, η διακοπή του καπνίσματος, η υγιεινή διατροφή και η τήρηση της φαρμακευτικής θεραπείας.¹³⁻¹⁵ Ψυχολογικοί παράγοντες όπως η κατάθλιψη, το άγχος, η εχθρότητα σε συνδυασμό με την προσωπικότητα τύπου Α συγκαταλέγονται στους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.¹⁶

Παρότι, για τα δύο φύλα οι «κλασικοί» παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου (αρτηριακή υπέρταση, παχυσαρκία, υπερλιπιδαιμία, κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης) παραμένουν οι ίδιοι, εντούτοις στις γυναίκες εντοπίζονται διαφορετικοί επιβαρυντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την έκβαση μετά από καρδιαγγειακό επεισόδιο. Παράγοντες του γυναικολογικού ιστορικού όπως: πρόιμη εμμηναρχή και εμμηνόπαυση, νεαρή ηλικία της μητέρας, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, προεκλαμψία, σακχαρώδης διαβήτης κύησης, πρόωρος τοκετός, επαναλαμβανόμενες αποβολές, παχυσαρκία πριν την εγκυμοσύνη, πρόωρη ωοθηκική

ανεπάρκεια και ορμονοθεραπεία με αντισυλληπτικά φαίνεται να επιδρούν στο γυναικείο καρδιαγγειακό σύστημα αυξάνοντας μελλοντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στο γυναικείο φύλο.¹⁷⁻¹⁹ Το γυναικείο φύλο και ιδιαίτερα οι γυναίκες από φυλετικές εθνοτικές μειονότητες φαίνεται ότι υποεκπροσωπούνται στις κλινικές μελέτες που αφορούν τα καρδιαγγειακά νοσήματα.^{20,21}

Η έλλειψη ευαισθητοποίησης σχετικά με τον υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και τη σημασία τόσο των συμβατικών όσο και των νεότερων παραγόντων κινδύνου για το φύλο είναι πιθανό να είναι ο χειρότερος «εχθρός» της γυναικείας καρδιάς.²²

Η παρούσα εργασία αποτελείται από δύο μέρη, το γενικό μέρος που περιλαμβάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στις γυναίκες και την κατάθλιψη και το ειδικό μέρος που περιλαμβάνει το υλικό και μέθοδος, τα αποτελέσματα, τη συζήτηση των αποτελεσμάτων και τα συμπεράσματα.

Σκοπός της παρούσας ερευνητικής μελέτης ήταν η διερεύνηση της κατάθλιψης στη γυναικεία καρδιά.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

1.1. Επιδημιολογία καρδιαγγειακών νοσημάτων

Η καρδιαγγειακή νόσος αυξάνεται σημαντικά σε παγκόσμια κλίμακα λόγω της γήρανσης του πληθυσμού, της καλύτερης διάγνωσης, της βελτίωσης των θεραπευτικών μεθόδων και κυρίως λόγω της αθηροσκλήρωσης που αυξάνεται ολοένα και περισσότερο και αποδίδεται στο σύγχρονο τρόπο ζωής. Για το έτος 2019, τα κρούσματα καρδιαγγειακής νόσου ήταν 523 εκατομμύρια παγκοσμίως.⁴

Αυτή η απειλητική για τη ζωή νόσος σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα, υψηλό κόστος και σημαντική θνησιμότητα, η οποία παρουσιάζει γεωγραφικές διακυμάνσεις. Η καρδιαγγειακή νόσος ευθύνεται για το 23% χαμένων ετών ζωής λόγω ανικανότητας/αναπηρίας (Disability-adjusted life year-DALYs) στην Ευρώπη, που αποτελεί έναν δείκτη συνολικής επιβάρυνσης της νόσου.⁹

Παρά την αυξημένη ευαισθητοποίηση τις τελευταίες δεκαετίες, μόνο το 56% των γυναικών αναγνωρίζει τις καρδιακές παθήσεις ως την νούμερο ένα αιτία θνησιμότητας. Περίπου 1 στις 16 γυναίκες ηλικίας 20 ετών και άνω (6.2%) πάσχει από στεφανιαία νόσο, τον πιο συχνό τύπο καρδιαγγειακής νόσου.²³

Όσον αφορά στο κόστος της καρδιαγγειακής νόσου, υπολογίζεται ότι στην Ευρώπη ανέρχεται στα 210 δισεκατομμύρια ανά έτος, συμπεριλαμβανομένων των άμεσων δαπανών υγειονομικής περίθαλψης, την απώλεια της παραγωγικότητας και της άτυπης φροντίδας των ατόμων με καρδιαγγειακή νόσο.⁸ Το οικονομικό κόστος αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά στο μέλλον καθώς η βελτιωμένη επιβίωση σε συνδυασμό με τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου άλλαξε δραματικά τον τρόπο χρήσης της υγειονομικής περίθαλψης τα τελευταία χρόνια. Σήμερα, οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο συμπεριλαμβανομένων ασθενών με σταθερή στηθάγχη και εκείνοι που είναι σταθεροί μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο είναι μεγαλύτεροι και ζουν περισσότερο και έτσι κάνουν μεγαλύτερη χρήση των πόρων υγειονομικής περίθαλψης.²⁴

Αναφορικά με τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακές παθήσεις, σχεδόν το 80% των θανάτων παγκοσμίως συμβαίνουν σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος.²⁵ Η στεφανιαία νόσος και η αγγειακή εγκεφαλική νόσος αποτελούν τις πιο κοινές αιτίες απαριθμώντας 1.8 και 1 εκατομμύριο θανάτους, αντίστοιχα. Αναλυτικότερα, το 2017, οι καρδιαγγειακές παθήσεις προκάλεσαν 17.8 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως, ποσοστό, που αντιστοιχεί σε 330 εκατομμύρια χρόνια απώλειας ζωής.^{1,2}

Όσον αφορά στο φύλο, στις γυναίκες το ποσοστό θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα ανέρχεται στα 2.2 εκατομμύρια ενώ στους άνδρες στα 1.8 εκατομμύρια. Οι αριθμοί αυτοί αντιπροσωπεύουν το 49% και το 40% του συνόλου των θανάτων στο γυναικείο και το ανδρικό φύλο αντίστοιχα. Ειδικότερα, στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στις γυναίκες, ευθυνόμενη για 398.086 θανάτους για το έτος 2013.⁷ Στην Ευρώπη, το ποσοστό των θανάτων από στεφανιαία νόσο ανέρχεται στο 55% και το 38% των θανάτων που οφείλεται σε καρδιαγγειακή νόσο, αφορά γυναίκες πριν από την ηλικία των 75 ετών.²⁶⁻²⁸ Μία στις τέσσερις γυναίκες με πρώτο επεισόδιο εμφράγματος του μυοκαρδίου αποβιώνει εντός ενός έτους από τη διάγνωση με τις γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 45 ετών να εμφανίζουν υψηλότερο ρυθμό θνησιμότητας συγκριτικά με τους άνδρες.²⁹

Στο γυναικείο φύλο η αποφρακτική στεφανιαία νόσος εντοπίζεται λιγότερο συχνά όταν βασίζεται αποκλειστικά στα τυπικά στηθαγχικά συμπτώματα. Λόγω του γεγονότος ότι, η αποφρακτική αθηροσκλήρωση της στεφανιαίας αρτηρίας είναι λιγότερο εμφανής στις γυναίκες, ο όρος ισχαιμική καρδιακή νόσος ή ισχαιμική καρδιοπάθεια προσεγγίζει καλύτερα τη φύση της στεφανιαίας παθοφυσιολογίας που παρατηρείται στον γυναικείο πληθυσμό. Η ισχαιμική καρδιακή νόσος στις γυναίκες περιλαμβάνει στεφανιαία αθηροσκλήρωση, στεφανιαία μικροαγγειακή δυσλειτουργία, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, αγγειοκινητικές ανωμαλίες και αυτόματο διαχωρισμό της στεφανιαίας αρτηρίας.^{30,31}

Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, 6.6 εκατομμύρια γυναίκες φαίνεται να νοσούν από ισχαιμική καρδιακή νόσο και 3 εκατομμύρια από καρδιακή ανεπάρκεια. Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι πιο διαδεδομένη στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες.^{32,33}

1.2. Δημογραφικά χαρακτηριστικά γυναικών με καρδιαγγειακή νόσο

1.2.1. Γυναικείο φύλο και καρδιαγγειακή νόσος

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις εμφανίζουν πολλές διαφορές που σχετίζονται με το φύλο, τον επιπολασμό, την αιτιολογία και την κλινική έκβαση. Πολύπλοκοι μοριακοί μηχανισμοί αποτελούν το υπόβαθρο αυτής της διαφορετικής παθολογικής εκδήλωσης, από την διαφορετική έκφραση γονιδίων που καθορίζεται από το φύλο έως

την αλληλεπίδραση ορμονών του φύλου με ειδικούς υποδοχείς σε διαφορετικούς ιστούς.³⁴

Σε γενικές γραμμές, το φύλο αναφέρεται στις βιολογικές διαφορές μεταξύ αρσενικού και θηλυκού ενώ το γένος αποτελεί μια κοινωνική δομή και αναφέρεται στο ρόλο ενός άνδρα ή μιας γυναίκας στην κοινωνία ή στην έννοια του ατόμου για τον εαυτό του.³⁵ Επίσης, άνδρες και γυναίκες φαίνεται ότι διαφέρουν στην ανατομία και φυσιολογία του καρδιαγγειακού συστήματος (σύνθεση σώματος, ρόλος των ορμονικών αλλαγών κατά την διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου, της εγκυμοσύνης και της εμμηνόπαυσης).^{36,37} Ανατομικά, στις γυναίκες παρατηρείται μικρότερος αριστερός πρόσθιος κατιόν κλάδος στεφανιαίας αρτηρίας, μικρότερη δεξιά στεφανιαία αρτηρία καθώς και μικρότερη αθηρωματική επιβάρυνση. Μια άλλη ειδοποιός διαφορά, είναι ότι το αρσενικό φύλο χαρακτηρίζεται από αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα σε αντίθεση με την υψηλότερη παρασυμπαθητική δραστηριότητα που παρατηρείται στο γυναικείο φύλο.³⁸

Η παραγωγή οιστρογόνων και επομένως η παραγωγή λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας, θεωρούνται σε μεγάλο βαθμό καρδιοπροστατευτικοί παράγοντες για το γυναικείο φύλο (τουλάχιστον μέχρι την εμμηνόπαυση). Αυτή η καθυστέρηση στην εκδήλωση της νόσου τείνει να μειώνεται, πιθανόν λόγω των αλλαγών του τρόπου ζωής των νεότερων γυναικών και την υιοθέτηση των δυτικών προτύπων.³⁹ Ο προσδιορισμός του ρόλου του φύλου στην έγκαιρη υιοθέτηση συμπεριφορών υγείας θα μπορούσε να είναι καθοριστικός για την αναστροφή αυτής της τάσης.⁴⁰ Τα οιστρογόνα και η τεστοστερόνη εμπλέκονται στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου στις γυναίκες και αυτές οι ορμόνες διαδραματίζουν ρόλο και στην ενδοθηλιακή λειτουργία, τον αγγειακό τόνο καθώς επίσης και στην καρδιακή λειτουργία.⁴¹

Επιπρόσθετα, στο γυναικείο φύλο έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερη επίπτωση μικροαγγειακών παθήσεων, η οποία οδηγεί σε υψηλότερο κίνδυνο επανεισαγωγών και καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.⁴² Συμπτώματα όπως, δυσπεψία, ναυτία, έμετος, αιμοδία και αδυναμία είναι πιο διαδεδομένα στις γυναίκες από ότι στους άνδρες τα οποία συχνά υποδιαγιγνώσκονται, επηρεάζοντας δυσμενώς τη κλινική έκβαση.⁴³ Οι γυναίκες είναι λιγότερο πιθανό να εντοπίσουν και να αναζητήσουν έγκαιρη φροντίδα για συμπτώματα καρδιακής προσβολής και όταν το κάνουν, δεν τους παρέχεται ή ίδια τεκμηριωμένη φροντίδα όπως στους άνδρες.⁴³⁻⁴⁵

Γυναίκες που έχουν υποστεί οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI-ST Elevation Myocardial Infraction) είναι λιγότερο πιθανό

από τους άνδρες να λάβουν θεραπεία επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου, να τους συνταγογραφηθούν φάρμακα κατά την έξοδο και να παραπεμφθούν για καρδιακή αποκατάσταση, με αποτέλεσμα το ποσοστό θνησιμότητας έξι μηνών μεταξύ των γυναικών να είναι διπλάσιο από αυτό των ανδρών.⁴⁴

Ομοίως, γυναίκες που έλαβαν αγγειοπλαστική (PCI-Percutaneous Coronary Intervention), εμφάνιζαν σημαντικά μεγαλύτερες καθυστερήσεις στην επαναγγείωση και υψηλότερη θνησιμότητα σε χρονικό διάστημα τριάντα ημερών συγκριτικά με τους άνδρες^{45,46} ενώ παρουσίαζαν και μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν σοβαρή αιμορραγία μετά την παρέμβαση.⁴⁷ Φαίνεται ακόμα, ότι εκτός νοσοκομείου οι γυναίκες έχουν χαμηλότερες πιθανότητες από τους άνδρες να λάβουν καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση από τους παρευρισκόμενους και να επιβιώσουν από καρδιακή ανακοπή. Συγκριτικά με τους άνδρες, η κλινική έναρξη μιας καρδιακής προσβολής φαίνεται να καθυστερεί κατά περίπου εννέα χρόνια στο γυναικείο φύλο.⁴⁸

Μια ακόμα διαφορά που σχετίζεται με το φύλο, έγκειται στη φαρμακοκινητική (τον τρόπο απορρόφησης, διανομής, βιομετατροπής και απέκκρισης των φαρμάκων) και στη φαρμακοδυναμική (τη σχέση μεταξύ της δράσης του φαρμάκου και της συγκέντρωσης στο σημείο δράσης) ορισμένων καρδιολογικών φαρμάκων.³⁷

Δυστυχώς, παρατηρούνται ανισότητες στη διαχείριση των καρδιαγγειακών νοσημάτων μεταξύ του φύλου, ένα φαινόμενο ήδη γνωστό από το 1991, όταν ο Healy περιέγραψε το «σύνδρομο Yentl», υποδηλώνοντας μεροληψία και ανισότητα μεταξύ των φύλων στην διαχείριση των καρδιαγγειακών νοσημάτων.^{35,49} Τέτοιες ανισότητες εξηγούνται και από τα ευρήματα δυο πρόσφατα μεγάλων μελετών.^{50,51}

Η μελέτη ARIC-Atherosclerotic Risk In Communities, σε ένα δείγμα 28.732 ασθενών που νοσηλεύτηκαν λόγω οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM), οι νεαρές γυναίκες είχαν μικρότερες πιθανότητες να λάβουν θεραπείες βάσει κατευθυντήριων γραμμών.⁵⁰ Σύμφωνα με τη μελέτη PURE-Prospective Urban Rural Epidemiological study, που διερεύνησε άτομα ηλικίας 35-70 ετών, από αστικές και αγροτικές περιοχές κοινοτήτων σε 27 χώρες, με δείγμα 202.072 άτομα (119.799 γυναίκες, ηλικία 50.8 ± 9.9 έτη), κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι θεραπείες για καρδιαγγειακές παθήσεις είναι πιο συχνές στους άνδρες από ότι στις γυναίκες στη δευτερογενή πρόληψη.⁵¹

1.2.2. Ηλικία της γυναίκας και καρδιαγγειακή νόσος

Η ηλικία κυριαρχεί στους δημογραφικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις. Ο πληθυσμός ηλικίας άνω των 65 ετών αναμένεται να διπλασιαστεί από 12% το 2010, σε 22% το 2040. Πράγματι, έως το 2020 ο αριθμός των ατόμων ηλικίας 60 ετών και άνω, αναμένεται να έχει ξεπεράσει τον αριθμό των παιδιών κάτω των 5 ετών.⁵²⁻⁵⁴

Η στεφανιαία νόσος σχετίζεται στενά με την ηλικία. Ο επιπολασμός των καρδιαγγειακών νοσημάτων αυξάνεται σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών. Ειδικότερα, σε άτομα ηλικίας άνω των 80 ετών αναμένεται να αυξηθεί κατά περίπου 10% τα επόμενα 20 χρόνια. Έως το 2030, επιπλέον 27 εκατομμύρια άτομα θα εκδηλώσουν υπέρταση, 8 εκατομμύρια άτομα θα εκδηλώσουν στεφανιαία νόσο, 4 εκατομμύρια αγγειακό εγκεφαλικό και 3 εκατομμύρια καρδιακή ανεπάρκεια, λόγω της ταχείας αύξησης του ηλικιωμένου πληθυσμού.^{53,54}

Όπως ήδη προαναφέρθηκε, η προστατευτική δράση των οιστρογόνων είναι σημαντική στο γυναικείο πληθυσμό διότι φαίνεται να οδηγεί τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε 8 με 10 χρόνια καθυστέρηση στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Παρόλα αυτά, μετά την ηλικία των 55 ετών ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου αυξάνεται με παρόμοιο τρόπο και για τα δύο φύλα. Επιπλέον, η ηλικία της εμμηνόπαυσης αποτελεί καθοριστικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.^{55,56}

Σε μια μελέτη των Zhu και συν.,⁵⁷ που διερεύνησαν 301.438 εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (ηλικία 57 ± 10.3 έτη), έδειξαν συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης των καρδιαγγειακών παθήσεων και της ηλικίας εμμηνόπαυσης. Αναλυτικότερα, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο μέσος χρόνος από την εμμηνόπαυση έως την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου ήταν 13.5 ± 9 έτη ενώ ο κίνδυνος ήταν 1.5 φορές υψηλότερος σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 40 ετών με πρόωρη εμμηνόπαυση και 1.3 φορές υψηλότερος σε γυναίκες 40-44 ετών με πρόωμη εμμηνόπαυση.

Άλλη μελέτη των Zhu και συν.,⁵⁸ όπου συμμετείχαν 177.131 γυναίκες (ηλικία 57.8 ± 7.1 έτη) έδειξε ότι, οι γυναίκες που βίωσαν καρδιαγγειακό συμβάν πριν την ηλικία των 35 ετών παρουσίαζαν διπλάσιο κίνδυνο πρόωμης εμμηνόπαυσης (ηλικία <45 ετών) καθώς και εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, στεφανιαίας νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Φαίνεται όμως, ότι και η ηλικία της εμμηναρχής σχετίζεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου. Υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα, σχετικά με το μακροπρόθεσμο αντίκτυπο της ηλικίας εμμηναρχής και τον επακόλουθο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου.⁵⁹⁻⁶¹

Παγκοσμίως, παρατηρείται μείωση της ηλικίας της πρώτης εμμηνόρροιας που αποδίδεται κυρίως στην υιοθέτηση του νέου τρόπου ζωής και των περιβαλλοντικών τοξικών παραγόντων.⁵⁹⁻⁶¹ Μια μετα-ανάλυση,⁶¹ κατέδειξε αντίστροφη σχέση μεταξύ ηλικίας εμμηναρχής και του κινδύνου θανάτου από όλες τις αιτίες, δείχνοντας 23% υψηλότερο σχετικό κίνδυνο θανάτου σε γυναίκες με πρώιμη εμμηναρχή (<12 ετών). Οι γυναίκες που εμφάνισαν εμμηνόρροια σε ηλικία μικρότερη των 12 ετών, είχαν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από όλες τις αιτίες.

Σε άλλη σχετική μελέτη των Canoy και συν.,⁶² στο Ηνωμένο Βασίλειο σε δείγμα 1.2 εκατομμύρια υγιείς γυναίκες (ηλικία 56±5 έτη), τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τόσο η πρώιμη (<10 ετών) όσο και η καθυστερημένη (≥17ετών) εμμηναρχή αυξάνουν τον σχετικό κίνδυνο στεφανιαίας νόσου.

1.2.3. Οικογενειακή κατάσταση και καρδιαγγειακή νόσος

Η οικογενειακή κατάσταση είναι ένας παράγοντας που έχει συσχετιστεί με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πιο συγκεκριμένα, η οικογενειακή κατάσταση φαίνεται να έχει αντίκτυπο στην καρδιαγγειακή έκβαση σε ασθενείς με ήδη εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο. Σε σύγκριση με ασθενείς που είναι παντρεμένοι, οι διαζευγμένοι ή χωρισμένοι παρουσιάζουν μειωμένη επιβίωση. Επιπρόσθετα, ο γάμος και η οικογενειακή ικανοποίηση, πιθανά σχετίζονται με την καρδιαγγειακή έκβαση. Η φτωχή ποιότητα του γάμου σε συνδυασμό με στρεσογόνους παράγοντες και χαμηλό κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο ενδεχομένως να διαδραματίζουν ρόλο στη θνησιμότητα οφειλόμενη σε καρδιαγγειακή νόσο.^{63,64}

Οι Wong και συν.,⁶⁵ σε συστηματική ανασκόπηση 34 μελετών έδειξαν ότι οι άγαμοι ασθενείς με στεφανιαία νόσο είχαν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας.

Σε άλλη προοπτική μελέτη των Schultz και συν.,⁶³ που διερεύνησαν 6051 ασθενείς με στεφανιαία νόσο (36% γυναίκες, ηλικία 63±11έτη) που υποβλήθηκαν σε καρδιακό καθετηριασμό για ύποπτη ή επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι άγαμοι είχαν 52% υψηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακού

θανάτου λόγω εμφράγματος του μυοκαρδίου. Σύμφωνα με τους Ramezankhani και συν.,⁶⁶ οι γυναίκες που δεν είναι παντρεμένες έχουν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, υπέρτασης και καρδιαγγειακής νόσου.

Σε συστηματική ανασκόπηση 35 μελετών των Manfredini και συν.,⁶⁷ τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (κάπνισμα, υπέρταση, παχυσαρκία, διατροφικές συνήθειες) οι παντρεμένοι είχαν καλύτερη κατάσταση υγείας σε σύγκριση με τους ανύπαντρους συμμετέχοντες.

Οι Ahmad και συν.,⁶⁸ που διερεύνησαν 6.562 συμμετέχοντες (52% γυναίκες, ηλικία 58.6 έτη) χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου έδειξαν ότι, οι άγαμοι εμφάνιζαν σε ποσοστό 46% παρατεταμένο διάστημα εκπόλωσης και επαναπόλωσης των κοιλιών (διάστημα Q-T) στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Το παρατεταμένο διάστημα QT μπορεί να υποδηλώνει ένα βιολογικό υπόστρωμα, μέσω του οποίου η κοινωνική απομόνωση που ορίζεται από την άγαμη κατάσταση αυξάνει τον κίνδυνο δυσμενών αποτελεσμάτων στο μέλλον.

Σε συγχρονική μελέτη των Kim και συν.,⁶⁹ που διερεύνησαν 2.003 ασθενείς με θωρακικό άλγος (1.466 γυναίκες, ηλικία 63.6 ± 10.9 έτη) και υποψία στεφανιαίας νόσου που υποβλήθηκαν σε επεμβατική στεφανιαία αγγειογραφία, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η παρουσία σημαντικής στεφανιαίας αρτηριακής νόσου ήταν υψηλότερη σε γυναίκες χωρίς σύζυγο με 1.62 φορές αυξημένο κίνδυνο. Αντιθέτως, οι γυναίκες με σύζυγο είχαν χαμηλότερα ποσοστά στεφανιαίας νόσου μεταξύ όλων των ομάδων.

Οι Marcus και συν.,⁷⁰ σε δείγμα 7.233 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (83.1% άνδρες, 5643 παντρεμένοι), έδειξαν ότι ο γάμος σχετίζεται ανεξάρτητα με καλύτερα βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα σε όλο το φάσμα των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.

1.3. Γυναικολογικό ιστορικό και καρδιαγγειακή νόσος

1.3.1. Εγκυμοσύνη και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Η εγκυμοσύνη συγκαταλέγεται στους ειδικούς παράγοντες κινδύνου για το γυναικείο φύλο. Κατά την τελευταία δεκαετία υπήρξαν αυξανόμενες ενδείξεις ότι οι γυναίκες με ιστορικό ορισμένων επιπλοκών της εγκυμοσύνης παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για μελλοντική ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου. Οι επιπλοκές αυτές περιλαμβάνουν καταστάσεις όπως, η προεκλαμψία, ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης

και το χαμηλό βάρος γέννησης λόγω πρόωρου τοκετού ή ο περιορισμός της εμβρυϊκής ανάπτυξης.⁷¹⁻⁷⁴

Η εγκυμοσύνη αποτελεί μια προσομοίωση ακραίων καταστάσεων για το σώμα της γυναίκας, ένα «στρες τεστ». Οι φυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης περιλαμβάνουν, αύξηση σωματικού βάρους και συσσώρευση κοιλιακού λίπους, αύξηση των επιπέδων λιπιδίων, αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και δομικές καρδιακές αλλαγές, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης της μάζας της αριστερής κοιλίας. Αν και οι περισσότερες αλλαγές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι προσωρινές, παράλληλα καθιερώνουν παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και επομένως μπορεί να έχουν μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην καρδιαγγειακή υγεία κάθε γυναίκας.⁷⁵⁻⁷⁷

Η εγκυμοσύνη απαιτεί σημαντική καρδιομεταβολική προσαρμογή της μητέρας, με αύξηση κατά 30% έως 50% της καρδιακής παροχής, μεταβολές στο προφίλ λιπιδίων, με αύξηση κατά 50% της ολικής χοληστερόλης και σημαντική αύξηση στην αντίσταση στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια του δεύτερου μισού της κύησης για τη διευκόλυνση μεταφοράς γλυκόζης στο έμβryo. Ο όγκος του αίματος αυξάνεται σημαντικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ξεκινώντας από την 6^η εβδομάδα έως τα μέσα της εγκυμοσύνης και κατόπιν η άνοδος συνεχίζεται με πιο αργό ρυθμό με μέση μέγιστη αύξηση 50%. Επειδή η μάζα των ερυθρών αιμοσφαιρίων αυξάνεται λιγότερο γρήγορα, η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης μειώνεται, προκαλώντας τη φυσιολογική αναιμία της εγκυμοσύνης.⁷⁸

Η καρδιαγγειακή νόσος εκτιμάται ότι ανευρίσκεται στο 1% έως 4% των κύσεων. Η συχνότητα εγκυμοσύνης σε γυναίκες με καρδιαγγειακές παθήσεις αυξάνεται, κυρίως λόγω του αυξημένου αριθμού γυναικών με συγγενή καρδιακή νόσο, την πρόωρη μητρότητα και την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης παραγόντων κινδύνου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η προεκλαμψία και οι πολυεμβρυϊκές εγκυμοσύνες. Παρόλο που η πλειονότητα των γυναικών με καρδιακή νόσο μπορεί να τεκνοποιήσει και να έχει καλή έκβαση κύησης, ωστόσο υπάρχουν καρδιακές παθήσεις υψηλού κινδύνου, που σχετίζονται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Οι καρδιακές παθήσεις έχουν αναδειχθεί ως η κύρια αιτία μη μαιευτικής θνησιμότητας σε γυναίκες με αυξημένο αριθμό κύσεων και καρδιακά προβλήματα.⁷⁸

Το ποσοστό των μητρικών θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια έχει αυξηθεί από 3% σε 15% τα τελευταία 30 έτη στις ανεπτυγμένες χώρες και προβλέπεται να αυξηθεί περαιτέρω.⁷⁹ Διάφοροι λόγοι μπορεί να ευθύνονται για αυτή την αύξηση. Πρώτον, ο

αριθμός των κυήσεων σε γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 35 ετών έχει αυξηθεί σταθερά τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, επειδή οι γυναίκες καθυστερούν την τεκνοποίηση ως επιλογή τρόπου ζωής.⁸⁰ Επιπλέον, τα όρια ηλικίας τεκνοποίησης έχουν επεκταθεί με την τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής,⁸¹ γεγονός, που οδήγησε σε αύξηση του ποσοστού εγκύων μεγαλύτερης ηλικίας με περισσότερες επίκτητες συννοσηρότητες και συνέβαλε στα υψηλότερα ποσοστά νοσηρότητας της μητέρας, θανάτου και δυσμενών μαιευτικών εκβάσεων.^{82,83}

Σήμερα, στις αναδύομενες οικονομίες η ρευματική βαλβιδοπάθεια παραμένει σημαντική αιτία μητρικής θνησιμότητας λόγω της φτώχειας και της μειωμένης πρόσβασης στην περίθαλψη. Αντίθετα, στις ανεπτυγμένες χώρες η στεφανιαία νόσος έχει καταστεί η κύρια αιτία μητρικής θνησιμότητας και νοσηρότητας αλλά τα αίτια διαφέρουν με κυρίαρχες τις συγγενείς καρδιοπάθειες, την καρδιακή ανεπάρκεια και τις υπερτασικές διαταραχές.⁸⁴

Η μελέτη των Oliver-Williams και συν.,⁷⁷ έδειξε ότι οι γυναίκες με προηγούμενες κυήσεις και χωρίς ζωντανές γεννήσεις είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπλέον, οι γυναίκες με περισσότερες από πέντε γεννήσεις εμφάνιζαν μεγαλύτερο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου.

Οι Grandi και συν.,⁸⁵ σε ανασκόπηση 84 μελετών (28.993.438 συμμετέχουσες, μέση παρακολούθηση 7.5 έτη μετά τον τοκετό) έδειξαν υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε γυναίκες με υπέρταση κύησης, προεκλαμψία, αποκόλληση πλακούντα, πρόωρο τοκετό, σακχαρώδη διαβήτη κύησης και ενδομήτριο θάνατο.

Γυναίκες, που είχαν εμφανίσει υπέρταση κύησης είχαν 3.7 φορές αυξημένο κίνδυνο χρόνιας αρτηριακής υπέρτασης, 4.2 φορές αυξημένο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας, αύξηση κατά 81% του κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και διπλάσιο κίνδυνο κολπικών αρρυθμιών, στεφανιαίας νόσου και θνησιμότητας, σε σύγκριση με γυναίκες που είχαν φυσιολογική αρτηριακή πίεση κατά την εγκυμοσύνη.⁸⁶ Επιπλέον, οι Roos-Hesselink και συν.,⁸⁷ οι οποίοι μελέτησαν 5739 εγκυμονούσες με γνωστή καρδιακή πάθηση (ηλικία 29.5±5.6 έτη), έδειξαν ως πιο συχνές διαγνώσεις τις συγγενείς καρδιακές παθήσεις (57%) και τις βαλβιδοπάθειες (29%). Η θνησιμότητα ήταν υψηλότερη στην ομάδα των γυναικών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (9%) ενώ η καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίστηκε στο 11% και οι αρρυθμίες στο 2%.

Οι Tooher και συν.,⁸⁸ που μελέτησαν 31.656 γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης έδειξαν ότι οι γυναίκες με οποιαδήποτε μορφής υπερτασική διαταραχή είχαν

αυξημένο κίνδυνο μελλοντικής καρδιαγγειακής νόσου σε σύγκριση με τις γυναίκες που είχαν φυσιολογική αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους.

Σημαντικός παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων αποτελεί ο σακχαρώδης διαβήτης κατά τη διάρκεια της κύησης, ο οποίος υποχωρεί μετά τον τοκετό, ωστόσο έχει μακροχρόνιες συνέπειες στην υγεία. Ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης είναι μια κοινή επιπλοκή της εγκυμοσύνης στην οποία γυναίκες χωρίς προηγούμενη διάγνωση διαβήτη εμφανίζουν μη φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.^{89,90} Ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη κύησης ποικίλει σε μεγάλο βαθμό μεταξύ χωρών, ακόμα και μεταξύ περιφερειών στο εσωτερικό μιας χώρας και κυμαίνεται από 0.6% έως 15% ανάλογα με την φυλή/εθνικότητα και κοινωνικοοικονομική κατάσταση των ατόμων. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν παχυσαρκία, διατροφή δυτικού τύπου και ανεπάρκεια μικροθρεπτικών συστατικών, προχωρημένη ηλικία της μητέρας, προηγούμενο ιστορικό διαβήτη κύησης και οικογενειακό ιστορικό αντίστασης στην ινσουλίνη ή/και διαβήτη.^{91,92}

1.3.2. Εμμηνόπαυση και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Ως φυσική εμμηνόπαυση ορίζεται η μόνιμη διακοπή των εμμηνορροϊκών περιόδων για διάστημα τουλάχιστον δώδεκα μηνών που δεν προκαλείται από οποιοδήποτε είδος χειρουργικής επέμβασης ή ιατρικής θεραπείας. Η φυσική εμμηνόπαυση εμφανίζεται σε μια μέση ηλικία 51 ετών και είναι το αποτέλεσμα της εξάντλησης των ωοθυλακίων των ωοθηκών με ταυτόχρονη μείωση της έκκρισης ωοθηκικών ορμονών και επακόλουθο χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων και υψηλές συγκεντρώσεις ορμονών που διεγείρουν τα ωοθυλάκια. Η φυσική εμμηνόπαυση πριν την ηλικία των 40 ετών είναι ασυνήθης και αναφέρεται ως πρωτογενής ωοθηκική ανεπάρκεια. Η χειρουργική αφαίρεση και των δύο ωοθηκών πριν από τη φυσική ηλικία της εμμηνόπαυσης ονομάζεται ιατρογενής εμμηνόπαυση.^{93,94}

Η μέση ηλικία έναρξης της εμμηνόπαυσης διαφέρει μεταξύ γεωγραφικών περιοχών. Στην Ευρώπη, κυμαίνεται από περίπου 50 έως 53 έτη, στη Βόρεια Αμερική από 50 έως 51 έτη, στη Λατινική Αμερική από 44 έως 53 έτη και στην Ασία από 42 έως 49 έτη.⁹⁵

Η έκκριση των ωοθηκικών ορμονών, οιστρογόνων και προγεστερόνης, σταματά με την εμμηνόπαυση. Ωστόσο οι εμμηνορροϊκοί κύκλοι σπάνια σταματούν

απότομα. Υπάρχει ένα διάστημα που ονομάζεται κλιμακτήριος ή περιεμμηνόπαυση, κατά τη διάρκεια της οποίας υπάρχουν σημαντικές ορμονικές διακυμάνσεις. Η διάρκεια της κλιμακτηρίου ποικίλλει από γυναίκα σε γυναίκα. Σε γυναίκες που υποβάλλονται σε εμμηνόπαυση περίπου στην ηλικία των 50 ετών, η διάρκεια της κλιμακτηρίου είναι συνήθως δύο χρόνια. Όταν η εμμηνόπαυση εμφανίζεται νωρίτερα, περίπου στην ηλικία των 40 ετών, τότε η κλιμακτήριος μπορεί να διαρκέσει έως και τέσσερα χρόνια.⁹⁶

Ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου φαίνεται να αυξάνεται σημαντικά μετά την εμμηνόπαυση, όπου παρατηρείται μείωση των επιπέδων οιστρογόνων. Τα οιστρογόνα, καθώς επίσης και η τεστοστερόνη εμπλέκονται στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου στις γυναίκες και διαδραματίζουν ρόλο στην ενδοθηλιακή λειτουργία, στον αγγειακό τόνο και στην καρδιακή λειτουργία. Συγκριτικά με τους άνδρες, οι γυναίκες είναι περίπου κατά δέκα έτη μεγαλύτερες κατά το πρώτο επεισόδιο αθηροσκληρωτικής στεφανιαίας νόσου και αυτό μπορεί να σχετίζεται με την έκπτωση των συγκεντρώσεων των ορμονών των ωοθηκών κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση.^{41,97}

Συνεπώς, η προοδευτική μείωση των ενδογενών οιστρογόνων μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη καρδιακών παθήσεων στις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Η εμμηνόπαυση και η μετεμμηνόπαυσιακή περίοδος μπορεί να αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου στις γυναίκες, ανεξάρτητα από την αύξηση της ηλικίας. Πιο συγκεκριμένα, μετά την εμμηνόπαυση η απώλεια των οιστρογόνων συμβάλλει στην ανάπτυξη υπέρτασης, στεφανιαίας, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και εγκεφαλοαγγειακής νόσου.⁹⁸

Η ανεπάρκεια των οιστρογόνων μπορεί να προκαλέσει πρώιμα συμπτώματα κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση και καθυστερημένα συμπτώματα μετά την εμμηνόπαυση λόγω της αφθονίας των υποδοχέων οιστρογόνων στα περισσότερα όργανα και συστήματα. Η μετάβαση στην εμμηνόπαυση χαρακτηρίζεται από μια ποικιλία διαταραχών της εμμήνου ρύσεως. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου της ζωής, η εμφάνιση αγγειοκινητικών συμπτωμάτων όπως εξάψεις και νυχτερινή εφίδρωση είναι συχνά και συνοδεύονται με ψυχοσωματικά συμπτώματα, όπως διαταραχές της διάθεσης και μείωση της λίμπιντο. Η δυσπαρευνία είναι συχνό σύμπτωμα κατά την εμμηνόπαυση και επηρεάζει αρνητικά τη σεξουαλική ζωή.^{99,100}

Ακόμη, τα αγγειοκινητικά συμπτώματα σχετίζονται με μειωμένη ποιότητα ύπνου, δυσκολία συγκέντρωσης, ευερεθιστότητα, κατάθλιψη, μειωμένη ποιότητα ζωής, μειωμένη οστική μάζα, μειωμένη σπαργή του δέρματος και συνδέονται με

αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων και γνωστικών αλλαγών.¹⁰¹⁻¹⁰⁵ Η φυσιολογία των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων δεν έχει πλήρως ταυτοποιηθεί, αλλά πιθανώς αντιπροσωπεύουν μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ κεντρικών και περιφερικών φυσιολογικών συστημάτων.

Φαίνεται ότι, οι αλλαγές στις αναπαραγωγικές ορμόνες σχετίζονται με τα αγγειοκινητικά συμπτώματα, καθώς χαμηλότερη οιστραδιόλη και υψηλότερη ορμόνη διέγερσης των ωοθυλακίων ή θυλακιοτρόπος ορμόνη είναι προγνωστικοί παράγοντες των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων.¹⁰² Μετα-ανάλυση 12 μελετών των Muka και συν.,¹⁰⁶ έδειξε ότι τα αγγειοκινητικά συμπτώματα της εμμηνόπαυσης σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και καρδιαγγειακής νόσου. Ακόμη, η πρόιμη εμμηνόπαυση έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

Στη μελέτη Women's Health Initiative (WHI),¹¹⁰ φάνηκε μέτρια συσχέτιση μεταξύ μικρότερης ηλικίας εμμηνόπαυσης και αυξημένου κινδύνου καρδιακής ανεπάρκειας. Σε προοπτική μελέτη των Honigberg και συν.,¹¹¹ σε δείγμα 144.260 γυναικών (ηλικία 59.9 ± 5.4 έτη), τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ή φυσική και η χειρουργική εμμηνόπαυση πριν την ηλικία των 40 ετών σχετίζεται με μικρή, αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων μεταξύ των μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών.

1.3.3. Ορμονοθεραπεία και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Οι εξωγενείς ορμόνες χρησιμοποιούνται από τις γυναίκες για αντισύλληψη, αντικατάσταση πρωτογενούς και πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας και μετά από χειρουργική ωοθηκεκτομή. Ακόμη, η ορμονική θεραπεία βοηθάει στα αγγειοκινητικά, συμπτώματα, την οστεοπόρωση και τη διάθεση μετά την εμμηνόπαυση.¹¹²

Τα από του στόματος αντισυλληπτικά για την καταστολή της ωορρηξίας τροποποιούν την ενδογενή παραγωγή στεροειδών του φύλου από μια ωοθήκη που λειτουργεί και διαταράσσουν την ρυθμιστική οδό ανατροφοδότησης υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθηκών. Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ηλικιωμένες γυναίκες που μπορεί να έχουν χρησιμοποιήσει διάφορα σκευάσματα από του στόματος αντισυλληπτικών συγγέεται επίσης με το ιστορικό της εγκυμοσύνης τους και από τη χρήση ορμονικών θεραπειών στην εμμηνόπαυση. Παρόλα αυτά, ορισμένα

δεδομένα υποστηρίζουν ότι γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά έχουν μειωμένη συχνότητα εμφάνισης καρδιακών παθήσεων.¹¹²⁻¹¹⁴

Οι θεραπείες με εξωγενείς ορμόνες, συμπεριλαμβανομένων των από του στόματος αντισυλληπτικών και της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, αποτελούν παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή στο γυναικείο φύλο.¹¹⁵

Οι Majoribanks και συν.,¹¹⁶ σε συστηματική ανασκόπηση σε δείγμα 43.637 γυναικών, έδειξαν ότι σε σχετικά υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η χρήση συνδυασμένης συνεχούς ορμονικής θεραπείας για ένα έτος αύξησε τον κίνδυνο καρδιακής προσβολής και φλεβικής θρόμβωσης. Μετά από παρατεταμένη χρήση η ορμονική θεραπεία αύξησε τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, καρκίνου του μαστού, νόσου της χοληδόχου κύστης και θανάτου από καρκίνο του πνεύμονα.

1.3.4. Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, επίσης γνωστό ως σύνδρομο Stein-Leventhal αποτελεί μια από τις πιο κοινές ενδοκρινικές διαταραχές μεταξύ των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας.¹¹⁷⁻¹²² Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο επιπολασμός του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών κυμαίνεται μεταξύ 4% και 21%, ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια και τον υπό μελέτη πληθυσμό.¹²³⁻¹²⁵

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έχει συσχετιστεί με παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία, καρδιαγγειακή νόσο, υπνική άπνοια, κατάθλιψη και μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος.¹²⁶

Η παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναίμια αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.¹²⁷ Επιπρόσθετα, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπερινσουλιναίμια και η χρόνια υποξεία φλεγμονή οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο για μη φυσιολογική αγγειακή λειτουργία. Συνεπώς, οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης, εγκεφαλοαγγειακής νόσου και εν τω βάθει θρόμβωσης.¹²⁴

Οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου συγκριτικά με γυναίκες χωρίς σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.¹²⁸⁻¹³¹

Σε συγχρονική μελέτη των Meun και συν.,¹³² σε δείγμα 200 γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (ηλικία 50.5±5.5έτη) και 200 γυναικών ομάδας

ελέγχου (ηλικία 51.0 ± 5.2 έτη), τα αποτελέσματα έδειξαν στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών αυξημένη περιμέτρο μέσης, αυξημένο δείκτη μάζας σώματος, υψηλότερα επίπεδα ανδρογόνων ενώ ο επιπολασμός της υπέρτασης άγγιζε το 50%.

Σε μετα-ανάλυση 16 μελετών των Ramezani και συν.,¹³³ τα αποτελέσματα έδειξαν αυξημένο αριθμό καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Από την ίδια μετα-ανάλυση προέκυψε ότι μετά την εμμηνόπαυση η ύπαρξη ιστορικού συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών μπορεί να μην αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών επεισοδίων. Σε άλλη μελέτη των Ding και συν.,¹³⁴ σε δείγμα 8.048 γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (ηλικία 28.11 ± 6.89 έτη) και 32.192 γυναίκες χωρίς σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών στην ομάδα ελέγχου (ηλικία 28.11 ± 6.90 έτη), τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου ήταν 63% υψηλότερη στις νεαρές γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών συγκριτικά με τις γυναίκες της ομάδας ελέγχου μετά από μέση παρακολούθηση 5.9 έτη. Ομοίως, οι Zhang και συν.,¹³⁵ σε μετα-ανάλυση 15 προοπτικών μελετών κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου, ισχαιμικής καρδιακής νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν υψηλότερος στην ομάδα γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

1.4. Περίμετρος μέσης-ισχύων και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Το υπερβάλλον βάρος και η παχυσαρκία έχουν αναγνωριστεί ως ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου.¹³⁶⁻¹³⁸

Σύμφωνα με τους Cao και συν.,¹³⁹ η αυξημένη αναλογία μέσης-ισχύων αυξάνει τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου με ισχυρότερη συσχέτιση για τις γυναίκες συγκριτικά με το ανδρικό φύλο.

Σε άλλη μελέτη των Streng και συν.,¹⁴⁰ σε δείγμα 1476 ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (482 γυναίκες, ηλικία 75 ± 11 έτη), τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υψηλότερη αναλογία μέσης-ισχύων συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας σε γυναίκες, αλλά όχι σε άνδρες ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ακόμα, στις γυναίκες η υψηλότερη αναλογία μέσης-ισχύων σχετιζόταν με μικρότερη χρήση β-αναστολέων και υψηλότερες τιμές νατριουρητικού πεπτιδίου.

Η αναδρομική μελέτη των Eun και συν.,¹⁴¹ σε δείγμα 582 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, έδειξε ότι η αναλογία μέσης-ισχύων ήταν σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της ασβεστοποίησης των στεφανιαίων αρτηριών.

2. ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

Η κατάθλιψη είναι η πιο διαδεδομένη διαταραχή της διάθεσης και η κύρια αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας παγκοσμίως. Ωστόσο φαίνεται ότι η κατάθλιψη απασχόλησε τον άνθρωπο από τα χρόνια της αρχαιότητας. Οι πρώτες απόπειρες περιγραφής των καταστάσεων της προσωπικότητας χρησιμοποίησαν του χυμούς του σώματος σε μια προσπάθεια να συμπεριλάβουν όλες τις εκφράσεις του ανθρώπινου συναισθήματος, αναφέροντας τέσσερεις τύπους προσωπικότητας: τον χολερικό, τον φλεγματικό, τον αιματώδη και τον μελαγχολικό.¹⁴²

Η μελαγχολία (μέλας=μαύρος + χολή) περιέγραφε την παθολογική κατάσταση της σοβαρής θλίψης¹⁴² και η μανία ήταν αποτέλεσμα περίσσειας κίτρινης χολής.¹⁴³ Καθοριστικό ρόλο στην ταξινόμηση των καταθλιπτικών συνδρόμων είχε ο Γερμανός ψυχίατρος Emil Kraepelin που στα τέλη του 19^{ου} αιώνα όρισε τα κριτήρια της μανιοκαταθλιπτικής ψύχωσης.¹⁴⁴

Από εκείνη την εποχή έως σήμερα, η αιτιολογία της κατάθλιψης παραμένει ελάχιστα κατανοητή, παρά την υψηλή συχνότητα εμφάνισης της σε παγκόσμια κλίμακα. Περιλαμβάνει έναν συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων καθώς και τη δυναμική αλληλεπίδραση ορισμένων περιοχών του εγκεφάλου, ωστόσο, δεν είναι σαφής ο τρόπος που οι παράγοντες αυτοί αλληλεπιδρούν στην εκδήλωση της κατάθλιψης.¹⁴⁵

Ένα στα δέκα άτομα αναμένεται να νοσήσει κάποια στιγμή της ζωής του. Συγγενείς πρώτου βαθμού εμφανίζουν διπλάσιο έως τετραπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης της διαταραχής. Ωστόσο, φαίνεται ότι μόνο το 10-25% των ατόμων που βιώνουν κατάθλιψη λαμβάνει θεραπευτική αντιμετώπιση.¹⁴⁶

Η συχνότητα εμφάνισης της κατάθλιψης στο γενικό πληθυσμό στις Ηνωμένες Πολιτείες αντιστοιχεί σε ποσοστό 16.2%,¹⁴⁷ στον Καναδά σε 11.3%¹⁴⁸ και στη Κίνα σε 3.4%.¹⁴⁹ Ομοίως, υψηλά ποσοστά παρατηρούνται σε νοσηλευόμενους ασθενείς, όπου το ποσοστό εμφάνισης καταθλιπτικού επεισοδίου ανέρχεται στο 20-35%.¹⁴⁶ Στην Ελλάδα το ποσοστό κατάθλιψης στον γενικό πληθυσμό αυξήθηκε από 3.3% το έτος 2008 σε 12.3% το 2013.¹⁵⁰

Τα συμπτώματα της κατάθλιψης μπορεί να είναι ψυχολογικά, σωματικά ή/και κοινωνικά. Τα ψυχολογικά συμπτώματα περιλαμβάνουν εξασθενημένη διάθεση, θλίψη, απελπισία, χαμηλή αυτοεκτίμηση, αισθήματα ενοχής, ευερεθιστότητα, έλλειψη κινήτρων, δυσκολία στη λήψη αποφάσεων και κίνδυνο αυτοκτονίας. Τα σωματικά

συμπτώματα περιλαμβάνουν αλλαγές στα πρότυπα ύπνου, αλλαγές στο σωματικό βάρος και την όρεξη, ανεξήγητα άλγη και πόνους, έλλειψη ενέργειας και μειωμένη σεξουαλική επιθυμία. Στα κοινωνικά συμπτώματα συγκαταλέγονται η μειωμένη παραγωγικότητα στην εργασία, η αποφυγή κοινωνικών δραστηριοτήτων και φιλικών προσώπων, οι δυσκολίες στο σπίτι και στην οικογενειακή ζωή. Στην κατάθλιψη παρατηρούνται επίσης, οδυνηρά συναισθήματα, κρίσεις αγωνίας ή πανικού, απώλεια χιούμορ, επιδείνωση επιδόσεων διάφορων ψυχικών και γνωστικών λειτουργιών, τάση για απομόνωση, υποκινητικότητα, απάθεια, αβουλία, δυσκολία στην απόλαυση, απελπισία, κινητική αναστολή, αρνητικές σκέψεις, συμπεριλαμβανομένων πιθανών ψευδαισθήσεων σε περιπτώσεις σοβαρής βαρύτητας.^{146,151,152}

Η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή επηρεάζει περισσότερα από 264 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως.¹⁵³ Θεωρείται η πιο συχνή ψυχική διαταραχή και χαρακτηρίζεται από πολύπλοκα και ευρέως ποικίλα σωματικά, ψυχολογικά και συμπεριφορικά συμπτώματα.¹⁵⁴ Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής έχει προχωρήσει σημαντικά, αλλά κανένα μοντέλο ή μηχανισμός δεν μπορεί να εξηγήσει ικανοποιητικά όλες τις πτυχές της νόσου. Διαφορετικές αιτίες ή παθοφυσιολογία μπορεί να αποτελούν την βάση των επεισοδίων ή ακόμα και για διαφορετικά επεισόδια στον ίδιο ασθενή σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Το ψυχολογικό και βιολογικό στρες (π.χ. περίοδος μετά τον τοκετό), μπορεί να οδηγήσουν σε διαφορετική παθογένεση και να ανταποκριθούν κατά προτίμηση σε διαφορετικές παρεμβάσεις.¹⁵⁵

Όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου, το φύλο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο με μεγαλύτερη εμφάνιση των μείζονων καταθλιπτικών διαταραχών στις γυναίκες. Σχετικά με την φυλή, μικρότερη επίπτωση φαίνεται να έχει η μαύρη φυλή ενώ το νεαρό της ηλικίας σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα νόσησης. Το θετικό οικογενειακό ιστορικό, η πρώιμη αποστέρηση των γονέων, τραύμα στην πρώιμη παιδική ηλικία, τα ψυχοπιεστικά γεγονότα ζωής και το χρόνιο στρες σχετίζονται με την εμφάνιση καταθλιπτικών διαταραχών. Τέλος, ο τόπος διαμονής, η προσωπικότητα, η ανεργία, η χαμηλή κοινωνικο-οικονομική κατάσταση και η μοναχική διαβίωση συγκαταλέγονται στους παράγοντες κινδύνου.^{144,156}

2.1. Κατηγορίες καταθλιπτικών διαταραχών

Σύμφωνα με της δέκατη αναθεώρηση της Διεθνούς Στατιστικής Ταξινόμησης Νόσων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας (International Statistical Classification and Related Health Problems 10th Revision-ICD-10), η κατάθλιψη ανήκει στις διαταραχές της διάθεσης. Οι διαταραχές της διάθεσης κωδικοποιούνται στην κατηγορία F30-F39 και είναι οι εξής:

- F30 Μανιακό επεισόδιο
- F31 Διπολική συναισθηματική διαταραχή
- F32 Καταθλιπτικό επεισόδιο
- F33 Υποτροπιάζουσα καταθλιπτική διαταραχή
- F34 Επίμονες διαταραχές της διάθεσης
- F38 Άλλες διαταραχές της διάθεσης
- F39 Μη καθοριζόμενες διαταραχές της διάθεσης ¹⁴⁴

Αντίστοιχα, σύμφωνα με το διαγνωστικό και στατιστικό εγχειρίδιο ψυχικών διαταραχών της Αμερικάνικης Ψυχιατρικής Εταιρείας (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- DSM-IV), οι συναισθηματικές διαταραχές διαχωρίζονται στις παρακάτω κατηγορίες:

- Μείζων καταθλιπτική διαταραχή
- Διπολική διαταραχή τύπου I
- Δυσθυμική διαταραχή
- Κυκλοθυμική διαταραχή
- Διπολική διαταραχή τύπου II
- Καταθλιπτική διαταραχή μη προσδιοριζόμενη διαφορετικά:
 - α) προεμμηνορρυσιακή δυσφορική διαταραχή, β) ελάσσων καταθλιπτική διαταραχή, γ) υποτροπιάζουσα βραχεία καταθλιπτική διαταραχή και δ) μεταψυχωσική ψυχική συνδρομή. ¹⁴⁴

2.1.1. Διαγνωστικά κριτήρια μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής

Σύμφωνα με το Στατιστικό και Διαγνωστικό εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM-V) ως μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο ορίζεται η παρουσία τουλάχιστον πέντε (ή περισσότερων) από τα ακόλουθα συμπτώματα για μία περίοδο δύο εβδομάδων, τα οποία επιφέρουν αλλαγή στην προηγούμενη λειτουργικότητα του ατόμου. Τουλάχιστον ένα από τα συμπτώματα είναι είτε καταθλιπτική διάθεση είτε απώλεια ενδιαφέροντος ή ευχαρίστησης.

- Καταθλιπτική διάθεση στο μεγαλύτερο μέρος της ημέρας σχεδόν κάθε μέρα, όπως αναδεικνύεται από υποκειμενική αναφορά (αίσθημα λύπης ή κενού) ή από παρατηρήσεις άλλων. Συχνά σε παιδιά ή σε εφήβους μπορεί να εμφανίζεται ως ευερέθιστη διάθεση
- Σημαντικά ελαττωμένο ενδιαφέρον ή ευχαρίστηση σε όλες ή σχεδόν σε όλες τις δραστηριότητες, στο μεγαλύτερο μέρος της ημέρας, σχεδόν κάθε μέρα, όπως διαπιστώνεται από υποκειμενικές αναφορές ή από παρατηρήσεις άλλων
- Σημαντική απώλεια σωματικού βάρους χωρίς δίαιτα ή αύξηση (μεταβολή πάνω από 5% του βάρους σε ένα μήνα) ή μείωση ή αύξηση της όρεξης σχεδόν κάθε μέρα
- Αϋπνία ή υπερυπνία σχεδόν κάθε μέρα
- Ψυχοκινητική διέγερση ή επιβράδυνση σχεδόν κάθε μέρα (το οποίο έχει παρατηρηθεί από άλλους και όχι απλά υποκειμενικά αισθήματα ανησυχίας ή ψυχικής επιβράδυνσης)
- Εξάντληση ή απώλεια ενεργητικότητας σχεδόν κάθε μέρα
- Αισθήματα απαξίωσης ή υπερβολικής ακατάλληλης ενοχής (που μπορεί να είναι παραληρηματικά) σχεδόν κάθε μέρα (όχι απλή αυτομομφή ή ενοχή επειδή ασθενεί)
- Ελαττωμένη ικανότητα να σκεφτεί ή να συγκεντρωθεί ή αναποφασιστικότητα, σχεδόν κάθε μέρα (όπως διαπιστώνεται είτε από υποκειμενικές αναφορές είτε από παρατηρήσεις άλλων)
- Επαναλαμβανόμενες σκέψεις θανάτου και αυτοκτονίας χωρίς συγκεκριμένο σχέδιο ή μια απόπειρα αυτοκτονίας ή συγκεκριμένο σχέδιο για να διαπραχθεί η αυτοκτονία

- Τα ανωτέρω συμπτώματα προκαλούν κλινικά σημαντική δυσφορία ή εξασθένιση σε κοινωνικούς, επαγγελματικούς ή άλλους σημαντικούς τομείς λειτουργικότητας του ατόμου
- Το επεισόδιο δεν οφείλεται στις φυσιολογικές επιδράσεις μιας ουσίας ή σε άλλη ιατρική κατάσταση.^{156,157}

2.2. Θεραπεία κατάθλιψης

Η φαρμακευτική αγωγή που αποτελεί την κύρια θεραπευτική αντιμετώπιση της κατάθλιψης επιτυγχάνει ύφεση των συμπτωμάτων και επιστροφή του ατόμου στο προγενέστερο επίπεδο λειτουργικότητας σε διάστημα 3 έως 6 εβδομάδων.¹⁵⁸

Τα φάρμακα για την κατάθλιψη χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες: α) τα αντικαταθλιπτικά, β) τα αντιψυχωσικά και γ) τις βενζοδιαζεπίνες. Πιο συγκεκριμένα, υπάρχουν οι παρακάτω κατηγορίες αντικαταθλιπτικών φαρμάκων: α) τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, β) οι αναστολείς μονοαμινοξειδάσης, γ) οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και νοραδρεναλίνης (SNRIs) και δ) τα αντικαταθλιπτικά της φαινυλαλανίνης.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ Τα αντικαταθλιπτικά δρουν αυξάνοντας την ποσότητα των νευροδιαβιβαστών νορεπινεφρίνης και σεροτονίνης στις νευρωνικές συνάψεις του κεντρικού νευρικού συστήματος. Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά αναστέλλουν την επαναπρόσληψη αυτών των νευροδιαβιβαστών από τον νευρώνα μετά την απελευθέρωση τους, εμποδίζοντας την αποδόμηση τους.¹⁶⁰

Η φαρμακευτική αγωγή για την κατάθλιψη σχετίζεται με κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία και αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰

Η αρχική επιλογή ενός αντικαταθλιπτικού φαρμάκου βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στις αναμενόμενες παρενέργειες, στην ασφάλεια, στην ανεκτικότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών από τον ασθενή καθώς και στις φαρμακολογικές ιδιότητες του κάθε φαρμάκου (χρόνο ημιζωής, δράσεις και αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα). Η κλινική εικόνα του ασθενή, το ψυχιατρικό ιστορικό, η συννοσηρότητα, η κατανάλωση οινοπνεύματος ή χρήση ουσιών πρέπει να εκτιμώνται πριν την έναρξη της θεραπείας.^{144,161}

Η θεραπεία στην οξεία φάση της κατάθλιψης μπορεί να περιλαμβάνει φαρμακοθεραπεία, ψυχοθεραπεία, συνδυασμό φαρμάκων και ψυχοθεραπείας ή άλλες

σωματικές θεραπείες όπως η ηλεκτροσπασμοθεραπεία, η διακρανική μαγνητική διέγερση και η φωτοθεραπεία.^{144,161}

Τις τελευταίες δεκαετίες διάφοροι τύποι ψυχοθεραπείας έχουν αναπτυχθεί για την κατάθλιψη. Η ψυχοθεραπεία μπορεί να οριστεί ως «η ενημερωμένη και απρόσκοπτη εφαρμογή κλινικών μεθόδων και διαπροσωπικών στάσεων που προέρχονται από καθιερωμένες ψυχολογικές αρχές, με σκοπό να βοηθήσουν τους ανθρώπους να τροποποιήσουν τις συμπεριφορές, τα συναισθήματα και/ή άλλα προσωπικά χαρακτηριστικά τους προς τις κατευθύνσεις που οι συμμετέχοντες κρίνουν επιθυμητό». Οι συνεδρίες ψυχοθεραπείας μπορεί να έχουν διάρκεια έως και έξι μήνες.^{158,162,163}

Η ψυχοθεραπεία κατατάσσεται στις μη φαρμακευτικές θεραπείες, και περιλαμβάνει τις εξής κατηγορίες:

- Γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία (cognitive-behavioural therapy-CBT)
- Θεραπεία ενεργοποίησης συμπεριφοράς (behavioural activation therapy-BAT)
- Ψυχοδυναμική θεραπεία (psychodynamic therapy)
- Θεραπεία επίλυσης προβλημάτων (problem-solving therapy)
- Διαπροσωπική ψυχοθεραπεία (interpersonal psychotherapy-IPT)
- Θεραπεία βασισμένη στην ενσυνειδητότητα (mindfulness-based therapy)^{159,163}

Επιπρόσθετα, προγράμματα άσκησης^{164,165} διαλογισμός και τεχνικές χαλάρωσης, όπως η προοδευτική μυϊκή χαλάρωση (progressive muscle relaxation-PMR),¹⁶⁶ η τεχνική ενσυνειδητότητας (mindful based stress reduction-MBSR),^{167,168} ο καθοδηγούμενος οραματισμός/νοερή απεικόνιση (guided imagery-GI),¹⁶⁹ η τεχνική συναισθηματικής απελευθέρωσης (emotional freedom technique-EFT)¹⁷⁰ και η τεχνική της διαφραγματικής αναπνοής (diaphragmatic breathing)¹⁷¹ φαίνεται να δρουν ευεργετικά στην διαχείριση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΣΤΟΧΟΙ

Σκοπός της παρούσας ερευνητικής μελέτης ήταν η διερεύνηση της κατάθλιψης στη γυναικεία καρδιά.

Επιμέρους στόχοι:

E1: Η διερεύνηση της γυναικείας καρδιάς (χαρακτηριστικά γυναικών)

E2: Η συσχέτιση της κατάθλιψης με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά

E3: Η συσχέτιση της κατάθλιψης με το ατομικό ιστορικό

E4: Η συσχέτιση της κατάθλιψης με τη διενέργεια των εργαστηριακών εξετάσεων

E5: Η συσχέτιση της κατάθλιψης με την ηλικία και την έμμηνο ρύση

E6: Η συσχέτιση της κατάθλιψης με τα χαρακτηριστικά των γυναικών την ημέρα της μέτρησης.

1.ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

1.1. Δείγμα της μελέτης

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 300 γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε καρδιολογική εκτίμηση στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία ιδιωτικού νοσοκομείου του νομού Αττικής. Τα στοιχεία της αναδρομικής ερευνητικής μελέτης προέκυψαν από φακέλους γυναικών ασθενών που είχαν υποβληθεί σε καρδιολογική εκτίμηση κατά τη χρονική περίοδο Δεκέμβριος 2020-Φεβρουάριος 2021.

Το συγκεκριμένο δείγμα ήταν ένα δείγμα ευκολίας (convenience sample).

Κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν: α) να έχουν ηλικία > 18 έτη, β) να κατανοούν την Ελληνική γλώσσα και γ) να προσέρχονται μόνο για διαγνωστικό έλεγχο.

Κριτήρια αποκλεισμού στη μελέτη ήταν: α) να έχουν ηλικία <18 έτη, β) να είναι νοσηλεύόμενες ασθενείς, γ) να έχουν διαγνωσθεί ήδη από κάποια ψυχική νόσο και δ) να λαμβάνουν αντικαταθλιπτική αγωγή.

Διαδικασία συλλογής δεδομένων

Η συλλογή δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη συμπλήρωση της κλίμακας Zung Self-Rating Depression Scale (ZSDS) για την αξιολόγηση της κατάθλιψης στην οποία συμπεριελήφθησαν τα χαρακτηριστικά των γυναικών. Τα στοιχεία καταγράφηκαν σε φακέλους.

Ηθική και δεοντολογία

Η μελέτη ξεκίνησε αφού έγινε αποδεκτή από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου και πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την Διακήρυξη

του Ελσίνκι (1989) του Παγκόσμιου Ιατρικού Συνδέσμου. Η παρούσα ερευνητική μελέτη έχει άδεια με αριθμ.πρωτ:49/15-12-2020 την οποία κατέχει η ερευνήτρια. Η συλλογή των στοιχείων ξεκίνησε έπειτα από τη λήψη της σχετικής έγκρισης.

1.2. Εργαλείο μέτρησης

Τα δεδομένα συλλέχθηκαν με τη χρήση της κλίμακας Zung Self-Rating Depression Scale (ZSDS) για την αξιολόγηση της κατάθλιψης στην οποία συμπεριελήφθησαν τα χαρακτηριστικά των γυναικών.

1.2.1. Χαρακτηριστικά γυναικών

Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν τα εξής δημογραφικά χαρακτηριστικά των γυναικών: η ηλικία, η οικογενειακή τους κατάσταση, ο αριθμός των παιδιών και η εργασιακή τους κατάσταση.

Ατομικό ιστορικό

Επιπλέον, συγκεντρώθηκαν στοιχεία αναφορικά με την κατάσταση της υγείας των γυναικών κατά τη διάρκεια της καρδιολογικής εκτίμησης. Πιο συγκεκριμένα, καταγράφηκαν τα παρακάτω στοιχεία: ατομικό ιστορικό και συμπτώματα, ακρόαση καρδιάς, στένωση καρωτίδων, έμμηνος ρύση, κλιμακτήριος, εμμηνόπαυση, πρόωμη εμμηνόπαυση, πολυκυστικές ωοθήκες, θεραπεία με αντισυλληπτικά, εγκυμοσύνη, ορμονοθεραπεία για εξωσωματική, πρόωρος τοκετός, προβλήματα στην παρούσα ή παλαιότερη εγκυμοσύνη, ιστορικό καρκίνου μαστού και ιστορικό αλλεργιών.

Χαρακτηριστικά σε σχέση με τη διενέργεια διαγνωστικών εξετάσεων

Επιπλέον, καταγράφηκαν τα αποτελέσματα αναφορικά με τη διενέργεια διαγνωστικών εξετάσεων και συγκεκριμένα την 24 ωρη καταγραφή καρδιακού ρυθμού και αρτηριακής πίεσης (holter ρυθμού και πίεσεως), το υπερηχοκαρδιογράφημα καρδιάς και το υπερηχοκαρδιογράφημα καρωτίδων (τρίπλεξ καρδιάς, καρωτίδων, αντίστοιχα).

Χαρακτηριστικά την ημέρα της καρδιολογικής εκτίμησης

Επιπλέον, συγκεντρώθηκαν στοιχεία αναφορικά με την περίμετρο της μέσης και των γοφών, την αρτηριακή πίεση, την καρδιακή συχνότητα και τον κορεσμό οξυγόνου τριχοειδικού αίματος (SpO₂%).

1.2.2. Μέτρηση της κατάθλιψης

Για τη μέτρηση της κατάθλιψης των γυναικών που υποβάλλονταν σε καρδιολογική εκτίμηση χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα Zung Self-Rating Depression

Scale (ZSDS). Η κλίμακα αυτή προτάθηκε το 1965 από τον Zung WW.¹⁷² Η κλίμακα Zung Self-Rating Depression Scale (ZSDS) είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο διαγνωστικό εργαλείο ψυχολογικών και σωματικών συμπτωμάτων, που σχετίζονται με την κατάθλιψη. Αποτελείται από 20 ερωτήσεις αυτοαναφοράς που αξιολογούν το πώς αισθάνονταν οι ερωτώμενοι κατά τη διάρκεια της προηγούμενης εβδομάδας. Χρειάζεται περίπου δέκα λεπτά για τη συμπλήρωση του και οι ερωτήσεις του τίθενται ως θετικές ή αρνητικές δηλώσεις.

Οι ερωτώμενοι έχουν τη δυνατότητα να απαντήσουν κάθε ερώτηση σε μία τετράβαθμη κλίμακα τύπου Likert. Σε κάθε μία από τις διαβαθμίσεις της τετράβαθμης κλίμακας αποδίδονται βαθμοί από 1 έως 4. Σε πέντε ερωτήσεις χρειάζεται πρώτα αντιστροφή της βαθμολογίας. Η βαθμολογία που αποδίδονται στις ερωτήσεις αθροίζονται οδηγώντας σε μια τελική βαθμολογία που κυμαίνεται σε ένα εύρος τιμών από 20-80. Υψηλότερες τιμές υποδηλώνουν υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης.^{172,173}

Επίσης, έχει προταθεί η εξής κατηγοριοποίηση: μια συνολική βαθμολογία μικρότερη από 40 ερμηνεύεται ως φυσιολογική ή απουσία κατάθλιψης, 40 έως 47 ως υποδηλώνει ήπια κατάθλιψη, 48 έως 55 μέτρια κατάθλιψη και 56-80 υποδηλώνει σοβαρή κατάθλιψη. Η κλίμακα Zung Self-Rating Depression Scale (ZSDS) παρουσιάζει υψηλή αξιοπιστία (cronbach's alpha 0.84) και αποτελεσματική εσωτερική εγκυρότητα.¹⁷³ Η κλίμακα ZSDS έχει μεταφραστεί στην ελληνική γλώσσα.¹⁷⁴

1.3. Στατιστική ανάλυση

Τα κατηγορικά δεδομένα παρουσιάζονται με απόλυτες και σχετικές (%) συχνότητες ενώ τα συνεχή δεδομένα παρουσιάζονται με μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεσο και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR). Η κανονικότητα των δεδομένων ελέγχθηκε με το κριτήριο Kolmogorov-Smirnov και γραφικά με ιστογράμματα και Q-Q plots. Τα κριτήρια Kruskal-Wallis και Mann-Whitney χρησιμοποιήθηκαν για να ελεγχθεί η ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα στη βαθμολογία της κατάθλιψης και των χαρακτηριστικών των ασθενών, όπως επίσης και το κριτήριο spearman's rho. Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση πραγματοποιήθηκε για την εκτίμηση της επίδρασης των χαρακτηριστικών στην κατάθλιψη των γυναικών. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με β συντελεστές παλινδρόμησης και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (ΔΕ). Ως στατιστικά σημαντικό θεωρήθηκε το παρατηρούμενο επίπεδο

σημαντικότητας 5%. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με την έκδοση 25 του προγράμματος SPSS (SPSS Inc, Chicago,II,USA).

2. ΑΠΟΤΕΛΕΜΑΤΑ

2.1. Περιγραφικά αποτελέσματα

2.1.1. Χαρακτηριστικά γυναικών

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα βασικά χαρακτηριστικά των γυναικών του δείγματος. Ειδικότερα, παρατηρούμε ότι το 78.7% ήταν έγγαμες, το 86.5% είχαν παιδιά και μάλιστα το 57.7% είχε δύο παιδιά ενώ το 51.7% ήταν συνταξιούχες και το 42.7% εργαζόμενες. Η μέση ηλικία των γυναικών ήταν τα 61.1±9.8 έτη.

Πίνακας 1: Κατανομή του δείγματος ανάλογα με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά (n=300)		
Δημογραφικά χαρακτηριστικά	N (%)	
Οικογενειακή κατάσταση		
Έγγαμη	236(78.7%)	
Άγαμη	16(5.3%)	
Διαζευγμένη	22(7.3%)	
Εν χηρεία	26(8.7%)	
Αριθμός παιδιών		
0	41(13.7%)	
1	57(19.0%)	
2	173(57.7%)	
3	25(8.3%)	
4	4(1.3%)	
Εργασιακή Κατάσταση		
Εργαζόμενη	128(42.7%)	
Άνεργη	7(2.3%)	
Συνταξιούχος	155(51.7%)	
Μαθήτρια	4(1.3%)	
Φοιτήτρια	6(2.0%)	
	Μέση Τιμή (ΤΑ)	Διάμεσος (IQR)
Ηλικία σε έτη	61.1(9.8)	62(57-67)

Στον πίνακα 2 τα στοιχεία που παρουσιάζονται αφορούν το ατομικό ιστορικό των γυναικών. Το 22.1% είχε ατομικό ιστορικό νοσημάτων καρδιάς, το 22% είχε συμπτώματα καρδιάς και το 15.1% έκανε προληπτικό έλεγχο. Σε φυσιολογική έμμηνο ρύση βρισκόταν το 13%, σε κλιμακτήριο το 4%, σε εμμηνόπαυση το 87.2% και σε πρόωμη εμμηνόπαυση το 4.1%. Πολυκυστικές ωοθήκες είχε το 8.5% ενώ θεραπεία με αντισυλληπτικά λάμβανε το 18.6%. Το 88% είχε τουλάχιστον 1 εγκυμοσύνη, το 2% είχε κάνει ορμονοθεραπεία για εξωσωματική και το 0.3% είχε πρόωρο τοκετό. Το 9.2% αντιμετώπισε προβλήματα στην εγκυμοσύνη. Το 1.3% είχε ιστορικό καρκίνου του

μαστού και το 27.9% είχε ιστορικό αλλεργιών. Ύπαρξη φυσιήματος είχε το 37.5% και το 33.8% είχε στένωση καρωτίδων <50%.

Πίνακας 2: Κατανομή του δείγματος ανάλογα με το ατομικό ιστορικό (n=300)	
Ατομικό ιστορικό	N (%)
Ιστορικό νοσημάτων καρδιάς	
Νοσήματα καρδιάς (Στεφανιαία νόσος, αρρυθμίες, βαλβιδοπάθεια)	66(22.1%)
Άλλο ιστορικό-μη καρδιακής αιτιολογίας	187(62.8%)
Προληπτικός έλεγχος	45(15.1%)
Συμπτώματα	
Συμπτώματα καρδιάς (αίσθημα παλμών, στηθάγχη, κόπωση)	66(22.0%)
Άλλο-μη καρδιακής αιτιολογίας	234(78.0%)
Φυσιολογική έμμηνος ρύση (Ναι)	39(13.0%)
Σε κλιμακτήριο (Ναι)	12(4.0%)
Σε εμμηνόπαυση (Ναι)	258(87.2%)
Πρώιμη εμμηνόπαυση (Ναι)	12(4.1%)
Πολυκυστικές ωοθήκες (Ναι)	25(8.5%)
Θεραπεία με αντισυλληπτικά (Ναι)	55(18.6%)
Εγκυμοσύνη (Ναι)	257(88.0%)
Ορμονοθεραπεία για εξωσωματική (Ναι)	6(2.0%)
Πρόωρος τοκετός (Ναι)	1(0.3%)
Προβλήματα στην εγκυμοσύνη (Ναι)	27(9.2%)
Ιστορικό καρκίνου μαστού (Ναι)	4(1.3%)
Ιστορικό αλλεργιών (Ναι)	83(27.9%)
Ύπαρξη φυσιήματος	111(37.5%)
Μη Ύπαρξη φυσιήματος	185(62.5%)
Στένωση καρωτίδων <50%	25(33.8%)
Χωρίς Στένωση	49(66.2%)

Αναφορικά με τις εργαστηριακές εξετάσεις (πίνακας 3) το 45.2% είχε υποβληθεί σε υπερηχογράφημα καρδιάς (τρίπλεξ) και το 27% είχε υποβληθεί σε υπερηχογράφημα καρωτίδων (τρίπλεξ). Το 11% είχε υποβληθεί σε 24 ωρη καταγραφή καρδιακού ρυθμού (holter ρυθμού) και το 3.3% είχε υποβληθεί σε 24 ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσεως (holter πίεσεως). Μόνο το 1.4% και το 2.5% των συμμετεχόντων είχε προγραμματιστεί για διατροφολογική εκτίμηση για απώλεια βάρους και εκτίμηση από ψυχολόγο, αντίστοιχα.

Πίνακας 3: Κατανομή του δείγματος ανάλογα με τη διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων (n=300)	
Εργαστηριακές εξετάσεις	N (%)
Τρίπλεξ καρδιάς (Ναι)	135(45.2%)
Τρίπλεξ καρωτίδων (Ναι)	81(27.0%)
Holter ρυθμού 24ωρου (Ναι)	33(11.0%)
24ωρη μέτρηση ΑΠ (Ναι)	10(3.3%)
Προγραμματισμός για	
Τρίπλεξ καρδιάς	119(41.8%)
Τρίπλεξ καρωτίδων	38(13.3%)
Holter ρυθμού 24ωρου	32(11.2%)
24ωρη καταγραφή ΑΠ	3(1.1%)
Δοκιμασία κοπώσεως	20(7.0%)
Διατροφολογική εκτίμηση για απώλεια βάρους	4(1.4%)
Εκτίμηση από ψυχολόγο	7(2.5%)

Στον πίνακα 4 παρατηρείται ότι η μέση ηλικία έναρξης της έμμηνου ρύσεως ήταν 11.8 ± 1.7 έτη, η μέση ηλικία έναρξης κλιμακτηρίου ήταν 47.0 ± 5.7 έτη και η μέση ηλικία έναρξης της εμμηνόπαυσης ήταν 50.0 ± 4.4 έτη.

Πίνακας 4: Κατανομή του δείγματος ανάλογα με την ηλικία και την έμμηνο ρύση (n=300)		
	Μέση Τιμή (TA)	Διάμεσος (IQR)
Ηλικία έναρξης εμμήνου ρύσεως (n=40)	11.8(1.7)	12(11-13)
Ηλικία έναρξης κλιμακτηρίου (n=10)	47.0(5.7)	48(45-50)
Ηλικία έναρξης εμμηνόπαυσης (n=238)	50.0(4.4)	51(48-53)

Σχετικά με τα χαρακτηριστικά που ελήφθησαν την ημέρα της καρδιολογικής εκτίμησης όπου μετρήθηκε η κατάθλιψη, στον πίνακα 5 παρατηρείται ότι η μέση περίμετρος μέσης και γοφών ήταν 93.9 ± 12.9 cm και 108.8 ± 10.1 cm, αντίστοιχα. Η μέση τιμή της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν 123.2 ± 16.8 mmHg και 76.1 ± 14.7 mmHg, αντίστοιχα. Η μέση τιμή του κορεσμού οξυγόνου ήταν κοντά στο 98%, των καρδιακών παλμών 71.5 ± 10.6 bpm ενώ η μέση τιμή του κλάσματος εξώθησης ήταν 62.8 ± 4.5 %.

Πίνακας 5: Κατανομή του δείγματος ανάλογα με τα χαρακτηριστικά την ημέρα της καρδιολογικής εκτίμησης (n=300)		
Ημέρα καρδιολογικής εκτίμησης	Μέση Τιμή (TA)	Διάμεσος (IQR)
Περίμετρος μέσης	93.9(12.9)	93(84-102)
Περίμετρος γοφών	108.8(10.1)	108(102-115)
Συστολική ΑΠ(ΣΑΠ)	123.2(16.8)	120(110-134)
Διαστολική ΑΠ(ΔΑΠ)	76.1(14.7)	80(70-85)
Κορεσμός οξυγόνου (SpO2%)	97.9(0.8)	98(97-98)
Καρδιακή συχνότητα (bpm)	71.5(10.6)	70(64-77)
Κλάσμα εξώθησης (n=127)	62.8(4.5)	65(60-65)

2.1.2. Μέτρηση της κατάθλιψης των γυναικών

Από τα αποτελέσματα του πίνακα 6, που αφορούν στην κατάθλιψη των γυναικών που υποβάλλονταν σε καρδιολογική εκτίμηση, παρατηρείται ότι τουλάχιστον το 50% των γυναικών είχαν βαθμολογία μικρότερη από 38 (διάμεσος) στην κλίμακα κατάθλιψης Zung Self-Rating Depression Scale (ZSDS) και αντίστοιχα η μέση τιμή κυμάνθηκε στο 38.4 ± 8.0 . Επιπλέον, το 25% των γυναικών είχαν βαθμολογία μικρότερη από 32. Οι τιμές αυτές σε σχέση με το πιθανό εύρος βαθμολογίας (20-80) υποδηλώνουν μέτρια προς χαμηλά επίπεδα κατάθλιψης.

Πίνακας 6: Μέτρηση της κατάθλιψης των γυναικών (n=300)		
	Μέσος (TA)	Διάμεσος (IQR)
Κατάθλιψη Zung (Εύρος 20-80)	38.4 ± 8.0	38(32-44)

MT: Μέση τιμή, TA: Τυπική Απόκλιση, IQR: Ενδοτεταρτημοριακό Εύρος

2.2. Στατιστικά αποτελέσματα

Συσχέτιση της κατάθλιψης με τα χαρακτηριστικά των γυναικών

Οι πίνακες 7 (α,β,γ,δ,ε) παρουσιάζουν τη συσχέτιση της κατάθλιψης των γυναικών με τα χαρακτηριστικά τους. Πιο συγκεκριμένα, στον πίνακα 7α παρουσιάζεται η συσχέτιση της κατάθλιψης με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των γυναικών, στον πίνακα 7β η συσχέτιση της κατάθλιψης με το ιστορικό των γυναικών, στον πίνακα 7γ η συσχέτιση της κατάθλιψης με τις εργαστηριακές εξετάσεις, στον πίνακα 7δ η συσχέτιση της κατάθλιψης με τα χαρακτηριστικά των γυναικών την ημέρα της καρδιολογικής εκτίμησης και στον πίνακα 7ε η συσχέτιση της κατάθλιψης με την ηλικία και τα χαρακτηριστικά που αφορούν στην έμμηνου ρύση.

Στον πίνακα 7α παρατηρείται ότι κανένα από τα δημογραφικά χαρακτηριστικά που συλλέχθηκαν δεν συσχετίζεται με την κατάθλιψη.

Πίνακας 7α: Συσχέτιση της κατάθλιψης με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των γυναικών (n=300)			
Δημογραφικά χαρακτηριστικά	Μέση Τιμή (ΤΑ)	Διάμεσος (IQR)	p-value
Οικογενειακή κατάσταση			0.905
Έγγαμη	38.4(8.3)	38(32-44)	
Άγαμη	38.3(7.7)	36(31-44)	
Διαζευγμένη/εν χηρεία	38.6(7.2)	38(34-44)	
Παιδιά			0.847
Όχι	38.3(7.7)	38(33-42)	
Ναι	38.4(8.1)	38(32-44)	
Εργασιακή κατάσταση			0.706
Εργαζόμενη	38.7(7.9)	38(33-44)	
Συνταξιούχος	38.5(8.3)	38(31-44)	
	Spearman's Rho	p-value	
Ηλικία σε έτη	-0.029	0.617	

Στον πίνακα 7β παρατηρείται στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ της βαθμολογίας της κατάθλιψης των γυναικών με το ατομικό ιστορικό ($p=0.006$) και το ιστορικό αλλεργιών ($p=0.088$). Πιο αναλυτικά, οι γυναίκες που στο ατομικό ιστορικό είχαν κάποιο καρδιακό νόσημα (στεφανιαία νόσο, αρρυθμία, βαλβιδοπάθεια κλπ.) είχαν υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης (διάμεσος 40) σε σχέση με τις γυναίκες που είχαν άλλο ατομικό ιστορικό (διάμεσος 38) ή τις γυναίκες που υποβάλλονταν σε προληπτικό έλεγχο (διάμεσος 36). Επιπλέον, υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης βίωναν οι γυναίκες με ιστορικό αλλεργιών (διάμεσος 40) σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς ιστορικό αλλεργιών (διάμεσος 37).

Πίνακας 7β: Συσχέτιση της κατάθλιψης με το ατομικό ιστορικό των γυναικών (n=300)			
Ατομικό ιστορικό	Μέση Τιμή (TA)	Διάμεσος (IQR)	p-value
Ιστορικό νοσημάτων καρδιάς			0.006
Νοσήματα καρδιάς (Στεφανιαία νόσος, αρρυθμίες, βαλβιδοπάθεια)	40.3(8.1)	40(34-46)	
Άλλο ιστορικό-μη καρδιακής αιτιολογίας	38.4(8.2)	38(32-44)	
Προληπτικός έλεγχος	35.3(6.3)	36(31-40)	
Συμπτώματα			0.180
Συμπτώματα καρδιάς (αίσθημα παλμών, στηθάγχη, κόπωση)	39.6(8.2)	40(34-45)	
Άλλο-μη καρδιακής αιτιολογίας	38.1(8.0)	37(32-44)	
Φυσιολογική έμμηνος ρύση			0.117
Ναι	36.3(6.3)	36(31-41)	
Όχι	38.7(8.2)	38(32-44)	
Σε κλιμακτήριο			0.979
Ναι	38.2(8.6)	39(33-43)	
Όχι	38.4(8.0)	38(32-44)	
Σε εμμηνόπαυση			0.349
Ναι	38.6(7.9)	38(33-44)	
Όχι	37.3(8.5)	36(31-44)	
Πρώιμη εμμηνόπαυση			0.263
Ναι	39.9(7.7)	41(38-45)	
Όχι	38.3(8.0)	38(32-44)	
Πολυκυστικές ωοθήκες			0.761
Ναι	37.8(8.7)	37(31-45)	
Όχι	38.3(7.9)	38(32-44)	
Θεραπεία με αντισυλληπτικά			0.200
Ναι	39.6(8.2)	39(34-45)	
Όχι	38.0(7.9)	38(32-44)	
Εγκυμοσύνη			0.837
Ναι	38.1(6.8)	38(33-41)	
Όχι	38.4(8.2)	38(32-44)	
Προβλήματα στην εγκυμοσύνη			0.724
Ναι	38.5(7.9)	38(32-44)	
Όχι	37.7(8.6)	39(30-43)	
Ιστορικό αλλεργιών			0.088
Ναι	39.4(7.6)	40(34-44)	
Όχι	37.9(8.1)	37(32-44)	
Ακρόαση καρδιάς			0.714
Ύπαρξη φυσήματος	38.7(8.1)	38(32-44)	
Μη ύπαρξη φυσήματος	38.2(8.1)	38(32-44)	
Στένωση καρωτίδων			0.630
Χωρίς στένωση	37.2(7.9)	37(30-40)	
Στένωση <50%	38.6(8.6)	36(32-44)	

Στον πίνακα 7γ δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση της κατάθλιψης με τις εργαστηριακές εξετάσεις εκτός από την 24ωρη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Οι γυναίκες που δεν είχαν υποβληθεί σε 24ωρη μέτρηση αρτηριακής πίεσεως (διάμεσος 38) βίωναν υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης σε σχέση με τις γυναίκες που είχαν υποβληθεί (διάμεσος 32).

Πίνακας 7γ: Συσχέτιση της κατάθλιψης με τη διενέργεια των εργαστηριακών εξετάσεων (n=300)			
Διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων	Μέση Τιμή (TA)	Διάμεσος (IQR)	p-value
Τρίπλεξ καρδιάς			0.730
Ναι	38.4(8.2)	38(32-44)	
Όχι	38.4(8.0)	38(33-44)	
Τρίπλεξ καρωτίδων			0.154
Ναι	37.5(8.0)	37(31-41)	
Όχι	38.7(8.1)	39(33-44)	
HOLTER καρδιακού ρυθμού			0.683
Ναι	39.0(8.6)	39(31-45)	
Όχι	38.3(8.0)	38(32-44)	
24ωρη μέτρηση ΑΠ			0.018
Ναι	33.0(3.5)	32(30-36)	
Όχι	38.6(8.1)	38(32-44)	
Προγραμματισμός για:			0.355
Τρίπλεξ καρδιάς	38.0(8.2)	37(32-44)	
Τρίπλεξ καρωτίδων	38.0(7.2)	38(32-43)	
Holter ρυθμού 24ωρου	38.2(8.5)	38(31-44)	
Δοκιμασία κοπώσεως	38.7(7.9)	39(35-43)	

Στον πίνακα 7δ δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση της κατάθλιψης με τα χαρακτηριστικά των γυναικών την ημέρα της καρδιολογικής εκτίμησης.

Πίνακας 7δ: Συσχέτιση της κατάθλιψης με τα χαρακτηριστικά των γυναικών την ημέρα της καρδιολογικής εκτίμησης (n=300)		
Ημέρα καρδιολογικής εκτίμησης	Spearman's Rho	p-value
Περίμετρος μέσης	0.013	0.825
Περίμετρος γοφών	0.003	0.955
Συστολική ΑΠ (ΣΑΠ)	-0.019	0.752
Διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ)	-0.001	0.980
Κορεσμός οξυγόνου (SpO2)	-0.023	0.692
Καρδιακή συχνότητα	-0.085	0.143
Κλάσμα εξώθησης (n=127)	-0.010	0.908

Στον πίνακα 7ε δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση της κατάθλιψης με τα χαρακτηριστικά της έμμηνου ρύσεως και την ηλικία.

Πίνακας 7ε: Συσχέτιση της κατάθλιψης με την ηλικία και τα χαρακτηριστικά που αφορούν στην έμμηνο ρύση (n=300)		
Έμμηνος ρύση	Spearman's Rho	p-value
Ηλικία έναρξης έμμηνου ρύσης (n=40)	-0.094	0.568
Ηλικία έναρξης κλιμακτήριου (n=10)	0.401	0.251
Ηλικία έναρξης εμμηνόπαυσης (n=238)	-0.100	0.126

2.3. Εκτίμηση της επίδρασης των χαρακτηριστικών των γυναικών στην κατάθλιψη

Πραγματοποιήθηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση έτσι ώστε να εκτιμηθεί η επίδραση των χαρακτηριστικών των γυναικών (ανεξάρτητοι παράγοντες) στην κατάθλιψη που βιώνουν (εξαρτημένη μεταβλητή) (πίνακας 8).

Παρατηρείται ότι, οι γυναίκες με νοσήματα καρδιάς στο ατομικό ιστορικό (στεφανιαία νόσο, αρρυθμίες, βαλβιδοπάθεια κλπ.) είχαν 4.3 μονάδες στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη βαθμολογία κατάθλιψης σε σχέση με τις γυναίκες που υποβάλλονταν σε προληπτικό έλεγχο ($\beta=4.3$, 95%ΔΕ:1.1-7.4, $p=0.008$). Οι γυναίκες με ιστορικό αλλεργιών είχαν 2.2 μονάδες στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη βαθμολογία κατάθλιψης σε σχέση με τις γυναίκες που δεν είχαν ιστορικό αλλεργιών ($\beta=2.2$, 95%ΔΕ: 0.1-4.2, $p=0.038$). Τέλος, οι γυναίκες που δεν είχαν υποβληθεί σε 24ωρη μέτρηση αρτηριακής πίεσης είχαν 6 μονάδες στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη βαθμολογία κατάθλιψης σε σχέση με αυτές που είχαν υποβληθεί ($\beta=6.0$, 95%ΔΕ: 0.9-11.2, $p=0.022$).

Πίνακας 8: Εκτίμηση της επίδρασης των χαρακτηριστικών των γυναικών στην κατάθλιψη (n=300)		
	β συντελεστής (95% ΔΕ)	p-value
Ιστορικό νοσημάτων καρδιάς		
Νοσήματα καρδιάς (Στεφανιαία νόσος, αρρυθμίες, βαλβιδοπάθεια)	4.3(1.1-7.4)	0.008
Άλλο ιστορικό-μη καρδιακής αιτιολογίας	2.4(-0.3-5.1)	0.078
Προληπτικός έλεγχος	Κατ. Αναφ	
Ιστορικό Αλλεργιών		
Ναι	2.2(0.1-4.2)	0.038
Όχι	Κατ. Αναφ	
24ωρη μέτρηση ΑΠ		
Όχι	6.0(0.9-11.2)	0.022
Ναι	Κατ. Αναφ	

3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν μέτρια προς χαμηλά επίπεδα κατάθλιψης.

Η στεφανιαία νόσος και οι ψυχικές ασθένειες συγκαταλέγονται στις κύριες αιτίες θνησιμότητας και νοσηρότητας παγκοσμίως.¹⁷⁵ Η κατάθλιψη έχει δυσμενείς επιπτώσεις στη σωματική υγεία και αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.¹⁷⁶ Οι διαταραχές της διάθεσης και οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν τις κύριες αιτίες νοσηρότητας στις γυναίκες,^{177,178} αλλά η σχέση μεταξύ αυτών των δύο παθολογικών καταστάσεων είναι ελάχιστα κατανοητή.¹⁷⁹

Παγκοσμίως, η κατάθλιψη πλήττει τις γυναίκες σε ποσοστό διπλάσιο από τους άνδρες με τις διαφορές μεταξύ των φύλων να εμφανίζονται ήδη από την εφηβεία.¹⁸⁰ Η κατάθλιψη στις γυναίκες αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών συμβαμάτων και καρδιαγγειακής θνησιμότητας ενώ γυναίκες που έχουν υποστεί καρδιακό συμβάν είναι πιθανότερο να βιώνουν κατάθλιψη συγκριτικά με τους άνδρες.¹⁸¹⁻¹⁸⁵

Ο επιπολασμός της κατάθλιψης σε γυναίκες 25 έως 64 ετών (n=560) στην έρευνα των Gafarou και συν.,¹⁸⁶ ήταν 55.2%. Περίπου το 20-25% των γυναικών βιώνουν κατάθλιψη κατά τη διάρκεια της ζωής τους.²⁸ Οι Jee και συν.,¹⁸⁷ που μελέτησαν 220.660 γυναίκες με μέση ηλικία 52.8±9.6έτη σε ένα συνολικό δείγμα 481.355 ενηλίκων που προσέρχονταν για διετή διαγνωστικό έλεγχο έδειξαν ότι, η κατάθλιψη αύξησε τον κίνδυνο ανάπτυξης αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου κατά 48% για τις γυναίκες. Επίσης, μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου έχουν οι γυναίκες που βιώνουν κατάθλιψη συγκριτικά με εκείνες χωρίς κατάθλιψη.¹⁸⁷ Τα συμπτώματα κατάθλιψης έχουν θεωρηθεί σχετικός αναδυόμενος, μη παραδοσιακός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο σε αυτό το πληθυσμό.²⁸

Η κατάθλιψη περιπλέκει τη βέλτιστη διαχείριση της καρδιαγγειακής νόσου επιδεινώνοντας τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και μειώνοντας τη συμμόρφωση με τον υγιεινό τρόπο ζωής και τις τεκμηριωμένες ιατρικές θεραπείες.²⁸ Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μελλοντικής καρδιαγγειακής νόσου. Σύμφωνα με προγενέστερη μελέτη, η κατάθλιψη και οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες συσχετίστηκαν με 2.5-3.5 φορές υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.¹⁸⁸

Οι γυναίκες με καταθλιπτική διαταραχή ακολουθούν αρνητικά πρότυπα συμπεριφορών υγείας. Αναλυτικότερα, συμπεριφορικοί μηχανισμοί σε ασθενείς με εγκατεστημένη κατάθλιψη, όπως φτωχή συμμόρφωση στη φαρμακοθεραπεία και αρνητικές συμπεριφορές υγείας όπως κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ, φτωχή διαίτα καθώς και κόπωση και σωματική αδράνεια, αποτελούν παράγοντες που μπορεί να εμπλέκονται έμμεσα στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου και αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών διαταραχών, όπως στεφανιαία νόσο, περιφερική αρτηριακή νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια.¹⁸⁹

Φαίνεται ότι, υπάρχει μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ κατάθλιψης και καρδιαγγειακών διαταραχών, όπου η κατάθλιψη αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου και αντίστροφα.¹⁹⁰ Τα άτομα με μείζον καταθλιπτική διαταραχή διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό.¹⁹¹ Η κατάθλιψη συσχετίζεται ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου^{192,193} σε ένα χρονικό διάστημα παρακολούθησης από 2 έως 37 έτη.¹⁹² Η κλινική κατάθλιψη αποτελεί ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη στεφανιαίας νόσου^{194,195} συγκριτικά με την καταθλιπτική διάθεση.¹⁹⁴ Η αποτελεσματική πρόληψη και αντιμετώπιση της κατάθλιψης μειώνει τους ανωτέρω κινδύνους.¹⁹⁶ Τα καταθλιπτικά συμπτώματα αποτελούν ανεξάρτητο κίνδυνο για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, ο οποίος είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο που προέρχεται από το παθητικό κάπνισμα.¹⁹⁷ Περίπου το 20% των ασθενών με στεφανιαία νόσο έχουν μείζονα κατάθλιψη και 20% εκδηλώνουν κατάθλιψη σε οποιοδήποτε δεδομένο σημείο κατά τη διάρκεια της ασθένειάς τους.¹⁹⁸ Ένα ποσοστό ασθενών ύστερα από έμφραγμα του μυοκαρδίου παραμένουν καταθλιπτικοί έως ένα έτος μετά την έξοδο από το νοσοκομείο.¹⁹⁹

Παρότι οι ακριβείς μηχανισμοί που συνδέουν την κατάθλιψη με τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου είναι πολύπλοκοι και πολυπαραγοντικοί και εξακολουθούν να μην είναι πλήρως κατανοητοί.²⁰⁰

Η συννοσηρότητα κατάθλιψης και καρδιαγγειακής νόσου προκύπτει ως αποτέλεσμα μιας σειράς παραγόντων μέσω της ενεργοποίησης κοινών αιτιολογικών οδών. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί που εξηγούν τη σχέση μεταξύ κατάθλιψης και καρδιαγγειακής νόσου περιλαμβάνουν παράγοντες συμπεριφοράς και βιολογικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της υπερκινητικότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και της βλάβης στη λειτουργία υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων.²⁸ Αναλυτικότερα, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που έχουν προταθεί

για την σχέση μεταξύ κατάθλιψης και καρδιαγγειακής νόσου, περιλαμβάνουν τη δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυση-επινεφριδίων, την αύξηση των επιπέδων των κατεχολαμινών, τη χαμηλή μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού, την αύξηση των δεικτών φλεγμονής (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, επίπεδα ινωδογόνου, ιντερλευκίνη), την εξασθενημένη αγγειακή λειτουργία και την ενίσχυση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.^{190,201-203}

Δεδομένου ότι, το άγχος κάποιες φορές μπορεί να αποτελεί την ψυχολογική απάντηση ενός καταθλιπτικού ασθενή, είναι βασικό να συνεκτιμάται με την κατάθλιψη. Για παράδειγμα, τα συμπτώματα άγχους και οι διαταραχές άγχους, όπως η διαταραχή γενικευμένου άγχους και η διαταραχή πανικού σχετίζονται σημαντικά τόσο με την έναρξη όσο και με την εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου.²⁰⁴ Σε μερικές γυναίκες, το θωρακικό άλγος και η ταχυκαρδία αποτελούν τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της κατάθλιψης και των αγχωδών διαταραχών.⁵⁵ Τα αποτελέσματα της έρευνας INTERHEART έδειξαν ότι, τα επίπεδα άγχους ήταν σημαντικά υψηλότερα στις γυναίκες έναντι των ανδρών με περίπου το ένα τέταρτο να αναφέρει συχνό ή μόνιμο άγχος στην εργασία ή στο σπίτι.¹⁸⁸ Ομοίως, διαφορές προς το φύλο έδειξε η μελέτη των Allabadi και συν.,²⁰⁵ οι οποίοι μελέτησαν 1022 νοσηλευόμενους ασθενείς και των δύο φύλων (231 γυναίκες, ηλικία 61.6±10.5 έτη). Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι γυναίκες ήταν πιο πιθανό να υποφέρουν από σοβαρού βαθμού κατάθλιψη (28.7%) σε σύγκριση με τους άνδρες (18.8%). Επιπλέον, οι ίδιοι ερευνητές έδειξαν ότι, το γυναικείο φύλο συσχετίστηκε με υψηλότερα συμπτώματα μετατραυματικής διαταραχής στρες, χαμηλότερη αυτοεκτίμηση, φτωχή ποιότητα ζωής, κάπνισμα και χαμηλή φυσική δραστηριότητα.

Η κατάθλιψη στη γυναικεία καρδιά πρέπει να ανιχνεύεται συστηματικά. Η American Heart Association (AHA) είχε εκδώσει επιστημονικές οδηγίες ήδη από το 2008 για τον έλεγχο της κατάθλιψης όλων των ασθενών με στεφανιαία νόσο.²⁰⁶ Παρότι, ο έλεγχος για κατάθλιψη αυξήθηκε από το 2009, μόνο το 3% των περιπατητικών ασθενών εξετάστηκαν για κατάθλιψη το 2015.²⁰⁷ Ανασκοπική μελέτη δημοσιευμένων άρθρων από το 1990 έως το 2018 που αξιολογούν την κατάθλιψη σε γυναίκες με στεφανιαία νόσο έδειξε ότι η κατάθλιψη ορίζεται από συγκεκριμένα σωματικά και γνωστικά συμπτώματα, συγκεκριμένες φυσιολογικές και ψυχοκοινωνικές ευπάθειες ο συνδυασμός των οποίων οδηγεί σε φτωχότερη κλινική έκβαση.²⁰⁸ Σημειώνεται ότι, αναμένονται διεθνείς μεταβολές στη συχνότητα εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου σε γυναίκες, που δεν οφείλονται στις γενετικές διαφορές μεταξύ των πληθυσμών, αλλά

στην εισροή μεταναστών που μετακινούνται από χώρες χαμηλού κινδύνου σε χώρες υψηλού κινδύνου.²⁰⁹

Στη παρούσα μελέτη, οι 236 συμμετέχουσες ήταν παντρεμένες, ωστόσο όμως αυτό δεν βρέθηκε να συσχετίζεται με την κατάθλιψη. Οι γυναίκες έχουν διαφορετικούς προσωπικούς, οικογενειακούς και κοινωνικούς ρόλους. Φαίνεται ότι, η ενασχόληση με τα οικιακά και η αυξημένη φροντίδα εντός του σπιτιού λειτουργεί προστατευτικά και μειώνει την ψυχική επιβάρυνση. Επιπροσθέτως, η μεγαλύτερη ευκολία έκφρασης των συναισθημάτων τους όπως επίσης η τάση τους να διατηρούν κοινωνικές σχέσεις και επαφές, μειώνει την επιβάρυνση από τη ψυχική σφαίρα.²¹⁰

Στατιστικώς σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της κατάθλιψης των γυναικών και το ατομικό ιστορικό. Στο 22.1% των συμμετεχόντων προϋπήρχε ιστορικό νοσημάτων καρδιάς. Από τις γυναίκες που διαγιγνώσκονται με καρδιαγγειακή νόσο, 2.7 εκατομμύρια έχουν ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου.²¹¹ Η κατάθλιψη μπορεί να προβλέψει την έναρξη και την εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου. Τραυματικά συμβάντα ζωής σχετίζονται με τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα της στεφανιαίας νόσου.²¹¹

Ο επιπολασμός της κατάθλιψης είναι περίπου διπλάσιος ιδιαίτερα σε νεαρές γυναίκες μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου συγκριτικά με τους άνδρες.²⁰⁰ Όπως προέκυψε από συστηματική ανασκόπηση είκοσι μελετών που εκπονήθηκε από τους Buckland και συν.,²¹² η συχνότητα εμφάνισης καταθλιπτικών συμπτωμάτων υψηλής έντασης σε γυναίκες ήταν 37.75% στην πρώτη μέτρηση που πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Οι γυναίκες παρουσίασαν υψηλότερο επιπολασμό κατάθλιψης συγκριτικά με τους άνδρες στην αρχική μέτρηση κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (35.75% έναντι 23.46%, αντίστοιχα) και σε άλλη μέτρηση σε χρονικό διάστημα άνω των 24 μηνών (22.71% έναντι 19.82%, αντίστοιχα). Τα συμπτώματα κατάθλιψης των γυναικών τείνουν να βελτιωθούν κυρίως κατά τους πρώτους έξι μήνες.²¹² Οι γυναίκες μετά τη διάγνωση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου κυριαρχούν ως προς τους άνδρες στην εκδήλωση καταθλιπτικής συμπτωματολογίας και επίσης έχουν σχεδόν τριπλάσιο κίνδυνο επανανοσηλείας.²¹³⁻²¹⁵ Όσο υψηλότερη είναι η ψυχολογική επιβάρυνση που βιώνουν οι γυναίκες, τόσο μεγαλύτερη είναι η συχνότητα μεταγενέστερων καρδιαγγειακών επεισοδίων. Αυτή η συσχέτιση δεν παρατηρείται στους άνδρες και είναι ανεξάρτητη από παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου και τους δείκτες σοβαρότητας της στεφανιαίας νόσου. Οι γυναίκες με στεφανιαία νόσο θα πρέπει να αναγνωρίζονται ως ευάλωτες ομάδες ως προς την

επίδραση του ψυχολογικού στρες.²¹⁶ Στον αντίποδα, ο κίνδυνος ανάπτυξης εμφράγματος του μυοκαρδίου σε γυναίκες με κατάθλιψη είναι κατά 2.53 φορές αυξημένος σε διάρκεια παρακολούθησης δεκαέξι χρόνων.¹⁸⁶

Στις γυναίκες, τα ποσοστά στεφανιαίας νόσου προβλέπονται σε μεγάλο βαθμό από τη διάγνωση της κατάθλιψης σε περιόδους έως και 20 έτη.²¹⁷ Θα πρέπει να διερευνάται πλήρως το ιστορικό κάθε γυναίκας που υποβάλλεται σε καρδιαγγειακή εκτίμηση. Για παράδειγμα, τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη έχουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε σύγκριση με εκείνα χωρίς αυτή τη νόσο. Παράγοντες τρόπου ζωής (π.χ. σωματική αδράνεια, κάπνισμα, ανθυγιεινή διατροφή και κατανάλωση αλκοόλ), μεταβολικοί παράγοντες (π.χ. υπέρταση και παχυσαρκία) και ψυχοκοινωνικοί παράγοντες ευθύνονται ως ένα βαθμό για την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου μεταξύ ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.²¹⁸

Επιπρόσθετα, άλλα στοιχεία που πρέπει να διερευνώνται κατά τη λήψη ιστορικού είναι οι βαλβιδοπάθειες που αποτελούν σημαντικές αιτίες καρδιαγγειακής νόσου στις γυναίκες. Η ρευματική καρδιοπάθεια προσβάλλει τις γυναίκες σε μεγαλύτερο βαθμό από του άνδρες, κυρίως στη νεαρή αναπαραγωγική και παραγωγική τους ζωή και σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα παγκοσμίως.²¹⁹

Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι, υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης βίωναν οι γυναίκες με ιστορικό αλλεργιών.

Η συχνότητα εκδήλωσης αλλεργίας είναι υψηλότερη σε ασθενείς με κατάθλιψη. Οι ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας μπορεί να έχουν αυξημένο ποσοστό αυτοκτονίας.²²⁰ Οι αυτοαναφερόμενες τροφικές αλλεργίες σχετίζονται με την κατάθλιψη σε ένα δείγμα 36.984 ερωτηθέντων.²²¹ Ωστόσο, μια μελέτη κοόρτης 15.254 συμμετεχόντων από την ίδια ερευνητική ομάδα έδειξε ότι η τροφική αλλεργία δεν συσχετίστηκε με κατάθλιψη.²²² Αντίθετα, μελέτη στη Νορβηγία ανέφερε υψηλότερες βαθμολογίες στην κλίμακα άγχους και κατάθλιψης Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) σε 130 άτομα με αυτοαναφερόμενη υπερευαισθησία σε τρόφιμα συγκριτικά με 75 ασθενείς χωρίς υπερευαισθησία.²²³

Η τροφική αλλεργία είναι προβλεπτικός παράγοντας για κατάθλιψη η οποία εξαρτάται από τον αριθμό των αλλεργιογόνων. Το ποσοστό των ατόμων που εμφανίζουν σοβαρή ψυχολογική δυσφορία είναι υψηλότερο μεταξύ εκείνων που έχουν εκδηλώσει τροφική αλλεργία.²²⁴ Στη τροφική αλλεργία, το ανοσοποιητικό σύστημα αντιδρά στα τροφικά αλλεργιογόνα, δηλαδή στα συστατικά των τροφών που προκαλούν αλλεργία. Όταν ο οργανισμός θεωρήσει λανθασμένα ότι κάποια τροφή

αποτελεί επιβλαβή ουσία, τότε δημιουργεί αντισώματα ανοσοσφαιρίνης E (IgE) για να την καταπολεμήσει. Ελάχιστη ποσότητα φαγητού είναι δυνατόν να είναι αντιληπτή από τα αντισώματα IgE τα οποία προκαλούν την απελευθέρωση διαφόρων χημικών ουσιών από το ανοσοποιητικό σύστημα. Αυτές ακριβώς οι χημικές ουσίες προκαλούν τα συμπτώματα μιας αλλεργικής αντίδρασης. Οι κυριότεροι παράγοντες που ευθύνονται για μια τροφική αλλεργία είναι η ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό και άλλες αλλεργίες. Τα κυριότερα συμπτώματα περιλαμβάνουν κνησμό, έκζεμα, άσθμα, γαστρεντερικά συμπτώματα, οίδημα και αναφυλαξία. Για την εμφάνιση των συμπτωμάτων απαιτείται χρόνος από δύο έως 72 ώρες μετά την κατανάλωση τροφής. Τα IgG αντισώματα ανευρίσκονται στην κυκλοφορία του αίματος για περίπου 21 ημέρες σε υψηλές συγκεντρώσεις.²²⁴

Όπως ήδη προαναφέρθηκε, οι τροφικές αλλεργίες είναι οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας του οργανισμού έναντι των τροφίμων μέσω του ανοσοποιητικού συστήματος και δεν θα πρέπει να συγχέονται με αντιδράσεις γνωστές ως «δυσανεξία στα τρόφιμα» όπου δεν υπάρχει αλλεργιογόνο και αντίδραση υπερευαισθησίας.

Οι κυτοκίνες έχουν σημαντικό ρόλο στην κατάθλιψη. Αναλυτικότερα, τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών συνδέονται με τη μείζονα κατάθλιψη. Το ανοσοποιητικό σύστημα ενεργοποιείται όταν παράγονται οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες προκειμένου να επαναφέρει τη φυσιολογική λειτουργία μέσω του ελέγχου της λοίμωξης ή της επούλωσης μιας πληγής. Η χρόνια διέγερση του ανοσοποιητικού συμβάλει σε ψυχικές διαταραχές.^{225,226} Η «σχέση κυτοκίνης-κατάθλιψης» υπονοεί ότι οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, αντιπροσωπεύουν τον βασικό παράγοντα στη διαμεσολάβηση των συμπεριφορικών, νευροενδοκρινικών και νευροχημικών χαρακτηριστικών των καταθλιπτικών διαταραχών.²²⁷ Η φλεγμονή παίζει βασικό ρόλο στην παθογένεση της κατάθλιψης. Η κατάθλιψη προκαλεί επίσης μεγαλύτερες αποκρίσεις κυτοκίνης στους στρες.²²⁸

Η συστηματική χρόνια φλεγμονή χαμηλού βαθμού έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με την εξέλιξη της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής επηρεάζοντας τη μονοαμινεργική και τη γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση. Πολλά αντιφλεγμονώδη φάρμακα έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη.²²⁵⁻²²⁸

Το πρόβλημα φαίνεται να έχει διττή όψη. Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να ερευνούν τη διάγνωση αλλεργίας σε ασθενείς με κατάθλιψη ενώ στην άλλη όψη του νομίσματος, θα πρέπει να διερευνάται η ύπαρξη κατάθλιψης σε ασθενείς με αλλεργία.^{229,230}

Από τα αποτελέσματα επίσης φάνηκε ότι οι γυναίκες που δεν είχαν υποβληθεί σε 24ωρη μέτρηση αρτηριακής πίεσης βίωναν κατάθλιψη. Το εύρημα αυτό πιθανόν να εξηγείται από το γεγονός ότι, τα άτομα που βιώνουν κατάθλιψη έχουν τη τάση να μην οδηγούνται σε προληπτικούς καρδιολογικούς ελέγχους ή να μην αναζητούν ιατρική βοήθεια. Οι γυναίκες που βιώνουν κατάθλιψη είναι σημαντικό να ανιχνεύονται εγκαίρως καθώς ο κίνδυνος της αρτηριακής υπέρτασης υπονομεύει την υγεία τους.

Για παράδειγμα, η συγχρονική μελέτη των Cramer και συν.,²³¹ που συμμετείχαν 666 γυναίκες με υπέρταση (ηλικία 70.3 ± 8.7 έτη) και 220 γυναίκες με καρδιαγγειακή νόσο (ηλικία 74.3 ± 9.6 έτη), έδειξε ότι ο επιπολασμός της κατάθλιψης ήταν 31.5 % για το σύνολο του δείγματος, 34.5% για τις γυναίκες με υπέρταση και 33.2% για γυναίκες με καρδιαγγειακή νόσο.

Εκτενής συζήτηση παρατηρείται στη βιβλιογραφία αναφορικά με το ρόλο της αρτηριακής πίεσης στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Τα άτομα με υπέρταση διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης κάποιας καρδιαγγειακής πάθησης.²³²⁻²³⁵ Περίπου στο 1/4 των ενηλίκων έχει τεθεί η διάγνωση αρτηριακής υπέρτασης και το ποσοστό αυτό αναμένεται να ανέλθει στο 1/3 έως το 2025.²³⁶ Η διάγνωση της αρτηριακής υπέρτασης αποτελεί μια δύσκολη εμπειρία που συνοδεύεται από σωματικά συμπτώματα και εξασθένηση της λειτουργικότητας.²³⁷ Η κατάθλιψη σε υπερτασικούς ασθενείς σχετίζεται με φτωχή κατάσταση υγείας και χαμηλότερη ποιότητα ζωής,²³⁸⁻²⁴⁰ αυξημένες ιατρικές δαπάνες,²⁴¹ χαμηλότερη συμμόρφωση με τη θεραπεία²⁴² και αυξημένη θνησιμότητα.²⁴³

Τόσο οι καταθλιπτικοί όσο και οι υπερτασικοί ασθενείς εμφανίζουν αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα²⁴⁴ και αυξημένη έκκριση αδρενοκορτικοτροπικής ορμόνης και κορτιζόλης.²⁴⁵ Ως εκ τούτου, είναι παθοφυσιολογικά εύλογο ότι η κατάθλιψη και η υπέρταση επηρεάζουν η μια την άλλη. Η έλλειψη ντοπαμίνης σε θέσεις-κλειδιά στον εγκέφαλο μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή πίεση και/ή να πυροδοτήσει κατάθλιψη.²⁴⁶ Επιπλέον, οι εγκεφαλοαγγειακές και ισχαιμικές μεταβολές στον εγκέφαλο που προκαλούνται από την υψηλή αρτηριακή πίεση μπορεί να προδιαθέτουν τα άτομα με υπέρταση στην ανάπτυξη κατάθλιψης.²⁴⁷

Φαίνεται ότι, τα συμπτώματα που βιώνουν οι ασθενείς με υπέρταση ή οι παρενέργειες από την λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι δυνατόν να οδηγούν σε λειτουργική εξασθένηση που καθιστούν το άτομο ευάλωτο σε κάθε μορφής ψυχική επιβάρυνση.^{237,248-250} Ακόμη, τα άτομα με κατάθλιψη μπορεί να έχουν ελλειπείς επαγγελματικούς και κοινωνικούς ρόλους.²⁵¹

Ανεξαρτήτως τιμών αρτηριακής πίεσης σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή, όπως για παράδειγμα σε μια καρδιολογική εξέταση είναι σημαντικό να διερευνείται η σχέση αρτηριακής υπέρτασης, κατάθλιψης και καρδιαγγειακής νόσου.

Η μέση ηλικία των συμμετεχουσών γυναικών ήταν τα 61.1 έτη. Η παρούσα μελέτη δεν έδειξε συσχέτιση κατάθλιψης και ηλικίας.

Η κατάθλιψη είναι συχνή σε νεαρές γυναίκες που έχουν επιβιώσει από έμφραγμα του μυοκαρδίου ενώ περίπου οι μισές γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 60 ετών με προηγηθέν έμφραγμα μυοκαρδίου έχουν ιστορικό μείζονος κατάθλιψης.²⁰⁰ Νεαρές γυναίκες είναι πιο πιθανό να αποβιώσουν από έμφραγμα του μυοκαρδίου συγκριτικά με τους άνδρες.²⁰⁰ Οι γυναίκες νεαρότερης ηλικίας βιώνουν κατάθλιψη λόγω αδυναμίας να επιτελέσουν πρωτότερους λειτουργικούς ρόλους.^{252,253}

Φαίνεται ότι, οι νεότερες γυναίκες είναι λιγότερο πιθανό να υποβληθούν σε διαγνωστικό έλεγχο για καρδιαγγειακές παθήσεις, να λάβουν έγκαιρη φροντίδα και επεμβατικές θεραπείες ή θεραπείες επαναιμάτωσης, παράγοντες που συμβάλλουν στην εσφαλμένη διάγνωση, κακή διαχείριση και έκβαση.^{44,45,254}

Τα περιγραφικά αποτελέσματα έδειξαν ότι η πλειοψηφία των συμμετεχόντων γυναικών ήταν σε εμμηνόπαυση (87.2%). Παρότι, στη παρούσα μελέτη δεν βρέθηκε συσχέτιση της κατάθλιψης με την εμμηνόπαυση, ωστόσο από την βιβλιογραφία διαφαίνεται υψηλή συχνότητα εμφάνισης καταθλιπτικών συμπτωμάτων.²⁵⁵ Ο έλεγχος για κατάθλιψη στις γυναίκες μέσης ηλικίας είναι σημαντικός λόγω της αλληλεπίδρασης μεταξύ ψυχοκοινωνικής και καρδιαγγειακής υγείας.²⁵⁶

Η ύπαρξη κατάθλιψης φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο για αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο κατά 48% στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.^{187,212} Η ύπαρξη προηγούμενου επεισοδίου κατάθλιψης αποτελεί προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης ενός μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης.²⁵⁷

Σε μελέτη των Mulhall και συν.,²⁵⁸ που διερεύνησαν 711 γυναίκες που διέμεναν στην κοινότητα (ηλικία 50.6±1.5 έτη) με την κλίμακα κατάθλιψης Goldberg Depression Scale (GDS), τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είχαν 35% αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συμπτωμάτων κατάθλιψης σε σχέση με τις προεμμηνοπαυσιακές ενώ στις μετεμμηνοπαυσιακές το ποσοστό ήταν 31%. Σε μεγαλύτερα ποσοστά κατάθλιψης κατέληξαν οι Ozdemir και συν.,²⁵⁹ σε συγχρονική μελέτη που διερεύνησαν 485 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (ηλικία 56.33±7.34 έτη) με τη κλίμακα Beck Depression Scale. Στη συγκεκριμένη μελέτη, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η συχνότητα κατάθλιψης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ήταν 41%.

Από τη βιβλιογραφία επισημαίνεται ισχυρή σύνδεση μεταξύ ορμονικής δυσλειτουργίας και μειωμένης φλεγμονώδους απόκρισης σε γυναίκες με κατάθλιψη. Τα κυκλοφορούντα οιστρογόνα διεγείρουν τα T και B-λεμφοκύτταρα με μεγαλύτερη ανοσολογική και φλεγμονώδη απόκριση από τους άνδρες. Επιπλέον, τα οιστρογόνα αυξάνουν την έκκριση ιντερλευκίνης-1(IL-1) από τα μακροφάγα και οι καταθλιπτικές γυναίκες έχουν αυξημένη αντιδραστικότητα ηωσινόφιλων συγκριτικά με τους άνδρες, το οποίο μπορεί να εξηγηθεί από την παρουσία του υποδοχέα οιστρογόνων άλφα (ERα) στην επιφάνειά τους. Αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης-8 (IL-8) και ιντερφερόνης-γ (IFN-γ) στον ορό καθώς και λεπτίνης ανευρίσκονται στο αίμα καταθλιπτικών γυναικών σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Τα επίπεδα ιντερλευκίνης-2 (IL-2) του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF-α) και της ιντερλευκίνης-1β (IL-1β) είναι κυρίως αυξημένα στο αίμα των καταθλιπτικών γυναικών σε σύγκριση με τους καταθλιπτικούς άνδρες. Πιθανόν, αυτοί οι προφλεγμονώδεις δείκτες είναι ειδικοί για το φύλο σε ασθενείς με μείζον καταθλιπτική διαταραχή. Γενικά, η οιστραδιόλη φαίνεται να συνδέεται με την καταστολή της προφλεγμονώδους παραγωγής κυτοκίνης, όπως μειωμένη έκφραση ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF-α) και αυξημένη παραγωγή αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης ιντερλευκίνης-10(IL-10).^{28,260,261}

Τα περιγραφικά αποτελέσματα έδειξαν παρουσία πολυκυστικών ωοθηκών στο 8.5% του δείγματος. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την κατάθλιψη. Το εύρημα αυτό έρχεται σε αντίθεση με τη βιβλιογραφία όπου διαφαίνεται ότι τα ποσοστά άγχους και κατάθλιψης είναι υψηλά στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.²⁶²⁻²⁶⁶

Σε μετα-ανάλυση 57 μελετών των Brutocao και συν.,²⁶⁷ τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έχουν τριπλάσιες και τετραπλάσιες πιθανότητες εμφάνισης κατάθλιψης και άγχους, αντίστοιχα. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι, τα καταθλιπτικά συμπτώματα σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών συσχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα ανδρογόνων.^{268,269} Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών σχετίζεται με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις όπως παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και δυσλιπιδαιμία.²⁷⁰ Σημειώνεται ότι, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών αποτελεί κοινή διαταραχή του ενδοκρινικού συστήματος που παρατηρείται περίπου στο 6-10% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας.²⁷¹

Στη παρούσα μελέτη η κατάθλιψη διερευνήθηκε σε τμήμα εξωτερικού καρδιολογικού ιατρείου όπου οι γυναίκες προσέρχονταν για καρδιολογική εκτίμηση.

Αξίζει να αναφερθεί ότι, τα συμπτώματα κατάθλιψης ποικίλουν μεταξύ των τμημάτων νοσηλείας των ασθενών με καρδιακά νοσήματα. Για παράδειγμα, οι ασθενείς που εισήχθησαν στη μονάδα καρδιακής ανεπάρκειας είχαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης σε σύγκριση με τους ασθενείς σε άλλους θαλάμους. Υπογραμμίζεται η σημασία της εφαρμογής μιας διαδικασίας βραχείας εξέτασης σε νοσοκομεία που ασχολούνται με νοσηλευόμενους ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο για τον εντοπισμό των ατόμων που χρειάζονται ειδική προσοχή και παρεμβάσεις.²⁷²

Στα καρδιαγγειακά νοσήματα παρατηρείται υποεκπροσώπιση των γυναικών σε κλινικές δοκιμές και το στερεότυπο ότι η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί «ανδρική ασθένεια».³⁵

Περιορισμοί της μελέτης

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε η δειγματοληψία ευκολίας, η οποία όμως δεν είναι αντιπροσωπευτική του πληθυσμού των γυναικών που υποβάλλονται σε καρδιολογική εκτίμηση στην Ελλάδα. Υπάρχει απουσία διερεύνησης των χαρακτηριστικών σε άλλη χρονική στιγμή ή άλλη διαδοχική μέτρηση η οποία θα επιτρέψει συγκρίσεις. Ακόμη, το δείγμα της μελέτης ήταν σχετικά μικρό. Επιπροσθέτως, η παρουσία κατάθλιψης θα πρέπει να συνεκτιμάται με ψυχιατρική εκτίμηση και όχι μόνο με την συμπλήρωση ερωτηματολογίων.

Η κλίμακα Zung Self-Rating Depression Scale (ZSDS) αποτελεί ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο εργαλείο, το οποίο θα συμβάλει στη σύγκριση των αποτελεσμάτων με άλλες ερευνητικές μελέτες σε παγκόσμια κλίμακα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα περιγραφικά αποτελέσματα της παρούσας μελέτης φάνηκε ότι η πλειοψηφία του δείγματος ήταν έγγαμες γυναίκες (78.7%), το 86.5% είχαν παιδιά, 51.7% ήταν συνταξιούχες και είχαν μέση ηλικία 61.1 ± 9.8 έτη.

Τα στατιστικά αποτελέσματα έδειξαν ότι η κατάθλιψη σχετιζόταν με ιστορικό νοσημάτων καρδιάς, το ιστορικό αλλεργιών και την απουσία 24ωρης καταγραφής αρτηριακής πίεσης.

Λόγω των διαφορών μεταξύ των δύο φύλων στην παθογένεια και στην εκδήλωση της καρδιαγγειακής νόσου, απαιτείται ειδική προσέγγιση σχετικά με την αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου και των βαθύτερων μηχανισμών.

Είναι αναγκαία η διεξαγωγή περισσότερων ερευνητικών μελετών που αφορούν τα καρδιαγγειακά νοσήματα σε δείγμα γυναικών τόσο αναπαραγωγικής όσο και εμμηνοπαυσιακής περιόδου για το σχεδιασμό εξειδικευμένων παρεμβάσεων, την πρόληψη και την θεραπεία των καρδιολογικών νοσημάτων στον γυναικείο πληθυσμό. Η ανίχνευση της κατάθλιψης στο γυναικείο φύλο αποτελεί επιτακτική ανάγκη για την πρόληψη και την έκβαση της καρδιαγγειακής νόσου.

Το κύριο μέλημα των επαγγελματιών υγείας είναι να ευαισθητοποιήσουν τις γυναίκες στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου και στην προώθηση της καλής υγείας.

Η παροχή ολιστικής φροντίδας θα πρέπει να περιλαμβάνει τόσο τη βιολογική διάσταση της καρδιαγγειακής νόσου όσο και τη ψυχοκοινωνική.

Η δημιουργία μιας διεπιστημονικής ομάδας μπορεί να συμβάλει στη βέλτιστη προσέγγιση των γυναικών όπως επίσης στην εφαρμογή στρατηγικών πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων στο γυναικείο φύλο.

Γυναικεία καρδιά και κατάθλιψη

Περίληψη

Εισαγωγή: Η κατάθλιψη και τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι χρόνιες καταστάσεις που συνδέονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα και φτωχά αποτελέσματα για την υγεία. **Σκοπός** της παρούσας έρευνας ήταν η διερεύνηση της κατάθλιψης στη γυναικεία καρδιά. **Υλικό και μέθοδος:** Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 300 γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε καρδιολογική εκτίμηση στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία ιδιωτικού νοσοκομείου του νομού Αττικής. Η συλλογή δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη συμπλήρωση της κλίμακας Zung Self-Rating Depression Scale (ZSDS) στην οποία συμπεριελήφθησαν τα χαρακτηριστικά των γυναικών. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0.05$. **Αποτελέσματα:** Από τις 300 γυναίκες που συμμετείχαν στην μελέτη, η μέση ηλικία ήταν 61.1 ± 9.8 έτη, 78.7% ήταν παντρεμένες και 42.7% εργαζόντουσαν. Σχετικά με τη κατάθλιψη, το 50% των γυναικών είχε μικρότερη βαθμολογία από 38 (διάμεσος) και αντίστοιχα η μέση τιμή ήταν 38.4 ± 8.0 . Επιπλέον, το 25% των γυναικών είχαν βαθμολογία κάτω από 32. Οι τιμές αυτές σε σχέση με το πιθανό εύρος (20-80) υποδηλώνουν μέτρια προς χαμηλά επίπεδα κατάθλιψης. Στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη βαθμολογία κατάθλιψης είχαν οι γυναίκες με νοσήματα καρδιάς στο ατομικό ιστορικό ($p=0.006$), οι γυναίκες με ιστορικό αλλεργιών ($p=0.088$) καθώς και οι γυναίκες που δεν είχαν κάνει 24ωρη μέτρηση της πίεσης ($p=0.018$). **Συμπεράσματα:** Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης υπογραμμίζουν τη σημασία του ελέγχου της κατάθλιψης σε γυναίκες από τους επαγγελματίες υγείας.

Λέξεις-κλειδιά: Zung, κατάθλιψη, γυναίκες, καρδιολογική εκτίμηση

Women's heart and depression

Abstract

Introduction: Depression and cardiovascular disease are chronic conditions associated with increased morbidity and mortality and poor health outcomes. The **aim** of this study was to explore factors associated with depression in women heart and depression.

Material and methods: The sample of the study included 300 women had undergone cardiac evaluation in the outpatient clinic of a private hospital in Attica. Data collection was performed by completion of the Zung Self-Rating Depression Scale (ZSDS) which included women's characteristics. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results: Of the 300 women who participated in the study the mean age was 61.1 ± 9.8 years, 78.7% were married and 42.7% were working. In terms of depression, 50% of the women had a score of less than 38 (median) on Zung depression and mean score was 38.4 ± 8.0 . In addition 25% of women had a score below 32. These values in relation to the possible range (20-80) indicate moderate to low levels of depression. Statistically significant higher depression scores were obtained by women with heart disease in their medical history ($p = 0.006$), women with a history of allergies ($p = 0.088$) and those women who had not undergone a 24hour blood pressure measurement ($p = 0.018$).

Conclusions: The present findings emphasize the importance of depression screening in women by health professionals.

Keywords: Zung, depression, women, cardiological evaluation

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-1788.
2. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1859-1922.
3. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2529-2532.
4. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021.
5. Maffei S, Guiducci L, Cugusi L, Cadeddu C, Deidda M, Gallina S, et al. Working Group on "Gender difference in cardiovascular disease" of the Italian Society of Cardiology. Women-specific predictors of cardiovascular disease risk-new paradigms. *Int J Cardiol*. 2019;286:190-197.
6. Barinas-Mitchell E, Duan C, Brooks M, El Khoudary SR, Thurston RC, Matthews KA, et al. Cardiovascular Disease Risk Factor Burden During the Menopause Transition and Late Midlife Subclinical Vascular Disease: Does Race/Ethnicity Matter? *J Am Heart Assoc*. 2020;9(4):e013876.
7. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322.
8. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603.

9. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels. Διαδικτυακή σελίδα: <https://ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>. Ημερομηνία πρόσβασης: 19-12-2020.
10. Chaddha A, Robinson EA, Kline-Rogers E, Alexandris-Souphis T, Rubenfire M. Mental Health and Cardiovascular Disease. *Am J Med*. 2016;129(11):1145-1148.
11. Kozela M, Bobak M, Besala A, Micek A, Kubinova R, Malyutina S, et al. The association of depressive symptoms with cardiovascular and all-cause mortality in Central and Eastern Europe: Prospective results of the HAPIEE study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(17):1839-1847.
12. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, Charney DS, Murrough JW. Screening and management of depression in patients with cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(14): 1827-1845.
13. Cohen BE, Edmondson D, Kronish IM. State of the art review: depression, stress, anxiety, and cardiovascular disease. *American journal of hypertension*. 2015;28(11): 1295-1302.
14. Bautista LE, Vera-Cala LM, Colombo C, Smith P. Symptoms of depression and anxiety and adherence to antihypertensive medication. *American journal of Hypertension*. 2012;25(4): 505-511.
15. Wu JR, Lennie TA, Dekker RL, Biddle MJ, Moser DK. Medication adherence, depressive symptoms, and cardiac event-free survival in patients with heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2013;19(5):317-324.
16. Piña IL, Di Palo KE, Ventura HO. Psychopharmacology and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2346-2359.
17. Gao Z, Chen Z, Sun A, Deng X. Gender differences in cardiovascular disease. *Medicine in Novel Technology and Devices*. 2019; 4: 100025.
18. Gill SK. Cardiovascular risk factor and disease in women. *Med Clin North Am*. 2015;99:535-552.
19. Otto CM. Heartbeat: cardiovascular disease risk and reproductive factors in women. *Heart*. 2018;104:1045-1047.
20. Melloni C, Berger JS, Wang TY, Gunes F, Stebbins A, Pieper KS, et al. Representation of women in randomized clinical trials of cardiovascular disease prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. Am Heart Assoc. 2015;8:357-67.

21. Tahhan AS, Vaduganathan M, Greene SJ, Alrohaibani A, Raad M, Gafeer M, et al. Enrollment of older patients, women, and racial/ ethnic minority groups in contemporary acute coronary syndrome clinical trials: a systematic review. *JAMA cardiology*. 2020;5(6):714-722.
22. Sciomer S, Moscucci F, Dessalvi CC, Deidda M, Mercurio G. Gender differences in cardiology: is it time for new guidelines? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018;19(12):685-688.
23. Center for Disease Control and Prevention. Women and Heart Disease. Διαδικτυακή σελίδα: <https://www.cdc.gov/heartdisease/women.htm>. Ημερομηνία πρόσβασης:19-12-2020.
24. Walker S, Asaria M, Manca A, Palmer S, Gale CP, Shah AD, et al. Long-term healthcare use and costs in patients with stable coronary artery disease: a population-based cohort using linked health records (CALIBER). *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016;2(2):125-140.
25. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596.
26. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232-3245.
27. Appelman Y, van Rijn BB, Ten Haaf ME, Boersma E, Peters SA. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):211-218.
28. Bucciarelli V, Caterino AL, Bianco F, Caputi CG, Salerni S, Sciomer S, et al. Depression and cardiovascular disease: The deep blue sea of women's heart. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(3):170-176.
29. Yihua L, Yun J, Dongshen Z. Coronary Artery Disease in Premenopausal and Postmenopausal Women. *Int Heart J*. 2017;58(2):174-179.
30. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, et al. WISE Investigators. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and

- macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(3 Suppl):S21-9.
31. Leonard EA, Marshall RJ. Cardiovascular Disease in Women. *Prim Care.* 2018;45(1):131-141.
 32. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(12):e67-e492.
 33. Crousillat DR, Wood MJ. Valvular Heart Disease and Heart Failure in Women. *Heart Fail Clin.* 2019;15(1):77-85.
 34. De Bellis A, De Angelis G, Fabris E, Cannatà A, Merlo M, Sinagra G. Gender-related differences in heart failure: beyond the "one-size-fits-all" paradigm. *Heart Fail Rev.* 2020;25(2):245-255.
 35. Ski CF, King-Shier K, Thompson DR. Women are dying unnecessarily from cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2020;230:63-65.
 36. Manteuffel M, Williams S, Chen W, Verbrugge RR, Pittman DG, Steinkellner A. Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. *J Womens Health (Larchmt).* 2014;23(2):112-119.
 37. Tamargo J, Rosano G, Walther T, Duarte J, Niessner A, Kaski JC, et al. Gender differences in the effects of cardiovascular drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2017;3(3):163-182.
 38. Kouvari M, Yannakoulia M, Souliotis K, Panagiotakos DB. Challenges in Sex- and Gender-Centered Prevention and Management of Cardiovascular Disease: Implications of Genetic, Metabolic, and Environmental Paths. *Angiology.* 2018;69(10):843-853.
 39. Vogel B, Farhan S, Hahne S, Kozanli I, Kalla K, Freynhofer MK, et al. Sex-related differences in baseline characteristics, management and outcome in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016;5(4):347-353.
 40. O'Neil A, Scovelle AJ, Milner AJ, Kavanagh A. Gender/Sex as a Social Determinant of Cardiovascular Risk. *Circulation.* 2018;137(8):854-864.
 41. Newson L. Menopause and cardiovascular disease. *Post Reprod Health.* 2018;24(1):44-49.

42. Patel H, Aggarwal NT, Rao A, Bryant E, Sanghani RM, Byrnes M, et al. Microvascular Disease and Small-Vessel Disease: The Nexus of Multiple Diseases of Women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020;29(6):770-779.
43. Haider A, Bengs S, Luu J, Osto E, Siller-Matula JM, Muka T, et al. Sex and gender in cardiovascular medicine: presentation and outcomes of acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2020;41(13):1328-1336.
44. Khan E, Brieger D, Amerena J, Atherton JJ, Chew DP, Farshid A, et al. Differences in management and outcomes for men and women with ST-elevation myocardial infarction. *Med J Aust*. 2018;209(3):118-123.
45. Stehli J, Martin C, Brennan A, Dinh DT, Lefkovits J, Zaman S. Sex Differences Persist in Time to Presentation, Revascularization, and Mortality in Myocardial Infarction Treated With Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(10):e012161.
46. Gupta T, Kolte D, Khera S, Agarwal N, Villablanca PA, Goel K, et al. Contemporary Sex-Based Differences by Age in Presenting Characteristics, Use of an Early Invasive Strategy, and Inhospital Mortality in Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction in the United States. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11(1):e005735.
47. Chichareon P, Modolo R, Kerkmeijer L, Tomaniak M, Kogame N, Takahashi K, et al. Association of Sex With Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Subgroup Analysis of the GLOBAL LEADERS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2020;5(1):21-29.
48. Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, et al. INTERHEART Investigators. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J*. 2008;29(7):932-940.
49. Healy B. The Yentl syndrome. *N Engl J Med*. 1991;325(4):274-276.
50. Arora S, Stouffer GA, Kucharska-Newton AM, Qamar A, Vaduganathan M, Pandey A, et al. Twenty Year Trends and Sex Differences in Young Adults hospitalized with Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2019;139(8):1047-1056.
51. Walli-Attaei M, Joseph P, Rosengren A, Chow CK, Rangarajan S, Lear SA, et al. Variations between women and men in risk factors, treatments, cardiovascular

- disease incidence, and death in 27 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;396(10244):97-109.
52. North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2012;110(8):1097-1108.
 53. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. American Heart Association. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(8):933-944.
 54. Paneni F, Diaz Cañestro C, Libby P, Lüscher TF, Camici GG. The Aging Cardiovascular System: Understanding It at the Cellular and Clinical Levels. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(15):1952-1967.
 55. Saeed A, Kampangkaew J, Nambi V. Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2017;13(4):185-192.
 56. McSweeney JC, Rosenfeld AG, Abel WM, Braun LT, Burke LE, Daugherty SL, et al. American Heart Association. Preventing and Experiencing Ischemic Heart Disease as a Woman: State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(13):1302-1331.
 57. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health*. 2019;4(11):e553-e564.
 58. Zhu D, Chung HF, Pandeya N, Dobson AJ, Hardy R, Kuh D, et al. Premenopausal cardiovascular disease and age at natural menopause: a pooled analysis of over 170,000 women. *Eur J Epidemiol*. 2019;34(3):235-246.
 59. Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, Luben R, Bingham SA, Khaw KT, et al. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4953-4960.
 60. Mueller NT, Odegaard AO, Gross MD, Koh WP, Yuan JM, Pereira MA. Age at menarche and cardiovascular disease mortality in Singaporean Chinese women. *Ann Epidemiol*. 2012;22(10):717-722.
 61. Charalampopoulos D, McLoughlin A, Elks CE, Ong KK. Age at menarche and risks of all-cause and cardiovascular death: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2014;180(1):29-40.

62. Canoy D, Beral V, Balkwill A, Wright FL, Kroll ME, Reeves GK, et al. Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK cohort. *Circulation*. 2015;131(3):237-244.
63. Schultz WM, Hayek SS, Samman Tahhan A, Ko YA, Sandesara P, Awad M, et al. Marital Status and Outcomes in Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e005890.
64. Dhindsa DS, Khambhati J, Schultz WM, Tahhan AS, Quyyumi AA. Marital status and outcomes in patients with cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(4):215-220.
65. Wong CW, Kwok CS, Narain A, Gulati M, Mihalidou AS, Wu P, et al. Marital status and risk of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018;104(23):1937-1948.
66. Ramezankhani A, Azizi F, Hadaegh F. Associations of marital status with diabetes, hypertension, cardiovascular disease and all-cause mortality: A long term follow-up study. *PLoS One*. 2019;14(4):e0215593.
67. Manfredini R, De Giorgi A, Tiseo R, Boari B, Cappadona R, Salmi R, et al. Marital Status, Cardiovascular Diseases, and Cardiovascular Risk Factors: A Review of the Evidence. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017;26(6):624-632.
68. Ahmad MI, Majeed CN, Chaudhary D, Dutta A, Jogu HR, Soliman EZ. Relation of Marital Status and QT Interval Prolongation (from the Third National Health and Nutrition Examination Survey). *Am J Cardiol*. 2019;124(2):211-215.
69. Kim HJ, Kim MA, Kim HL, Park SM, Kim M, Yoon HJ, Shin MS, Park SM, Hong KS, Shim WJ. Sex differences of the association between marital status and coronary artery disease in patients experiencing chest pain: The Korean Women's Chest Pain Registry. *Menopause*. 2020;27(7):788-793.
70. Marcus G, Litovchik I, Pereg D, Beigel R, Sholmo N, Iakobishvili Z, et al. Impact of Marital Status on the Outcome of Acute Coronary Syndrome: Results from the Acute Coronary Syndrome Israeli Survey. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(14):e011664.
71. Wu P, Gulati M, Kwok CS, Wong CW, Narain A, O'Brien S, et al. Preterm Delivery and Future Risk of Maternal Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(2):e007809.
72. Carter EB, Stuart JJ, Farland LV, Rich-Edwards JW, Zera CA, McElrath TF, et al. Pregnancy complications as markers for subsequent maternal cardiovascular

- disease: validation of a maternal recall questionnaire. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015;24(9):702-712.
73. Smith GN, Louis JM, Saade GR. Pregnancy and the Postpartum Period as an Opportunity for Cardiovascular Risk Identification and Management. *Obstet Gynecol*. 2019;134(4):851-862.
 74. Brown HL, Smith GN. Pregnancy Complications, Cardiovascular Risk Factors, and Future Heart Disease. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020;47(3):487-495.
 75. Straughen JK, Trudeau S, Misra VK. Changes in adipose tissue distribution during pregnancy in overweight and obese compared with normal weight women. *Nutr Diabetes*. 2013;3(8):e84.
 76. Sonagra AD, Biradar SM, K D, Murthy D S J. Normal pregnancy- a state of insulin resistance. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(11):CC01-CC03.
 77. Oliver-Williams C, Vladutiu CJ, Loehr LR, Rosamond WD, Stuebe AM. The Association Between Parity and Subsequent Cardiovascular Disease in Women: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019;28(5):721-727.
 78. Elkayam U, Goland S, Pieper PG, Silverside CK. High-Risk Cardiac Disease in Pregnancy: Part I. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(4):396-410.
 79. Creanga AA, Syverson C, Seed K, Callaghan WM. Pregnancy-Related Mortality in the United States, 2011-2013. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2):366-373.
 80. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK. Births: Final Data for 2018. *Natl Vital Stat Rep*. 2019;68(13):1-47.
 81. Stephen EH, Chandra A, King RB. Supply of and demand for assisted reproductive technologies in the United States: clinic- and population-based data, 1995-2010. *Fertil Steril*. 2016;105(2):451-458.
 82. Laopaiboon M, Lumbiganon P, Intarut N, Mori R, Ganchimeg T, Vogel JP, et al. WHO Multicountry Survey on Maternal Newborn Health Research Network. Advanced maternal age and pregnancy outcomes: a multicountry assessment. *BJOG*. 2014;121(1):49-56.
 83. Ramlakhan KP, Johnson MR, Roos-Hesselink JW. Pregnancy and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(11):718-731.
 84. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC

- Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165-3241.
85. Grandi SM, Filion KB, Yoon S, Ayele HT, Doyle CM, Hutcheon JA, et al. Cardiovascular Disease-Related Morbidity and Mortality in Women With a History of Pregnancy Complications. *Circulation*. 2019;139(8):1069-1079.
 86. Coutinho T, Lamai O, Nerenberg K. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Cardiovascular Diseases: Current Knowledge and Future Directions. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20(7):56.
 87. Roos-Hesselink J, Baris L, Johnson M, De Backer J, Otto C, Marelli A, et al. Pregnancy outcomes in women with cardiovascular disease: evolving trends over 10 years in the ESC Registry Of Pregnancy And Cardiac disease (ROPAC). *Eur Heart J*. 2019;40(47):3848-3855.
 88. Tooher J, Thornton C, Makris A, Ogle R, Korda A, Hennessy A. All Hypertensive Disorders of Pregnancy Increase the Risk of Future Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2017;70(4):798-803.
 89. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S13-S27.
 90. Mack LR, Tomich PG. Gestational Diabetes: Diagnosis, Classification, and Clinical Care. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017;44(2):207-217.
 91. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3342.
 92. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*. 2019; 5(1):1-19.
 93. Rodriguez M, Shoupe D. Surgical Menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(3):531-542.
 94. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M, Mishra GD, Pal L, Rees M, et al. Menopause. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15004.
 95. Palacios S, Henderson VW, Siseles N, Tan D, Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric*. 2010;13(5):419-428.

96. Inayat K, Danish N, Hassan L. Symptoms Of Menopause In Peri And Postmenopausal Women And Their Attitude Towards Them. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2017;29(3):477-480.
97. Chester RC, Kling JM, Manson JE. What the Women's Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy. *Clin Cardiol*. 2018;41(2):247-252.
98. Harvey RE, Coffman KE, Miller VM. Women-specific factors to consider in risk, diagnosis and treatment of cardiovascular disease. *Womens Health (Lond)*. 2015;11(2):239-257.
99. Portman DJ, Gass ML. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21(10):1063-1068.
100. Augoulea A, Moros M, Lykeridou A, Kaparos G, Lyberi R, Panoulis K. Psychosomatic and vasomotor symptom changes during transition to menopause. *Prz Menopauzalny*. 2019;18(2):110-115.
101. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728-753.
102. Thurston RC. Vasomotor symptoms: natural history, physiology, and links with cardiovascular health. *Climacteric*. 2018;21(2):96-100.
103. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):3975-4011.
104. Naftolin F, Friedenthal J, Nachtigall R, Nachtigall L. Cardiovascular health and the menopausal woman: the role of estrogen and when to begin and end hormone treatment. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1576.
105. Pinkerton JV. Hormone Therapy for Postmenopausal Women. *N Engl J Med*. 2020;382(5):446-455.
106. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R, et al. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2016;1(7):767-776.

107. Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(2):178-186.
108. Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, Herrington DM, Vaidya D. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause.* 2012;19(10):1081-1087.
109. Ley SH, Li Y, Tobias DK, Manson JE, Rosner B, Hu FB, et al. Duration of Reproductive Life Span, Age at Menarche, and Age at Menopause Are Associated With Risk of Cardiovascular Disease in Women. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):e006713.
110. Hall PS, Nah G, Howard BV, Lewis CE, Allison MA, Sarto GE, et al Reproductive Factors and Incidence of Heart Failure Hospitalization in the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(20):2517-2526.
111. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Finneran P, Klarin D, Bhatt DL, et al. Association of Premature Natural and Surgical Menopause With Incident Cardiovascular Disease. *JAMA.* 2019;322(24):2411-2421.
112. Shufelt CL, Pacheco C, Tweet MS, Miller VM. Sex-Specific Physiology and Cardiovascular Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1065:433-454.
113. Samson ME, Adams SA, Merchant AT, Maxwell WD, Zhang J, Bennett CL, et al. Cardiovascular disease incidence among females in South Carolina by type of oral contraceptives, 2000-2013: a retrospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;294(5):991-997.
114. Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception.* 2016;94(4):328-339.
115. Crous-Bou M, Harrington LB, Kabrhel C. Environmental and Genetic Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(8):808-820.
116. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD004143.
117. Bachanek M, Abdalla N, Cendrowski K, Sawicki W. Value of ultrasonography in the diagnosis of polycystic ovary syndrome - literature review. *J Ultrason.* 2015;15(63):410-422.

118. Jalilian A, Kiani F, Sayehmiri F, Sayehmiri K, Khodae Z, Akbari M. Prevalence of polycystic ovary syndrome and its associated complications in Iranian women: A meta-analysis. *Iran J Reprod Med.* 2015;13(10):591-604.
119. Bachelot A. Polycystic ovarian syndrome: clinical and biological diagnosis. *Ann Biol Clin (Paris).* 2016;74(6):661-667.
120. Glintborg D, Andersen M. Management of endocrine disease: Morbidity in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(2):R53-R65.
121. Papadakis G, Kandaraki E, Papalou O, Vryonidou A, Diamanti-Kandarakis E. Is cardiovascular risk in women with PCOS a real risk? Current insights. *Minerva Endocrinol.* 2017;42(4):340-355.
122. Reis GV, Gontijo NA, Rodrigues KF, Alves MT, Ferreira CN, Gomes KB. Vitamin D receptor polymorphisms and the polycystic ovary syndrome: A systematic review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(3):436-446.
123. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16057.
124. Zore T, Joshi NV, Lizneva D, Azziz R. Polycystic Ovarian Syndrome: Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med.* 2017;35(3):271-281.
125. Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(2):359-367.
126. Zhu T, Cui J, Goodarzi MO. Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Type 2 Diabetes, Coronary Heart Disease, and Stroke. *Diabetes.* 2021;70(2):627-637.
127. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2013;6:1-13.
128. Glintborg D, Rubin KH, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):37.
129. Zhao L, Zhu Z, Lou H, Zhu G, Huang W, Zhang S, Liu F. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(23):33715-33721.
130. Zhou Y, Wang X, Jiang Y, Ma H, Chen L, Lai C, et al. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of stroke and all-cause mortality: insights from a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(12):904-910.

131. de Groot PC, Dekkers OM, Romijn JA, Dieben SW, Helmerhorst FM. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17(4):495-500.
132. Meun C, Gunning MN, Louwers YV, Peters H, Roos-Hesselink J, Roeters van Lennep J, Rueda Ochoa OL, Appelman Y, Lambalk N, Boersma E, Kavousi M, Fauser BC, Laven JS; CREW consortium. The cardiovascular risk profile of middle-aged women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;92(2):150-158.
133. Ramezani Tehrani F, Amiri M, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Carmina E. Cardiovascular events among reproductive and menopausal age women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(1):12-23.
134. Ding DC, Tsai IJ, Wang JH, Lin SZ, Sung FC. Coronary artery disease risk in young women with polycystic ovary syndrome. *Oncotarget*. 2018;9(9):8756-8764.
135. Zhang J, Xu JH, Qu QQ, Zhong GQ. Risk of Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Polycystic Ovarian Syndrome Women: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:552421.
136. Ndumele CE, Matsushita K, Lazo M, Bello N, Blumenthal RS, Gerstenblith G, et al. Obesity and Subtypes of Incident Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(8):e003921.
137. Kang MY, Hong YC. Inter-correlation between working hours, sleep duration, obesity, and 10-year risk for CHD. *Am J Ind Med*. 2016;59(4):338-339.
138. Kwagyan J, Retta TM, Ketete M, Bettencourt CN, Maqbool AR, Xu S, et al. Obesity and Cardiovascular Diseases in a High-Risk Population: Evidence-Based Approach to CHD Risk Reduction. *Ethn Dis*. 2015;25(2):208-213.
139. Cao Q, Yu S, Xiong W, Li Y, Li H, Li J, et al. Waist-hip ratio as a predictor of myocardial infarction risk: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(30):e11639.
140. Streng KW, Voors AA, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, et al. Waist-to-hip ratio and mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(9):1269-1277.

141. Eun Y, Lee SN, Jung J, Kim MS, Moon KW, Yoo KD. Association between waist-hip ratio and coronary artery calcification in postmenopausal women. *Menopause*. 2020;27(9):1010-1014.
142. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: Conception, birth and rebirth. *J. Affect. Disord*. 2001;67:3–19
143. Laios K, Tsoukalas G, Kontaxaki MI, Karamanou M, Androutsos G. Suicide in ancient greece. *Psychiatriki* 2014;25:200–207.
144. Χριστοδούλου ΓΝ. *Κατάθλιψη*. Εκδ., Βήτα, Αθήνα, 2005.
145. LeGates TA, Kvarita MD, Thompson SM. Sex differences in antidepressant efficacy. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(1):140-154.
146. Λύκουρας Α, Σολδάτος Κ, Ζέρβας Γ. *Διασυνδεδετική Ψυχιατρική*. Εκδ., Βήτα, Αθήνα, 2009.
147. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289(23):3095-3105.
148. Lam RW, McIntosh D, Wang J, Enns MW, Kolivakis T, Michalak EE, et al. CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 1. Disease Burden and Principles of Care. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):510-523.
149. Huang Y, Wang Y, Wang H, Liu Z, Yu X, Yan J, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(3):211-224.
150. Economou M, Peppou LE, Souliotis K, Stylianidis S. The impact of the economic crisis in Greece: Epidemiological perspective and community implications. In *Social and Community Psychiatry*. Springer, Cham. 2016;469-483.
151. Sassarini DJ. Depression in midlife women. *Maturitas*. 2016;94:149-154.
152. Bernard JER. Depression: a review of its definition. *MOJ Addict Med Ther*. 2018;5(1):6-7.
153. Duan L, Gao Y, Shao X, Tian C, Fu C, Zhu G. Research on the Development of Theme Trends and Changes of Knowledge Structures of Drug Therapy Studies on Major Depressive Disorder Since the 21st Century: A Bibliometric Analysis. *Front Psychiatry*. 2020;11:647.

154. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858.
155. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392(10161):2299-2312.
156. Schulz PE, Arora G. Depression. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2015;21(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry):756-771.
157. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision, 5th Edition*. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2013.
158. Πολυκανδριώτη Μ, Στεφανίδου Σ. Κατάθλιψη σε μη ψυχιατρικούς ασθενείς. Το βήμα του Ασκληπιού. 2013;12(4):397-408.
159. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16065.
160. Kneisl C, Wilson H, Trigoboff E. Σύγχρονη Νοσηλευτική Ψυχικής Υγείας. Επιμέλεια: Μαρία Καρανικόλα. Εκδ., Ελλην, Αθήνα, 2009.
161. American Psychiatric Association. *Practice guidelines for the treatment of patients with major depressive disorders*. 3rd ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2010.
162. Campbell LF, Norcross JC, Vasquez MJ, Kaslow NJ. Recognition of psychotherapy effectiveness: the APA resolution. *Psychotherapy*. 2013;50(1):98-101.
163. Cuijpers P, Quero S, Dowrick C, Arroll B. Psychological Treatment of Depression in Primary Care: Recent Developments. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(12):129.
164. Gujral S, Aizenstein H, Reynolds CF 3rd, Butters MA, Erickson KI. Exercise effects on depression: Possible neural mechanisms. *Gen Hosp Psychiatry*. 2017;49:2-10.
165. Schuch FB, Stubbs B. The Role of Exercise in Preventing and Treating Depression. *Curr Sports Med Rep*. 2019;18(8):299-304.
166. de Lorent L, Agorastos A, Yassouridis A, Kellner M, Muhtz C. Auricular Acupuncture Versus Progressive Muscle Relaxation in Patients with Anxiety Disorders or Major Depressive Disorder: A Prospective Parallel Group Clinical Trial. *J Acupunct Meridian Stud*. 2016;9(4):191-199.

167. Hofmann SG, Gómez AF. Mindfulness-Based Interventions for Anxiety and Depression. *Psychiatr Clin North Am.* 2017;40(4):739-749.
168. Li SYH, Bressington D. The effects of mindfulness-based stress reduction on depression, anxiety, and stress in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Ment Health Nurs.* 2019;28(3):635-656.
169. Dainer-Best J, Shumake JD, Beevers CG. Positive imagery training increases positive self-referent cognition in depression. *Behav Res Ther.* 2018;111:72-83.
170. Nelm JA, Castel L. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Trials of Clinical Emotional Freedom Techniques (EFT) for the Treatment of Depression. *Explore (NY).* 2016;12(6):416-426.
171. Hopper SI, Murray SL, Ferrara LR, Singleton JK. Effectiveness of diaphragmatic breathing for reducing physiological and psychological stress in adults: a quantitative systematic review. *JBIM Database System Rev Implement Rep.* 2019;17(9):1855-1876.
172. Zung WW. A self rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry.* 1965;12:63-70.
173. Zung W. Zung Self-Rating Depression Scale and Depression Status Inventory. In: Satorious N, Ban T, editors. *Assessment of depression.* Springer-Verlag, New York, 1986.
174. Fountoulakis KN, Iacovides A, Samolis S, Kleanthous S, Kaprinis SG, St Kaprinis G, et al. Reliability, validity and psychometric properties of the Greek translation of the Zung Depression Rating Scale. *BMC Psychiatry.* 2001;1:6.
175. De Hert M, Detraux J, Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20(1):31-40.
176. Penninx BW. Depression and cardiovascular disease: Epidemiological evidence on their linking mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;74(Pt B):277-286.
177. Pan A, Okereke OI, Sun Q, Logroscino G, Manson JE, Willett WC, et al. Depression and incident stroke in women. *Stroke.* 2011;42(10):2770-2775.
178. Garcia M, Miller VM, Gulati M, Hayes SN, Manson JE, Wenger NK, et al. Focused Cardiovascular Care for Women: The Need and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(2):226-240.
179. Wright L, Simpson W, Van Lieshout RJ, Steiner M. Depression and cardiovascular disease in women: is there a common immunological basis? A theoretical synthesis. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2014;8(2):56-69.

180. Salk RH, Hyde JS, Abramson LY. Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychol Bull.* 2017;143(8):783-822.
181. Whang W, Kubzansky LD, Kawachi I, Rexrode KM, Kroenke CH, Glynn RJ, et al. Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women: results from the Nurses' Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(11):950-958.
182. Smolderen KG, Strait KM, Dreyer RP, D' Onofrio G, Zhou S, Lichman JH, et al. Depressive symptoms in younger women and men with acute myocardial infarction: insights from the VIGRO study. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(4):e001424.
183. Ibeneme SC, Nwosu AO, Ibeneme GC, Bakare MO, Fortwengel G, Limaye D. Distribution of symptoms of post-stroke depression in relation to some characteristics of the vulnerable patients in socio-cultural context. *Afr Health Sci.* 2017;17(1):70-78.
184. Agarwal S, Presciutti A, Verma J, Pavol MA, Anbarasan D, Brodie D, et al. Women have worse cognitive, functional, and psychiatric outcomes at hospital discharge after cardiac arrest. *Resuscitation.* 2018;125:12-15.
185. Möller-Leimkühler AM. Gender differences in cardiovascular disease and comorbid depression. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007;9(1):71-83.
186. Gafarov VV, Panov DO, Gromova EA, Gagulin IV, Gafarova AV. The influence of depression on risk development of acute cardiovascular diseases in the female population aged 25-64 in Russia. *Int J Circumpolar Health.* 2013;5:72.
187. Jee YH, Chang H, Jung KJ, Jee S. H. Cohort study on the effects of depression on atherosclerotic cardiovascular disease risk in Korea. *BMJ open.* 2019; 9(6): e026913.
188. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-952.
189. Whooley MA, Wong JM. Depression and cardiovascular disorders. *Annual review of clinical psychology.* 2013; 9: 327-354.
190. Halaris A. Inflammation-associated co-morbidity between depression and cardiovascular disease. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2017; 31: 45–70.

191. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017; 16(2):163-180.
192. Gan Y, Gong Y, Tong X, Sun H, Cong Y, Dong X, et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*. 2014;14:371.
193. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. 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*. 2006; 27(23): 2763-2774.
194. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease: a review and meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2002; 23(1): 51-61.
195. Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta-analysis *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(7):613-626.
196. Wu Q, Kling JM. Depression and the Risk of Myocardial Infarction and Coronary Death: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(6):e2815.
197. Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med*. 2003;65(2):201-210.
198. Carney RM, Freedland KE. Depression in patients with coronary heart disease. *Am J Med*. 2008;121(11 Suppl 2):S20-S27.
199. Thombs BD, Bass EB, Ford DE, Stewart KJ, Tsilidis KK, Patel U, et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med*. 2006;21(1):30-38
200. Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, Cenko E, Cubedo J, Dorobantu M, et al. ESC Scientific Document Group Reviewers. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J*. 2020;41(17):1687-1696.
201. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, et al. American Heart Association. Acute Myocardial Infarction in Women: A

- Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(9):916-947.
202. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015; 49: 206–215.
203. Kidwell M, Ellenbroek BA. Heart and soul: heart rate variability and major depression. *Behav Pharmacol*. 2018;29(2 and 3-Spec Issue):152-164.
204. Celano CM, Daunis DJ, Lokko HN, Campbell KA, Huffman JC. Anxiety Disorders and Cardiovascular Disease. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18(11):101.
205. Allabadi H, Probst-Hensch N, Alkaiyat A, Haj-Yahia S, Schindler C, Kwiatkowski M, et al. Mediators of gender effects on depression among cardiovascular disease patients in Palestine. *BMC psychiatry*. 2019; 19(1): 284.
206. Lichtman JH, Bigger JT Jr, Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lespérance F, et al. American Heart Association. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment. *Circulation*. 2008;118(17):1768-1775.
207. Bhattacharjee S, Goldstone L, Vadiiei N, Lee JK, Burke WJ. Depression Screening Patterns, Predictors, and Trends Among Adults Without a Depression Diagnosis in Ambulatory Settings in the United States. *Psychiatr Serv*. 2018;69(10):1098-1100.
208. Buckland S, Pozehl B, Yates B. Clarifying the Concept of Depression in Women With Coronary Heart Disease. *ANS Adv Nurs Sci*. 2019;42(4):E24-E37.
209. Messina M. Soy and Health Update: Evaluation of the Clinical and Epidemiologic Literature. *Nutrients*. 2016;8(12):754.
210. Πολυκανδριώτη Μ, Γουδέβενος Ι, Μιχάλης Λ, Πατσιλινάκος Σ, Νικολάου Β, Ολύμπιος Χ, και συν. Επίπτωση του άγχους και της κατάθλιψης στις ανάγκες νοσηλευομένων ασθενών με στεφανιαία νόσο. *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής*. 2012;29(1):33-43.
211. Gomez MA, Merz NB, Eastwood JA, Pepine CJ, Handberg EM, Bittner V, et al. Psychological stress, cardiac symptoms, and cardiovascular risk in women with suspected ischaemia but no obstructive coronary disease. *Stress Health*. 2020;36(3):264-273.

212. Buckland SA, Pozehl B, Yates B. Depressive symptoms in women with Coronary Heart Disease: A systematic review of the longitudinal literature. *Journal of Cardiovascular Nursing*. 2019;34(1):52-59.
213. AbuRuz ME, Al-Dweik G. Depressive symptoms and complications early after acute myocardial infarction: gender differences. *Open Nurs J*. 2018; 12: 205–214.
214. Parker GB, Cvejic E, Vollmer-Conna U, McCraw S, Granville Smith I, Walsh WF. Depression and poor outcome after an acute coronary event: Clarification of risk periods and mechanisms. *Aust N Z J Psychiatry*. 2019;53(2):148-157.
215. Dreyer RP, Dharmarajan K, Kennedy KF, Jones PG, Vaccarino V, Murugiah K, et al. Sex Differences in 1-Year All-Cause Rehospitalization in Patients After Acute Myocardial Infarction: A Prospective Observational Study. *Circulation*. 2017;135(6):521-531.
216. Pimple P, Lima BB, Hammadah M, Wilmot K, Ramadan R, Levantsevych O, et al. Psychological Distress and Subsequent Cardiovascular Events in Coronary Artery Disease: *J Am Heart Assoc*. 2019;8(9):e011866.
217. O'Neil A, Fisher AJ, Kibbey KJ, Jacka FN, Kotowicz MA, Williams LJ, et al. Depression is a risk factor for incident coronary heart disease in women: An 18-year longitudinal study. *J Affect Disord*. 2016;196:117-124.
218. Miao Jonasson J, Hendryx M, Shadyab AH, Kelley E, Johnson KC, Kroenke CH, et al. Social Support, Social Network Size, Social Strain, Stressful Life Events, and Coronary Heart Disease in Women With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(8):1759-1766.
219. Chandrasekhar J, Dangas G, Mehran R. Valvular Heart Disease in Women, Differential Remodeling, and Response to New Therapies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19(9):74.
220. Demir E, Çimen A. Food Allergy and Psychiatric Disorders. *Journal of Experimental and Basic Medical Sciences* 2020;1(1):23-27
221. Patten SB, Williams JV. Self-reported allergies and their relationship to several Axis I disorders in a community sample. *Int J Psychiatry Med*. 2007;37(1):11-22.
222. Patten SB, Williams JV, Lavorato DH, Eliasziw M. Allergies and major depression: a longitudinal community study. *Biopsychosoc Med*. 2009;3:3.
223. Lillestol K, Berstad A, Lind R, Florvaag E, Arslan Lied G, Tangen T. Anxiety and depression in patients with self-reported food hypersensitivity. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010;32(1):42-48.

224. Hidese S, Nogawa S, Saito K, Kunugi H. Food allergy is associated with depression and psychological distress: A web-based study in 11,876 Japanese. *J Affect Disord.* 2019;245:213-218.
225. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry.* 2009;65(9):732-741.
226. Kim YK, Na KS, Myint AM, Leonard BE. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016;64:277-284.
227. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29(2):201-217.
228. Kiecolt-Glaser JK, Derry HM, Fagundes CP. Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat. *Am J Psychiatry.* 2015;172(11):1075-1091.
229. Postolache TT, Komarow H, Tonelli LH. Allergy: a risk factor for suicide? *Curr Treat Options Neurol.* 2008;10(5):363-376.
230. Teufel M, Biedermann T, Rapps N, Hausteiner C, Henningsen P, Enck P, et al. Psychological burden of food allergy. *World J Gastroenterol.* 2007;13(25):3456-3465.
231. Cramer H, Lauche R, Adams J, Frawley J, Broom A, Sibbritt D. Is depression associated with unhealthy behaviors among middle-aged and older women with hypertension or heart disease? *Women's health issues.* 2020; 30(1):35-40.
232. Faraco G, Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. *Hypertension.* 2013;62:810–817.
233. van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med.* 2000;342(1):1-8.
234. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blankestijn PJ, Cirillo M, Ohkubo T, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet.* 2012;380(9854):1649-1661.
235. Schillaci G, Pucci G, Perlini S. From hypertension to hypertrophy to heart failure: the role of cardiotrophin-1. *J Hypertens.* 2013;31(3):474– 476.

236. Mittal BV, Singh AK. Hypertension in the developing world: challenges and opportunities. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(3):590-598.
237. Almas A, Patel J, Ghori U, Ali A, Edhi AI, Khan MA. Depression is linked to uncontrolled hypertension: a case-control study from Karachi, Pakistan. *J Ment Health.* 2014 ;23(6):292-296.
238. Rueda B, Pérez-García AM. Coping strategies, depressive symptoms and quality of life in hypertensive patients: mediational and prospective relations. *Psychol Health.* 2013;28(10):1152-1170.
239. Saboya PM, Zimmermann PR, Bodanese LC. Association between anxiety or depressive symptoms and arterial hypertension, and their impact on the quality of life. *Int J Psychiatry Med.* 2010;40(3):307-320.
240. Batal O, Khatib OF, Bair N, Aboussouan LS, Minai OA. Sleep quality, depression, and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Lung.* 2011;189(2):141-149.
241. Maguire LK, Hughes CM, McElnay JC. Exploring the impact of depressive symptoms and medication beliefs on medication adherence in hypertension--a primary care study. *Patient Educ Couns.* 2008;73(2):371-376.
242. Moise N, Davidson KW, Chaplin W, Shea S, Kronish I. Depression and clinical inertia in patients with uncontrolled hypertension. *JAMA Intern Med.* 2014;174(5):818-819.
243. Oganov RG, Pogosova GV, Koltunov IE, Romasenko LV, Deev AD, Iufereva IuM. Depressive symptoms worsen cardiovascular prognosis and shorten length of life in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Kardiologiya.* 2011;51(2):59-66.
244. Davidson K, Jonas BS, Dixon KE, Markovitz JH. Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA study? Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Arch Intern Med.* 2000;160(10):1495-1500.
245. Meng L, Chen D, Yang Y, Zheng Y, Hui R. Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Hypertens.* 2012;30(5):842-851.
246. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Antidepressant Drugs. In: Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC, eds. *Pharmacology.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.

247. Thomas J, Jones G, Scarinci I, Brantley P. A descriptive and comparative study of the prevalence of depressive and anxiety disorders in low-income adults with type 2 diabetes and other chronic illnesses. *Diabetes Care*. 2003;26(8):2311-2317.
248. Li Z, Li Y, Chen L, Chen P, Hu Y. Prevalence of Depression in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(31):e1317.
249. Reibis R, Treszl A, Wegscheider K, Bestehorn K, Karmann B, Völler H. Disparity in risk factor pattern in premature versus late-onset coronary artery disease: a survey of 15,381 patients. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:473-81.
250. Kretchy IA, Owusu-Daaku FT, Danquah SA. Mental health in hypertension: assessing symptoms of anxiety, depression and stress on anti-hypertensive medication adherence. *Int J Ment Health Syst*. 2014;8:25.
251. Wells KB, Stewart A, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Daniels M, et al. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA*. 1989;262(7):914-919.
252. Vaccarino V, Bremner JD. Behavioral, emotional and neurobiological determinants of coronary heart disease risk in women. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;74(Pt B):297-309.
253. Vaccarino V, Sullivan S, Hammadah M, Wilmot K, Al Mheid I, Ramadan R, et al. Mental Stress-Induced-Myocardial Ischemia in Young Patients With Recent Myocardial Infarction: Sex Differences and Mechanisms. *Circulation*. 2018;137(8):794-805.
254. Hyun KK, Redfern J, Patel A, Peiris D, Brieger D, Sullivan D, et al. Gender inequalities in cardiovascular risk factor assessment and management in primary healthcare. *Heart*. 2017;103(7):492-498.
255. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Archives of general psychiatry*. 2006;63(4):375-382.
256. Shufelt C, Dutra E, Torbati T, Ramineni T. A clinical prescription for heart health in midlife women. *Maturitas*. 2019;119:46-53.
257. Bromberger J, Schott L, Kravitz H, Joffe H. Risk factors for major depression during midlife among a community sample of women with and without prior major depression: are they the same or different? *Psychological medicine*. 2015;45(8):1653-1664.

258. Mulhall S, Andel R, Anstey KJ. Variation in symptoms of depression and anxiety in midlife women by menopausal status. *Maturitas*. 2018 ;108:7-12.
259. Ozdemir K, Sahin S, Guler DS, Unsal A, Akdemir N. Depression, anxiety, and fear of death in postmenopausal women. *Menopause*. 2020; 27(9): 1030-1036.
260. Dudek KA, Dion-Albert L, Kaufmann FN, Tuck E, Lebel M, Menard C. Neurobiology of resilience in depression: immune and vascular insights from human and animal studies. *Eur J Neurosci*. 2021;53(1):183-221.
261. Webb M, Davies M, Ashra N, Bodicoat D, Brady E, Webb D, et al. The association between depressive symptoms and insulin resistance, inflammation and adiposity in men and women. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187448.
262. Farrell K, Antoni MH. Insulin resistance, obesity, inflammation, and depression in polycystic ovary syndrome: biobehavioral mechanisms and interventions. *Fertil Steril*. 2010;94(5):1565-1574.
263. Barry JA, Kuczmierczyk AR, Hardiman PJ. Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2011;26(9):2442-2451.
264. Hollinrake E, Abreu A, Maifeld M, Van Voorhis BJ, Dokras A. Increased risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2007;87(6):1369-1376.
265. Månsson M, Holte J, Landin-Wilhelmsen K, Dahlgren E, Johansson A, Landén M. Women with polycystic ovary syndrome are often depressed or anxious--a case control study. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(8):1132-1138.
266. Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2017;32(5):1075-1091.
267. Brutocao C, Zaiem F, Alsawas M, Morrow AS, Murad MH, Javed A. Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2018;62(2):318-325.
268. Klimczak D, Szlendak-Sauer K, Radowicki S. Depression in relation to biochemical parameters and age in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;184:43-47.
269. Annagür BB, Tazegül A, Uguz F, Kerimoglu ÖS, Tekinarslan E, Celik Ç. Biological correlates of major depression and generalized anxiety disorder in women with polycystic ovary syndrome. *J Psychosom Res*. 2013;74(3):244-247.

270. ACOG Practice Bulletin No. 108: Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2009;114(4):936.
271. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016;31(12):2841-2855.
272. Gorini A, Giuliani M, Raggio L, Barbieri S, Tremoli E. Depressive and Anxiety Symptoms Screening in Cardiac Inpatients: A Virtuous Italian Approach to Psychocardiology. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(14):5007.