

## CAPÍTULO 27

ARTIGO DE REVISÃO

### MECANISMOS INFLAMATÓRIOS E DESFECHOS CARDIOVASCULARES NA DEPRESSÃO

**Autor Principal**

**Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas**

**Coautores**

Mara Flávia Mamedio Avallone

Vanessa Piazzini de Faria

Alessandra Maria de Araújo Mendes

Rodrigues

Laiza Medeiros dos Anjos

Ruan Gabriel Reinaldo

Whanny Cristina dos Santos Albuquerque

**Resumo** A interdependência entre a saúde mental e a estabilidade do sistema cardiovascular representa um dos campos mais férteis e necessários da medicina atual. Historicamente tratadas como esferas independentes, a depressão e as doenças cardiovasculares revelam, com base em evidências clínicas e moleculares robustas, uma simbiose fisiopatológica profunda e de via dupla. A depressão não se configura meramente como uma resposta emocional ao diagnóstico de uma cardiopatia. Ela atua como um fator de risco independente e primário, capaz de acelerar processos ateroscleróticos e aumentar a suscetibilidade a eventos críticos, como o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral. No centro dessa conexão, emergem mecanismos biológicos complexos que envolvem a inflamação crônica de baixo grau, caracterizada pela elevação de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-6 e o fator de necrose tumoral alfa, além da desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e do desequilíbrio persistente do sistema nervoso autônomo. Essas alterações biológicas resultam em disfunção endotelial, aumento da agregação plaquetária e instabilidade miocárdica. Paralelamente, determinantes comportamentais, como o tabagismo, o sedentarismo e a má adesão aos regimes terapêuticos, amplificam esse cenário de vulnerabilidade. Estudos epidemiológicos demonstram que a abordagem integrada, que une o suporte psicossocial à farmacologia cardiovascular, é capaz de alterar o prognóstico clínico, evidenciando que a remissão dos sintomas depressivos está diretamente correlacionada à redução da mortalidade cardíaca. Diante das estimativas globais que posicionam o transtorno depressivo como o principal contribuinte para a carga de doenças na próxima década, a compreensão detalhada das vias moleculares e sistêmicas que unem estas condições é fundamental. Enquanto a obesidade, o diabetes e a inatividade física agravam ainda esse quadro, intervenções nutricionais e relaxamento guiado são apontadas como ferramentas complementares essenciais. A transição para

um modelo de cuidado integral e multidisciplinar é o caminho para otimizar a sobrevida de pacientes que enfrentam esta complexa sobreposição de agravos.

**Palavras-chave:** Depressão. Ansiedade. Doença cardiovascular. Inflamação. Qualidade de vida

## 1. PERSPECTIVAS ATUAIS E A CONEXÃO PSICOCARDIOLÓGICA

A compreensão clínica das doenças cardiovasculares (DCV) evoluiu para além dos fatores de risco tradicionais, reconhecendo agora que a depressão e as doenças do coração estão intrinsecamente ligadas por uma rede complexa de fatores biológicos, psicológicos e comportamentais. O entendimento atual estabelece que a depressão não é apenas uma consequência do adoecimento cardiovascular, mas um fator de risco independente para o desenvolvimento de patologias do sistema circulatório, aumentando a vulnerabilidade individual a eventos graves, como o infarto do miocárdio, o acidente vascular cerebral e a insuficiência cardíaca. Essa relação se manifesta de forma bidirecional, uma vez que pacientes já diagnosticados com DCV apresentam uma prevalência de episódios depressivos significativamente superior à observada na população em geral.

O impacto da depressão na saúde cardiovascular é mediado por múltiplos mecanismos fisiopatológicos. Entre os principais, destacam-se a indução de um estado de inflamação crônica, a disfunção do sistema nervoso autônomo, o aumento do estresse oxidativo e alterações profundas no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. Adicionalmente, a depressão promove a modificação negativa de comportamentos de saúde, incentivando o tabagismo, o consumo de dietas hipercalóricas e o sedentarismo. A inflamação, em particular, surge como o elo crucial entre as duas condições; citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), desencadeiam respostas sistêmicas que aceleram a progressão da aterosclerose e comprometem a função endotelial.

A manifestação clínica dessa conexão é frequentemente observada em pacientes com doença arterial coronariana (DAC). O acúmulo gradual de placas ateroscleróticas resulta em quadros que podem variar desde a angina estável até síndromes coronarianas agudas. A DAC estável envolve diversas fisiopatologias, incluindo obstruções coronarianas fixas ou disfunções não obstrutivas que geram isquemia induzida e angina. Em todos esses cenários, a presença da depressão — caracterizada pela anedonia e pelo humor deprimido — reduz drasticamente a qualidade de vida e a capacidade de recuperação do paciente. A Tabela 1 mostra como os componentes do transtorno depressivo se traduzem em riscos fisiológicos diretos ao sistema cardiovascular, baseando-se nas evidências discutidas no texto principal.

**Tabela 1** – Correlação entre fatores depressivos e impacto cardiovascular sistêmico

<b>Fator Depressivo</b>	<b>Mecanismo Biológico Associado</b>	<b>Consequência Cardiovascular</b>
<b>Elevação de Citocinas (IL-6, TNF-<math>\alpha</math>)</b>	Inflamação Crônica Sistêmica	Aceleração da Aterosclerose e Disfunção Endotelial
<b>Desregulação do Eixo HPA</b>	Aumento de Cortisol e Estresse Oxidativo	Hipertensão e Dano Celular Miocárdico
<b>Disfunção Autonômica</b>	Redução da Variabilidade da Frequência Cardíaca	Aumento do Risco de Arritmias e Morte Súbita
<b>Comportamento de Risco</b>	Tabagismo e Sedentarismo	Obesidade e Pior Perfil Lipídico
<b>Aderência Reduzida</b>	Negligência com Medicamentos	Descontrole Glicêmico e Pressórico

## 2. CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO E IMPACTO GLOBAL

A percepção de que a saúde mental influencia o coração não é recente, mas a validação científica dessa correlação ganhou força apenas a partir da década de 1980. Atualmente, a depressão é reconhecida como um preditor de morbidade e mortalidade cardiovascular em escala global. Dados epidemiológicos indicam que cerca de 5% da população mundial sofre de depressão, com projeções da Organização Mundial da Saúde sugerindo que este transtorno será o maior contribuinte para a carga global de doenças até o ano de 2030.

A prevalência de sintomas depressivos em pacientes com DAC estabelecida varia entre 20% e 40%, um índice drasticamente superior ao encontrado em indivíduos sem cardiopatias. Estudos de coorte demonstram que a exposição prolongada a quadros depressivos — especialmente aqueles com duração entre 2 e 5 anos — eleva significativamente o risco de incidência de DCV em comparação com episódios de curta duração. Além disso, a presença simultânea de ansiedade e depressão em pacientes pós-infarto está associada a um risco de 2 a 4 vezes maior de ocorrência de novos eventos cardiovasculares adversos.

Em termos de mortalidade, a depressão está ligada a um aumento da letalidade em pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio, chegando a ser três vezes maior do que em pacientes sem o transtorno mental. Curiosamente, a melhora clínica da depressão tem demonstrado um efeito positivo direto no prognóstico das doenças cardíacas. No entanto, um desafio persistente reside na taxa de tratamento: menos de 20% dos pacientes com DCV que apresentam sintomas depressivos recebem intervenção terapêutica adequada. O uso de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), como o escitalopram e a sertralina, tem se mostrado seguro e custo-efetivo para essa população, contribuindo para a estabilização do humor e, potencialmente, para a redução de eventos coronarianos.

### **3. FATORES DE RISCO METABÓLICOS E COMPORTAMENTAIS**

#### **3.1 O impacto multissistêmico da obesidade e a bidirecionalidade com o humor**

A obesidade e o sobrepeso são caracterizados pelo acúmulo excessivo ou anormal de tecido adiposo, representando uma ameaça direta à integridade do sistema circulatório. Clinicamente, define-se o sobrepeso por um Índice de Massa Corporal (IMC) superior a 25 kg/m<sup>2</sup>, enquanto a obesidade é diagnosticada a partir de um IMC de 30 kg/m<sup>2</sup>. Esse fenômeno atingiu proporções alarmantes, sendo responsável por mais de 4 milhões de mortes anuais em decorrência das complicações metabólicas e mecânicas geradas pelo excesso de peso.

A relação entre o excesso ponderal e o transtorno depressivo é profundamente bidirecional, configurando um ciclo de retroalimentação negativa onde a presença de uma condição aumenta substancialmente o risco de desenvolvimento da outra. Indivíduos obesos apresentam uma incidência significativamente maior de depressão clínica em comparação com pessoas de peso normal, conforme evidenciado em estudos longitudinais extensos. Diversos fatores contribuem para essa conexão, desde componentes psicossociais, como a estigmatização, o preconceito social e a baixa autoestima vinculada à imagem corporal, até mecanismos biológicos compartilhados.

No plano molecular, a obesidade promove uma inflamação crônica de baixo grau e a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, além de alterar sistemas neurotransmissores que são cruciais para a regulação do humor. Inversamente, a depressão pode atuar como um precursor da obesidade ao induzir comportamentos prejudiciais, como a ingestão calórica excessiva por questões emocionais, o sedentarismo e a redução da motivação para o autocuidado. Além disso, a obesidade complica o manejo clínico da saúde mental, estando associada a uma resposta terapêutica inferior aos antidepressivos convencionais e a um maior risco de resistência ao tratamento farmacológico.

Sob a perspectiva cardiovascular, o tecido adiposo em excesso, particularmente a gordura visceral, funciona como um órgão endócrino e inflamatório ativo, liberando citocinas e adipocinas pró-inflamatórias que resultam em disfunção endotelial e aceleram o processo aterosclerótico. A obesidade está diretamente relacionada ao aumento do risco de doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiência cardíaca (IC). É fundamental ressaltar que a incidência de depressão é positivamente correlacionada ao grau de obesidade, indicando que pacientes com obesidade central ou severa enfrentam uma vulnerabilidade emocional ainda mais acentuada.

Embora alguns estudos sugiram a existência de um "paradoxo da obesidade" — onde pacientes com sobrepeso ou obesidade leve poderiam apresentar prognósticos ligeiramente melhores em certas condições agudas —, a maioria das evidências aponta que a redução do IMC é um componente vital para a mitigação do risco cardiovascular e a melhora do estado psíquico. Intervenções combinadas, que abordam simultaneamente o controle de peso e a terapia cognitivo-comportamental para depressão, têm demonstrado eficácia superior na redução de fatores de risco sistêmicos. A Tabela 2 mostra como as alterações metabólicas induzidas pelo excesso de tecido adiposo repercutem nos sistemas cardiovascular e neurológico.

**Tabela 2** – Mecanismos de ação da obesidade na progressão cardiovascular e depressiva

<b>Componente Metabólico</b>	<b>Ação no Sistema Cardiovascular</b>	<b>Impacto na Saúde Mental</b>
<b>Tecido Adiposo Visceral</b>	Secreção de citocinas (IL-6); aterogênese.	Indução de inflamação neural e anedonia.
<b>Resistência à Insulina</b>	Disfunção endotelial e rigidez arterial.	Alteração na sinalização de dopamina e serotonina.
<b>Adipocinas (Leptina/Adiponectina)</b>	Estresse oxidativo miocárdico.	Desregulação do apetite e do ciclo sono-vigília.
<b>Sobrecarga Hemodinâmica</b>	Hipertrofia ventricular esquerda e hipertensão.	Redução da mobilidade e queda na autoestima.

### 3.2 O sedentarismo e o potencial terapêutico da atividade física

A inatividade física constitui um dos principais determinantes modificáveis para a carga global de doenças não transmissíveis, afetando diretamente a incidência de doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e diversas formas de neoplasias. O estilo de vida sedentário não apenas compromete a eficiência hemodinâmica, mas também é um fator de risco estabelecido para o desenvolvimento de distúrbios mentais, como a depressão e a ansiedade. Estudos demonstram que o comportamento sedentário prolongado, como o uso excessivo de telas, está correlacionado a taxas mais elevadas de sintomas depressivos, possivelmente devido à interrupção na regulação de neurotransmissores e ao prejuízo no funcionamento cerebral.

A prática regular de exercícios físicos atua como uma intervenção não farmacológica poderosa, capaz de modular a inflamação sistêmica por meio da redução da massa adiposa visceral e da promoção de um ambiente anti-inflamatório. Na insuficiência cardíaca, o treinamento físico supervisionado é considerado uma ferramenta prognóstica essencial, melhorando a capacidade funcional e a sobrevida dos pacientes. No campo da saúde mental, o exercício exibe um forte efeito antidepressivo, sendo particularmente eficaz quando realizado sob supervisão profissional.

É importante notar que a intensidade do exercício desempenha um papel crucial na resposta biológica. Enquanto a atividade física moderada e voluntária reduz comportamentos semelhantes à depressão e à ansiedade, esforços exaustivos ou forçados podem atuar como estressores fisiológicos contraproducentes, intensificando os sintomas em determinados perfis biológicos. Em pacientes coronarianos, o aumento da atividade física semanal está diretamente associado à redução da morbidade e mortalidade em curto e médio prazo.

### 3.3 Diabetes mellitus: desregulação glicêmica e sofrimento psíquico

O diabetes mellitus (DM), especificamente o tipo 2, é uma patologia metabólica crônica que resulta em danos multiorgânicos devido à hiperglicemia persistente e à resistência à insulina. O risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares em indivíduos diabéticos é aproximadamente o dobro daquele observado na população geral. A exposição prolongada a níveis elevados de glicose lesa o endotélio vascular, promovendo a aterosclerose acelerada e aumentando a incidência de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral.

A prevalência de transtornos depressivos em pacientes diabéticos é cerca de duas vezes maior do que em indivíduos saudáveis, variando entre 10% e 15%. Essa comorbidade piora drasticamente o prognóstico de ambas as condições. A depressão compromete o controle glicêmico ao prejudicar a adesão à medicação, à dieta e à atividade física. Do ponto de vista biológico, a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e a alteração na curva circadiana do cortisol aparecem como elos críticos entre o estresse crônico, a depressão e o diabetes.

Além da macroangiopatia, o diabetes pode levar à cardiomiopatia diabética, uma alteração estrutural e funcional do músculo cardíaco que ocorre de forma independente da hipertensão ou da doença coronariana, elevando substancialmente o risco de insuficiência cardíaca. O manejo terapêutico deve, portanto, ser integrado, focando no controle agressivo da glicemia e dos fatores de risco cardiovascular, simultaneamente ao suporte à saúde mental.

## **4. IMUNOLOGIA E INFLAMAÇÃO: A PONTE MOLECULAR ENTRE CÉREBRO E CORAÇÃO**

### **4.1 Mecanismos de inflamação crônica e resposta imune**

A inflamação é uma resposta fisiológica complexa, essencial para a proteção do organismo contra patógenos e danos teciduais. No entanto, quando esse processo se torna crônico ou persistente, ele exerce efeitos deletérios profundos na saúde mental e cardiovascular. Evidências robustas sugerem que a inflamação desempenha um papel determinante no desenvolvimento e na progressão da depressão, especialmente em indivíduos geneticamente predispostos. Compreender essa relação permite o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas voltadas ao controle dos sintomas depressivos por meio da modulação imunológica.

No sistema cardiovascular, a inflamação é reconhecida como um fator de risco crítico, contribuindo para a evolução de patologias como a doença arterial periférica, valvopatias e arritmias. A gestão eficaz desse processo é fundamental para reduzir a incidência de eventos adversos, sendo que a detecção precoce de marcadores inflamatórios pode mitigar o dano vascular. A cascata inflamatória envolve a liberação coordenada de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e enzimas que medeiam doenças tão diversas quanto o câncer, o diabetes mellitus e a doença de Alzheimer.

A depressão é cada vez mais definida como uma condição fisiopatológica associada a uma resposta inflamatória excessiva. Níveis elevados de citocinas circulantes, juntamente com o aumento da atividade dos fatores ativadores de plaquetas e o estresse oxidativo, promovem a disfunção mitocondrial em pacientes deprimidos. Esse estado de ativação imune é observado tanto na periferia quanto no sistema nervoso central, explicando a estreita ligação entre transtornos de humor e processos inflamatórios.

A saúde cardiovascular deteriora-se naturalmente com o envelhecimento, um processo acelerado pela expressão crescente de citocinas pró-inflamatórias ao longo da vida. Concentrações elevadas dessas substâncias promovem o desequilíbrio do sistema nervoso autônomo, aumentam a instabilidade elétrica do miocárdio e inibem a função cardíaca, além de prejudicarem a função renal e acelerarem a aterosclerose.

## 4.2 O papel da microglia e a barreira hematoencefálica

No sistema nervoso central, as células da microglia constituem a primeira linha de defesa imunológica. Elas atuam como sensores extremamente sensíveis a qualquer disfunção neurológica, sendo ativadas diante de sinais de dano cerebral. Uma vez ativadas, as microglias proliferam e liberam substâncias que podem ser neuroprotetoras ou neurotóxicas, dependendo do contexto inflamatório. Esse processo resulta na produção local de citocinas que se espalham pelo parênquima cerebral, sensibilizando estruturas-alvo que regulam as emoções e o comportamento.

A comunicação entre a periferia e o cérebro é mediada pela barreira hematoencefálica (BHE), que regula o transporte seletivo de moléculas e protege os neurônios de componentes neurotóxicos do plasma. Citocinas como a IL-1, IL-6 e o TNF- $\alpha$  utilizam sistemas de transporte específicos para atravessar a BHE, impactando diretamente funções como o sono, a termorregulação e a memória. No contexto das doenças cardiovasculares, o aumento da permeabilidade intestinal (*leaky gut*) associado ao estresse crônico pode permitir a translocação de endotoxinas bacterianas para a circulação, estimulando ainda mais o ambiente pró-inflamatório sistêmico. Além dos principais marcadores inflamatórios, a Tabela 3 reforça seu impacto duplo no sistema cardiovascular e na saúde mental

**Tabela 3** – Biomarcadores inflamatórios e suas implicações clínicas integradas

<b>Biomarcador</b>	<b>Função Fisiopatológica Principal</b>	<b>Impacto Cardiovascular</b>	<b>Repercussão na Depressão</b>
<b>Proteína C Reativa (PCR)</b>	Marcador de inflamação de baixo grau.	Preditor de risco para eventos coronarianos.	Associada a quadros de depressão resistente.
<b>Interleucina-6 (IL-6)</b>	Citocina pró-inflamatória sistêmica.	Promove disfunção endotelial e aterogênese.	Correlacionada à gravidade dos sintomas e anedonia.
<b>Interleucina-8 (IL-8)</b>	Quimiocina de resposta inflamatória.	Envolvida no recrutamento leucocitário vascular.	Resposta terapêutica à cetamina (específica por sexo).

<b>Biomarcador</b>	<b>Função Fisiopatológica Principal</b>	<b>Impacto Cardiovascular</b>	<b>Repercussão na Depressão</b>
<b>Interleucina-18 (IL-18)</b>	Ativadora da resposta imune inata.	Relacionada à instabilidade da placa de ateroma.	Preditor de depressão pós-AVC.
<b>LBP / sCD14</b>	Biomarcadores de endotoxemia bacteriana.	Indicadores de risco inflamatório sistêmico.	Associados ao estresse conjugal e permeabilidade intestinal.

## 5. IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS

### 5.1 Estratégias nutricionais e suplementação anti-inflamatória

A identificação de mecanismos compartilhados entre a depressão e as DCV facilita a implementação de estratégias preventivas conjuntas. A adoção de uma dieta anti-inflamatória, caracterizada pela alta ingestão de alimentos com propriedades bioativas e pela redução de ultraprocessados pró-inflamatórios, é uma ferramenta eficaz para a gestão do estresse e a manutenção dos níveis de cortisol.

A suplementação com ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (DHA e EPA) tem demonstrado capacidade de suprimir a formação de IL-6 e reduzir os níveis de PCR em pacientes com alto risco cardiovascular. Além disso, compostos como a coenzima Q10, o açafrão, a pimenta preta e vitaminas antioxidantes auxiliam na eliminação de radicais livres, reduzindo o estresse oxidativo que agrava tanto o dano miocárdico quanto a neuroinflamação.

### 5.2 Práticas de relaxamento e manejo do estresse

Mudanças no estilo de vida que integram práticas mente-corpo, como ioga e meditação, oferecem benefícios mensuráveis na redução de biomarcadores inflamatórios. Estudos indicam que a prática regular de ioga pode reduzir os níveis de IL-6 em mais de 40% em comparação a indivíduos não praticantes. Qualquer técnica de relaxamento que promova a redução da ativação simpática contribui para diminuir o risco de depressão comórbida e complicações cardíacas.

### 5.3 Farmacologia direcionada

O uso de medicamentos especificamente voltados para vias inflamatórias abre novas possibilidades de tratamento. O canaquinumabe, um anticorpo monoclonal que bloqueia a IL-1 $\beta$ , mostrou resultados promissores na redução de infartos recorrentes e na mortalidade cardiovascular em pacientes com inflamação

elevada. Essa abordagem também pode representar uma nova via para o tratamento de transtornos mentais resistentes, embora exija monitoramento rigoroso devido ao risco de infecções.

## 6. PERSPECTIVAS FUTURAS

A integração do cuidado — combinando intervenções nutricionais, atividade física, práticas de relaxamento e farmacologia de precisão — é o caminho mais seguro para melhorar a qualidade de vida e a longevidade de pacientes que enfrentam o desafio da depressão e das doenças cardiovasculares.

## REFERÊNCIAS

1. You Y, Shou X, Zhang X, Fan S, Chai R, Xue W, et al. Psycho-cardiological disease: a bibliometric review from 2001 to 2021. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:890329.
2. Carney RM, Freedland KE. Depression and coronary heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(3):145–55.
3. Daniel M, Agewall S, Berglund F, Caidahl K, Collste O, Ekenbäck C, et al. Prevalence of anxiety and depression symptoms in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Am J Med.* 2018;131(9):1118–24.
4. Fox KAA, Metra M, Morais J, Atar D. The myth of “stable” coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(1):9–21.
5. Harsanyi S, Kupcova I, Danisovic L, Klein M. Selected biomarkers of depression: what are the effects of cytokines and inflammation? *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):578.
6. Zhang Y, Chen Y, Ma L. Depression and cardiovascular disease in elderly: current understanding. *J Clin Neurosci.* 2018;47:1–5.
7. Dickens C. Depression in people with coronary heart disease: prognostic significance and mechanisms. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17(10):83.
8. 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):30–8.
9. Chen X, Zeng M, Chen C, Zhu D, Chen L, Jiang Z. Efficacy of psycho-cardiology therapy in patients with acute myocardial infarction complicated with mild anxiety and depression. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1031255.
10. Jiang W, Velazquez EJ, Kuchibhatla M, Samad Z, Boyle SH, Kuhn C, et al. Effect of escitalopram on mental stress-induced myocardial ischemia: results of the remit trial. *JAMA.* 2013;309(20):2139–49.
11. Zambrano J, Celano CM, Januzzi JL, Massey CN, Chung WJ, Millstein RA, et al. Psychiatric and psychological interventions for depression in patients with heart disease: a scoping review. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(22):e018686.

12. Yang Y, Huang T, Zhang H, Li X, Shi S, Tian X, et al. Formononetin improves cardiac function and depressive behaviours in myocardial infarction with depression by targeting gsk-3 $\beta$  to regulate macrophage/microglial polarization. *Phytomedicine*. 2023;109:154602.
13. Qian Y, Chen L, Gao B, Ye X. Sestrin2 levels in patients with anxiety and depression myocardial infarction was up-regulated and suppressed inflammation and ferroptosis by Lkb1-mediated ampk activation. *Clin Exp Hypertens*. 2023;45(1):2205049.
14. Meng R, Yu C, Liu N, He M, Lv J, Guo Y, et al. Association of depression with all-cause and cardiovascular disease mortality among adults in China. *JAMA Netw Open*. 2020;3(2):e1921043.
15. Pivato CA, Chandiramani R, Petrovic M, Nicolas J, Spirito A, Cao D, et al. Depression and ischemic heart disease. *Int J Cardiol*. 2022;364:9–15.
16. Sbolli M, Fiuzat M, Cani D, O'Connor CM. Depression and heart failure: the lonely comorbidity. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):2007–17.
17. Lippi G, Montagnana M, Favaloro EJ, Franchini M. Mental depression and cardiovascular disease: a multifaceted, bidirectional association. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(3):325–36.
18. Shang X, Peng W, Hill E, Szoeka C, He M, Zhang L. Incidence of medication-treated depression and anxiety associated with long-term cancer, cardiovascular disease, diabetes and osteoarthritis in community-dwelling women and men. *EClinicalMedicine*. 2019;15:23–32.
19. Zhang L, Bao Y, Tao S, Zhao Y, Liu M. The association between cardiovascular drugs and depression/anxiety in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2022;175:106024.
20. Zhang Y, Li X, Chan VKY, Luo H, Chan SSM, Wong GHY, et al. Depression duration and risk of incident cardiovascular disease: a population-based six-year cohort study. *J Affect Disord*. 2022;305:188–95.
21. Shiga T. Depression and cardiovascular diseases. *J Cardiol*. 2023;81(5):485–90.
22. Li GH, Cheung CL, Chung AK, Cheung BM, Wong IC, Fok MLY, et al. Evaluation of bi-directional causal association between depression and cardiovascular diseases: a Mendelian randomization study. *Psychol Med*. 2022;52(9):1765–76.
23. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2014;129(12):1350–69.
24. Huffman JC, Smith FA, Blais MA, Beiser ME, Januzzi JL, Fricchione GL. Recognition and treatment of depression and anxiety in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2006;98(3):319–24.

25. Carney RM, Freedland KE, Steinmeyer BC, Rich MW. Symptoms that remain after depression treatment in patients with coronary heart disease. *J Psychosom Res.* 2023;165:111122.
26. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thombs BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen Hosp Psychiatry.* 2011;33(3):203–16.
27. Knapen J, Vancampfort D, Moriën Y, Marchal Y. Exercise therapy improves both mental and physical health in patients with Major depression. *Disabil Rehabil.* 2015;37(16):1490–5.
28. Blatch Armon D, Buhayer A, Dobretz K, Meinschmidt G, Battegay E. Clinical practice guidelines for cardiovascular disease: how is depression addressed? Protocol for a systematic review. *BMJ Open.* 2023;13(5):e071940.
29. Akosile W, Tiyatiye B, Colquhoun D, Young R. Management of depression in patients with coronary artery disease: a systematic review. *Asian J Psychiatr.* 2023;83:103534.
30. Carney RM, Freedland KE, Veith RC. Depression, the Autonomic Nervous System, and Coronary Heart Disease. *Psychosom Med.* 2005;67:S29–S33.
31. Surma S, Szyndler A, Narkiewicz K. Świadomoś ć wybranych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji młodych osób. *Choroby Serca i Naczyń.* 2017;14:186–193.
32. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, et al. Depression as a Risk Factor for Poor Prognosis Among Patients with Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Recommendations: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129:1350–1369.
33. Matthews SC, Nelesen RA, Dimsdale JE. Depressive Symptoms Are Associated with Increased Systemic Vascular Resistance to Stress. *Psychosom Med.* 2005;67:509–513.
34. 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;53:950–958.
35. Kimmel SE, Schelleman H, Berlin JA, Oslin DW, Weinstein RB, Kinman JL, et al. The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on the risk of myocardial infarction in a cohort of patients with depression. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72:514–517.
36. World Health Organization. [Internet]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1).
37. Milaneschi Y, Simmons WK, Van Rossum EFC, Penninx BW. Depression and obesity: Evidence of shared biological mechanisms. *Mol Psychiatry.* 2019;24:18–33.
38. Atlantis E, Baker M. Obesity effects on depression: Systematic review of epidemiological studies. *Int J Obes.* 2008;32:881–891.

39. Garipey G, Nitka D, Schmitz N. The association between obesity and anxiety disorders in the population: A systematic review and meta-analysis. *Int J Obes.* 2010;34:407–419.
40. Jantaratnotai N, Mosikanon K, Lee Y, McIntyre RS. The interface of depression and obesity. *Obes Res Clin Pract.* 2017;11:1–10.
41. Puhl RM, Heuer CA. Obesity Stigma: Important Considerations for Public Health. *Am J Public Health.* 2010;100:1019–1028.
42. Wardle J, Steptoe A, Oliver G, Lipsey Z. Stress, dietary restraint and food intake. *J Psychosom Res.* 2000;48:195–202.
43. Hryhorczuk C, Sharma S, Fulton SE. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. *Front Neurosci.* 2013;7:177.
44. Ma J, Xiao L. Obesity and Depression in US Women: Results from the 2005–2006 National Health and Nutritional Examination Survey. *Obesity.* 2010;18:347–353.
45. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The Prevalence of Comorbid Depression in Adults with Diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:1069–1078.
46. Pagoto S, Schneider K, Appelhans BM, Curtin C, Hajduk A. Psychological Comorbidities of Obesity. *Psychosomatics.* 2012;53:1–72.
47. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res.* 2017;122:1–7.
48. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900,000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373:1083–1096.
49. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: A case-control study. *Lancet.* 2005;366:1640–1649.
50. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss: An update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2006;113:898–918.
51. Du F-M, Kuang H-Y, Duan B-H, Liu D-N, Yu X-Y. Effects of thyroid hormone and depression on common components of central obesity. *J Int Med Res.* 2019;47:3040–3049.
52. Fox CK, Gross AC, Rudser KD, Foy AM, Kelly AS. Depression, Anxiety, and Severity of Obesity in Adolescents: Is Emotional Eating the Link? *Clin Pediatr.* 2016;55:1120–1125.
53. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relation-ship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006;17:4–12.
54. Després J-P, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 2006;444:881–887.

55. Grundy SM. Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2595–2600.
56. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, Lőrincz I, Paragh G, Harangi M, et al. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res.* 2018;2018:3407306.
57. Piché M-E, Poirier P, Lemieux I, Després J-P. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61:103–113.
58. Rogge BP, Cramariuc D, Lønnebakken MT, Gohlke-Bärwolf C, Chambers JB, Boman K, et al. Effect of overweight and obesity on cardiovascular events in asymptomatic aortic stenosis: A SEAS substudy (Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1683–1690.
59. Pagidipati NJ, Zheng Y, Green JB, McGuire DK, Mentz RJ, Shah S, et al. Association of obesity with cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: Insights from TECOS. *Am Heart J.* 2020;219:47–57.
60. Daumit GL, Dalcin AT, Dickerson FB, Miller ER, Evins AE, Cather C, et al. Effect of a Comprehensive Cardiovascular Risk Reduction Intervention in Persons with Serious Mental Illness: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e207247.
61. Faulconbridge LF, Driscoll CFB, Hopkins CM, Benforado BB, Bishop-Gilyard C, Carvajal R, et al. Combined Treatment for Obesity and Depression: A Pilot Study. *Obesity.* 2018;26:1144–1152.
62. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393–403.
63. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *N Engl J Med.* 2004;351:2683–2693.
64. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): An open-label, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2018;391:541–551.
65. Poirier P, Alpert MA, Fleisher LA, Thompson PD, Sugerman HJ, Burke LE, et al. Cardiovascular evaluation and management of severely obese patients undergoing surgery: A science advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2009;120:86–95.
66. World Health Organization. [Internet]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/physical-activity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/physical-activity#tab=tab_1)
67. Villella M, Villella A. Exercise and Cardiovascular Diseases. *Kidney Blood Press Res.* 2014;39:147–153.
68. Wang X, Li Y, Fan H. The associations between screen time-based sedentary behavior and depression: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2019;19:1524.

69. Teychenne M, Ball K, Salmon J. Sedentary Behavior and Depression Among Adults: A Review. *Int J Behav Med*. 2010;17:246–254.
70. Vancampfort D, Stubbs B, Firth J, Van Damme T, Koyanagi A. Sedentary behavior and depressive symptoms among 67,077 adolescents aged 12–15 years from 30 low- and middle-income countries. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2018;15:73.
71. Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk PT, Blair SN. Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. *Circ Res*. 2019;124:799–815.
72. Calcaterra V, Vandoni M, Rossi V, Berardo C, Grazi R, Cordaro E, et al. Use of Physical Activity and Exercise to Reduce Inflammation in Children and Adolescents with Obesity. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:6908.
73. Cattadori G, Segurini C, Picozzi A, Padeletti L, Anzà C. Exercise and heart failure: An update. *ESC Heart Fail*. 2017;5:222–232.
74. Lapmanee S, Charoenphandhu J, Charoenphandhu N. Beneficial effects of fluoxetine, reboxetine, venlafaxine, and voluntary running exercise in stressed male rats with anxiety- and depression-like behaviors. *Behav Brain Res*. 2013;250:316–325.
75. Danielsson L, Papoulias I, Petersson E-L, Carlsson J, Waern M. Exercise or basic body awareness therapy as add-on treatment for major depression: A controlled study. *J Affect Disord*. 2014;168:98–106.
76. Schuch FB, Vancampfort D, Richards J, Rosenbaum S, Ward PB, Stubbs B. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias. *J Psychiatr Res*. 2016;77:42–51.
77. Soucy I, Provencher M, Fortier M, McFadden T. Efficacy of guided self-help behavioural activation and physical activity for depression: A randomized controlled trial. *Cogn Behav Ther*. 2017;46:493–506.
78. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162:123–132.
79. Thorp AA, Owen N, Neuhaus M, Dunstan DW. Sedentary Behaviors and Subsequent Health Outcomes in Adults: A Systematic Review of Longitudinal Studies, 1996–2011. *Am J Prev Med*. 2011;41:207–215.
80. Reed JL, Terada T, Cotie LM, Tulloch HE, Leenen FH, Mistura M, et al. The effects of high-intensity interval training, Nordic walking and moderate-to-vigorous intensity continuous training on functional capacity, depression and quality of life in patients with coronary artery disease enrolled in cardiac rehabilitation: A randomized controlled trial (CRX study). *Prog Cardiovasc Dis*. 2021;70:73–83.
81. Johansson P, Svensson E, Andersson G, Lundgren J. Trajectories and associations between depression and physical activity in patients with cardiovascular disease during participation in an internet-based cognitive behavioural therapy programme. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2020;20:124–131.

82. Peterson JC, Charlson ME, Wells MT, Altemus M. Depression, Coronary Artery Disease, and Physical Activity: How Much Exercise Is Enough? *Clin Ther.* 2014;36:1518–1530.
83. World Health Organization. [Internet]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1)
84. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: A systematic review. *J Affect Disord.* 2012;142:S8–S21.
85. Strain, W.D.; Paldanius, P.M. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018, 17, 57.
86. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388:1545–1602.
87. Sartorius N. Depression and diabetes. *Dialog-Clin Neurosci.* 2018;20:47–52.
88. Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2006;23:1165–1173.
89. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K, et al. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: A systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2010;53:2480–2486.
90. Black CN, Bot M, Scheffer PG, Cuijpers P, Penninx BW. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;51:164–175.
91. Fisher L, Skaff MM, Mullan JT, Arean P, Mohr D, Masharani U, et al. Clinical depression versus distress among patients with type 2 diabetes: Not just a question of semantics. *Diabetes Care.* 2007;30:542–548.
92. Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, Collins EM, Serpa L, Mimiaga MJ, et al. Depression and Diabetes Treatment Nonadherence: A Meta-Analysis. *Diabetes Care.* 2008;31:2398–2403.
93. Fisher L, Gonzalez JS, Polonsky WH. The confusing tale of depression and distress in patients with diabetes: A call for greater clarity and precision. *Diabet Med.* 2014;31:764–772.
94. Lustman PJ, Clouse RE, Nix BD, Freedland KE, Rubin EH, McGill JB, et al. Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:521–529.
95. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: A meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care.* 2000;23:934–942.
96. Knol MJ, Twisk JWR, Beekman ATF, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia.* 2006;49:837–845.

97. Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: The bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1391:20–34.
98. The Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375:2215–2222.
99. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:229–234.
100. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications: A unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54:1615–1625.
101. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA.* 2002;287:2570–2581.
102. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D’agostino RB, Wilson PW. Insulin Resistance, the Metabolic Syndrome, and Incident Cardiovascular Events in the Framingham Offspring Study. *Diabetes.* 2005;54:3252–3257.
103. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: Challenge for treatment and prevention. *J Intern Med.* 2001;249:225–235.
104. Jia G, Hill MA, Sowers J.R. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res.* 2018;122:624–638.
105. Patti G, Cavallari I, Andreotti F, Calabrò P, Cirillo P, Denas G, et al. Prevention of atherothrombotic events in patients with diabetes mellitus: From antithrombotic therapies to new-generation glucose-lowering drugs. *Nat Rev Cardiol.* 2018;16:113–130.
106. Morrish NJ, Wang S-L, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia.* 2001;44(Suppl. 2):S14–S21.
107. American Diabetes Association. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl. 1):S53–S72.
108. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and Cardiovascular Disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 1999;100:1134–1146.
109. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron.* 2020;107:234–256.
110. Soysal P, Arik F, Smith L, Jackson SE, Isik AT. Inflammation, Frailty and Cardiovascular Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1216:55–64.
111. Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med.* 2019;18:121–126.

112. Liu CS, Adibfar A, Herrmann N, Gallagher D, Lanctôt KL. Evidence for Inflammation-Associated Depression. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017;31:3–30.
113. Gatecki P. Teoria zapalna depresji—Podstawowe fakty. *Psychiatria*. 2012;9:68–75.
114. Moludi J, Khedmatgozar H, Nachvak SM, Abdollahzad H, Moradinazar M, Tabaei AS. The effects of co-administration of probiotics and prebiotics on chronic inflammation, and depression symptoms in patients with coronary artery diseases: A randomized clinical trial. *Nutr Neurosci*. 2022;25:1659–1668.
115. Kiecolt-Glaser JK, Wilson SJ, Bailey ML, Andridge R, Peng J, Jaremka LM, et al. Marital distress, depression, and a leaky gut: Translocation of bacterial endotoxin as a pathway to inflammation. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;98:52–60.
116. Vaccarino V, Johnson BD, Sheps DS, Reis SE, Kelsey SF, Bittner V, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute. Depression, inflammation, and incident cardiovascular disease in women with suspected coronary ischemia: The National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2044–2050.
117. Smykiewicz P, Segiet A, Keag M, Z'era T. Proinflammatory cytokines and ageing of the cardiovascular-renal system. *Mech Ageing Dev*. 2018;175:35–45.
118. Zhou B, Wang DD-H, Qiu Y, Airhart S, Liu Y, Stempien-Otero A, et al. Boosting NAD level suppresses inflammatory activation of PBMCs in heart failure. *J Clin Invest*. 2020;130:6054–6063.
119. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, MacFadyen JG, Nissen SE; PROMINENT, REDUCE-IT, and STRENGTH Investigators. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: A collaborative analysis of three randomised trials. *Lancet*. 2023;401:1293–1301.
120. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer H-G, Löwel H, Döring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: Results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99:237–242.
121. Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. *Int J Mol Sci*. 2023;24:7910.
122. Garcia-Arellano A, Ramallal R, Ruiz-Canela M, Salas-Salvadó J, Corella D, Shivappa N, et al. Dietary Inflammatory Index and Incidence of Cardiovascular Disease in the PREDIMED Study. *Nutrients*. 2015;7:4124–4138.
123. Sandoo A, Kitas GD, Carroll D, van Zanten JJV. The role of inflammation and cardiovascular disease risk on microvascular and macrovascular endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional and longitudinal study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R117.

124. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35:676–692.
125. Gatecki P, Gatecka E, Maes M, Chamielec M, Orzechowska A, Bobińska K, et al. The expression of genes encoding for COX-2, MPO, iNOS, and sPLA2-IIA in patients with recurrent depressive disorder. *J Affect Disord*. 2012;138:360–366.
126. Kim SU, de Vellis J. Microglia in health and disease. *J Neurosci Res*. 2005;81:302–313.
127. Khoury MK, Yang H, Liu B. Macrophage Biology in Cardiovascular Diseases. *Arter Thromb Vasc Biol*. 2021;41:e77–e81.
128. Hellmann-Regen J, Clemens V, Grözinger M, Kornhuber J, Reif A, Prvulovic D, et al. Effect of Minocycline on Depressive Symptoms in Patients with Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2230367.
129. Hasebe K, Mohebbi M, Gray L, Walker AJ, Bortolasci CC, Turner A, et al. Exploring interleukin-6, lipopolysaccharide-binding protein and brain-derived neurotrophic factor following 12 weeks of adjunctive minocycline treatment for depression. *Acta Neuropsychiatr*. 2021;34:220–227.
130. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:46–56.
131. Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol Rev*. 2019;99:21–78.
132. Blińska-Kowalska K, Szewczyk B, Gatecka M, Su K-P, Maes M, Szemraj J, et al. Is Interleukin 17 (IL-17) Expression A Common Point in the Pathogenesis of Depression and Obesity? *J Clin Med*. 2020;9:4018.
133. Liberale L, Ministrini S, Carbone F, Camici GG, Montecucco F. Cytokines as therapeutic targets for cardio- and cerebrovascular diseases. *Basic Res Cardiol*. 2021;116:23.
134. Kruse JL, Vasavada MM, Olmstead R, Hellemann G, Wade B, Breen EC, et al. Depression treatment response to ketamine: Sex-specific role of interleukin-8, but not other inflammatory markers. *Transl Psychiatry*. 2021;11:167.
135. Yang L, Zhang Z, Sun D, Xu Z, Zhang X, Li L. The serum interleukin-18 is a potential marker for development of post-stroke depression. *Neurol Res*. 2010;32:340–346.
136. Bersch-Ferreira ÂC, Sampaio GR, Gehringer MO, Ross-Fernandes MB, Kovacs C, Alves R, et al. Association between polyunsaturated fatty acids and inflammatory markers in patients in secondary prevention of cardiovascular disease. *Nutrition*. 2017;37:30–36.

137. Khalifoun B, Thibault F, Watier H, Bardos P, Lebranchu Y. Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids inhibit in vitro human endothelial cell production of interleukin-6. *Adv Exp Med Biol.* 1997;400B:589–597.
138. Zhang J, Wang C, Li L, Man Q, Meng L, Song P, et al. Dietary inclusion of salmon, herring and pompano as oily fish reduces CVD risk markers in dyslipidaemic middle-aged and elderly Chinese women. *Br J Nutrition.* 2012;108:1455–1465.
139. Kiecolt-Glaser JK, Christian L, Preston H, Houts CR, Malarkey WB, Emery CF, et al. Stress, inflammation, and yoga practice. *Psychosom Med.* 2010;72:113–121.
140. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119–1131.