

Tartu Ülikool Sotsiaalteaduste valdkond

Psühholoogia instituut

Marit Luik

DEPRESSIOON SÜDAME ISHEEMIA TÕVE RISKITEGURINA ARVESTADES
GENEETILISI JA MITTEGENEETILISI RISKITEGUREID

Magistritöö

Juhendaja: Kelli Lehto, PhD

Kaasjuhendaja: Kariina Laas, PhD

Tartu 2022

Depressioon südame isheemiatõve riskitegurina arvestades geneetilisi ja mittegeneetilisi riskitegureid

Kokkuvõte

Depressiooni patsientidel esineb südamehaigusi rohkem kui tavapopulatsioonis, kuid seose täpne mehhanism ei ole teada. Antud uuring keskendus südame isheemiatõvele eelneva depressiooni ja südame isheemiatõve seose uurimisele, võttes lisaks arvesse ka demograafilisi mittegeneetilisi ja geneetilisi riskitegureid. Uuring viidi läbi Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu valimil ($N = 202\,268$). Tulemustest selgus, et eelnev depressioon tõstis südame isheemiatõve suhtelist tõenäosust nii iseseisvalt ($OR = 1.12$; 95% $CI [1.07, 1.172]$; $p < .001$), koos soo ja vanusega ($OR = 1.35$; 95% $CI [1.29, 1.42]$; $p < .001$) kui ka koos soo, vanuse ja mittegeneetiliste riskiteguritega ($OR = 1.44$; 95% $CI [1.31, 1.57]$; $p < .001$). Geneetilist osa uuriti polügeensete riskiskooride abil. Geneetilise riskiskooriga mudelid olid statistiliselt olulised ($p < .001$), millest südame isheemiatõve PRS suurenedes 1 SD võrra tõstis depressiooni tekke riski 3% ning depressiooni PRS suurenedes 1 SD võrra tõstis südame isheemiatõve tekke riski 11%. Kokkuvõtteks näitas uuring, et depressioon, sh koos teiste riskiteguritega oli eraldiseisev südame isheemiatõve riskitegur ning need kaks haigust jagavad osaliselt geneetilist riski. Uuringu uudne panus seisneb elektrooniliste terviseandmete baasil defineeritud diagnooside kasutamises, mis võimaldas keskenduda südame isheemiatõve eelse depressiooni seoste uurimisele. Lisaks kasutati antud töös polügeenseid riskiskooore, mille teadmisi saaks tulevikus kasutada personaalmeidtsiinis koos teiste riskiteguritega.

Märksõnad: *depressioon; südame isheemiatõbi; polügeensed riskiskoorid; kohortuuring*

Depression as a risk factor for ischemic heart disease considering genetic and nongenetic risk factors

Abstract

Depressed patients get diagnosed with heart disease more often than the general population, but the exact mechanism behind this association is unknown. The study focused on the relationship between pre-ischemic depression and ischemic heart disease, taking into account demographic, non-genetic and genetic risk factors. The study was conducted on the Estonian Biobank of the University of Tartu sample ($N = 202\ 268$). The results showed that depression increased the relative likelihood of ischemic heart disease both independently ($OR = 1.12$; 95% $CI [1.07, 1.172]$; $p < .001$), with gender and age ($OR = 1.35$; 95% $CI [1.29, 1.42]$; $p < .001$) as well as with non-genetic risk factors ($OR = 1.44$; 95% $CI [1.31, 1.57]$; $p < .001$). The genetic part was examined using polygenic risk scores. There were statistically significant ($p < .001$) models with polygenic risk scores of which a change of 1 SD in the PRS for ischemic heart disease increased the risk of depression by 3% and a 1 SD change in the PRS for depression increased the risk of ischemic heart disease by 11%. In conclusion, the study showed that depression was a distinct risk factor for ischemic heart disease, even after controlling for other risk factors and the two diseases have partly shared genetic backgrounds. The study contributed to the scientific literature by utilizing electronic health record-based diagnoses, which enabled focusing on depression that preceded ischemic heart disease. In addition, the study used polygenic risk scores which together with other risk factors could be used in personal medicine.

Keywords: depression; ischemic heart disease; polygenic risk scores; cohort study

Sissejuhatus

Depressioon on üks kõige tõsisemaid vaimse tervise probleeme ühiskonnas ning selle psühhiaatrilise häire kulg mõjutab sotsiaalset funktsioneerimist ning kahjustab tugevalt kognitiivset võimekust (Kessler et al., 2013). Depressioon raskendab igapäevaeluga ning stressiga toimetulekut, samuti elukvaliteedi säilitamist (England & Leslie, 2009). Südame isheemiatõbi on samuti kurnav haigus, mis kõrgendab mitmekordselt surmava infarkti tekke riski (Gongora-River, Labreuche, Jaramillo, Steg, Hauw, & Amarenco, 2007). Mitmetest meta-analüüsides selgub, et depressiooniga inimestel esineb südame isheemiatõbe ja teisi kardiovaskulaarseid haiguseid sagedamini kui üldpopulatsioonis (Rozanski, 1999; ChauvetGélinier et al., 2013; Gan et al., 2014). Lisaks kajastub Nicholson, Kuper ja Hemingway (2006) aasta meta-analüüsis, et depression suurendab riski südame isheemiatõve tekkeks kuni 80%. Kirjanduses leiduv teave kahe haiguse põhjuslikkuse kohta on mõlemasuunaline - depressioon võib olla riskitegur südame isheemiatõvele ning ka vastupidi (Hemingway & Marmot, 1999; Wulsin & Singal, 2003; Khawaja et al., 2009). Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (WHO, 2021a) uuringute kohaselt on 2019. aasta seisuga nii depressioon kui ka südame isheemiatõbi arenenud maade, sh Eesti, haiguskoormuse tekitajate esirinnas. Seetõttu on oluline mõista nende kahe haiguse koosinemise põhjuseid, et tulevikus patsientide elukvaliteeti parandada.

Depressioon, südame isheemiatõbi ja komorbiidsus

Depressioon

Esmakordselt on depressiooni kujutatud Vana-Kreeka ajal, mil Hippokratese arvates põhjustas püsivat kurvameelsust ehk melanhooliat üleliigne must sapp (Paykel, 2008). Depressiooni kui kliinilise häire kujunemist mõjutas 19.sajandil Kraepilini töö, kes kirjutas esmase häirete klassifikatsiooni (Paykel, 2008). Nüüdseks on teada, et depressioon on psüühikahäire, mille esinemine eluea jooksul populatsioonis ulatub kuni 20 protsendini (Kessler et al., 2005; Hasin et al., 2018). Depressiooni diagnoositakse Eestis RHK-10 (1993) järgi ning peamisteks sümptomiteks on alanenud meeleolu, huvi kadumine ning energia vähenemine. Depressioon on komorbiidne ka ärevusega (Kaufman & Charney, 2000). Uurides depressiooni ja ärevuse komorbiidsust on leitud, et pooltel ärevushäirega indiviididel kaasneb depressioon ning ligikaudu pooltel depressiooni patsientidel on diagnoositud

vähemalt üks ärevushäire (Kalin, 2020). Lisaks on leitud, et segatüüpi, sh depressiooni sümptomitega ärevushäire iseloomustab ~15% depressiooni patsiente (Hasin et al., 2018)

Psühholoogias palju uuritud küsimus, kas psüühikahäireid, sh depressiooni, mõjutavad geenid või keskkond, on nüüdseks saanud vastuse, et mõjutavad mõlemad tegurid (Dick, 2011). Sullivan, Neale ja Kendler (2000) meta-analüüsis, mis keskendus kaksikute uuringutele, leiti depressiooni pärilikkus olevat vahemikus 31–42% ning keskkonnast tulenevad komponendid selgitasid ära 58–67%. Seega mõjutavad depressiooni avaldumist nii pärilikud kui ka keskkonnast tulenevad tegurid.

Südame isheemiatõbi

Juba Vana-Egiptuse aegsete muumiate artereid uurides on leitud pärgarterite lupjumist ning tuhandete aastate jooksul on kujunenud välja tänapäevane arusaam südame isheemiatõvest (Hajar, 2017). Teaduslik pool kardiovaskulaarsete haiguste uurimiseks kujunes välja 20. sajandi algul ning esimene uuring südame isheemiatõve riskifaktorite kohta "the Framingham Heart Study" viidi läbi 1948. aastal (Nabel & Braunwald, 2012).

Nüüdseks on teada, et südame isheemiatõbi laialdaselt levinud südamehaigus, mis tekib seina paksendite ehk katu moodustumisel südame pärgarterite õõnes, mille tagajärjel tekib ebapiisav vere- ning hapnikuvarustus südamelihastelt (Dalen, Alpert, Goldberg, & Weinstein, 2014). Katt tekib rasvastest materjalidest (*fatty materials*) ning see kitsendab arteri õõnt, mis omakorda takistab verevoolu arteris (ibid). Ilma vastava ravi ja preventatsioonita viib südame isheemiatõbi südame töö häirimiseni, haiglasse sattumiseni ning ajamahukate operatsioonideni, mis on nii majanduslikult (ravikulud) kui ka inimesele endale (produktiivsuse märgatav vähenemine) ressursirohked (Bauersach, Zeymer, Brière, Marre, Bowrin, & Huelsebeck, 2019). Lisaks sellele, et kardiovaskulaarsed haigused on ülemaailmsele majandusele kulurikkad, vähendavad nad märgatavat indiviidide elukvaliteeti, põhjustades suurt emotsionaalset ning füüsilist koormat (Hare, Samia, Toukhsati, Johansson, & Jaarsma, 2014).

Nagu teistegi komplekssete- ning mittenakkuslike haiguste puhul, tekib südame isheemiatõbi geneetiliste ja mittegeneetiliste faktorite koosmõjul (Said, Verweij, & van der Harst, 2018). Südame isheemiatõve pärilikkus on leitud olevat ~50% (Dai, Wiernek, Evans, & Runge, 2016).

Komorbiidsus

Komorbiidsuse ehk koosinemise põhjuseid erinevate haiguste ja häirete vahel on mitmeid (Valderas, Starfield, Sibbald, Salisbury, & Roland, 2009). Südame isheemiatõbi ning depression on tugevalt omavahel komorbiidsed (Hare, Toukshati, Johansson, & Jaarsma, 2014). Mitmete uuringute tulemusi arvesse võttes märgivad Carney ja Freedland (2008), et veidi alla poolte patsientide, kellel on südamehaigus, on olemas ka mõned depressiooni sümptomid ning paljudel neist on diagnoositud depressioon. Mitmed uuringud on leidnud, et kardiovaskulaarsete haiguste (k.a. südame isheemiatõbi) ja depressiooni vaheline seos on kahesuunaline – invidiidid, kellel on depressioon haigestuvad suurema tõenäosusega kardiovaskulaarsesse haigusesse ning invidiidid, kellel on kardiovaskulaarne haigus, haigestuvad suurema tõenäosusega depressiooni (Hemingway & Marmot, 1999; Wulsin & Singal, 2003; Khawaja et al., 2009). Khandaker ja kolleegid (2020) leidsid, et südame isheemiatõve esinemine varasemalt perekondlikkus liinis on seotud 20 protsendilise suurenenud riskiga depressiooni tekkeks. Depressioon võib olla üks südamehaiguste riskifaktor ning komorbiidsuse alus ka seetõttu, et üldiselt diagnoositakse depressioon enne kardiovaskulaarseid haiguseid, mis tuleneb sellest, et depressioon saab alguse nooremas eas (De Geus, 2021).

Haiguste koosinemist, sh südame isheemiatõvele eelnev depressioon, võivad mõjutada mitmed erinevad psühholoogilised, käitumuslikud ja bioloogilised mehhanismid ning mõlema haiguse koosinemise korral on prognoos kehvem (Chauvet-Gelinier et al., 2013). On leitud, et depressiooni patsientide suremus läbi südamehaiguste on kõrgem kui tavapopulatsioonis, kuid ei ole teada täpne mehhanism selle taga (Wu & Kling, 2016). Penninx ja kolleegide (2001) longituud uuringus osalesid patsiendid, kellel oli kõigil diagnoositud depressioon, kuid võisid olla nii südame isheemiatõvega kui ka ilma südame isheemiatõveta uuringu algusjärgus ning uuringu lõpujärgus raporteeriti, et invidiididel kellel oli depressiooni diagnoos, suurenes tõenäosus südamerikke tõttu surra 3.9 korda. Isegi peale haiguse raskusastme ja teiste riskifaktorite suhtes kontrollimist püsis suremus kõrgel ning järeldati, et depressioon suurendab riski fataalseteks kardiovaskulaarseteks intsidentideks ning ennustab riski südame isheemiatõve tekkeks ka neil inimestel, kellel varasemalt südamega probleem ei ole (ibid).

Komorbiidsuse uurimise käigus on leitud kattuvusi erinevate geneetiliste ja mittegeneetiliste riskitegurite vahel (Manica et al., 1999; Grippo & Johnson, 2002; Joynt et al., 2003; Bondy, 2007; Khawaja et al., 2009; Hare et al., 2014; Dhar & Barton, 2016; Khandaker et al., 2020). Siiski oleks vaja lisa uuringuid, milles kasutataks longituudseid elektroonilisi terviseandmeid kallutatuse vähendamiseks ning uurida, kas südame isheemiatõvele eelnev depressioon võiks olla eraldiseisev riskitegur ning kas geneetiline risk ühe haiguse suhtes mõjutab teise tekkeriski. Kuigi erinevatel viisidel on uuritud seoseid depressiooni ja südame isheemiatõve vahel, on siiski veel metodoloogilisi puudujääke (Freedland & Carney, 2013).

Depressiooni ja südame isheemiatõve mittegeneetilised riskitegurid

Depressiooni mittegeneetiliste riskitegurite hulgast on enim uuritud suitsetamist, lisaks ka kehamassiindeksit (KMI) ja haridustaset. Fluharty, Taylor, Grabski ja Munafò (2017) artiklis kajastub, et suitsetamine on seotud depressiooniga mõlemat pidi – suitsetamine suurendab depressiooni riski ning depressioon omakorda suurendab suitsetamise riski. Chireh ja D'Arcy (2019) märkisid, et suitsetamine suurendas depressiooni riski 72%. Strine ja kolleegide uuringus (2008) leiti, et depressiooniga inimesed olid suurema tõenäosusega suitsetajad (meeste $OR = 2.1$ ja naiste $OR = 2.6$), ülekaalulised (meeste $OR = 1.5$ ja naiste $OR = 1.9$) ning istuva eluviisiga (meeste ja naiste $OR = 2.1$). Seda, et kehamassiindeks on seotud depressiooniga leiti ka de Wit, van Straten, Pennix, Zitman ja Cuijpers (2010) uuringus, milles ülekaalulistel inimestel ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) oli 18% suurem tõenäosus depressiivsele sümptomaatikale kui indiviididel, kes ei olnud ülekaalulised ($KMI < 30 \text{ kg/m}^2$).

Suitsetamine, istuv eluviis ning normist kõrgem KMI on statistiliselt oluliselt seotud suurenenud tõenäosusega, et südame isheemiatõbi avalduks (Song, Chang, Magnusson, Ingelsson, & Pedersen, 2014; Song et al., 2014). Nagu depressioonilgi, on enim uuritud ning suurim riskitegur südame isheemiatõve tekkeks suitsetamine (Wilson, D'Agostino, Levy, Belanger, Silberschatz, & Kannel, 1998). Suitsetamise leidsid Oshunbade ja kolleegid (2021) suurendavat südame isheemiatõve riski mitmekordselt ($HR = 2.11$; 95% $CI [1.39, 3.18]$). Kui võtta arvesse depressioon ja ülekaalulisus ning lisada suitsetamine, kõrge kolesterooli tase või kõrgvererõhutõbi, suurendab see riski kardiovaskulaarsete haiguste tekkeks, sh südame isheemiatõbe, mida omakorda saaks vähendada regulaarse treeninguga ja tervislikult toitumisega (Singh, Wasim, & Solanki, 2020).

Kehakaalu ja südame isheemiatõve seost uurisid Bogers ja kolleegid (2007) ning täheldasid, et südame isheemiatõvesse haigestumise risk on suurem mõõdukalt ülekaalus või täielikult ülekaalus olevatel inimestel. Owen ja kolleegid (2009) leidsid kõrgema KMI varajases täiskasvanueas (enne 30ndat eluaastat) olevat seotud suurenenud riskiga haigestuda südame isheemiatõvesse. Vanusega pärilikkuse roll väheneb ning elustiili faktorid mõjutavad järjest rohkem südame isheemiatõve avaldumist ja seda nii meeste kui ka naiste hulgas (ibid). Ülekaalulisust on seostatud suurenenud riskiga kardiovaskulaarsete haiguste tekkeks võrreldes patsientidega, kes on normaalkaalus (Flegal, Graubard, Williamson, & Gail, 2005; Chireh & D'Arcy, 2019). Ka alakaalu loetakse kardiovaskulaarsete haiguste riskiteguriks (Flegal et al., 2005; Park et al., 2017) ning depressiooni riskiteguriks (de Wit et al., 2009; Chireh & D'Arcy, 2019).

Kui uurida kuidas haridustase on seotud depressiooniga, leidsid Bjelland ja kolleegid (2008) analüüsid statistiliselt olulise seose madala haridustaseme ja depressiooni vahel ja seda nii läbilõike- kui ka longituuduuringute valimite seas. Sarnaselt leidsid kaksikute uuringuid analüüsinud McFarland ja Wagner (2015), et kõrghariduse omandanud indiviididel oli vähem depressiivseid sümptomeid kui nendel, kellel kõrgharidust saavutatud ei olnud. Võttes sotsiaalmajandusliku staatuse hariduse proksimaalseks näitajaks on leitud, et depressiooni keskmine esinemistõenäosus elu jooksul on 14.6% kõrge sissetulekuga riikides ning 11.1% madalama sissetulekuga riikides (Gan, et al., 2014).

Sotsiaalmajanduslik staatus, mis on ka haridustaseme proksimaalne näitaja, leidsid Psaltopoulou, Hatzis, Papageorgiou, Androulakis, Briasoulis ja Tousoulis (2017), et madalam sotsiaalmajanduslik staatus suurendab riski haiguste avaldumiseks läbi komplekssete interaktsioonide keskkonnaga ja geneetikaga, kuid enim on see seotud toitumisega, sest kõrgema sissetulekuga peredes on võimalus süüa rohkem mitmekesist toitu sh tervislikumalt, kui madalama sissetulekuga leibkondades. Khaing, Vallibhakara, Attia, McEvoy ja Thakkinstian (2017) meta-analüüsis leiti, et madal haridustase oli seotud 23% kuni 39% suurenenud riskiga saada infarkt, kardiovaskulaarne surm ning südame isheemiatõbi. Heval ja kolleegid (2019) leidsid, et südame isheemiatõve diagnoos oli sagedasem ning selle raskusaste oli kõrgem patsientidel, kellel oli haridustase madal.

Ka soovituslikust uneajast lühem une kestvus mõjutab tervist negatiivselt ja on suurem risk ülekaalulisusele, kõrgvererõhutõvele, kardiovaskulaarsete haiguste tekkeks, depressiooniks ning varasemaks surmaks (Chaput, Dutil, & Sampasa-Kanyinga, 2018).

Vähese uneaja ja halva une kvaliteedi seost depressiooniga kirjeldavad Mohan, Xiaofan ja Yingxian (2017) olevat kahesuunaline - mõlemad on üheks depressiooni sümptomiks ning samal ajal suurendavad depressiooni riski. Lisaks tekivad ebapiisava uneajaga inimestel suurema tõenäosusega probleemid aju täidesaatvates funktsioonides, tähelepanuga ning töömäluga ja seeläbi väheneb ka rahulolu eluga (Teotia & Tiwari, 2020).

Depressiooni ja südame isheemiatõve demograafilised ning geneetilised riskitegurid

Depressiooni ja soo vahelisi seoseid uurides on leitud, et naistel esineb depressiooni rohkem kui meestel (Weissman et al., 1993; Kessler, 2003; Patten et al., 2006; Seedat et al., 2006; Picco et al., 2017). Näiteks 2017. aasta uuringus esines naistel depressiooni diagnoosi ligi kaks korda rohkem kui meestel ($OR = 1.95$) (Salk, Hyde, & Abramson, 2017). Afifi (2007) selgitab soolist erinevust, kui erinevust psühhopatoloogias – kuidas häired avalduvad, kui raskelt põetakse, kuidas ravile allutakse ning lisab, et üheselt ei saa öelda, et üks sugu mõjutaks depressiooni teket rohkem, aga naised üldiselt satuvad arstide huviorbiiti depressiooniga rohkem kui mehed, sest otsivad rohkem abi. Vanusega seoses on leitud, et depressiooni esinemine enne täiskasvanuiga suurendab depressiooni kordumise riski ning suurendab psühholoogilist distressi (Zisook et al., 2007; Rohde et al., 2013). Song ja kolleegide (2014) uuringus leiti, et nii geneetilised kui ka elustiili faktorid olid südame isheemiatõve riskiks vanemas eas suurema osakaaluga. Südame isheemiatõbi jt kardiovaskulaarsed haigused esinevad sagedasemalt meessoost isikutel ning naistel kujunevad kardiovaskulaarsed haigused välja hiljem kui meestel (Maas & Appelman, 2010; Gheisari et al., 2020). Suremus kroonilise südame isheemiatõve või infarkti tõttu püsib meeste hulgas kõrgemal kui naiste hulgas ka sotsiaalselt,- kultuuriliselt- kui ka majanduslikult erinevates riikides (Bots, Peters, & Woodward, 2017).

Geneetiline risk indiviidil viitab tõenäosusele, et ta kannab haiguse või häirega seotud geneetilist mutatsiooni või on haavatav teatud haigusele või häirele (Baptista, 2005). Uurides geneetilisi riskitegureid, on kindlaks tehtud, et laialt levinud haigused ja häired, nagu depressioon ja südame isheemiatõbi, on geneetiliselt ülesehituselt polügeensed, st haiguse avaldumisesse panustavad tuhanded väikese mõjuga geenivariandid (Sullivan & Geschwind, 2019). Arvestades, et me kõik kanname kahte varianti igast kromosoomist, võib indiviididel esineda kaks riski suurendavat geenivarianti ehk alleeli, kaks kaitsvat geenivarianti või kummastki üks (ibid). Igal indiviidil on kombinatsioon riskialleelidest, mis koos elustiili jt

faktoritega, mõjutavad näiteks südamehaigusi, diabeeti, vähki, immuunsushäireid ning psüühikahäireid (Wray et al., 2020). Polügeensete riskiskooride meetod võimaldab summeerida tuhandete väikese mõjuga geenivariantide efektid üheks individuaalseks skooriks (Purcell et al., 2009). See lähenemine võimaldab identifitseerida kõrge riskiga indiviide (Wray, Goddard, & Visscher, 2007) ning seega võib meetodist olla tulevikus kasu personaalmeditsiinis kõrge geneetilise riskiga indiviidide tuvastamiseks.

Hiljuti on viidud läbi mitmeid ülegenoomseid assotsiatsiooniuringuid (genome-wide association study; *GWAS*) tuvastamaks depressiooni geneetilist arhitektuuri ning hiljutises *GWAS* depressiooni uuringus, mis hõlmas üle 800 000 inimese geneetilise materjali, tuvastati 102 iseseisvat depressiooniga seotud geneetilist variatsiooni (Howard et al., 2019). Mitmed ülegenoomsed assotsiatsiooni uuringud on kinnitanud, et depressiooni avaldumises mängivad rolli paljud geenivariandid üle terve genoomi (Purcell et al., 2009; Lewis et al., 2010; Muglia et al., 2010; Shi et al., 2011; Shyn et al., 2011). Depressiooni polügeensete riskiskooride kõige kõrgemas riskigrupis olevatel indiviididel on 2-3.5 korda kõrgem risk haigestuda depressiooni võrreldes kõige madalama riskiga indiviidide suhtes (Howard et al., 2019).

Alates 2007ndast aastast on südame isheemiatõve ülegenoomsete assotsiatsiooniuringute kaudu tuvastatud üle 50 eraldiseisva lookuse, mida seostatakse südame isheemiatõve tekke riskiga ning need riskialleelid koondatud polügeenseteks riskiskoorideks ennustavad südame isheemiatõve teket ning annavad kvantitatiivse mõõdiku mõõtmaks geneetilist haavatavust (Khera et al., 2016). Südame isheemiatõve pärilikkuse kohta leiti Won ja kolleegide uuringus (2015), et üksiknukleotiidi polümorfismid (*SNP*), mis asetsevad lähestikku regulatiivsetes piirkondades, näitavad märkimisväärset polügeensust ja määravad ära 59–71% südame isheemiatõve pärilikkusest. Samuti on suhteline risk koronaarsete haiguste tekkeks 91% kõrgem nendel, kes on kõrge geneetilise riskiga (ülemises polügeensete skooride kvintilis) võrreldes madala geneetilise riskiga inimeste seas (alumises polügeensete skooride kvintilis) (Khera et al., 2016). 2018. aasta genoomiülene assotsiatsiooniuring südame isheemiatõve kohta van der Harst ja Verweij poolt, mille andmed olid pärit UK Biopangast ning analüüsi oli kaasatud 122 733 juhtu ning 424 528 kontrolli, leidsid 64 uut riski lookust, ning kogu uuringu tulemusena raporteerisid kokku 148 (sh 60 uut) genoomi ülestatistiliselt olulist südame isheemiatõvega seostatud lookust.

Eesmärk ja hüpoteesid

Magistritöö peamiseks eesmärgiks on uurida, kas südame isheemiatõvele eelnev depressioon on südame isheemiatõve riskiteguriks ning kas seos depressiooni ja südame isheemiatõve vahel võib olla tingitud ühistest mittegeneetilistest riskifaktoritest ning jagatud geneetilisest taustast.

Toetudes kirjanduse baasil erinevatele uuringutele püstitati hüpoteesid:

Hüpotees 1:

Depressiooni esinemine indiviidil suurendab suhtelist tõenäosust südame isheemiatõve tekkeks

Hüpotees 2:

Depressiooni esinemine suurendab südame isheemiatõve tekke suhtelist tõenäosust ka peale soo ja vanuse suhtes kontrollimist

Hüpotees 3:

Depressiooni esinemine suurendab südame isheemiatõve tekke suhtelist tõenäosust ka peale mittegeneetiliste faktorite suhtes kontrollimist

Hüpotees 4:

Depressioonil ja südame isheemiatõvel on jagatud geneetiline osa

Meetod

Valimi kirjeldus

Kogu valim moodustus Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu andmestiku põhjal, mis koosneb 202 268 täiskasvanud indiviidist ehk geenidoonorist (Leitsalu et al., 2015). Geenidoonorid on EGV-ga liitunud vabatahtlikkuse alusel ning liitumisel allkirjastanud laia informeeritud nõusoleku, millega antakse luba enda terviseandmete edaspidiseks kasutamiseks teadustöö eesmärgil. Isikuid tuvastada antud uuringuga ei oleks tõenäoline, sest kasutati pseudonümiseeritud andmeid, ehk elukoha jms identifitseerimist võimaldavaid

andmeid uurijale ei edastatud ning isikute nimede asemel olid genereeritud koodid. Uuring on saanud kasutamiseks loa Eesti Bioetika ja Inimuuringute Nõukogult (Protokolli nr: 1.112/624, hinnangu andmise kuupäev: 24. märts 2020). Geenivaramusse jõuavad andmed depressiooni- ning südame isheemiatõve kohta läbi linkimise riiklike andmebaasidega (nt Eesti Haigekassa andmebaasi ning Tervise Arengu Instituudi surma põhjuste registri) ja geenidoonori küsimustikust.

Peale andmete puhastamist ning tunnuste defineerimist, jäi analüütilisse valimisse 22 484 depressiooniga indiviidi ning 144 854 ilma depressiooni diagnoosita indiviidi. Südame isheemiatõve puhul jäi analüütilisse valimisse 26 632 südame isheemiatõvega indiviidi ning 171 992 südame isheemiatõve diagnoosita indiviidi. Mõlemal juhul jäid välja individid, kellel Eesti Haigekassa registris vastavad andmed puuduvad ($n = 3658$). Täiendav info depressiooni valimi moodustamise kohta asub joonisel 1.

Depressioon

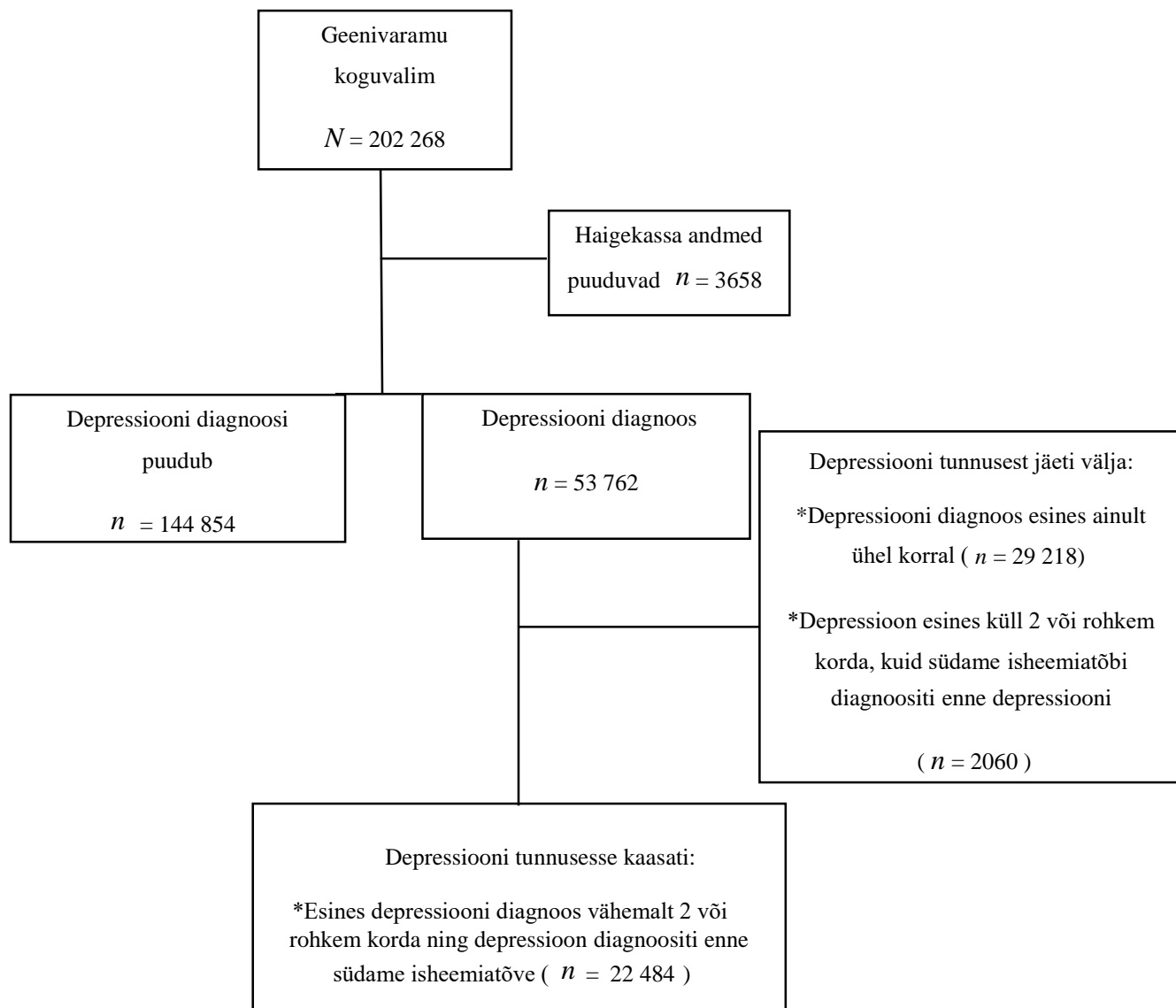
Depressiooni diagnoosi kohta saadi andmed Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste andmebaasist ajavahemikus 2004-2020. Depressiooni juhtude ehk depressiooni diagnoosiga indiviidide kohta info pärineb depressiooni diagnoosi olemasolu- ja esmase diagnoosi kuupäeva andmetest. Kontrollgrupi ehk ilma depressiooni diagnoosita indiviidide kohta saadi info samuti Eesti Haigekassa andmebaasist, kui teised terviseandmed olid olemas, kuid depressiooni ei olnud diagnoositud.

Depressiooni tunnuses sisalduvad Rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni (RHK-10, 1993) järgi diagnoosid:

- F32 - Depressiivne episood ehk depressioon
- F33 - Korduv depressiivne häire ehk korduv depressioon
- F41.2 - Depressiooni sümptomitega ärevushäire (segatüüpi)

Tunnusesse võeti sisse depressiooni esinemine ($depr = 1$) juhul, kui depressiooni oli diagnoositud Eesti Haigekassa andmete järgi vähemalt kahel korral ning lisaks pidi depressioon olema diagnoositud varem, kui südame isheemiatõbi I20-I25 (RHK-10, 1993). Depressiooni puudumine ($depr = 0$) võeti kontrollrühmaks. Antud töö andmestikus esinev ühekordne diagnoos võib viidata vale-positiivsele juhule ning seetõttu on analüüsi kaasatud vaid need depressiooni juhud, kellel esineb vähemalt kaks depressiooni diagnoosi.

Joonis 1



Analüütilise depressioonivalimi moodustamise sammud

Südame isheemiatõbi

Südame isheemiatõve kohta saadud andmed Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste andmebaasist pärinesid ajavahemikust 2004-2020.aasta (nagu ka eelmainitud depressiooni diagnoosid). Südame isheemiatõve juhtude ehk südame isheemiatõve diagnoosiga (cad = 1) indiviidide kohta info pärineb südame isheemiatõve diagnoosi olemasolu- ja esmase diagnoosi kuupäeva andmetest. Südame isheemiatõve kontrollide ehk ilma südame isheemiatõve

diagnoosita (cad = 0) indiviidide kohta saadi info samuti Eesti Haigekassa andmebaasist, kui olid olemas andmed teiste tegurite kohta, kuid südame isheemiatõve ei olnud diagnoositud. Südame isheemiatõve tunnuses sisalduvad Rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni (RHK-10, 1993) järgi diagnoosid I20-I25.

Demograafilised tegurid

Sugu

Soo tunnus oli binaarne, milles mees = 0 ning naine = 1. Referentskateooriaks võeti naine.

Vanus

Esines antud töös pidevtunnusena. Vanus arvutati 2020.aasta, mil oli viimane linkimine riiklike andmebaasidega, lahutades indiviidi sünniaasta.

Mittegeneetilised tegurid

Suitsetamine

Suitsetamise staatus viidi skaalale 0st 2ni, millest 0 = mitte kunagi, 1 = endine suitsetaja ja 2 = praegune suitsetaja. Referentskateooriaks võeti „mitte kunagi”.

Kehamassiindeks (KMI)

Kehamassiindeksi alumiseks piiriks seati 14 ning ülemist piiri ei seatud, sest andmestikus kõige kõrgem KMI oli 88. KMI alla 14 sisse ei arvestatud ($n = 11$), juhildudes rahvusvahelise alakaaluliste toitumise juhise järgi, milles vajavad patsiendid kehamassiindeksiga alla 14 suurt abi ning ekstreemseid juhte antud töösse sisse ei tooda (NICE, 2006). Lisaks võib olla ekstreemselt madal kehamassiindeks ka vastaja küsimustiku sisestusvigadega seotud. Kehamassiindeks jaotati omakorda kategooriatesse „alakaal”, „normaalkaal” ja „ülekaal”. Alakaal defineeriti kui KMI alla 18.49, normaalkaal kui KMI vahemikus 18.5 kuni 29.89 ning ülekaal kui KMI üle 29.9, võttes arvesse Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (WHO, 2021b) KMI jaotustabelit. KMI arvutatakse kui inimese kehakaal jagatud inimese pikkuse meetrites ruuduga (ibid). Referentskateooriaks võeti normaalkaal.

Haridustase

Haridustase esines skaalal 0st 2ni, millest 0 = kuni põhiharidus (sisaldas alghariduseta, algharidusega ja põhiharidusega indiviide), 1 = keskharidus (sisaldas keskharidusega ja keskeriharidusega indiviide) ning 2 = kõrgharidus (sisaldas indiviide, kes olid märkinud hariduseks rakenduslik kõrgharidus, kõrgharidus ja teaduskraad). Referentskategoriaiks võeti kõrgharidus.

Uneaeg

Kõigepealt arvutati tunnus uneaeg 1, milles arvutati magamamineku ja ärkamise kellaaja järgi uneaeg nädala sees. Seejärel arvutati tunnus uneaeg 2, milles arvutati magamamineku ja ärkamise kellaaja järgi uneaeg nädalavahetustel. Seejärel loodi tunnus uneaeg, mis sisaldas kahe tunnuse (uneaeg 1 ja uneaeg 2) väärtuste kaalutud keskmisi.

Geneetilised tegurid

Depressiooni polügeenne riskiskoor (PRS)

Depressiooni polügeenne riskiskoor on eelnevalt TÜ geenivaramus arvutatud PRS-CS algoritmiga (Ge et al., 2019), kasutades hiljuti avaldatud depressiooni ülegenoomses assotsiatsiooniuuringus välja selgitatud kaalusid iga üksiku geenivariandi kohta (Howard et al., 2019). Töös on kasutatud depressiooni PRS-i standardiseeritud kujul, skaalal, mille keskmine on 0 ja standardhälve 1, sest nii on võimalik hinnata, kellel on keskmisest madalam ja kellel on keskmisest kõrgem geneetiline eelsoodumus. Depressiooni polügeenne riskiskoor valideeriti antud töös kogu Tartu Ülikooli Geenivaramu Biopanga andmestikul ($N = 202\,268$), milleks esmalt tehti logistilise regressiooni mudel, milles olid depressiooni PRS-id koos viie geneetiliste peakomponendiga, mis selgitas ära 1.3% depressiooni variatiivsusest (Nagelkerke $R^2 = .013$). Seejärel loodi mudel ainult viie geneetilise peakomponendiga, mis selgitas ära 0.3% depressiooni variatiivsusest (Nagelkerke $R^2 = .003$). Viimase sammuna arvutati kogu PRS-i poolt seletatav variatiivsus, arvutades kahe mudeli vahe, mis näitas, et depressiooni polügeensed riskiskoorid selgitasid ära 1% depressiooni variatiivsusest ($\Delta = .010$).

Südame isheemiatõve polügeenne riskiskoor (PRS)

Südame isheemiatõve polügeenne riskiskoor on eelnevalt TÜ geenivaramus arvutatud LD-Pred algoritmiga (Vilhjálmsson et al., 2015), kasutades Inouye ja kolleegide (2018) südame isheemiatõve ülegenoomse assotsiatsiooniuringu tulemusi. Töös on kasutatud südame isheemiatõve PRS-i standardiseeritud kujul, skaalal, mille keskmine on 0 ja standardhälve 1, sest nii on võimalik hinnata, kellel on keskmisest madalam ja kellel on keskmisest kõrgem geneetiline eelsoodumus. Südame isheemiatõve polügeenne riskiskoor (nagu depressiooni polügeenne riskiskoor) valideeriti antud töös kogu Tartu Ülikooli Geenivaramu Biopanga andmestikul ($N = 202\ 268$), milleks esmalt tehti logistilise regressiooni mudel, milles olid südame isheemiatõve PRS-id koos viie geneetilise peakomponendiga ning see mudel selgitas ära 0.6% südame isheemiatõve variatiivsusest (Nagelkerke $R^2 = .006$). Seejärel loodi mudel ainult viie geneetilise peakomponendiga, mis selgitas ära 0.5% südame isheemiatõve variatiivsusest (Nagelkerke $R^2 = .005$). Viimase sammuna arvutati kogu PRS-i poolt seletatav tunnuse variatiivsus, arvutades kahe mudeli vahe, mis näitas, et südame isheemiatõve polügeensed riskiskoorid selgitasid ära 0.1% südame isheemiatõve variatiivsusest ($\Delta = .001$).

Tehnilised kovariaadid

Geneetiliste peakomponentide kaasamine polügeensete riskiskooridega mudelites on valdkonna standardpraktika, kontrollimaks analüüse geneetilise päritolu suhtes (Duncan et al., 2019). Geneetilised peakomponendid saadakse peakomponentide analüüsi kaudu, mis on statistiline analüüsimeetod, mida kasutatakse andmestiku lihtsustamiseks, grupeerides kokku omavahel põhikomponentideks omavahel enim korreleerunud variaablid, et saada väiksem arv vähem omavahel korreleerunud tunnuseid (Solovieff, Cotsaps, Lee, Purcell & Smoller, 2013). Peakomponente kasutatakse segavate muutujate (*confounding factors*) mõju vähendamiseks analüüsides, mis võivad olla tingitud GWAS uuringutesse kaasatud erineva geneetilise päritoluga populatsioonist (Zhao et al., 2018). Käesolevas töös kaasati geneetiliste seoste mudelitesse tehniliste kovariaatidena 5 geneetilist peakomponenti, mis on TÜ geenivaramus juba eelnevalt arvutatud.

Andmeanalüüs

Andmete puhastamine ja analüüsimine teostati programmiga IBM SPSS Statistics (26.0). Analüüsisid kasutatud andmeid uuriti ja võrreldi sagedustabelitega, kirjeldavate tabelitega ning „explore” ja „crosstabulation” käsklustega. Analüüsisid kasutati t-teste, χ^2 teste ja logistilist regressiooni, sh südame isheemiatõbi kui sõltuv muutuja ning depressioon kui sõltumatu muutuja, et hinnata, kas ja mil määral suurendab depressioon südame isheemiatõve suhtelist tõenäosust (*odds ratio*). Sarnaselt toimiti ka teiste riskiteguritega – südame isheemiatõbi kui sõltuv muutuja ja depressioon, sugu, vanus, haridustase, kehamassiindeks, suitsetamine ning polügeensed riskiskoorid kui sõltumatud muutujad. Geneetilise osa uurimiseks viidi läbi lisa analüüsid uurimaks, kuidas muutub geneetiline risk erinevate riskigruppide vahel. Selleks et uurida, kuidas depressiooni risk muutub erinevate depressiooni riskigruppide vahel ja kuidas risk depressiooniks muutub südame isheemiatõve geneetiliste riskigruppide kaupa kasutati logistilist regressiooni. Logistilise regressiooniga uuriti ka kuidas muutub risk südame isheemiatõveks erinevate südame isheemiatõve riskigruppide vahel ning kuidas muutub risk südame isheemiatõveks depressiooni geneetiliste riskigruppide kaupa. Lisa analüüsideks jaotati polügeensed riskiskoorid detiilidesse, milles polügeense riskiskoori 1.detiil võeti referentskategoriaks.

Tulemused

Kirjeldav statistika

Kõikide analüüsis olevate tunnuste info keskmiste-, jaotuste- ning protsentuaalse jaotuvuse kohta on välja toodud tabelis 1. Keskmise vanuse depressiooni esmase diagnoosi ajal oli 40.28 ($SD = 15.4$) ja keskmine vanus südame isheemiatõve esmase diagnoosi ajal 58 ($SD = 12.4$). Analüüside tulemused asuvad lehekülgedel 19-23, sh tabelis 2 ja joonistel 2-5.

Tabel 1*Depressiooni ja südame isheemiatõve valimit kirjeldavad karakteristikud*

Karakteristikud	Depressioonita (<i>n</i> = 144 854)		Depressiooniga (<i>n</i> = 24 484)		χ^2/t^*	Südame isheemiatõveta (<i>n</i> = 171 992)		Südame isheemiatõvega (<i>n</i> = 26 632)		χ^2/t^*
Sugu					< .001					< .001
Mees	55 759	38.5%	4505	20%		57 560	33.5%	10 946	41.1%	
Naine	89 901	61.5%	17 980	80%		114 431	66.5%	15 683	58.9%	
Vanus (keskmine)	48.1	<i>SD</i> =17.07	50.9	<i>SD</i> =14.64	< .001	45.9	<i>SD</i> =15.01	69.9	<i>SD</i> =13.2	< .001
Kehamassiindeks (KMI)					< .001					< .001
KMI (alakaal)	2855	2.1%	477	2.3%		3758	2.4%	176	0.7%	
KMI (normkaal)	104 647	78.5%	15 710	75.9%		126 106	79.7%	15 997	64.1%	
KMI (ülekaal)	25 899	19.4%	4519	21.8%		28 274	17.9%	8771	35.2%	
Suitsetaja staatus					< .001					< .001
Mitte kunagi	57 136	56.9%	7893	49.2%		66 132	55.3%	10 918	56.5%	
Endine	25 060	25%	4181	26%		29 929	25%	4983	25.8%	
Praegune	18 184	18.1%	3980	24.8%		23 487	19.7%	3411	17.7%	
Haridustase					< .001					< .001
Põhiharidus	8937	56.9%	1481	9.4%		9169	7.9%	3680	19.2%	
Keskharidus	47 163	25%	8044	51.2%		56 448	48.4%	9942	51.9%	
Kõrgharidus	42 003	18.1%	6198	39.4%		50 978	43.7%	5546	28.9%	
Uni (keskmine)	8.6	<i>SD</i> =1.02	9.7	<i>SD</i> =1.13	< .001	8.6	<i>SD</i> =1.05	8.3	<i>SD</i> =1.14	< .001
Südame isheemiatõve PRS (keskmine)	-6.9 ⁻¹³	<i>SD</i> =9.9 ⁻¹	2.7 ⁻²	<i>SD</i> =1.01	< .001	-1.1 ⁻²	<i>SD</i> =9.9 ⁻¹	2.7 ⁻²	<i>SD</i> =8.0 ⁻²	< .001
Depressiooni PRS (keskmine)	-0.05	<i>SD</i> =1.0	0.20	<i>SD</i> =0.98	< .001	-0.01	<i>SD</i> =1.0	0.06	<i>SD</i> =1.0	< .001

Märkused. *gruppidesse jaotuvust vaadati χ^2 ja t-testidega

Analüüsid

Hüpotees 1: Depressiooni esinemine indiviidil suurendab tõenäosust südame isheemiatõve tekkeks

Mudel oli statistiliselt oluline ($\chi^2(1) = 28.9; p < .001$) ning selgitas ära 0.033% südame isheemiatõve variatiivsusest (Nagelkerke R^2). Depressiooni esinemine tõstis võrreldes depressiooni mitte esinemisega südame isheemiatõve suhtelist tõenäosust 12% ($OR = 1.12$; 95% $CI [1.07, 1.17]$; $p .001$). (Tabel 2, Mudel 1).

Hüpotees 2: Depressiooni esinemine suurendab südame isheemiatõve tekke suhtelist tõenäosust ka peale soo ja vanuse suhtes kontrollimist

Mudel oli statistiliselt oluline ($\chi^2(3) = 39027.8; p < .001$) ning selgitas ära 40.5% südame isheemiatõve variatiivsusest (Nagelkerke $R^2 = .405; p < .001$). Depressiooni esinemine tõstis südame isheemiatõve suhtelist tõenäosust 35%. Sugu ja vanus olid samuti statistiliselt olulised ($p < 0,001$), millest kõrgem vanus suurendas riski 11% ($OR = 1.11$; 95% $CI [1.113, 1.114]$) ning meessugu rohkem kui 2 korda ($OR = 2.09$; 95% $CI [2.01, 2.16]$). (Tabel 2, Mudel 2).

Hüpotees 3: Depressiooni esinemine suurendab südame isheemiatõve tekke suhtelist tõenäosust ka peale mittegeneetiliste faktorite suhtes kontrollimist

Mudel oli statistiliselt oluline ($\chi^2(10) = 12793.5; p < .001$) ning selgitas ära 39.5% südame isheemiatõve variatiivsusest (Nagelkerke $R^2 = .395$). Depressiooni esinemine tõstis võrreldes depressiooni mitte esinemisega südame isheemiatõve suhtelist tõenäosust 44% ($OR = 1.44$; 95% $CI [1.31, 1.57]$; $p < .001$). Kõrgem vanus suurendas südame isheemiatõve tekkeriski 12% ($OR = 1.12$; 95% $CI [1.11, 1.12]$; $p < .001$). Meestel oli risk südame isheemiatõve tekkeks rohkem kui 2 korda kõrgem kui naistel ($OR = 2.21$; 95% $CI [2.06, 2.37]$; $p < .001$). Ülekaalulisus võrreldes normaalkaaluga tõstis südame isheemiatõve riski 50% ($OR = 1.5$; 95% $CI [1.42-1.64]$; $p < .001$). Suitsetajatel võrreldes mitte suitsetajatega oli risk 22% kõrgem südame isheemiatõveks ($OR = 1.22$; 95% $CI [1.1, 1.34]$; $p < .001$). Kõige madalam haridustase (kuni põhiharidus) võrreldes kõrgharidusega tõstis südame isheemiatõve riski 30% ($OR = 1.3$; 95% $CI [1,11, 1.51]$; $p < .01$). Uneaja mõju südame isheemiatõvele oluliselt esile ei tulnud ($p = 0.6$). (Tabel 2, Mudel 3).

Tabel 2

Südame isheemiatõve suhteline tõenäosus logistilise regressiooni mudelites

Riskitegurid	Mudel 1			Mudel 2			Mudel 3		
	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>p</i>
Depressioon	1.12	[1.07, 1.17]	< .001	1.35	[1.29, 1.42]	< .001	1.44	[1.31, 1.57]	< .001
Sugu									
Naine (Ref)									
Mees				2.09	[2.01, 2.16]	< .001	2.21	[2.06, 2.37]	< .001
Vanus				1.1	[1.113, 1.114]	< .001	1.12	[1.11, 1.12]	< .001
KMI									
Normaalkaal (Ref)									
Alakaal							1.0	[0.68, 1.49]	0.99
Ülekaal							1.5	[1.42, 1.64]	< .001
Suitsetamine									
Mitte kunagi (Ref)									
Endine									0.25
Praegune							1.05	[0.97, 1.13]	< .001
							1.22	[1.1, 1.34]	< .001
Haridustase									
Kõrgharidus (Ref)									
Kuni põhiharidus							1.3	[1.11, 1.51]	< 0.01
Keskharidus							1.22	[1.14, 1.31]	< .001
Uni							0.99	[0.96, 1.02]	0.6

Märkused. Mudel 1 – depressioon. Mudel 2 – depressioon, sugu, vanus. Mudel 3 – depressioon, sugu, vanus, KMI, suitsetamine, haridustase, uni. Ref = reference; referentskategoria. *CI* = confidence interval; usalduspiirid

Hüpotees 4: Depressioonil ja südame isheemiatõvel on jagatud geneetiline osa

Depressiooni ja südame isheemiatõve ennustamiseks polügeensete riskiskooride kaudu viidi läbi logistilised regressioonid. Mõlemasse mudelisse lisati 5 geneetilist peakomponenti ning sugu ja vanus. Mudelis, milles uuriti, kui palju ennustab südame isheemiatõve

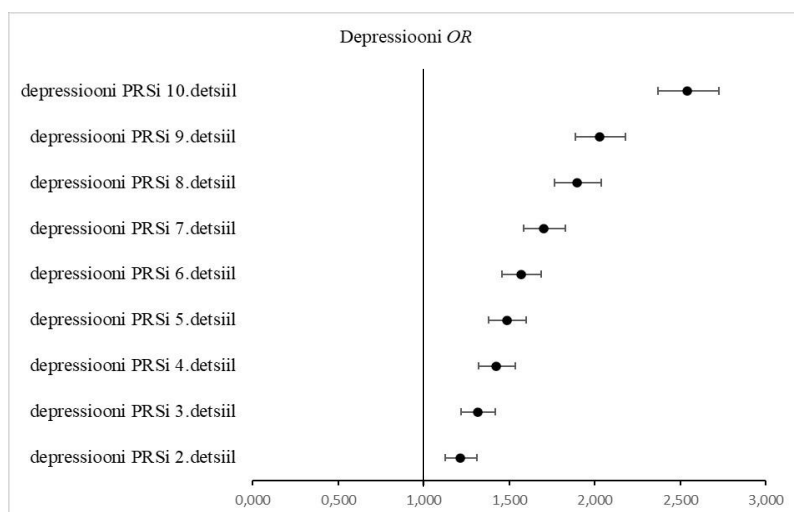
polügeenne riskiskoor depressiooni, leiti, et kui südame isheemiatõve riskiskoor suurenes 1 *SD* võrra, suurendas see depressiooni suhtelist tõenäosust ~3% ($OR = 1.026$; 95% CI [1.01, 1.05]; $p < .001$) ning mudel koos geneetiliste peakomponentidega, soo ja vanusega kirjeldas ära 4.5% depressiooni variatiivsusest (Nagelkerke $R^2 = .045$). Mudelis, milles uuriti, kui palju ennustab depressiooni polügeenne riskiskoor südame isheemiatõve leiti, et kui depressiooni riskiskoor suurenes 1 *SD* võrra, suurendas see südame isheemiatõve suhtelist tõenäosust 11% ($OR = 1.104$; 95% CI [1.09, 1.13]; $p < .001$) ning mudel koos geneetiliste peakomponentidega, soo ja vanusega kirjeldas ära 39.6% südame isheemiatõve variatiivsusest (Nagelkerke $R^2 = .396$).

Riskigruppidesse jaotamiseks loodi logistilise regressiooni mudelid, milles referentskategoriaks võeti PRS-ide 1.detsiil. Kõigepealt uurimaks, kuidas muutub depressiooni risk, kasutades depressiooni polügeenseid riskiskoore, jaotati depressiooni PRS-id detsiilideks ning mudelisse lisati 5 geneetilist peakomponenti, sugu ja vanus (Joonis 2). Depressiooni kõige kõrgemasse geneetilisse riskigruppi kuulumine suurendas depressiooni riski rohkem kui 2.5 korda ($OR = 2.54$; 95% CI [2.37, 2.72]; $p < .001$). Seejärel loodi mudel, et saada teada, kuidas muutub risk depressiooniks, kasutades südame isheemiatõve polügeenseid riskiskoore, mis jaotati detsiilideks. Mudelisse lisati juurde 5 geneetilist peakomponenti, sugu ja vanus (Joonis 3). Südame isheemiatõve kõige kõrgemasse geneetilisse riskigruppi kuulumine suurendas depressiooni riski 10.2% ($OR = 1.102$; 95% CI [1.03, 1.18]; $p < .05$).

Uurimaks erinevusi südame isheemiatõvesse haigestumise tõenäosuseks riskigruppide vahel, kasutades südame isheemiatõve polügeenseid riskiskoore, jaotati südame isheemiatõve PRS-id detsiilideks ning mudelisse lisati 5 geneetilist peakomponenti, sugu ja vanus (Joonis 4). Südame isheemiatõve kõige kõrgemasse geneetilisse riskigruppi kuulumine suurendas südame isheemiatõve riski 84% ($OR = 1.84$; 95% CI [1.7, 1.98]; $p < .001$). Et teada saada, kuidas muutub risk haigestuda südame isheemiatõvesse depressiooni riskigruppide vahel, jaotati depressiooni PRS-id detsiilideks ning mudelisse lisati 5 geneetilist peakomponenti, sugu ja vanus (Joonis 5). Depressiooni kõige kõrgemasse geneetilisse riskigruppi kuulumine suurendas südame isheemiatõve riski 41.6% ($OR = 1.416$; 95% CI [1.31, 1.53]; $p < .001$).

Joonis 2

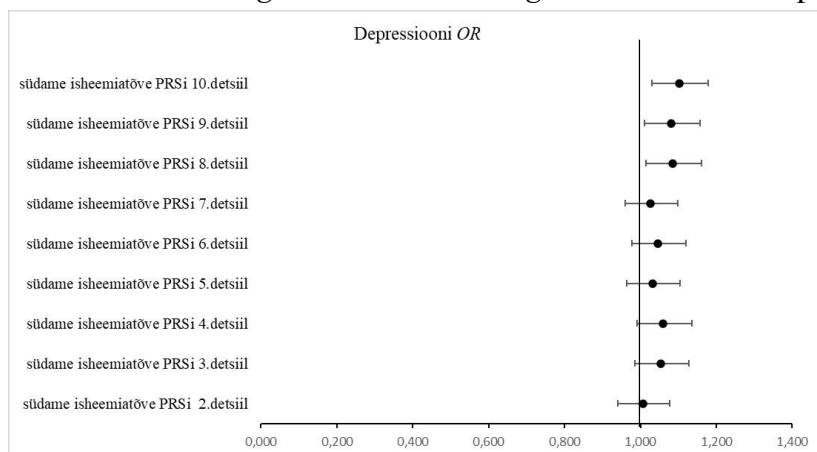
Depressiooni suhteline tõenäosus depressiooni polügeensete riskiskooride detšiilide lõikes võrreldes kõige madalama detšiiliga koos 95% usalduspiiridega



Märkused. OR = odds ratio; suhteline tõenäosus. PRS = polügeenne riskiskoor.

Joonis 3

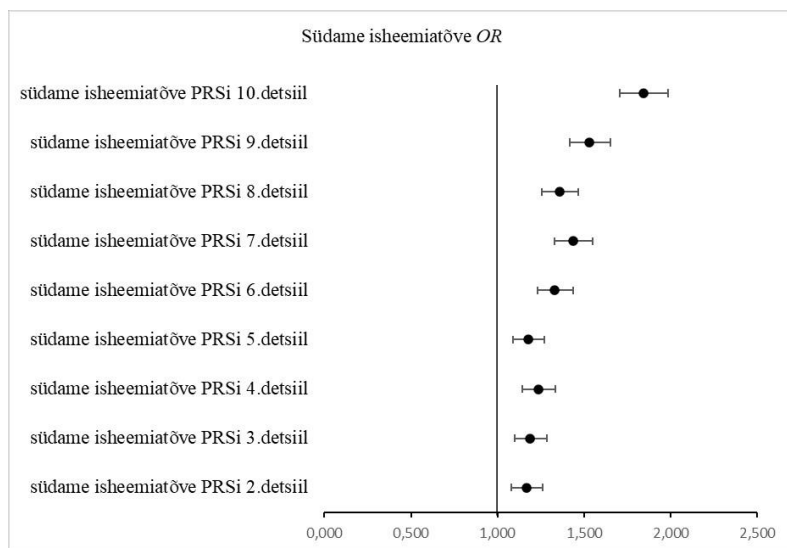
Depressiooni suhteline tõenäosus südame isheemiatõve polügeensete riskiskooride detšiilide lõikes võrreldes kõige madalama detšiiliga koos 95% usalduspiiridega



Märkused. OR = odds ratio; suhteline tõenäosus. PRS = polügeenne riskiskoor.

Joonis 4

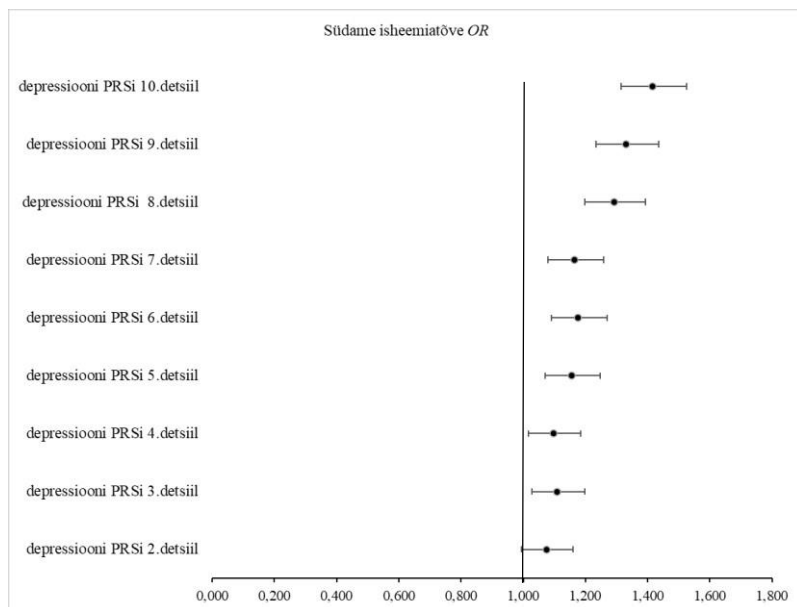
Südame isheemiatõve suhteline tõenäosus südame isheemiatõve polügeensete riskiskooride detšiilide lõikes võrreldes kõige madalama detšiiliga koos 95% usalduspiiridega



Märkused. OR = odds ratio; suhteline tõenäosus. PRS = polügeenne riskiskoor.

Joonis 5

Südame isheemiatõve suhteline tõenäosus depressiooni polügeensete riskiskooride detšiilide lõikes võrreldes kõige madalama detšiiliga koos 95% usalduspiiridega



Märkused. OR = odds ratio; suhteline tõenäosus. PRS = polügeenne riskiskoor.

Diskussioon

Magistritöö eesmärgiks oli uurida depressiooni kui riskitegurit südame isheemiatõveks, kasutades TÜ Eesti Geenivaramu andmestikku. Magistritöö annab täiendava ülevaate depressiooni ja südame isheemiatõve seose osas, sh geneetiliste ja mittegeneetiliste riskitegurite kohta. Uuringus leidis kinnitust esimene hüpotees, et depressioon suurendab südame isheemiatõve tekke tõenäosust ning seda 12% võrreldes indiviididega, kellel depressiooni ei esine. Ka Gan ja kollegide (2014) meta-analüüsis uuriti, kas depressioon võiks olla eraldiseisev riskifaktor südame isheemiatõvele ning leiti, et depressiooni ametlik diagnoos suurendas südame isheemiatõve riski 20%.

Teine hüpotees, et depressioon suurendab riski südame isheemiatõve tekkeks ka peale soo ja vanuse suhtes kontrollimist, leidis antud uuringus samuti kinnitust. Mudelis, milles olid depressioon, sugu ja vanus tõstis depressioon südame isheemiatõve suhtelist tõenäosust 35%. Kolmas hüpotees, et depressioon suurendab riski südame isheemiatõve tekkeks, milles võeti arvesse demograafilised ja mittegeneetilised riskitegurid leidis samuti kinnitust. Mudelis, milles olid demograafilised ja mittegeneetilised riskitegurid tõstis depressioon südame isheemiatõve suhtelist tõenäosust 44%. Üks selgitus sellele, miks depressioon koos kovariaatidega selgitab seost paremini oleks, et kui kaasata kovariaate, mis on seotud mõlema haigusega, siis selgitab mudel seost paremini. Tõepoolest on erinevates uuringutes leidnud kinnitust depressiooni ja südame isheemiatõve ühised riskitegurid. Seda kirjeldavad näiteks Carney ja Freedland (2008), et depressioon ja südame isheemiatõbi jagavad mitmeid geneetilisi ja mittegeneetilisi riskitegureid. Mudelite põhjal ei saa väita, et seos depressiooni ja südame isheemiatõve vahel esineks ainult seetõttu, et haigustel on samad riskifaktorid, sest sellisel juhul oleks depressiooni efektiivsus muutunud väiksemaks. Vaccarino ja kolleegid (2020) kirjeldavad samuti, et seos depressiooni ja südame isheemiatõve vahel püsib ka peale riskitegurite suhtes kontrollimist. Ka Correll ja kolleegide (2017) meta-analüüsist selgus, et depressioon, sh koos riskiteguritega, suurendab südame isheemiatõve teket.

Neljas hüpotees, et südame isheemiatõbi ja depressioon jagavad geneetilist osa, sai samuti kinnituse. Käesolevas uuringus depressiooni geneetilise riskiskoori 1 *SD* võrra suurenedes, suurenes südame isheemiatõve risk 11%. Wassertheil-Smoller ja kolleegid (2018) leidsid Euroopa valimil, et depressiooni polügeense riskiskoori ühe standardhälbe jagu suurenedes, suurenes risk isheemilise infarkti jaoks 3% ($OR = 1.03$; 95% $CI [1.00, 1.05]$; $p <$

.001). Erisus tulemuste vahel võib olla tingitud isheemilise infarkti kindla piiritlesega Wassertheil-Smoller ja kolleegide (2018) uuringus. Käesoleva uurimusega sama tulemuse leidsid Dennis ja kolleegid (2021), kes kirjeldasid, et depressiooni geneetilise riskiskoori suurenedes 1 *SD* võrra, suurenes südame isheemiatõve risk 11% ($OR = 1.11$; 95% $CI [1.04, 1.18]$; $p < .001$). Südame isheemiatõve riskiskoori suurenedes 1 *SD* võrra, suurenes depressiooni risk 3%. Sellele sarnase tulemuse said ka Khandaker ja kolleegid (2020) uuringus, milles südame isheemiatõve polügeense riskiskoori suurenedes 1 *SD* võrra, suurenes risk depressiooniks 1%. Erisus suurenenud riski vahel antud magistritöös võib olla tingitud sellest, et võeti arvesse depressiooni diagnoos, kuid Khandakeri ja kolleegide (2020) uuringus võeti arvesse depressiooni sümptomid eneseraporteeritud küsimustiku alusel. Polügeenseid riskiskooore on võimalik kasutada selleks, et tuvastada indiviidid, kellel on haiguse kõrge geneetiline risk (Lewis & Vassos, 2020). Antud töös joonistus polügeensete riskiskooride detiilide lõikes samuti välja, et geneetiline riskiskoor ennustab suhtelist tõenäosust doosist sõltuval moel - kõrgeim südame isheemiatõve risk oli kõige kõrgema depressiooni geneetilise riskiga indiviididel 41.6% ($OR = 1.416$; 95% $CI [1.31, 1.53]$; $p < .001$). Ka Dennis ja kolleegid (2021) jaotasid depressiooni polügeense riskiskoori detiilideks - kõige kõrgemas depressiooni geneetilise riski grupis olevatel indiviididel suurenes risk südame isheemiatõveks 53% (95% $CI [1.8, 1.98]$; $p < .001$).

Antud uuringus selgitas valideerimise käigus südame isheemiatõve PRS ära vaid 0.1% südame isheemiatõve variatiivsusest, võrreldes sellega, et depressiooni PRS selgitas 1% depressiooni variatiivsusest, mis võib olla tingitud sellest, et südame isheemiatõbi hõlmas laiemalt kõiki isheemilisi haigusi. Tänapäevaks selgitavadki polügeensed riskiskoorid üsna vähe komplekshaiguste variatiivsusest, kuid tulevikus võiks see paraneda, kui viiakse läbi suuremaid GWAS uuringuid.

Antud uuring lisab panuse teaduskirjandusse seeläbi, et kasutati longituudseid elektroonilisi terviseandmeid ning võeti arvesse, et depressioon eelnes südame isheemiatõvele ja esines vähemalt kaks korda. Paljudes uuringutes on kasutatud enesekohaseid küsimustikke varasemalt täidetud ankeetide põhjal või uuringute algusfaasis täidetud küsimustike tulemusi, mis põhinevad isikute subjektiivsel arvamusel iseenda tervisliku seisundi kohta ning on haavatavad vastuste kallutustele näiteks läbi vastamisstiili, kuid arsti juures teostatakse kliiniline intervjuu ning uuritakse ka perekondlikku haigustausta. Samuti on eneseraporteeritud küsimustikes rohkem nii vale-positiivseid kui ka vale-negatiivseid tulemusi (Baker, Stabile & Deri, 2004).

Teisalt jätab ametlike diagnooside kasutamine välja iniviidid, kellel võivad esineda depressiooni sümptomid, kuid ei ole läinud arsti juurde ning eneseraporteeritud küsimustiku või kliinilise intervjuu kaudu oleks siiski tugevalt avaldunud depressioon ning Gan ja kolleegid (2014) toovad välja, et ka depressiooni tunnusjoontega inimestel on seos halvenenud funktsioneerimisega, suurema suremusega ning sümptomid mõjutavad tugevalt eluga rahulolu ning toimetulekut. Samuti leiti Gan ja kolleegide (2014) meta-analüüsis, et depressiooni kliiniline diagnoos suurendab südame isheemiatõve riski 20% ($p = .058$), kuid eneseraporteeritud küsimustikega läbiviidud uuringutes 33% ($p < .001$).

Leitsalu ja kolleegid (2015) on kirjeldanud, et TÜ Eesti Geenivaramuga liitumine on täielikult vabatahtlik - liituvad vaid isikud, kes on huvitatud ja saanud info Geenivaramu kohta teavitussüritustelt, sõpradelt ja/või pereliikmetelt, meediast, perearstilt või haiglast. Seetõttu ei esinda Geenivaramu valim klassikalist juhuvalimit ning võib olla kallutatud, kuna liitunud on vaid huvitatud isikud. Samas toovad Leitsalu ja kolleegid (2015) välja, et siiski suur osa Eesti populatsioonist on esindatud ning ei ole ka kallutatust linnapiirkondade eelistuse mõttes.

Antud töö põhjal ei saa ka teha järeldusi täpsete mehhanismide kohta, mis ühendavad depressiooni ja südame isheemiatõbe ning kitsaskohaks võiks lugeda detailsuse vähesust ehk et ei võetud arvesse erinevate riskitegurite raporteerimise aega. Kuigi depressiooni diagnoos oli töös ajaliselt enne südame isheemiatõve diagnoositud, ei ole teiste riskitegurite osas arvestatud sellega, kas esinesid enne südame isheemiatõbe või peale südame isheemiatõve diagnoosimist. Tulevikus võiks uurida, kas riskitegurid esinevad enne või peale südame isheemiatõbe, et mõista riskifaktorite, depressiooni ja südame isheemiatõve vahelisi seoseid paremini.

Käesoleva töö tulemused viitavad, et depressioon on südame isheemiatõve riskitegur. Depressiooni ennetustöö võib vähendada tõenäosust südame isheemiatõve tekkeks, kuid see vajab rohkem uurimist. Eesti tervishoiu süsteemis võiks rohkem teostada depressiooni skriinimist ning edendada tervisliku eluviisi põhimõtteid nagu suitsetamise vähendamine, toitumise parandamine ning füüsilise aktiivsuse parandamine. Samuti võiks Eestis viia rohkem läbi uuringuid, kuidas erinevad teraapiad ning ravimid depressiooni patsientidele sobivad ning kaasata ka südame isheemiatõve potentsiaalsed ravimeetmed, et uurida, kuidas ühe haiguse ravi teist mõjutab. Tuleks leida viise, kuidas depressiooni ravi ennetaks südame isheemiatõve teket ning samas kuidas mõlema haiguse juba avaldunud juhtudel parandada

patsientide elukvaliteeti ja seeläbi vähendada haiguskoormust. Üks potentsiaalne võte, mis on kasutusel välismaal ning mida on vaikselt ka juba hakatud rakendada Eestis on geneetiline nõustamine. Eestis võiks suurendada geneetiliste nõustajate koolitamist ning üleüldist geneetilise nõustamise vajalikkuse teavitustööd teha, sest näiteks polügeensete riskiskooride kasutamine võiks aidata edendada individuaalset lähenemist igale inimesele, tuvastades eelkõige kõrget geneetilist riski indiviidil ning aitaks koostada arstidel sobivamaid raviskeeme. Kuna polügeensed riskiskoorid kirjeldavad ära väiksema hulga depressiooni ja südame isheemiatõve riskist, oleks vajalik võtta arvesse ka indiviidide teisi riskitegureid.

Kokkuvõtvalt leiti käesolevas magistritöös, et depressioon tõstab südame isheemiatõve tekkeriski, sh koos teiste riskiteguritega. Depressioon ja südame isheemiatõbi jagavad osaliselt geneetilist riski, mida on ka varasemates uuringutes raporteeritud. Antud töö võiks anda sisendi rohkem geneetilist riski uurida ning depressiooni ravida enne südame isheemiatõve avaldumist.

Tänuavaldus

Tänaan enda juhendajaid Kelli Lehto ja Kariina Laas minu suunamisele pühendatud aja eest ja nõuannete eest. Olen tänulik ka Geenivaramuga liitunud isikutele, tänu kellele sai uuringut läbi viia ning nõusoleku eest nende andmeid kasutada.

Kasutatud kirjandus

- Afifi, M. (2007). Gender differences in mental health. *Singapore Medicine Journal*, 48(5), 385-391.
- Baker, M., Stabile, M., & Deri, C. (2004). What Do Self-Reported, Objective, Measures of Health Measure? *The Journal of Human Resources*, 39(4), 1067.
<https://doi.org/10.2307/3559039>
- Baptista P. V. (2005). Principles in genetic risk assessment. *Therapeutics and clinical risk management*, 1(1), 15–20.
- Bauersachs, R., Zeymer, U., Brière, J. B., Marre, C., Bowrin, K., & Huelsebeck, M. (2019). Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature

- Review. *Cardiovascular therapeutics*. <https://doi.org/10.1155/2019/8295054>
- Bjelland, I. et al., (2008). Does a higher educational level protect against anxiety and depression? The HUNT study. *Social Science & Medicine*.
<https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2007.12.019>
- Bogers, R. P., Bemelmans, W. J., Hoogenveen, R. T., Boshuizen, H. C., Woodward, M., Knekt, P., van Dam, R. M., Hu, F. B., Visscher, T. L. S., Menotti, A., Thorpe, R. J. J., Jamrozik, K., Callings, S., Strand, B. H., & Shipley, M. J. (2007). Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Archives of Internal Medicine*, *167*, 1720-1728.
- Bondy B. (2007). Common genetic factors for depression and cardiovascular disease. *Dialogues in clinical neuroscience*, *9*(1), 19–28.
- Bots, S. H., Peters, S. A. E., & Woodward, M. (2017). Sex differences in coronary heart disease and stroke mortality: a global assessment of the effect of ageing between 1980 and 2010. *BMJ Global Health*, *2*(2). <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2017-000298>
- Chaput, J. P., Dutil, C., & Sampasa-Kanyinga, H. (2018). Sleeping hours: what is the ideal number and how does age impact this?. *Nature and science of sleep*, *10*, 421–430.
- Carney, R. M., & Freedland, K. E. (2008). Depression in Patients with Coronary Heart Disease. *The American Journal of Medicine*, *121*(11), 20–27.
- Chauvet-Gélinier, J.-C., Trojak, B., Vergès-Patois, B., Cottin, Y., & Bonin, B. (2013). Review on depression and coronary heart disease. *Archives of Cardiovascular Diseases*, *106*(2), 103-110.
- Chireh, B., & D'Arcy, C. (2019). Shared and unique risk factors for depression and diabetes mellitus in a longitudinal study, implications for prevention: an analysis of a longitudinal population sample aged ≥ 45 years. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, *10*. <https://doi.org/10.1177/2042018819865828>
- Correll, C. U., Solmi, M., Veronese, N., Bortolato, B., Rosson, S., Santonastaso, P., ThapaChhetri, N., Fornaro, M., Gallicchio, D., Collantoni, E., Pigato, G., Favaro, A., Monaco, F., Kohler, C., Vancampfort, D., Ward, P. B., Gaughran, F., Carvalho, A. F., & Stubb,

- B. 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*, 16(2), 163-180.
- Dai, X., Wiernek, S., Evans, J. P., & Runge, M. S. (2016). Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction. *World journal of cardiology*, 8(1), 1–23.
- Dalen, J. E., Alpert, J. S., Goldberg, R. J., & Weinstein, R. S. (2014). The epidemic of the 20(th) century: coronary heart disease. *The American Journal of Medicine*, 127(9), 807-12.
- Dennis, J., Sealock, J., Levinson, R.T. et al. (2021). Genetic risk for major depressive disorder and loneliness in sex-specific associations with coronary artery disease. *Molecular Psychiatry*, 26, 4254–4264.
- de Geus, E. J. C. (2021). Mendelian Randomization Supports a Causal Effect of Depression on Cardiovascular Disease as the Main Source of Their Comorbidity. *Journal of the American Heart Association*, 10:e019861. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019861>
- de Wit, L., van Straten, A., Penninx, B., Zitman, F., & Cuijpers, P. (2010). Depression and obesity: A meta-analysis of community-based studies, *Psychiatry Research*, 178(2), 230-235.
- de Wit, L. M., van Straten, A., van Herten, M., Penninx, B. W., & Cuijpers, P. (2009). Depression and body mass index, a u-shaped association. *BMC public health*, 9, 14. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-14>
- Dhar, A. K., & Barton, D. A. (2016). Depression and the Link with Cardiovascular Disease, *Frontiers in Psychiatry*, 7. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00033>
- Dick D. M. (2011). Gene-environment interaction in psychological traits and disorders. *Annual review of clinical psychology*, 7, 383–409.
- Duncan, L., Shen, H., Gelaye, B., Meijssen, J., Ressler, K., Feldman, M., Peterson, R., & Domingue, B. (2019). Analysis of polygenic risk score usage and performance in diverse human populations. *Nature communications*, 10(1), 3328. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11112-0>

- England, M. J., & Sim, L. J. (2009). Depression in Parents, Parenting, and Children: Opportunities to Improve Identification, Treatment, and Prevention. Edit.: Committee on Depression, Parenting Practices, and the Healthy Development of Children. The National Academies Press, Washington, D. C.
- Flegal, K. M., Graubard, B. I., Williamson, D. F., Gail, M. H. (2005). Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*, 293(15), 1861–1867.
- Fluharty, M., Taylor, A. E., Grabski, M., & Munafò, M. R. (2017). The Association of Cigarette Smoking With Depression and Anxiety: A Systematic Review. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, 19(1), 3–13.
- Freedland, K. E., Carney, R.M. (2013). Depression as a risk factor for adverse outcomes in coronary heart disease. *BMC Medicine*, 11 (131). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11131>
- Gan, Y., Gong, Y., Tong, X., Sun, H., Cong, Y., Dong, X., Qang, Y., Xu, X., Yin, X., Deng, J., Li, L., Cao, S., & Lu, Z. (2014). Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0371-z>
- Ge, T., Chen, C.-Y., Ni, Y., Feng, Y.-C. A., & Smoller, J. W. (2019). Polygenic prediction via Bayesian regression and continuous shrinkage priors. *Nature Communications*, 10(1), 1776.
- Gheisari, F., Emami, M., Shahraki, H. R., Samipour, S., & Nematollahi, P. (2020). The Role of Gender in the Importance of Risk Factors for Coronary Artery Disease. *Cardiology Research and Practice*. <https://doi.org/10.1155/2020/6527820>
- Gongora-Rivera, F., Labreuche, J., Jaramillo, A., Steg, P. G., Hauw, J. J., Amarenco, P. (2007). Autopsy prevalence of coronary atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke*, 38, 1203–1210.
- Grippe, A. J., & Johnson, A. K. (2002). Biological mechanisms in the relationship between depression and heart disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(8), 941–962. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(03\)00003-4](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(03)00003-4)

- Hajar R. (2017). Coronary Heart Disease: From Mummies to 21st Century. *Heart views : the official journal of the Gulf Heart Association*, 18(2), 68–74.
- Hare, D. L., Toukhsati, S. R., Johansson, P., & Jaarsma, T. (2014). Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *European Heart Journal*, 35(21), 1365-1372.
- Hasin, D. S., Sarvet, A. L., Meyers, J. L., Saha, T. D., Ruan, W. J., Stohl, M., & Grant, B. F. (2018). Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry*, 75(4), 336-346.
- Hemingway, H., Marmot, M. (1999). Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. *BMJ*, 318, 1460–1470.
- Heval, M. K., Anurag, M., Tahhan, A. S., Chang Liu, M. P. H., Jeong Hwan Kim, M. D., Dong, T. A., Dhindsa, D. S., Ghazzal, B., Choudhary, M. K., Sandesara, P. B., Hayek, S. S., Topel, M. L., Alkhoder, A. A., Martini, M. A., Sidoti, A., Ko, Y.-A., Lewis, T. T., Vaccarino, V., Sperling, L. S. m Arshed, A. (2019). Low Educational Attainment is a Predictor of Adverse Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease. *Journal of the American Heart Association*, 8:e013165. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013165>
- Howard, D. M., Adams, M. J., Clarke, T.K., Hafferty, J. D., Gibson, J., Shirali, M., Coleman, J. R. I., Hagenaars, S. P., Ward, J., Wigmore, E. M., Alloza, C., Shen, X., Barbu, M. C., Xu, E. Y., Whalley, H. C., Marioni, R. E., Porteous, D. J., Davies, G., Deary, I. J., Hemani, G., Berger, K., Teismann, H., Rawal, R., Arold, V., Baune, B. T., Dannlowski, U., Domschke, K., Tian, C., Hinds, D. A., 23andMe Research Team, Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Ripke, S., Smith, D. J., Sullivan, P. F., Wray, N. R., Breen, G., Lewis, C. M., & McIntosh, A. M. (2019). Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nature Neuroscience*, 22, 343–352.
- Inouye, M., Abraham, G., Nelson, C. P., Wood, A. M., Sweeting, M. J., Dudbridge, F., Lai, F. Y., Kaptoge, S., Brozynska, M., Wang, T., Ye, S., Webb, T. R., Rutter, M. K., Tzoulaki, I., Patel, R. S., Loos, R. J. F., Keavney, B., Hemingway, H., Thompson, J., Watkins, H., Deloukas, P., Angelantonio, E. D., Butterworth, A. S., Danesh, J., Samani, N. J., & the

- UK Biobank CardioMetabolic Consortium CHD Working Group. (2018). Genomic Risk Prediction of Coronary Artery Disease in 480,000 Adults: Implications for Primary Prevention. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(16), 1883–1893.
- Joynt, K. E., Whellan, D. J., & O'Connor, C. M. (2003). Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction. *Biological Psychiatry*, 54(3), 248–261.
- Kalin, N. H. (2020). The Critical Relationship Between Anxiety and Depression. *American Journal of Psychiatry*, 177(5), 365–367.
- Kaufman, J., & Charney, D. (2000). Comorbidity of mood and anxiety disorders. *Depression and Anxiety*, 12(1), 69-76.
- Kessler, R. C. (2003). Epidemiology of women and depression. *Journal of Affective Disorders*, 74, 5–13.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., Rush, A. J., Walters, E. E., Wang, P. S. (2013). National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 289, 3095–3105.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), 593. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>
- Khaing, W., Vallibhakara, S. A., Attia, J., McEvoy, M., Thakkinstian, A. (2017). Effects of education and income on cardiovascular outcomes: a systematic review and metaanalysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, 24, 1032–1042.
- Khandaker, G. M., Zuber, V., Rees, J., Carvalho, L., Mason, A. M., Foley, C. N., Gkatzionis, A., Jones, P. B., & Burgess, S. (2020). Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: findings from a large UK general population-based cohort. *Molecular psychiatry*, 25(7), 1477–1486.
- Khawaja, I. S., Westermeyer, J. J., Gajwani, P., Feinstein, R. E. (2009). Depression and coronary artery disease: the association, mechanisms, and therapeutic implications. *Psychiatry*, 6, 38–51.

- Khera, A. V., Emedin, C. A., Drake, I., Natarajan, P., Bick, A. G., Cook, N. R., Chasman, D. I., Baber, U., Mehran, R., Rader, D. J., Fuster, V., Boerwinkle, E., Melander, O., OrhoMelander, M., Ridker, P. M., & Kathiresan, S. (2016). Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *The New England Journal of Medicine*, 375(24), 2349-2358.
- Klei, L., Luca, D., Devlin, B., & Roeder, K. (2008). Pleiotropy and principal components of heritability combine to increase power for association analysis. *Genetic Epidemiology*, 32(1), 9–19.
- Leitsalu, L., Haller, T., Esko, T., Tammesoo, M.-L., Alavere, H., Snieder, H., Perola, M., Ng, P. C., Mägi, R., Milani, L., Fischer, K., & Metspalu, A. (2014). *Cohort Profile: Estonian Biobank of the Estonian Genome Center, University of Tartu. International Journal of Epidemiology*, 44(4), 1137–1147.
- Lewis, C. M., & Vassos, E. (2020). Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Medicine*, 12(44). <https://doi.org/10.1186/s13073-020-00742-5>
- Lewis, C. M., Ng, M. Y., Butler, A. W., Cohen-Woods, S., Uher, R., Pirlo, K., Weale, M. E., Schosser, A., Paredes, U. M., Rivera, M., Craddock, N., Owen, M. J., Jones, L., Jones, I., Korszun, A., Aitchison, K. J., Shi, J., Quinn, J. P., Mackenzie, A., Vollenweider, P., Waeber, G., Heath, S., Lathrop, M., Muglia, P., Barnes, M. R., Whittaker, J. C., Tozzi, F., Holsboer, F., Preisig, M., Farmer, A. E., Breen, G., Craig, I. W., & McGuffin, P. (2010). Genome-wide association study of major recurrent depression in the U.K. population. *The American Journal of Psychiatry*, 167. 949–957.
- Maas, A. H., & Appelman, Y. E. (2010). Gender differences in coronary heart disease. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*, 18(12), 598–602.
- McFarland, M. J., & Wagner, B. G. (2015). Does a college education reduce depressive symptoms in American young adults?. *Social science & medicine*, 146, 75–84.
- Mohan J, Xiaofan G, Yingxian S. (2017). Association between sleep time and depression: a cross-sectional study from countries in rural Northeastern China. *Journal of International Medical Research*, 45(3), 984-992.

- Manica, A. L. L., Leães, C. G. S., Frey, B. N., Juruena, M. F. (1999). The role of depression in coronary artery disease. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 73(2).
<https://doi.org/10.1590/S0066-782X1999000800012>
- Muglia, P., Tozzi, F., Galwey, N. W., Rancks, C., Upmanyu, R., Kong, X. Q., Antoniadou, A., Domenici, E., Perry, J., Rothen, S., Vandeleur, C. L., Mooser, V., Waeber, G., Vollenweider, P., Preisig, M., Lucae, S., Müller-Myhsok, B., Holsboer, F., Middleton, L. T., Roses, A. D. (2010). Genome-wide association study of recurrent major depressive disorder in two European case-control cohorts. *Molecular Psychiatry*, 15, 589–601.
- Nabel, E. G., & Braunwald, E. (2012). A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, 366(1), 54–63.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). (2006). Nutrition Support in Adults: Oral Nutrition Support, Enteral Tube Feeding and Parenteral Nutrition (Clinical Guideline CG32). National Collaborating Centre for Acute Care at the Royal College of Surgeons of England.
- Nicholson, A., Kuper, H., & Hemingway, H. (2006). Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: A meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *European Heart Journal*, 27(23), 2763–2774.
- Oshunbade, A. A., Kassahun-Yimer, W., Valle, K. A., Hamid, A., Kipchumba, R. K., Kamimura, D., Clark, D., White, W. B., DeFilippis, A. P., Blaha, M. J., Benjamin, E. J., O'Brien, E. C., Mentz, R. J., Rodriguez, C. J., Fox, E. R., Butler, J., Keith, R. J., Bhatnagar, A., Robertson, R. M., Correa, A., & Hall, M. E. (2021). Cigarette Smoking, Incident Coronary Heart Disease, and Coronary Artery Calcification in Black Adults: The Jackson Heart Study. *Journal of the American Heart Association*, 10(7).
<https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017320>
- Owen, C. G., Whincup, P.H., Orfei, L. Chou, Q. A., Rudnicka, A. R., Wathern, A. K., Kaye, S. J., Eriksson, J. G., Osmond, C., & Cook, D. G. (2009). Is body mass index before middle age related to coronary heart disease risk in later life? Evidence from observational studies. *International journal of obesity*, 33(8), 866–877.

- Park, D., Lee, J. H., & Han, S. (2017). Underweight: another risk factor for cardiovascular disease?: A cross-sectional 2013 Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) study of 491,773 individuals in the USA. *Medicine*, 96(48), e8769. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008769>
- Patten, S. B., Wang, J. L., Williams, J. V., et al. (2006). Descriptive epidemiology of major depression in Canada. *Canadian Journal of Psychiatry*, 51, 84–90.
- Paykel, E. S. (2008). Basic concepts of depression. *Dialogues in clinical neuroscience*, 10(3), 279–289.
- Penninx, B. W., Beekman, A. T., Honig, A., Deeg, D. J., Schoevers, R. A., van Eijk, J. T., & van Tilburg, W. (2001). Depression and cardiac mortality: results from a communitybased longitudinal study. *Archives of General Psychiatry*, 58, 221–227.
- Picco, L., Subramaniam, M., Abdin, E., Vaingankar, J. A., & Chong, S. A. (2017). Gender differences in major depressive disorder: findings from the Singapore Mental Health Study. *Singapore medical journal*, 58(11), 649–655.
- Psaltopoulou, T., Hatzis, G., Papageorgiou, N., Androulakis, E., Briasoulis, A., & Tousoulis, D. (2017). Socioeconomic status and risk factors for cardiovascular disease: Impact of dietary mediators. *Hellenic Journal of Cardiology*, 1, 32-42.
- Psüühika – ja käitumishäirete klassifikatsioon RHK-10. (1993). Tartu, Tartu Ülikooli psüühiaatrikliinik (Originaalteos publitseeritud 1992).
- Purcell, S. M., Wray, N. R., Stone, J. L., Visscher, P. M., O'Donovan, M. C., Sullivan, P. F., & Sklar, P. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 460(7256), 748-752. <https://doi.org/10.1038/nature08185>
- Rohde, P., Lewinsohn, P. M., Klein, D. N., Seeley, J. R., & Gau, J. M. (2013). Key Characteristics of Major Depressive Disorder Occurring in Childhood, Adolescence, Emerging Adulthood, Adulthood. *Clinical Psychological Science*, 1(1). <https://doi.org/10.1177/2167702612457599>
- Rozanski, A., Blumenthal, J. A., & Kaplan, J. (1999). Impact of Psychological Factors on the Pathogenesis of Cardiovascular Disease and Implications for Therapy. *Circulation*, 99(16), 2192–2217.

- Said, M. A., Verweij, N., & van der Harst, P. (2018). Associations of Combined Genetic and Lifestyle Risks With Incident Cardiovascular Disease and Diabetes in the UK Biobank Study. *JAMA Cardiology*, 3(8), 693-702.
- Salk, R. H., Hyde, J. S., & Abramson, L. Y. (2017). Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychological bulletin*, 143(8), 783–822.
- Seedat, S., Scott, K. M., Angermeyer, M. C., et al. (2009). Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Archives of Genetic Psychiatry*, 66, 785–95.
- Shi, J., Potash, J. B., Knowles, J. A., Weissman, M. M., Coryell, W., Scheftner, W. A., Lawson, W. B., DePaulo, J. R. Jr., Gejman, P. V., Sanders, A. R., Johnson, J.K., Adams, P., Chaudhury, S., Jancic, D., Evgrafov, O., Zvinyatskovskiy, A., Ertman, N., Gladis, M., Neimanas, K., Goodell, M., Hale, N., Ney, N., Verma, R., Mirel, D., Holmans, P., & Levinson D. F. (2011). Genome-wide association study of recurrent early-onset major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 16(2), 193-201.
- Shyn, S. I., Shi, J., Kraft, J. B., Potash, J. B., Knowles, J. A., Weissman, M. M., Garriock, H. A., Yokoyama, J. S., McGrath, P. J., Peters, E. J., Scheftner, W. A., Coryell, W., Lawson, W. B., Jancic, D., Gejman, P. V., Sanders, A. R., Holmans, P., Slager, S. L, Levinson, D. F., & Hamilton, S. P. (2011) Novel loci for major depression identified by genome-wide association study of Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression and meta-analysis of three studies. *Molecular Psychiatry*, 16(2), 202-215.
- Singh, C., Wasim, M., Solanki, R. K. (2020). A study of cardiovascular risk among depressed obese patients. *Journal of Mental Health and Human Behavior*, 25, 5-9.
- Solovieff, N., Cotsapas, C., Lee, P. H., Purcell, S. M., & Smoller, J. W. (2013). Pleiotropy in complex traits: challenges and strategies. *Nature Reviews Genetics*, 14(7), 483–495.
- Song, C., Chang, Z., Magnusson, P. K. E., Ingelsson, E., & Pedersen, N. L. (2014). Genetic factors may play a prominent role in the development of coronary heart disease dependent on important environmental factors. *Journal of Internal Medicine*, 275(6), 631–639.

- Strine, T. W., Mokdad, A. H. , Dube, S. R. , Balluz, L. S. , Gonzalez, O., Berry, J. T., Manderscheid, R., Kroenke, K. (2008). The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. *General Hospital Psychiatry, 30*(2), 127-137.
- Sullivan, P. F., & Geschwind, D. H. (2019). Defining the genetic, genomic, cellular, and diagnostic architectures of psychiatric disorders. *Cell, 177*(1), 162-183.
- Sullivan, P. F, Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry, 157*, 1552–1562.
- Teotia, S., & Tiwari, S. (2020). Cognitive Impairment and Depression in Sleep-Deprived Individuals: A Systematic Review. *International Journal of Contemporary Medical Research Section: Physiology, 7*(4). <https://doi.org/10.21276/ijcmr.2020.7.4.23>
- Vaccarino, V., Badimon, L., Bremner, J. B., Cenko, E., Cubedo, J., Dorobantu, M., Duncker, D. J., Koller, A., Manfrini, O., Milicic, D., Padro, T., Pries, A. R., Quyyumi, A. A., Tousoulis, D., Trifunovic, D., Vasiljevic, Z., de Wit, C., & Bugiardini, R. (2020). ESC Scientific Document Group Reviewers, Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *European Heart Journal, 41*(17), 1687–1696 .
- Valderas, J. M., Starfield, B., Sibbald, B., Salisbury, C., & Roland, M. (2009). Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Annals of family medicine, 7*(4), 357–363.
- van der Harst, P., & Verweij, N . (2018). Identification of 64 Novel Genetic Loci Provides an Expanded View on the Genetic Architecture of Coronary Artery Disease. *Circulation Research., 122*(3), 433-443.
- Vilhjálmsón, B. J., Yang, J., Finucane, H. K., Gusev, A., Lindström, S., Ripke, S., Genovese, G., Loh, P.-R., Bhatia, G., Do, R., Hayeck, T., Won, H.-H., Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Discovery, Biology, and Risk of Inherited Variants in Breast Cancer (DRIVE) study, Kathiresan, S., Pato, M., Pato, C., Tamimi, R., Stahl, E., Zaitlen, N., Pasaniuc, B., Belbin, G., Kenny, E. E., Schierup, M. H., Jager, P. D., Patsopoulos, N. A., McCarroll, S., Daly, M., Purcell, S., Chasman, D.,

- Neale, B., Goddard, M., Visscher, P. M., Kraft, P., Patterson, N., & Price, A. L. (2015). Modeling Linkage Disequilibrium Increases Accuracy of Polygenic Risk Scores. *The American Journal of Human Genetics*, *97*(4), 576–592.
- Wassertheil-Smoller, S., Qi, Q., Dave, T., Mitchell, B. D., Jackson, R. D., Liu, S., ... Smoller, J. W. (2018). Polygenic Risk for Depression Increases Risk of Ischemic Stroke. *Stroke*, *49*(3), 543–548.
- Weissman, M. M., Bland, R., Joyce, P. R., Newman, S., Wells, J. E., & Wittchen, H.-U. (1993). Sex differences in rates of depression: cross-national perspectives. *Journal of Affective Disorders*, *29*, 77–84.
- Wilson, P. W., D'Agostino, R. B., Levy, D., Belanger, A. M., Silbershatz, H., & Kannel, W. B. (1998). Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, *97*, 1837–1847.
- Won, H. H., Natarajan, P., Dobbyn, A., Jordan, D.M., Roussos, P., Lage, K., Raychaudhuri, S., Stahl, E., & Do, R. (2015). Disproportionate Contributions of Select Genomic Compartments and Cell Types to Genetic Risk for Coronary Artery Disease. *PLoS Genetics*, *11*(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005622>
- World Health Organization. (WHO). (2021). Disease burden, 2000–2019. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-healthestimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys>. Viimati külastatud 19.10.2021.
- World Health Organization. (WHO). (2021). Body mass index – BMI. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>. Viimati külastatud 25.12.2021.
- Wray, N. R., Goddard, M. E., & Visscher, P. M. (2007). Prediction of individual genetic risk to disease from genome-wide association studies. *Genome research*, *17*(10), 1520–1528.
- Wray, N. R., Lin, T., Austin, J., McGrath, J. J., Hickie, I. B., Murray, G. K., & Visscher, P. M. (2020). From Basic Science to Clinical Application of Polygenic Risk Scores. *JAMA Psychiatry*, *78*(1), 101–109.

- Wu, Q., & Kling, J. M. (2016). Depression and the Risk of Myocardial Infarction and Coronary Death: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Medicine*, *95*(6), e2815.
- Wulsin, L. R., Singal, B. M. (2003). Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosomatic Medicine*, *65*, 201–210.
- Zhao, H., Mitra, N., Kanetsky, P. A., Nathanson, K. L., & Rebbeck, T. R. (2018). A practical approach to adjusting for population stratification in genome-wide association studies: principal components and propensity scores (PCAPS). *Statistical Applications in Genetics and Molecular Biology*, *0*(0). <https://doi.org/10.1515/sagmb-2017-0054>
- Zisook, S., Lesser, I., Stewart, J. W., Wisniewski, S. R., Balasubramani, G. K., Fava, M., Gilmer, W. S., Dresselhaus, T. R., Thase, M. E., Nierenberg, A. A., Trivedi, M. H., & Rush, A. J. (2007). Effect of age at onset on the course of major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, *164*(10), 1539-1546.

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Marit Luik

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose „Depressioon südame isheemiatõve riskitegurina arvestades geneetilisi ja mittegeneetilisi riskitegureid”, mille juhendajad on Kelli Lehto ja Kariina Laas, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Marit Luik

03.01.2022