

The relationship between statin use and depression

Związek pomiędzy stosowaniem statyn a depresją

Maria Rutkowska, Wojciech Słupski

ABSTRACT

For almost 30 years, statins have been widely used in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. In addition to the lipid lowering effect, they

also exhibit anti-inflammatory, antioxidant and neurotrophic activities, which may be important in the treatment and prevention of depression. Reports on the relationship between the use of statins and depression are contradictory. Many clinical trials have showed no effect of statins on mood and some of them have revealed the antidepressant effect of these drugs, especially in patients with cardiovascular diseases. The increased risk of depression was rarely observed in patients taking statins.



Received 18.02.2016

Accepted 18.04.2016

AFFILIATION / AFILIACJA

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Katedra i Zakład Farmakologii

KEYWORDS

- depression
- statins
- cholesterol

SŁOWA KLUCZOWE

- depresja
- statyny
- cholesterol

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Maria Rutkowska

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Katedra i Zakład Farmakologii

ul. Mikulicz-Radeckiego 2, 50-345 Wrocław, Polska

email: maria.rutkowska@umed.wroc.pl

phone: +48 71 784 14 48

STRESZCZENIE

Statyny od prawie 30 lat są powszechnie stosowane w pierwotnej i wtórnej prewencji chorób układu krążenia. Poza efektem hipolipemizującym wykazują również działanie przeciwzapalne, antyoksydacyjne i neurotroficzne, które może mieć znaczenie zarówno w zapobieganiu, jak i leczeniu depresji. Doniesienia na temat związku pomiędzy stosowaniem statyn a depresją są rozbieżne. W wielu badaniach klinicznych nie stwierdzono wpływu statyn na nastrój, część z nich wskazuje na działanie przeciwdepresyjne tych leków, szczególnie u pacjentów z chorobami krążenia. Zwiększone ryzyko wystąpienia depresji u stosujących statyny było rzadko obserwowane.

Introduction

The HMG-CoA (hydroxy-methylglutaryl coenzyme A) reductase inhibitors, commonly referred to as statins, are the unquestionable leader among the medications used in the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. As a result of a 1,000–10,000 times higher degree of affinity with the enzyme than the natural substrate, they inhibit the conversion of HMG-CoA to mevalonate, which is an early and regulating stage in cholesterol biosynthesis. Through this mechanism – which is linked with the increase of receptor density for LDL (low density lipoproteins) in hepatocytes – statins decrease the concentration of the LDL fraction cholesterol and triglycerides, and increase the level of the HDL fraction cholesterol (high density lipoproteins) (Vaziri and Liang 2004). This mechanism is also responsible for the pleiotropic effect of these medications, which includes the following: improvement of the endothelial function, stabilisation of atheroma as well as inhibition of oxidative processes, inflammatory reaction and thrombus formation. These effects are connected with depleting the intracellular pool of isoprenoid derivatives which are synthesised in the side ramifications of the mevalonate pathway. These compounds include, among others, the farnesyl and geranylgeranyl pyrophosphates participating in the process of pro-translational modification of various cellular proteins which, in turn, are responsible for their biological activation (Tanaka *et al.* 2013).

According to previously expressed hypotheses, the lipid-lowering effect of statins may facilitate the development of depression. More recent theories suggest the anti-depression effect of these medications, which is connected with their pleiotropic effect.

Explaining the effect of statins on mood is significant, since the cardiovascular diseases, which are commonly treated with statins, are often accompanied with depression. The aim of this paper is to present the data from experimental and clinical studies regarding the interdependence of using statins and depression.

Disturbances of lipid profile vs. the risk of depression

Reports on the correlation between the plasma total cholesterol concentration and the risk of depression development vary. Some have reported the lack of such correlation (Deisenhammer *et al.* 2004), while others have found the correlation to be positive (Nakao and Yano 2004) or negative (Jow *et al.* 2006). The analysis of the lipid profile effect also has not brought any conclusive results. Some studies suggest that the atherogenic lipid profile, which is characterised by

a low HDL concentration and/or a high LDL concentration, facilitates depressive disorders (Liang *et al.* 2014), especially in females (Beydoun *et al.* 2015) and in patients suffering from smoking-related diseases (Nunes *et al.* 2014). According to other researchers, depression is connected with a decrease in LDL and/or HDL levels (Lehto *et al.* 2010). Also, there are reports in which no correlation between triglycerides, LDL or HDL concentrations and depression was found (Ji-Rong *et al.* 2009).

The role of cholesterol in the Central Nervous System (CNS)

Human brain contains almost 25% of the systemic cholesterol, and its concentration in this organ is approximately 10 times higher than in other tissues. Almost all the cholesterol is synthesised *de novo*, mainly in astrocytes, and intensification of this process in adults is significantly lower than in the period of growth.

Cholesterol is a component of the myelin sheath, a precursor in the neurosteroid synthesis and a building element of all neurone membranes, responsible for its fluidity, neurotransmitter release and receptor expression. Its deficiency leads to the degeneration of synapses and dendritic spines and also reduces synaptic transmission and plasticity (Orth and Bellosta 2012). Neurosteroids which originate from cholesterol and are released in response to stress and panic may condition the endogenous reactions of homeostasis which are responsible for stabilisation of the GABA-ergic system, as well as the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, activated in response to stress. They also modulate the transmission in other systems which participate in emotion control, such as glutamatergic and serotonergic systems. Neurosteroids also affect pregnane X receptors (PXR) — a group of nuclear receptors which have an effect on the expression of various genes, including the signalling pathways participating in regulation of mood, cognitive processes and motivation (Frye *et al.* 2013). Experimental and clinical studies prove that the neurosteroid homeostasis is imbalanced in depression and anxiety disorders, and the effect of anti-depressants may partially result from its restoration (Mifflin *et al.* 2015).

Cholesterol together with sphingolipids also participates in the creation of fluid lipid microdomains, referred to as lipid rafts of the neuronal cellular membrane, which have an effect on the subcellular localisation of some membrane receptors and intracellular transmitters. It was shown that changes in cholesterol levels modulate ligand bonds with serotonergic receptors, and the rich-in-cholesterol microdomains in cellular membranes regulate the internalisation and signal transmission of the serotonergic receptors (Björk *et al.* 2010).

The relationship between statins and depression in experimental and clinical studies

First reports on the negative effect of statins on the mood were published in early 1990s. In 1992, Leichleitner *et al.* described the depression symptoms in 4 patients with hypercholesterolemia treated with pravastatin, and a year later Duits and Boss in patients taking simvastatin (You *et al.* 2013). The majority of consecutive experimental and clinical studies did not confirm these observations.

Studies on animals

The experiments conducted on mice and rats with the standard experimental models (the forced swimming test (FST), the tail suspension test (TST) and the chronic mild stress (CMS)) show the anti-depression activity of statins. It was shown for example that these medications reverse the depressogenic effect of a high-fat diet (Can *et al.* 2012) and they counteract the diabetes-induced depression (ElBatsh 2015). They also proved to be effective in WAG/Rij rats (Wistar Albino Glaxo/Rijswijk) regarded as a genetic model of absence epilepsy, epileptogenesis and the accompanying mild depression (Citraro *et al.* 2014). In animal models, their effect was comparable to standard antidepressants. In rats with the CMS-induced depression, simvastatin administered in the dose of 5 or 10 mg/kg per day for 14 days was as effective as imipramine in the dose of 10 mg/kg per day (Lin *et al.* 2014). When administered in single doses of 10–30 mg/kg, it had an anti-depression effect comparable to sertraline (5 mg/kg) and amitriptyline (10 mg/kg) in FST (Kilic *et al.* 2012).

Experimental studies also suggest that there is a potential in using statins in the anti-depression treatment augmentation. Ludka *et al.* (2014) found that there was a synergism of the subthreshold doses of atorvastatin with fluoxetine, paroxetine and sertraline, while Kilic *et al.* (2012) confirmed the synergistic effect of simvastatin with sertraline (but not with amitriptyline).

Clinical trials

Observational studies

The indirect correlation between statin therapy and the risk of depression was observed only in two out of fifteen observational studies. The analysis of data coming from the French study GAZEL showed an increased absence at work caused by depression symptoms in people on the hypolipemic diet [prevalence ratio (PR) = 1.83; 95% confidence interval (CI): 1.30–2.58] or simvastatin [PR = 2.18; 95% CI: 1.18–4.03] (Boumendil and Tubert-Bitter 1995). The depressogenic effect of statins was also observed in one of the most recent studies carried out on patients after a cerebral stroke (Kang *et al.* 2015). This contradicts the previous report about a reduced risk of depression

development in this group of patients (Kim *et al.* 2014). The protective effect of statins was also revealed in six other studies. The long-term study (observation time up to 7 years) by Young-Xu *et al.* (2003) revealed a progressive and accumulated reduction in depression symptoms [odds ratio, OR = 0.63, 95% CI: 0.4–0.93], anxiety and hostility in patients suffering from coronary arterial disease treated with statins as compared with patients who did not receive these medications. A beneficial effect on the mental state seemed to be independent of the lipid lowering effect of statins. In their nested case-control study, Yang *et al.* (2003) observed a lower risk of depression and a lower number of suicides in patients taking statins. Another clinical-control trial carried out by Pasco *et al.* (2010) showed a lower frequency of major depression diagnosis in patients treated with statins, amounting to 1.7 per one thousand man-years [95% CI: 0.4–6.9] than in those who did not take these medications, amounting to 12.2 per one thousand man-years [95% CI: 7.9–19.0]. A significantly lower risk of depression development was observed in patients hospitalised due to cardiovascular incidents, who were administered with statins. After 3 and 9 months after hospitalisation, the probability of depression occurrence was reduced by 69% [95% CI: 0.097–0.972; $p = 0.045$] and 79% [95% CI: 0.052–0.876; $p = 0.032$] (Staford and Berk 2011), respectively. A similarly beneficial effect was found in patients with coronary disease (Otte *et al.* 2012). A large national cohort study carried out in Sweden and covering 4,607,990 people over 40 showed that taking any statin reduces the risk of depression by 8% as compared with persons not taking these medications [OR = 0.92, 95% CI: 0.89–0.96; $p < 0.001$]. The analysis of the effect of particular agents revealed significant differences: the lipophilic simvastatin had a protective effect [OR = 0.93, 95% CI: 0.89–0.97; $p = 0.001$] and the hydrophilic atorvastatin increased the risk of depression [OR = 1.11, 95% CI: 1.01–1.22; $p = 0.032$] (Redlich *et al.* 2014). The remaining six trials did not reveal any correlation between using statins and depression (Swiger *et al.* 2014; Glaus *et al.* 2015). The protective effect of statins was confirmed in the meta-analysis of 7 observational studies (4 cohort, 2 nested case-control and 1 cross-sectional study) covering 9,187 patients, which showed that taking statins reduces the risk of depression development by 32% [adjusted OR = 0.68, CI: 0.52–0.89]. The analysed studies were carried out in a diverse population of various countries, which enables a generalisation of results (Parsaik *et al.* 2014).

Randomised control trials (RTC)

Six randomised, placebo-controlled clinical trials were carried out, with the effect of statins (simvastatin, pravastatin, lovastatin and atorvastatin) on mental state, mood and/or depression symptoms constituted the primary endpoint. The participants were generally healthy, with no mental disturbances, were normolipemic or with

hyperlipidemia, and were middle-aged (except for one sample). The cohorts consisted of 12 to 209 subjects and the exposure time was 4 to 12 months (Swiger *et al.* 2014). In only two trials, a negative effect of statins on the mood was observed. In double-blind and crossover RTC trial, Hyyppä *et al.* (2003) found a significant – when compared to placebo – intensification of depression and somatisation symptoms with no effect on fear, hostility and aggression in males with hypocholesterolemia ($n = 120$) who were administered with simvastatin in the dose of 20 mg per day for 12 weeks. Mood changes seemed to be unrelated to the statistically significant, yet of no clinical importance, decrease in testosterone concentration or the increase in dehydroepiandrosterone in blood serum. Morales *et al.* (2006) observed depression symptoms and a significant drop of the positive affect in elderly volunteers (>70 years of age) after 15 weeks of taking simvastatin (20 mg/day). In the remaining RTCs, no negative effect of statins on mood or good physical and mental state was observed (Carlsson *et al.* 2002; Harrison and Ashton 1994; Muldoon *et al.* 2000; Ormiston *et al.* 2003). The results of these trials correspond to the data obtained in four large RTCs, in which the mood change was analysed as a secondary endpoint (Hsia *et al.* 2011; Downs *et al.* 1993; Stewart *et al.* 2000; Wardle *et al.* 1996). The analysis of undesirable effects carried out in one of these trials, known by the acronym JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin, $n = 17,802$) showed that even an intensive lipid-lowering therapy (LDL < 50 mg/dL) did not increase the risk of depression or anxiety states (Hsia *et al.* 2011).

The meta-analysis of seven RTCs ($n = 2,105$) shows that statin therapy is not connected with mood depression, but rather with mood improvement (O'Neil *et al.* 2012).

This result correlates with the most recent RTCs regarding the usefulness of statins in depression accompanying cardiovascular diseases. In patients with coronary disease, Kim *et al.* (2015) showed that statins presented anti-depression activity and they intensified the therapeutic effect of escitalopram. While comparing the effect of simvastatin and atorvastatin in patients after the aortocoronary bypass graft surgeries with depression symptoms ranging from mild to moderate, Abbasi *et al.* (2015) concluded that after 6 weeks of therapy, simvastatin (20 mg/day) caused a significantly higher reduction in symptoms intensification according to Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) than atorvastatin (20 mg/day), $p < 0.026$.

The possibility of using statins in order to potentiate the anti-depression therapy was also suggested by the following studies: Ghanizadeh and Hedayati (2013), Gougol *et al.* (2015) and Haghighi *et al.* (2014). In patients with major depression, the effect of fluoxetine (up to 40 mg/day) was intensified by fluvastatin (30 mg/day) (Ghanizadeh *et al.* 2013) and simvastatin (20 mg/day) (Gougol *et al.* 2015). On the other hand, Haghighi *et al.*

(2014) showed the usefulness of atorvastatin (20 mg/day) as an adjuvant medication for citalopram (20–40 mg/day) in the therapy of major depression.

The mechanism of action

The negative effect of statins on mood is linked with the impairment in the serotonergic transmission, which is a consequence of depleting the cholesterol pool. It was shown in *in vitro* trials that a chronic mevastatin-induced deficiency of cholesterol caused a decrease in the level of ligand bonds with the 5-HT_{1A} (Pucadyil and Chattopadhyay 2005) and 5-HT₇ (Sjögren *et al.* 2006) serotonergic receptors. It was observed *in vivo* that simvastatin administered for a month to patients suffering from hypercholesterolemia intensified the serotonin uptake, which may suggest that the serotonin transporter activity is modulated by cholesterol (Vevera *et al.* 2005). Depleting the cholesterol pool has an effect on other types of receptors as well, including transient receptor potential vanilloid receptor (TRPV1) group. These receptors seem to regulate the activity of 5-HT_{1A}, GABA_A and NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptors, and the loss of their functions may result in altered emotional reactions in the form of fear, depression, aggression and also the loss of short-term memory (You *et al.* 2012). The anti-depression effect of statins may result from their anti-inflammatory, antioxidative and neutrophilic properties. Statins inhibit the secretion of pro-inflammatory cytokines (Ma *et al.* 2016), which – in line with the cytokine theory of depression – inhibit the processes of neurogenesis and synaptic plasticity as well as affect the synthesis, reuptake and metabolism of neurotransmitters participating in mood regulation (noradrenalin, serotonin, glutamate) (Felger and Lotrich 2013). Furthermore, they excite the so-called stress axis, i.e. the HPA axis, which is often more active in depression. Statins have a neuroprotective effect as they increase the level of neurotrophic factors, especially BDNF (brain derived neurotrophic factor). The experimental trials prove that through intensification of neurogenesis and inhibition of degeneration processes, they can counteract the permanent loss of hippocampus cells and reduction in its volume, which is characteristic for depression. The anti-depression effect of statins manifests itself quickly, which is connected with their antagonistic activity against the NMDA receptor, which is independent of the inhibition of HMG-CoA reductase. Moreover, they can increase the intraneuronal glutamate uptake, which additionally protects the neurones against the excitotoxic activity of this transmitter (Khairova *et al.* 2009; Ludka *et al.* 2013). Trials on animals also suggest that the serotonergic system participates in the mechanism of the anti-depression effect of statins. Based on the TST model, it was observed that atorvastatin did not have the anti-depression effect in mice after depletion

of the serotonergic neurones or the blockade of the 5-HT_{1A} or 5-HT_{2A/C} receptors (Ludka *et al.* 2014). According to Shahssavarin *et al.* (2014), the peroxisome proliferator-activated receptors gamma (PPAR- γ) and the nitric system also play a role in statins' anti-depression effect. In case of patients suffering from cardiovascular diseases, it cannot be ruled out that the reduction of depression symptoms results, at least partially, from the improvement of the general health and quality of life.

Wstęp

Inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA, *hydroxy-methylglutaryl coenzyme A*), zwane powszechnie statynami, są niekwestionowanym liderem wśród leków stosowanych w pierwotnej i wtórnej prewencji chorób układu krążenia. W następstwie od 1000 do 10 000 razy większego powinowactwa do enzymu niż naturalny substrat hamują przekształcenie HMG-CoA do mewalonianu, które jest wczesnym i regulatorowym etapem biosyntezy cholesterolu. Poprzez ten mechanizm, połączony ze wzrostem gęstości receptorów dla LDL (ang. *low density lipoproteins*) w hepatocytach, statyny obniżają stężenie cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów, a podnoszą poziom cholesterolu frakcji HDL (ang. *high density lipoproteins*) (Vaziri i Liang 2004). Odpowiada on również za działanie plejotropowe tych leków, obejmujące m.in.: poprawę funkcji śródbłonna, stabilizację blaszki miażdżycowej, hamowanie procesów oksydacji, reakcji zapalnej i tworzenia się zakrzepów. Efekty te są związane z uszczupleniem wewnątrzkomórkowej puli pochodnych izoprenoidowych, syntetyzowanych w bocznych odgałęzieniach szlaku mewalonowego. Do tych związków należą m.in. pirofosforany farnezyli i geranylogeranyli, które uczestniczą w procesie potranslacyjnej modyfikacji wielu białek komórkowych, odpowiadającej za ich biologiczną aktywację (Tanaka i wsp. 2013).

Według wcześniejszych hipotez działanie hipolipemizujące statyn może sprzyjać rozwojowi depresji. Nowsze teorie przypisują tym lekom działanie przeciwdepresyjne, związane z ich aktywnością plejotropową.

Wyjaśnienie wpływu statyn na nastrój ma istotne znaczenie, ponieważ chorobom układu krążenia, w których powszechnie stosuje się statyny, często towarzyszy depresja.

Celem pracy jest przedstawienie danych, pochodzących z badań doświadczalnych i klinicznych, na temat zależności pomiędzy stosowaniem statyn a depresją.

Zaburzenia profilu lipidowego a ryzyko depresji

Doniesienia dotyczące związku pomiędzy osoczymym stężeniem cholesterolu całkowitego a ryzykiem rozwoju

Conclusions

In the majority of clinical trials, the correlation between using statins and the risk of depression was not observed. Some of them reveal the anti-depression effect of these medications, especially in patients with cardiovascular diseases. It is probably conditioned by their anti-inflammatory, antioxidative and neurotrophic properties. This effect may be used to potentiate the effect of antidepressants. ■

depresji są rozbieżne. Opisywano brak takiej zależności (Deisenhammer i wsp. 2004), jak również dodatnią (Nakao i Yano 2004) lub ujemną korelację (Jow i wsp. 2006) między tymi czynnikami. Analiza wpływu profilu lipidowego również nie przyniosła rozstrzygających rezultatów. Część badań sugeruje, że aterogenny profil lipidowy charakteryzujący się niskim stężeniem frakcji HDL i/lub wysokim stężeniem frakcji LDL sprzyja zaburzeniom depresyjnym (Liang i wsp. 2014), zwłaszcza u kobiet (Beydoun i wsp. 2015) i pacjentów z chorobami odtytoniowymi (Nunes i wsp. 2014). Według innych depresja związana jest z obniżeniem poziomu LDL i/lub HDL (Lehto i wsp. 2010). Są również i takie badania, w których nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniem triglicerydów, LDL czy HDL a depresją (Ji-Rong i wsp. 2009).

Rola cholesterolu w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN)

Mózg człowiek zawiera niemal 25% cholesterolu ustrojowego, a jego stężenie w tym narządzie jest około 10 razy większe niż w innych tkankach. Prawie w całości jest on syntezowany *de novo*, głównie w astrocytach, a intensywność tego procesu u osób dorosłych jest znacząco mniejsza niż w okresie wzrostu.

Cholesterol jest składnikiem osłonki mielinowej, prekursorem w syntezie neurosteroidów i elementem budulcowym wszystkich błon neuronów, odpowiadającym za jej płynność, uwalnianie neuroprzekaźników i ekspresję receptorów. Jego niedobór prowadzi do degeneracji synaps i kolców dendrytycznych, zmniejsza transmisję i plastyczność synaptyczną (Orth i Bellosta 2012). Wywodzące się z cholesterolu neurosteroidy, uwalniane w sytuacjach stresowych i stanach paniki, mogą warunkować endogenne reakcje homeostazy odpowiadające za stabilizację układu GABA-ergicznego, jak i osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. *hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis*), aktywowanej w odpowiedzi na stres. Modułują też przekaźnictwo w innych układach zaangażowanych w kontrolę emocji, jak glutaminergiczne czy serotonergiczne. Neurosteroidy oddziałują również na receptory pregnanu X (ang. *pregnane X receptor, PXR*) – grupę receptorów jądrowych, wpływających na ekspresję

różnych genów, w tym szlaki sygnałowe zaangażowane w regulację nastroju, procesów poznawczych i motywacji (Frye i wsp. 2013). Badania doświadczalne i kliniczne dowodzą, że w zaburzeniach depresyjnych i lękowych homeostaza neurosteroidalna jest zachwiana, a działanie leków przeciwdepresyjnych może po części wynikać z jej przywrócenia (Mifflin i wsp. 2015).

Cholesterol, razem ze sfgolipidami, uczestniczy również w tworzeniu płynnych mikrodomen lipidowych, zwanych tratwami lub raftami lipidowymi neuronalnej błony komórkowej, które wpływają na subkomórkową lokalizację niektórych receptorów błonowych i przekazników wewnątrzkomórkowych. Wykazano, że zmiany poziomu cholesterolu modulują wiązanie ligandów z receptorami serotonergicznymi, a bogate w cholesterol mikrodomeny w błonach komórkowych regulują internalizację i przekazywanie sygnału receptorów serotonergicznymi (Björk i wsp. 2010).

Związek pomiędzy stosowaniem statyn a depresją w badaniach doświadczalnych i klinicznych

Na początku lat 90. ubiegłego wieku pojawiły się pierwsze doniesienia o negatywnym wpływie statyn na nastrój. W 1992 r. Leichleitner i wsp. opisali objawy depresji u 4 pacjentów z hipercholesterolemią leczonych prawastatyną, a rok później Duits i Boss u stosujących symwastatynę (You i wsp. 2013). Późniejsze badania doświadczalne i kliniczne w większości nie potwierdziły tych obserwacji.

Badania na zwierzętach

Eksperymenty przeprowadzone na myszach i szczurach, przy użyciu standardowych modeli doświadczalnych (test wymuszonego pływania: ang. *forced swimming test*, FST; test zawieszenia za ogon: ang. *tail suspension test*, TST; test łagodnego przewlekłego stresu: ang. *chronic mild stress*, CMS), wskazują na działanie przeciwdepresyjne statyn. Wykazano m.in., że leki te odwracają działanie depresjogenne diety bogato-tłuszczowej (Can i wsp. 2012) i przeciwdziałają depresji indukowanej cukrzycą (ElBatsh 2015). Okazały się też skuteczne u szczurów WAG/Rij (Wistar Albino Glaxo/Rijswijk), które są genetycznym modelem padaczki absencyjnej, epileptogenezy i współwystępującej łagodnej depresji (Citraro i wsp. 2014). W modelach zwierzęcych działały z siłą porównywalną do standardowych leków przeciwdepresyjnych. U szczurów z depresją wywołaną CMS symwastatyna podawana w dawce 5 lub 10 mg/kg na dobę przez 14 dni była równie skuteczna jak imipramina w dawce 10 mg/kg na dobę (Lin i wsp. 2014). W dawkach 10–30 mg/kg, podanych jednorazowo, wywierała działanie przeciwdepresyjne zbliżone do sertraliny (5 mg/kg) i amitryptyliny (10 mg/kg) w FST (Kilic i wsp. 2012).

Badania doświadczalne sugerują również możliwość wykorzystania statyn w augmentacji leczenia przeciwdepresyjnego. Ludka i wsp. (2014) stwierdzili synergizm podprogowych dawek atorwastatyny z fluoksetyną, paroksetyną i sertralina, a Kilic i wsp. (2012) działanie synergistyczne symwastatyny z sertralina (ale nie z amitryptylina).

Badania kliniczne

Badania obserwacyjne

Wśród piętnastu badań obserwacyjnych tylko w dwóch odnotowano bezpośrednią korelację pomiędzy terapią statynami a ryzykiem rozwoju depresji. Analiza danych pochodzących z francuskiego badania GAZEL wykazała zwiększoną absencję w pracy spowodowaną objawami depresji u osób stosujących dietę hipolipemiczną [wskaźnik częstości występowania (*prevalence ratio*, PR) = 1,83; 95% przedział ufności (*confidence interval*, CI): 1,30–2,58] lub symwastatynę [PR = 2,18; 95% CI: 1,18–4,03] (Boumendil i Tubert-Bitter 1995). Działanie depresjogenne statyn zaobserwowano również w jednym z najnowszych badań przeprowadzonym u pacjentów po udarze mózgowym (Kang i wsp. 2015). Pozostaje to w sprzeczności z wcześniejszym doniesieniem o zmniejszonym ryzyku rozwoju depresji w tej grupie chorych (Kim i wsp. 2014). Na protekcyjne działanie statyn wskazują również wyniki sześciu innych badań. W długookresowych badaniach (czas obserwacji do 7 lat) Young-Xu i wsp. (2003) stwierdzili progresywną i skumulowaną redukcję objawów depresji [iloraz szans (*odds ratio*, OR) = 0,63, 95% CI: 0,4–0,93], lęku i wrogości u pacjentów z chorobą wieńcową leczonych statynami w porównaniu z chorymi nieprzyjmującymi tych leków. Korzystny wpływ na psychikę wydawał się być niezależny od działania hipolipemizującego statyn. Yang i wsp. (2003) w badaniu kliniczno-kontrolnym zagnieżdżonym zaobserwowali mniejsze ryzyko depresji i liczby samobójstw u stosujących statyny. Inne badanie kliniczno-kontrolne przeprowadzone przez Pasco i wsp. (2010) wykazało mniejszą częstość rozpoznawania dużej depresji u osób leczonych statynami – wynoszącą 1,7 na tysiąc osobo-lat [95% CI: 0,4–6,9] niż u niestosujących tych leków – 12,2 na tysiąc osobo-lat [95% CI: 7,9–19,0]. Istotnie mniejsze ryzyko rozwoju depresji odnotowano u pacjentów hospitalizowanych z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, którym zaordynowano statyny. Po 3 i 9 miesiącach od zakończenia hospitalizacji prawdopodobieństwo wystąpienia depresji zmniejszyło się odpowiednio o 69% [95% CI: 0,097–0,972; $p = 0,045$] i 79% [95% CI: 0,052–0,876; $p = 0,032$] (Stafford i Berk 2011). Podobnie korzystny efekt stwierdzono u pacjentów z chorobą wieńcową (Otte i wsp. 2012). Duże narodowe badania kohortowe przeprowadzone w Szwecji obejmujące 4 607 990 osób w wieku powyżej 40 lat wykazało, że przyjmowanie jakiegokolwiek statyny zmniejsza ryzyko wystąpienia depresji o 8%, w porównaniu z osobami

niestosującymi tych leków [OR = 0,92, 95% CI: 0,89–0,96; $p < 0,001$]. Analiza wpływu poszczególnych preparatów ujawniała istotne różnice: lipofilna symwastatyna działała protekcyjnie [OR = 0,93, 95% CI: 0,89–0,97; $p = 0,001$], a hydrofilna atorwasatyna zwiększała ryzyko depresji [OR = 1,11, 95% CI: 1,01–1,22; $p = 0,032$] (Redlich i wsp. 2014). W pozostałych sześciu badaniach nie stwierdzono związku pomiędzy stosowaniem statyn a depresją (Swiger i wsp. 2014; Glaus i wsp. 2015). Działanie protekcyjne statyn zostało potwierdzone metaanalizą 7 badań obserwacyjnych (4 kohortowe, 2 kliniczno-kontrolne zagnieżdżone, 1 przekrojowe), obejmujących 9187 pacjentów, która wykazała, że przyjmowanie statyn zmniejsza o 32% ryzyko rozwoju depresji [skorygowany OR = 0,68, CI: 0,52–0,89]. Analizowane badania przeprowadzono u zróżnicowanej populacji z kilku krajów, co pozwala na uogólnienie wyników (Parsaik i wsp. 2014).

Randomizowane badania kliniczne (randomized controlled trial, RTC)

Przeprowadzono sześć randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych, w których wpływ statyn (symwastatyny, prawastatyny, lowastatyny i atorwasatyny) na samopoczucie psychiczne, nastrój i/lub objawy depresji, stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy. Uczestniczyły w nich osoby ogólnie zdrowe, bez zaburzeń sfery psychicznej, normolipemiczne lub z hiperlipidemią, w średnim (z wyjątkiem jednej próby) wieku. Kohorty liczyły od 12 do 209 osób, a czas ekspozycji od 4 do 12 miesięcy (Swiger i wsp. 2014). Tylko w dwóch badaniach odnotowano negatywny wpływ statyn na nastrój. W podwójnie zaślepionych i skrzyżowanych RTC Hyyppä i wsp. (2003) stwierdzili istotne w porównaniu z placebo nasilenie depresji i objawów somatyzacyjnych bez wpływu na lęk, wrogość i agresję u mężczyzn z hipercholesterolemią ($n = 120$), którzy przyjmowali symwastatynę w dawce 20 mg na dobę przez 12 tygodni. Zmiany nastroju wydawały się być niezwiązane ze statystycznie istotnym, ale klinicznie bez znaczenia spadkiem stężenia testosteronu ani ze wzrostem stężenia dehydroepiandrosteronu w surowicy krwi. Morales i wsp. (2006) odnotowali objawy depresji i istotny spadek afektu pozytywnego u ochotników w podeszłym wieku (>70 lat) po 15 tygodniach stosowania symwastatyny (20 mg na dobę). W pozostałych RTC nie wykazano negatywnego wpływu statyn na nastrój czy dobre samopoczucie (Carlsson i wsp. 2002; Harrison i Ashton 1994; Muldoon i wsp. 2000; Ormiston i wsp. 2003). Z wynikami tych badań korespondują dane uzyskane w czterech dużych RTC, w których zmiana nastroju była analizowana jako drugorzędowy punkt końcowy (Hsia i wsp. 2011; Downs i wsp. 1993; Stewart i wsp. 2000; Wardle i wsp. 1996). Analiza działań niepożądanych przeprowadzona w jednym z tych badań, określonym akronimem JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin, $n = 17\ 802$), wykazała, że nawet

intensywne leczenie hipolipemizujące (LDL < 50 mg/dL) nie zwiększa ryzyka wystąpienia depresji ani stanów lękowych (Hsia i wsp. 2011).

Z metaanalizy siedmiu RTC ($n = 2\ 105$) wynika, że terapia statynami nie wiąże się z obniżeniem nastroju, a raczej z jego poprawą (O'Neil i wsp. 2012).

Wynik ten koreluje z najnowszymi badaniami RTC dotyczącymi przydatności statyn w depresji współistniejącej z chorobami układu krążenia. U pacjentów z chorobą wieńcową Kim i wsp. (2015) wykazali, że statyny mają działanie przeciwdepresyjne i nasilają efekt leczniczy escitalopramu. Abbasi i wsp. (2015), porównując działanie symwastatyny i atorwasatyny u chorych po operacji wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych z objawami depresji od łagodnej do umiarkowanej, stwierdzili, że po 6 tygodniach terapii symwastatyna (20 mg na dobę) powoduje istotnie większą redukcję nasilenia objawów w skali depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) niż atorwasatyna (20 mg na dobę), $p < 0,026$.

Na możliwość wykorzystania statyn w celu potencjalizacji terapii przeciwdepresyjnej wskazują również badania: Ghanizadeh i Hedayati (2013), Gougol i wsp. (2015) i Haghighi i wsp. (2014). U chorych z dużą depresją działanie fluoksetyny (do 40 mg na dobę) nasilały fluwastatyna (30 mg na dobę) (Ghanizadeh i wsp. 2013) i symwastatyna (20 mg na dobę) (Gougol i wsp. 2015). Haghighi i wsp. (2014) wykazali natomiast przydatność atorwasatyny (20 mg na dobę) jako leku adjuwantowego do citalopramu (20–40 mg na dobę) w terapii dużej depresji.

Mechanizm działania

Negatywny wpływ statyn na nastrój jest wiązany z upośledzeniem transmisji serotonergicznej, będącej konsekwencją zubożenia puli cholesterolu. W badaniach *in vitro* wykazano bowiem, że przewlekły niedobór cholesterolu wywołany mewastatyną powodował spadek poziomu wiązania ligandów z receptorami serotonergicznymi 5-HT_{1A} (Pucadyil i Chattopadhyay 2005) i 5-HT₇ (Sjögren i wsp. 2006). *In vivo* stwierdzono, że symwastatyna podawana przez miesiąc pacjentom z hipercholesterolemią nasila wychwytywanie serotoniny, co może wskazywać, że aktywność transportera serotoniny jest modulowana przez cholesterol (Vevera i wsp. 2005). Uszczuplenie puli cholesterolu wywiera również wpływ na inne typy receptorów, w tym waniloidowe z grupy receptorów przejściowego potencjału (ang. *transient receptor potential vanilloid receptor*, TRPV1). Receptory te wydają się regulować czynność receptorów 5-HT_{1A}, GABA_A i NMDA (N-metylo-D-asparginianu), a utrata ich funkcji może skutkować zmienionymi reakcjami emocjonalnymi w postaci lęku, depresji, agresji, a także utratą pamięci krótkotrwałej (You i wsp. 2012).

Działanie przeciwdepresyjne statyn ma wynikać z ich właściwości przeciwzapalnych, antyoksydacyjnych i neurotroficznych. Statyny hamują wydzielanie cytokin prozapalnych (Ma i wsp. 2016), które – zgodnie z cytokinową teorią depresji – hamują procesy neurogenezy i plastyczności synaptycznej oraz wpływają na syntezę, wychwyt zwrotny i metabolizm neuroprzekaźników zaangażowanych w regulację nastroju (noradrenaliny, serotoniny, glutaminianu) (Felger i Lotrich 2013). Pobudzają ponadto tzw. oś stresu, czyli oś HPA, której aktywność w depresji jest często zwiększona. Statyny wywierają działanie neuroprotekcyjne, podnosząc poziom czynników neurotroficznych, szczególnie BDNF (ang. *brain derived neurotrophic factor*). Badania eksperymentalne dowodzą, że poprzez nasilenie neurogenezy i hamowanie procesu degeneracji mogą one przeciwdziałać charakterystycznej dla depresji permanentnej utracie komórek hipokampu i redukcji jego objętości. Efekt przeciwdepresyjny statyn pojawia się szybko, co jest związane z ich działaniem antagonistycznym do receptora NMDA, niezależnym od inhibicji reduktazy HMG-CoA. Mogą też zwiększać doneuronalny wychwyt glutaminianu, co dodatkowo chroni neurony przed ekscytotoksycznym działaniem tego przekaźnika (Khairova i wsp. 2009; Ludka i wsp. 2013). Badania na zwierzętach sugerują również udział

układu serotonergicznego w mechanizmie działania przeciwdepresyjnego statyn. W modelu TST stwierdzono bowiem, że atrowastatyna nie działa przeciwdepresyjnie u myszy po deplecji neuronów serotonergicznym czy też blokadzie receptorów 5-HT_{1A} lub 5-HT_{2A/C} (Ludka i wsp. 2014). Według Shahsavarina i wsp. (2014) rolę w ich efekcie przeciwdepresyjnym odgrywają również receptory PPAR- γ (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) i układ nitroergiczny. W przypadku pacjentów z chorobami układu krążenia nie można wykluczyć, że zmniejszenie objawów depresji jest, przynajmniej częściowo, wynikiem poprawy stanu zdrowia i jakości życia.

Podsumowanie

W większości badań klinicznych nie odnotowano związku między stosowaniem statyn a ryzykiem wystąpienia depresji. Część z nich wskazuje na działanie przeciwdepresyjne tych leków, szczególnie u pacjentów z chorobami układu krążenia. Jest ono prawdopodobnie uwarunkowane ich właściwościami przeciwzapalnymi, antyoksydacyjnymi i neurotroficznymi. Działanie to może być wykorzystane do potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: MR – conceptual work, review of the literature, participation in the manuscript preparation, critical review of the manuscript and acceptance of the final manuscript version / koncepcja pracy, przegląd literatury, współudział w opracowaniu manuskryptu, krytyczny przegląd pracy i zaaprobowanie jej do druku; WS – review of the literature, participation in the manuscript preparation, critical review of the manuscript and acceptance of the final manuscript version / przegląd literatury, współudział w opracowaniu manuskryptu, krytyczny przegląd pracy i zaaprobowanie jej do druku

References / Piśmiennictwo

1. Abbasi SH, Mohammadinejad P, Shahmansouri N, Salehiomran A, Beglar AA, Zeinodini A, Forghani S, Akhondzadeh S. Simvastatin versus atorvastatin for improving mild to moderate depression in post-coronary artery bypass graft patients: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Affect Disord* 2015; 183: 149–55.
2. Beydoun MA, Beydoun HA, Dore GA, Fanelli-Kuczmarski MT, Evans MK, Zonderman AB. Total serum cholesterol, atherogenic indices and their longitudinal association with depressive symptoms among US adults. *Transl Psychiatry* 2015; 5: e518.
3. Björk K, Sjögren B, Svenningsson P. Regulation of serotonin receptor function in the nervous system by lipid rafts and adaptor proteins. *Exp Cell Res* 2010; 316: 1351–1356.
4. Boumendil E, Tubert-Bitter P. Depression-induced absenteeism in relation to antihyperlipidemic treatment: a study using GAZEL cohort data. *Epidemiology* 1995; 6: 322–325.
5. Can ÖD, Ulupınar E, Özkay ÜD, Yegin B, Öztürk Y. The effect of simvastatin treatment on behavioral parameters, cognitive performance, and hippocampal morphology in rats fed a standard or a high-fat diet. *Behav Pharmacol* 2012; 23: 582–592.
6. Carlsson CM, Papcke-Benson K, Carnes M, McBride PE, Stein JH. Health-related quality of life and long-term therapy with pravastatin and tocopherol (vitamin E) in older adults. *Drugs Aging* 2002; 19: 793–805.
7. Citraro R, Chimirri S, Aiello R, Gallelli L, Trimboli F, Britti D, De Sarro G, Russo E. Protective effects of some statins on epileptogenesis and depressive-like behavior in WAG/Rij rats, a genetic animal model of absence epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 1284–1291.
8. Deisenhammer EA, Kramer-Reinstadler K, Liensberger D, Kemmler G, Hinterhuber H, Fleischhacker WW. No evidence for an association between serum cholesterol and the

- course of depression and suicidality. *Psychiatry Res* 2004; 121: 253–261.
9. Downs JR, Oster G, Santanello NC. HMG CoA reductase inhibitors and quality of life. *JAMA* 1993; 269: 3107–3108.
 10. ElBatsh MM. Antidepressant-like effect of simvastatin in diabetic rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2015; 93: 649–656.
 11. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience* 2013; 246: 199–229.
 12. Frye CA, Koonce CJ, Walf AA. Pregnane xenobiotic receptors and membrane progesterin receptors: role in neurosteroid-mediated motivated behaviours. *J Neuroendocrinol* 2013; 25: 1002–1011.
 13. Ghanizadeh A, Hedayati A. Augmentation of fluoxetine with lovastatin for treating major depressive disorder, a randomized double-blind placebo controlled-clinical trial. *Depress Anxiety* 2013; 30: 1084–1088.
 14. Glaus J, Vandeleur CL, Lasserre AM, Strippoli MP, Castelao E, Gholam-Rezaee M *et al.* Aspirin and statin use and the subsequent development of depression in men and women: Results from a longitudinal population-based study. *J Affect Disord* 2015; 182: 126–131.
 15. Gougol A, Zareh-Mohammadi N, Raheb S, Farokhnia M, Salimi S, Iranpour N *et al.* Simvastatin as an adjuvant therapy to fluoxetine in patients with moderate to severe major depression: A double-blind placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol* 2015; 29: 575–581.
 16. Haghghi M, Khodakarami S, Jahangard L, Ahmadpanah M, Bajoghli H, Holsboer-Trachsler E *et al.* In a randomized, double-blind clinical trial, adjuvant atorvastatin improved symptoms of depression and blood lipid values in patients suffering from severe major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2014; 58: 109–114.
 17. Harrison RW, Ashton CH. Do cholesterol-lowering agents affect brain activity? A comparison of simvastatin, pravastatin, and placebo in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 231–236.
 18. Hsia J, MacFadyen JG, Momyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1666–1675.
 19. Hyypää MT, Kronholm E, Virtanen A, Leino A, Jula A. Does simvastatin affect mood and steroid hormone levels in hypercholesterolemic men? A randomized double-blind trial. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 181–94.
 20. Ji-Rong Y, Bi-Rong D, Chang-Quan H, Yan-Ling Z. Depression and serum lipids and lipoprotein in Chinese nonagenarians and centenarians. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 732–733.
 21. Jow GM, Yang TT, Chen CL. Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia. *J Affect Disord* 2006; 90: 21–27.
 22. Kang JH, Kao LT, Lin HC, Tsai MC, Chung SD. Statin use increases the risk of depressive disorder in stroke patients: a population-based study. *J Neurol Sci* 2015; 348: 89–93.
 23. Khairova RA, Machado-Vieira R, Du J, Manji HK. A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12: 561–578.
 24. Kilic FS, Ozatik Y, Kaygisiz B, Baydemir C, Erol K. Acute antidepressant and anxiolytic effects of simvastatin and its mechanisms in rats. *Neurosciences (Riyadh)* 2012; 17: 39–43.
 25. Kim JM, Stewart R, Kang HJ, Bae KY, Kim SW, Shin IS *et al.* A prospective study of statin use and poststroke depression. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 72–79.
 26. Kim SW, Bae KY, Kim JM, Shin IS, Hong YJ, Ahn Y *et al.* The use of statins for the treatment of depression in patients with acute coronary syndrome. *Transl Psychiatry* 2015; 5: e620.
 27. Lehto SM, Ruusunen A, Niskanen L, Tolmunen T, Voutilainen S, Viinamäki H *et al.* Elevated depressive symptoms and compositional changes in LDL particles in middle-aged men. *Eur J Epidemiol* 2010; 25: 403–409.
 28. Liang Y, Yan Z, Cai C, Jiang H, Song A, Qiu C. Association between lipid profile and depressive symptoms among Chinese older people: mediation by cardiovascular diseases? *Int J Behav Med* 2014; 21: 590–596.
 29. Lin PY, Chang AY, Lin TK. Simvastatin treatment exerts antidepressant-like effect in rats exposed to chronic mild stress. *Pharmacol Biochem Behav* 2014; 124: 174–179.
 30. Ludka FK, Zomkowski AD, Cunha MP, Dal-Cim T, Zeni AL, Rodrigues AL *et al.* Acute atorvastatin treatment exerts antidepressant-like effect in mice via the L-arginine-nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway and increases BDNF levels. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 400–412.
 31. Ludka FK, Constantino LC, Kuminek G, Binder LB, Zomkowski AD, Cunha MP *et al.* Atorvastatin evokes a serotonergic system-dependent antidepressant-like effect in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2014; 122: 253–260.
 32. Ma W, Shen D, Liu J, Pan J, Yu L, Shi W *et al.* Statin Function as an Anti-inflammation Therapy for Depression in Patients With Coronary Artery Disease by Downregulating Interleukin-1 β . *J Cardiovasc Pharmacol* 2016; 67: 129–135.
 33. Mifflin K, Benson C, Kerr B, Aricioglu F, Cetin M, Dursun S, Baker G. Involvement of Neuroactive Steroids in Pain, Depression and Anxiety. *Mod Trends Pharmacopsychiatry* 2015; 30: 94–102.
 34. Morales K, Wittink M, Datto C, DiFilippo S, Cary M, TenHave T *et al.* Simvastatin causes changes in affective processes in elderly volunteers. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 70–76.
 35. Muldoon MF, Barger SD, Ryan CM, Flory JD, Lehoczyk JP, Matthews KA *et al.* Effects of lovastatin on cognitive function and psychological well-being. *Am J Med* 2000; 108: 538–546.
 36. Nakao M, Yano E. Relationship between major depression and high serum cholesterol in Japanese men. *Tohoku J Exp Med* 2004; 204: 273–287.
 37. Nunes SO, Piccoli de Melo LG, Pizzo de Castro MR, Barbosa DS, Vargas HO, Berk M *et al.* Atherogenic index of plasma and atherogenic coefficient are increased in major depression and bipolar disorder, especially when comorbid with tobacco use disorder. *J Affect Disord* 2014; 172C: 55–62.
 38. O'Neil A, Sanna L, Redlich C, Sanderson K, Jacka F, Williams LJ *et al.* The impact of statins on psychological wellbeing: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2012; 10: 154–163.
 39. Ormiston T, Wolkowitz OM, Reus VI, Manfredi F. Behavioral implications of lowering cholesterol levels: a double-blind pilot study. *Psychosomatics* 2003; 44: 412–414.
 40. Orth M, Bellosta S. Cholesterol: its regulation and role in central nervous system disorders. *Cholesterol* 2012; 2012: 1–19.
 41. Otte C, Zhao S, Whooley MA. Statin use and risk of depression in patients with coronary heart disease: longitudinal data from the Heart and Soul Study. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 610–615.
 42. Parsaik AK, Singh B, Murad MH, Singh K, Mascarenhas SS, Williams MD, Lapid MI, Richardson JW, West CP, Rummans

- TA. Statins use and risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2014; 160: 62–67.
43. Pasco JA, Jacka FN, Williams LJ, Henry MJ, Nicholson GC, Kotowicz MA, Berk M. Clinical implications of the cytokine hypothesis of depression: the association between use of statins and aspirin and the risk of major depression. *Psychother Psychosom* 2010; 79: 323–325.
44. Pucadyil TJ, Chattopadhyay A. Cholesterol modulates the antagonist-binding function of hippocampal serotonin1A receptors. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1714: 35–42.
45. Redlich C, Berk M, Williams LJ, Sundquist J, Sundquist K, Li X. Statin use and risk of depression: a Swedish national cohort study. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 348–356.
46. Shahsavarian A, Javadi S, Jahanabadi S, Khoshnoodi M, Shamsaee J, Shafaroodi H *et al.* Antidepressant-like effect of atorvastatin in the forced swimming test in mice: the role of PPAR-gamma receptor and nitric oxide pathway. *Eur J Pharmacol* 2014; 745: 52–58.
47. Sjögren B, Hamblin MW, Svenningsson P. Cholesterol depletion reduces serotonin binding and signaling via human 5-HT₇(a) receptors. *Eur J Pharmacol* 2006; 552: 1–10.
48. Stafford L, Berk M. The use of statins after a cardiac intervention is associated with reduced risk of subsequent depression: proof of concept for the inflammatory and oxidative hypotheses of depression? *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 1229–1235.
49. Stewart R, Sharples K. Long-term assessment of psychological well-being in a randomized placebo-controlled trial of cholesterol reduction with pravastatin. *Arch Int Med* 2000; 160: 3144–3152.
50. Swiger KJ, Manalac RJ, Blaha MJ, Blumenthal RS, Martin SS. Statins, mood, sleep, and physical function: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 1413–1422.
51. Tanaka S, Fukumoto Y, Nochioka K, Minami T, Kudo S, Shiba N *et al.* Statins exert the pleiotropic effects through small GTP-binding protein dissociation stimulator upregulation with a resultant Rac1 degradation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 1591–1600.
52. Vaziri ND, Liang K. Effects of HMG-CoA reductase inhibition on hepatic expression of key cholesterol-regulatory enzymes and receptors in nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 2004; 24: 606–613.
53. Vevera J, Fisar Z, Kvasnicka T, Zdenek H, Stárková L, Ceska R *et al.* Cholesterol-lowering therapy evokes time-limited changes in serotonergic transmission. *Psychiatry Res* 2005; 133: 197–203.
54. Wardle J, Armitage J, Collins R, Wallendszus K, Keech A, Lawson A. Randomised placebo controlled trial of effect on mood of lowering cholesterol concentration. Oxford Cholesterol Study Group. *BMJ* 1996; 313: 75–78.
55. Yang CC, Jick SS, Jick H. Lipid-lowering drugs and the risk of depression and suicidal behavior. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1926–1932.
56. You JJ, Jung YH, Kim M-J, Kwon SH, Hong SI *et al.* Alterations in the emotional and memory behavioral phenotypes of transient receptor potential vanilloid type 1-deficient mice are mediated by changes in expression of 5-HT_{1A}, GABA(A), and NMDA receptors. *Neuropharmacology* 2012; 62: 1034–43.
57. You H, Lu W, Zhao S, Hu Z, Zhang J. The relationship between statins and depression: a review of the literature. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 1467–1476.
58. Young-Xu Y, Chan KA, Liao JK, Ravid S, Blatt CM. Long-term statin use and psychological well-being. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 690–697.