

Samenvatting

Depressie is een veelvoorkomende psychische stoornis die een hoge ziektelast veroorzaakt voor zowel de samenleving als het individu. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft aangetoond dat depressie hoog in de top tien staat van ziektes met een hoge ziektelast. Dit komt vooral door de grote mate van verlies van kwaliteit van leven die gepaard gaat met depressie. Niet alleen depressie staat hoog in deze zogenaamde 'ziektelasten-lijst'. Ook hart- en vaatziekten veroorzaken in de wereld veel ziektelast door een combinatie van vroegtijdig overlijden en verlies van kwaliteit van leven. Mensen met een depressie hebben ongeveer tweemaal zoveel kans om een hartziekte te hebben of te ontwikkelen dan mensen die niet aan een depressie lijden. Bovendien heeft onderzoek uitgewezen dat depressie vaak ontstaat nadat iemand bijvoorbeeld een hartaanval heeft gehad. De depressie heeft weer een negatieve invloed op het herstel en verloop van een aanwezige hartziekte. Het is nog steeds voor een groot deel onbekend welke mechanismen ten grondslag liggen aan deze samenhang tussen depressie en hart- en vaatziekten. Mogelijk is het metabool syndroom één route die de link tussen depressie en hart- en vaatziekten kan verklaren. Het metabool syndroom bestaat uit een verzameling van risicofactoren voor hart- en vaatziekten zoals overgewicht (rondom de buik), hoge bloeddruk, verstoorde cholesterolwaarden, en verhoogde bloedsuikerspiegels. Er zijn aanwijzingen dat deze metabole verstoringen vaker voorkomen bij mensen met een depressie. Disfunctioneren van één van de meest belangrijke stress-systemen van het lichaam, de zogenaamde hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA)-as, zou een rol kunnen spelen in de relatie tussen depressie en het metabool syndroom. Bewijzen voor deze hypothesen komen voornamelijk voort uit dwarsdoorsnede onderzoek. In dit type onderzoek worden alle factoren, dus zowel depressie als metabole verstoringen, gemeten op hetzelfde moment waardoor men geen conclusies kan trekken betreffende oorzaak en gevolg. Ook is het zo dat eerdere onderzoeken de relatie tussen depressie en individuele metabole verstoringen vaak in afzondering van elkaar onderzocht hebben, terwijl ze juist vaak samen voorkomen zoals in het metabool syndroom. Met dit in het achterhoofd is het algemene doel van dit proefschrift te onderzoeken of depressieve symptomen vaak samen voorkomen met het metabool syndroom, of depressieve symptomen het ontstaan van metabole verstoringen voorspellen en, of depressieve klachten het gevolg zijn van metabole ontregelingen. Bovendien onderzoekt dit proefschrift of een verstoord functioneren van de HPA-as een rol speelt in de relatie tussen depressie aan de ene kant en het metabool syndroom en hart- en vaatziekten aan de andere kant. Kennis die met het onderzoek uit dit proefschrift verkregen wordt, vergroot ons begrip van de onderliggende biologische processen die depressie en hart- en vaatziekten met elkaar verbinden. Deze kennis zou gebruikt kunnen worden om preventie en behandeling van beide ziektes te verbeteren. Om deze vragen te kunnen beantwoorden worden gegevens gebruikt van enkele grote observationele studies. De nadruk ligt in dit proefschrift op ouderen, omdat depressieve symptomen en hart- en vaatziekten veel voorkomend zijn bij oudere mensen. Nadat een theoretische achtergrond geschetst wordt en het onderzoeksmodel gepresenteerd wordt in **Hoofdstuk 1**, zullen Hoofdstuk 2 tot en met 9 de onderzoeksresultaten rapporteren.

Als eerste wordt het verband tussen depressie en het metabool syndroom onderzocht met behulp van dwarsdoorsnede - oftewel cross-sectionele - gegevens. **Hoofdstuk 2** geeft verslag van gegevens van de Health, Aging and Body Composition (ABC) studie, een studie onder de algemene oudere Amerikaanse bevolking. In dit hoofdstuk wordt onderzocht of het metabool syndroom vaker vóórkomt bij mensen met psychosociale klachten (depressieve en angst symptomen, negatieve levensgebeurtenissen, en gebrek aan emotionele steun). In totaal doen 2917 blanke en zwarte mensen mee aan deze studie. Voor alle psychosociale factoren blijkt dat wanneer mensen hier last van hebben, ze ook vaker het metabool syndroom hebben. Wel wordt gevonden dat depressieve symptomen alleen een verband tonen met het metabool syndroom bij blanke mensen en angstsymptomen alleen bij mannen. Wanneer mensen tegelijkertijd meerdere psychosociale klachten hebben, is de samenhang met het metabool syndroom sterker. **Hoofdstuk 3** presenteert resultaten van de InCHIANTI studie onder 867 Italianen van 65 jaar en ouder. Ook in deze studie blijken mensen met depressieve symptomen vaker het metabool syndroom te hebben. Bevindingen van de Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA), onder 1212 deelnemers van 65 jaar en ouder, worden beschreven in **Hoofdstuk 4**. In tegenstelling tot de twee voorafgaande hoofdstukken, tonen de resultaten van deze studie niet aan dat mensen met een depressieve stoornis meer kans op het metabool syndroom hebben. Personen die last hebben van depressieve klachten zonder dat ze aan de criteria van een depressieve stoornis voldoen, hebben zelfs minder kans om het metabool syndroom te hebben.

Vervolgens is onderzocht of de HPA-as een rol speelt in de samenhang tussen depressie en het metabool syndroom. Cortisol spiegels, uit bijvoorbeeld urine of bloed, zijn een maat voor de activiteit van de HPA-as. In **Hoofdstuk 3**, gebaseerd op de InCHIANTI studie, blijkt dat de rol van cortisol erg belangrijk is. Het hierboven beschreven verband tussen depressieve symptomen en het metabool syndroom verdwijnt grotendeels nadat rekening wordt gehouden met cortisol spiegels in de urine. Deze resultaten duiden erop dat hoge cortisol spiegels een intermediaire rol spelen in de relatie tussen depressie en het metabool syndroom. Bovendien wordt gevonden dat alleen depressieve mensen met verhoogde cortisol spiegels een verhoogd risico op het metabool syndroom hebben. Bij depressieve personen blijken hoge cortisol spiegels vooral samen te hangen met een grote tailleomvang, hoge triglyceriden niveaus (hangen samen met het slechte cholesterol) en lage waarden van het high-density lipoproteïne (HDL) cholesterol (het goede cholesterol). Hoewel in de LASA studie (**Hoofdstuk 4**) geen positieve relatie gevonden werd tussen depressie en het metabool syndroom, blijkt uit deze studie wel dat hoge cortisol spiegels samenhangen met het metabool syndroom. Dus ook uit deze studie kan men concluderen dat wanneer depressieve personen hoge cortisol waarden hebben, zij meer kans hebben op het metabool syndroom.

In een volgende stap wordt de temporele relatie tussen depressie en het metabool syndroom onderzocht, gebruikmakend van studies met meerdere meetmomenten over de jaren heen. Hierbij wordt speciale aandacht gegeven aan overgewicht (rondom de buik) omdat dit een centraal onderdeel is van het metabool syndroom. Uit onderzoek blijkt dat het

hebben van veel buikvet (met name het vet tussen de organen) grotere gezondheidsrisico's met zich meebrengt dan vet op andere plekken in het lichaam. **Hoofdstuk 5** onderzoekt of depressieve symptomen samenhangen met een toename in buikvet over 5 jaar. Gegevens van 2088 deelnemers aan het Health ABC onderzoek worden hiervoor gebruikt. Deze studie toont aan dat depressieve symptomen inderdaad gevolgd worden door een toename in buikvet, met name het vet tussen de organen. Deze toename in buikvet wordt niet veroorzaakt door een toename in algeheel overgewicht. Dit ondersteunt de gedachte dat de relatie tussen depressie en in het bijzonder buikvet deels verklaard kan worden door biologische mechanismen. Immers, wanneer psychologische of gedragsmatige mechanismen een belangrijke rol zouden spelen, zou ook een verband met algeheel overgewicht te verwachten zijn. In **Hoofdstuk 6** wordt, ook in de Health ABC studie, de tegenovergestelde richting onderzocht, namelijk of overgewicht (rondom de buik) het risico op het ontstaan van depressieve klachten verhoogd. Hiervoor worden 2547 personen onderzocht die op de beginmeting geen depressieve klachten hebben. Zowel algeheel overgewicht als overgewicht rondom de buik voorspellen het ontstaan van depressieve symptomen over 5 jaar bij mannen, maar niet bij vrouwen. Wanneer de effecten van algeheel overgewicht en buikvet tegelijkertijd bekeken worden, blijkt dat alleen het hebben van veel buikvet samenhangt met het ontstaan van depressieve klachten. Het verband tussen algeheel overgewicht en depressie lijkt dus te wijten aan het feit dat deze mensen ook veel buikvet hebben. Daarnaast blijkt dat buikvet vooral samenhangt met het ontstaan van depressieve symptomen die lang aanhouden. In **Hoofdstuk 7** wordt de vraag gesteld of het metabool syndroom samenhangt met het ontstaan en/of het blijven bestaan van depressieve symptomen. Gegevens van 823 deelnemers aan de InCHIANTI studie zijn hiervoor beschikbaar. Eerst wordt de groep mensen onderzocht die aanvankelijk vrij is van depressieve klachten. Uit de resultaten blijkt dat mensen met een grote tailleomvang meer kans hebben om depressieve symptomen te ontwikkelen. Voor geen enkel ander onderdeel van het metabool syndroom wordt deze relatie gevonden. Binnen de groep mensen met depressieve klachten bij aanvang van de studie, blijkt het metabool syndroom gepaard te gaan met het blijven bestaan van de klachten. Dit geldt voor alle onderdelen van het metabool syndroom. De kans op een chronisch beloop van de depressieve klachten is drie maal groter wanneer een depressief persoon ook het metabool syndroom heeft. De bovenstaande bevindingen suggereren dat er een vicieuze cyclus bestaat tussen depressie en het opeenhopen van buikvet en de daarmee gepaard gaande metabole verstoringen. Deze vicieuze cyclus zou verantwoordelijk kunnen zijn voor het ontstaan van een chronisch subtype van depressie, welke gekarakteriseerd wordt door metabole verstoringen (een 'metabole depressie').

Tenslotte, om het onderzoeksmodel compleet te maken, worden in dit proefschrift enkele vooronderstelde verbanden met hart- en vaatziekten getest, te weten de relatie tussen HPA-as activiteit en hart- en vaatziekten en de relatie tussen depressie en hart- en vaatziekten. Onderzoek heeft aangetoond dat verschillende risicofactoren voor hart- en vaatziekten gepaard gaan met verhoogde activiteit van de HPA-as. Of hoge cortisol spiegels ook daadwerkelijk van invloed zijn op het optreden van ernstige hartproblemen is echter

nauwelijks onderzocht. In **Hoofdstuk 8** worden nogmaals de gegevens van 900 InCHIANTI deelnemers gebruikt. Ditmaal om te onderzoeken of cortisol waardes in urine een voorspellende waarde hebben ten aanzien van de totale sterfte en van sterfte door hart- en vaatziekten in het bijzonder, over een periode van 6 jaar. Uit de resultaten blijkt dat personen met hoge cortisol waardes in de urine een bijna 3 maal zo groot risico lopen om binnen 6 jaar aan een hart- en vaataandoening te overlijden. Het risico op overlijden in het algemeen is niet verhoogd. Deze bevindingen tonen aan dat hoge cortisol spiegels mogelijk specifiek schadelijk zijn voor het cardiovasculaire systeem. **Hoofdstuk 9** onderzoekt of het herhaaldelijk gevonden verband tussen depressie en hart- en vaatziekten ook zichtbaar is in een groep mensen met psychische klachten. Eerder onderzoek heeft zich bijna alleen maar gericht op de algemene bevolking en patiënten met hartklachten. Daarnaast wordt onderzocht wat de rol is van angststoornissen, die vaak gepaard gaan met een depressie. Voor deze vragen zijn gegevens beschikbaar van 2807 personen met een huidige depressie of angststoornis, een depressie of angststoornis in het verleden, en gezonde controlepersonen die allen meedoen aan de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst. Resultaten tonen aan dat personen met een huidige angststoornis bijna 3 maal zo vaak een aandoening aan de kransslagaders hebben in vergelijking met mentaal gezonde personen. Het meer vóórkomen van hartziekten onder depressieven lijkt voornamelijk te worden verklaard door het gegeven dat deze mensen daarnaast dikwijls een angststoornis hebben.

Dit proefschrift eindigt met een algemene discussie (**Hoofdstuk 10**) van de bevindingen in Hoofdstuk 2 tot en met 9. Samenvattend suggereert dit proefschrift dat het verband tussen depressie en het metabool syndroom in ouderen zich beperkt tot een subgroep van depressieve patiënten, namelijk diegenen met een verhoogde activiteit van de HPA-as. Over de tijd gezien, blijken depressieve symptomen en buikvet een twee-richtingen relatie te hebben. Wanneer beide aandoeningen aanwezig zijn, zorgen bijkomende metabole verstoringen er mogelijk voor dat de depressie meer chronisch verloopt. Deze resultaten ondersteunen het idee van een vicieuze cyclus en wijzen op het bestaan van een aparte aandoening die een metabole depressie genoemd zou kunnen worden. Alert zijn op metabole verstoringen bij depressieve patiënten zou hun lichamelijke gezondheidsstatus positief kunnen beïnvloeden en mogelijk zelfs hartaandoeningen kunnen voorkomen. Het moet nog onderzocht worden of behandeling van metabole verstoringen ook een gunstig effect heeft op het verbeteren van depressieve klachten.

