

Nederlandse samenvatting

ALGEMENE INTRODUCTIE

Depressieve en angststoornissen komen vaak voor. Bijna twintig procent van de mensen krijgt ooit in het leven een depressieve of angststoornis. Deze aandoeningen komen in meer dan de helft van de gevallen samen voor. Vanwege deze grote samenhang is het belangrijk om ze gezamenlijk te onderzoeken.

Ook hart- en vaatziekten (HVZ) komen veel voor. HVZ zijn zelfs wereldwijd de belangrijkste doodsoorzaak. Zowel depressieve en angststoornissen als HVZ veroorzaken veel ziektebelasting. Daarnaast brengen zij veel maatschappelijke kosten met zich mee, voornamelijk door arbeidsongeschiktheid.

Er bestaat een opmerkelijke samenhang tussen depressie en angststoornissen enerzijds en HVZ anderzijds. Onderzoek laat zien dat een depressie de kans op het ontwikkelen van HVZ verdubbelt. Angststoornissen verhogen het risico op HVZ met veertig procent. Er is toenemende interesse in de vraag of depressie en angststoornissen ook samenhangen met 'metabole' (= stofwisselings) factoren die de kans op HVZ vergroten. Dit proefschrift haakt hierop in door de vraagstelling te behandelen of bepaalde kenmerken van depressie of angststoornissen ons kwetsbaar maken voor metabole risicofactoren voor HVZ, en waarom.

Metabole risicofactoren voor hart- en vaatziekten (HVZ)

Onder metabole risicofactoren voor HVZ vallen ongunstige cholesterolwaarden in het bloed (ook wel 'dyslipidemie' genoemd), overgewicht, hoge bloeddruk en verhoogde glucosespiegels.

Cholesterol is nodig als bouwstof van lichaamscellen en grondstof voor hormonen. Cholesterol wordt geproduceerd in de lever, maar ook opgenomen via de voeding en beïnvloed door roken, lichamelijke beweging en bepaalde medicatie. Cholesterol wordt verpakt in eiwitbolletjes door het bloed vervoerd. Deze eiwitbolletjes heten 'lipoproteïnen', en de belangrijkste soorten zijn lage-dichtheid-lipoproteïnen (LDL) en hoge-dichtheid-lipoproteïnen (HDL). Een ander belangrijk vet in het lichaam is 'triglyceride'. LDL cholesterol en triglyceriden zetten zich af tegen de vaatwand en veroorzaken daardoor aderverkalking (ook wel 'atherosclerose' genoemd). HDL cholesterol gaat juist aderverkalking tegen door het verwijderen van cholesterol van de vaatwand. Een verhoogde concentratie LDL cholesterol of triglyceriden en/of een verlaagde concentratie HDL cholesterol in het bloed bevordert dus aderverkalking. Dergelijke dyslipidemie is daarom een belangrijke risicofactor voor HVZ.

Bij overgewicht is er sprake van een vergrote hoeveelheid vetweefsel in het lichaam. Overgewicht komt steeds vaker voor, een verschijnsel dat ook wel de 'obesitasepidemie' wordt genoemd. Er wordt vaak een onderscheid gemaakt tussen algemeen overgewicht en vetophoping in de buik. Vooral buikvet maakt bepaalde stoffen aan, zoals ontstekingsfactoren, die het risico op HVZ verhogen.

De bloeddruk is de druk op de bloedvaten die ontstaat doordat het hart bloed de slagaders in pompt. De bloeddruk neemt toe met de leeftijd en door een ongezonde leefstijl, zoals roken en weinig bewegen. Door een

langdurig hoge bloeddruk ontstaan er kleine beschadigingen in de wanden van slagaders. Hierdoor kan cholesterol zich gemakkelijker afzetten tegen de vaatwanden, wat aderverkalking bevordert. Door dit proces worden de vaten nauwer en minder elastisch en moet het hart intensiever pompen om bloed te verspreiden. Hierdoor neemt de bloeddruk verder toe. Een hoge bloeddruk legt een voortdurende druk op het hart en de slagaders en vergroot daardoor het risico op HVZ.

Glucose in het bloed hebben we nodig als brandstof. Normaal gesproken maakt de alvleesklier bij stijgende glucosewaarden het hormoon insuline aan. Insuline zet het teveel aan glucose om in glycogeen, wat wordt opgeslagen in lever en spieren voor later gebruik. Wanneer er een defect is in de opslag van glucose, blijft er te veel van in het bloed achter en stijgen de glucosespiegels. Dit is een belangrijk kenmerk van type 2 diabetes. Verhoogde glucosespiegels veroorzaken via allerlei chemische processen schade aan lichaamscellen, waaronder aan cellen in de bloedvaten.

Dyslipidemie, overgewicht, hoge bloeddruk en verhoogde glucosespiegels komen vaak samen voor en beïnvloeden elkaar over en weer. Bij drie of meer van deze metabole risicofactoren voor HVZ wordt deze clustering 'het metabool syndroom' genoemd. Door hun ongezonde effecten op het hart- en vaatstelsel voorspellen deze metabole risicofactoren samen meer dan de helft van alle gevallen van HVZ.

Depressie en angststoornissen

Een depressieve stoornis wordt gekenmerkt door een sombere stemming en/of interesseverlies die langer dan twee weken aanhoudt. Daarnaast kan er sprake zijn van veranderingen in het slaap- en/of eetpatroon, geremde of juist opgejaagde bewegingen of gedachten, moeheid of lusteloosheid, moeite met concentreren, besluiteloosheid, gevoelens van schuld of waardeloosheid, en terugkerende gedachten over de dood. Om aan de criteria voor een depressieve stoornis te voldoen, moeten minimaal vijf van deze symptomen aanwezig zijn.

Veel voorkomende angststoornissen zijn sociale fobie, paniekstoornis met of zonder agorafobie en de gegeneraliseerde angststoornis. Bij sociale fobie is iemand overmatig bang om zich in sociale situaties op een genante manier te gedragen. Bij een paniekstoornis is er sprake van herhaalde, onverwachte paniekaanvallen. Uit angst voor paniekaanvallen gaat een deel van deze mensen situaties vermijden die daartoe kunnen leiden. In dat geval kan iemand agorafobie (in de volksmond ook wel 'pleinvrees' genoemd) ontwikkelen, waarbij diegene bang is om zich in situaties te begeven van waaruit ontsnappen moeilijk is of waarin geen hulp beschikbaar zou zijn in geval van paniek. De gegeneraliseerde angststoornis wordt gekenmerkt door het zich gedurende langere tijd buitensporig zorgen maken over allerlei alledaagse situaties.

Een diagnose van een depressieve of angststoornis is enkel gericht op het al dan niet voldoen aan een bepaald aantal criteria. Aangezien symptomen van depressie en angst bij iedereen in min of meerdere mate

voorkomen, bieden diagnoses een beperkt inzicht in subtiele individuele verschillen.

Een manier om individuele verschillen in depressie en angst beter in kaart te brengen is door de ernst van symptomen van depressie of angst over een continuüm te bekijken. Ernstvragenlijsten voor depressie en angst registreren het aantal en de mate van symptomen en bieden daardoor informatie over individuele verschillen in ernst, los van of iemand een depressieve of angststoornis heeft.

Een andere continue depressie- en angstmaat, waarmee tegelijkertijd rekening wordt gehouden met de overlap tussen depressie en angst, is het model voor symptoomdimensies. Bij deze relatief nieuwe benadering wordt ervan uitgegaan dat een gebrek aan positieve emoties, waaronder enthousiasme en interesse (zoals samengevat in de positieve affectdimensie), specifiek is voor depressie, symptomen van lichamelijke prikkeling zoals hartkloppingen en zweten (de lichamelijke prikkelingsdimensie) onderscheidend zijn voor angst, en negatieve gevoelens zoals angst en schuld (samengevat in de negatieve affectdimensie) kenmerkend zijn voor zowel depressie als voor angst.

Depressie, angststoornissen en metabole risicofactoren

Omdat metabole risicofactoren voor HVZ meer dan de helft van alle gevallen van HVZ voorspellen, zouden ze deels verantwoordelijk kunnen zijn voor de verhoogde kans op HVZ die depressie en angststoornissen met zich meebrengen. En aangezien metabole risicofactoren relatief eenvoudig op te sporen en te behandelen zijn, zouden dit dankbare aanknopingspunten zijn om het risico op HVZ bij mensen met depressie of angst terug te dringen.

Voorgaande studies naar dit onderwerp onderzochten veelal of metabole risicofactoren vaker voorkwamen bij mensen met een depressie of angststoornis dan bij mensen zonder een dergelijke aandoening. Deze studies leverden tegenstrijdige resultaten op. Een reden hiervoor kan zijn dat het indelen in stoornissen – zoals hiervoor uitgelegd – weinig inzicht geeft in subtiele individuele verschillen in bijvoorbeeld ernst van klachten. Continue maten voor depressie en angst (zoals ernstmaten of symptoomdimensies) geven waarschijnlijk een nauwkeuriger en genuanceerder beeld. Een andere hieraan gerelateerde reden voor tegenstrijdige resultaten van voorgaand onderzoek kan zijn dat een deel van de studies alleen onderzocht of mensen met depressie of angst vaker voldeden aan de algemene criteria voor het metabool syndroom. Omdat er bij deze methode weinig rekening wordt gehouden met individuele verschillen in samenstelling en ernst van metabole risicofactoren, kan dat onduidelijke resultaten hebben opgeleverd.

Omdat er relatief weinig onderzoek is gedaan naar de relatie van continue depressie- en angstmaten met losse continue waarden van metabole risicofactoren, willen we aan de hand van dit proefschrift de kennis hierover vergroten.

Antidepressiva en metabole risicofactoren

Antidepressiva worden aan circa zes procent van de Nederlanders voorgeschreven ter verlichting van zowel depressieve als angstklachten. Twee van de meest gebruikte soorten antidepressiva zijn selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRIs) en tricyclische antidepressiva (TCAs). Er zijn aanwijzingen dat TCAs maar ook SSRIs metabole verstoringen zoals dyslipidemie en overgewicht kunnen veroorzaken. Omdat antidepressiva veel worden gebruikt en waarschijnlijk metabole bijwerkingen hebben, zouden zij een deel van het verhoogde metabole risico bij mensen met depressie of angststoornissen kunnen verklaren. Deze mogelijkheid is nog niet grondig onderzocht. Daarom wordt daar in dit proefschrift uitgebreid bij stilgestaan.

Mogelijke oorzaken van metabool risico bij depressie en angst

Behalve dat we wilden onderzoeken of depressie, angst of antidepressivagebruik samenhangen met metabole ontregelingen, wilden we ook weten waarom. Hier is nog maar heel weinig over bekend. Meer kennis over mogelijke verklaringen geeft ons aanknopingspunten over hoe we metabole ontregelingen bij depressie en angststoornissen kunnen voorkomen en genezen. In dit proefschrift werd de rol van biologische stresssystemen en van leefstijl onderzocht.

Biologische stresssystemen

Ons lichaam wordt automatisch actief bij zowel lichamelijk als mentaal stressvolle gebeurtenissen, bijvoorbeeld door het mobiliseren van brandstof zoals cholesterol en glucose, en door het verhogen van bloeddruk en hartslag. Dit zorgt ervoor dat we adequaat op stressvolle situaties kunnen reageren door te 'vechten of vluchten'. Ons lichaam heeft daarnaast ook regelmechanismen die zorgen voor ontspanning en herstel zo gauw de stressvolle situatie voorbij is. Drie belangrijke biologische stresssystemen zijn de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors as (HPA as, wat staat voor het Engelse 'hypothalamic-pituitary-adrenal'), het autonome zenuwstelsel (AZS) en de ontstekingsreacties van het immuunsysteem.

De HPA as zorgt ervoor dat in stressvolle situaties de hypothalamus in de hersenen corticotrofine releasing hormoon (CRH) afgeeft in het bloed, wat de afgifte van adrenocorticotroop hormoon (ACTH) door de hypofyseklief stimuleert en vervolgens productie van het stresshormoon cortisol door de bijnierschors in gang zet. Het stresshormoon cortisol zorgt voor het vrijmaken van onder andere glucose en cholesterol om actief te kunnen zijn in tijden van stress. Doordat cortisol als een soort thermostaat de aanmaak van CRH en ACTH remt, komt de stressreactie van de HPA as vanzelf weer tot rust.

Het AZS bestaat uit een sympatisch deel dat het lichaam klaar maakt voor actie door bijvoorbeeld het verhogen van de hartslag en bloeddruk, en een parasympatisch deel dat zorgt voor ontspanning en herstel door het verlagen van hartslag en bloeddruk. Als het sympatische AZS actief is, onderdrukt dit het parasympatische AZS en andersom.

Elke stresssituatie (zowel fysiek als mentaal) activeert ook het immuunsysteem en kan daardoor ontstekingsreacties oproepen. Dit is nodig om voorbereid te zijn op verwondingen die kunnen ontstaan tijdens het vechten of vluchten, en heeft als doel het verwijderen van eventuele infecties en het herstel van schade.

Als een van deze drie biologische stresssystemen langdurig actief is, veroorzaakt dit metabole ontregelingen doordat het lichaam aanhoudend in de actieve stand staat. Zodoende kunnen chronisch verhoogde cholesterolspiegels, glucosewaardes en bloeddruk ontstaan.

Onderzoek laat zien dat ontregelde biologische stresssystemen samenhangen met depressie en angststoornissen. Dat bij mensen met depressie of angst de normale reacties op stress verstoord zijn, kan dus bijdragen aan het verhoogde metabole risico bij depressie en angststoornissen. Of het inderdaad zo is dat overactieve stresssystemen kunnen verklaren dat depressieve en angstige mensen een groter metabool risico lopen is nog niet bekend. Daarom wordt er in dit proefschrift aandacht aan deze mogelijkheid besteed.

Leefstijl

Iets anders wat het metabole risico onder mensen met depressie of angst kan verhogen is leefstijl. Mensen met een depressie of angststoornis hebben de neiging om te gaan roken, meer alcohol te drinken en minder te bewegen. Een dergelijke leefstijl vergroot de kans op metabole ontregelingen zoals een hoge bloeddruk en overgewicht. De rol van een leefstijl is in het verleden nog niet zo grondig onderzocht.

Metabole risicofactoren in relatie tot persoonlijkheid en jeugdtrauma

Hoewel we ons in dit proefschrift vooral richten op depressie en angststoornissen, zijn er ook andere factoren denkbaar die metabole risicofactoren kunnen beïnvloeden. Wij bestudeerden daarom ook de relatie van persoonlijkheid en jeugdtrauma met metabole risicofactoren voor HVZ. Onderzoeksresultaten hierover zijn schaars en tegenstrijdig, en daarom is verder onderzoek hiernaar van belang.

Een gangbare manier om persoonlijkheid in te delen is aan de hand van het Big Five model. Dit model gaat ervan uit dat persoonlijkheid bestaat uit vijf dimensies, namelijk de mate van extraversie (versus introversie), openheid (voor bijvoorbeeld nieuwe ervaringen en ideeën), meegaandheid (tegenover competitiviteit), neuroticisme (versus emotionele stabiliteit) en zorgvuldigheid (tegenover onverschilligheid). Iedereen heeft elk van deze vijf persoonlijkheidstrekken in een bepaalde mate, en de combinatie van deze vijf trekken bepaalt iemands karakter. Deze persoonlijkheidstrekken beïnvloeden onder andere de mate waarin we een gezonde levensstijl belangrijk vinden en naleven, en onze behoefte aan middelengebruik zoals roken of alcoholgebruik. Dit heeft op zijn beurt weer invloed op metabole risicofactoren.

Jeugdtrauma zoals emotionele verwaarlozing, en psychologisch, fysiek of seksueel misbruik hangt samen met een lagere welvaart. Ook vergroot het meemaken van jeugdtrauma de kans op psychische klachten

zoals depressie en angststoornissen. Zowel een lagere welvaart als psychische klachten faciliteren een ongunstige leefstijl, wat het risico op metabole verstoringen kan verhogen.

Doel van dit proefschrift

Samenvattend was het doel van de studies opgenomen in dit proefschrift om te onderzoeken welke kenmerken van depressie en angst (namelijk stoornissen, ernst of symptoomdimensies) mensen kwetsbaar maken voor metabole ontregelingen. De relatie van antidepressivagebruik met metabole risicofactoren werd ook onderzocht. Bovendien namen we de rol die biologische stresssystemen en leefstijl hierin spelen onder de loep. Daarnaast werd gekeken of persoonlijkheidstrekken en jeugdtrauma bijdragen aan metabool risico.

Om dit alles te kunnen onderzoeken, hebben wij dankbaar gebruik gemaakt van gegevens van de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA). Binnen NESDA worden 2329 volwassenen met een depressie of angststoornis gedurende het leven en 652 gezonde controles (mensen die nooit een dergelijke stoornis hebben gehad) jarenlang gevolgd om het ontstaan, het beloop en de consequenties van depressie en angststoornissen in kaart te brengen.

RESULTATEN

In **hoofdstuk 2** lieten we allereerst zien dat mensen met een huidige depressieve en/of angststoornis niet meer kans hadden op metabole risicofactoren dan mensen die nooit een dergelijke stoornis hadden gehad. Wel bleek dat ernstige depressieve klachten een groter risico gaven op overgewicht en dyslipidemie. Ernstige angstklachten gaven in mindere mate ook een groter risico op overgewicht en dyslipidemie. Deze bevindingen laten zien dat vooral ernstige depressieve en angstklachten, en niet zozeer depressieve of angststoornissen, samenhangen met een verhoogd metabool risico, en met overgewicht en dyslipidemie in het bijzonder.

Ten tweede lieten we zien dat gebruikers van TCAs vatbaar waren voor dyslipidemie, overgewicht en hoge bloeddruk. Mogelijk weerspiegelt dit bijwerkingen van TCAs. Bij behandeling met TCAs kan het belangrijk zijn om deze metabole bijwerkingen in ogenschouw te nemen.

In **hoofdstuk 3** werd beschreven dat mensen met een huidige depressieve stoornis meer kans op dyslipidemie hadden dan mensen met een depressie in het verleden of mensen die nog nooit een dergelijke stoornis gehad hadden. Het lijkt er dus op dat remissie van depressie uiteindelijk leidt tot genormaliseerd gewicht en cholesterol.

Hoe symptoomdimensies van depressie en angst samenhangen met metabool risico werd besproken in **hoofdstuk 4**. Symptomen van lichamelijke prikkeling die bij angst horen (zoals hartkloppingen en zweten) hingen onafhankelijk van leefstijl samen met overgewicht, dyslipidemie en hoge bloeddruk. Dit wijst erop dat vooral lichamelijke symptomen gerelateerd zijn aan metabole ontregelingen.

In **hoofdstuk 5** beschreven we dat ernstige symptomen van depressie of angst bij aanvang van het onderzoek een verergering van dyslipidemie en overgewicht voorspelden over de volgende twee jaar. Over het algemeen namen symptomen van depressie en angst af tijdens die twee jaar. Desalniettemin ging deze algehele verbetering in stemming niet samen met een afname van dyslipidemie of overgewicht. Dit suggereert dat mensen die kwetsbaar zijn voor ernstige symptomen van depressie of angst een verergering van dyslipidemie en overgewicht laten zien over de tijd, zelfs wanneer hun stemming verbetert. Als depressie of angst direct leidt tot dyslipidemie en overgewicht zou je verwachten dat een verbeterde stemming juist samen zou gaan met een verbetering van dyslipidemie en overgewicht. Dat we dat juist niet vonden suggereert dat depressie en angststoornissen op een indirecte manier met dyslipidemie en overgewicht samenhangen. Relatief stabiele factoren onder mensen die kwetsbaar zijn voor depressie of angststoornissen - zoals roken, ongezonde voeding, inflammatie of een genetische kwetsbaarheid - zouden dan dyslipidemie en overgewicht in de hand kunnen werken. Hoe dan ook lijken mensen met ernstige symptomen van depressie en angst langdurig en in toenemende mate kwetsbaar te zijn voor dyslipidemie en overgewicht, en dus voor HVZ.

In **hoofdstuk 6** bestudeerden we de relatie van het AZS en de HPA as met metabool risico. We concludeerden dat een toegenomen activiteit van het sympatische en een afgenomen activiteit van het parasympatische AZS samenhangen met het metabool syndroom en al diens componenten. We vonden geen relatie van de HPA as met metabole risicofactoren.

In **hoofdstuk 7** rapporteerden we dat ontsteking en roken in belangrijke mate bijdroegen aan dyslipidemie en overgewicht bij mensen met ernstiger symptomen van depressie of angst. Daarnaast verklaarden ontregelingen van het AZS (namelijk een verhoogde sympathische AZS en een verminderde parasympatische AZS activiteit) voor een deel de dyslipidemie en het overgewicht bij TCA gebruikers. Zulke AZS ontregelingen zouden een bijwerking van TCAs kunnen zijn. Hoewel ontsteking, roken en het AZS een rol speelden, verklaarden zij niet alles. De rol van andere mogelijke mechanismen - zoals voeding - moet in de toekomst nog bepaald worden. Als toekomstig onderzoek onze resultaten bevestigt, zouden interventies die inflammatie verminderen (zoals stoppen met roken) en AZS activiteit normaliseren (zoals TCA-gebruik staken en vervangen door andere behandeling) dyslipidemie en overgewicht kunnen terugdringen.

In **hoofdstuk 8** bestudeerden we of er een verband is van persoonlijkheidstrekken en jeugdtrauma met metabole risicofactoren voor HVZ. Seksueel misbruik in de jeugd bleek samen te hangen met dyslipidemie en overgewicht. Een verklaring hiervoor kan zijn dat seksueel misbruik een chronisch verhoogde activiteit van het stresssysteem kan veroorzaken. Openheid als persoonlijkheidskenmerk bleek juist beschermend te zijn voor dyslipidemie en overgewicht, en ook voor hoge bloeddruk. Misschien zijn open persoonlijkheden ontvankelijker voor gezondheidsaanbevelingen. Eventueel is deze kennis nuttig bij het ontwikkelen van richtlijnen om metabool risico te verlagen.

SAMENVATTING EN DISCUSSIE

In **hoofdstuk 9** werden alle bevindingen samengevat en bediscussieerd. In het kort laten de resultaten van dit proefschrift zien dat mensen met ernstige depressieve of angstklachten meer kans hebben op dyslipidemie en overgewicht, ook op de langere termijn. Het feit dat deze mensen vaker roken en meer ontstekingsreacties hebben verklaart deze relaties deels, en het aanpakken van deze factoren kan dus een belangrijke methode zijn voor preventie en behandeling van dyslipidemie en overgewicht bij deze groep. Onze resultaten laten ook zien dat het gebruik van TCAs een grotere kans geeft op dyslipidemie, overgewicht en hoge bloeddruk. Dit wordt deels verklaard door ontregelingen van het AZS, wat mogelijk een bijwerking is van TCAs. Dit geeft aan dat behandelaren zich bewust moeten zijn van deze metabole bijwerkingen bij het voorschrijven van TCAs.

Onderzoek richt zich in toenemende mate op het samenspel tussen psychische en lichamelijke gezondheid. Hieruit komt steeds meer naar voren dat psychische problemen zoals depressieve en angststoornissen samengaan met lichamelijke aandoeningen zoals metabole ontregelingen en HVZ.

In de gezondheidszorg bestaat er ondanks de signalen uit onderzoek nog steeds een duidelijke tweedeling tussen geestelijke en lichamelijke gezondheid. Zo is er binnen de zorg voor depressieve en angststoornissen nog geen systematische aanpak van het verhoogde risico op HVZ. Meer bewustzijn in de praktijk van de samenhang die hiertussen bestaat is van grote waarde om dit risico terug te kunnen dringen.

Toekomstig onderzoek moet uitwijzen of preventie, opsporing en behandeling van dyslipidemie en overgewicht onder mensen met ernstige symptomen van depressie of angst effectief is. Zo ja, dan kan dit als onderdeel van multidisciplinaire richtlijnen bijdragen aan preventie van HVZ.

