

Depressieve klachten, cortisol, visceraal vet en metabool syndroom

N. VOGELZANGS, B.W.J.H. PENNINX

ACHTERGROND Het metabool syndroom verklaart mogelijk de relatie tussen depressie en hart- en vaatziekten.

DOEL De (longitudinale) relatie onderzoeken tussen depressieve klachten, cortisol en metabool syndroom, in het bijzonder visceraal vet.

METHODE Inventariseren van gegevens over depressieve klachten, cortisol, visceraal vet en metabool syndroom uit drie verschillende ouderencohorten (InCHIANTI, LASA en Health ABC).

RESULTATEN Metabole ontregeling, met name gerelateerd aan vet, komt vooral voor bij personen met depressieve klachten en met hypercortisolemie. Er lijkt een vicieuze cyclus te bestaan tussen depressieve klachten en visceraal vet.

CONCLUSIE Alertheid op metabole ontregelingen bij patiënten met depressieve klachten kan mogelijk cardiovasculaire uitkomsten voorkomen. Vervolgonderzoek moet uitwijzen of behandeling van depressie dan wel van het metabool syndroom een gunstig effect heeft op beide klinische fenomenen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 53(2011)9, 613-620]

TREFWOORDEN cortisol, depressie, metabool syndroom, ouderen

Hart- en vaatziekten komen ongeveer twee keer zo vaak voor bij mensen met een depressie (Nicholson e.a. 2006). Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie behoren zowel depressie als hart- en vaatziekten tot de groep aandoeningen met de hoogste ziektelast wereldwijd (Mathers & Loncar 2006). Vooral op oudere leeftijd komen hart- en vaat-aandoeningen veel voor (30% van de sterfte), terwijl 10-15% van de ouderen depressieve klachten ervaart (Beekman e.a. 1999). Het bestrijden van het (gezamenlijk) vóórkomen van deze twee ziektes is daarmee van groot maatschappelijk belang en zou veel individueel leed kunnen besparen. Behandeling van depressie, alsmede terugvalpreventie, is slechts bij een derde tot de helft van alle patiënten effectief. Kennis over de mechanismen die ten grondslag liggen aan de relatie tussen depressie en

hart- en vaatziekten kan tot nieuwe inzichten leiden voor behandel- én preventiemethoden voor zowel de depressieve stoornis als hart- en vaat-aandoeningen.

Het metabool syndroom Dit syndroom, dat gekenmerkt wordt door onder andere overgewicht – in het bijzonder rondom de buik –, verstoorde cholesterolwaardes, hoge bloeddruk en insulineresistentie, vormt zo'n potentieel verklareingsmechanisme. Tot wel 40% van de ouderen heeft het metabool syndroom (Ford e.a. 2002). Deze metabole ontregelingen geven niet alleen een sterk verhoogd risico op het ontstaan van hart- en vaatziekten, maar worden ook vaker gezien bij mensen met depressie (Skilton e.a. 2007). Mogelijk speelt verhoogde afgifte van het

stresshormoon cortisol hierin een belangrijke rol. Het is bekend dat cortisolwaardes verhoogd kunnen zijn bij (een subgroep van) personen met depressieve klachten (Vreeburg e.a. 2009), maar daarnaast is cortisol van groot belang in het reguleren van metabole processen (Fraser e.a. 1999). Zo wordt het opslaan van vetreserves in de buikholte gestimuleerd door de aanwezigheid van cortisol (Bjorntorp 2001).

In dit artikel vatten wij de resultaten van enkele gepubliceerde ouderenstudies samen waarin men de (longitudinale) relatie onderzocht tussen depressieve klachten, cortisol en metabool syndroom, in het bijzonder visceraal vet.

DEPRESSIE, CORTISOL EN METABOOL SYNDROOM

De meeste literatuur over depressie en cortisol is gericht op het aantonen van hyperactiviteit van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, het biologische stresssysteem met als eindproduct cortisol. Recent onderzoek bij ouderen heeft echter aangetoond dat depressieve klachten samen kunnen gaan met zowel verhoogde als verlaagde cortisolwaardes (Bremmer e.a. 2007; Penninx e.a. 2007). Onderzoeken laten zien dat verhoogde cortisolwaardes samenhangen met allerlei metabole ontregelingen zoals overgewicht, hoge bloeddruk en glucose-intolerantie (Fraser e.a. 1999). Het is daarom denkbaar dat cortisol een mediërende rol speelt bij een eventueel verband tussen depressie en metabool syndroom. Ook is het te verwachten dat met name de groep depressieve ouderen mét hypercortisolemie een verhoogd risico heeft op het metabool syndroom.

Deze hypothesen hebben wij onderzocht met de gegevens van twee ouderencohorten, de Italiaanse InCHIANTI-studie en de Nederlandse Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA).

InCHIANTI-studie

Aan de InCHIANTI-studie deden 867 deelnemers mee van 65 jaar en ouder (Vogelzangs e.a.

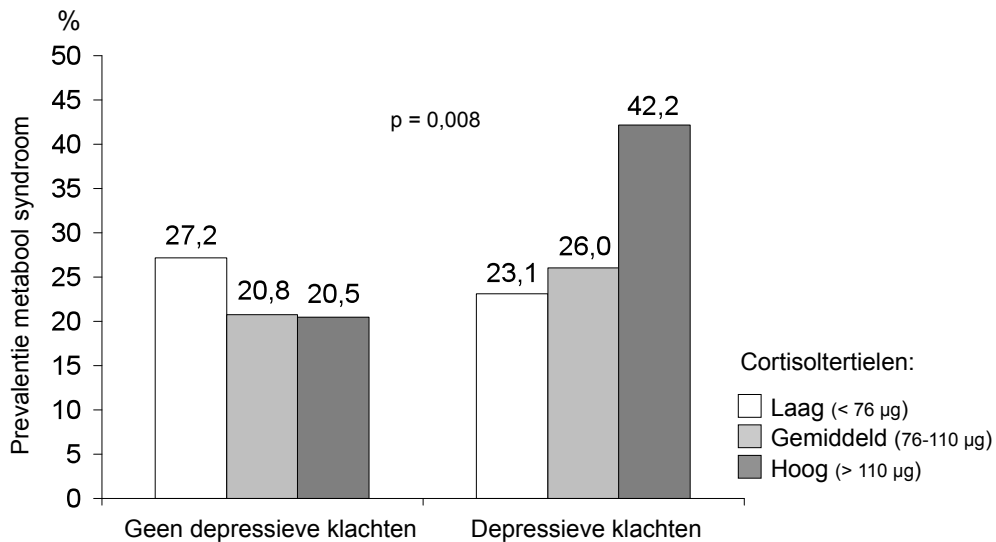
2007). Depressieve klachten werden gemeten met de Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D)-schaal. Een score ≥ 20 werd gezien als aanwezigheid van klinisch relevante depressieve klachten. De totale cortisolafgifte werd gemeten in urine verzameld over 24 uur, een maat voor het basale niveau van het biologisch actieve cortisol. Het metabool syndroom werd vastgesteld volgens de enigszins aangepaste, veelgebruikte ATP-III-criteria (National Cholesterol Education Program 2002) bij aanwezigheid van ≥ 3 van 5 metabole ontregelingen, te weten:

- tailleomvang > 102 cm bij mannen of > 88 cm bij vrouwen;
- triglyceridewaarde $\geq 1,7$ mmol/l;
- high-density lipoprotein (hdl) cholesterolwaarde $< 1,0$ mmol/l bij mannen of $< 1,3$ mmol/l bij vrouwen;
- bloeddruk $\geq 160/90$ mmHg of gebruik van anti-hypertensiva; en/of
- nuchtere glucosewaardes $\geq 6,1$ mmol/l of gebruik van antidiabetica.

Gemiddeld waren de deelnemers 74 jaar, 55% was vrouw, 21% had klinisch relevante depressieve klachten en 25% metabool syndroom. De resultaten lieten volgens verwachting zien dat depressieve symptomen samenhangen met metabool syndroom: per punt toename op de CES-D nam de oddsratio (OR) voor metabool syndroom met 20% toe (OR: 1,20 (95%-BI: 1,02-1,41)). Deze resultaten waren gecorrigeerd voor sociaaldemografische, leefstijl- en gezondheidsfactoren. Na correctie voor cortisolwaardes verminderde dit effect beduidend (OR: 1,11 (0,94-1,32)). Dit geeft aan dat cortisol inderdaad een mediërende rol speelt in de relatie tussen depressieve klachten en metabool syndroom.

Het meest in het oog springend was echter dat alleen personen met depressie en hypercortisolemie een verhoogd risico hadden op metabool syndroom (figuur 1). Het percentage mensen met metabool syndroom in de groep met hypercortisolemie en depressie was 42, terwijl dit bij alle andere groepen rond de 20-25% lag. Meer gedetailleerde analyses toonden aan dat bij mensen met een

FIGUUR 1 Prevalentie van het metabool syndroom over depressie- en cortisolgroepen



depressie, hoge cortisolwaardes vooral samenhangen met grote tailleomvang, hoge triglyceridewaardes en lage hdl-cholesterolwaardes. De subgroep personen met depressie en hypercortisolemie heeft dus vooral te kampen met de aan overgewicht gerelateerde onderdelen van metabool syndroom.

LASA

Binnen LASA hadden we de mogelijkheid een soortgelijk onderzoek te doen bij 1212 personen van 65 jaar en ouder (Vogelzangs e.a. 2009). Ook in LASA werd de CES-D afgenomen. Bij personen met een score ≥ 16 werd vervolgens een gestructureerd diagnostisch interview afgenomen om vast te stellen of het ging om een ernstige depressieve episode (MDD). Personen met CES-D ≥ 16 , maar geen MDD, hadden een zogenaamde subklinische depressie. Cortisolwaardes werden ditmaal bepaald in bloed afgenomen in de ochtend. Metabool syndroom werd weer gedefinieerd volgens de aangepaste ATP-III-criteria.

De gemiddelde leeftijd van deze LASA-deelnemers was 75 jaar, 52% was vrouw, 12,5% had een subklinische depressie, 2,6% had MDD en 36%

metabool syndroom. MDD bleek binnen LASA echter niet samen te hangen met metabool syndroom (OR: 1,16 (95%-BI: 0,54-2,49)). Sterker nog, personen met subklinische depressie bleken zelfs minder vaak metabool syndroom te hebben (OR: 0,55 (95%-BI: 0,37-0,82)). Hoge cortisolwaardes hingen wel samen met een verhoogd vóórkomen van metabool syndroom. Deze relatie tussen cortisol en metabool syndroom was aanwezig voor zowel personen die geen depressie hadden als degenen die wel een depressie hadden.

Deze resultaten onderschrijven de bevindingen van de INCHIANTI-studie in zoverre dat wanneer een depressie gepaard gaat met hypercortisolemie, de kans op metabool syndroom is toegenomen. Opvallend en ogenschijnlijk tegenstrijdig met de resultaten uit de INCHIANTI-studie is de uitkomst dat depressieve klachten samengingen met een verminderd risico op metabool syndroom. Echter, eerdere resultaten van LASA hebben aangetoond dat zowel hyper- als hypocortisolemie voorkomt bij depressie. Juist de groep met hypocortisolemie is de grootste binnen LASA, wat kan verklaren waarom deze ouderen met depressieve klachten juist minder vaak metabool syndroom hebben.

DEPRESSIE, OVERGEWICHT EN VISCERAAL VET

Uit de beschreven transversale (cross-sectionele) bevindingen blijkt onder andere dat personen met depressie en hypercortisolemie vooral vaker aan overgewicht gerelateerde metabole ontregelingen hebben. Dit gegeven is goed te verklaren wanneer men bedenkt dat cortisol de vetopslag rond de inwendige organen, het zogenaamde viscerale vet, stimuleert (Bjorntorp 2001). Visceraal vet heeft namelijk een hoge dichtheid van glucocorticoidreceptoren (Bronnegard e.a. 1990). Visceraal vet is het schadelijkste vet en wordt in verband gebracht met allerlei chronische ziekten, in het bijzonder hart- en vaatziekten en diabetes (Nicklas e.a. 2004; Ohlson e.a. 1985). Herhaaldelijk is gesuggereerd dat depressie, via verhoogde afgifte van cortisol, tot een toename van visceraal vet leidt (Bjorntorp 2001), maar tot voor kort ontbrak hiervoor ieder longitudinaal bewijs. Omgekeerd is het mogelijk dat visceraal vet een risicofactor is voor het ontstaan van een depressie, bijvoorbeeld doordat visceraal vet cytokines afscheidt die het immuunsysteem stimuleren (Park e.a. 2005). Een licht verhoogde activatie van het immuunsysteem

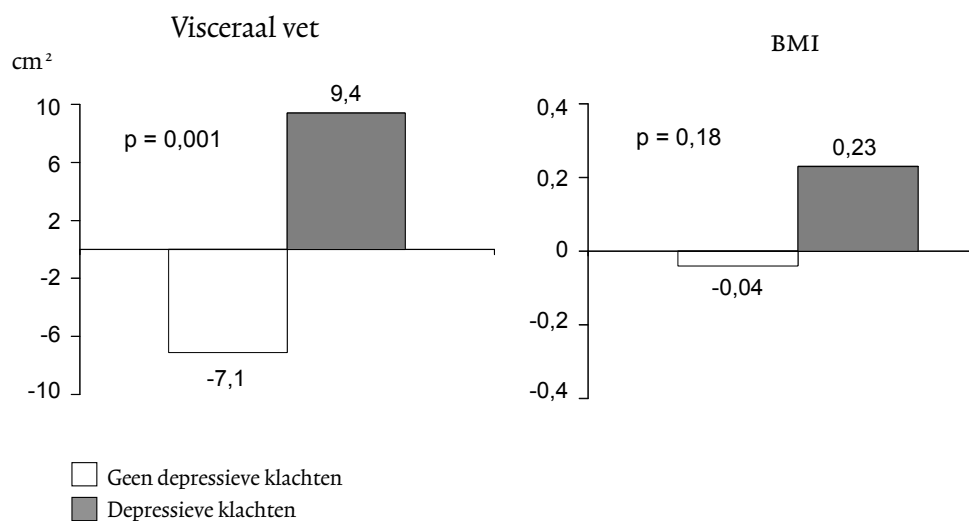
kan een rol spelen bij depressies (Howren e.a. 2009).

HealthABC-studie

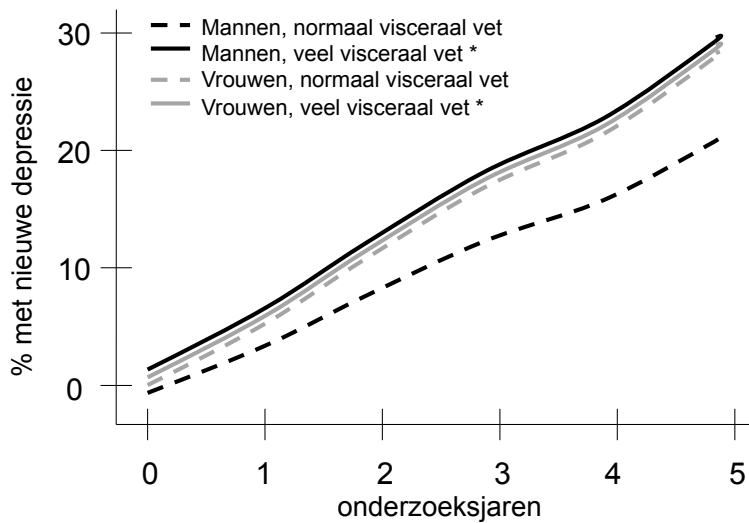
Visceraal vet kan men het beste meten met CT-scans. Het simpelweg meten van de tailleomvang weerspiegelt immers zowel visceraal als subcutaan vet rondom de buik. Dergelijke CT-scans zijn gemaakt in de Health, Aging, and Body Composition (ABC)-studie. Met de gegevens van deze studie hebben we daarom longitudinaal kunnen onderzoeken of depressieve klachten leiden tot een toename in visceraal vet (Vogelzangs e.a. 2008) en/of dat visceraal vet een risicofactor vormt voor het ontstaan van een depressie (Vogelzangs e.a. 2010).

Een groep van 2000-2500 zwarte en blanke mensen in de leeftijd van 70 tot 79 jaar werd 5 jaar gevolgd. Depressieve symptomen werden herhaaldelijk in kaart gebracht met een verkorte CES-D-vragenlijst, waarbij een score ≥ 10 een indicatie was voor klinisch relevante depressieve symptomen. Bij de basismeting en na 5 jaar werden onder andere de *body-mass index* (BMI) bepaald en de hoeveelheid visceraal vet met CT-scans. De BMI, die de verhouding aangeeft tussen lengte en gewicht bij een persoon, wordt veel gebruikt om een indicatie

FIGUUR 2 Depressieve klachten en 5-jaarsveranderingen in visceraal vet en BMI; de schaalverdelingen voor verandering in visceraal vet en in BMI zijn vergelijkbaar



FIGUUR 3 Visceraal vet en ontstaan van depressieve klachten over 5 jaar; * veel visceraal vet werd gedefinieerd door het hoogste kwartiel (bij mannen: $\geq 194 \text{ cm}^2$, bij vrouwen $\geq 168 \text{ cm}^2$)



te krijgen of er sprake is van algemeen overgewicht. De deelnemers waren gemiddeld 73 jaar, 52% was vrouw en 38% zwart. De gemiddelde BMI was ongeveer 27, duidend op een lichte mate van overgewicht.

De resultaten lieten zien dat personen met depressieve klachten bij de basismeting (circa 4%) over 5 jaar tijd weinig veranderden wat betreft hun BMI. De hoeveelheid visceraal vet daarentegen nam wel toe bij deze personen, terwijl degenen zonder depressieve klachten juist visceraal vet verloren (figuur 2). Het gemiddelde verschil in verandering in visceraal vet tussen mensen met en zonder depressieve klachten (circa $16,5 \text{ cm}^2$) lijkt ook klinisch zeer relevant. Eerdere resultaten van de Health ABC-studie toonden namelijk aan dat het gemiddelde verschil tussen mensen die wel of geen coronaire hartziekte kregen ongeveer 10 cm^2 is (Nicklas e.a. 2004). De toenames in visceraal vet bij ouderen met een depressie waren onafhankelijk van veranderingen in BMI: zelfs bij personen met een depressie die gedurende de 5 jaar follow-up afvielen, werd het visceraal vet relatief behouden.

De resultaten bevestigen hiermee de hypothese dat depressieve klachten kunnen leiden tot

een toename van visceraal vet, zelfs onafhankelijk van gewichtsveranderingen in algemene zin. Nu is de vraag of visceraal vet omgekeerd ook het ontstaan van depressieve klachten kan voorspellen. Om deze vraag te beantwoorden werden mensen met depressieve klachten bij de basismeting geëxcludeerd. Over 5 jaar tijd kreeg 24% van de Health ABC-deelnemers depressieve klachten.

Zowel de BMI als het visceraal vet bleek een nieuwe depressie te voorspellen, althans bij mannen. Wanneer de effecten van BMI en visceraal vet op het ontstaan van depressieve klachten gelijktijdig werden bekeken, bleek alleen visceraal vet van belang.

Bij vrouwen was BMI, noch visceraal vet voorspellend voor het ontstaan van depressieve klachten. Dit kan mogelijk deels verklaard worden doordat vrouwen minder visceraal vet hebben en oudere vrouwen vaker een afname in visceraal vet laten zien. Hierdoor blijven de negatieve gevolgen van visceraal vet bij vrouwen wellicht beperkt en spelen andere factoren, zoals psychosociale factoren, een grotere rol in het ontstaan van depressie.

Figuur 3 illustreert de relatie tussen visceraal vet en het ontstaan van depressie bij mannen en vrouwen. Het valt op dat mannen met veel visce-

raal vet evenveel kans hebben op het ontstaan van een depressie als vrouwen in het algemeen. Het man-vrouwverschil in het vóórkomen van depressies wordt doorgaans gezien als klinisch zeer relevant.

CONCLUSIE

De resultaten gepresenteerd in dit artikel laten zien dat wanneer depressieve klachten bij ouderen gepaard gaan met hypercortisolemie, er meer metabole, vooral vetgerelateerde, ontregeling is. Daarnaast lijkt er een vicieuze cyclus te bestaan tussen depressieve klachten en visceraal vet, waarbij beide factoren een stimulerende werking op elkaar hebben. Verder onderzoek moet uitwijzen of het hier een specifiek subtype depressie betreft waarbij metabole ontregelingen en visceraal vet in het bijzonder een belangrijke rol spelen. Het identificeren en beschrijven van subtypes van depressie kan een grote bijdrage leveren aan een betere, meer gerichte behandeling van depressies. Een 'metabool' subtype van depressie komt mogelijk vooral voor bij ouderen vanwege de hoge prevalentie van metabole ontregelingen op oudere leeftijd. In het algemeen kan men verwachten dat somatische gezondheid een grote rol speelt bij depressieve klachten wanneer deze pas op latere leeftijd ontstaan.

Een belangrijke vraag is of succesvolle behandeling van depressie het metabool profiel gunstig beïnvloedt. Een systematische review van 6 onderzoeken onder hartpatiënten vond geen bewijs dat depressiebehandeling effect heeft op cardiovasculaire uitkomsten (Thombs e.a. 2008). Effecten van depressiebehandeling op metabole processen zijn mogelijk eerder zichtbaar bij mensen in een preklinisch stadium van cardiovasculaire aandoeningen. De hoge prevalentie en de zeer ongunstige somatische gevolgen van metabool syndroom bij patiënten met een depressie pleiten ervoor alert te zijn op metabole ontregelingen bij deze groep. Het is verleidelijk te veronderstellen dat behandeling van metabole ontregelingen bij ouderen met een depressie niet alleen gunstig is voor hun vascu-

laire risicoprofiel, maar ook kan bijdragen aan een vermindering van de depressieve klachten.

LITERATUUR

- Beekman AT, Copeland JR, Prince MJ. Review of community prevalence of depression in later life. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 307-11.
- Bjorntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Rev* 2001; 2: 73-86.
- Bremmer MA, Deeg DJ, Beekman AT, Penninx BW, Lips P, Hoogendijk WJ. Major depression in late life is associated with both hypo- and hypercortisolemia. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 479-86.
- Bronnegard M, Arner P, Hellstrom L, Akner G, Gustafsson JA. Glucocorticoid receptor messenger ribonucleic acid in different regions of human adipose tissue. *Endocrinology* 1990; 127: 1689-96.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
- Fraser R, Ingram MC, Anderson NH, Morrison C, Davies E, Connell JM. Cortisol effects on body mass, blood pressure, and cholesterol in the general population. *Hypertension* 1999; 33: 1364-8.
- Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009; 71: 171-86.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3: e442.
- National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
- Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. 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. *Eur Heart J* 2006; 27: 2763-74.
- Nicklas BJ, Penninx BWJH, Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Kanaya A, e.a. Association of visceral adipose tissue with incident myocardial infarction in older men and women: the Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 741-9.

- Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, e.a. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13,5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 1985; 34: 1055-8.
- Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69: 29-35.
- Penninx BW, Beekman AT, Bandinelli S, Corsi AM, Bremmer M, Hoogendijk WJ, e.a. Late-life depressive symptoms are associated with both hyperactivity and hypoactivity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 522-9.
- Skilton MR, Moulin P, Terra JL, Bonnet F. Associations between anxiety, depression, and the metabolic syndrome. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1251-7.
- Thombs BD, de Jonge P, Coyne JC, Whooley MA, Frasure-Smith N, Mitchell AJ, e.a. Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: a systematic review. *JAMA* 2008; 300: 2161-71.
- Vogelzangs N, Beekman AT, Dik MG, Bremmer MA, Comijs HC, Hoogendijk WJ, e.a. Late-life depression, cortisol, and the metabolic syndrome. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17: 716-21.
- Vogelzangs N, Kritchevsky SB, Beekman AT, Brenes GA, Newman AB, Satterfield S, e.a. Obesity and onset of significant depressive symptoms: results from a prospective community-based cohort study of older men and women. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 391-9.
- Vogelzangs N, Kritchevsky SB, Beekman AT, Newman AB, Satterfield S, Simonsick EM, e.a. Depressive symptoms and change in abdominal obesity in older persons. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 1386-93.
- Vogelzangs N, Suthers K, Ferrucci L, Simonsick EM, Ble A, Schragger M, e.a. Hypercortisolemic depression is associated with the metabolic syndrome in late-life. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32: 151-9.
- Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, van Pelt J, Derijk RH, Verhagen JC, Van DR, e.a. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 617-26.

AUTEURS

NICOLE VOGELZANGS is onderzoeker, Afdeling Psychiatrie en EMGO+, VU medisch centrum, Amsterdam.

BRENDA W.J.H. PENNINX is hoogleraar Psychiatische Epidemiologie, Afdeling Psychiatrie, VU medisch centrum, Amsterdam.

Correspondentieadres: dr. Nicole Vogelzangs, Afdeling Psychiatrie/GGZ inGeest, VU medisch centrum, A.J. Ernststraat 1187, 1081 HL Amsterdam.

E-mail: n.vogelzangs@ggzingeest.nl.

Geen strijdige belangen meegeedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 25-10-2010.

SUMMARY

Depressive symptoms, cortisol, visceral fat and metabolic syndrome – N. Vogelzangs, B.W.J.H. Penninx –

BACKGROUND Metabolic syndrome might explain the relationship between depression and cardiovascular disease.

AIM To examine the (longitudinal) relationship between depressive symptoms, cortisol and metabolic syndrome, especially visceral fat.

METHODS Our study derives data on depressive symptoms, cortisol, visceral fat and metabolic syndrome obtained from three different cohorts of older persons (InCHIANTI, LASA, Health ABC).

RESULTS Metabolic dysregulation, especially in relation to fat occurs mainly in depressed persons with hypercortisolemia. There seems to be a vicious cycle between depressive symptoms and visceral fat.

CONCLUSION Early detection of metabolic disturbances in depressed patients might prevent cardiovascular outcomes. Future research should investigate whether the treatment of depression could positively influence metabolic syndrome, and whether, conversely, the treatment of metabolic syndrome could relieve depression.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 53(2011)9, 613-620]

KEY WORDS cortisol, depression, elderly, metabolic syndrome