

# Psychische stress en cellulaire veroudering: de samenhang tussen depressie, angst en telomeerlengte

J.E. VERHOEVEN, P. VAN OPPEN, B.W.J.H. PENNINX

- ACHTERGROND** Het hebben van een depressieve of angststoornis heeft niet alleen psychische gevolgen, maar ook invloed op de lichamelijke gezondheid. Personen met een depressieve of angststoornis hebben een sterk verhoogde kans op diverse lichamelijke (ouderdoms)ziekten zoals hart- en vaatziekten en diabetes; dit roept de vraag op of er sprake is van snellere cellulaire veroudering.
- DOEL** Onderzoeken van de crosssectionele en longitudinale samenhang tussen depressieve en angststoornissen en telomeerlengte, een maat voor cellulaire veroudering.
- METHODE** Telomeerlengte werd gemeten bij deelnemers met en zonder psychiatrische stoornis van de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA) bij de basismeting (n = 2936) en de 6-jaarsmeting (n = 1883).
- RESULTATEN** Personen met een depressieve of angststoornis hadden gemiddeld kortere telomeerlengte dan de controlegroep zonder stoornis. Deze associatie werd deels verklaard door ontregelingen in fysiologische stresssystemen en een ongezonde leefstijl. Longitudinaal waren veranderingen in kenmerken van depressieve en angststoornissen echter niet geassocieerd met veranderingen in telomeerlengte.
- CONCLUSIE** Deze resultaten suggereren dat psychische stress, zoals die wordt ervaren door mensen met een depressieve of angststoornis, een uitwerking heeft op de veroudering van het lichaam. Vervolgonderzoek moet uitwijzen of depressieve en angststoornissen daadwerkelijk een directe uitwerking hebben op het verkorten van telomeren of dat er een derde factor, bijvoorbeeld erfelijkheid, ten grondslag ligt aan de relatie.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)6, 350-359

**TREFWOORDEN** angststoornis, cellulaire veroudering, depressie, depressieve stoornis, stress, telomeerlengte



ARTIKEL



Depressieve en angststoornissen behoren tot de meest voorkomende psychische aandoeningen; ongeveer 15% van de bevolking wordt ooit in het leven getroffen door een depressie of een angststoornis (Bromet e.a. 2011). Patiënten ervaren een grote ziektelast, zoals vastgesteld door de Wereldgezondheidsorganisatie, en vooral depressie wordt gezien als een van de grootste problemen voor de volksgezondheid (Ferrari e.a. 2013).

Het wordt steeds duidelijker dat het hebben van een depressieve of een angststoornis niet alleen gepaard gaat met psychische symptomen, maar ook met gevolgen voor

de lichamelijke gezondheid. Uit verschillende meta-analysen blijkt dat personen met depressieve of angststoornissen een sterk verhoogde kans hebben op het ontstaan van diverse ouderdomsziekten zoals hart- en vaatziekten, diabetes type 2, de ziekte van Alzheimer en kanker (Penninx e.a. 2013; Cosci e.a. 2015). Daarnaast is bekend dat mensen met een depressieve of angststoornis gemiddeld een aantal jaar eerder overlijden dan personen van dezelfde leeftijd zonder psychiatrische voorgeschiedenis (Cuijpers e.a. 2014; Walker e.a. 2015).

Er zijn verschillende verklaringen opgeworpen voor deze verbanden, bijvoorbeeld ontregelingen van fysiologische stresssystemen bij personen met depressieve of angststoornissen. Het is inderdaad zo dat er bij mensen met een depressieve of angststoornis een verhoogde activatie van het immuunsysteem wordt gevonden (Howren e.a. 2009) en gemiddeld hogere cortisolniveaus (Stetler & Miller 2011). Deze ontregelingen zouden ervoor kunnen zorgen dat het lichaam sneller slijt en een interessante vraag die deze bevindingen dan ook oproepen, is of mensen met een depressieve of een angststoornis fysiologisch sneller verouderen (Wolkowitz e.a. 2010).

### Telomeerlengte: een maat voor cellulaire veroudering

Veroudering kan worden gedefinieerd als de levenslange opeenstapeling van schade aan weefsel, cellen en moleculen in het lichaam. Het lichaam kan een zekere mate van schade verdragen, maar te veel beschadiging leidt tot lichamelijke achteruitgang, bijvoorbeeld in de vorm van ouderdomsziekten (López-Otín e.a. 2013). Een marker die veel gebruikt wordt als indicatie voor fysiologische of cellulaire leeftijd is telomeerlengte. Telomeren, van de Griekse woorden 'telos' (eind) en 'meros' (stuk), zijn herhalende TTAGGG-DNA-sequenties aan het uiteinde van chromosomen, die het DNA beschermen tegen beschadiging en instabiliteit (zie **FIGUUR 1**) (Blackburn & Gall 1978). Met elke celdeling en de daarbij behorende DNA-replicatie, wordt het uiteinde van de telomeer niet helemaal gerepliceerd, waardoor telomeren steeds iets korter worden (Harley e.a. 1990). Met andere woorden, hoe ouder een persoon, hoe vaker een cel zich gedeeld heeft en hoe korter dus de telomeren zijn (Muezzinler e.a. 2013). Als telomeren een kritieke korte lengte bereiken, kunnen ze hun beschermende functie niet meer goed uitvoeren, waardoor de cel zijn functie verliest of er apoptose plaatsvindt.

Epidemiologische studies laten zien dat het hebben van een gemiddeld korte telomeerlengte, vaak gemeten in leukocyten, geassocieerd is met het ontstaan van verschillende lichamelijke (ouderdoms)ziekten zoals hart- en vaatziekten en diabetes type 2 (Haycock e.a. 2014; D'Mello e.a. 2015). Verkorting van telomeren kan worden tegengegaan door het cellulaire enzym telomerase, dat juist DNA-basenparen toevoegt aan de uiteinden van de telomeer zodat deze hun lengte behouden (Greider & Blackburn 1985). De meeste lichaamscellen hebben echter onvoldoende telomerase om hun telomeerlengte te behouden, waardoor de gemiddelde telomeerlengte achteruitgaat met het stijgen van de leeftijd (Muezzinler e.a. 2013).

### AUTEURS

**JOSINE E. VERHOEVEN**, post-doconderzoeker, psycholoog i.o. tot gezondheidszorgpsycholoog, GGZ inGeest en afd. Psychiatrie, VU Medisch Centrum, Amsterdam Public Health research institute, Amsterdam.

**PATRICIA VAN OPPEN**, hoogleraar Psychotherapie in de psychiatrie, gezondheidszorgpsycholoog, GGZ inGeest en afd. Psychiatrie, VU Medisch Centrum, Amsterdam Public Health research institute, Amsterdam.

**BRENDA W.J.H. PENNINX**, hoogleraar Psychiatrische epidemiologie, GGZ inGeest en afd. Psychiatrie, VU Medisch Centrum, Amsterdam Public Health research institute, Amsterdam.

### CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Josine Verhoeven, GGZ inGeest, A.J. Ernststraat 1187, 1081 HL Amsterdam.

E-mail: j.verhoeven@ggzingeest.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 15-2-2017.

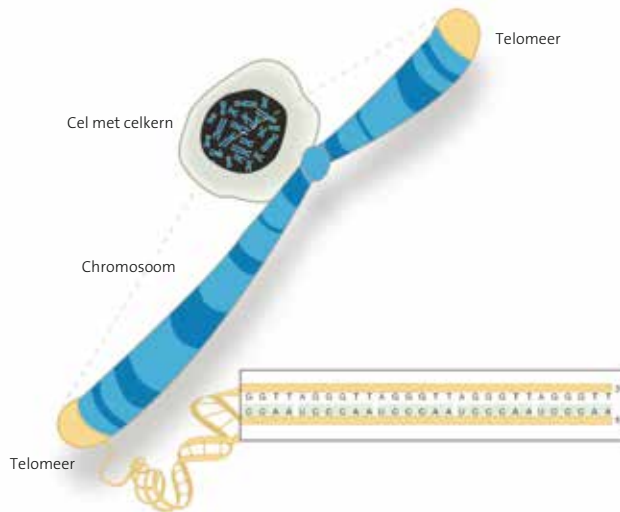
### Hebben personen met depressie en angst kortere telomeren?

In dit artikel geven wij een overzicht van de associaties tussen depressieve en angststoornissen en telomeerlengte, gebaseerd op verschillende onderzoeken in een grootschalige Nederlandse cohortstudie. We bespreken wat er bekend is over zowel de crosssectionele als de longitudinale samenhang tussen depressieve en angststoornissen en telomeerlengte. Daarnaast bespreken we welke mechanismen mogelijk ten grondslag liggen aan een eventueel verband tussen depressieve en angststoornissen en telomeerlengte. Als laatste gaan we in op de klinische implicaties van onze bevindingen.

### METHODE

De data die gebruikt zijn in de studies die we samenvatten in dit artikel zijn afkomstig van de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA; [www.nesda.nl](http://www.nesda.nl)). NESDA is een grote cohortstudie met als doel om het beloop en de gevolgen van depressieve en angststoornissen in kaart te brengen (Penninx e.a. 2008). Daarvoor werden respondenten met en zonder psychiatrische stoornis geworven in de algemene bevolking, huisartspraktijken en ggz-instellingen in verschillende regio's in Nederland om zo een representatieve vertegenwoordiging van de populatie met depressieve en angststoornissen te includeren.

**FIGUUR 1** Telomeren zijn DNA-sequenties aan het uiteinde van chromosomen die het DNA beschermen tegen beschadiging en instabiliteit



© Illustratie: Annika Röhl

De basismeting in 2004-2007 werd afgenomen bij 2981 deelnemers tussen de 18 en 65 jaar, van wie 57,1% een huidige depressieve (depressieve stoornis, dysthymie) of angststoornis (sociale fobie, paniekstoornis en/of agorafobie, gegeneraliseerde angststoornis) had, 21,7% een stoornis in remissie en 21,9% nooit in hun leven een psychische stoornis had. Mensen met een andere psychische hoofddiagnose (bijv. een psychotische stoornis of verslaving) en mensen die de Nederlandse taal niet machtig waren, werden uitgesloten van deelname.

Sinds de basismeting in 2004-2007 kreeg een groot deel van de deelnemers opnieuw een meting na 2 (n = 2596), 4 (n = 2402) en 6 jaar (n = 2256). Telomeerlengte werd bij de basismeting en 6-jaarsmeting gemeten met kwantitatieve polymerasekettingreactie volgens een aangepaste versie van de methode volgens Cawthon (2002), uitgebreid elders beschreven (Verhoeven e.a. 2014a; 2016). Telomeerlengte was beschikbaar voor 2936 personen bij de basismeting en 1883 personen bij de 6-jaarsmeting. In totaal hadden we van 1860 personen complete telomeerlengtedata op beide tijdstippen.

## RESULTATEN

### Crosssectionele associaties tussen stoornissen en telomeerlengte

De eerste stap in ons onderzoek was om de samenhang tussen depressieve en angststoornissen en telomeerlengte op één tijdstip in kaart te brengen. In het NESDA-cohort vonden we dat 1095 personen met een actuele depressie gemiddeld kortere telomeren hadden dan 510 personen uit

de controlegroep (effectgrootte: Cohens  $d = 0,12$ ;  $p = 0,027$ ) (Verhoeven e.a. 2014a). Daarnaast had ook de groep met een depressie in remissie significant kortere telomeren dan de controlegroep (Cohens  $d = 0,12$ ;  $p = 0,036$ ). Binnen de groep met mensen met een actuele depressie hadden diegenen met de ernstigste depressieve symptomen en de langste duur van desymptomen, de kortste telomeerlengte (Cohens  $d = 0,21$ ;  $p = 0,004$ ). Dit duidt op een dosis-responseeffect: hoe ernstiger en langer de duur van de depressie, hoe korter de telomeren (Verhoeven e.a. 2014a).

Deze studie liet overtuigend zien dat mensen met ooit in hun leven een diagnose van depressie gemiddeld kortere telomeerlengte hebben dan hun leeftijdsgenoten zonder depressie in de voorgeschiedenis. Effectgroottes waren over het algemeen klein tot medium, wat mogelijk een gevolg is van de heterogeniteit van de populatie met een depressieve stoornis en daarnaast de verscheidenheid aan andere factoren die ook van invloed zijn op telomeerlengte, zoals de lichamelijke gezondheid en erfelijkheid.

Een in 2016 gepubliceerde meta-analyse naar de relatie tussen telomeerlengte en verschillende psychische aandoeningen bevestigde deze associatie voor depressie met data van 2227 patiënten met een depressieve stoornis en een controlegroep van 3142 personen zonder klachten (Hedges'  $g = -0,55$ ;  $p = 0,004$ ) (Darrow e.a. 2016). Ten slotte vond men ook in de recente Chinese CONVERGE-studie dat 5864 vrouwen met recidiverende depressieve stoornis kortere telomeerlengte hadden dan 5783 controlepersonen (Cai e.a. 2015) en bevestigde daarmee nogmaals de crosssectionele associatie tussen depressie en korte telomeerlengte.

In een vervolgstudie in het NESDA-cohort bekeken we de associatie tussen angststoornissen en telomeerlengte. Deze studie liet zien dat 1283 personen met een huidige angststoornis, waaronder sociale fobie, paniekstoornis, agorafobie en gegeneraliseerde angststoornis, kortere telomeren hadden dan een controlegroep van 582 personen zonder angststoornis (Cohens  $d = 0,13$ ;  $p = 0,01$ ) (Verhoeven e.a. 2015). Dit verschil bleek significant voor mensen met een sociale fobie, gegeneraliseerde angststoornis en paniekstoornis met agorafobie, maar niet voor mensen met alleen een paniekstoornis of een agorafobie. Deze laatste twee groepen hadden echter ook minder ernstige klinische kenmerken en lieten mogelijk daardoor geen verschil zien met de controlegroep.

Een meta-analyse met 1599 personen met een actuele angststoornis en een controlegroep van 2268 personen bevestigde dit effect (Hedges'  $g = -0,53$ ;  $p = 0,05$ ) (Darrow e.a. 2016). Echter, de telomeerlengte van 459 personen met een angststoornis in remissie verschilde niet van die in de controlegroep in de NESDA-studie (Verhoeven e.a. 2015). Dit was in tegenstelling tot de bevindingen in de groep patiënten met een depressieve stoornis, waar personen met een depressie in remissie wel significant kortere telomeren hadden dan de controlegroep (Verhoeven e.a. 2014a).

Nader onderzoek liet zien dat 'tijd sinds remissie' positief met telomeerlengte geassocieerd was in de groep met een angststoornis: hoe langer een persoon in remissie was van de angststoornis, hoe langer de telomeerlengte. Ditzelfde effect vonden we niet in de groep met een depressieve stoornis. Echter, de variatie in remissietijd was groter in de groep met een angststoornis (degenen in remissie hadden gemiddeld 18 jaar geleden een angststoornis), terwijl de remissietijd in de groep met een depressie veel geringer was (gemiddeld 5 jaar). Daarnaast hadden de mensen met een angststoornis in remissie minder restsymptomen dan de mensen met een depressie in remissie, hetgeen mede kan verklaren dat de mensen met angst in remissie niet significant van de controlegroep verschilden in telomeerlengte.

We concluderen dat mensen met een depressieve of angststoornis gemiddeld kortere telomeerlengte hebben dan mensen zonder psychiatrische voorgeschiedenis. Deze effecten bleven ook significant na controle voor leeftijd, geslacht, opleidingsniveau, leefstijlfactoren en lichamelijke gezondheid (Verhoeven e.a. 2014a; 2015).

Een interessante vraag is hoe specifiek deze associatie is voor depressieve en angststoornissen. In de eerder genoemde meta-analyse naar de relatie tussen telomeerlengte en verschillende psychische aandoeningen van in totaal 32 studies met 5289 psychiatrische patiënten en 9538 controlepersonen (Darrow e.a. 2016) had de totale groep met een psychische stoornis gemiddeld een kortere

telomeerlengte dan de controlegroep. In subanalyses bleek dit effect met name te gelden voor depressieve stoornissen, angststoornissen en specifiek ook posttraumatische stressstoornis, en in mindere mate voor bipolaire en psychotische stoornissen (Darrow e.a. 2016). Mogelijk kan dit verklaard worden doordat nog relatief weinig studies naar telomeerlengte bij personen met de laatste twee typen stoornissen zijn gedaan.

Een andere opmerking is dat de resultaten in NESDA gelden voor volwassenen (leeftijd 18-65; gemiddeld 41,8; SD 13,1), terwijl we in een studie met een relatief vergelijkbare opzet bij ouderen met depressie geen verschil in telomeerlengte vonden tussen 335 mensen met en 128 mensen zonder depressie (leeftijd 60-93; gemiddeld 70,6; SD 7,3) (Schaakxs e.a. 2015). Een mogelijke verklaring is dat op een oudere leeftijd de aanwezigheid van lichamelijke ziekten of andere schade opgelopen gedurende de levensloop, bijvoorbeeld door ongezond leven, ervoor zorgen dat het effect van depressie alleen op telomeerlengte niet meer detecteerbaar is. Andere verklaringen zijn dat depressie op oudere leeftijd zich anders presenteert dan bij jongere volwassenen of dat door het zogenaamde *healthy survivor effect* juist de mensen met de ernstigste depressies gedurende hun leven niet deelnamen aan deze studie.

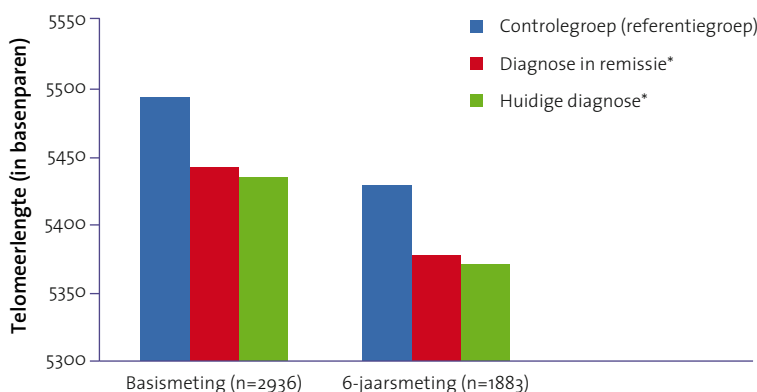
### Longitudinale associaties tussen stoornissen en telomeerlengte

Een interessante vervolgvraag is in hoeverre deze indicatie van cellulaire veroudering bij mensen met een depressieve of angststoornis permanent of reversibel is. Dieronderzoek en in-vitrostudies laten zien dat verkorting van telomeerlengte tot op zekere hoogte omkeerbaar is, dus dat telomeren zich weer kunnen herstellen (Batista e.a. 2011; Jaskelioff e.a. 2011; Cai e.a. 2015). Het is echter onduidelijk in hoeverre dit vertaald kan worden naar menselijke populaties. Een aantal interventiestudies suggereert dat na bijvoorbeeld een gezonder dieet of een meditatie- en telomeraseactiviteit toeneemt en telomeren verlengd worden, maar het is belangrijk te melden dat de meeste studies tot nu toe methodologische gebreken laten zien, zoals het ontbreken van een controlegroep (samengevat in Verhoeven e.a. 2014b).

In de NESDA-studie waren gegevens over de telomeerlengte beschikbaar op twee tijdstippen, wat de mogelijkheid gaf om te onderzoeken hoe telomeerlengte en depressieve en angststoornissen longitudinaal met elkaar samenhangen (Verhoeven e.a. 2016). Is het bijvoorbeeld zo dat als een depressieve of angststoornis chronisch is, telomeerlengte dan sneller verkort? En in hoeverre herstelt telomeerlengte bij mensen die in remissie gaan en dat ook blijven?

Zoals gezegd, was telomeerlengte beschikbaar voor 2936 deelnemers op de basismeting en 1883 personen op de

**FIGUUR 2** Telomeerlengte op de basismeting en de 6-jaarsmeting ingedeeld op basis van diagnoses van depressieve en angststoornissen



\* $p < 0,05$ ; p-waarden zijn gebaseerd op een vergelijking van telomeerlengte op beide tijdstippen met de controlegroep, gecontroleerd voor leeftijd, sekse, opleidingsniveau en tijd

6-jaarsmeting. Als eerste lieten we in deze studie zien dat als we alle 4819 (2936 + 1883) observaties samennamen, daarbij rekening houdend met correlaties binnen personen door herhaalde metingen, mensen met een huidige diagnose ( $B = -60,8$ ;  $p = 0,007$ ) of een diagnose in remissie ( $B = -52,6$ ;  $p = 0,021$ ) consistent kortere telomeren hadden dan de controlegroep (zie **FIGUUR 2**; Verhoeven e.a. 2016). Resultaten voor depressieve en angststoornissen apart waren redelijk vergelijkbaar (depressieve stoornis: in remissie  $B = -56,1$ ;  $p = 0,015$ ; huidige  $B = -51,8$ ;  $p = 0,033$ ; angststoornis: in remissie  $B = -34,8$ ;  $p = 0,144$ , huidige  $B = -71,8$ ;  $p = 0,002$ ). Om deze reden, in combinatie met de hoge comorbiditeit tussen de stoornissen (63%) (Lamers e.a. 2011), deden we vervolganalyses met depressieve en angststoornissen in een gecombineerde groep. Over de gehele groep vonden we dat de ernst van depressieve en angstsymptomen over 6 jaar negatief samenhang met telomeerlengte, een replicatie van de eerdergenoemde crosssectionele resultaten in NESDA.

Om de samenhang tussen het beloop van depressieve en angststoornissen over 6 jaar en de afname van telomeerlengte over diezelfde periode te onderzoeken, creëerden we zes groepen:

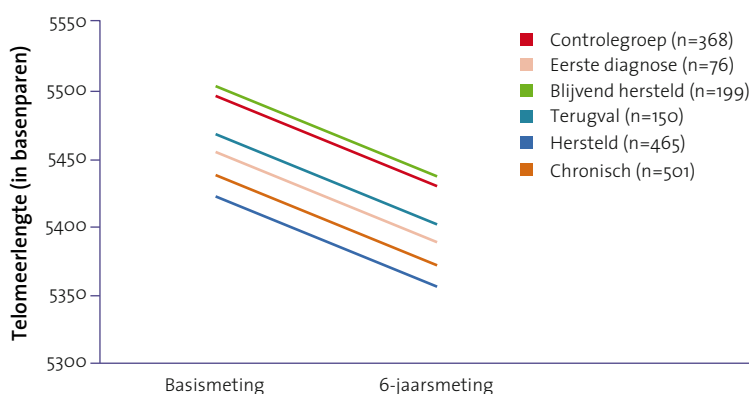
1. controlegroep;
2. een groep met een eerste diagnose na aanvang van de studie;
3. een groep met blijvend herstel: met een gediagnosticeerde stoornis die in remissie bleef gedurende de hele follow-upperiode;
4. een groep met terugval: met een stoornis in remissie bij aanvang die terugviel;
5. een groep die herstelde: met een huidige diagnose bij aanvang die herstelde;

6. een groep met chronische stoornis: met zowel op de basismeting als op de 6-jaarsmeting een actuele diagnose.

We vonden dat de 'herstelde' ( $p = 0,011$ ) en de 'chronische' ( $p = 0,041$ ) groepen gemiddeld kortere telomeren dan de controlegroep hadden over de twee meetmomenten. Echter, in tegenstelling tot onze verwachtingen vonden we dat in geen enkele groep telomeerlengte sneller verkortte vergeleken met de controlegroep (groep-maal-tijdinteractie  $p = 0,926$ ); zie **FIGUUR 3** (Verhoeven e.a. 2016). Hoewel telomeerlengte gemiddeld korter was in de groepen met meer psychiatrische symptomen, vonden we geen verschillen in afname over tijd: het verschil tussen de controlegroep en de chronische groep werd dus niet groter over tijd, en mensen die van hun een depressieve of angststoornis herstelden, bleven kortere telomeren houden.

Daarnaast waren ook andere veranderingen in kenmerken van depressieve en angststoornissen, zoals duur en ernst, niet geassocieerd met veranderingen in telomeerlengte. Samenvattend: deze resultaten suggereren een stabiele, niet-dynamische, relatie tussen depressieve en angststoornissen en korte telomeerlengte over tijd. Dit duidt erop dat telomeerlengte verschilt tussen personen, en niet zozeer mee verandert met veranderingen in psychiatrische stoornissen binnen een persoon.

Onze resultaten komen overeen met de longitudinale resultaten van Hoen e.a. (2011). Echter, Shalev e.a. (2014) vonden dat telomeerlengte wel sneller verkortte bij mannen met een depressieve stoornis ( $n = 80$ ) of een gegeneraliseerde angststoornis ( $n = 30$ ) dan bij een groep zonder psychische diagnose ( $n = 290$ ). Dit effect werd in deze studie niet gevonden voor vrouwen.

**FIGUUR 3** Telomeerlengte bij de basismeting en 6-jaarsmeting voor zes groepen ingedeeld op basis van het beloop van depressieve en angststoornissen over tijd

Een recente studie waarbij telomeerlengte bij 1000 personen werd gemeten op drie tijdstippen (0, 5 en 10 jaar) liet daarentegen wederom zien dat mensen met klinisch relevante depressieve symptomen gemiddeld kortere telomeerlengte hadden, maar dat telomeerlengte niet sneller verkortte in die groep vergeleken met de groep zonder depressieve symptomen (Verhoeven e.a. 2017).

Alles samengenomen suggereren deze resultaten dat telomeerlengte korter is voor mensen met een depressieve of angststoornis, onafhankelijk van hoe het op een specifiek moment met iemand gaat. Personen met ooit in hun leven een diagnose van een depressieve of angststoornis hebben gemiddeld kortere telomeren, of ze nu in remissie zijn of niet. Dit suggereert twee mogelijke verklaringen. De eerste verklaring is dat de fysiologische stress die gepaard gaat met depressieve en angststoornissen ervoor zorgt dat telomeren sneller verkorten en zo een ‘cellulair litteken’ achterlaat. De tweede is dat korte telomeerlengte al aanwezig is vóór de aanvang van de stoornis, mogelijk door erfelijkheid (Broer e.a. 2013), en mogelijk een risicofactor is voor het ontstaan van een depressieve of angststoornis.

### Onderliggende mechanismen

Zoals gezegd, laten de beschreven resultaten de mogelijkheid open voor verschillende verklaringen voor de associatie tussen depressieve en angststoornissen en gemiddeld kortere telomeerlengte. Hoe kunnen we deze samenhang beter verklaren en welke mechanismen kunnen ten grondslag liggen aan deze relatie? Om meer inzicht te krijgen in deze vragen hebben we eerst bekeken welke fysiologische ontregelingen samenhangen met telomeerlengte bij de 2936 deelnemers ten tijde van de basismeting van NESDA.

Korte telomeren waren geassocieerd met een verhoogd niveau van de inflammatoire markers C-reactief proteïne (CRP) ( $p = 0,06$ ) en interleukine-6 (IL-6) ( $p = 0,02$ ), ochtendwaarden van cortisol ( $p = 0,01$ ) en een hogere hartslag ( $p = 0,07$ ) (Révész e.a. 2014). Daarnaast bleek dat hoe meer fysiologische ontregelingen iemand had, hoe korter de telomeren waren ( $p = 0,002$ ).

In een vervolgstudie bekeken we in welke mate deze ontregelingen de relatie tussen depressieve en angststoornissen en telomeerlengte konden verklaren. Naast de genoemde fysiologische ontregelingen werden ook ontregelingen geassocieerd met het metabool syndroom (een disbalans tussen energieverbruik en -opslag) en ongezonde leefstijlfactoren meegenomen. Met mediatieanalyses vonden we dat hoge waarden van C-reactief proteïne, interleukine-6 en triglyceriden, laag hdl-cholesterol, een grote tailleomtrek en het roken van sigaretten belangrijke verklarende factoren waren in de relatie tussen depressieve en angststoornissen en telomeerlengte (Révész e.a. 2016). Deze zes genoemde factoren samen reduceerden het directe effect van depressie en angst op telomeerlengte aanzienlijk (ongeveer 35%).

Al met al pleiten deze bevindingen ervoor dat de geestelijke gezondheidszorg en haar patiënten baat zouden hebben bij het additioneel inzetten van leefstijlinterventies gericht op stoppen met roken en afname van overgewicht. Echter, deze studie laat ook zien dat een groot deel van de samenhang níet te verklaren is door de reeds genoemde factoren. Vervolgonderzoek moet uitwijzen welke andere onderliggende mechanismen een rol spelen in het verband tussen depressieve en angststoornissen en cellulaire veroudering.



### Klinische implicaties

Een interessante vraag die steeds vaker opduikt in biologisch psychiatrisch onderzoek is of er biomarkers zijn die kunnen helpen bij het diagnosticeren van psychische stoornissen (Davis e.a. 2014). Stel, u heeft een patiënt tegenover u zitten en met informatie uit een buisje bloed kunt u voorspellen of er sprake is van een depressie. Zou telomeerlengte zo'n biomarker kunnen zijn? Waarschijnlijk niet. In het onderzoek dat wij samenvatten in dit artikel vinden we dat mensen met een depressieve of angststoornis *gemiddeld* kortere telomeren hebben. Echter, de variatie tussen personen is groot, onder andere door dat telomeerlengte deels erfelijk is (Hjelmberg e.a. 2015). Daarnaast is telomeerlengte een specifieke marker, wat betekent dat er niet alleen samenhang is gevonden met depressieve of angststoornissen, maar met een veel breder scala aan psychische, fysiologische en leefstijlfactoren.

Een andere mogelijkheid voor de klinische toepasbaarheid van telomeerlengte en telomerase in de psychiatrie zou zijn als potentieel doelwit voor (farmaceutische) behandeling (Bersani e.a. 2015). Ook al hebben de epidemiologische, longitudinale bevindingen in de NESDA-studie laten zien dat telomeerlengte redelijk stabiel binnen personen lijkt te zijn, er is nog niet veel bekend over de impact van interventiestudies op het telomeer-telomerasesysteem. Zoals gezegd heeft dieronderzoek laten zien dat herstel van telomeerlengte na afname van stress tot op zekere hoogte mogelijk is (Cai e.a. 2015). Er werd verhoogde telomeraseactiviteit aangetoond in respons op toediening van fluoxetine bij gestreste muizen (Zhou e.a. 2011) en in respons op toediening van lithium bij een depressiemodel bij ratten (Wei e.a. 2015). In een van de weinige studies met mensen werd echter geen effect van lithium behandeling op telomeraseactiviteit gevonden (Soeiro-de-Souza e.a. 2014).


In een recente studie vond men wel dat korte telomeerlengte voor de start van behandeling met selectieve serotonineheropnameremmers geassocieerd was met een verminderde behandelrespons (Hough e.a. 2016). Daarnaast liet een kleinschalige meta-analyse een positieve associatie zien tussen mindfulnessmeditatie en telomeraseactiviteit (effectgrootte Cohens  $d = 0,46$ ) (Schutte & Malouff 2014). In een lopende studie op de afdeling Psychiatrie van het VU medisch centrum worden momenteel data verzameld om de impact van antidepressiva en runningtherapie op onder andere cellulaire veroudering te onderzoeken ([www.motar.nl](http://www.motar.nl)).

Ondanks veelbelovend preklinisch en klinisch onderzoek kunnen we op dit moment dus nog geen conclusies trekken over de mogelijke toepasbaarheid in de klinische praktijk. Het is in deze context belangrijk te noemen dat verhoogde telomeraseactiviteit ook geassocieerd is met kanker (telomeraseactiviteit is verhoogd in ongeveer 80% van de menselijke tumorcellen) (Blackburn e.a. 2015), wat aangeeft dat ongecontroleerde verlenging van telomeerlengte door verhoogde telomeraseactiviteit niet wenselijk is.

### CONCLUSIE

Personen met een depressieve of angststoornis hebben gemiddeld kortere telomeren dan personen die nooit in hun leven een psychische stoornis hebben gehad. Epidemiologisch onderzoek liet zien dat het niet uitmaakte of mensen een actuele stoornis of een stoornis in remissie hadden; in beide gevallen was de telomeerlengte gemiddeld korter. Een belangrijk deel van de samenhang tussen depressieve en angststoornissen en telomeerlengte werd verklaard door verhoogde activiteit van het immuunsysteem, de aanwezigheid van kenmerken van het metabool syndroom en het roken van sigaretten.

Het is momenteel nog onduidelijk wat oorzaak en gevolg is in de samenhang tussen depressieve en angststoornissen en verkorte telomeerlengte. Vervolgonderzoek moet uitwijzen of de fysiologische stress die gepaard gaat met depressieve en angststoornissen er daadwerkelijk voor zorgt dat telomeren sneller verkorten; dat zou pleiten voor nog meer nadruk op preventie en vroegdetectie. Een tweede mogelijkheid is dat telomeerlengte al korter is vóór de eerste episode van de stoornis en mogelijk een risicofactor vormt voor het ontstaan van een depressieve of angststoornis. Een andere interessante suggestie voor vervolgonderzoek is het onderzoeken van de klinische toepassingen van telomeerlengte en telomeraseactiviteit in goed gecontroleerde studies, om zo uiteindelijk de ongewenste en schadelijke gevolgen van psychische stoornissen te reduceren.

 Dit overzichtsartikel is gebaseerd op het proefschrift getiteld *'Depression, anxiety and cellular aging: does feeling blue make you grey?'*. Een exemplaar van dit proefschrift is op te vragen via [j.verhoeven@ggzingeest.nl](mailto:j.verhoeven@ggzingeest.nl)

## LITERATUUR

- Batista LFZ, Pech MF, Zhong FL, Nguyen HN, Xie KT, Zaug AJ, e.a. Telomere shortening and loss of self-renewal in dyskeratosis congenita induced pluripotent stem cells. *Nature* 2011; 474: 399-402.
- Bersani FS, Lindqvist D, Mellon SH, Penninx BWJH, Verhoeven JE, Revesz D, e.a. Telomerase activation as a possible mechanism of action of psychopharmacological interventions. *Drug Discov Today* 2015: 1305-9.
- Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science* 2015; 350: 1193-8.
- Blackburn EH, Gall JG. A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in *Tetrahymena*. *J Mol Biol* 1978; 120: 33-53.
- Broer L, Codd V, Nyholt DR, Deelen J, Mangino M, Willemsen G, e.a. Meta-analysis of telomere length in 19 713 subjects reveals high heritability, stronger maternal inheritance and a paternal age effect. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 1163-8.
- Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, e.a. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med* 2011; 9: 90.
- Cai N, Chang S, Li YYY, Li Q, Hu JJ, Liang J, e.a. Molecular signatures of major depression. *Curr Biol* 2015; 25: 1146-56.
- Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res* 2002; 30: e47.
- Cosci F, Fava GA, Sonino N. Mood and anxiety disorders as early manifestations of medical illness: a systematic review. *Psychother Psychosom* 2015; 84: 22-9.
- Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, Kleiboer A, Li J, Penninx BW. Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 453-62.
- D'Mello MJJ, Ross SA, Briel M, Anand SS, Gerstein H, Paré G. Association between shortened leukocyte telomere length and cardiometabolic outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Genet* 2015; 8: 82-90.
- Darrow SM, Verhoeven JE, Révész D, Lindqvist D, Penninx BWJH, Delucchi KL, e.a. The association between psychiatric disorders and telomere length: a meta-analysis involving 14,827 persons. *Psychosom Med* 2016; 8: 776-87.
- Davis J, Maes M, Andreazza A, McGrath JJ, Tye SJ, Berk M. Towards a classification of biomarkers of neuropsychiatric disease: from encompass to compass. *Mol Psychiatry* 2014; 20: 152-3.
- Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJL, e.a. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med* 2013; 10: e1001547.
- Greider CW, Blackburn EH. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts. *Cell* 1985; 43: 405-13.
- Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 1990; 345: 458-60.
- Haycock PC, Heydon EE, Kaptoge S, Butterworth AS, Thompson A, Willeit P. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. 2014; 349: g4227.
- Hjelmborg JB, Dalgard C, Moller S, Steenstrup T, Kimura M, Christensen K, e.a. The heritability of leukocyte telomere length dynamics. *J Med Genet* 2015; 52: 297-302.
- Hoen PW, de Jonge P, Na BY, Farzaneh-Far R, Epel E, Lin J, e.a. Depression and leukocyte telomere length in patients with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Psychosom Med* 2011; 73: 541-7.
- Hough CM, Bersani FS, Mellon SH, Epel ES, Reus VI, Lindqvist D, e.a. Leukocyte telomere length predicts SSRI response in major depressive disorder: a preliminary report. *Mol Neuropsychiatry* 2016; 2: 88-96.
- Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. 2009; 71: 171-86.
- Jaskieloff M, Muller FL, Paik J-HH, Thomas E, Jiang S, Adams AC, e.a. Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice. *Nature* 2011; 469: 102-6.
- Lamers F, van Oppen P, Comijs HC, Smit JH, Spinhoven P, van Balkom AJLM, e.a. Comorbidity patterns of anxiety and depressive disorders in a large cohort study: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 341-8.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell* 2013; 153.
- Muezzinler A, Zaineddin AK, Brenner H. A systematic review of leukocyte telomere length and age in adults. *J Mol Diagn* 2013; 12: 509-19.
- Penninx BWJH, Beekman ATF, Smit JH, Zitman FG, Nolen WA, Spinhoven P, e.a. The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA): rationale, objectives and methods. *Int J Methods Psychiatr Res* 2008; 17: 121-40.
- Penninx BWJH, Milaneschi Y, Lamers F, Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med* 2013; 11: 1-14.
- Révész D, Verhoeven JE, Milaneschi Y, De Geus EJC, Wolkowitz OM, Penninx BWJH. Dysregulated physiological stress systems and accelerated cellular aging. *Neurobiol. Aging* 2014; 35: 1422-30.



- Révész D, Verhoeven JE, Milaneschi Y, Penninx BWJH. Depressive and anxiety disorders and short leukocyte telomere length: mediating effects of metabolic stress and lifestyle factors. *Psychol Med* 2016; 46: 2337-49.
- Schaakxs R, Verhoeven JE, Oude Voshaar RC, Comijs HC, Penninx BWJH. Leukocyte telomere length and late-life depression. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2015; 23: 423-32.
- Schutte NS, Malouff JM. A meta-analytic review of the effects of mindfulness meditation on telomerase activity. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 42: 45-8.
- Shalev I, Moffitt TE, Braithwaite AW, Danese A, Fleming NI, Goldman-Mellor S, e.a. Internalizing disorders and leukocyte telomere erosion: a prospective study of depression, generalized anxiety disorder and post-traumatic stress disorder. *Mol Psychiatry* 2014; 19: 1163-70.
- Soeiro-de-Souza MG, Teixeira AL, Mateo EC, Zanetti M V, Rodrigues FG, de Paula VJ, e.a. Leukocyte telomerase activity and antidepressant efficacy in bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014; 24: 1139-43.
- Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med* 2011; 73: 114-26.
- Verhoeven JE, van Oppen P, Révész D, Wolkowitz OM, Penninx BWJH. Depressive and Anxiety Disorders Showing Robust, but Non-Dynamic, 6-Year Longitudinal Association With Short Leukocyte Telomere Length. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 617-24.
- Verhoeven JE, Révész D, Epel ES, Lin J, Wolkowitz OM, Penninx BWJH, e.a. Major depressive disorder and accelerated cellular aging: results from a large psychiatric cohort study. *Mol Psychiatry* 2014a; 19: 895-901.
- Verhoeven JE, Révész D, Van Oppen P, Epel ES, Wolkowitz OM, Penninx BWJH. Anxiety disorders and accelerated cellular ageing. *Br J Psychiatry* 2015; 206: 371-8.
- Verhoeven JE, Révész D, Wolkowitz OM, Penninx BW. Cellular aging in depression: Permanent imprint or reversible process?: An overview of the current evidence, mechanistic pathways, and targets for interventions. *BioEssays* 2014b; 36: 968-78.
- Verhoeven JE, Révész D, Picard M, Epel EE, Wolkowitz OM, Matthews KA, e.a. Depression, telomeres and mitochondrial DNA: between-person and within-person associations from a 10-year longitudinal study. *Mol Psychiatry* 2017; doi: 10.1038/mp.2017.48.
- Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 334-41.
- Wei Y, Backlund L, Wegener G, Mathe AA, Lavebratt C. Telomerase dysregulation in the hippocampus of a rat model of depression: normalization by lithium. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015; 18(7): pyv002.
- Wolkowitz OM, Epel ES, Reus VI, Mellon SH. Depression gets old fast: do stress and depression accelerate cell aging? *Depress Anxiety* 2010; 27: 327-38.
- Zhou Q-GG, Hu Y, Wu D-LL, Zhu L-JJ, Chen C, Jin X, e.a. Hippocampal telomerase is involved in the modulation of depressive behaviors. *J Neurosci* 2011; 31: 12258-69.

## SUMMARY

# Associations between depression, anxiety and telomere length in a large Dutch psychiatric cohort study

J.E. VERHOEVEN, P. VAN OPPEN, B.W.J.H. PENNINX

- BACKGROUND** Not only do depressive and anxiety disorders have psychological consequences, they can also lead to impaired physical health. Persons with depressive and anxiety disorders have increased risk of developing several ageing-related somatic illnesses. This raises the question whether persons with depressive or anxiety disorder are subject to accelerated cellular ageing.
- AIM** To test the cross-sectional and longitudinal associations between depressive and anxiety disorders and telomere length, an indicator of cellular ageing.
- METHOD** We measured telomere length in participants of the Netherlands Study of Depression and Anxiety with and without psychopathology at baseline (N=2936) and we also studied a large number of these participants (N=1883) at 6-year follow-up.
- RESULTS** Telomere length of participants with a lifetime depressive or anxiety disorder was, on average, shorter than the telomere length in the control group. This association was attributed to dysregulations in physiological stress systems and an unhealthy lifestyle. Over time, however, telomere length was shown to have a stable, non-dynamic association with depressive and anxiety disorders.
- CONCLUSION** Our results suggest that psychological stress, as experienced by persons with depressive or anxiety disorders, might indeed be associated with increased 'wear and tear' of the human body. The challenge for future research is to determine whether short telomere length is in fact a long-term consequence or an underlying vulnerability factor for depressive or anxiety disorders.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)6, 350-359

**KEY WORDS** depression, major depressive disorder, anxiety disorder, cellular ageing, telomere length