



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Disentangling the relationship between depression, obesity and cardiometabolic disease

Alshehri, T.

Citation

Alshehri, T. (2023, November 30). *Disentangling the relationship between depression, obesity and cardiometabolic disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3665477>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3665477>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



A

Nederlandse samenvatting

List of publication in this thesis

Portfolio

Acknowledgment

Curriculum vitae

NEDERLANDSE SAMENVATTING

De relatie tussen obesitas en depressie blijkt complex te zijn en wordt niet volledig begrepen. Obesitas en depressie zijn in twee richtingen met elkaar verbonden: enerzijds verhoogt depressie het risico op obesitas, terwijl obesitas op zijn beurt het risico op depressie verhoogt. Echter, niet elk persoon met depressie heeft obesitas en niet elk persoon met obesitas is depressief. Zowel obesitas als depressie zijn geassocieerd met een verhoogd risico op cardiometabole ziekten. Hieronder vallen hart- en vaatziekten en diabetes mellitus type 2. Het verrichten van onderzoek naar de associatie tussen obesitas, depressie en cardiometabole ziekten wordt bemoeilijkt door hun complexiteit en heterogeniteit. Bovendien is aangetoond dat deze associatie slechts gedeeltelijk wordt verklaard door leefstijl, medicatie en de aanwezigheid van comorbiditeiten. De hypothese luidt derhalve dat er mogelijk sprake is van biologische verbindingen tussen de drie ziektebeelden.

Obesitas wordt gekenmerkt door een verschuiving van de energiebalans naar overmatige vetopslag, dat over het algemeen plaatsvindt in het gehele lichaam en voornamelijk in de buikholte. Dit teveel aan vet is geassocieerd met verstoringen van het immuunsysteem als gevolg van laaggradige inflammatie. Daarnaast is er sprake van metabole ontregeling die verstoringen veroorzaakt in het transport van essentiële stoffen door het lichaam, die nodig zijn voor de energiebalans (bekend als 'homeostase'). Volgens de World Health Organization (WHO) wordt obesitas gedefinieerd als een body mass index (BMI) groter dan of gelijk aan 30 kg/m^2 , waarbij BMI wordt berekend als gewicht gedeeld door lengte in het kwadraat. Alhoewel BMI een hoge correlatie heeft met de hoeveelheid vet die in het lichaam is opgeslagen als vetweefsel, wordt hierbij geen onderscheid gemaakt met hoge vetvrije massa, oftewel spiermassa. Bovendien kan het gebruik van BMI problematisch zijn wanneer etniciteiten met elkaar worden vergeleken, aangezien daarbij sprake is van verschillende lichaamsstructuren en -samenstellingen. Dit kan tot onjuiste conclusies leiden als BMI-afkappunten zonder correctie voor de verschillende etniciteiten worden gebruikt. Daarom meten wij in dit proefschrift zowel het totale lichaamsvet als de vetverdeling in het lichaam. Naast de heterogeniteit van meeteenheden en definities van obesitas, zijn er vele subtypes van obesitas. Twee subtypen zijn tegengesteld aan elkaar en zullen in het kader van dit proefschrift hier beschreven worden: a) 'metabolisch ongezonde obesitas', die geassocieerd wordt met overtollig lichaamsvet en de aanwezigheid van ontsteking en metabole ontregeling; b) 'metabolisch gezonde obesitas' die geassocieerd wordt met overtollig lichaamsvet en een gezond (of gunstig) metabool profiel.

Depressie uit zich in aanhoudende neerslachtigheid en/of het onvermogen om plezier te voelen. Dit treedt op in combinatie met cognitieve symptomen (zoals verminderde concentratie of besluiteloosheid) en somatische symptomen (zoals

vermoeidheid, pijn, toe- of afname van gewicht en eetlust). De diagnose depressie wordt gesteld volgens de criteria van de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V). Iemand dient dan gedurende meer dan twee weken aanzienlijke functionele beperkingen hebben met vijf van de negen symptomen, twee daarvan moeten fundamentele symptomen van depressieve stemming en anhedonie zijn. Depressie kan worden vastgesteld middels een gestructureerd klinisch diagnostisch interview, zoals het Composite International Diagnostic Interview (CIDI, versie 2.1), of middels gevalideerde zelfrapportagevragenlijsten, zoals de Inventory of Depressive Symptomatology (IDS-SR30). De IDS-SR30 evalueert op een 4-puntenschaal de aanwezigheid van 30 depressieve symptomen tijdens de laatste week en scoort de ernst van deze symptomen. Doordat op vele verschillende manieren aan de DSM-criteria voor depressie kan worden voldaan, kwam er recentelijk meer aandacht voor depressie heterogeniteit. Verschillende subtypes en dimensies van depressie zijn reeds beschreven. De meest cruciale dimensie van depressie voor dit proefschrift is een cluster van somatische symptomen die gerelateerd zijn aan de beschikbaarheid en het verbruik van energie in het lichaam. Deze symptomen zijn toegenomen slaperigheid, toegenomen eetlust, toegenomen gewicht, laag energieniveau en fysieke uitputting. Dit symptomenprofiel werd consequent in verband gebracht met obesitas, ontsteking, metabole ontregeling en cardiometabole ziekten.

Aanvankelijk werd de term ‘cardiometabole ziekten’ geïntroduceerd om alle metabole ontregelingen ten gevolge van insulineresistentie te beschrijven; zoals eerder vermeld betreffen dit het metabool syndroom, hart- en vaatziekten en diabetes mellitus type 2. Echter, momenteel heeft de term geen duidelijke definitie. Het wordt gebruikt om diabetes mellitus type 2 en hart- en vaatziekten te beschrijven, maar ook hun risicofactoren zoals insulineresistentie, hypertensie, hyperglykemie, dyslipidemie en soms ook nierziekten. Dit impliceert een heteroog karakter van de term cardiometabole ziekten, met name door het feit dat factoren die enerzijds diabetes voorspellen, zoals componenten van het metabool syndroom, niet altijd (of maar zwak) hart- en vaatziekten voorspellen.

In dit proefschrift streefden we ernaar om de aard van de relatie tussen obesitas, depressie en cardiometabole ziekten te ontrafelen. We karakteriseerden de associatie tussen verschillende maten van obesitas en metabole dysregulaties (die gewoonlijk gelinkt worden aan obesitas), en depressie. Verder onderzochten we of deze associatie varieerde tussen verschillende depressieve symptoomprofielen. Ook wilden we de rol van metabole ontregeling onderzoeken als mogelijk verbindingsmechanisme tussen obesitas en een depressief profiel, dat gekenmerkt wordt door atypische symptomen die de energiehomeostase weerspiegelen. Ten slotte wilden we het risico van algemene depressie en specifieke depressieve

symptoomprofielen op het ontwikkelen van cardiometabole ziekten nader bestuderen.

Het doel van hoofdstuk 2 van dit proefschrift was om meer kennis te vergaren over de relatie tussen obesitas en depressie. De associatie tussen obesitas en depressie was al eerder bestudeerd, maar wij bekeken de definitie van obesitas op unieke wijze vanuit verschillende invalshoeken. In plaats van ons alleen te baseren op het BMI, die bekend staat als een beperkte maat voor obesitas, gebruikten we het samen met drie andere adipositasmaten. Twee van de vier maten (BMI en totaal lichaamsvet) geven de totale adipositas weer, terwijl de andere twee maten (tailleomtrek en visceraal vetweefsel) de abdominale adipositas weergeven. Het totale lichaamsvet werd geschat middels bio-elektrische impedantieanalyse. Voor het meten van visceraal vetweefsel werd beeldvormend onderzoek verricht middels MRI-scan. Voor het onderzoeken van depressie werd de IDS-SR30 vragenlijst gebruikt. Wij vonden dat alle vier de maten van adipositas (BMI, totaal lichaamsvet, middelomtrek, visceraal vetweefsel) positief samenhangen met depressieve stemming en individuele symptomen van depressie. Bovendien bleek het verband tussen adipositasmaten (met name totaal lichaamsvet) en depressieve symptomen sterker te zijn voor atypische energie-gerelateerde depressieve symptomen; oftewel toegenomen gewicht, toegenomen eetlust, laag energieniveau en loodzware verlamming (fysieke uitputting).

In de hoofdstukken 3 en 4 trachtten we plasmametabolieten te identificeren die geassocieerd zijn met depressie. Metabolieten zijn kleine moleculen die voortkomen uit biochemische processen in het lichaam. Dit werd onderzocht in twee grootschalige analyses met twee verschillende metabolomics-platforms waarbij meer dan 1000 metabolieten werden gemeten met een beperkte overlap tussen de platforms (N=18 metabolieten), in negen Nederlandse en vijf Europese cohorten uit de algemene bevolking en klinische populaties. In de eerste metabolomics studie vonden we een metabole signatuur voor depressie die vergelijkbaar is met dat van cardiometabole ziekten: lagere niveaus van HDL-cholesterol en hogere niveaus van VLDL-cholesterol, triglyceriden en de ontstekingsmarker glycoproteïne acetyls. De associaties werden niet beïnvloed door geslacht, leeftijd en BMI, en waren gelijk voor cohorten met depressie-diagnoses en cohorten met depressieve symptomen. Daarnaast identificeerden we in de tweede metabolomics studie ook nieuwe associaties tussen retinol (vitamine A) en depressie.

In hoofdstuk 5 beoogden we depressiedimensies te identificeren die samenhangen met een verhoogd risico op een ongunstig metabool profiel, door gegevens van metabolomics en depressieve symptomen te combineren. We voerden *data-driven clustering* uit op basis van zowel symptomen als metabolomics bij deelnemers met de diagnose klinische depressie. Om onze bevindingen naar aanleiding van de

clustering te repliceren, onderzochten we in een onafhankelijk bevolkingscohort de associatie van de geïdentificeerde dimensies met hetzelfde metabolomics-paneel en individuele cardiometabole ziekten (zoals concentraties van nuchtere glucose, insulineresistentie, totaal lichaamsvet en visceraal vetweefsel). Middels clusteringanalyse werden twee metaboliet-depressiedimensies geïdentificeerd. De eerste dimensie werd gekenmerkt door een vrijwel uniforme bevestiging van een reeks stemmings-, cognitieve en somatische depressieve symptomen en lagere niveaus van metabole dysregulaties. De dimensie met vertoonde een relatief sterke bijdrage van energie-gerelateerde symptomen (zoals slaapzucht, verhoogde eetlust en lage energieniveaus) en een verhoogde mate van metabole ontregelingen. Uit de replicatieanalyses bleek dat de dimensie met relevantie voor energie-gerelateerde depressieve symptomen geassocieerd was met meer visceraal vetweefsel, insuline resistentie en hogere concentraties van triglyceriden, vertakte-keten aminozuren, glycoproteïne acetylase en lagere concentraties van HDL-cholesterol dan de dimensie van algemene depressie.

In hoofdstuk 6 gebruikten we genetica (genetics risk score analyse) om het effect van adipositas te onderscheiden van dat van metabole dysregulaties, om na te gaan of het verband tussen obesitas en atypische energie-gerelateerde depressieve symptomen afhankelijk is van de aanwezigheid van metabole dysregulaties. In deze analyse hebben wij het effect van adipositas losgekoppeld van dat van metabole dysregulaties door twee genetische risicoscores (GRS) te creëren die beide geassocieerd waren met adipositas. De ene GRS was ook geassocieerd met de aanleg voor een ongunstig metabool profiel (oftewel metabole dysregulaties), terwijl de andere GRS geassocieerd was met een gunstig metabool profiel. We hebben de resultaten van twee afzonderlijke studies gemeta-analyseerd, namelijk van de NEO-studie en de NESDA. We observeerden dat de GRS dat het risico op adipositas in combinatie met metabole dysregulaties verhoogde, geassocieerd was met een verhoogd atypisch energie-gerelateerd depressie profiel. De GRS die gepaard gaat met obesitas met een gunstig metabool profiel was echter niet geassocieerd met een atypisch energie-gerelateerd symptoomprofiel.

Ten slotte onderzochten we in hoofdstuk 7 de associatie van algemene depressie en atypisch energie-gerelateerd symptoomprofiel met het risico op cardiometabole ziekten. We voerden een time-to-event analyse (median follow-up periode van 7 jaar) uit om het risico op cardiometabole ziekten en de componenten daarvan (diabetes mellitus type 2 en hart- en vaatziekten) en koppelden deze uitkomsten aan depressie en een atypisch energie-gerelateerd symptoomprofiel van depressie. De uitkomst hiervan was dat algehele depressie samenhangt met een verhoogd risico op cardiometabole ziekten. In het bijzonder was het profiel van atypische energie-gerelateerde symptomen geassocieerd met een verhoogd risico op diabetes mellitus type 2.

De uitkomsten beschreven in dit proefschrift dragen bij aan de bestaande overtuiging dat een verfijndere classificatie voor depressie, op basis van symptoomprofielen en hun mogelijke biologische onderbouwing, overwogen dient te worden. Inmiddels wordt adipositas in de dagelijkse praktijk op meer dan alleen het BMI beoordeeld, namelijk ook de tailleomtrek en het lipidenprofiel. Echter, dergelijke aandacht bestaat nog niet voor de heterogeniteit van depressie. Een grotere bewustwording van de verschillende manifestaties van depressie-symptomatologie, die het gevolg kunnen zijn van uiteenlopende pathofysiologische mechanismen, is van essentieel belang. Wanneer een patiënt met depressie een atypisch energie-gerelateerd symptoomprofiel heeft, kan het nuttig zijn om diens metabole biomarkers te controleren om mogelijke ontwikkeling van cardiometabole ziekten te voorkomen. In de klinische praktijk moeten wij ons bij de behandeling van patiënten met depressie ook meer bewust worden van de correlatie tussen symptoomprofielen van depressie en afzonderlijke biologische en klinische manifestaties. Het is cruciaal om goed te kijken naar de symptomen die bij elke patiënt tot uiting komen. De resultaten van dit proefschrift tonen aan dat patiënten met een depressie die atypische energie-gerelateerde depressieve symptomen vertonen, genetisch en klinisch kwetsbaar zijn voor aan insulineresistentie gerelateerde ziekten (namelijk adipositas, metabole ontregelingen en diabetes mellitus type 2). Een gepersonaliseerde aanpak kan behulpzaam zijn in preventie van deze chronische en complexe ziekten. Hierbij dient er rekening gehouden worden met de heterogeniteit van depressie en de associatie tussen atypische energie-gerelateerde symptomen van depressie en deze ziekten.