

Depressie en somatische comorbiditeit

Brenda W.J.H. Penninx, Richard van Dyck

- Depressieve personen hebben meer kans op het krijgen van somatische aandoeningen zoals hart- en vaatziekten, diabetes en overgewicht.
- Somatische comorbiditeit bij depressie kan verklaard worden uit directe mechanismen, zoals een ongezonde leefstijl en ongunstige pathofysiologische ontregelingen bij depressieve personen.
- Er zijn ook andere verklaringen voor de somatische comorbiditeit bij depressie: genetische pleiotropie, iatrogene effecten en het fenomeen van 'somatogene depressie'; bij dit laatste zijn de symptomen van depressie een mogelijk gevolg van klinische of subklinische somatische ontregeling.
- Bij de behandeling van een depressieve patiënt dient men ook de somatische gezondheid te monitoren. Verder onderzoek is noodzakelijk om vast te stellen of specifieke interventies het optreden van somatische comorbiditeit bij depressie kunnen voorkomen.

Patiënten met depressie hebben meer kans om onder andere hart- en vaatziekten te krijgen. En wanneer iemand een depressie doormaakt in het jaar na zijn of haar hartinfarct, is de kans op een nieuw hartinfarct aanzienlijk groter. Hoe het verband tussen depressie en hartziekten ontstaat, is nog steeds niet helemaal duidelijk. In dit artikel staan we stil bij de huidige kennis over onderliggende mechanismen die het verband tussen depressie en somatische aandoeningen kunnen verklaren.

Het gelijktijdig voorkomen van psychische en somatische aandoeningen – comorbiditeit – is inmiddels in diverse grootschalige studies aangetoond. Enerzijds is bekend dat mensen met somatische ziekten zoals hart- en vaatziekten, kanker en diabetes meer kans lopen op het krijgen van psychiatrische stoornissen, waarvan depressie de belangrijkste is. Maar ook het omgekeerde verband, dat van depressie met het ontstaan van somatische aandoeningen, is in epidemiologisch onderzoek bevestigd. Recente meta-analyses van longitudinale studies lieten zien dat depressieve personen een 80% grotere kans hebben om eerder te overlijden en een 80% grotere kans hebben om hart- en vaatziekten te krijgen.^{1,2}

Het verband tussen depressie en hart- en vaatziekten is het best gedocumenteerd, maar goed uitgevoerde meta-analyses laten zien dat depressie ook leidt tot een 40-60% grotere kans op het ontstaan van diabetes en overgewicht.³⁻⁵ Blijkens twee meta-analyses zou depressie tevens een voorspeller zijn van maligniteiten en sterfte aan maligniteiten,^{6,7} al is het bewijs uit deze meta-analyses zwakker. Kortom, er zijn duidelijke aanwijzingen dat niet alleen somatische ongezondheid leidt tot een grotere kans op het ontwikkelen van depressie, maar ook omgekeerd dat depressie leidt tot het ontstaan van somatische ziekten.

VU Medisch Centrum, afd. Psychiatrie en
EMGO+ Instituut, Amsterdam.

Prof.dr. B.W.J.H. Penninx, epidemioloog (tevens:
GGZ inGeest, Amsterdam; Universitair Medisch
Centrum Groningen, afd. Psychiatrie; Leids
Universitair Medisch Centrum, afd. Psychiatrie);
prof.dr. R. van Dyck, psychiater.

Contactpersoon: prof.dr. B.W.J.H. Penninx
(b.penninx@vumc.nl).

VERKLARINGEN VOOR COMORBIDITEIT

In dit artikel beschrijven we de huidige evidentie voor de mogelijke verklaringen voor deze comorbiditeit. Tabel 1 geeft de belangrijkste verklaringsmechanismen weer. Tevens geven we aan welke bevindingen worden ondersteund door resultaten van de ‘Nederlandse studie naar depressie en angst’ (NESDA).⁸ NESDA, dat gesubsidieerd is door het Geestkracht-programma van ZonMW en deelnemende instellingen, is een lopende Nederlandse studie die 2981 respondenten volgt over een periode van 8 jaar en waarin depressieve personen worden vergeleken met gezonde personen. Door de omvang van het cohort en de zorgvuldige diagnostiek maken de NESDA-gegevens het mogelijk om betrouwbaardere uitspraken te doen over relaties die in eerdere, kleinere studies weinig consistent leken.

LEEFSTIJL ALS VERKLARING

Bij de relatie tussen depressie en somatiek speelt een ongezonde leefstijl – bijvoorbeeld roken, excessief alcoholgebruik en gebrek aan lichaamsbeweging – zeker een rol. Het is alom bekend dat leefstijlgedrag een belangrijke risicofactor vormt voor uiteenlopende somatische ziekten zoals hart- en vaatziekten, kanker en diabetes. Onder depressieve personen komt risicogedrag veel vaker voor. Ook de gegevens van NESDA bevestigen overduidelijk de

relatief ongunstige leefstijl van depressieve personen in vergelijking met gezonde controlepersonen (tabel 2).

Depressieve personen verschillen daarnaast ook in hun medisch zorggedrag. Ook al bezoeken depressieve personen vaker de huisarts en hebben zij een hogere medische zorgconsumptie, toch zijn er indicaties dat de behandeling die zij krijgen voor somatische klachten minder vaak aan de klinische standaarden voldoet dan bij niet-depressieve patiënten.^{14,15} Dit kan verschillende oorzaken hebben: depressieve personen ervaren een lagere zorgbehoefte voor hun somatische klachten en patiënten of hun zorgverleners onderkennen somatische problemen minder goed wanneer een psychische stoornis is gediagnosticeerd. Slechte therapietrouw speelt waarschijnlijk een belangrijke rol. Depressieve personen bleken namelijk in een meta-analyse 3 maal zo vaak ontrouw aan medische voorschriften en behandeling.¹⁶

FYSIOLOGISCHE VERKLARINGEN

Welke biologische ontregeling kan bijdragen aan een grotere kans op somatische comorbiditeit bij depressieve personen? De literatuur wijst vooral op betrokkenheid van een aantal deels op elkaar ingrijpende stress-systemen, die aanleiding kunnen geven tot metabole ontregelingen.

HPA-as De hypothalamus-hypofyse-bijnier(HPA)-as wordt geactiveerd door aansturing van de hypothalamus in de hersenen; in reactie daarop gaan de bijnieren het stresshormoon cortisol aanmaken. Cortisol helpt om energie vrij te maken, zodat het lichaam met stress om kan gaan. Een centrale hypothese in de pathofysiologie van depressie stelt dat de HPA-as bij depressieve personen overactief is. En inderdaad, eerdere patiënt-controlestudies laten hogere plasmacortisolconcentraties zien bij kleine groepjes ernstig depressieve patiënten.¹⁷

De cortisolconcentratie stijgt vlak na het ontwaken om 30 min daarna weer te dalen. Dit wordt de cortisol ochtendcurve (‘cortisol awakening response’, CAR) genoemd. In NESDA is dit fenomeen onderzocht bij meer dan 2100 respondenten – zowel depressieve patiënten als gezonde controlepersonen – aan de hand van cortisolwaarden in speeksel. Depressieve respondenten hadden een significant hogere CAR dan gezonde personen; ook hadden zij een hogere cortisolwaarde in de avond (zie tabel 2), wat inderdaad wijst op een hogere activatie van de HPA-as bij depressie.¹⁰ Hogere HPA-as-activatie speelt mogelijk ook een rol bij diverse somatische aandoeningen, zoals hart- en vaatziekten, diabetes, overgewicht en zelfs osteoporose.¹⁸

Autonome zenuwstelsel Het sympathische deel van het autonome zenuwstelsel wordt actief bij stress en zorgt voor een hogere hartslag- en ademfrequentie. Het parasympathische deel zorgt voor rust en herstel door de

TABEL 1 Mogelijke verklaringen voor ontstaan van somatische ongezondheid bij depressie

verklaring	mechanisme
ongezondere leefstijl	depressieve personen roken meer gebruiken vaker excessief alcohol zijn minder fysiek actief hebben ongezonder voedingspatroon
ongunstiger gezondheidsgedrag	depressieve personen hebben lagere therapietrouw krijgen minder adequate somatische zorg
pathofysiologische ontregeling	depressieve personen hebben verhoogde activatie van stress-systemen, zoals de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as, het autonome zenuwstelsel en het immuunsysteem, en meer metabole ontregeling
genetische pleiotropie	gedeelde genetische variatie leidt tot zowel depressie als somatische aandoeningen
iatrogene effecten	langdurige behandeling met bepaalde antidepressiva leidt tot ongunstige somatische parameters
‘somatogene depressie’	depressie wordt veroorzaakt door klinische of subklinische somatische symptomen

TABEL 2 Overzicht van bevindingen uit de Nederlandse studie naar depressie en angst (NESDA) over ongezonde leefstijl en pathofysiologische ontregeling bij depressie. Bij de rood gedrukte p-waarden is het verschil tussen gezonde personen en depressieve patiënten statistisch significant

	gezonde controle n = 524	depressieve patiënt n = 1075	p-waarde	intrinsiek effect antidepressiva op indicator
leefstijlindicatoren⁹				
gemiddelde roker (< 20/dag); %	21,9	27,8%	< 0,001	
zware roker (≥ 20/dag); %	4,6	17,4%		
alcoholafhankelijkheid; %	5,5	20,3%	< 0,001	
fysieke inactiviteit; %	12,8	21,1%	0,01	
gemiddelde BMI	25,1	25,9	0,01	bij TCA hogere BMI
obesitas (BMI > 30); %	14,1	20,3%	0,004	
pathofysiologie				
activatie HPA-as ¹⁰				
cortisol ochtendcurve; nmol/l	18,1	19,9	< 0,001	bij TCA meer activatie
avondcortisol; nmol/l	5,1	5,8	0,008	HPA-as
dexamethason suppressie; ratio*	0,38	0,40	0,15	
autonoom zenuwstelsel ⁹				
hartslag (HR); slagen/min	68,1	68,2	0,87	bij TCA, SSRI en SNRI hogere HR en lagere
hartslagvariabiliteit (HRV); ms	51,4	44,3	< 0,001	HRV
metabole ontregeling ¹¹⁻¹³				
hyperglykemie; %	21,3	21,3	0,90	bij TCA en SNRI meer
hypertensie; %	61,9	57,0	0,15	metabole ontregeling
abdominale obesitas; %	28,6	36,7	0,01	
hdl-cholesterol; mmol/l	1,58	1,46†	0,04	
ldl-cholesterol; mmol/l	2,99	3,30‡	0,003	

TCA = tricyclische antidepressiva; SSRI = selectieve serotonineheropnameremmer; SNRI = serotonerge en noradrenerge heropnameremmer; HPA = hypothalamus-hypofyse-bijnier.

* ratio=cortisol voor en na 0,5 mg dexamethason inname.

† Bij toename van melancholische symptomen.

‡ Bij toename van atypische symptomen.

verlaging van hartslag- en ademfrequentie. De literatuur suggereert dat het lichaam zich bij depressie meer in de 'fight or flight'-toestand bevindt en minder in de 'rest and digest'-toestand,¹⁹ wat uiteindelijk schadelijk is voor onder andere hart en bloedvaten.

De activatie van het autonome zenuwstelsel is in kaart te brengen via een ambulante meting van de parasympathische en sympathische hartsturing. In NESDA hadden depressieve personen inderdaad een lagere hartslagvariabiliteit – dus een verminderde parasympathische activiteit – dan gezonde controlepersonen (zie tabel 2).⁹ Echter, deze verlaagde hartslagvariabiliteit werd voornamelijk gevonden onder de gebruikers van antidepressiva, zowel de tricyclische antidepressiva (TCA's) als de serotonerge en noradrenerge heropnameremmers (SNRI's) en in mindere mate de selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's).

Inflammatie Diverse studies suggereren dat bij depressie immuundisregulatie en lichte, chronische activatie van het immuunsysteem ('inflammatie') optreedt. In een

recente meta-analyse werden 24 studies samengevat waarin cytokinenconcentraties bij depressieve patiënten en gezonde controlepersonen waren vergeleken. Zowel de tumornecrosisfactor- α (TNF- α)- als de interleukine (IL)-6-concentratie was significant hoger bij depressieve patiënten.²⁰ Ander onderzoek heeft inmiddels aangetoond dat cytokinen ook een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van hart- en vaatziekten, longziekten, kanker, maar ook bij pijn en osteoartrose.^{21,22} Gegevens over ontstekingsfactoren zijn in NESDA nog niet beschikbaar.

Metabole ontregeling Bij depressie kunnen algemenere metabole disfuncties optreden, deels via de eerder genoemde pathofysiologische ontregelingen. Er zijn inmiddels enkele studies die bevestigen dat depressieve personen vaker het metabool syndroom hebben; dit is een clustering van verschillende cardiovasculaire risicofactoren, waaronder hypertensie, hyperglykemie, hypercholesterolemie en abdominale obesitas. In NESDA werden vooral bij ernstig depressieve personen ongunstigere cholesterolwaarden (lagere hdl- en hogere ldl-cho-

lesterolconcentratie, zie tabel 2) en meer abdominaal vet gevonden. Deze bevindingen komen overeen met die uit andere studies, waarin werd getoond dat bij depressieve personen vooral ontregelingen die direct samenhangen met het vet- en lipidenmetabolisme vaker voorkomen.⁵

GENETISCHE PLEIOTROPIE

Uit tweelingenonderzoek is gebleken dat depressie voor 40% erfelijk is. Er zijn dus genen die ons kwetsbaar maken voor het optreden van een depressie. Een aantal van die genen kunnen tegelijkertijd ook leiden tot andere somatische problemen, bijvoorbeeld genen die een gemeenschappelijk onderliggende systeem beïnvloeden, zoals het stress-systeem.²³ Als een gen meer dan één kenmerk beïnvloedt en genetische variatie daardoor leidt tot uiteenlopende fenotypes, spreekt men van ‘genetische pleiotropie’. Bij zo’n gemeenschappelijke genetische basis kan een correlatie tussen fenotypes bestaan zonder dat er sprake is van een direct causaal verband. Zo heeft men door tweelingenstudies aangetoond dat een gedeelde genetische kwetsbaarheid deels kan verklaren waardoor depressie gepaard gaat met verlaagde hartslagvariabiliteit, roken en weinig lichamelijke activiteit.²³⁻²⁵ Een deel van het verband tussen depressie en ongezonde leefstijl is dus mogelijk te verklaren door een gemeenschappelijke genetische basis.

IATROGENE EFFECTEN

Iatrogene effecten vormen een ander mechanisme dat kan bijdragen aan somatische comorbiditeit bij depressie. In diverse trials is aangetoond dat behandeling met antidepressiva gunstige effecten heeft op pathofysiologische ontregeling, vergeleken met placebo of geen behandeling, maar dit is niet het complete beeld. Zo zijn veel trials die pathofysiologische effecten van antidepressiva onderzoeken beperkt tot één type medicatie en wordt het effect na een relatief korte termijn beoordeeld. Het is op dit moment daarom niet geheel uit te sluiten dat antidepressiva bij langdurig gebruik ook ongunstige iatrogene effecten kunnen hebben.

In de NESDA-studie troffen wij een aantal consistente verbanden tussen ongunstige pathofysiologische kenmerken en het gebruik van bepaalde antidepressiva, met name TCA's en SNRI's zoals venlafaxine en mirtazapine (zie tabel 2). Zo hadden TCA-gebruikers in deze studie significant sterker afwijkende cholesterolwaarden, meer abdominaal vet, een verlaagde hartslagvariabiliteit en een verhoogde hartslag. Deze laatste twee factoren duiden op een verlaagde parasympathische en verhoogde sympathische activatie van het autonome zenuwstelsel. In lijn daarmee hadden TCA-gebruikers ook een verhoogde bloeddruk in vergelijking met depressieve personen die geen antidepressiva gebruikten. Verschillende

van deze ontregelingen werden ook gevonden voor SNRI-gebruikers. Deze bevindingen waren niet te verklaren door verschillen in ernst of chroniciteit van de depressie.

Observationele studies zoals NESDA kunnen geen definitief bewijs voor causale verbanden leveren, maar deze bevindingen laten zien dat bepaalde pathofysiologische en metabole ontregelingen in versterkte mate aanwezig kunnen zijn bij gebruik van antidepressiva. In een literatuurstudie werden metabole ontregelingen bij bepaalde antidepressiva bevestigd.²⁶ Grootschalige trials echter, waarin men effecten van antidepressiva op hartpatiënten vergeleek met gebruikelijke zorg of met placebobehandeling, toonden geen verschil in cardiovasculaire mortaliteit. Dit suggereert dat metabole bijwerkingen van de medicatie bij depressie de uitkomsten van de behandeling uiteindelijk niet overheersen.²⁷⁻²⁹ In deze trials werden voornamelijk SSRI's geëvalueerd, dus niet de TCA's en SNRI's, antidepressiva die volgens NESDA en andere studies met de meeste metabole ontregelingen gepaard gingen.

‘SOMATOGENE DEPRESSIE’

Veel van het onderzoek waaruit een verband tussen depressie en somatische verschijnselen blijkt, bestaat uit populatiestudies waarin men de diagnose ‘depressie’ baseert op het simpelweg tellen van depressieve symptomen volgens de classificatiesystematiek van de DSM. In het verleden verwees de term ‘depressie’ in de psychiatrie naar de ernstig melancholische patiënt met extreme somberheid. De huidige definitie is echter opgerekt, zodat ze ook van toepassing is op de patiënt met disfunctionele, atypische en neurotische klachten. In onderzoek worden beide typen patiënten vaak samengevoegd; ze voldoen allen namelijk aan de DSM-criteria voor de diagnose ‘depressie’. Depressie is dus in de loop der tijd een containerbegrip geworden.

Maar is het eigenlijk wel terecht dat mensen met uiteenlopende symptomen als één homogene groep worden gezien? Mogelijk niet. Zo zijn er studies die suggereren dat vooral de somatische symptomen van depressie, zoals gewichtsverandering, slaapproblemen en energieverlies, verantwoordelijk zijn voor het verband met de somatische en pathofysiologische ontregelingen.^{30,31} Ook is er inmiddels bewijs dat vooral de depressie die op late leeftijd ontstaat, gepaard gaat met een verhoogd vasculair risico.^{32,33} Deze bevindingen geven aan dat somatische comorbiditeit vooral voor lijkt te komen bij depressieve personen die relatief laat te maken krijgen met depressie en bij wie somatische depressieve kenmerken de overhand hebben.

Een alternatieve verklaring in de vorm van ‘somatogene depressie’ komt in beeld. Deze houdt in dat depressieve

symptomen die op latere leeftijd ontstaan een reactie vormen op al aanwezige klinische of subklinische somatische ontregelingen. Dit kan de combinatie van depressie en somatische morbiditeit deels verklaren. Onderzoek naar specifieke symptoomprofielen is nodig om de vraag te beantwoorden of de depressie die gepaard gaat met somatische comorbiditeit inderdaad een specifieke vorm van depressie is.

IMPLICATIES VOOR ONDERZOEK EN BEHANDELING

Wij concluderen uit het voorgaande dat er alle reden is om de somatische status van depressieve patiënten goed te monitoren, zoals overgewicht, bloeddruk en dyslipidemie, vooral bij langdurig gebruik van TCA's of SNRI's. Ook de stemming van patiënten met somatische aandoeningen, waaronder cardiovasculaire aandoeningen en diabetes mellitus, verdient monitoring. Dit betekent overigens niet dat de optimale interventie bij patiënten met depressie en somatische comorbiditeit nu duidelijk is. Dat bleek onlangs nog in een overzichtsstudie waaruit men de conclusie trok dat screening op depressie bij hartpatiënten niet zonder meer effectief is.³⁴

Voor de ontwikkeling van een optimale interventie is meer kennis nodig over de onderliggende mechanismen van de comorbiditeit. Stel bijvoorbeeld dat genetische pleiotropie een grote rol speelt in de relatie tussen depressie en leefstijl. In dat geval is van een leefstijlinterventie gericht op het bevorderen van fysieke activiteit veel minder effect te verwachten dan wanneer fysieke activiteit een directe causale rol speelt in de relatie tussen depressie en somatiek. In het laatste geval mag men verwachten dat het wijzigen van risicogedrag door bijvoorbeeld counseling de kans op somatische morbiditeit zal verlagen.

Er zijn verschillende mechanismen die kunnen verklaren dat depressieve patiënten meer kans hebben op somatische comorbiditeit en vice versa. Voor deze mechanismen is enige evidentie aan te voeren vanuit de wetenschappelijke literatuur; een grootschalige studie zoals NESDA blijkt dit te bevestigen. Een belangrijke kanttekening is dat de gevonden verbanden bescheiden zijn. Zo zijn de effecten op pathofysiologische ontregelingen bij depres-

- **Depressieve personen hebben meer kans op somatische aandoeningen zoals hart- en vaatziekten, diabetes en overgewicht.**
- **Er is empirisch bewijs voor verschillende verklaringen van somatische comorbiditeit bij depressieve patiënten.**
- **Deze verklaringen zijn: ongezonde leefstijl en ongunstige pathofysiologische ontregelingen in depressieve personen, genetische pleiotropie, iatrogene effecten en het fenomeen van 'somatogene depressie'.**
- **Bij 'somatogene depressie' treden depressieve symptomen op als een reactie op klinische of subklinische somatische ontregelingen.**
- **Bij de behandeling van depressie dient men ook de somatische gezondheid te monitoren.**

sieve respondenten in NESDA, vermeld in tabel 2, relatief klein. Dit geeft aan dat deze ontregelingen zeker niet systematisch bij elke depressieve persoon optreden; waarschijnlijk zijn zij niet groot genoeg om somatische comorbiditeit bij depressie geheel te verklaren.

Dat de gevonden verbanden niet sterk zijn, ligt mogelijk aan de veel te ruime definitie van het huidige containerbegrip 'depressie'. Men zou meer energie moeten steken in het identificeren van specifiekere subgroepen, zoals 'somatogene depressie', waarvoor deze verbanden mogelijk krachtiger zijn.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: de infrastructuur voor NESDA (www.nesda.nl) is gefinancierd door het programma Geestkracht van ZonMW (subsidie 10-000-1002) en door deelnemende universiteiten en GGZ-instellingen (VU Medisch Centrum, GGZ inGeest, Arkin, Leiden Universitair Medisch Centrum, GGZ Rivierduinen, Universitair Medisch Centrum Groningen, Lentis, GGZ Friesland, GGZ Drenthe, IQ healthcare, NIVEL en Trimbos instituut). De gepresenteerde data-analyses zijn gesubsidieerd met een NWO-subsidie aan dr. Penninx (Vidi 917.66.320).

Aanvaard op 9 februari 2010

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A1784

[➤ Meer op \[www.ntvg.nl/klinischepraktijk\]\(http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk\)](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- 1 Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord.* 2002;72:227-36.
- 2 Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological 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.
- 3 Knol MJ, Twisk JW, Beekman AT, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia.* 2006;49:837-45.
- 4 Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2008;31:2383-90.
- 5 Luppino F, de Wit L, Bouvy P, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67:220-9.
- 6 Satin JR, Linden W, Phillips MJ. Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis. *Cancer.* 2009;115:5349-61.
- 7 Chida Y, Hamer M, Wardle J, Steptoe A. Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? *Nat Clin Pract Oncol.* 2008;5:466-75.
- 8 Penninx BWJH, Beekman ATF, Smit JH, et al. The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA): rationale, objectives and methods. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2008;17:121-40.
- 9 Licht CMM, de Geus EJC, Zitman FG, Hoogendijk WJG, van Dyck R, Penninx BWJH. Association between major depressive disorder and heart rate variability in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65:1358-67.
- 10 Vreeburg SA, Hoogendijk WJG, van Pelt J, et al. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66:617-26.
- 11 Licht CM, de Geus E, Seldenrijk A, et al. Depression is associated with decreased blood pressure but antidepressant use increases the risk for hypertension. *Hypertension.* 2009;53:631-638.
- 12 Van Reedt-Dortland AKB, Giltay EJ, van Veen T, Zitman FG, Penninx BW. The metabolic syndrome in subjects with anxiety and depression disorders. *Acta Psychiatr Scand.* Ter perse.
- 13 Van Reedt-Dortland A, Giltay E, van Veen T, Zitman F, Penninx BW. Serum lipids and lipoproteins in subjects with current or remitted major depressive disorder and controls: the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry.* Ter perse
- 14 Winkelmayer WC, Schneeweiss S, Mogun H, Patrick AR, Avorn J, Solomon DH. Identification of individuals with CKD from Medicare claims data: a validation study. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:225-32..
- 15 Katon W, Sullivan MD. Depression and chronic medical illness. *J Clin Psychiatry.* 1990;51:3-11.
- 16 DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med.* 2000;160:2101-7.
- 17 Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB. Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin North Am.* 1998;21:293-307.
- 18 Chrousos GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:S50-S55.
- 19 Rottenberg J. Cardiac vagal control in depression: a critical analysis. *Biol Psychol.* 2007;74:200-11.
- 20 Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010;67:446-57.
- 21 The Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:132-40.
- 22 Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology.* 2002;39:237-46.
- 23 Vaccarino V, Lampert R, Bremner JD, et al. Depressive symptoms and heart rate variability: evidence for a shared genetic substrate in a study of twins. *Psychosom Med.* 2008;70:628-36.
- 24 McCaffery JM, Papandonatos GD, Stanton C, Lloyd-Richardson EE, Niaura R. Depressive symptoms and cigarette smoking in twins from the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Health Psychol.* 2008;27:S207-S215.
- 25 De Moor MHM, Boomsma DI, Stubbe JH, Willemsen G, de Geus EJC. Testing causality in the association between regular exercise and symptoms of anxiety and depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65:897-905.
- 26 Taylor D. Antidepressant drugs and cardiovascular pathology: a clinical overview of effectiveness and safety. *Acta Psychiatr Scand.* 2008;118:434-42.
- 27 Writing Committee for the ENRICHD Investigators. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial. *JAMA.* 2003;289:3106-16.
- 28 Van Melle JP, de Jonge P, Honig A, et al. Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction. *Br J Psychiatry.* 2007;190:460-6.
- 29 Glassman A. Depression and cardiovascular disease. *Pharmacopsychiatry.* 2008;41:221-5.
- 30 De Jonge P, Ormel J, van den Brink RH, et al. Symptom dimensions of depression following myocardial infarction and their relationship with somatic health status and cardiovascular prognosis. *Am J Psychiatry.* 2006;163:138-44.
- 31 Lamers F, de Jonge P, Nolen W, et al. Depressive subtypes in a large cohort study: finding from the NESDA study. *J Clin Psychiatry.* Ter perse.
- 32 De Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57:1071-6.
- 33 Kendler KS, Fiske A, Gardner CO, Gatz M. Delineation of two genetic pathways to major depression. *Biol Psychiatry.* 2009;65:808-11.
- 34 Zuidersma M, Doornbos B, De Jonge P. Standaard screening op depressie bij hartpatiënten nog niet zinvol. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2009;153:A157.