

Biological determinants of depression, the role of cerebral damage, microvascular dysfunction, and hyperglycaemia

Citation for published version (APA):

Geraets, A. F. J. (2021). *Biological determinants of depression, the role of cerebral damage, microvascular dysfunction, and hyperglycaemia: a population-based approach*. Ipskamp. <https://doi.org/10.26481/dis.20210702ag>

Document status and date:

Published: 01/01/2021

DOI:

[10.26481/dis.20210702ag](https://doi.org/10.26481/dis.20210702ag)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Depression is a global mental health problem. The aetiology underlying depression remains unclear, possibly due to the heterogeneous nature of depression, including marked differences across age groups. Vascular dysfunction, neurodegeneration, and hyperglycaemia may be involved in the pathophysiology of late-life depression (LLD). To highlight new targets for the prevention and treatment of LLD it is imperative to further understand the contribution of these mechanisms in the pathophysiology of depression.

The general aim of this dissertation was to investigate, in a population-based setting, the associations of vascular dysfunction, neurodegeneration, and hyperglycaemia with the prevalence, incidence and course of LLD over time. In addition, we investigated whether the association between LLD and cognitive functioning could be explained by structural brain abnormalities. A general introduction including an overview of the investigated biological mechanisms, a description of the cohort study used in the present thesis, a thesis outline, and research questions is provided in **Chapter 1**.

In **Chapter 2**, we observed that white matter hyperintensity (WMH) volume was associated with incidence of depressive symptoms in individuals above 60 years of age, independent of major demographical, cardiovascular, and lifestyle risk factors. This association was similar in women and men, and in participants with and without type 2 diabetes mellitus (T2DM). No association was found between overall cerebral small vessel disease (CSVD) burden and incidence of depressive symptoms. In addition, WMH volume was associated with persistence of depressive symptoms in individuals above 60 years, while overall cerebral small vessel disease (CSVD) burden was associated with persistence of depressive symptoms irrespective of age. Contrary to our expectations, no associations of markers of global brain atrophy with incidence or persistence of depressive symptoms were found.

In **Chapter 3**, we extended the findings of Chapter 2 to the microcirculation outside of the brain. We observed that functional markers of the microcirculation in the retina and plasma markers of endothelial dysfunction were associated with prevalent and incident depressive symptoms, independently of demographic, cardiovascular and lifestyle risk factors. The associations with incident depressive symptoms were similar in women and men, and in participants with

and without T2DM. No association was found between the skin hyperaemic response and prevalent or incident depressive symptoms after adjustment for cardiovascular risk factors.

In **Chapter 4**, we found that major depressive disorder (MDD) was associated with cognitive impairment, and more impaired performance in information processing speed and executive functioning & attention, but not memory. These associations were independent of demographic, cardiovascular, and lifestyle-related risk factors, and were similar in women and men, and in participants with and without T2DM. Contrary to our expectations, MDD was not associated with overall CSVD burden or markers of global brain atrophy. However, MDD was associated with overall CSVD in participants without T2DM, but this relation could not explain the associations between MDD and cognitive functioning.

In **Chapter 5**, we observed that fasting plasma glucose, 2 h post-load glucose and HbA1c were associated with incident depressive symptoms, with an increased risk of ~20% per SD higher level of hyperglycaemia markers. These associations were independent of demographical, cardiovascular and lifestyle-related risk factors, and were similar in women and men. We found no association between skin autofluorescence (SAF) and incident depressive symptoms. The association of insulin resistance with incident depressive symptoms could be explained by cardiovascular risk factors, in particular central obesity.

In **Chapter 6**, we conducted a systematic review and meta-analysis to evaluate whether there is a bidirectional longitudinal association between depressive symptoms and HbA1c levels. Results supported a bidirectional longitudinal association, despite the relatively small number of studies that could be included in the meta-analysis.

Finally, in **Chapter 7**, we discussed the key findings of this dissertation and provided a pathophysiological model of LLD. In addition, methodological considerations, clinical implications and directions for future research were addressed.

Nederlandstalige samenvatting

Depressie is een wereldwijd gezondheidsprobleem. De oorzaak van depressie blijft echter onduidelijk, mede door de heterogeniteit van de aandoening, waaronder verschillen tussen leeftijdscategorieën. Vasculaire dysfunctie, neurodegeneratie en hyperglycemie zouden een rol kunnen spelen bij het ontstaan van depressie op latere leeftijd. Voor het ontwikkelen van nieuwe preventie- en behandelstrategieën voor depressie op latere leeftijd, is het van belang een beter inzicht te krijgen in de rol van deze mechanismen bij de ontwikkeling en persistentie van depressie op latere leeftijd.

Het doel van deze dissertatie was om de associaties van vasculaire dysfunctie, neurodegeneratie en hyperglycaemie met prevalentie, incidentie en persisterende symptomen van depressie over tijd te onderzoeken in de algemene bevolking. Tevens werd in deze dissertatie onderzocht of de associatie tussen depressie en cognitief functioneren verklaard kan worden door structurele breinabnormaliteiten. Een algemene introductie, inclusief een overzicht van de onderzochte biologische mechanismen, een beschrijving van het cohort welke gebruikt is in deze thesis, een thesis overzicht en de onderzoeksvragen zijn opgenomen in **Hoofdstuk 1**.

In **Hoofdstuk 2** hebben we geobserveerd dat witte stof laesie volume geassocieerd is met de incidentie van depressieve symptomen in individuen boven de leeftijd van 60 jaar, onafhankelijk van belangrijke demografische, cardiovasculaire en leefstijl-gerelateerde risicofactoren. De associatie was hetzelfde voor vrouwen en mannen en voor individuen met en zonder type 2-diabetes mellitus (T2DM). We vonden geen associatie tussen *cerebral small vessel disease* (CSVD) en incidentie van depressieve symptomen. Tevens vonden we dat witte stof laesie volume geassocieerd is met de persistentie van depressieve symptomen in individuen boven de leeftijd van 60 jaar, terwijl CSVD geassocieerd is met de persistentie van depressieve symptomen onafhankelijk van leeftijdscategorie. In tegenstelling tot onze verwachtingen, vonden we geen associaties tussen markers van breinatrofie met de incidentie of persistentie van depressieve symptomen.

In **Hoofdstuk 3** trokken we de bevindingen van Hoofdstuk 2 door naar de microcirculatie buiten het brein. We zagen dat functionele markers van de microcirculatie in de retina en plasma markers van endotheel dysfunctie geassocieerd waren met prevalentie en incidentie depressieve symptomen,

onafhankelijk van demografische, cardiovasculaire en leefstijl-gerelateerde risicofactoren. De associaties met incident depressieve symptomen waren vergelijkbaar tussen vrouwen en mannen en voor deelnemers met en zonder T2DM. We vonden geen associatie tussen hyperemische reactie van de huid met prevalentie of incidente depressieve symptomen na correctie voor cardiovasculair risico factoren.

In **Hoofdstuk 4** vonden we dat een depressieve stoornis geassocieerd was met een verminderd cognitief functioneren, met verminderde prestaties in informatieverwerkingssnelheid en met executief functioneren en aandacht, maar niet met geheugen. Deze associaties waren onafhankelijk van demografische, cardiovasculaire en leefstijl-gerelateerde risicofactoren, en vergelijkbaar voor vrouwen en mannen en voor deelnemers met en zonder T2DM. In tegenstelling tot onze verwachtingen was een depressieve stoornis niet geassocieerd met CSVD of markers van breinatrofie. Een depressieve stoornis was wel geassocieerd met CSVD bij deelnemers zonder T2DM, maar deze relatie kon de associaties tussen een depressieve stoornis en cognitief functioneren niet verklaren.

In **Hoofdstuk 5** observeerden we dat nuchter plasma glucose, 2-h post-load glucose en HbA1c levels geassocieerd waren met incidente depressieve symptomen, met een verhoogd risico van ~20% per SD hogere hyperglykemie marker. Deze associaties waren onafhankelijk van demografische, cardiovasculaire en leefstijl-gerelateerde risicofactoren, en waren vergelijkbaar bij vrouwen en mannen. We vonden geen associatie tussen huid autofluorescentie en incidente depressieve symptomen. Het verband tussen insulineresistentie en incidentie van depressieve symptomen werd verklaard door cardiovasculaire risicofactoren, in het bijzonder centrale obesitas.

In **Hoofdstuk 6** hebben wij een systematische review en meta-analyse uitgevoerd om te evalueren of er een bidirectionele longitudinale associatie bestaat tussen depressieve symptomen en HbA1c levels. De resultaten ondersteunden een bidirectionele longitudinale associatie, ondanks het relatief kleine aantal studies dat in de meta-analyse kon worden opgenomen.

Ten slotte presenteerden we in **Hoofdstuk 7** de belangrijkste bevindingen van deze dissertatie en gaven we een pathofysiologisch model van depressie op latere leeftijd. Daarnaast werden methodologische overwegingen, klinische implicaties en suggesties voor toekomstig onderzoek besproken.

