

University of Groningen

Physical frailty in late-life depression: evidence for a depression-frailty subtype?

Arts, Matheus

DOI:
[10.33612/diss.147370083](https://doi.org/10.33612/diss.147370083)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Arts, M. (2020). *Physical frailty in late-life depression: evidence for a depression-frailty subtype?* [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.
<https://doi.org/10.33612/diss.147370083>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Chapter X

Summary in Dutch

Introductie

Het concept kwetsbaarheid, ook aangeduid als frailty, kan worden beschouwd als een toestand waarbij ouderen versterkt kunnen reageren op allerlei stressoren. Dit kunnen zowel lichamelijke (bijvoorbeeld een griep of urineweginfectie) als psychosociale (bijvoorbeeld het verlies van een partner) stressoren zijn. We spreken van frailty wanneer de reservecapaciteit van het lichaam dusdanig is verminderd dat men extra kwetsbaar is voor het optreden van allerlei complicaties (Fried et al., 2001; Collard & Oude Voshaar, 2012). Een stressor kan leiden tot een scala van ernstige gezondheidsproblemen, waaronder afhankelijkheid van anderen, invaliditeit, hospitalisatie, postoperatieve complicaties of vervroegd overlijden (Collard & Oude Voshaar, 2012). In mijn dissertatie heb ik de relatie tussen frailty en depressie onderzocht door gebruik te maken van gegevens uit de Nederlandse Studie naar Depressie bij Ouderen (NESDO). NESDO is een klinische cohort studie, waarin we 378 depressieve ouderen hebben vergeleken met 132 niet-depressieve personen en beide groepen over een periode van zes jaar hebben gevolgd.

Een depressieve stoornis komt bij ouderen frequent voor. In vergelijking met jongvolwassenen die depressief worden, heeft een depressie bij ouderen vaker een chronisch beloop en treedt in geval van herstel vaker een terugval op (Stek et al., 2002; Mueller et al., 2004; Mitchell et al., 2005; Licht-Strunk et al., 2007). Het lijkt aannemelijk dat frailty, welke bij ouderen vaker voorkomt, hierin een rol speelt.

In de NESDO studie werd frailty vastgesteld volgens de definitie van Fried en collega's (Fried et al., 2001). Iemand is als frail te classificeren wanneer men voldoet aan tenminste drie van de vijf kenmerken of componenten, te weten 1) ongewild gewichtsverlies, 2) spierzwakte, gemeten met een handknijpkracht meter, 3) een verminderd uithoudingsvermogen of energieniveau, gemeten met zelfrapportage vragenlijsten, 4) beperkte lichamelijke activiteit, en tot slot 5) traagheid, gebaseerd op een gestandaardiseerde looptest (Fried et al., 2001). De definitie van frailty

volgens Fried en collega's gaat dus uit van een puur biomedische benadering. Hiervoor is gekozen, omdat juist de lichamelijke kwetsbaarheid bij psychiatrische patiënten onvoldoende wordt onderkend en deze mensen vaak door hun psychiatrische stoornis reeds psychisch en sociaal kwetsbaar zijn.

Bij ouderen bestaat er een verband tussen frailty en depressie (Collard et al., 2014; Vaughan et al., 2015). Met behulp van de NESDO studie werd aangetoond dat depressieve ouderen vaker als "frail" geclassificeerd kunnen worden dan niet-depressieve ouderen, te weten 27,2% versus 9,8% (Collard et al., 2014). De prevalentie van frailty in de NESDO studie ligt lager dan de prevalentiecijfers van frailty bij depressie beschreven in een recente meta-analyse (Soysal et al., 2017). Het verschil is waarschijnlijk te verklaren doordat depressie in de meeste onderzoeken gebaseerd is op zelfrapportage depressie vragenlijsten, die vooral zicht geven op de subjectieve beleving van de ouderen. Net als frailty, blijkt depressie op latere leeftijd ook geassocieerd te zijn met negatieve gezondheidseffecten, waaronder toename van lichamelijke ziekten en een verhoogd risico op overlijden (Penninx et al., 2013; Cuijpers et al., 2014). In de studies waarin dit werd aangetoond, werd overigens geen rekening gehouden met frailty. Dit betekent dat het mogelijk is dat deze negatieve effecten samenhangen met het feit dat depressieve ouderen vaker frail zijn dan niet depressieve ouderen.

Het is niet vreemd dat frailty nauwelijks is meegenomen in onderzoek naar depressie bij ouderen. Immers, het verrichten van onderzoek bij (kwetsbare) ouderen is dikwijls complex door het gelijktijdig aanwezig zijn van meerdere lichamelijke, psychische, en (psycho)sociale problemen. Het doel van deze dissertatie is om het concept en de klinische relevantie van frailty bij een populatie van depressieve ouderen te ontrafelen.

Deze dissertatie bestaat uit drie delen. In het eerste deel wordt ingegaan op veroudering gerelateerde biomarkers van frailty bij depressie op latere leeftijd. In deel twee wordt gekeken naar de associatie tussen fysieke frailty en veel voorkomende (neuro)psychiatrische symptomen. Tot slot worden in deel drie de negatieve gezondheidseffecten van fysieke frailty bij depressie op latere leeftijd onderzocht.

Deel I: Frailty, biomarkers en depressie

De huidige generatie ouderen kenmerkt zich door een toegenomen levensverwachting. Ook de komende decennia zal het aantal ouderen wereldwijd blijven stijgen. De vraag is echter of men het toegenomen aantal resterende levensjaren ook in een goede gezondheid en met behoud van een goede kwaliteit van leven kan doorbrengen.

De mens wordt gedurende het leven onvermijdelijk blootgesteld aan verouderingsprocessen, maar de snelheid van veroudering verschilt aanzienlijk tussen individuen. Eén van de meest uitdagende aspecten in de ouderengeneeskunde is het verklaren van deze verschillen in biologische veroudering bij personen van dezelfde kalenderleeftijd. Dit heeft ons gestimuleerd om te zoeken naar verschillende biomarkers voor biologische veroudering. Bij deze zoektocht hebben we frailty, volgens de definitie van Fried en collega's, beschouwd als een conditie waarin sprake is van een versnelde biologische veroudering. Het complexe is echter dat een depressieve stoornis ook verondersteld wordt gepaard te gaan met een versnelde biologische veroudering. In de NESDO studie werd echter geen consistente relatie gevonden tussen biomarkers gerelateerd aan veroudering, zoals ontstekingsparameters, telomeerlengte en vitamine D spiegels (Vogelzangs et al., 2014; Oude Voshaar et al., 2014; Schaakxs et al., 2015; Van den Berg et al., 2016; Rozing et al., 2018). Daarom onderzochten we in dit eerste deel van deze dissertatie

of deze biomarkers geassocieerd zijn met frailty binnen de populatie van depressieve ouderen van de NESDO studie. We beschrijven de associatie met laaggradige ontstekingsparameters in hoofdstuk 2, met verkorte telomeerlengte in hoofdstuk 3 en met lage vitamine D spiegels in hoofdstuk 4.

In **hoofdstuk 2** beschrijven we de relatie tussen frailty en ontregeling van het afweersysteem bij depressie op latere leeftijd. Het verouderingsproces leidt namelijk tot een toestand van laaggradige ontsteking, ook wel ‘inflamm-aging’ genoemd (Grolleau et al., 2010). Dit resulteert in een toename van de productie van ontstekingsbevorderende (pro-inflammatoire) cytokines (Alexopoulos & Morimoto, 2011). Verschillende studies concentreerden zich op de associatie tussen cytokines en depressie en vonden dat zowel C-reactief proteïne (hsCRP) als pro-inflammatoire cytokinesspiegels waren verhoogd bij ouderen met depressieve symptomen (Dentino et al., 1999; Penninx et al., 2003; Tiemeier et al., 2003; Bremmer et al., 2008; Milaneschi et al., 2009). Dit konden we echter niet repliceren in de NESDO studie. Daarom hebben wij gekeken of depressieve ouderen die tevens frail waren hogere ontstekingsparameters hadden in vergelijking met depressieve ouderen die niet frail waren. Hiervoor onderzochten we de bloedspiegels van drie ontstekingsparameters, te weten C-reactief proteïne (hsCRP), interleukine 6 (IL-6) en Neutrophil-Gelatinose Geassocieerde Lipocaline (NGAL of Lipocaline-2). Bij onderzoek van de afzonderlijke frailty componenten ontdekten we dat traagheid (lagere loopsnelheid) was geassocieerd met hogere NGAL spiegels en een verminderde handknijpkracht met zowel verhoogde hsCRP als IL-6 spiegels.

Omdat de criteria van het ‘Fried Frailty Fenotype’ deels kunnen overlappen met depressie hebben we een principale componentenanalyse (PCA) uitgevoerd op de vijf frailty componenten. Deze analyse onthulde dat in onze populatie, fysieke frailty twee dimensies vertegenwoordigde. De eerste dimensie kan worden aangeduid met

‘prestatie gebaseerde fysieke frailty’ (performance-based physical frailty) en is gebaseerd op de componenten traagheid (lage loopsnelheid), spierzwakte (lage handknijpkracht) en weinig lichamelijke activiteit. Deze componenten kunnen worden beschouwd als indicatoren van sarcopenie, een conditie van verminderde kracht en uithoudingsvermogen van de spieren, en deze componenten overlappen niet met de criteria van depressie in het latere leven. Weinig lichamelijke activiteit kan echter wel een direct gevolg zijn van een depressief toestandsbeeld. De tweede dimensie, ‘vitaliteit gebaseerde fysieke frailty’ (vitality-based physical frailty), bestaande uit de frailty componenten gewichtsverlies en uitputting, zijn meer waarschijnlijk symptomen van depressie bij ouderen. Uit ons onderzoek kwam naar voren dat enkel ‘performance-based physical frailty’ was geassocieerd met ontstekingsparameters. Dit betekent dat ontregeling van het afweersysteem bij depressie vooral lijkt samen te hangen met de mate van frailty en minder met een depressieve stoornis in engere zin. Hoewel het niet onderzocht is, wijzen deze bevindingen in de richting van een specifiek subtype van depressie bij ouderen, namelijk het ‘depressie-frailty subtype’.

Telomeren zijn zichzelf herhalende stukjes DNA aan de uiteinden van onze chromosomen (ons erfelijk materiaal in elke lichaamscel). Bij elke celdeling neemt de telomeerlengte een beetje af. De telomeerlengte kan worden beschouwd als een biomarker voor cellulaire veroudering. Het blijkt dat verkorting van de telomeren in witte bloedcellen (leukocyten) is geassocieerd met het ontstaan van verschillende leeftijdsgebonden ziekten en met verhoogde sterftcijfers (Cawthon et al., 2003; Honig et al., 2006; Collado et al., 2007; Willeit et al., 2010). In **hoofdstuk 3** hebben we zowel een cross-sectionele als een longitudinale associatie tussen de telomeerlengte en het fysieke frailty fenotype onderzocht bij depressie in het latere leven. Verschillende onderzoeken toonden een relatie tussen verkorte telomeerlengte en depressie aan (e.g. Epel et al., 2004; Damjanovic et al., 2007;

Kananen et al., 2010; Tyrka et al., 2010; Garcia-Rizo et al., 2013; Verhoeven et al., 2014). Deze bevindingen konden echter niet worden gerepliceerd in de NESDO studie (Schaakxs et al., 2015). In onze steekproef van depressieve ouderen was de telomeerlengte enkel cross-sectioneel geassocieerd met het aantal frailty componenten, maar niet met de aanwezigheid van frailty als een syndroom. Dit wordt onder meer verklaard door het feit dat depressie op latere leeftijd een meer heterogeen karakter heeft in vergelijking met depressie op jongere leeftijd, waardoor kleine effecten voor specifieke subgroepen gemaskeerd kunnen worden. Bovendien was de telomeerlengte bij de baselinemeting (nulmeting) niet geassocieerd met enige verandering in frailty parameters gedurende een twee jaar follow-up. Deze bevindingen zijn in overeenstemming met een toenemend aantal cross-sectionele en longitudinale studies die geen verband hebben gemeld tussen fysieke frailty en telomeerlengte in een niet-depressieve populatie (Woo et al., 2008; Collerton et al., 2012; Yu et al., 2015.; Breitling et al., 2016). De kalenderleeftijd blijkt een belangrijke oorzaak voor de variatie in de associatie tussen depressie en telomeerlengte. Een mogelijke versturende factor, welke met de leeftijd kan toenemen, is de aanwezigheid van onderliggende chronische somatische ziekten, omdat in psychiatrische cohortstudies meestal geen rekening wordt gehouden met de ernst en chroniciteit van somatische ziekten. Wolkowitz en collega's hebben beschreven dat de biologische leeftijd van depressieve volwassenen tenminste 10 jaar hoger ligt in vergelijking met hun kalenderleeftijd (Wolkowitz et al., 2010). Uit de resultaten van onze studie concludeerden wij dat fysieke frailty en telomeerlengte moeten worden beschouwd als twee verschillende, maar waarschijnlijk wel complementaire markers van het verouderingsproces.

Vitamine D is betrokken bij verschillende cellulaire verouderingsprocessen waaronder proliferatie, cellulaire differentiatie en geprogrammeerde celdood (apoptosis) (Pusceddu et al., 2015; Berridge, 2017). Een eerder onderzoek binnen de

NESDO studie toonde bij depressieve patiënten significant lagere vitamine D spiegels aan in vergelijking met de niet-depressieve controlegroep (Oude Voshaar et al., 2014). Echter, in de NESDO studie waren lagere vitamine D spiegels niet gerelateerd aan het beloop van depressie na twee jaar. We zagen overleden depressieve ouderen met een lagere vitamine D spiegel significant vaker binnen twee jaar dan depressieve ouderen met hogere vitamine D hogere spiegels (Van den Berg et al., 2016). Deze resultaten kunnen suggereren dat vitamine D deficiëntie een biomarker is voor een slechte somatische gezondheidstoestand van frailty. In **hoofdstuk 4** onderzochten we daarom binnen een depressieve populatie ouderen of de hoeveelheid vitamine D in het bloed samenhang met de aanwezigheid van frailty, zowel op baseline als een verandering in frailty status op twee jaar. Bij de baselinemeting bleek dat er bij de mensen met een hogere vitamine D spiegel minder vaak sprake was van frailty. Als we alleen keken naar de deelnemers die bij de baselinemeting depressief waren, maar niet frail, zagen we dat bij hogere vitamine D spiegels de kans dat iemand na twee jaar alsnog frail was geworden 50% kleiner was dan bij lagere spiegels. Opvallend was dat bij de mensen die bij het baselineonderzoek zowel depressief als frail waren hogere vitamine D spiegels juist ongunstig waren: bij deze mensen was de kans dat er na twee jaar nog steeds sprake was van frailty groter dan bij de mensen met een lagere vitamine D spiegel. Nader onderzoek is nodig om te kunnen aantonen of deze bevinding verklaard kan worden doordat wij een heel specifieke onderzoekspopulatie hadden (enkel mensen met depressie), of dat dit misschien veroorzaakt wordt door een nog onbekend beschermend effect van een vitamine D tekort.

Opgemerkt moet worden dat de gevonden associaties tussen frailty en ontstekingsparameters, telomeerlengte en vitamine D relatief klein waren en soms alleen aanwezig zijn wanneer men zich beperkt tot specifieke componenten van frailty parameters (zoals 'performance-based fysieke frailty'). Desondanks laten deze

bevindingen tezamen zien dat fysieke frailty wel degelijk een valide concept is bij depressie in het latere leven. Bovendien kan de aanwezigheid van frailty wijzen op een specifieke subgroep van depressieve patiënten waarbij biologische verouderingsprocessen meer prominent zijn.

Deel II: Frailty en (neuro)psychiatrische symptomen

Hoewel studies over de associatie tussen frailty en psychopathologie zich vooral richten op depressie, is frailty waarschijnlijk net zo relevant voor andere (neuro)psychiatrische symptomen of stoornissen (Andrew & Rockwood, 2007). In dit tweede deel van deze dissertatie onderzoeken we daarom ook het verband tussen frailty, cognitieve achteruitgang (hoofdstuk 5) en Somatisch Onvoldoende verklaarde Lichamelijke Klachten (SOLK) (hoofdstuk 6).

Frailty gaat vaak samen met cognitieve achteruitgang, zoals verminderde geheugenfunctie. Wanneer deze fysieke en cognitieve achteruitgang tezamen bij één patiënt voorkomen, wordt ook wel gesproken over 'cognitieve frailty'. Omdat depressie bij ouderen zowel samenhangt met fysieke frailty als een achteruitgang van de cognitieve functies, werd in **hoofdstuk 5** onderzocht of in een groep depressieve ouderen een verband was tussen frailty en het cognitief functioneren. Frailty werd wederom gemeten volgens de criteria van Fried en collega's (Fried et al., 2001). Het cognitief functioneren werd met behulp van drie neuropsychologische testen onderzocht, welke gezamenlijk vier cognitieve domeinen in kaart brengen: het verbale geheugen, het werkgeheugen, de mate van afleidbaarheid bij volgehouden aandacht (interferentie controle) en tot slot de snelheid van informatieverwerking.

Uit het onderzoek kwam naar voren dat bij depressieve ouderen frailty geassocieerd is met een verminderd cognitief functioneren op drie van de vier onderzochte

domeinen, namelijk het verbaal geheugen, werkgeheugen en de verwerkingssnelheid. Dit wijst op eenzelfde relatie als bij niet-depressieve ouderen. Echter, opvallend was dat er geen relatie werd gevonden tussen de interferentie controle (de mate van afleidbaarheid bij volgehouden aandacht) en frailty. Dit kan verklaard worden doordat depressie bij ouderen sterk geassocieerd is met executieve functiestoornissen, waaronder ook de interferentie controle valt. Dit betekent dat het concept 'cognitieve frailty' zeker relevant is om kwetsbare depressieve ouderen op te sporen, maar mogelijk anders gedefinieerd moet worden in het geval iemand depressief is.

In **hoofdstuk 6** werd de mate van frailty en somatische comorbiditeit vergeleken tussen ouderen met somatisch onvoldoende verklaarde lichamelijke klachten (SOLK) en ouderen met somatisch verklaarde lichamelijke klachten. Daarnaast werd gekeken of er een associatie is tussen de ernst van de SOLK en de ernst van frailty en/of somatische comorbiditeit. Bij dit onderzoek werd gebruik gemaakt van data uit de Older Persons with Medically Unexplained Symptoms (OPUS) studie. Aan deze studie namen 118 ouderen met SOLK deel en 154 ouderen met lichamelijke verklaarde klachten. SOLK wordt vaak gezien als psychologische of psychiatrische somatiek; ernstige gevallen worden binnen de psychiatrie geclassificeerd als een somatoforme stoornis (DSM-IV) of somatische symptoom stoornissen (DSM-5). Van de 118 ouderen met SOLK, bleek bij 53,4% tevens een somatoforme stoornis. Echter, wij waren vooral geïnteresseerd in het lichamenlijk functioneren en frailty. In dit onderzoek werd verder aangetoond dat ouderen met SOLK significant minder somatische comorbiditeit hebben dan ouderen met somatisch verklaarde lichamelijke klachten, terwijl ze wel evenveel medicatie bleken te gebruiken. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat patiënten met SOLK vaker artsen bezoeken in hun zoektocht naar een verklaring en behandeling voor hun klachten. Daarnaast waren ouderen met SOLK significant meer frail dan ouderen met somatisch

verklaarde lichamelijke klachten. Bij ouderen met SOLK was er dus sprake van een hogere biologische leeftijd. Deze bevindingen kunnen erop wijzen dat frailty bij een deel van de ouderen leidt tot lichamelijke sensaties of aspecifieke symptomen die voor artsen niet toe te schrijven zijn aan bekende lichamelijke ziektes, maar waarvoor patiënten wel hulp zoeken. Frailty zou zo kunnen leiden tot SOLK. Anderzijds kan het ook betekenen dat SOLK leidt tot een snellere veroudering, bijvoorbeeld doordat men bij lichamelijke klachten zich probeert te ‘beschermen’ door minder actief te zijn of zich sociaal terug te trekken. Het zou dus goed kunnen dat SOLK en frailty in twee richtingen met elkaar geassocieerd zijn. Ongeacht de richting van het verband, blijft onderkenning van frailty bij ouderen met SOLK relevant, omdat juist bij frailty het raadzaam is terughoudend te zijn met het voorschrijven van medicatie.

Deel III: Frailty en het beloop van depressie en mortaliteit

In het derde deel van deze dissertatie focussen wij ons op de klinische relevantie van frailty bij depressie. In **hoofdstuk 7** hebben we de prognostische impact van frailty op de uitkomst en het beloop van depressie bij ouderen onderzocht. Hiervoor maakten we gebruik van de gegevens die bij de baselinemeting en na 2 jaar verzameld zijn. Het bleek dat ouderen die een depressie hadden en fysiek frail waren, een ongunstiger beloop van de depressie hadden. Op de tweejaarsmeting voldeden de ouderen die depressief en frail waren significant vaker aan de criteria voor een depressieve stoornis dan ouderen die niet frail waren.

In NESDO hebben we echter de depressieve symptomen elke 6 maanden gemeten met een zelfinvulvragenlijst, de Inventory of Depressive Symptoms. Uit de analyse van deze gegevens blijkt wederom dat frailty geassocieerd is met een slechter beloop van de depressieve symptomen. Dat wil zeggen, frailty gaat gepaard met een hoger symptoom niveau, maar dat symptoom niveau neemt wel sneller af gedurende de follow-up periode. Echter, op de tweejaarsmeting blijft de ernst van

de depressieve klachten hoger onder patiënten met frailty dan in de groep zonder frailty.

Deze resultaten zijn potentieel heel belangrijk. Immers, kwetsbare, depressieve ouderen verbeteren best sterk qua stemming, maar houden vaker residuele symptomen. Volgens de DSM-IV zijn ze ook minder vaak in volledige remissie. De vraag rijst of deze klachten gezien moeten worden als residuele depressiesymptomen óf dat we deze klachten moeten toeschrijven aan biologische veroudering. In het eerste geval betekent het een agressievere behandeling conform onze behandelalgoritmen. In het tweede geval moeten we juist veel voorzichtiger handelen om complicaties te voorkomen en geen verdere medicamenteuze stappen ondernemen, maar enkel psychotherapeutische stappen en interventies gericht op conditieverbetering. Deze populatie zou dus mogelijk meer kunnen profiteren van geriatrische revalidatie dan van psychiatrische behandeling.

In **hoofdstuk 8** hebben we gekeken of fysieke frailty het sterftecijfer voorspelt bij ouderen die reeds een verhoogd risico lopen op vroegtijdig overlijden als gevolg van een depressieve stoornis. Ook werd er gekeken of de leeftijd gerelateerde biomarkers, namelijk de inflammatoire markers (CRP, IL-6, lipocalin-2), vitamine D en telomeerlengte, een rol spelen in de associatie tussen frailty en mortaliteit. Na 6 jaar bleek dat 26,2% van de depressieve ouderen met frailty was overleden, in vergelijking met 12,7% van de depressieve ouderen zonder frailty. Hoge spiegels van CRP en lipocalin-2 voorspelden vroegtijdig overlijden, terwijl hoge vitamine D spiegels een beschermd effect bleken te hebben op vroegtijdig overlijden. Deze leeftijd gerelateerde biomarkers verklaarden voor een deel het verband tussen frailty en mortaliteit. Deze bevindingen ondersteunen wederom de validiteit van het frailty concept in een depressieve populatie. Immers, frailty is een risicofactor voor voortijdig overlijden en ook onder depressieve ouderen wordt dit gevonden. Net als in de somatische geneeskunde, zou frailty in de psychiatrie een zinvolle variabele

kunnen zijn om ouderen met een verhoogd risico op bijwerkingen en voortijdig overlijden te identificeren. Vervolgstudies moeten uitwijzen of behandeling van depressie bij ouderen met frailty tot betere mentale en fysieke uitkomsten leidt wanneer specifieke geriatrische interventies worden ingezet om de mate van frailty te stabiliseren en het risico op complicaties en verhoogde mortaliteit te verlagen.

Conclusies

Ondanks het feit dat frailty en depressie deels overlappende concepten zijn, kan frailty valide gemeten worden binnen de depressieve populatie ouderen. Immers, in deel I van deze dissertatie vonden we dat frailty specifiek samenhang met verschillende biomarkers van veroudering en in deel III met voortijdig overlijden. De geringe sterkte van de gevonden associaties in het eerste deel van de thesis kan worden verklaard door het feit dat fysieke frailty een multifactoriële aandoening is. Op basis voor deze dissertatie als geheel, maar vooral in deel II, kan men beargumenteren dat zowel psychopathologie (depressie en SOLK) alsmede verminderd cognitief functioneren onderdeel zouden moeten zijn van het concept frailty. Echter, het includeren van psychiatrische stoornissen in het frailty concept zou negatieve gevolgen hebben voor de ouderenpsychiatrie zoals blijkt in deel III, waarin we beschrijven dat fysieke frailty een relevant concept lijkt te zijn bij ouderdomsdepressie. Fysieke frailty heeft een negatieve invloed op de prognose van depressie, zowel vanuit het perspectief van mentale gezondheid (non-remissie), als vanuit het perspectief van somatische gezondheid (het voorspellen van mortaliteit).

Vanuit klinisch perspectief kunnen we stellen dat depressie en frailty op latere leeftijd met elkaar samenhangen. Toekomstig onderzoek zou erop gericht moeten zijn verder te onderzoeken of het 'depressie-frailty' subtype een valide concept is om depressieve ouderen met een verhoogd risico op negatieve gezondheidsrisico's te identificeren en hoe de prognose van dit subtype specifiek verbeterd kan worden.

Gezien de complexiteit om depressie en frailty te ontrafelen op latere leeftijd, kan men pleiten voor een betere integratie van somatische en geestelijke gezondheidszorg voor de populatie oudste ouderen. Specifieke behandelingsmodaliteiten om zowel depressie als frailty bij ouderen te verminderen moeten verder worden onderzocht in toekomstige interventieonderzoeken. Daarnaast moeten behandelstudies opgezet worden specifiek voor de behandeling van patiënten die voldoen aan het 'depressie-frailty' fenotype, als potentieel subtype van depressie op latere leeftijd. Potentieel kansrijke interventies zijn vermindering van polyfarmacie (of een kritische medicatiebeoordeling), lichaamsbeweging (inclusief weerstandstraining), voedingsinterventies en psychotherapeutische interventies uit de zogenaamde positieve psychologie.

Referenties

Alexopoulos GS, Morimoto SS. The inflammation hypothesis in geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26(11):1109-1118.

Andrew MK, Rockwood K. Psychiatric illness in relation to frailty in community-dwelling elderly people without dementia: a report from the Canadian study of health and aging. *Can J Aging* 2007;26(1):33-38.

Berridge MJ. Vitamin D deficiency accelerates ageing and age-related diseases: a novel hypothesis. *J Physiol* 2017;595(22):6825–6836.

Breitling LP, Saum KU, Perna L, Schöttker B, Holleczer B, Brenner H. Frailty is associated with the epigenetic clock but not with telomere length in a German cohort. *Clin Epigenetics* 2016;8:21.

Bremmer MA, Beekman AT, Deeg DJ, Penninx BW, Dik MG, Hack CE, Hoogendijk WJ. Inflammatory markers in late-life depression: results from a population-based study. *J Affect Disord* 2008;106(3):249-255.

Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber RA. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet* 2003;361(9355):393–395.

Collado M, Blasco MA, Serrano M. Cellular senescence in cancer and aging. *Cell* 2007;130:223–233.

Collard RM, Comijs HC, Naarding P, Oude Voshaar RC. Physical frailty: vulnerability of patients suffering from late-life depression. *Aging Ment Health* 2014;18(5):570-578.

Collard RM, Oude Voshaar RC. Frailty; een kwetsbaar begrip. *Tijdschr Psychiatr* 2012;54:59-69.

Collerton J, Martin-Ruiz C, Davies K, Hilkens CM, Isaacs J, Kolenda C, Parker C, Dunn M, Catt M, Jagger C, von Zglinicki T, Kirkwood TB. Frailty and the role of inflammation, immunosenescence and cellular ageing in the very old: cross-sectional findings from the Newcastle 85+ study. *Mech Ageing Dev* 2012;133(6):456-466.

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(4):453-462.

Damjanovic AK, Yang Y, Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Nguyen H, Laskowski B, Zou Y, Beversdorf DQ, Weng NP. Accelerated telomere erosion is associated with a declining immune function of caregivers of Alzheimer's disease patients. *J Immunol* 2007;179(6):4249-4254.

Dentino AN, Pieper CF, Rao MK, Currie MS, Harris T, Blazer DG, Cohen HJ. Association of interleukin-6 and other biologic variables with depression in older people living in the community. *J Am Geriatr Soc* 1999;47(1):6-11.

Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD, Cawthon RM. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(49):17312-17315.

Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA, Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-M156.

Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Miller BJ, Oliveira C, Justicia A, Griffith JK, Heaphy CM, Bernardo M, Kirkpatrick B. Abnormal glucose tolerance, white blood cell count, and telomere length in newly diagnosed, antidepressant-naïve patients with depression. *Brain Behav Immun* 2013;28:49-53.

Grolleau-Julius A, Ray D, Yung RL. The role of epigenetics in aging and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;39:42-50.

Honig LS, Schupf N, Lee JH, Tang MX, Mayeux R. Shorter telomeres are associated with mortality in those with APOE epsilon4 and dementia. *Ann Neurol* 2006;60(2):181–187.

Kananen L, Surakka I, Pirkola S, Suvisaari J, Lonqvist J, Peltonen L, Ripatti S, Hovatta I. Childhood adversities are associated with shorter telomere length at adult age both in individuals with an anxiety disorder and controls. *PloS One* 2010;5(5):e10826.

Licht-Strunk E, van der Windt DA, van Marwijk HW, de Haan M, Beekman AT. The prognosis of depression in older patients in general practice and the community: a systematic review. *Fam Pract* 2007;24(2):168-180.

Milaneschi Y, Corsi AM, Penninx BW, Bandinelli S, Guralnik JM, Ferrucci L. Interleukin-1 receptor antagonist and incident depressive symptoms over 6 years in older persons: the InCHIANTI study. *Biol Psychiatry* 2009;65(11):973-978.

Mitchell AJ, Subramaniam H. Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *Am J Psychiatry* 2005;162:1588-1601.

Mueller TI, Kohn R, Leventhal N, Leon AC, Solomon D, Coryell W, Endicott J, Alexopoulos GS, Keller MB. The course of depression in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12(1):22-29.

Oude Voshaar RC, Derks WJ, Comijs HC, Schoevers RA, de Borst MH, Marijnissen RM. Antidepressants differentially related to 1,25-(OH)₂ vitamin D3 and 25-(OH) vitamin D3 in late-life depression. *Transl Psychiatry* 2014;4:e383.

Penninx BW, Kritchevsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S, Ferrucci L, Harris T, Pahor M. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition study. *Biol Psychiatry* 2003;54(5):566-572.

Penninx BW, Milaneschi Y, Lamers F, Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med* 2013;11:129.

Pusceddu I, Farrell CL, Di Pierro AM, Jani E, Herrmann W, Herrmann M. The association of vitamin D deficiency and incident frailty in older women: the role of cardiometabolic diseases. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(11):1661-1678.

Rozing MP, Veerhuis R, Westendorp RGJ, Eikelenboom P, Stek M, Marijnissen RM, Oude Voshaar RC, Comijs HC, van Exel E. Inflammation in older subjects with early- and late-onset depression in the NESDO study: a cross-sectional and longitudinal case-only design. *Psychoneuroendocrinology* 2019;99:20-27.

Schaakxs R, Verhoeven JE, Oude Voshaar RC, Comijs HC, Penninx BW. Leukocyte telomere length and late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015;23:423-432.

Soysal P, Veronese N, Thompson T, Kahl KG, Fernandes BS, Prina AM, Solmi M, Schofield P, Koyanagi A, Tseng PT, Lin PY, Chu CS, Cosco TD, Cesari M, Carvalho AF, Stubbs B. Relationship between depression and frailty in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2017;36:78-87.

Stek ML, van Exel E, van Tilburg W, Westendorp RG, Beekman AT. The prognosis of depression in old age: outcome six to eight years after clinical treatment. *Aging Ment Health* 2002;6(3):282-285.

Tiemeier H, Hofman A, van Tuijl HR, Kiliaan AJ, Meijer J, Breteler MM. Inflammatory proteins and depression in the elderly. *Epidemiology* 2003;14(1):103-107.

Tyrka AR, Price LH, Kao HT, Porton B, Marsella SA, Carpenter LL. Childhood maltreatment and telomere shortening: preliminary support for an effect of early stress on cellular aging. *Biol Psychiatry* 2010;67(6):531-534.

Van den Berg KS, Marijnissen RM, van den Brink RH, Naarding P, Comijs HC, Oude Voshaar RC. Vitamin D deficiency, depression course and mortality: longitudinal results from the Netherlands Study on Depression in Older persons (NESDO). *J Psychosom Res* 2016;83:50-56.

Vaughan L, Corbin AL, Goveas JS. Depression and frailty in later life: a systematic review. *Clin Interv Aging* 2015;10:1947-1958.

Verhoeven JE, Révész D, Epel ES, Lin J, Wolkowitz OM, Penninx BW. Major depressive disorder and accelerated cellular aging: results from a large psychiatric cohort study. *Mol Psychiatry* 2014;19(8):895-901.

Vogelzangs N, Comijs HC, Oude Voshaar RC, Stek ML, Penninx BWJH. Late-life depression symptom profiles are differentially associated with immunometabolic functioning. *Brain Behav Immun* 2014;41:109-115.

Willeit P, Willeit J, Mayr A, Weger S, Oberhollenzer F, Brandstatter A, Kronenberg F, Kiechl S. Telomere length and risk of incident cancer and cancer mortality. *JAMA* 2010;304(1):69-75.

Wolkowitz OM, Epel ES, Reus VI, Mellon SH. Depression gets old fast: do stress and depression accelerate cell aging? *Depress Anxiety* 2010;27(4):327-338.

Woo J, Tang NL, Suen E, Leung JC, Leung PC. Telomeres and frailty. *Mech Ageing Dev* 2008;129(11):642-648.

Yu R, Tang N, Leung J, Woo J. Telomere length is not associated with frailty in older Chinese elderly: cross-sectional and longitudinal analysis. *Mech Ageing Dev* 2015;152:74-79.

