

Aus dem CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie,  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Benjamin Franklin  
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Prof. h.c. Dipl.-Psych. Isabella Heuser-Collier

## **Habilitationsschrift**

### **Der Einfluss klinischer, sozialer und biologischer Faktoren auf metabolische Komorbiditäten der Depression und Therapieerfolg**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Experimentelle Psychiatrie und Psychotherapie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Woo Ri Chae, MSc**

**Eingereicht: Oktober 2022**

**Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries**

**1. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Sarah Kittel-Schneider**

**2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Falk Kiefer**

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
Abkürzungen.....	2
1 Einleitung.....	3
1.1 Epidemiologie der Komorbidität Depression und metabolische Erkrankungen.....	3
1.2 Einflussfaktoren auf metabolische Komorbiditäten der Depression .....	4
1.2.1 Klinische Faktoren.....	4
1.2.2 Behaviorale und psychosoziale Faktoren .....	6
1.2.3 Biologische Faktoren.....	7
1.3 Heterogenität der Depression: das Konzept der immunometabolischen Depression.....	10
1.4 Zusammenfassung und Zielsetzung der eigenen Arbeiten .....	12
2 Eigene Arbeiten .....	14
2.1 Prädiktoren für das Behandlungsergebnis bei stationär behandelten Patient:innen mit Depression.....	14
2.2 Die prognostische Bedeutung von metabolischen Risikofaktoren am Beispiel von Altersdepression .....	24
2.3 Metabolisches Risiko bei jungen unmedizierten depressiven Patient:innen im Vergleich zu gematchten gesunden Kontrollproband:innen.....	32
2.4 Epidemiologie und soziale Determinanten von komorbider Depression und Adipositas .....	44
2.5 Separate und additive Effekte von Depression und Adipositas auf das C-reaktive Protein und die Symptomspezifität .....	56
3 Diskussion.....	67
3.1 Klinische Einflussfaktoren .....	67
3.2 Soziale Einflussfaktoren .....	69
3.3 Biologische Einflussfaktoren.....	72
3.3.1 Neuroendokrine Veränderungen .....	72
3.3.2 Low-grade Inflammation.....	72
3.4 Schlussfolgerungen und Ausblick .....	74
4 Zusammenfassung .....	77
5. Literaturverzeichnis .....	79
Danksagung.....	93
Erklärung.....	94

## Abkürzungen

BMI	Body-Mass-Index
CRH	Corticotropin-Releasing Hormon
CRP	C-reaktives Protein
DEGS1-Studie	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DHEA-S	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Ausgabe
GR	Glucocorticoidrezeptor
HDL	High-density Lipoprotein
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebenniere-Achse
IL-6	Interleukin-6
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MDD	Major Depression
MR	Mineralocorticoidrezeptor
MSLS	Maine-Syracuse-Longitudinal-Study
NEGR1-Gen	Neuronaler Wachstumsregulator 1-Gen
NESDA	Netherlands Study of Depression and Anxiety
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
RKI	Robert Koch-Institut
SES	Sozioökonomischer Status
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor-alpha
WHO	Weltgesundheitsorganisation

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie der Komorbidität Depression und metabolische Erkrankungen

Die Major Depression (MDD) zählt zu den weltweit wichtigsten Ursachen für gesundheitliche Beeinträchtigungen und ist mit vielen psychischen und körperlichen Folgeerkrankungen assoziiert (1). Metabolische Erkrankungen gehören zu den häufigsten Komorbiditäten der Depression (2, 3). So betrug die Prävalenz von metabolischem Syndrom, das das parallele Auftreten von verschiedenen kardiometabolischen Risikofaktoren wie viszerale Adipositas, Fettstoffwechselstörung, Bluthochdruck und Insulinresistenz bezeichnet, bei Patient:innen mit MDD 30.5% in einer Meta-Analyse von 18 Studien (4). Eine weitere Meta-Analyse zeigte, dass bei 8.7% der Patient:innen mit MDD Typ-2-Diabetes mellitus besteht (5). Daher ist davon auszugehen, dass fast jede/r dritte depressive Patient/in die Kriterien für das metabolische Syndrom erfüllt und fast jede/r zehnte depressive Patient/in gleichzeitig Diabetiker/in ist.

Nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird ab einem Body-Mass-Index (BMI) von  $30 \text{ kg/m}^2$  bei Erwachsenen von Adipositas gesprochen. Adipositas ist die Vorstufe von verschiedenen metabolischen Folgeerkrankungen inkl. Typ-2-Diabetes mellitus und das metabolische Syndrom (6). Entgegen der Annahme, dass Adipositas bloß ein zu hohes Körpergewicht sei, wird sie von der WHO bereits seit 2000 als eine chronische Erkrankung eingestuft, die mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden ist (7). Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1-Studie), die von 2009 bis 2011 durchgeführt wurde, zeigen, dass rund 24% der Erwachsenen in Deutschland adipös sind (8). Weltweit wird geschätzt, dass die Prävalenz von Adipositas tendenziell steigt und jährlich etwa 4 Millionen Todesfälle auf Adipositas zurückzuführen sind, 2/3 davon aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen (9). Die Prävalenz von Depression liegt bei Patient:innen mit Adipositas und anderen metabolischen Erkrankungen deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung. Beispielsweise ist eine moderate bis schwere depressive Symptomatik etwa drei- bis viermal so häufig bei Frauen mit einem BMI von über 35 im Vergleich zu normgewichtigen Frauen ( $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ ) (10). Weiterhin haben Patient:innen mit Typ-2-Diabetes mellitus eine zwei- bis dreimal höhere Prävalenz von MDD im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nach einem Umbrella-Review von 32 Übersichtsarbeiten (11).

Longitudinale Studien belegen den bidirektionalen Zusammenhang zwischen Depression und metabolischen Erkrankungen wie Adipositas, Typ 2 Diabetes mellitus und metabolischem Syndrom (12-14). Liegen Depression und metabolische Erkrankungen bereits gemeinsam vor, beeinflussen sie in einem wechselseitigen Zusammenspiel die Prognose der Erkrankungen negativ. Bei komorbider Depression ist die Wahrscheinlichkeit für verschiedene Komplikationen von Diabetes mellitus erhöht (15). Umgekehrt ist das Ergebnis nach pharmakologischer Behandlung der Depression bei Patient:innen mit metabolischen Auffälligkeiten oder Adipositas schlechter als bei metabolisch Gesunden (16-18). Auch neigen Patient:innen mit MDD mit komorbidem metabolischem Syndrom zu chronischer depressiver Symptomatik (19). Komorbide Depression bei metabolischen Erkrankungen wirkt sich zudem insgesamt negativ auf die Funktionsfähigkeit und Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen aus (20, 21). Für das Gesundheits- und Sozialsystem entstehen außerdem hohe direkte und indirekte Kosten durch die Komorbidität (22). Kardiovaskuläre Erkrankungen (häufig die Folge von metabolischem Syndrom) erklären einen wesentlichen Anteil an erhöhter Mortalität bei Patient:innen mit MDD (23). Aber auch das Vorliegen von Depression bei Patient:innen mit metabolischen Erkrankungen führt zu einem erhöhten Risiko für vorzeitige Mortalität (24), sodass hier von Wechselwirkungen zwischen Depression und metabolischen Erkrankungen auszugehen sind.

Die hohe Prävalenz von Depression und metabolischen Erkrankungen und deren reziprokes Zusammenspiel mit negativen Auswirkungen auf die Gesundheit von Individuen und auf die Gesellschaft unterstreichen die besondere klinische Relevanz von metabolischen Komorbiditäten der Depression. Anschließend werden klinische, psychosoziale und biologische Mechanismen vorgestellt, die den bidirektionalen Zusammenhang zwischen MDD und metabolischen Erkrankungen beeinflussen.

## 1.2 Einflussfaktoren auf metabolische Komorbiditäten der Depression

### 1.2.1 Klinische Faktoren

Die Einnahme bestimmter Antidepressiva wird häufig mit Gewichtszunahme assoziiert (25), auch wenn es zwischen den einzelnen Substanzen deutliche Unterschiede bezüglich des gewichtssteigernden Potenzials gibt (26). In einer Meta-Analyse über den Einfluss von verschiedenen Antidepressiva auf den Gewichtsverlauf war Amitriptylin, Mirtazapin und Paroxetin mit den höchsten

Gewichtszunahmen vergesellschaftet (26). Auf der anderen Seite waren Bupropion und Milnacipran langfristig eher mit einer Gewichtsabnahme assoziiert (26, 27). Nach einem 2-Jahres-Follow-up war die Einnahme von Antidepressiva insgesamt mit einer Gewichtszunahme verbunden, jedoch verschwand die Assoziation, wenn für das Vorliegen von MDD kontrolliert wurde, sodass eine Konfundierung durch die Indikation wahrscheinlich ist (28). Darunter versteht man, dass die Depression selbst (Indikation) und nicht die Behandlung durch die Antidepressiva für die Gewichtszunahme verantwortlich ist.

Für das metabolische Syndrom gibt es Hinweise, dass das Risiko für metabolisches Syndrom für bestimmte Antidepressiva mit hoher Affinität zum Histamin-H1-Rezeptor erhöht ist (29). Weiterhin betrug die Wahrscheinlichkeit für metabolisches Syndrom bei Einnahme von Antidepressiva im Vergleich zu keiner Antidepressivaeinnahme das 2,2-fache in einer Querschnittsanalyse der Maine-Syracuse-Longitudinal-Study (MSLS)-Kohorte (30). Bezüglich Typ-2-Diabetes mellitus gibt es aus Beobachtungsstudien ebenfalls Hinweise für ein erhöhtes Risiko durch die Einnahme von Antidepressiva (31). Es gibt jedoch auch gegenteilige Befunde. In einer Meta-Analyse von randomisierten kontrollierten Studien führten Selektive-Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) bei Patient:innen mit MDD und komorbider Typ-2-Diabetes mellitus zu einer moderat verbesserten glykämischen Kontrolle (32). Insgesamt lassen bisherige Befunde aus hauptsächlich Beobachtungsstudien nur begrenzt Rückschlüsse auf kausale Zusammenhänge zwischen Antidepressiva und metabolischen Erkrankungen zu aufgrund von der oben beschriebenen Konfundierung durch Indikation sowie fehlende Differenzierung verschiedener Antidepressiva. Wie Gramaglia et al. in einem Mini-Review schlussfolgerte, sind - mit Ausnahme von Antidepressiva mit hoher Affinität zum Histamin-H1-Rezeptor - weitere Studien notwendig, um den Effekt von Antidepressiva auf das Risiko fürs metabolische Syndrom zu beurteilen (33).

Darüber hinaus gibt es Hinweise für einige klinische Faktoren, die die Assoziation zwischen Depression und metabolischen Erkrankungen moderieren. Beispielsweise ist der Zusammenhang zwischen Depression und Adipositas stärker für viszerale Adipositas im Gegensatz zur allgemeinen Adipositas definiert durch BMI (34). Außerdem wurden stärkere Zusammenhänge berichtet, wenn klinisch signifikante MDD vorlag im Vergleich zu selbstberichteten Symptomen der Depression sowie für Adipositas permagna ( $\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) (14, 35).

Eine Vielzahl an Studien zeigen eine besondere Rolle von metabolischen Auffälligkeiten bei der Entstehung von Altersdepression auf (36), wobei die Assoziation zwischen Depression und metabolischen Auffälligkeiten bei älteren Patient:innen mit MDD nicht immer gezeigt werden konnte (37). Die Wahrscheinlichkeit für chronische depressive Symptomatik betrug bei Vorliegen vom

metabolischen Syndrom bei älteren Patient:innen (> 65 Jahre) das 2,66-fache nach Adjustierung für konfundierende Variablen wie Alter, Geschlecht, Gesundheitsverhalten und chronische körperliche Erkrankungen, wobei alle Einzelkomponenten des metabolischen Syndroms außer Glukoseintoleranz zu dieser Assoziation beitrug (19). Daher könnte die Chronizität der depressiven Symptomatik ein wichtiger klinischer Faktor sein, der die Entwicklung von metabolischen Komorbiditäten begünstigt oder aus der Komorbidität hervorgeht.

### 1.2.2 Behaviorale und psychosoziale Faktoren

Bisherige Studien belegen eine höhere Wahrscheinlichkeit für ungünstiges Gesundheitsverhalten bei Patient:innen mit Depression wie Rauchen, ungesunde Ernährung, Inaktivität/Bewegungsmangel und Schlafmangel (38). All diese Faktoren sind ihrerseits mit metabolischen Erkrankungen vergesellschaftet (39-41) und könnten den Zusammenhang von Depression und metabolischen Erkrankungen erklären. Unzufriedenheit mit dem eigenen Körperbild und emotionales Essen (die Neigung negative und positive Gefühle mit Essen zu kompensieren bzw. zu verstärken) liegen häufig bei depressiven Menschen vor und mediiieren die Beziehung zwischen Depression und Adipositas (42, 43). Frühkindliche Stresserfahrungen sind mit einer Reihe an negativen Auswirkungen auf die psychische und körperliche Gesundheit verbunden. So sind Erwachsene mit Missbrauchserfahrungen in der Kindheit häufiger von kardiometabolischen Erkrankungen (44) und Depression (45) betroffen, wobei eine Vulnerabilität für Stresseffekte eine besondere pathophysiologische Rolle zu spielen scheint (45).

Menschen mit Depression sind häufig mit Stigmatisierung aus dem Umfeld und der Gesellschaft konfrontiert (46). Unter den metabolischen Erkrankungen liegen für Adipositas aufgrund ihrer äußeren Sichtbarkeit die meisten Befunde zu den negativen Effekten der Stigmatisierung auf die psychische Gesundheit vor (47). Gewichtbezogene Stigmatisierung hängt laut einer Meta-Analyse negativ mit verschiedenen Indikatoren von psychischer Gesundheit zusammen inkl. Lebensqualität und Depression (48). Soziale Isolation, chronischer Stress und ungünstiges Gesundheitsverhalten sind häufig weitere Folgen der Stigmatisierung (49, 50) und können die Entwicklung von Komorbiditäten befördern (51). So zeigte Pearl et al., dass im Vergleich zu adipösen Personen mit geringem Grad an internalisiertem Stigma bezüglich des Gewichts, diejenigen mit einem hohem Grad eine 3,2-fache Wahrscheinlichkeit für metabolisches Syndrom hatten, und zwar unabhängig vom Gewicht und Depressivität (52).

In Deutschland lebende Personen mit niedrigem sozioökonomischem Status (SES) haben ein höheres Risiko für verschiedene chronische Erkrankungen, geringeren selbst-bewerteten Gesundheitszustand sowie eine höhere vorzeitige Mortalität (53). Es ist daher nicht überraschend, dass diese Personen ebenfalls ein höheres Risiko für die Entwicklung von Depression (54) und metabolischen Erkrankungen wie Adipositas (55, 56) und Typ 2 Diabetes mellitus (57) aufweisen. Da sich Menschen mit weniger sozioökonomischen Ressourcen schlechter von körperlichen oder psychischen Gesundheitsproblemen erholen können, sind sie häufig besonders anfällig für die Entwicklung von Komorbiditäten (58). Gesundheitliche Probleme führen zu Beeinträchtigungen im Alltag und Beruf und können somit zu sozialem Rückzug und Abstieg führen. Aus sozialer Benachteiligung ergibt sich daher häufig ein *Circulus vitiosus* mit wechselseitiger Verstärkung von Depression und metabolischen Erkrankungen.

Schließlich sind die behavioralen und psychosozialen Faktoren ihrerseits mit bestimmten biologischen Dysregulationen assoziiert, die häufig Depression und metabolischen Erkrankungen zugrunde liegen (45, 59) und nachstehend dargestellt werden.

### 1.2.3 Biologische Faktoren

#### ***Genetische Einflüsse***

Für Depression und metabolische Erkrankungen gibt es Hinweise für einen genetischen Zusammenhang. In einer Zwillingsstudie untersuchten Afari et al. mittels Pfadanalyse die gemeinsamen genetischen Einflüsse von Depression und Adipositas und fanden, dass rund 12% der genetischen Komponenten von Depression mit Adipositas geteilt werden (60). Ergebnisse aus genomweiten Assoziationsstudien belegen ebenfalls geteilte genetische Ursachen von Depression und Adipositas. Beispielsweise wurden zwei der stärksten Signale für MDD in oder in der Nähe von den Genen Olfactomedin 4 und neuronalem Wachstumsregulator 1 (NEGR1) gefunden, die vormals mit Adipositas und BMI assoziiert wurden (61). Für Typ-2-Diabetes mellitus und koronare Herzkrankheit gibt es ebenfalls Hinweise für eine genetische Assoziation mit MDD im Sinne einer signifikanten Korrelation zwischen MDD und polygenen Risikoscores für die jeweiligen Erkrankungen (62). Weiterhin wurden von mehreren pleiotropen Risikogenen berichtet, die mit MDD und metabolischen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht werden (63).

Schließlich zeigen Studien mit Mendelscher Randomisierung den kausalen Einfluss von Adipositas auf Depression und *vice versa* (64, 65) sowie den kausalen Einfluss von Depression auf meta-



bolisches Syndrom und seine Einzelkomponenten (66). Erhöhter Appetit, einem der Depressionssymptome nach Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Ausgabe (DSM-5) (67), kommt dabei eine besondere Bedeutung zu. Pistis et al. fanden, dass ein erhöhtes genetisches Risiko für einen höheren BMI potenziell kausal mit der Entwicklung des spezifischen Symptom des erhöhten Appetits bei Menschen mit Depression assoziiert ist, jedoch nicht für andere Depressionssymptome (68). Eine andere Arbeit aus derselben Gruppe fand, dass Patient:innen mit MDD mit dem spezifischen Symptom des erhöhten Appetits bzw. Gewichtszunahme eine höhere Anzahl von Risikovarianten für BMI, C-reaktivem Protein (CRP) und Leptin hatten, wohingegen diejenigen mit reduziertem Appetit bzw. Gewichtsabnahme eine inverse Korrelation mit BMI aufwiesen (69). Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse aus genetischen Untersuchungen sowohl gemeinsame Grundlagen als auch kausale Zusammenhänge zwischen Depression und metabolischen Erkrankungen.

### ***Chronischer Stress und die Hyperaktivität der HHN-Achse***

Im Rahmen einer Stressreaktion wird die Hypothalamus-Hypophysen-Nebenniere-Achse (HHN-Achse) aktiviert, welche zur Ausschüttung vom Steroidhormon Cortisol führt. Cortisol wirkt im Gehirn über zwei verschiedene Rezeptoren, den Mineralocorticoidrezeptor (MR) und den Glucocorticoidrezeptor (GR). Eine längere Exposition zu Cortisol führt durch eine Beeinträchtigung der Feedback-Regulation zu pathologischen Veränderungen von neuronalen Strukturen in limbischen Regionen, die mit Depression assoziiert sind (70). Bei Patient:innen mit MDD findet sich eine herabgesetzte Sensitivität des GRs, was zu einem reduzierten negativen Feedback und damit wiederum zu erhöhten Cortisol-Spiegeln führt (71). Erhöhtes Cortisol führt außerdem über den MR zu einer veränderten N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-rezeptorvermittelten Signalübertragung mit erhöhter Freisetzung von Glutamat, dem wichtigsten exzitatorischen Neurotransmitter in limbischen Gehirnarealen und einer gesteigerten Bereitstellung von unter anderem NMDA-Rezeptoren an der Postsynapse (72).

Interessanterweise sind die Veränderungen in der HHN-Achsenaktivität nicht nur an der Pathophysiologie von MDD beteiligt (73), sondern könnten auch zum erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Patient:innen mit MDD beitragen (74). Denn höhere Cortisolkonzentrationen im Haar, ein Indikator für den Langzeit-Cortisol-Spiegel, waren mit einer höheren Anzahl an Einzelkomponenten des metabolischen Syndroms assoziiert bei Patient:innen mit MDD und gesunden Kontrollen (75).

Höhere Cortisolkonzentrationen im Urin erhöhte das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität bei älteren Personen (> 65 Jahre) nach 6-Jahren-Follow-up (76) und war im selben Sample mit metabolischem Syndrom bei denjenigen mit Altersdepression assoziiert (77). Für Adipositas (78), Typ-2-Diabetes mellitus (79) und metabolisches Syndrom (80) gibt es ebenfalls Hinweise auf eine Hyperaktivität der HHN-Achse mit dauerhaft erhöhten Cortisolspiegeln. Daher könnte die Hyperaktivität der HHN-Achse ein gemeinsamer Mechanismus bei Depression und metabolischen Erkrankungen sein, der die hohe Komorbidität und die wechselseitige Verstärkung der beiden erklärt.

### ***Low-grade Inflammation***

Ein dauerhaft erhöhter Cortisolspiegel beeinflusst auch das Entzündungsgeschehen im Körper. Bei akutem Stress wird das sympathische Nervensystem mitaktiviert, das über die Ausschüttung von Katecholaminen eine Immunantwort auslöst mit Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen (81). Diese proinflammatorischen Zytokine wiederum lösen im Gehirn zentral eine Entzündungskaskade aus, die den Monoaminmetabolismus und die excitotoxische Glutamataktivität beeinflusst und über die Ausschüttung von Corticotropin-Releasing Hormons (CRH) die HHN-Achse aktiviert (81). Die Immunantwort wird schließlich durch den Cortisol-vermittelten negativen Feedback und dem Parasympathikus reguliert. Wie oben beschrieben ist bei chronischem Stress jedoch dieser negative Feedbackmechanismus gestört. Als pathophysiologischer Mechanismus für MDD ist dieses gestörte Glucocorticoid-vermittelte negative Feedback und die Glucocorticoid-Resistenz relevant, weil dadurch ein chronischer Entzündungszustand unterhalten wird mit gegenseitiger Verstärkung von Inflammation und HHN-Achsenhyperaktivität (81).

Studien zeigen, dass die Gabe von inflammatorischen Zytokinen wie Interferon-alpha bei nicht-depressiven Individuen in 15-40% der Fälle eine Depression auslöst (82). In mehr als einem Viertel der Patient:innen mit MDD ist eine chronische low-grade Inflammation zu finden (83), die mit Therapieresistenz assoziiert ist (84). Eine Reihe an anti-entzündlichen Medikamenten haben bisher ihre antidepressive Wirksamkeit bei Patient:innen mit Autoimmunerkrankungen oder entzündlich-bedingten Erkrankungen gezeigt (85). Eine geringere Anzahl an Studien belegen ihre antidepressive Wirksamkeit auch bei Patient:innen mit MDD, wobei hierzu bislang inkonsistente Befunde vorliegen (86). Ein Grund dafür könnte sein, dass erhöhte Inflammation nicht für alle Patient:innen mit MDD ein relevanter pathophysiologischer Mechanismus ist und andere oder zusätzliche Mechanismen bestehen, die die Entwicklung und Aufrechterhaltung von Depression erklären. Beispielsweise identifizierte Lamers et al. einen „melancholischen Subtyp“ gekennzeichnet

durch eine reine HHN-Achsenhyperaktivität, bei der keine low-grade Inflammation vorhanden ist (87).

Zusätzlich zu der zentral vermittelten Inflammation ausgelöst durch chronischen Stress werden bei adipösen Personen eine Reihe an Zytokinen vom Fettgewebe, den sogenannten Adipozyten, vermehrt sezerniert (88). Diese Zytokine wie Interleukin-6 (IL-6) oder Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha) haben peripher entzündungsfördernde Wirkung, treiben Arteriosklerose voran und regulieren unter anderem das in der Leber produzierte CRP (89). Adipositas ist daher ein zentraler Risikofaktor für verschiedene entzündungsbedingte Erkrankungen, die nicht begrenzt sind auf kardiometabolische Erkrankungen (90), sondern auch Krankheiten des Bewegungsapparats und verschiedene Krebserkrankungen beinhalten (91). Schließlich können periphere Entzündungssignale über verschiedene Mechanismen die Blut-Hirn-Schranke überwinden und die oben beschriebene zentrale Immunantwort verstärken (92).

Dass Depression und metabolische Erkrankungen beiderseits zu einer erhöhten Inflammation beitragen wurde in einer Studie von McLaughlin et al. gezeigt (93). Diese Studie demonstrierte nicht nur einen additiven Effekt von Depression und Übergewicht ( $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) auf CRP, sondern zeigte, dass die Komorbidität die Wahrscheinlichkeit für low-grade Inflammation definiert als  $\text{CRP} \geq 3 \text{ mg/l}$  um das 2,4-fache erhöhte (93). Zusammenfassend ist Inflammation ein weiterer zentraler pathophysiologischer Mechanismus, der die Beziehung zwischen Depression und metabolischen Erkrankungen erklärt, andere relevante Systeme wie die HHN-Achse negativ beeinflusst (94) und die Entwicklung von weiteren kardiometabolischen Komorbiditäten vorantreibt.

### 1.3 Heterogenität der Depression: das Konzept der immunometabolischen Depression

Durchschnittlich kann bei einem Drittel der Patient:innen mit MDD aktuell auch nach mehreren antidepressiven Behandlungsversuchen keine Remission erzielt werden (95). Die klinische Heterogenität der Erkrankung könnte eine mögliche Erklärung dafür sein. Denn es gibt Hinweise, dass die Beziehung zwischen Depression und metabolischen Erkrankungen nicht bei allen Patient:innen mit MDD konsistent besteht. Große Kohortenstudien zeigen, dass eine chronische low-grade Inflammation nur bei depressiven Patient:innen mit bestimmten neurovegetativen Symptomen wie erhöhtem Appetit und Schlafstörungen besteht im Vergleich zu Patient:innen ohne diese spezifischen Symptome oder gesunden Kontrollen (96, 97). Metabolische Auffälligkeiten wie viszerale Adipositas, hohe Triglyceride-, Insulin- und Glukosewerte sind ebenfalls überzufällig häufig bei

Patient:innen mit MDD aufzufinden, die sogenannte „atypische“ Symptome haben, im Vergleich zu gesunden Kontrollen (87, 98-100). Jedoch ist dieser Unterschied schwächer bzw. gar nicht vorhanden, wenn alle Patient:innen mit MDD gegen gesunde Personen kontrastiert werden (87, 98-100).

Ein erschwerender Faktor für die Interpretation der bestehenden Literatur zur Heterogenität von Depression ist die fehlende Übereinstimmung bezüglich der Definition von atypischer Depression. Laut DSM-5 ist der Specifier „atypisches Merkmal“ charakterisiert durch das Vorhandensein von affektiver Reagibilität, Hyperphagie (syn. erhöhter Appetit), Hypersomnie, einer bleiernen Schwere sowie eine Überempfindlichkeit gegenüber Zurückweisungen (67). Jedoch zeigen die Studien der letzten Jahre eine konsistentere Assoziation von immunometabolischen Dysregulationen mit Depressionssymptomen, die insbesondere Veränderungen der Energiehomoöstase ausweisen (101, 102). Beispielsweise untersuchten Lamers et al. die Beziehung zwischen einzelnen Symptomen der Depression mit verschiedenen immunometabolischen Markern und fanden einen spezifischen Zusammenhang vom erhöhten Appetit, psychomotorischer Retardierung und Insomnie mit immunometabolischen Markern, wohingegen andere Symptome der Depression inkl. der übrigen atypischen Symptome nach DSM nicht mit immunometabolischen Markern assoziiert waren (103).

Ausgehend von diesen Überlegungen wurde das Konstrukt „immunometabolische Depression“ von der niederländischen NESDA („Netherlands Study of Depression and Anxiety“)-Arbeitsgruppe zur weiteren Erforschung von Depressionsheterogenität vorgeschlagen (102). Klinisch zeigen Patient:innen mit diesem sogenannten immunometabolischen Subtyp vorrangig Symptome, die Veränderungen der Energiehomoöstase ausweisen, wie erhöhter Appetit, Fatigue und Schlafstörungen. Auf der biologischen Ebene ist dieser Subtyp gekennzeichnet durch erhöhte Inflammation (z.B. erhöhtes CRP und IL-6) und metabolischen Dysregulationen (z.B. Dyslipidämie). Die Erforschung dieses immunometabolischen Subtyps ist nicht nur für unser Verständnis der Pathophysiologie der Depression wichtig, sondern hat für die zukünftige klinische Versorgung von Patient:innen mit MDD eine hohe Relevanz. Denn wie bereits beschrieben, ist die Patientengruppe mit immunometabolischer Depression besonders anfällig für die Entwicklung von metabolischen Komorbiditäten, die nicht nur den unmittelbaren Therapieerfolg, sondern auch die Langzeitprognose entscheidend prägen (16, 17, 19, 23).

## 1.4 Zusammenfassung und Zielsetzung der eigenen Arbeiten

In der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift werden verschiedene Untersuchungen zu den klinischen, sozialen und biologischen Einflussfaktoren auf metabolische Komorbiditäten der Depression und Therapieerfolg vorgestellt. Als prototypisches Beispiel für eine metabolische Komorbidität wurde der Fokus in den Arbeiten auf Adipositas gelegt, da sie als eine der häufigsten Komorbiditäten der Depression über verschiedene klinische, psychosoziale und biologische Mechanismen mit Depression zusammenhängt, die Prognose von Betroffenen mitbestimmt, und dadurch hohe direkte und indirekte Kosten für das Individuum und für die Gesellschaft verursacht.

Die hier vorstellten empirischen Arbeiten zeichnen sich durch eine große methodische Bandbreite aus. Epidemiologische Studien anhand von repräsentativen Daten für die deutsche Allgemeinbevölkerung erlauben Aussagen über die Prävalenz von Erkrankungen und verschiedene psychosoziale Einflussfaktoren. Mit der Untersuchung von klinischen Populationen im Rahmen einer multimodalen stationär-psychiatrischen Behandlung können prognostische Faktoren für den Therapieerfolg ermittelt werden, die dann genutzt werden können, um zukünftig spezifische Behandlungsstrategien für bestimmte Subgruppen abzuleiten. Experimentelle Forschung unter kontrollierten Bedingungen ermöglicht das gezielte Vermeiden von Verzerrung durch Störfaktoren und erlaubt dadurch die Untersuchung kausaler Zusammenhänge. Die Zielsetzungen der vorliegenden Arbeiten orientieren sich bei aller methodischen Vielfalt allesamt an dem einen langfristigen Ziel, spezifische Präventions- und Behandlungsstrategien für die Depression vom immunometabolischen Subtyp zu entwickeln und so die Gesundheit und Lebensqualität von Betroffenen zu verbessern.

Im Kapitel 2 werden nachfolgend eigene Originalarbeiten einzeln thematisiert. Im ersten Kapitel wird die Untersuchung zu den Prädiktoren für das Therapieoutcome bei stationär behandelten Patient:innen mit Depression vorgestellt (siehe *Kapitel 2.1*). Danach folgt eine Untersuchung zu den Unterschieden bezüglich klinischer Charakteristika und Behandlungsergebnisse von älteren depressiven Patient:innen mit früherem Beginn der Erkrankung im Vergleich zu denen mit spätem Beginn (siehe *Kapitel 2.2*). Die dritte Arbeit behandelt neuroendokrine und metabolische Unterschiede bei jungen depressiven Patient:innen im Vergleich zu gematchten gesunden Kontrollproband:innen, die im Rahmen einer klinisch-experimentellen Studie erfasst wurden (siehe *Kapitel 2.3*). Die Ergebnisse zu den sozialen Determinanten von Depression bei komorbider Adipositas werden im *Kapitel 2.4* vorgestellt. Schließlich werden im *Kapitel 2.5* die separaten und additiven Effekte von Depression und Adipositas auf CRP, einer der am häufigsten genutzten Marker für

systemische Inflammation, sowie der symptom-spezifische Zusammenhang von individuellen depressiven Symptomen und CRP behandelt.

## 2 Eigene Arbeiten

### 2.1 Prädiktoren für das Behandlungsergebnis bei stationär behandelten Patient:innen mit Depression

Die Suche nach Prädiktoren für das Therapieansprechen könnte dazu beitragen, die derzeitigen Therapiestrategien zu optimieren. Eine Reihe solcher Prädiktoren wurde bereits in Meta-Analysen untersucht. Jedoch handelte es sich bei den hierfür herangezogenen Studien größtenteils um randomisierte klinische Studien mit selektierten Patientensamples (104, 105), weshalb sich diese Ergebnisse nur bedingt auf Patient:innen im klinischen Alltag übertragen lassen. Ausgehend von diesen Überlegungen stellt sich die Frage, welche Faktoren im naturalistischen Setting das Therapieergebnis beeinflussen. Spezifisch sind hier soziodemographische und klinische Variablen vom Interesse, da diese Daten im Rahmen von klinischer Praxis einfach und routiniert erfasst werden können.

In dieser Studie wurden daher bei 351 depressiven Patient:innen im Rahmen einer stationär-psychiatrischen Behandlung demografische, psychiatrische und somatische Variablen zwischen den Gruppen der Responder ( $\geq 50\%$  Reduktion im Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale [MADRS] vom Ausgangswert) vs. Non-Responder sowie Remitter ( $< 10$  Punkte im MADRS bei Entlassung) vs. Non-Remitter verglichen. Wir fanden, dass die Schwere der Depression zum Aufnahmezeitpunkt, möglicherweise ein Indikator für einen weniger chronischen Verlauf, mit einer höheren Responserate assoziiert ist. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass eine geringe Anzahl vergangener depressiver Episoden und Polypharmazie, ebenfalls Indikatoren für Therapieresistenz und Chronizität, eine geringere Remissionsrate voraussagten. Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

**Chae, W. R.,** Nagel, J. M., Kuehl, L. K., Gold, S. M., Wingenfeld, K., & Otte, C. (2019). Predictors of response and remission in a naturalistic inpatient sample undergoing multimodal treatment for depression. *J Affect Disord*, 252, 99-106. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.044>

*„Background: Many depressed patients do not achieve response or remission despite adequate treatment. Identifying predictors of outcome can contribute to developing therapeutic algorithms for difficult-to-treat depression. Therefore, we examined clinical predictors of response and remission in a naturalistic inpatient sample undergoing multimodal treatment for depression.*

*Methods: Three hundred and fifty-one consecutive inpatients admitted to a tertiary care university hospital (specialized psychiatry unit for treatment of unipolar and bipolar depression) between January 2014 and December 2016 were characterized by a set of sociodemographic and clinical variables. The predictive value of these variables for response ( $\geq 50$  % decrease from baseline Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) score) and remission (MADRS score at discharge  $< 10$ ) were explored using bivariate analysis and logistic regression.*

*Results: Greater symptom severity and fewer psychotropic medications at the time of admission predicted response. Remission rates were higher for patients with non-chronic depression, higher number of previous depressive episodes, fewer psychotropic medications and less severe depression at admission.*

*Limitations: This was a retrospective study without a control group. The sample was drawn from a single inpatient ward specialized for difficult-to-treat depression.*

*Conclusions: Greater baseline depression severity might be a proxy for a less chronic course of depression thereby explaining its association with greater response rates.*

*Fewer episodes in the past and polypharmacy could indicate treatment-resistance and chronicity, contributing to lower remission rates. Therefore, preventing chronicity should be a central aim of depression treatment. “*



---

**Chae, W. R.**, Nagel, J. M., Kuehl, L. K., Gold, S. M., Wingenfeld, K., & Otte, C. (2019). Predictors of response and remission in a naturalistic inpatient sample undergoing multimodal treatment for depression. *J Affect Disord*, 252, 99-106.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.044>

## 2.2 Die prognostische Bedeutung von metabolischen Risikofaktoren am Beispiel von Altersdepression

Im höheren Alter ist MDD mit höherer Beeinträchtigung, Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und allgemeiner und kardiovaskulärer Mortalität assoziiert (106, 107). Die Altersdepression kann je nach Beginn der Erkrankung als a) rezidivierende depressive Erkrankung mit vorangegangenen Episoden im früheren Lebensalter („Early-onset depression“) oder b) erste depressive Episode im höheren Alter („Late-onset depression“) klassifiziert werden (108). Auch wenn bisher kein Konsens über die exakte Altersgrenze besteht, werden ätiopathologische und klinische Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit Altersdepression vermutet. Während ein früher Beginn der Erkrankung mit einer positiven Familienanamnese für affektive Erkrankungen und bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen assoziiert wird, wurde „Late-onset depression“ vor allem mit erworbenen zerebrovaskulären Risikofaktoren, exekutiver Dysfunktion und geringerem Therapieansprechen in Verbindung gebracht (109).

Gleichzeitig zeigen Studien, dass mit längerer Dauer der depressiven Erkrankung das Risiko für metabolische Komorbiditäten und kardiovaskuläre Mortalität steigt (12, 110). Mit Depression assoziierte behaviorale Faktoren wie Rauchen, ungesunde Ernährung und geringe körperliche Aktivität sowie die Einnahme von Medikamenten zur Behandlung von Depression könnten Gründe dafür sein (25, 111). Interessanterweise wurden in einem systematischen Review keine Unterschiede zwischen den beiden Formen der Altersdepression bezüglich klinischer Charakteristika und Behandlungsergebnis gefunden, außer dass ein früher Beginn der Erkrankung mit einer höheren Frequenz von affektiven Erkrankungen in der Familiengeschichte assoziiert war (112).

Daher wurde in dieser zweiten Arbeit mittels Behandlungsdaten von Patient:innen mit Altersdepression eine retrospektive Chart-Review-Studie bezüglich der soziodemographischen und klinischen Charakteristika und Behandlungsergebnis durchgeführt. Es konnte bestätigt werden, dass die positive Familienanamnese für affektive Erkrankungen mit einem früheren Beginn der depressiven Erkrankung in Verbindung steht. Hinsichtlich metabolischer Unterschiede konnte nachgewiesen werden, dass ältere Patient:innen mit einem früheren Beginn der Erkrankung im Vergleich zu denen, die erst im höheren Alter eine Depression entwickeln, häufiger adipös waren. Interessanterweise gab es ebenfalls weniger Responder in der Gruppe der Patient:innen mit früherem Beginn im Vergleich zur Gruppe mit „Late-onset depression“, auch wenn dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war. Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

**Chae, W. R.,** Fuentes-Casañ, M., Gutknecht, F., Ljubez, A., Gold, S. M., Wingenfeld, K., & Otte, C. (2021). Early-onset late-life depression: Association with body mass index, obesity, and treatment response. *Comprehensive Psychoneuroendocrinology*, 8, 100096.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.cpniec.2021.100096>

*„Early-onset (EOD) and late-onset (LOD) late-life depression might differ in etiology, clinical features, and treatment response. While EOD is more frequently associated with a family history of affective disorders and personality aspects, LOD is thought to be more strongly driven by acquired cerebrovascular risk factors associated with vascular pathology, executive dysfunction, and poor treatment response. However, in a systematic review, EOD and LOD only differed in the frequency of affective disorders in the family history. We compared EOD versus LOD using medical records.*

*In this retrospective chart review, elderly depressed patients ( $N = 108$ ; mean age:  $69.0 \pm 7.2$  years) were characterized by sociodemographic, psychiatric, and somatic variables and divided according to age-at-onset (cut-off: 60 years): EOD ( $N = 67$ , mean age-at-onset:  $40.2 \pm 13.6$  years) and LOD ( $N = 41$ ,  $67.5 \pm 6.3$  years).*

*A family history of affective disorders was more common in EOD than LOD patients (49.2% vs. 19.5%). EOD patients had a higher body mass index (mean:  $27.0 \text{ kg/m}^2$  vs.  $23.1 \text{ kg/m}^2$ ) and were more often obese compared with LOD patients (20% vs. 0%). There were fewer treatment responders in the EOD group than in the LOD group on trend level significance (46.3% vs. 63.4%).*

*Higher frequency of affective disorders in the family history is compatible with a greater genetic risk of EOD. The larger metabolic burden of EOD might stem from the longer duration of depressive illness.“*



## Early-onset late-life depression: Association with body mass index, obesity, and treatment response

Woo Ri Chae<sup>a,\*</sup>, Manuel Fuentes-Casañ<sup>a</sup>, Felix Gutknecht<sup>a</sup>, Angela Ljubez<sup>a</sup>, Stefan M. Gold<sup>a,b,c</sup>, Katja Wingenfeld<sup>a</sup>, Christian Otte<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, And Berlin Institute of Health, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12203, Berlin, Germany

<sup>b</sup> Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, And Berlin Institute of Health, Department of Psychosomatic Medicine, Center for Internal Medicine and Dermatology, Hindenburgdamm 30, 12203, Berlin, Germany

<sup>c</sup> Institute of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis (INIMS), Center for Molecular Neurobiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Falkenried 94, 20251, Hamburg, Germany

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Depressive disorder  
Late-life depression  
Chart review  
Obesity  
Treatment outcome

### ABSTRACT

Early-onset (EOD) and late-onset (LOD) late-life depression might differ in etiology, clinical features, and treatment response. While EOD is more frequently associated with a family history of affective disorders and personality aspects, LOD is thought to be more strongly driven by acquired cerebrovascular risk factors associated with vascular pathology, executive dysfunction, and poor treatment response. However, in a systematic review, EOD and LOD only differed in the frequency of affective disorders in the family history. We compared EOD versus LOD using medical records. In this retrospective chart review, elderly depressed patients (N = 108; mean age: 69.0 ± 7.2 years) were characterized by sociodemographic, psychiatric, and somatic variables and divided according to age-at-onset (cut-off: 60 years): EOD (N = 67, mean age-at-onset: 40.2 ± 13.6 years) and LOD (N = 41, 67.5 ± 6.3 years). A family history of affective disorders was more common in EOD than LOD patients (49.2% vs. 19.5%). EOD patients had a higher body mass index (mean: 27.0 kg/m<sup>2</sup> vs. 23.1 kg/m<sup>2</sup>) and were more often obese compared with LOD patients (20% vs. 0%). There were fewer treatment responders in the EOD group than in the LOD group on trend level significance (46.3% vs. 63.4%). Higher frequency of affective disorders in the family history is compatible with a greater genetic risk of EOD. The larger metabolic burden of EOD might stem from the longer duration of depressive illness.

### 1. Introduction

In the elderly, major depressive disorder is linked to increased disability, healthcare utilization, and cardiovascular and all-cause mortality [1,2]. Depression in the elderly can be classified according to the age at onset as either a) recurrent disease with previous episodes earlier in life (early-onset depression [EOD]) or b) first episode in old age (late-onset depression [LOD]). However no consensus exists on the age cut-off differentiating between EOD and LOD in late-life depression [3]. Several authors have argued that there are distinct differences in the pathogenesis of EOD and LOD. While EOD is more frequently associated with a family history of affective disorders and personality aspects, LOD is thought to be more strongly driven by acquired cerebrovascular risk

factors associated with vascular pathology, executive dysfunction, and poor response to antidepressants according to the vascular depression hypothesis [4]. However, even individuals with EOD may be at risk of transitioning to vascular depression with aging since studies have demonstrated a bidirectional link between depression and metabolic syndrome, the concurrence of obesity-associated cardiovascular risk factors [5]. In fact, the risk of metabolic syndrome may even be higher for EOD than LOD because of the effects of poor health risk-related behaviors (such as smoking, unhealthy diet, and physical inactivity) associated with depression, and the longer exposure to drugs used to treat depression [6,7]. Importantly, cardiovascular diseases have been associated with worse treatment outcome and higher premature mortality in depression [8,9]. However, no differences have been found in

\* Corresponding author. Department of Psychiatry and Psychotherapy, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12203, Berlin, Germany.

E-mail address: [woo-ri.chae@charite.de](mailto:woo-ri.chae@charite.de) (W.R. Chae).

<https://doi.org/10.1016/j.cpnec.2021.100096>

Received 16 August 2021; Received in revised form 19 October 2021; Accepted 22 October 2021

Available online 23 October 2021

2666-4976/© 2021 The Authors.

Published by Elsevier Ltd.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

cardiovascular risk factors and treatment outcome between EOD and LOD in a systematic review, while the only clinical feature that differed was a higher frequency of affective disorders in the family history of EOD patients [10].

We conducted a retrospective chart review and compared socio-demographic, psychiatric, and somatic variables, and treatment outcome in EOD and LOD using medical records. While we expected both groups to be similar in their clinical presentation of depression, we expected a higher frequency of affective disorders in the family history of EOD patients and more cardiovascular risk factors in LOD patients. Because cerebrovascular lesions and reduced hippocampal volume have been associated with worse treatment outcome in late-life depression (LLD) [11–13], we visually assessed MRI scans in a subgroup of patients for white matter hyperintensities (WMH) and medial temporal lobe atrophy (MTA) in an exploratory manner.

## 2. Methods

### 2.1. Sample

For this retrospective study, we included medical chart data from 108 consecutive elderly depressed patients ( $\geq 60$  years old) treated on a specialized psychiatry inpatient unit for affective disorders at Charité University Berlin, Dept. of Psychiatry, Campus Benjamin Franklin, between January 2014 and December 2016. The study was a sub-sample of a previous report on predictors of treatment outcome in depressed patients and consisted of all patients  $\geq 60$  years old [14]. There were no standardized criteria used for admission except for the clinical judgment of the attending psychiatrist that the patient is primarily suffering from an affective disorder and requires inpatient treatment. Further details regarding sampling can be found in Chae et al. [14]. The primary analyses were conducted using all patients  $\geq 60$  years old ( $n = 108$ ; EOD:  $n = 67$ ; LOD:  $n = 41$ ). In a sensitivity analysis, we controlled for age and sex effects by matching patients in the EOD group ( $n = 41$ ) as closely as possible with patients in the LOD group ( $n = 41$ ) using the “optmatch” package (version 0.9.3) in R (version 3.1.3; <http://www.r-project.org>). In a second sensitivity analysis, we excluded patients with bipolar depression ( $n = 10$ ). Results of both sensitivity analyses are reported in the supplementary information. This study was reviewed by the local ethics review committee. Written informed consent was not required for this review of routine clinical records.

To be included, patients had to meet International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10) diagnostic criteria for one of the following affective disorders: bipolar affective disorder; current episode of mild, moderate, or severe depression (F31.3x-5x); depressive episode (F32); or recurrent depressive disorder (F33). Exclusion criteria were schizoaffective disorder, schizophrenia, and bipolar affective disorder with a mixed current episode.

Following Grayson and Thomas [10], 60 years was the cut-off age for the first depressive episode to differentiate EOD ( $< 60$  years) and LOD ( $\geq 60$  years). Depression severity was assessed by the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) at admission.

### 2.2. Clinical measures

Variables were categorized into three domains. The first domain comprised *sociodemographic variables* including age, sex, number of years of education, employment status, and relationship status. The second domain consisted of *psychiatric variables* including symptom severity at admission, family history of affective disorders, family history of suicide or suicide attempts, psychotic symptoms in current episode, history of suicide attempts, number of psychiatric comorbidities and psychotropic medications, duration of current episode, chronic depression (defined as persistent depressive disorder diagnosis), and electroconvulsive therapy during hospital stay. The third domain contained *somatic variables* such as the number of somatic comorbidities and

medications, and the Charlson comorbidity index [15]. Cardiovascular and metabolic risk were assessed by the following variables: smoking status, body mass index (BMI), hypertension, diabetes, and hyperlipidemia as defined in Table 1. Obesity was defined as a BMI of 30 or higher and overweight as a BMI of 25.0–29.9. Unless stated otherwise, all measures were assessed at admission and laboratory measures were obtained in the fasting state to reduce variability associated with eating food.

### 2.3. MRI assessments

MRI examinations were conducted in a subgroup of patients during their hospital stay according to clinical considerations. Therefore, imaging variables were analyzed only in those patients (EOD:  $n = 31$ ; LOD:  $n = 25$ ) who received an MRI scan in an exploratory manner. A specialist (MFC) who was blinded to the clinical details visually rated WMH and MTA. WMH were scored using Fazekas scale [16] and MTA were scored using Scheltens scale [17] according to standardized procedures.

### 2.4. Treatment outcome

Treatment outcome was assessed using the MADRS at discharge. In 12 cases this was not available and treatment outcome was determined according to the hospital discharge report. Response to treatment was defined as a  $\geq 50\%$  decrease in the MADRS score from baseline. Remission was defined as a MADRS score of  $< 10$  at discharge.

### 2.5. Statistical analysis

Bivariate analyses were conducted to examine differences between EOD and LOD, responders and non-responders as well as patients with MRI and without MRI using Pearson’s chi-square test for categorical variables and *t*-tests for independent samples for continuous variables. Group differences in Fazekas and Scheltens scores between EOD and LOD were analyzed using the chi-square test after dichotomizing the ordinal scales into normal or abnormal scores of WMH (normal: 0–1; abnormal: 2–4) and MTA. Since MTA is age-dependent, we considered a normal score to be 0–1 in patients  $\leq 70$  years old,  $\leq 2$  in patients 70–80 years old, and  $\leq 3$  in patients  $> 80$  years old [18]. MADRS scores at admission and discharge were analyzed using  $2 \times 2$  ANOVA with repeated measures (between-subject factor: EOD vs. LOD; within-subject factor: admission vs. discharge). A *p*-value  $< .05$  was considered to indicate statistical significance. All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 25.0.

## 3. Results

Table 1 presents sociodemographic and clinical characteristics, treatment outcome, and exploratory MRI findings for the whole group and for EOD and LOD separately.

### 3.1. Sociodemographic variables

Patients’ age ranged from 60 to 91 years (mean age:  $71 \pm 6.9$  years) and differed ( $p < .001$ ) between EOD (age range: 60–84 years; mean age:  $66.7 \pm 6.0$  years) and LOD (age range: 60–91 years; mean age:  $72.6 \pm 7.7$  years).

### 3.2. Psychiatric variables

EOD patients had a higher number of previous depressive episodes ( $p < .001$ ) and previous hospitalizations ( $p < .001$ ) than LOD patients. EOD patients had a higher frequency of affective disorders in their family history ( $p = .002$ ) than LOD patients.

**Table 1**Comparison of sociodemographic and clinical characteristics, MRI findings, and treatment outcome between early-onset and late-onset depression.<sup>a</sup>

Variables, unit	n	All patients (n = 108)		LOD (n = 41)		EOD (n = 67)		Statistics		
		Mean/N	SD/%	Mean/N	SD/%	Mean/N	SD/%	t/ $\chi^2$	df	p
<b>Sociodemographic variables</b>										
Age, years	108	69.0	7.2	72.6	7.7	66.7	6.0	-4.482	106	< .001
Female, %	108	67	62.0	24	58.5	43	64.2	.344	1	.558
With partner, %	103	58	56.3	21	53.8	37	57.8	.155	1	.694
Length of education, years	96	10.9	1.6	10.9	1.6	10.9	1.6	.035	94	.972
Employed, %	100	14	14.0	4	10.8	10	15.9	.496	1	.481
<b>Psychiatric variables</b>										
Age at onset, years	108	50.6	17.5	67.5	6.3	40.2	13.6	-14.157	100.338	< .001
Family history of affective disorders, %	106	40	37.7	8	19.5	32	49.2	9.451	1	.002
Family history of suicide or suicide attempts, %	107	21	19.6	7	17.1	14	21.2	.275	1	.600
Number of psychiatric comorbidities	108	0.6	0.8	0.5	0.6	0.7	1.0	1.072	106	.286
Number of psychotropic medications	108	1.9	1.4	1.7	1.4	2.0	1.4	1.610	99	.111
Psychotic depression, %	108	18	16.7	9	22.0	9	13.4	1.329	1	.249
Bipolar depression, %	108	10	9.3	1	2.4	9	13.4	3.659	1	.056
History of suicide attempt, %	105	30	28.6	9	22.5	21	32.3	1.167	1	.280
Chronic depression, %	104	26	25.0	10	25.6	16	24.6	.014	1	.907
Duration of current episode, weeks	104	126.5	253.5	82.4	102.5	153.0	308.7	1.696	84.866	.093
Number of previous depressive episodes	96	4.0	5.0	1.7	1.0	5.6	6.0	4.801	59.387	< .001
Number of previous hospitalizations	103	3.5	2.8	2.5	1.4	4.2	3.2	3.665	90.729	< .001
ECT, %	108	34	31.5	13	31.7	21	31.3	.002	1	.968
MADRS score at admission	96	26.6	7.5	25.7	8.2	27.2	7.0	.967	94	.336
<b>Somatic variables</b>										
Number of somatic comorbidities	108	4.4	3.3	4.5	3.6	4.3	3.2	-.321	106	.749
Number of somatic medications	108	2.7	2.6	2.9	2.4	3.0	2.6	-.146	95	.885
Current smokers, %	107	37	34.6	10	25.0	27	40.3	2.591	1	.107
BMI at admission	99	25.5	4.5	23.1	3.5	27.0	4.4	4.676	97	< .001
Overweight (BMI 25.0–29.9), %	99	40	40.4	13	31.7	27	45.0	1.336	1	.248
Obese (BMI $\geq$ 30), %	99	12	12.1	0	0.0	12	20.0	8.876	1	.003
Hypertension; antihypertensive therapy, %	108	76	70.4	29	70.7	47	70.1	.004	1	.949
Diabetes; HbA1c $\geq$ 48 mmol/mol; antidiabetic therapy, %	108	8	7.4	1	2.4	7	10.4	2.379	1	.123
Hyperlipidemia; LDL-c > 130 mg/dl; triglycerides > 200 mg/dl; statin therapy, %	108	50	46.3	19	46.3	31	46.3	<.001	1	.994
Total leukocytes, /nl	105	6.8	1.9	6.4	1.6	7.0	2.0	1.484	103	.141
Charlson comorbidity index	108	3.2	1.5	3.6	1.7	3.0	1.3	-1.851	106	.067
<b>Visual assessments of MRI scans</b>										
Fazekas score, (normal/abnormal) <sup>b</sup>	56	45/11		18/7		27/4		1.998	1	.157
Scheltens score (R), (normal/abnormal) <sup>b</sup>	56	49/7		24/1		25/6		2.983	1	.084
Scheltens score (L), (normal/abnormal) <sup>b</sup>	56	50/6		22/3		28/3		.078	1	.780
<b>Treatment outcome</b>										
MADRS score at discharge	96	12.3	7.8	9.3	5.2	13.9	8.5	3.295	93.581	.001
Response ( $\geq$ 50% decrease in MADRS score from baseline), %	108	57	52.8	26	63.4	31	46.3	3.000	1	.083
Remission (MADRS score < 10 at discharge), %	108	38	35.2	16	39.0	22	32.8	.427	1	.513

ECT, electroconvulsive therapy; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; BMI, body mass index; HbA1c, glycated hemoglobin; LDL-c, low density lipoprotein cholesterol; MRI, magnetic resonance imaging. Variables with a p-value < .05 are depicted in bold.

<sup>a</sup> For some variables there are missing data and n does not equal the total number of patients. Percentage calculations are based on available data.

<sup>b</sup> Values are presented as number of patients.

### 3.3. Somatic variables

EOD patients had a higher BMI ( $p < .001$ ) and were more frequently obese ( $p = .003$ ) than LOD patients. There were no group differences regarding other sociodemographic, psychiatric, or somatic variables.

### 3.4. Treatment outcome

The MADRS total score significantly decreased in both groups (main effect time:  $F(1, 90) = 272.66, p < .001, \eta_p^2 = 0.752$ ) and there was a significant main effect of group ( $F(1, 90) = 4.57, p = .035, \eta_p^2 = 0.048$ ) indicating higher MADRS scores in EOD independent of time (Fig. 1a). While there was no significant time  $\times$  group interaction effect ( $p = .196$ ) on continuous MADRS scores, there were fewer treatment responders in the EOD group than in the LOD group on trend level significance ( $p = .083$ ; Fig. 1b). Because EOD patients also had a higher BMI and were more often obese than LOD patients, we explored whether responders and non-responders differed with respect to BMI/obesity. Non-responders (mean: 26.54; SD: 4.34) had a higher BMI than responders (mean: 24.65; SD: 4.45;  $t(97) = 2.13; p = .036$ ), whereas the proportion of obese patients did not differ significantly between groups, although

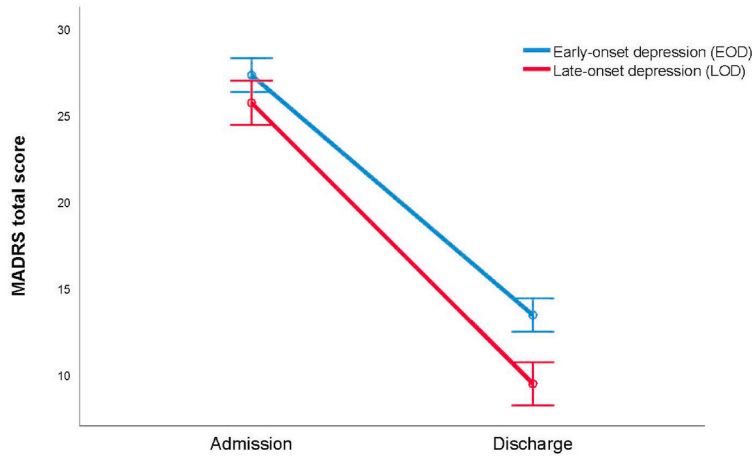
the number of obese patients was almost twice as high in non-responders versus responders (16.3% vs. 8.9%). The number of psychotropic medications, the number of previous depressive episodes, and the duration of current episode did not differ between responders and non-responders.

We conducted sensitivity analyses in sub-samples to a) match for age and sex as closely as possible and b) exclude bipolar patients and examine only unipolar patients. These results supported the findings of the whole sample and are reported in detail in the supplement.

### 3.5. Exploratory MRI findings

The median (IQR) Fazekas score was 1.0 (0) and the median (IQR) Scheltens scores for the right and left hemisphere were both 1.0 (1). These scores indicate that WMH and MTA were compatible with normal aging. The number of patients with normal and abnormal WMH and MTA scores are presented in Table 1. EOD and LOD did not differ in the severity of WMH and MTA. When patients that received an MRI were compared with those that did not, the only sociodemographic and clinical characteristic that differed between the groups was the relationship status. The percentage of patients with partner was higher in the group with MRI compared to the group without MRI (66.7% vs.

a)



**Fig. 1.** Change in MADRS total score from admission to discharge a) and treatment response b) in EOD and LOD.

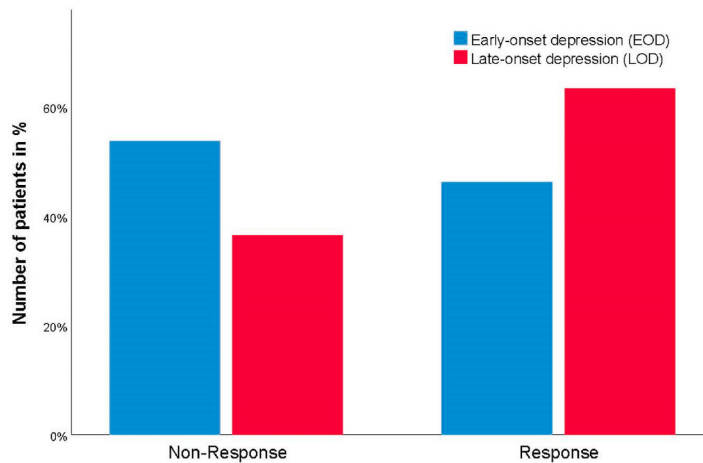
a) The MADRS score decreased from admission to discharge in both groups (main effect time), and EOD had higher MADRS scores than LOD independent of time (main effect group). There was no time × group interaction effect. Values are means and error bars represent ± SE.

b) There were fewer responders in the EOD group than in the LOD group on trend level significance.

Values represent the relative number of patients.

The MADRS score decreased from admission to discharge in both groups (main effect time), and EOD had higher MADRS scores than LOD independent of time (main effect group). There was no time × group interaction effect. Values are means and error bars represent ± SE.

b)



There were fewer responders in the EOD group than in the LOD group on trend level significance. Values represent the relative number of patients.

46.2%;  $\chi^2(1) = 4.4, p = .036$ .

#### 4. Discussion

In this retrospective chart review, we found a higher frequency of affective disorders in the family history of EOD patients. EOD patients also had a higher BMI and were more often obese compared with LOD patients. There were fewer treatment responders in the EOD group than in the LOD group on trend level significance. In exploratory analyses, the groups did not differ in the severity of WMH and MTA.

Our findings are consistent with a systematic review that also found affective disorders to be more common in the family history of EOD patients than that of LOD patients [10]. In addition, EOD patients had a higher BMI and were more often obese than LOD patients. These results indicate that a longer duration of depressive illness might put the patient at higher risk for excessive weight gain. Our results may contradict the vascular depression hypothesis that associates LOD with cerebrovascular risk factors such as obesity [4]. However, early onset of depression

does not preclude the development of vascular depression. In fact, depression in earlier life increases the risk for vascular diseases through multiple pathways, including hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and inflammation, which in turn can lead to vascular alterations in later life potentially contributing to depressive symptoms [4, 19]. Longitudinal studies have shown a reciprocal link between depression and obesity, with one condition increasing the risk of developing the other [20]. The use of antidepressants may also contribute to the rising prevalence of obesity [21]. Moreover, depression is also associated with various health-risk related behaviors such as smoking, physical inactivity, and poor eating habits [6]. In sum, EOD patients are likely to have a larger metabolic burden than LOD patients because of higher antidepressant exposure and the cumulative strain of repeated depressive episodes.

We also found fewer treatment responders in the EOD group than the LOD group on trend level significance. In our sample, non-responders had higher BMI than responders did, and the higher BMI may explain why EOD patients responded less well to treatment compared with LOD



patients. Our results suggest that the actual presence of metabolic risk factors may be a better predictor for treatment response than the late-onset of depression in the elderly. Similarly, younger age at onset and more chronic diseases were associated with chronic course of depression in elderly depressed patients [22]. Previous studies have demonstrated greater symptom severity, greater chronicity, and poorer treatment response in middle-aged and elderly depressed patients with comorbid obesity/metabolic syndrome [23–25]. However, because we assessed BMI only at admission, we did not perform formal mediation analyses. Longitudinal studies should investigate whether reducing metabolic risk in depressed patients at an earlier age improves treatment outcome in LLD.

In exploratory analyses, we did not find group differences in WMH contrasting a large body of evidence supporting increased lesion load in LOD than in EOD consistent with the vascular depression hypothesis [26]. We believe that the higher percentage of obesity in our EOD group might have contributed to the lack of group differences since cardiovascular risk factors including obesity have been associated with WMH [27,28]. Importantly, we evaluated MRI scans in only a subgroup of patients that had received the examination according to clinical considerations. In our sample, the participants that received an MRI did not differ from those that did regarding sociodemographic and clinical characteristics except for relationship status. Nevertheless, it is likely that participants that received an MRI differed from those that did not, for example in cognitive function, which limits the conclusions that can be drawn from the MRI findings. Furthermore, we used a rather rough but clinically established estimation of WHM: the categorical Fazekas score [16]. Although there was no significant difference in effect size between volumetric outcomes and visual rating scales in a meta-analysis, volumetric measurements of WMH might be more sensitive when studying differences between EOD and LOD [26]. Finally, our limited sample size likely contributed to our null Fazekas score results. Indeed, seven out of 25 LOD patients had an abnormal Fazekas score in contrast to only four out of 31 EOD patients. This is a limitation of the retrospective chart review and its low sample size.

In two different meta-analyses, hippocampal atrophy has been suggested to correlate with either EOD [29] or LOD [30]. In our study, we visually rated MTA using the Scheltens scale and found that MTA severity did not differ between EOD and LOD. Again, this lack of difference is likely explained by power problems because we found a trend for more abnormal MTA scores in EOD patients than LOD patients in the right (but not left) medial temporal lobe (see Table 1).

Our study has several limitations. First, this study took place at a single inpatient ward that specializes in difficult-to-treat depression. Therefore, generalizability cannot be assumed. Second, cognitive function was not assessed. Pronounced executive deficits were associated with increased cerebrovascular burden and poor treatment outcome in LOD [31]. Third, EOD patients were younger than LOD patients. Age is known to be associated with an increase in cardiovascular and metabolic risk factors [32]. However, in our study, EOD patients had a larger BMI and were more often obese even though they were younger. Also, sensitivity analyses confirmed our primary results. Fourth, for 12 patients (six EOD patients and six LOD patients) the MADRS score at discharge was not available, and treatment outcome was based on the hospital discharge report. In all these cases, treatment outcome was documented as non-response and non-remission. Because these cases with missing MADRS scores at discharge were evenly distributed in the groups, it is unlikely that this biased our results. Fifth, the clinical diagnosis of depression was solely based on medical chart information. Furthermore, recall bias might have influenced our findings. Elderly patients may not have remembered previous episodes and therefore got misclassified as LOD. Lastly, selection bias might have occurred as EOD patients with severe depression might have died through illness or suicide before reaching old age. This might have lessened the comorbidity burden and lack of treatment response found in EOD patients. This means that any selection bias would have worked in the opposite

direction of our findings.

## 5. Conclusions

Despite these limitations, many of which are inevitable in a retrospective study, our findings point to an increased obesity risk in EOD along with poorer treatment outcome. From the clinical point of view, this evidence emphasizes the need to prevent and reduce metabolic risk in depressed patients.

## Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Declaration of competing interest

The authors declare the following financial interests/personal relationships which may be considered as potential competing interests: SMG reports personal fees from Almirall S.A., Celgene, and Mylan. CO reports personal fees from Allergan, Ferring, Fortbildungskolleg, Limes Kliniken, MedOnline, Medical Tribune, Neuraxpharm, Sage Therapeutics, and Stillachhaus. All other authors declare that they have no conflicts of interest.

## Acknowledgements

none.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.cpnec.2021.100096>.

## References

- [1] M. Luppá, C. Sikorski, T. Motzek, A. Konnopka, H.H. König, S.G. Riedel-Heller, Health service utilization and costs of depressive symptoms in late life - a systematic review, *Curr. Pharmaceut. Des.* 18 (2012) 5936–5957.
- [2] J. Wei, R. Hou, X. Zhang, H. Xu, L. Xie, E.K. Chandrasekar, et al., The association of late-life depression with all-cause and cardiovascular mortality among community-dwelling older adults: systematic review and meta-analysis, *Br. J. Psychiatr. : J. Ment. Sci.* (2019) 1–7.
- [3] G.S. Alexopoulos, Depression in the elderly, *Lancet* 365 (2005) 1961–1970.
- [4] G.S. Alexopoulos, Mechanisms and treatment of late-life depression, *Transl. Psychiatry* 9 (2019) 188.
- [5] A. Pan, N. Keum, O.I. Okereke, Q. Sun, M. Kivimaki, R.R. Rubin, et al., Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies, *Diabetes Care* 35 (2012) 1171–1180.
- [6] P. Verger, C. Lions, B. Ventelou, Is depression associated with health risk-related behaviour clusters in adults? *Eur. J. Publ. Health* 19 (2009) 618–624.
- [7] S.H. Lee, G. Paz-Filho, C. Mastronardi, J. Licinio, M.L. Wong, Is increased antidepressant exposure a contributory factor to the obesity pandemic? *Transl. Psychiatry* 6 (2016) e759-e.
- [8] C.U. Correll, M. Solmi, N. Veronese, B. Bortolato, S. Rosson, P. Santonastaso, et al., Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls, *World Psychiatr. : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 16 (2017) 163–180.
- [9] S.M. Gold, O. Köhler-Forsberg, R. Moss-Morris, A. Mehnert, J.J. Miranda, M. Bullinger, et al., Comorbid depression in medical diseases, *Nature Reviews Disease Primers* 6 (2020) 69.
- [10] L. Grayson, A. Thomas, A systematic review comparing clinical features in early age at onset and late age at onset late-life depression, *J. Affect. Disord.* 150 (2013) 161–170.
- [11] Y.I. Sheline, C.F. Pieper, D.M. Barch, K. Welsh-Bohmer, R.C. McKinstry, J. R. MacFall, et al., Support for the vascular depression hypothesis in late-life depression: results of a 2-site, prospective, antidepressant treatment trial, *Arch. Gen. Psychiatr.* 67 (2010) 277–285.
- [12] W.D. Taylor, D.R. McQuoid, M.E. Payne, A.S. Zannas, J.R. MacFall, D.C. Steffens, Hippocampus atrophy and the longitudinal course of late-life depression, *Am. J. Geriatr. Psychiatr. : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 22 (2014) 1504–1512.



- [13] H.J. Aizenstein, A. Khalaf, S.E. Walker, C. Andreescu, Magnetic resonance imaging predictors of treatment response in late-life depression, *J. Geriatr. Psychiatr. Neurol.* 27 (2014) 24–32.
- [14] W.R. Chae, J.M. Nagel, L.K. Kuehl, S.M. Gold, K. Wingenfeld, C. Otte, Predictors of response and remission in a naturalistic inpatient sample undergoing multimodal treatment for depression, *J. Affect. Disord.* 252 (2019) 99–106.
- [15] M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales, C.R. MacKenzie, A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation, *J. Chron. Dis.* 40 (1987) 373–383.
- [16] F. Fazekas, R. Kleinert, H. Offenbacher, R. Schmidt, G. Kleinert, F. Payer, et al., Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities, *Neurology* 43 (1993) 1683–1689.
- [17] P. Scheltens, D. Leys, F. Barkhof, D. Huglo, H.C. Weinstein, P. Vermersch, et al., Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 55 (1992) 967–972.
- [18] L. Cavallin, L. Bronge, Y. Zhang, A.R. Oksengard, L.O. Wahlund, L. Fratiglioni, et al., Comparison between visual assessment of MTA and hippocampal volumes in an elderly, non-demented population, *Acta Radiol.* 53 (2012) 573–579.
- [19] C. Otte, S.M. Gold, B.W. Penninx, C.M. Pariante, A. Etkin, M. Fava, et al., Major depressive disorder, *Nature reviews Disease primers* 2 (2016) 16065.
- [20] F.S. Luppino, L.M. de Wit, P.F. Bouvy, T. Stijnen, P. Cuijpers, B.W. Penninx, et al., Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies, *Arch. Gen. Psychiatr.* 67 (2010) 220–229.
- [21] S.H. Lee, G. Paz-Filho, C. Mastronardi, J. Licinio, M.L. Wong, Is increased antidepressant exposure a contributory factor to the obesity pandemic? *Transl. Psychiatry* 6 (2016) e759.
- [22] H.C. Comijs, J. Nieuwesteeg, R. Kok, H.W. van Marwijk, R.C. van der Mast, P. Naarding, et al., The two-year course of late-life depression; results from The Netherlands study of depression in older persons, *BMC Psychiatr.* 15 (2015) 20.
- [23] K.J.E. Kokkeler, K.S. van den Berg, H.C. Comijs, R.C. Oude Voshaar, R. M. Marijnissen, Sarcopenic obesity predicts nonremission of late-life depression, *Int. J. Geriatr. Psychiatr.* 34 (2019) 1226–1234.
- [24] S. Kloiber, M. Ising, S. Reppermund, S. Horstmann, T. Dose, M. Majer, et al., Overweight and obesity affect treatment response in major depression, *Biol. Psychiatr.* 62 (2007) 321–326.
- [25] J.S. Mulvahill, G.E. Nicol, D. Dixon, E.J. Lenze, J.F. Karp, C.F. Reynolds 3rd, et al., Effect of metabolic syndrome on late-life depression: associations with disease severity and treatment resistance, *J. Am. Geriatr. Soc.* 65 (2017) 2651–2658.
- [26] K.I. Salo, J. Scharfen, I.D. Wilden, R.I. Schubotz, H. Holling, Confining the concept of vascular depression to late-onset depression: a meta-analysis of MRI-defined hyperintensity burden in major depressive disorder and bipolar disorder, *Front. Psychol.* 10 (2019).
- [27] M. Habes, G. Erus, J.B. Toledo, T. Zhang, N. Bryan, L.J. Launer, et al., White matter hyperintensities and imaging patterns of brain ageing in the general population, *Brain* 139 (2016) 1164–1179.
- [28] L. Lampe, R. Zhang, F. Beyer, S. Huhn, S. Kharabian Masouleh, S. Preusser, et al., Visceral obesity relates to deep white matter hyperintensities via inflammation, *Ann. Neurol.* 85 (2019) 194–203.
- [29] L. Schmaal, D.J. Veltman, T.G. van Erp, P.G. Samann, T. Frodl, N. Jahanshad, et al., Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group, *Mol. Psychiatr.* 21 (2016) 806–812.
- [30] M.I. Geerlings, L. Gerritsen, Late-life depression, hippocampal volumes, and hypothalamic-pituitary-adrenal Axis regulation: a systematic review and meta-analysis, *Biol. Psychiatr.* 82 (2017) 339–350.
- [31] M.A. Rapp, K. Dahlman, M. Sano, H.T. Grossman, V. Haroutunian, J.M. Gorman, Neuropsychological differences between late-onset and recurrent geriatric major depression, *Am. J. Psychiatr.* 162 (2005) 691–698.
- [32] N. Savji, C.B. Rockman, A.H. Skolnick, Y. Guo, M.A. Adelman, T. Riles, et al., Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects, *J. Am. Coll. Cardiol.* 61 (2013) 1736–1743.

### 2.3 Metabolisches Risiko bei jungen unmedizierten depressiven Patient:innen im Vergleich zu gematchten gesunden Kontrollproband:innen

Wenn mit der Dauer der depressiven Erkrankung das metabolische Risiko steigt, wie hoch ist das metabolische Risiko bei jungen Patient:innen mit MDD, die noch keine manifesten kardiometabolischen Erkrankungen aufweisen? Wenn bereits im jungen Alter Unterschiede bestehen, können veränderte Stresssysteme ein Erklärungsmodell dafür sein?

Zur Klärung dieser Fragen wurden im Rahmen dieser dritten Studie der Effekt von MR-Stimulation auf neuroendokrinologische Veränderungen untersucht und kardiometabolische Charakteristiken von jungen depressiven Patient:innen und nach Alter und Geschlecht gematchten gesunden Kontrollproband:innen verglichen. Da die Einnahme von Medikamenten zur Behandlung von Depression unterschiedliche Effekte auf metabolische Charakteristiken ausüben kann, rekrutierten wir weitgehend psychotrop unmedizierte depressive Patient:innen für diese Studie (mit Ausnahme von Antidepressiva als schlaffördernde Medikation und Benzodiazepine). Wir fanden, dass depressive Patient:innen im Vergleich zu gesunden Kontrollproband:innen sowohl erhöhte Steroidhormonkonzentrationen als auch höhere Glukosewerte und niedrigere High-density Lipoprotein (HDL)-Werte aufweisen. Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

Nowacki, J., Wingenfeld, K., Kaczmarczyk, M., **Chae, W. R.**, Salchow, P., Abu-Tir, I., . . . Otte, C. (2020). Steroid hormone secretion after stimulation of mineralocorticoid and NMDA receptors and cardiovascular risk in patients with depression. *Translational Psychiatry*, 10(1), 109. doi:10.1038/s41398-020-0789-7

*“Major depressive disorder (MDD) is associated with altered mineralocorticoid receptor (MR) and glucocorticoid receptor function, and disturbed glutamatergic signaling. Both systems are closely intertwined and likely contribute not only to the pathophysiology of MDD, but also to the increased cardiovascular risk in MDD patients. Less is known about other steroid hormones, such as aldosterone and DHEA-S, and how they affect the glutamatergic system and cardiovascular disease risk in MDD.*

*We examined salivary cortisol, aldosterone, and DHEA-S secretion after stimulation of MR and glutamatergic NMDA receptors in 116 unmedicated depressed patients, and 116 age- and sex-matched healthy controls. Patients (mean age = 34.7 years, SD = ±13.3; 78% women) and controls were randomized to four conditions: (a) control condition (placebo), (b) MR stimulation (0.4 mg fludrocortisone), (c) NMDA stimulation*

(250mg D-cycloserine (DCS)), and (d) combined MR/NMDA stimulation (fludrocortisone + DCS). We additionally determined the cardiovascular risk profile in both groups.

DCS had no effect on steroid hormone secretion, while cortisol secretion decreased in both fludrocortisone conditions across groups. Independent of condition, MDD patients showed (1) increased cortisol, increased aldosterone, and decreased DHEA-S concentrations, and (2) increased glucose levels and decreased high-density lipoprotein cholesterol levels compared with controls.

*Depressed patients show profound alterations in several steroid hormone systems that are associated both with MDD pathophysiology and increased cardiovascular risk. Prospective studies should examine whether modulating steroid hormone levels might reduce psychopathology and cardiovascular risk in depressed patients.”*

ARTICLE

Open Access

# Steroid hormone secretion after stimulation of mineralocorticoid and NMDA receptors and cardiovascular risk in patients with depression

Jan Nowacki<sup>1</sup>, Katja Wingenfeld<sup>1</sup> , Michael Kaczmarczyk<sup>1</sup>, Woo Ri Chae<sup>1</sup>, Paula Salchow<sup>1</sup>, Ikram Abu-Tir<sup>1</sup>, Dominique Piber<sup>1</sup>, Julian Hellmann-Regen<sup>1</sup> and Christian Otte<sup>1</sup> 

## Abstract

Major depressive disorder (MDD) is associated with altered mineralocorticoid receptor (MR) and glucocorticoid receptor function, and disturbed glutamatergic signaling. Both systems are closely intertwined and likely contribute not only to the pathophysiology of MDD, but also to the increased cardiovascular risk in MDD patients. Less is known about other steroid hormones, such as aldosterone and DHEA-S, and how they affect the glutamatergic system and cardiovascular disease risk in MDD. We examined salivary cortisol, aldosterone, and DHEA-S secretion after stimulation of MR and glutamatergic NMDA receptors in 116 unmedicated depressed patients, and 116 age- and sex-matched healthy controls. Patients (mean age = 34.7 years, SD = ±13.3; 78% women) and controls were randomized to four conditions: (a) control condition (placebo), (b) MR stimulation (0.4 mg fludrocortisone), (c) NMDA stimulation (250 mg D-cycloserine (DCS)), and (d) combined MR/NMDA stimulation (fludrocortisone + DCS). We additionally determined the cardiovascular risk profile in both groups. DCS had no effect on steroid hormone secretion, while cortisol secretion decreased in both fludrocortisone conditions across groups. Independent of condition, MDD patients showed (1) increased cortisol, increased aldosterone, and decreased DHEA-S concentrations, and (2) increased glucose levels and decreased high-density lipoprotein cholesterol levels compared with controls. Depressed patients show profound alterations in several steroid hormone systems that are associated both with MDD pathophysiology and increased cardiovascular risk. Prospective studies should examine whether modulating steroid hormone levels might reduce psychopathology and cardiovascular risk in depressed patients.

## Introduction

Stress is a risk factor for the development of major depressive disorder (MDD)<sup>1</sup> and cardiovascular disease (CVD)<sup>2</sup>. Furthermore, stress activates the hypothalamus–pituitary–adrenal (HPA) axis leading to the release of the steroid hormone cortisol and consecutive enhanced secretion of the neurotransmitter glutamate<sup>3</sup>. Both systems are closely intertwined<sup>3,4</sup>, and altered secretion of cortisol and glutamate is not only involved in the pathogenesis of MDD<sup>5,6</sup>, but may also contribute to the increased

cardiovascular risk of depressed patients<sup>1,7–9</sup>. However, to our knowledge, steroid hormone secretion after separate or combined stimulation of the HPA axis, and glutamatergic system in depressed patients and healthy controls has not been studied so far.

Cortisol acts upon glucocorticoid receptors (GR) and mineralocorticoid receptors (MR) in the central nervous system. While GR are widely distributed in the brain, MR are predominantly expressed in the hippocampus and prefrontal cortex. MR are predominantly occupied during basal cortisol secretion, whereas GR are increasingly occupied as cortisol levels rise, for example, after stress. Cortisol binding to GR and MR inhibits HPA axis activity<sup>1,10,11</sup>. In MDD, this negative feedback is impaired and

Correspondence: Jan Nowacki ([jan.nowacki@charite.de](mailto:jan.nowacki@charite.de))

<sup>1</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin, Germany

© The Author(s) 2020



**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

cortisol levels increase<sup>12</sup>, possibly because of impaired MR function<sup>13–15</sup>.

Elevated cortisol alters glutamate signaling in the hippocampus and prefrontal cortex<sup>3</sup>. Not surprisingly, MDD is associated with disturbed glutamatergic signaling. For example, decreased levels of glutamatergic metabolites have been reported in the medial frontal cortex of patients with MDD<sup>6,16</sup>. Glutamate acts on metabotropic and ionotropic receptors<sup>3</sup>, including the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor, which has been closely implicated in the pathogenesis of MDD<sup>17</sup>. In fact, the U.S. Food and Drug Administration<sup>18</sup> recently approved the rapid-acting NMDA receptor antagonist ketamine as a treatment for treatment-resistant depression after its efficacy was shown in several trials<sup>19</sup>. Importantly, ketamine strongly elevates cortisol levels<sup>20,21</sup>. However, the glutamate system is extremely complex and there is evidence that D-cycloserine (DCS), a partial agonist at the glycine binding site of the NMDA receptor, exhibits antidepressant effects<sup>22,23</sup>, and increases glutamate and GABA in the brain to the same extent as ketamine<sup>24</sup>.

As well as contributing to the pathogenesis of MDD, alterations in HPA activity and glutamate signaling may also contribute to the elevated risk of CVD in depressed patients<sup>7,25,26</sup>. Other steroid hormones, such as increased aldosterone<sup>27,28</sup> and decreased DHEA-S levels<sup>29</sup>, are also closely linked to CVD. Importantly, increased aldosterone levels<sup>30–32</sup> and decreased DHEA-S concentrations<sup>33</sup> have been found in depressed patients, and both hormones interact with the glutamate system<sup>34–36</sup>.

Taken together, the HPA axis and the glutamatergic system play an important role in the pathogenesis of depression and might represent an important link to CVD. However, little is known about the interplay of both systems in MDD. To address this, we examined (a) salivary cortisol, aldosterone, and DHEA-S secretion after stimulation of MR and glutamatergic NMDA receptors, and (b) the cardiovascular risk profile in 116 unmedicated depressed patients and 116 age- and sex-matched healthy controls.

## Materials and methods

### Participants

In total, we examined 116 MDD patients and 116 healthy controls. We recruited patients from our in- and outpatient clinics for affective disorders (Department of Psychiatry and Psychotherapy of the Charité – Universitätsmedizin Berlin), via our website, and through flyers distributed in outpatient psychiatric practices and psychotherapy institutes. Healthy participants were recruited via our website and through flyers distributed in universities and other public spaces.

We matched depressed patients with healthy controls based on sex, age, and education duration. For every

enrolled depressed patient, we recruited a control subject who was matched on these characteristics. Inclusion criteria were 18–65 years of age, a diagnosis of MDD according to the fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)<sup>37</sup>, and a score of 18 or more on the Hamilton rating scale for depression (HAM-D)<sup>38</sup>.

Exclusion criteria were intake of psychotropic medication during the last 5 days (except antidepressants as sleep medication and benzodiazepines as needed), substance abuse or dependency within the last 6 months, any current episode or history of schizophrenia, schizoaffective, or bipolar disorder (for healthy individuals, the presence of any psychiatric disorders), neuroendocrine disorders, current or past organic brain disease, acute suicidality, endocrine disorders or intake of medication with neuroendocrine effects, pregnancy or lactation, unstable cardiovascular conditions, known intolerance of study medication, or significantly abnormal laboratory values.

All participants provided written informed consent and received an expense allowance. The study was conducted in accordance with the latest version of the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee (Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin, 16-0031-EK 11).

### Experimental design

We used a randomized double-blind placebo-controlled parallel group design. The pharmacy of the Charité – Universitätsmedizin Berlin conducted the block randomization and blinded the medication. To stimulate MR, we used 0.4 mg fludrocortisone. To stimulate NMDA receptors, we used 250 mg DCS. In the control condition, we administered placebo. Participants were randomly assigned to one of the following four conditions: (a) control condition (placebo + placebo), (b) MR stimulation only (fludrocortisone + placebo), (c) NMDA stimulation only (placebo + DCS), and (d) combined MR and NMDA stimulation (fludrocortisone + DCS). Twenty-nine depressed patients and 29 healthy controls took part in each condition.

### Procedure

Participants were assessed for eligibility by telephone interview, and eligible participants were invited for the formal screening visit. An experienced clinician (physician or psychologist) from our team interviewed participants to acquire demographic information and to diagnose or exclude MDD according to DSM-5 criteria<sup>37</sup>. The HAM-D interview<sup>38</sup> was also conducted and participants were asked to complete the Beck Depression Inventory<sup>39</sup> before undergoing an electrocardiogram. To assess the cardiovascular risk profile, we measured blood pressure and heart rate, and took blood samples for laboratory analyses.

The experiment (separate or combined stimulation of MR and NMDA receptors) took place at least 24 h and not >7 days after the screening visit.

All experiments started at the same time (11:30 h) to control for influences of the circadian rhythm on cortisol secretion<sup>40</sup>. After arriving at the laboratory, participants rested for 30 min before the first blood pressure and heart rate measurements were taken. Two baseline saliva samples were taken at 11:55 h and 12:00 h. From 12:00 h on, we measured blood pressure and heart rate and took saliva samples every hour until 18:00 h. Participants received the first medication at 12:05 h and the second medication at 13:05 h (Supplementary Fig. 1).

At three time points (prior to medication 11:50 h, during the experiment 13:50 h, and at the end of the experiment 17:50 h), we assessed the current mood state of all participants with a visual analogue mood scale (VAMS). We asked all participants to answer the question “how are you currently feeling?” by making a cross on the VAMS, which ranged from 0 (very bad) to 100 (very good).

Between measurements, participants were allowed to walk around, read, or watch a movie. Participants were allowed to drink water, but did not eat during the experiment (11:30 h until 18:00 h). Ten minutes before every measurement, participants were asked to rest, sit on a chair, and stop drinking water. An experimenter was present during the whole testing period. Participants conducted cognitive tasks on a computer between 16:00 h and 17:00 h for ~45 min.

### Cardiovascular risk assessment

The cardiovascular risk assessment took place at the screening visit. We measured systolic and diastolic blood pressure (mmHg), and heart rate (bpm) using the Boso Medicus Uno (Bosch + Sohn, Germany) apparatus as a hemodynamometer. Blood samples were analyzed by the Labor Berlin (Charité – Universitätsmedizin Berlin). We measured total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, C-reactive protein (CRP), and glucose (all measured in mg/l or mg/dl respectively).

### Steroid hormone measurement

We collected saliva samples with Code Blue Salivettes® (Sarstedt, Germany) on the day of the experiment. Steroid levels were analyzed in the neurobiological laboratory at the Department of Psychiatry and Psychotherapy of the Charité – Universitätsmedizin Berlin. For all salivary analyses, we used enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA; IBL International GmbH, Germany). For cortisol analyses (measured in nmol/L), an ELISA kit with a detection limit of 0.08 nmol/L was used. For aldosterone analyses (measured in pg/mL), we used an ELISA kit with

a detection limit of 12 pg/mL. DHEA-S levels (measured in ng/mL) were measured using an ELISA kit optimized for saliva with a detection limit of 0.05 ng/mL. The intra-assay coefficients of variation were <8% and the inter-assay coefficients of variation were <10% for all analyses. To improve comparability, we converted all steroid hormone measurement units into pg/mL for all figures.

### Statistical analyses

Statistical analyses were conducted with IBM SPSS Statistics (version 25). Greenhouse–Geisser corrections or Welch tests were applied if assumptions of sphericity or homogeneity of variances were violated. Post hoc analyses were conducted with Bonferroni tests or contrasts if applicable.

To analyze demographic variables, we used chi-squared tests for categorical data and independent *t*-tests for continuous data. If the assumptions of the chi-squared test were violated, we used Fisher’s exact test. For cardiovascular risk assessment (blood pressure, heart rate, cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, CRP, and glucose), we used independent *t*-tests for group comparisons.

Steroid hormone concentrations (cortisol, aldosterone, and DHEA-S) were analyzed with mixed ANOVAs with within-subject factor time (measurement time points), between-subject factors group (depressed patients and healthy controls), and condition (placebo, fludrocortisone, DCS, and fludrocortisone + DCS).

All non-normally distributed data were log transformed. Missing values for single cortisol and DHEA-S measurement time points in four participants were replaced by mean imputation (mean value of the preceding and subsequent measurement time points) to avoid loss of data.

The current mood state was analyzed with mixed ANOVAs with within-subject factor time (measurement time points), between-subject factors group (depressed patients and healthy controls), and condition (placebo, fludrocortisone, DCS, and fludrocortisone + DCS).

We calculated correlations between the cardiovascular risk assessment (blood pressure, heart rate, cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, CRP, and glucose) measured at the screening visit and steroid hormone secretion during the experiment. For the steroid hormones cortisol, aldosterone, and DHEA-S, we calculated area under the curve values with respect to the ground.

Sample size was calculated with *G\*Power*<sup>41</sup>. Effect sizes for condition effects were based on the fludrocortisone effects on cortisol ( $\eta^2 = 0.12$ ) reported in our earlier study<sup>42</sup>. The effect size ( $\eta^2 = 0.10$ ) for group (depressed patients versus controls) were based on a meta-analysis on differences in the cortisol response to stress between depressed patients and controls<sup>43</sup>. Using mixed ANOVAs with  $\eta^2 = 0.10$ ,  $\alpha = 0.05$ , and  $1 - \beta = 0.95$ , we calculated a



total sample size of  $n = 120$ . To be able to find smaller effects and considering possible dropouts, we conservatively recruited a larger sample of  $n = 232$  participants:  $n = 116$  per group, and  $n = 58$  per condition.

## Results

### Sample characteristics

Depressed patients and healthy controls did not differ in age, sex, education duration, or intake of hormonal contraceptives. There were more smokers among depressed patients than among healthy controls (Table 1). Therefore, we repeated the analyses in nonsmokers to examine a possible confounding effect of smoking status. Additional analyses on sample and depression characteristics with respect to condition are presented in the supplement (Supplementary Tables 1 and 2).

Depressed patients took the following medication: benzodiazepines as needed ( $n = 13$ ), low-dose antidepressants as sleep medication ( $n = 5$ ), cetirizine ( $n = 1$ ), pantoprazole ( $n = 1$ ), ramipril ( $n = 3$ ), lercanidipine ( $n = 1$ ), simvastatin ( $n = 2$ ), rosuvastatin ( $n = 1$ ), L-thyroxine ( $n = 11$ ), propylthiouracil ( $n = 1$ ), dorzolamide ( $n = 1$ ), actaea racemosa ( $n = 1$ ), sumatriptan ( $n = 1$ ), amlodipine ( $n = 2$ ), indapamide ( $n = 1$ ), valsartan ( $n = 1$ ), and zopiclone ( $n = 2$ ). Healthy controls took the following medication: salbutamole ( $n = 1$ ), L-thyroxine ( $n = 10$ ), tapentadol ( $n = 1$ ), mesalazine ( $n = 1$ ), ramipril ( $n = 1$ ), metoprolol ( $n = 1$ ), and estradiol ( $n = 1$ ).

### Steroid hormone response to separate or combined MR and NMDA receptor stimulation

#### Cortisol

We found a main effect of group on cortisol levels ( $F(1,222) = 4.0$ ,  $p < 0.05$ ,  $\eta^2 = 0.02$ ), indicating that depressed patients had higher cortisol concentrations compared with healthy controls independent of

condition and time (Fig. 1a). In addition, we found a main effect of condition ( $F(3,222) = 4.8$ ,  $p < 0.01$ ,  $\eta^2 = 0.06$ ) and time ( $F(3,696) = 266.2$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.55$ ) on cortisol concentrations, and an interaction between condition  $\times$  time ( $F(9,696) = 11.0$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.13$ ). One-way ANOVAs with Bonferroni post hoc tests revealed decreased cortisol secretion in both fludrocortisone conditions compared with the placebo and DCS-only conditions (all  $p < 0.05$ ; Fig. 1b, c). Analyses in nonsmokers confirmed the results.

#### Aldosterone

We found a main effect of group on aldosterone levels ( $F(1,222) = 10.2$ ,  $p < 0.01$ ,  $\eta^2 = 0.04$ ), indicating that depressed patients had higher aldosterone concentrations compared with healthy controls independent of condition and time (Fig. 2a). We found no main effect of condition ( $p > 0.05$ ; Fig. 2b, c) but a main effect of time ( $F(2,660) = 33.7$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.13$ ) on aldosterone levels, indicating a decrease in aldosterone concentrations. Analyses in nonsmokers confirmed the results.

#### DHEA-S

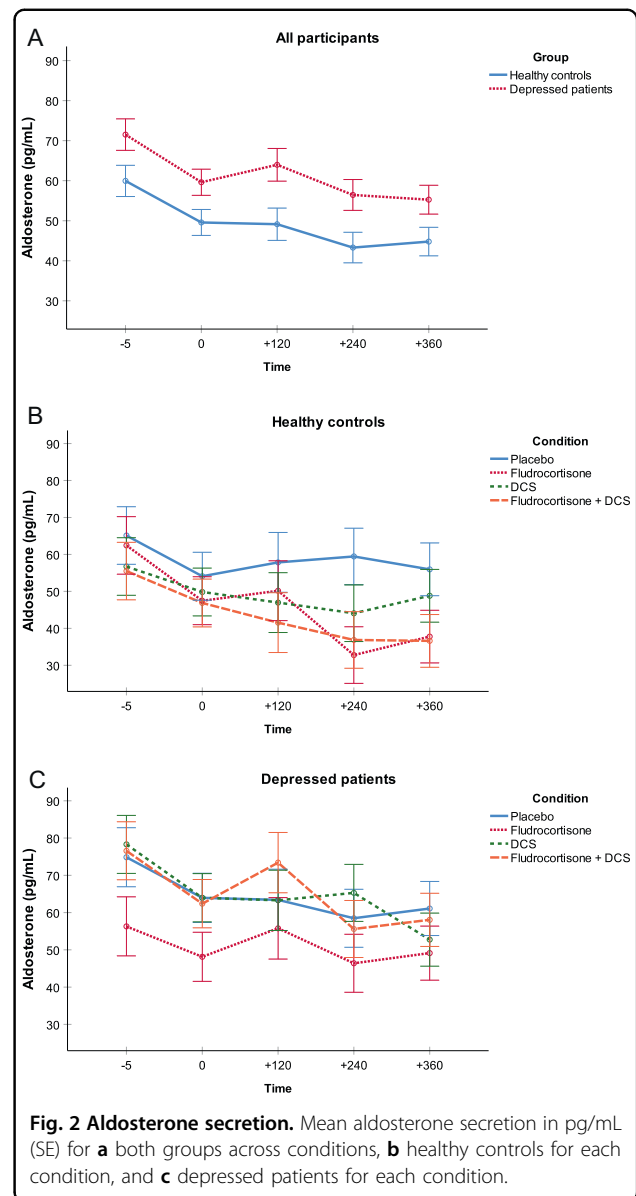
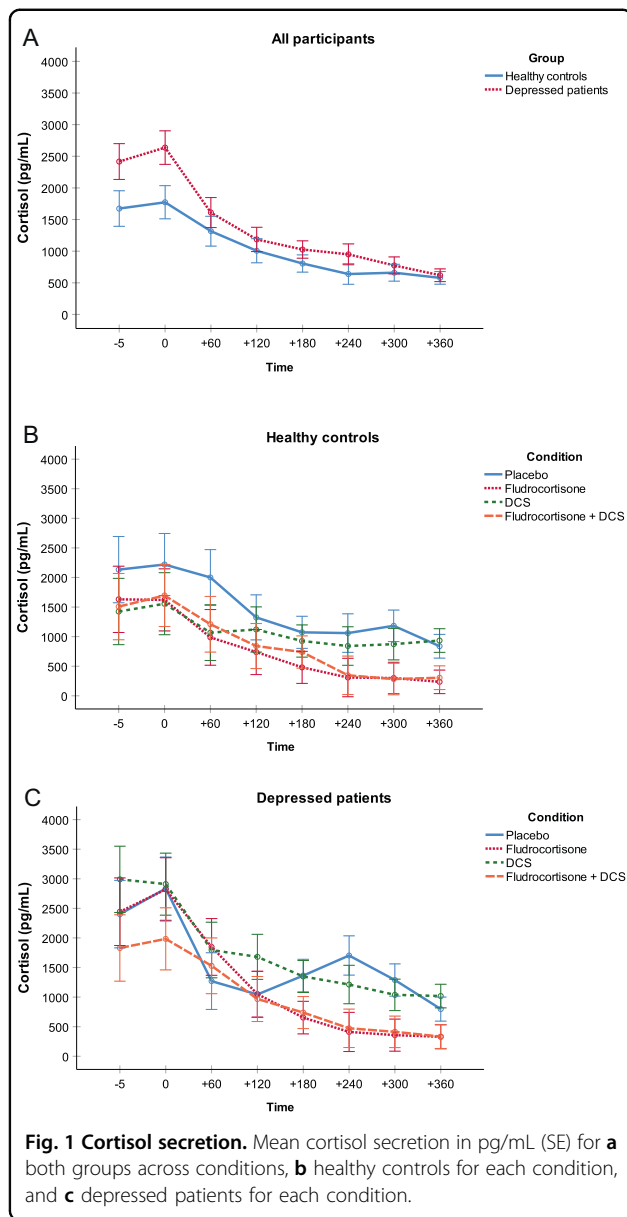
There was a main effect of group on DHEA-S concentrations ( $F(1,222) = 8.3$ ,  $p < 0.01$ ,  $\eta^2 = 0.04$ ), indicating that depressed patients had lower DHEA-S concentrations compared with healthy controls independent of condition and time (Fig. 3a). We found no main effect of condition ( $p > 0.05$ ; Fig. 3b, c) but a main effect of time ( $F(3,704) = 12.3$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.05$ ) on DHEA-S concentrations. Analyses in nonsmokers revealed a slightly reduced effect size for the main effect of group ( $F(1,179) = 3.7$ ,  $p = 0.056$ ,  $\eta^2 = 0.02$ ) and confirmed the time effect ( $p < 0.001$ ).

**Table 1** Sample characteristics.

	Healthy controls	Depressed patients	Statistics
<i>n</i>	116	116	
Age, mean (SD)	34.9 (13.2)	34.7 (13.3)	$t(230) = 0.1$ , $p = 0.90$
Women, <i>n</i> (%)	91 (78%)	91 (78%)	
Education years	12.1 (1.3)	11.8 (1.3)	$t(230) = 1.6$ , $p = 0.12$
BMI	23.5 (3.4)	24.0 (4.3)	$t(230) = -0.9$ , $p = 0.36$
Smoker	14 (12%)	30 (26%)	$\chi^2(1) = 7.2$ , $p < 0.01$
Hormonal contraception	19 (21%)	19 (21%)	
HAMD	1.6 (1.3)	21.5 (3.4)	$t(149) = -58.7$ , $p < 0.001$
BDI	1.4 (1.8)	25.7 (8.3)	$t(125) = -30.8$ , $p < 0.001$

Values represent mean (SD) or *n* (%).

BMI body mass index, HAMD Hamilton ratings scale for depression, BDI Beck Depression Inventory.



**Blood pressure and heart rate**

For systolic blood pressure, we found a main effect of time ( $F(5,1150) = 43.6, p < 0.001, \eta^2 = 0.16$ ) and a condition  $\times$  time interaction ( $F(15,1150) = 2.4, p < 0.01, \eta^2 = 0.31$ ), indicating an increase in systolic blood pressure within each condition over time (Supplementary Fig. 2). There was a main effect of time on diastolic blood pressure ( $F(5,1205) = 44.6, p < 0.001, \eta^2 = 0.17$ ) and a condition  $\times$  time interaction ( $F(16,1205) = 2.9, p < 0.001, \eta^2 = 0.37$ ), indicating an overall increase in diastolic blood pressure within each condition over time (Supplementary Fig. 3).

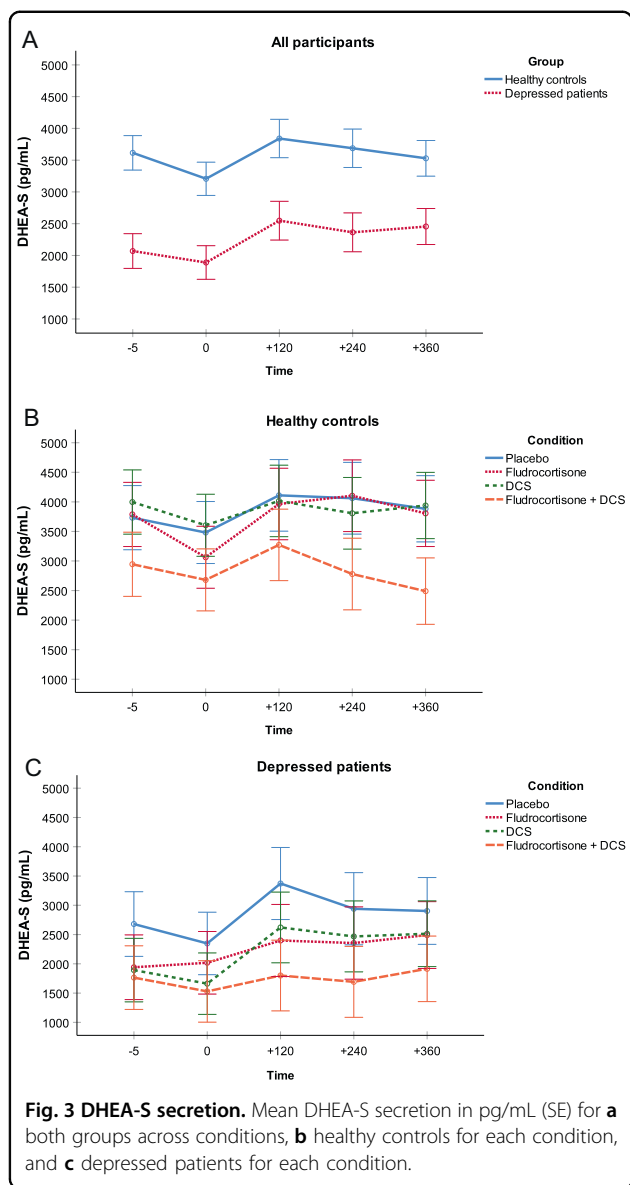
We found a main effect of group on heart rate ( $F(1,224) = 15.4, p < 0.001, \eta^2 = 0.06$ ) and a main effect of time on

heart rate ( $F(4,1025) = 188.5, p < 0.001, \eta^2 = 0.46$ ). In addition, we found a group  $\times$  condition interaction ( $F(3,224) = 2.9, p < 0.05, \eta^2 = 0.04$ ), indicating increased heart rate in depressed patients compared with healthy controls within the fludrocortisone-only condition (Supplementary Fig. 4). Analyses in nonsmokers confirmed these results.

**Mood assessment**

We found a main effect of group on current mood state ( $F(1,222) = 200.0, p < 0.01, \eta^2 = 0.47$ ), indicating that depressed patients were in a worse mood compared with healthy controls (Supplementary Fig. 5). However, there was neither a main effect of condition or time nor a condition  $\times$  group interaction. We found an interaction





between group  $\times$  time ( $F(1,378) = 10.5, p < 0.001, \eta^2 = 0.05$ ), indicating that subjective mood ratings of depressed patients slightly increased during the experiment, while healthy individuals exhibited a slight decrease in subjective mood (Supplementary Fig. 5).

**Cardiovascular risk**

Depressed patients and healthy controls did not differ in blood pressure, heart rate, total cholesterol, LDL cholesterol, and CRP. However, we found lower HDL cholesterol and higher glucose levels in depressed patients than in healthy controls (Table 2). Analyses in the group of nonsmokers confirmed the results and also showed higher diastolic blood pressure in depressed patients ( $M = 80.6,$

$SD = 7.3$ ) than in healthy controls ( $M = 77.9, SD = 8.7; p < 0.05$ ).

**Correlational analyses**

We calculated correlations between cardiovascular risk variables and steroid hormone values. To control for multiple testing, we performed Bonferroni corrections ( $p = 0.0018, \text{ after } 0.05/27$ ). We found a correlation between cortisol and aldosterone ( $r = 0.34, p < 0.001$ ), but no other correlations were significant.

**Discussion**

The aim of this study was to examine salivary cortisol, aldosterone, and DHEA-S secretion in depressed patients and healthy controls after stimulation of MR with fludrocortisone and glutamatergic NMDA receptors with DCS. We also examined CVD risk in these participants. We report four main results: (1) NMDA receptor stimulation with DCS did not affect steroid hormone secretion in depressed patients and healthy individuals, (2) MR stimulation with fludrocortisone inhibited cortisol secretion across groups, (3) depressed patients showed higher cortisol and aldosterone values, but lower DHEA-S concentrations compared with healthy individuals independent of condition, and (4) depressed patients had higher glucose levels and lower HDL cholesterol values than healthy controls.

There is evidence for a bidirectional association between glutamate signaling and the HPA axis. For example, stress and elevated cortisol levels increase glutamate signaling in the hippocampus and prefrontal cortex<sup>3</sup>. Conversely, the NMDA receptor antagonist ketamine activates the HPA axis and elevates cortisol levels<sup>20,21,44,45</sup>. However, in this study, the partial NMDA receptor agonist DCS did not affect cortisol secretion, which is in line with earlier studies<sup>46–48</sup>. Interestingly, a previous study showed that ketamine but not memantine (another NMDA receptor antagonist) increases cortisol secretion<sup>44</sup>. These findings suggest that ketamine increases cortisol secretion independently of the NMDA receptor. DCS has attracted tremendous interest in neuroscience research because of its role in learning, neuroplasticity, memory, and as a potential antidepressant<sup>22,49,50</sup>. Our results suggest that these effects are independent of HPA activity.

NMDA receptor stimulation did not affect hormone secretion, but the MR agonist fludrocortisone inhibited cortisol (but not aldosterone or DHEA-S) across groups. It is well known that MR stimulation inhibits HPA activity<sup>51,52</sup>. In accordance with our previous findings, the cortisol responses to fludrocortisone did not differ between young, unmedicated depressed patients and healthy individuals in the current study<sup>53</sup>. This suggests that MR function is intact in these patients. However, Lembke et al.<sup>14</sup> found attenuated MR-mediated inhibition

**Table 2 Cardiovascular risk in depressed patients and healthy controls.**

	Healthy controls	Depressed patients	Statistics
Systolic blood pressure	119.4 (13.2)	119.1 (12.1)	$t(230) = 0.2, p = 0.87$
Diastolic blood pressure	78.4 (8.5)	79.7 (7.2)	$t(223) = -1.2, p = 0.22$
Heart rate	71.6 (10.8)	73.7 (10.0)	$t(230) = -1.5, p = 0.12$
Total cholesterol	181.2 (35.6)	184.6 (39.1)	$t(229) = -0.7, p = 0.49$
HDL cholesterol	69.4 (19.6)	64.1 (17.4)	$t(229) = 2.1, p = 0.03^*$
LDL cholesterol	108.0 (33.2)	112.4 (33.3)	$t(229) = -1.0, p = 0.32$
CRP	1.6 (3.6)	1.8 (2.8)	$t(229) = -0.5, p = 0.59$
Glucose	84.2 (14.8)	88.3 (13.1)	$t(230) = -2.2, p = 0.03^*$

Values represent mean (SD) and significant differences are marked (\*).

*HDL cholesterol* high-density lipoprotein cholesterol, *LDL cholesterol* low-density lipoprotein cholesterol, *CRP* C-reactive protein.

of cortisol secretion in patients with psychotic depression. Furthermore, Juruena et al.<sup>13</sup> observed diminished MR function in patients with treatment-resistant depression. Given the well-established glucocorticoid resistance in depressed patients<sup>54</sup>, the authors speculated that patients with treatment-resistant depression (and potentially patients with psychotic depression) are not able to compensate for GR resistance by increasing MR function. However, our findings suggest that this might be possible in less severely depressed patients.

The third main result was that depressed patients had higher cortisol and aldosterone values, but lower DHEA-S concentrations than healthy individuals. To our knowledge, this is the first study to demonstrate alterations of three important steroid hormones in the same patients. Importantly, all of these hormones are stress responsive<sup>27,55</sup> and have been associated with depression<sup>5,30,33,56,57</sup>. While increased cortisol secretion in depressed patients is well established<sup>5,12</sup>, only few studies have examined aldosterone secretion in MDD. However, these studies have consistently found increased aldosterone levels in depressed patients compared with healthy individuals<sup>30,57</sup>. Furthermore, salivary aldosterone was associated with depression severity<sup>58</sup> and predicted treatment response to standard antidepressants<sup>59,60</sup>. In turn, patients with primary aldosteronism exhibit more depressive symptoms compared with the general population<sup>61,62</sup>. Finally, animal studies demonstrated that aldosterone increases earlier than corticosterone after induction of depressive behavior<sup>63</sup> and that subchronic treatment with aldosterone induces depression-like behaviors in rats<sup>64</sup>. In sum, these studies suggest that aldosterone is closely involved in the pathophysiology of MDD.

With our cross-sectional design, we cannot determine causality between depression and altered steroid hormone secretion. However, there is strong evidence that alterations in steroid hormones contribute to the development

of depression. For example, childhood adversity is associated with altered cortisol and DHEA secretion<sup>55</sup>, which in turn increases the risk of depression<sup>65,66</sup>. Furthermore, aldosterone induces depressive symptoms in animals<sup>64,67</sup>. On the other hand, depression itself can alter steroid hormone concentrations. For example, the lifestyle of depressed patients (such as poor diet, reduced sleep, and less physical activity) affects steroid hormone secretion<sup>68</sup>. Therefore, the association between depression and altered steroid secretion is likely bidirectional, leading to a vicious circle of more severe depression and more profound disturbances in steroid hormone signaling.

These alterations in steroid hormone secretion likely contribute to the increased cardiovascular risk in depressed patients. Indeed, we show in the present study that depressed patients had higher glucose levels and lower HDL cholesterol values than healthy controls. Increased aldosterone is an established risk factor for mortality in CVD, and blocking MR has beneficial effects on many CVD endpoints, including mortality<sup>69,70</sup>. Several prospective studies in different populations have shown that higher cortisol values are associated with cardiovascular mortality<sup>71–73</sup>. In addition, a meta-analysis of 25 studies showed an association between low DHEA-S levels and increased mortality in patients with CVD<sup>29</sup>. Therefore, our findings have strong clinical implications because they suggest that these endocrine alterations in depressed patients contribute to their increased CVD risk and their increased mortality. In our cross-sectional study, however, there was no correlation between any steroid hormone and any CVD risk factor. One explanation might be that we examined a relatively young population of unmedicated depressed patients and healthy controls, who did not suffer (yet) from severe metabolic and/or cardiovascular conditions. Indeed, our participants were younger and less physically impaired compared with participants of studies that found an association between

steroid hormones and CVD<sup>74</sup>, or an association between steroid hormones and cardiovascular mortality<sup>71–73</sup>. Future longitudinal studies should examine whether modulating these endocrine systems can improve CVD risk and psychopathology in depressed patients. Randomized controlled trials have revealed encouraging evidence that DHEA both decreases CVD risk and improves depressive symptoms<sup>75,76</sup>.

Our study had several limitations. First, in our sample there were much more women than men (78% women). Thus, our results cannot be generalized to men. Furthermore, we studied a comparably young population of depressed patients with few medical comorbidities, so our results cannot be generalized to older people and patient groups with severe medical conditions. However, the homogeneous nature of our group of depressed patients is also a strength as it increases internal validity. Second, there was no specific time of day when we collected the plasma samples and, therefore, our blood samples were not restricted to fasting glucose or fasting lipids, but included non-fasting values as well. However, according to the consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine there is no clinically relevant difference between fasting and non-fasting lipid measurements<sup>77</sup>. Furthermore, there is also evidence that non-fasting glucose values are associated with incident CVD<sup>78,79</sup>. Overall, the clinical significance of non-fasting glucose and non-fasting lipid values seems to be established. Third, we did not measure HbA1c as a long-term marker of glucose concentrations. Fourth, due to the limited quantity of saliva, we were restricted to three steroids. Therefore, we chose those steroids for which several earlier studies had been shown an association with MDD<sup>5,30,33,56,57</sup>. The plasma concentrations of the sulfated form (DHEA-S) is between 250 and 500 times higher (women and men, respectively) than the concentrations of DHEA<sup>80</sup>. In addition, both steroid hormones are correlated<sup>81,82</sup>. Therefore, we believe that measuring DHEA-S also provides a reliable assessment of DHEA values. Fifth, we used 250 mg of DCS, which is considered a moderate dosage that can lead to partial agonism of the NMDA receptor. However, it has been suggested that DCS acts as an NMDA receptor antagonist at high doses in the range of 750–1000 mg (ref. <sup>17</sup>). The NMDA receptor antagonist ketamine increases cortisol secretion<sup>20,21</sup>. However, the NMDA receptor antagonist memantine does not<sup>44</sup>. We cannot exclude that a higher dosage of DCS that acts as an NMDA receptor antagonist would have affected steroid hormone secretion and further studies should examine this question. Sixth, while the MR affinity of fludrocortisone is ~150 times higher than its GR affinity<sup>83</sup>, fludrocortisone has some glucocorticoid potency. The extent of its glucocorticoid potency ranges

from negligible to rather moderate depending on the source of the literature and variable being examined<sup>84,85</sup>. Thus, remaining GR activity could have contributed to the effects of fludrocortisone in our study. Finally, even though we recruited a relatively large sample ( $n = 232$ ), we still might have lacked power to find an association between NMDA receptor stimulation and steroid secretion even though the effect sizes were small and presumably clinically irrelevant.

Strengths of the study include the lack of antidepressive treatment during the study, careful matching of healthy individuals to depressed patients based on age, sex, and years of education, and strongly controlled experimental conditions during saliva collection with almost no missing data. In addition, the demographic characteristics did not differ between participants across the four conditions, except for fewer male participants in the fludrocortisone + DCS condition compared with other conditions. However, our main findings were independent of condition—MDD patients showed increased cortisol, increased aldosterone, and decreased DHEA-S concentrations, and increased glucose levels and decreased HDL cholesterol levels compared with controls. Therefore, the differences in sex distribution across the four conditions likely did not affect the main results.

In conclusion, we found that steroid hormone alterations and cardiovascular risk are higher in patients with depression than in healthy individuals. Future research should prospectively examine whether manipulating these steroid systems can improve the symptoms and cardiovascular risk of patients with depression.

#### Acknowledgements

This study was funded by a grant from the German Research Foundation (Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG; OT 209/7-3) to C.O. and K.W. M.K. is participant in the BIH-Charité Clinician Scientist Program funded by the Charité – Universitätsmedizin Berlin and the Berlin Institute of Health. The data have been presented at the congress of the “German College of Neuropsychopharmacology” (AGNP) 2019 and at the congress of the “European College of Neuropsychopharmacology” (ECNP) 2019 in abstract and poster form. We acknowledge support from the German Research Foundation (DFG) and the Open Access Publication Funds of Charité – Universitätsmedizin Berlin.

#### Conflict of interest

C.O. has received honoraria for lectures and/or scientific advice from Allergan, Ferring, Fortbildungskolleg, Limes Klinikgruppe, Lundbeck, MedOnline, Medical Tribune, Neuraxpharm, SAGE Therapeutics, and Stillachhaus. All other authors declare that they have no conflict of interest.

#### Publisher's note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

**Supplementary Information** accompanies this paper at (<https://doi.org/10.1038/s41398-020-0789-7>).

Received: 8 November 2019 Revised: 12 March 2020 Accepted: 25 March 2020

Published online: 20 April 2020

## References

- Otte, C. et al. Major depressive disorder. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **2**, 16065 (2016).
- Brotman, D. J., Golden, S. H. & Wittstein, I. S. The cardiovascular toll of stress. *Lancet* **370**, 1089–1100 (2007).
- Popoli, M., Yan, Z., McEwen, B. S. & Sanacora, G. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nat. Rev. Neurosci.* **13**, 22 (2012).
- Treccani, G. et al. Stress and corticosterone increase the readily releasable pool of glutamate vesicles in synaptic terminals of prefrontal and frontal cortex. *Mol. Psychiatry* **19**, 433 (2014).
- Stetler, C. & Miller, G. E. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom. Med.* **73**, 114–126 (2011).
- Murrough, J. W., Abdallah, C. G. & Mathew, S. J. Targeting glutamate signalling in depression: progress and prospects. *Nat. Rev. Drug Discov.* **16**, 472–486 (2017).
- Penninx, B. W. J. H. Depression and cardiovascular disease: epidemiological evidence on their linking mechanisms. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **74**, 277–286 (2017).
- Nemeroff, C. B. & Goldschmidt-Clermont, P. J. Heartache and heartbreak—the link between depression and cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.* **9**, 526 (2012).
- Carney, R. M. & Freedland, K. E. Depression and coronary heart disease. *Nat. Rev. Cardiol.* **14**, 145 (2016).
- ter Heugde, F., De Rijk, R. H. & Vinkers, C. H. The brain mineralocorticoid receptor and stress resilience. *Psychoneuroendocrinology* **52**, 92–110 (2015).
- de Kloet, E., Meijer, O., de Nicola, A., de Rijk, R. & Joëls, M. Importance of the brain corticosteroid receptor balance in metaplasticity, cognitive performance and neuro-inflammation. *Front. Neuroendocrinol.* **49**, 124–145 (2018).
- Pariante, C. M. & Lightman, S. L. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci.* **31**, 464–468 (2019).
- Juruena, M. F. et al. The role of mineralocorticoid receptor function in treatment-resistant depression. *J. Psychopharmacol.* **27**, 1169–1179 (2013).
- Lembke, A. et al. The mineralocorticoid receptor agonist, fludrocortisone, differentially inhibits pituitary–adrenal activity in humans with psychotic major depression. *Psychoneuroendocrinology* **38**, 115–121 (2013).
- Hinkelmann, K. et al. Mineralocorticoid receptor function in depressed patients and healthy individuals. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* **71**, 183–188 (2016).
- Moriguchi, S. et al. Glutamatergic neurometabolite levels in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *Mol. Psychiatry* **24**, 952–964 (2019).
- Chan, S. Y., Matthews, E. & Burnet, P. W. ON or OFF?: modulating the N-methyl-D-aspartate receptor in major depression. *Front. Mol. Neurosci.* **9**, 169 (2017).
- Food and Drug Administration. *FDA Approves New Nasal Spray Medication for Treatment-resistant Depression; Available Only at a Certified Doctor's Office or Clinic*. Retrieved June 11 (2019) from.
- Krystal, J. H., Abdallah, C. G., Sanacora, G., Charney, D. S. & Duman, R. S. Ketamine: a paradigm shift for depression research and treatment. *Neuron* **101**, 774–778 (2019).
- Khalili-Mahani, N., Martini, C. H., Olofson, E., Dahan, A. & Niesters, M. Effect of subanaesthetic ketamine on plasma and saliva cortisol secretion. *Br. J. Anaesth.* **115**, 68–75 (2015).
- Khalili-Mahani, N. et al. Ketamine interactions with biomarkers of stress: a randomized placebo-controlled repeated measures resting-state fMRI and PCASL pilot study in healthy men. *NeuroImage* **108**, 396–409 (2015).
- Heresco-Levy, U. et al. A randomized add-on trial of high-dose D-cycloserine for treatment-resistant depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **16**, 501–506 (2013).
- Schade, S. & Paulus, W. D-Cycloserine in neuropsychiatric diseases: a systematic review. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **19**, 1–7 (2016).
- Kantrowitz, J. T., Milak, M. S., Mao, X., Shungu, D. C. & Mann, J. Jd-Cycloserine an NMDA glutamate receptor glycine site partial agonist, induces acute increases in brain glutamate plus glutamine and gaba comparable to ketamine. *Am. J. Psychiatry* **173**, 1241–1242 (2016).
- Whooley, M. A. & Wong, J. M. Depression and cardiovascular disorders. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* **9**, 327–354 (2013).
- Zheng, Y. et al. Metabolites of glutamate metabolism are associated with incident cardiovascular events in the PREDIMED PREvencion con Dieta MEDiterranea (PREDIMED) Trial. *J. Am. Heart Assoc.* **5**, e003755 (2016).
- Kubzansky, L. D. & Adler, G. K. Aldosterone: A forgotten mediator of the relationship between psychological stress and heart disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **34**, 80–86 (2010).
- Dahal, K. et al. Aldosterone antagonist therapy and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction without heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* **178**, 913–920 (2018).
- Wu, T. T. et al. Prognostic value of dehydroepiandrosterone sulfate for patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Heart Assoc.* **6**, e004896 (2017).
- Emanuele, E., Geroldi, D., Minoretto, P., Coen, E. & Politi, P. Increased plasma aldosterone in patients with clinical depression. *Arch. Med. Res.* **36**, 544–548 (2005).
- Murck, H., Büttner, M., Kircher, T. & Konrad, C. Genetic, molecular and clinical determinants for the involvement of aldosterone and its receptors in major depression. *Nephron. Physiol.* **128**, 17–25 (2014).
- Häfner, S. et al. To live alone and to be depressed, an alarming combination for the renin–angiotensin–aldosterone-system (RAAS). *Psychoneuroendocrinology* **37**, 230–237 (2012).
- Hu, Q. et al. Clinical significance of decreased protein expression of dehydroepiandrosterone sulfate in the development of depression: a meta-analysis. *J. Affect. Disord.* **174**, 416–423 (2015).
- Gabor, A. & Leenen, F. H. Central mineralocorticoid receptors and the role of angiotensin II and glutamate in the paraventricular nucleus of rats with angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension* **61**, 1083–1090 (2013).
- Zoupa, E., Gravanis, A. & Pitsikas, N. The novel dehydroepiandrosterone (DHEA) derivative BNN27 counteracts behavioural deficits induced by the NMDA receptor antagonist ketamine in rats. *Neuropharmacology* **151**, 74–83 (2019).
- Zaric, M. et al. Regional-specific effects of cerebral ischemia/reperfusion and dehydroepiandrosterone on synaptic NMDAR/PSD-95 complex in male Wistar rats. *Brain Res.* **1688**, 73–80 (2018).
- Association A. P. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)* (American Psychiatric Pub, 2013).
- Hamilton M. *The Hamilton rating scale for depression. Assessment of depression 143–152* (Springer, 1986).
- Beck, A. T., Ward, C., Mendelson, M., Mock, J. & Erbaugh, J. Beck depression inventory (BDI). *Arch. Gen. Psychiatry* **4**, 561–571 (1961).
- Edwards, S., Clow, A., Evans, P. & Hucklebridge, F. Exploration of the awakening cortisol response in relation to diurnal cortisol secretory activity. *Life Sci.* **68**, 2093–2103 (2001).
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G. & Buchner, A. G\* Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav. Res. Methods* **39**, 175–191 (2007).
- Schultebras, K. et al. Selective attention to emotional cues and emotion recognition in healthy subjects: the role of mineralocorticoid receptor stimulation. *Psychopharmacology* **233**, 3405–3415 (2016).
- Burke, H. M., Davis, M. C., Otte, C. & Mohr, D. C. Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* **30**, 846–856 (2005).
- Hergovich, N. et al. Comparison of the effects of ketamine and memantine on prolactin and cortisol release in men: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* **24**, 590 (2001).
- Krystal, J. H. et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch. Gen. Psychiatry* **51**, 199–214 (1994).
- van Berckel, B. N. et al. The partial NMDA agonist D-cycloserine stimulates LH secretion in healthy volunteers. *Psychopharmacology* **138**, 190–197 (1998).
- van Berckel, B. N. et al. Behavioral and neuroendocrine effects of the partial NMDA agonist D-cycloserine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology* **16**, 317 (1997).
- Feld, G. B., Lange, T., Gais, S. & Born, J. Sleep-dependent declarative memory consolidation—unaffected after blocking NMDA or AMPA receptors but enhanced by NMDA coagonist D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology* **38**, 2688 (2013).
- Otto, M. W. et al. Enhancement of psychosocial treatment with d-cycloserine: models, moderators, and future directions. *Biol. Psychiatry* **80**, 274–283 (2016).
- Peayrovian, B. et al. The glycine site of NMDA receptors: a target for cognitive enhancement in psychiatric disorders. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* **92**, 387–404 (2019).

51. Wingenfeld, K. & Otte, C. Mineralocorticoid receptor function and cognition in health and disease. *Psychoneuroendocrinology* **105**, 25–35 (2019).
52. de Kloet, E. R., de Kloet, S. F., de Kloet, C. S. & de Kloet, A. D. Top-down and bottom-up control of stress-coping. *J. Neuroendocrinol.* **31**, e12675 (2019).
53. Otte, C. et al. Mineralocorticoid receptor stimulation improves cognitive function and decreases cortisol secretion in depressed patients and healthy individuals. *Neuropsychopharmacology* **40**, 386–393 (2015).
54. Pariante, C. M. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **27**, 554–559 (2017).
55. Kamin, H. S. & Kertes, D. A. Cortisol and DHEA in development and psychopathology. *Hormones Behav.* **89**, 69–85 (2017).
56. Knorr, U., Vinberg, M., Kessing, L. V. & Wetterslev, J. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* **35**, 1275–1286 (2010).
57. Murck, H. et al. The renin-angiotensin-aldosterone system in patients with depression compared to controls—a sleep endocrine study. *BMC Psychiatry* **3**, 15 (2003).
58. Segeida, V., Izakova, L., Hlavacova, N., Bednarova, A. & Jezova, D. Aldosterone concentrations in saliva reflect the duration and severity of depressive episode in a sex dependent manner. *J. Psychiatr. Res.* **91**, 164–168 (2017).
59. Büttner, M. et al. Target-based biomarker selection—mineralocorticoid receptor-related biomarkers and treatment outcome in major depression. *J. Psychiatr. Res.* **66**, 24–37 (2015).
60. Murck, H., Braunisch, M. C., Konrad, C., Jezova, D. & Kircher, T. Markers of mineralocorticoid receptor function: changes over time and relationship to response in patients with major depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **34**, 18–26 (2019).
61. Velema, M. S. et al. Health-related quality of life and mental health in primary aldosteronism: a systematic review. *Horm. Metab. Res.* **49**, 943–950 (2017).
62. Künzel, H. E. Psychopathological symptoms in patients with primary hyperaldosteronism – possible pathways. *Horm. Metab. Res.* **44**, 202–207 (2012).
63. Franklin, M., Bermudez, I., Murck, H., Singewald, N. & Gaburro, S. Sub-chronic dietary tryptophan depletion – an animal model of depression with improved face and good construct validity. *J. Psychiatr. Res.* **46**, 239–247 (2012).
64. Hlavacova, N. et al. Subchronic treatment with aldosterone induces depression-like behaviours and gene expression changes relevant to major depressive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **15**, 247–265 (2012).
65. Harris, T. et al. Morning cortisol as a risk factor for subsequent major depressive disorder in adult women. *Br. J. Psychiatry* **177**, 505–510 (2000).
66. Goodyer, I. M., Herbert, J., Tamplin, A. & Altham, P. Recent life events, cortisol, dehydroepiandrosterone and the onset of major depression in high-risk adolescents. *Br. J. Psychiatry* **177**, 499–504 (2000).
67. Franklin, M. et al. Aldosterone signals the onset of depressive behaviour in a female rat model of depression along with SSRI treatment resistance. *Neuroendocrinology* **102**, 274–287 (2015).
68. Lopresti, A. L., Hood, S. D. & Drummond, P. D. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: diet, sleep and exercise. *J. Affect. Disord.* **148**, 12–27 (2013).
69. Gomez-Sanchez, E. Third generation mineralocorticoid receptor antagonists: why we need a fourth. *J. Cardiovascular Pharmacol.* **67**, 26 (2016).
70. DuPont, J. J. & Jaffe, I. Z. 30 YEARS OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR: the role of the mineralocorticoid receptor in the vasculature. *J. Endocrinol.* **234**, T67–T82 (2017).
71. Kumari, M., Shipley, M., Stafford, M. & Kivimaki, M. Association of diurnal patterns in salivary cortisol with all-cause and cardiovascular mortality: findings from the Whitehall II study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **96**, 1478–1485 (2011).
72. Vogelzangs, N. et al. Urinary cortisol and six-year risk of all-cause and cardiovascular mortality. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **95**, 4959–4964 (2010).
73. Hammer, F. et al. High evening salivary cortisol is an independent predictor of increased mortality risk in patients with systolic heart failure. *Int. J. Cardiol.* **203**, 69–73 (2016).
74. Buglioni, A. et al. Circulating aldosterone and natriuretic peptides in the general community. *Hypertension* **65**, 45–53 (2015).
75. Schmidt, P. J. et al. Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Arch. Gen. Psychiatry* **62**, 154–162 (2005).
76. Weiss, E. P., Villareal, D. T., Fontana, L., Han, D.-H. & Holloszy, J. O. Dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement decreases insulin resistance and lowers inflammatory cytokines in aging humans. *Aging (Albany NY)* **3**, 533 (2011).
77. Nordestgaard, B. G. et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur. Heart J.* **37**, 1944–1958 (2016).
78. Benn, M. et al. Nonfasting glucose, ischemic heart disease, and myocardial infarction: a Mendelian randomization study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **59**, 2356–2365 (2012).
79. Imano, H. et al. Non-fasting blood glucose and risk of incident coronary heart disease in middle-aged general population: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Preventive Med.* **55**, 603–607 (2012).
80. Webb, S. J., Geoghegan, T. E., Prough, R. A. & Michael Miller, K. K. The biological actions of dehydroepiandrosterone involves multiple receptors. *Drug Metab. Rev.* **38**, 89–116 (2006).
81. Straub, R. H. et al. Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate are negatively correlated with serum interleukin-6 (IL-6), and DHEA inhibits IL-6 secretion from mononuclear cells in man in vitro: possible link between endocrinosenescence and immunosenescence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **83**, 2012–2017 (1998).
82. Folan, M. M. et al. Dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone-sulfate, and cortisol concentrations in intensive care unit patients. *Crit. Care Med.* **29**, 965–970 (2001).
83. Agarwal, M., Coupry, F. & Philippe, M. Physiological activity and receptor binding of 9 $\alpha$  fluorohydrocortisone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **78**, 747–753 (1977).
84. Grossmann, C. et al. Transactivation via the human glucocorticoid and mineralocorticoid receptor by therapeutically used steroids in CV-1 cells: a comparison of their glucocorticoid and mineralocorticoid properties. *Eur. J. Endocrinol.* **151**, 397–406 (2004).
85. Miller D. Adrenocorticoids. in *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, 6th edn, (eds Lemke, T. L. & Williams, D. A.) 890–891 (Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business: Baltimore, MD, 2008).

## 2.4 Epidemiologie und soziale Determinanten von komorbider Depression und Adipositas

Adipositas ist die Vorstufe vieler kardiometabolischer Folgeerkrankungen und zählt zu den häufigsten Komorbiditäten von Depression (2). Depression ist ein Risikofaktor für die Entwicklung von Adipositas und andererseits begünstigt Adipositas das Auftreten von Depression (14). Adipöse Patient:innen mit Depression haben im Vergleich zu nicht-adipösen depressiven Patient:innen eine höhere Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen, eine geringere Lebensqualität und schlechtere Behandlungsergebnisse (17, 113). Aufgrund dieser Befunde ergibt sich die Notwendigkeit von präventiven Maßnahmen für das komorbide Auftreten von Depression und Adipositas. Die Untersuchung von sozialen Determinanten ist in diesem Kontext essenziell, um gezielte Public-Health Präventionsprogramme für die Zukunft zu entwickeln.

In dieser vierten Arbeit wurde in Kooperation mit dem Robert Koch-Institut (RKI) mittels repräsentativer Daten untersucht, wie hoch die Prävalenz von der Komorbidität in der deutschen Allgemeinbevölkerung ist und welchen Einfluss soziodemographische und sozioökonomische Determinanten auf die Komorbidität haben. Die Prävalenz von MDD bei komorbider Adipositas betrug 1.2% bei Männern und 2.0% bei Frauen. Ein niedriger sozioökonomischer Status und geringe soziale Unterstützung sagen bei den Frauen eine höhere Prävalenz für die Komorbidität voraus. Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

**Chae, W. R., Schienkiewitz, A., Du, Y., Hapke, U., Otte, C., & Michalski, N. (2022).** Comorbid depression and obesity among adults in Germany: Effects of age, sex, and socioeconomic status. *J Affect Disord*, 299, 383-392. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.025>

*“Background: Depression and obesity are common health problems with major public health implications. These conditions frequently co-occur, adversely affecting the course of the other. The sociodemographic and socioeconomic risk factors for comorbid depression and obesity in the German adult population have not yet been reported.*

*Methods: We analyzed the prevalence and sociodemographic and socioeconomic correlates of comorbid depression and obesity using cross-sectional data from the national German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1; n=7987) and its mental health module (DEGS1-MH; n=4493). The Composite International Diagnostic Interview was used to diagnose major depressive disorder (CIDI-MDD). Sensitivity was analyzed using the self-reported depression measure and current depressive symptoms measured by*

*Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). Obesity was defined by body mass index calculated from measured data.*

*Results: Prevalence of comorbid depression and obesity was 1.3% (95% CI 0.8–2.0) in men and 2.0% (95% CI 1.3–3.0) in women. We found significant sex differences in results from the self-reported depression measure and the PHQ-9, but not from the CIDI-MDD. Low socioeconomic status and poor social support were linked to a higher prevalence of comorbid depression and obesity among women.*

*Limitations: Severe depression may have been underreported.*

*Conclusions: Depression is statistically more prevalent in women than in men, which accounts for many of the sex differences in the prevalence of comorbid depression and obesity in our models. Targeted public health strategies need to be developed to prevent and treat comorbid depression and obesity in women with a low socioeconomic position.”*

---

**Chae, W. R.**, Schienkiewitz, A., Du, Y., Hapke, U., Otte, C., & Michalski, N. (2022). Comorbid depression and obesity among adults in Germany: Effects of age, sex, and socioeconomic status. *J Affect Disord*, 299, 383-392.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.025>



## 2.5 Separate und additive Effekte von Depression und Adipositas auf das C-reaktive Protein und die Symptomspezifität

Low-grade Inflammation ist als pathophysiologischer Mechanismus für die Depression und der Entwicklung von metabolischen Komorbiditäten von hoher Relevanz. Meta-analytische Evidenz belegt den positiven querschnittlichen Zusammenhang zwischen Depression und systemischen Markern der Inflammation inklusive CRP (114, 115). Jedoch variiert die Stärke der Assoziation je nach angewendetem Depressionsmaß und der Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren (115, 116). Schließlich deuten die bisherigen Befunde auf einen symptom-spezifischen Zusammenhang mit CRP hin (117).

In dieser fünften Studie wurden anhand von repräsentativen Daten für die deutsche Allgemeinbevölkerung die separaten und additiven Effekte von Depression und Adipositas auf CRP untersucht. Dabei kamen zwei verschiedene Maße für die Depression (MDD erfasst durch ein standardisiertes Interview und depressive Symptome erfasst durch einen Selbstbeurteilungsbogen) zur Anwendung. Weiterhin wurden die Zusammenhänge von individuellen depressiven Symptomen und CRP untersucht. Unter Berücksichtigung von psychosozialen Einflussfaktoren sowie Medikationseinnahme zeigte sich ein stärkerer Zusammenhang von Adipositas mit CRP im Vergleich zu Depression. Weiterhin fanden wir einen symptom-spezifischen positiven Zusammenhang zwischen Fatigue und CRP. Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

**Chae, W. R.,** Nübel, J., Baumert, J., Gold, S. M., & Otte, C. (2022). Association of depression and obesity with C-reactive protein in Germany: A large nationally representative study. *Brain, Behavior, and Immunity*, 103, 223-231. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.04.024>

*“Introduction: Depression and obesity often occur comorbidly, and once both are present, they further increase the risk of developing other medical comorbidities, likely due to the underlying chronic low-grade inflammation. We investigated to what extent depression and obesity are associated with levels of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in a nationally representative sample of the German adult population.*

*Methods: We analyzed data from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGSI, N = 7115), and its mental health module (DEGSI-MH; N = 4483). Two different depression measures were used: current depressive symptoms assessed by the self-administered German version of the Patient Health Questionnaire-9 and major depressive disorder (MDD) in the last 12 months assessed by a modified German version*

*of the Composite International Diagnostic Interview. Obesity was defined by body mass index calculated from measured data. Associations with  $\log(x+1)$ -transformed hsCRP levels were analyzed using multivariable linear regression models.*

*Results: Obese participants with depressive symptoms had significantly higher hsCRP compared to non-obese participants with depressive symptoms adjusted for sociodemographic and behavioral variables and medication use. In non-obese individuals, depressive symptoms were inversely associated with hsCRP whereas MDD was not associated with hsCRP after adjustment for covariates. Additional analyses suggested symptom-specific associations of hsCRP as higher levels were linked to fatigue ( $\beta = 0.10, p < .001$ ) while lower levels were linked to cognitive problems ( $\beta = -0.09, p < .001$ ). Low SES, current smoking, lower levels of physical exercise, and the use of anti-inflammatory/anti-rheumatic medication and antidepressants were additional determinants of hsCRP in the fully adjusted models.*

*Conclusions: Our data suggest that obesity status is more strongly associated with increased inflammation than depressive symptoms or MDD. The relationship between depression and hsCRP in our population-based sample is substantially influenced by obesity status as well as other medical factors, lifestyle, and socioeconomic status. Furthermore, our findings suggest that the association between hsCRP and depression is symptom-specific rather than generalized.”*

---

**Chae, W. R.,** Nübel, J., Baumert, J., Gold, S. M., & Otte, C. (2022). Association of depression and obesity with C-reactive protein in Germany: A large nationally representative study. *Brain, Behavior, and Immunity*, 103, 223-231.

<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.04.024>

## 3 Diskussion

Im Folgenden werden die klinischen, sozialen und biologischen Einflussfaktoren auf metabolische Komorbiditäten der Depression und Therapieerfolg studienübergreifend diskutiert.

### 3.1 Klinische Einflussfaktoren

Die besondere Bedeutung von klinischen Einflussfaktoren konnte durch die Evaluation von Behandlungsverläufen von depressiven Patient:innen im Rahmen einer stationär-psychiatrischen Behandlung gezeigt werden. In den ersten beiden Studien wurden Patient:innen, die im Zeitraum von 2014 bis 2016 mit der Diagnose einer uni- oder bipolaren depressiven Episode oder Dysthymie auf der Spezialstation für affektive Störungen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité am Campus Benjamin Franklin, in Behandlung waren, retrospektiv untersucht. Das Ziel der Analysen war es zu klären, welche Faktoren das Behandlungsergebnis bei Patient:innen mit Depression im Allgemeinen und bei älteren Patient:innen im Besonderen beeinflussen.

In der ersten Studie wurden demografische, psychiatrische und somatische Variablen zwischen den Gruppen der Responder vs. Non-Responder sowie Remitter vs. Non-Remitter verglichen. Wir fanden heraus, dass die Einnahme einer geringeren Anzahl psychotroper Medikamente sowie eine höhere Symptomschwere Prädiktoren für Response waren. Die Remissionsrate war hingegen niedriger für Patient:innen mit chronischer Depression (Dauer der depressiven Episode > 2 Jahre), geringerer Anzahl an depressiven Episoden in der Vorgeschichte sowie einer höheren Anzahl psychotroper Medikamente bei Aufnahme. Die höhere Symptomschwere könnte ein Indikator für einen weniger chronischen Verlauf darstellen und aus diesem Grunde mit einer höheren Response rate assoziiert sein. Entsprechend sagte die geringe Anzahl vergangener depressiver Episoden und Polypharmazie, ebenfalls Indikatoren für Therapieresistenz und Chronizität, eine geringere Remissionsrate voraus.

Zusammenfassend zeigt die Untersuchung, dass Chronizität ein wichtiger Faktor ist, der mit schlechterem Behandlungsergebnis nach multimodaler Behandlung der Depression einhergeht. Im Hinblick auf metabolische Auffälligkeiten bei depressiven Patient:innen ist dieser Befund von hoher Relevanz, da Chronizität eine Konsequenz vom Zusammenspiel von Depression und metabolischen Dysregulationen sein könnte (19). Daher sollte im Rahmen einer Depressionsbehandlung

eine Chronifizierung der Symptomatik verhindert werden. Bezüglich metabolischer Auffälligkeiten fanden wir jedoch keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Behandlungsergebnis, auch wenn der Anteil an adipösen Patient:innen unter den Non-Respondern gegenüber den Respondern (19,8% vs. 14,8%) bzw. Non-Remittern gegenüber den Remittern (19,1% vs. 14,1%) höher war. Limitationen dieser Studie bilden die retrospektive Datenerhebung, die fehlende Kontrollgruppe sowie das selektive Patientenkollektiv mit einem relativ großen Anteil von Patient:innen mit schwer behandelbarer Depression. Umso relevanter sind unsere Ergebnisse aber auch gerade deshalb für die stationäre klinische Patientenversorgung. Weiterhin können anhand dieser Analysen keine klaren Aussagen zum Zusammenhang zwischen Antidepressiva und metabolischen Auffälligkeiten getroffen werden, zumal zwischen verschiedenen Antidepressivaklassen nicht unterschieden wurde.

In die zweite Studie gingen Daten von 108 älteren ( $\geq 60$  Jahre) Patient:innen aus dem oben beschriebenen Gesamtsample ein. Wir verglichen diejenigen mit einem früheren Beginn der depressiven Erkrankung mit jenen, die erst nach dem 60. Lebensjahr erstmals an Depression erkrankt waren, hinsichtlich klinischer Charakteristika und Behandlungsergebnis. Es wurde gezeigt, dass ein früherer Beginn der depressiven Erkrankung mit einer positiven Familienanamnese für affektive Störungen assoziiert ist, entsprechend einem höheren genetischen Risiko für affektive Erkrankungen. Hinsichtlich metabolischer Unterschiede konnte nachgewiesen werden, dass ältere Patient:innen mit einem früheren Beginn der depressiven Erkrankung im Vergleich zu denen, die erst im höheren Alter eine Depression entwickeln, ein ungünstigeres metabolisches Risikoprofil aufweisen und seltener eine Besserung der depressiven Symptomatik erfahren im Rahmen von multimodaler stationär-psychiatrischer Behandlung.

Diese Befunde korrespondieren mit denen einer kürzlich erschienenen Studie, die mittels Latent-Class-Analyse verschiedene Subtypen von Altersdepression identifiziert hat und damit zeigen konnte, dass die Gruppe mit den immunometabolischen Auffälligkeiten im Vergleich zur „immunometabolisch gesunden“ Gruppe eine geringere Remissionsrate nach einem 2-Jahres-Follow-up aufwies (118). Eine längere Dauer der depressiven Erkrankung erhöht über vielfältige biologische und psychosoziale Mechanismen die Wahrscheinlichkeit für metabolische Auffälligkeiten, die sich ihrerseits negativ auf die Prognose der depressiven Erkrankung auswirken können, insbesondere im höheren Alter (19, 119). Zudem könnte die längere Exposition zu antidepressiver Medikation bei einem früheren Beginn der depressiven Erkrankung zu dem erhöhten metabolischen Risiko in der Gruppe mit „Early-onset Depression“ beitragen (25).

Ähnlich wie in der ersten Studie ist eine Limitation dieser Studie die fehlenden Generalisierbarkeit der Ergebnisse, da ausschließlich Patient:innen einbezogen wurden, die auf einer Spezialstation für affektive Störungen in einer Universitätsklinik behandelt wurden. Weiterhin sind durch das Studiendesign bedingt ein Recall-Bias (Patient:innen können sich nicht an frühere depressive Episoden erinnern und wurden falsch klassifiziert) und Selektions-Bias (Patient:innen mit früherem Beginn und schwerer Depression könnten aufgrund von anderen Erkrankungen oder Suizid vor dem 60. Lebensjahr verstorben sein und entsprechend nicht in der Analyse berücksichtigt worden sein) nicht ausgeschlossen werden. Nichtsdestotrotz konsolidieren unsere Ergebnisse die Hypothese, dass metabolische Komorbiditäten, besonders bei älteren depressiven Patient:innen, mit Chronizität und Therapieresistenz assoziiert sind (19, 119).

Das Wissen über klinische Prädiktoren für das Behandlungsergebnis könnte für die Therapieplanung der Zukunft von großem Nutzen sein, da Informationen darüber bereits zu Beginn der Behandlung vergleichsweise einfach, schnell und kostengünstig erhoben werden können. Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse aus den beiden vorgestellten Untersuchungen anhand eines klinischen Samples die Notwendigkeit metabolische Komorbiditäten und Chronizität bei Patient:innen mit MDD im Allgemeinen und bei älteren Patient:innen mit MDD im Besonderen vorzubeugen.

### 3.2 Soziale Einflussfaktoren

Als Risikofaktoren von Depression bei komorbider Adipositas wurden bisher mehrere soziodemographische und sozioökonomische Faktoren identifiziert. Dazu gehören das weibliche Geschlecht (120, 121), jüngeres bis mittleres Alter (122) sowie ein geringeres Einkommen (120, 123). Diese Befunde stammen jedoch ausschließlich aus dem angelsächsischen Raum, sodass in der fünften Studie soziale Determinanten der Depression bei komorbider Adipositas anhand von repräsentativen Daten für die deutsche Allgemeinbevölkerung untersucht wurden. Zusätzlich gewannen wir erstmals Erkenntnisse über die Prävalenz von Depression bei komorbider Adipositas in Deutschland. Als ein Hauptergebnis dieser Arbeit kann der Unterschied zwischen den Geschlechtern in Bezug auf die Prävalenz und Prädiktoren der Depression bei komorbider Adipositas hervorgehoben werden. Wir fanden heraus, dass bei 1,2% der Männer und 2,0% der Frauen im Jahr 2010 MDD bei komorbider Adipositas bestand. Wenn diese Schätzungen auf die 64 Millionen Personen im Alter von 18 und 79 übersetzt würden, würde das bedeuten, dass zum Zeitpunkt des 31. Dezember 2010 in Deutschland etwa 1,1 Millionen Personen an Adipositas und gleichzeitig an einer klinisch behandlungswürdigen Depression gelitten haben.

Bei den Männern war die Prävalenz von Depression bei komorbider Adipositas besonders im mittleren Lebensalter hoch entsprechend der Ergebnisse einer australischen Querschnittsstudie (124). Im mittleren Lebensalter finden verschiedene körperliche Veränderungen statt mit Umverteilung des Fettgewebes in Richtung viszerales Fettgewebe (125), das die Entwicklung von metabolischen Erkrankungen befeuert. Stress verursachende Lebensumstände wie Arbeitslosigkeit oder finanzielle Probleme scheinen bei den Männern im Vergleich zu den Frauen einen größeren Einfluss auf die Entwicklung von MDD zu haben (126). Diese Beobachtung trifft insbesondere für die Männer zu, die sich in der traditionellen „Rolle des Ernährers“ sehen (127).

Weiterhin könnten arbeitsbezogene Stressoren die besondere Vulnerabilität von Männern im mittleren Lebensalter erklären, die in Deutschland einen wesentlichen Anteil der Erwerbstätigen darstellen. Arbeitsbedingungen mit hohen Anforderungen und gleichzeitig geringen Kontrollmöglichkeiten sowie eine große Unsicherheit über das Beschäftigungsverhältnis scheinen das Risiko für Depression, insbesondere bei Männern im mittleren Lebensalter, zu erhöhen (128, 129). Auch ist verstärktes Bemühen zur Aufklärung über Depression und Abbau von Stigma in der breiten Bevölkerung notwendig, da Depression bei Männern häufig nicht diagnostiziert und somit unbehandelt bleibt (130). Negative Konsequenzen der unbehandelten Depression wie Gewichtszunahme (131), könnte daher insbesondere Männer im mittleren Lebensalter härter treffen. In jedem Fall sind weitere Studien notwendig, die die Ursachen von Depression und komorbiden metabolischen Erkrankungen bei Männern im mittleren Lebensalter und die Wirksamkeit von spezifisch zugeschnittenen Präventionsmaßnahmen untersuchen.

Für Frauen hat sich ein geringer SES als Prädiktor für komorbide Depression und Adipositas bestätigt. Menschen mit niedrigem SES sind häufiger von Depression (54) und Adipositas (55, 56) betroffen und sind besonders anfällig für die Entwicklung von Komorbiditäten (58, 132). Niedriger SES ist weiterhin ein Prädiktor für Therapieresistenz nach Behandlung mit Antidepressiva (133). Die derzeitigen Behandlungsstrategien für die therapieresistente Depression beinhalten jedoch unter anderem das Kombinieren von zwei Antidepressiva und die Augmentation von Antidepressiva mit Lithium oder Quetiapin, die häufig mit Gewichtszunahme vergesellschaftet sind (134, 135). Ferner ist niedriger SES mit geringerer Gesundheitskompetenz assoziiert, die den Umgang mit chronischen Erkrankungen erschwert (136). Geringeres Einkommen, niedriger Bildungsstand und gering qualifizierte Tätigkeit führen über weiterhin über verschiedene Mechanismen wie Armut, schlechten Wohnverhältnissen und hohe Arbeitsplatzunsicherheit zu besonderen körperlichen und psychischen Belastungen. Für die deutsche Allgemeinbevölkerung zeigen bisherige Untersuchungen, dass die soziale Ungleichheit für Benachteiligte mit einem erhöhten Risiko

für Adipositas, Inflammation und schließlich höherer Mortalität und geringerer Lebenserwartung einhergeht (56, 137, 138). Entgegen früherer Annahmen, dass die gesundheitliche Ungleichheit bei Männern stärker ausgeprägt sei als bei Frauen (139), zeigten jedoch die Ergebnisse der DEGS1-Studie, dass die negativen gesundheitlichen Auswirkungen der sozialen Ungleichheit bei Frauen stärker in Erscheinung treten (53). Die Ergebnisse unserer Studie tragen zur bisherigen Evidenzlage bei, indem sie die Effekte der sozialen Ungleichheit auf die Komorbidität von Depression und Adipositas in der deutschen Allgemeinbevölkerung demonstrieren und den beobachteten Geschlechterunterschied untermauern (53).

Deutschland gehört im europäischen Vergleich zu den Ländern, in denen der Gender-Pay-Gap mit rund 18% (unbereinigter Gender-Pay-Gap laut Statistischem Bundesamt (140)) am höchsten ist. Die Ergebnisse aus einer repräsentativen Studie der US-Bevölkerung zeigen, dass der Gender-Pay-Gap das höhere Risiko für Depression bei den Frauen im Vergleich zu den Männern erklärt (141). Ob der Gender-Pay-Gap auch in Deutschland das höhere Depressionsrisiko für Frauen erklärt, sollte in zukünftigen Studien erörtert werden. Alleinerziehende Mütter und ältere Frauen mit geringer Rente scheinen vulnerable Gruppen zu sein, die besonders stark von den Folgen der sozialen Ungleichheit auf das psychische Wohlbefinden betroffen sind (142, 143). In der US-Bevölkerung medierte der limitierte Zugang Lebensmitteln die Beziehung zwischen MDD und Adipositas, insbesondere für Frauen (144). Zusammenfassend sollten künftige Public Health-Interventionen gezielt Frauen mit niedrigem SES in den Mittelpunkt rücken. Die Verbesserung des Zugangs zu bezahlbaren Lebensmitteln für eine gesunde und ausgewogene Ernährung in sozioökonomisch benachteiligten Gegenden stellt eine Möglichkeit für Eindämmung der hohen Prävalenz von Adipositas dar, wie auch aus einem Diskussionspapier der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina hervorgeht (145).

Darüber hinaus legen die Ergebnisse dieser Arbeit nahe, dass fehlende soziale Unterstützung eine wichtige Determinante für Depression bei komorbider Adipositas für Frauen darstellt. Die Prognose der Depression wird durch niedrigem SES und geringer sozialer Unterstützung nicht nur bei der Akuttherapie der Depression, sondern auch langzeitperspektivisch (z.B. ein Jahr nach Beginn der Behandlung) negativ beeinflusst (146). Die Verbesserung der sozialen-, emotionalen- und finanziell-ausreichenden Unterstützung von sozial Benachteiligten könnte das Problem Depression und Adipositas daher in seinem gesellschaftlichen Kontext adressieren.



### 3.3 Biologische Einflussfaktoren

#### 3.3.1 Neuroendokrine Veränderungen

In der dritten Studie wurden metabolische Charakteristiken und neuroendokrine Veränderungen bei MDD im Vergleich zu gesunden Kontrollen untersucht. Wir fanden, dass Patient:innen mit MDD unabhängig von der Gabe von Fludrocortison (MR-Agonist) oder D-Cycloserin (partieller NMDA-Rezeptoragonist) erhöhte Cortisolwerte und Aldosteronwerte sowie niedrigere Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S)-Werte zeigten. Bezüglich metabolischer Charakteristiken wiesen Patient:innen mit MDD höhere Glukosewerte und niedrigere HDL-Werte auf im Vergleich zu gesunden Kontrollproband:innen. Wir fanden jedoch keine Korrelation zwischen den Steroidhormon-Werten und den metabolischen Markern. Die Gabe von Fludrocortison führte sowohl in der Patienten- als auch Kontrollgruppe zur Abnahme der Cortisolkonzentration. D-Cycloserin hatte hingegen keinen Einfluss auf die Konzentration der Steroidhormone.

Zusammenfassend können wir schlussfolgern, dass Patient:innen mit MDD im Vergleich zu gesunden Kontrollproband:innen sowohl erhöhte Steroidhormonkonzentrationen als auch ein höheres metabolisches Risiko aufweisen. Diese Befunde zeigen, dass der Zusammenhang von MDD und metabolischen Auffälligkeiten nicht nur bei älteren Patient:innen besteht, bei denen häufig andere Faktoren wie komorbide körperliche Erkrankungen die Beziehung konfundieren, sondern auch bereits im jüngeren Alter vorhanden ist. Weiterhin weisen die Ergebnisse auf einen möglichen Beitrag von neuroendokrinen Veränderungen auf die Entwicklung von metabolischen Komorbiditäten bei MDD hin. Damit bilden sie die Grundlage für zukünftige Forschungsprojekte zur Modulation von Steroidhormonsystemen zur Behandlung der Depression. Ferner könnte die Modulation der Stresssysteme hilfreich sein, um das metabolische Risiko bei Patient:innen mit MDD zu reduzieren, da höhere Cortisolwerte und niedrigere DHEA-S-Werte in longitudinalen Studien mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität assoziiert waren (76, 147, 148). Entsprechend zeigten Ergebnisse aus bisherigen randomisierten klinischen Studien, dass die Gabe von DHEA über einen längeren Zeitraum sowohl depressive Symptome als auch das metabolische Risiko (verbesserte Glukosetoleranz und reduzierte Triglyzeridwerte) bei MDD verringert (149, 150).

#### 3.3.2 Low-grade Inflammation

Ausgehend von der Hypothese, dass eine chronische low-grade Inflammation eine gemeinsame pathobiologische Grundlage für Depression und metabolische Erkrankungen sein könnte, wurden

in der fünften Studie separate und additive Effekte von Depression und Adipositas auf CRP anhand einer großen bevölkerungs-repräsentativen Stichprobe für die deutsche Allgemeinbevölkerung untersucht. Wir fanden nach Adjustierung für potenzielle Störfaktoren einen stärkeren Zusammenhang von Adipositas mit CRP im Vergleich zu Depression. Dieser Befund korrespondiert mit Ergebnissen aus aktuellen Untersuchungen, die zeigen, dass CRP im nicht-klinischen Sample eher mit komorbiden und konfundierenden Faktoren der Depression (z.B. Adipositas, Rauchen und Schlafstörung) assoziiert ist als mit Depression selbst (151, 152).

Die symptom-spezifischen Analysen zeigen zudem einen spezifischen positiven Zusammenhang zwischen Fatigue und CRP, die zur bisherigen Evidenz bezüglich des immunometabolischen Subtyps beiträgt. Insbesondere stimmen unsere Ergebnisse mit denen einer Studie überein, die mittels Mendelscher Randomisierung genetisch prädictiert hat, dass höhere IL-6 Werte mit einem höheren Risiko für Fatigue und Schlafproblemen assoziiert sind (153). So kann schlussfolgernd festgestellt werden, dass die low-grade Inflammation insbesondere für depressive Patient:innen mit bereits bestehenden metabolischen Auffälligkeiten wie beispielsweise Adipositas oder mit spezifischen depressiven Symptomen wie Fatigue als pathophysiologischer Mechanismus relevant ist.

Für zukünftige Public Health-Interventionen lässt sich ableiten, dass gezielte Maßnahmen für adipöse Menschen mit MDD notwendig sind, um die Entzündungslast zu reduzieren. Wie vorangehend dargestellt, ist eine low-grade Inflammation mit Therapieresistenz assoziiert (84) und treibt das wechselseitige Zusammenspiel von Depression und metabolischen Erkrankungen an (74). Kritisch muss bei der Interpretation der Ergebnisse jedoch angemerkt werden, dass womöglich eine zu geringe Anzahl an Menschen mit schwerer depressiver Symptomatik im Sample vorhanden war, da diese aufgrund von stationärer Behandlung oder aus anderen medizinischen Gründen nicht an der DEGS1-Studie teilgenommen haben könnten. Weil höhere CRP Werte mit Schwere der Depression assoziiert sind (154), könnte diese Limitation zumindest zum Teil erklären, warum bei nicht adipösen Personen kein positiver Zusammenhang zwischen Depression und CRP gefunden wurde.

Die Verwendung von depressiven Symptomen gemessen mit Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) für die symptom-spezifischen Analysen ist eine weitere Limitation dieser Studie, weil es dadurch nicht möglich war, erhöhten vom verminderten Appetit bzw. Insomnie von Hypersomnie zu unterscheiden. Möglicherweise blieben uns daher andere relevante symptom-spezifische Assoziationen mit CRP verborgen. Der Symptom-basierte Ansatz ist für die Erforschung von der Heterogenität der Depression besonders relevant, da sie helfen würde Subgruppen zu identifizieren,

die eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, von Behandlungsstudien mit beispielsweise immuntherapeutischem Ansatz zu profitieren. Daraus könnten künftig spezifische Behandlungsempfehlungen für bestimmte Subgruppen von depressiven Patient:innen abgeleitet werden.

### 3.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

In der Zusammenschau der dargestellten Studien kann festgestellt werden, dass im Hinblick auf die metabolischen Komorbiditäten der Depression und Behandlungsergebnis vor allem die Chronifizierung der depressiven Symptomatik verhindert werden sollte. Weiterhin sollte darauf geachtet werden, dass es im Rahmen einer antidepressiven Behandlung zu keiner übermäßigen Gewichtszunahme kommt. Durch ein sorgfältiges Abwägen von pharmakologischer Behandlungsstrategie sowie eine frühzeitige Integration von Bewegung und gesunder Ernährung in das Gesamtbehandlungskonzept könnte einer ungewollten Gewichtszunahme und damit verbunden Erhöhung des metabolischen Risikos vorgebeugt werden. Interessanterweise hatten psychotherapeutische und Lifestyle-Interventionen zur Bearbeitung von adipositasförderndem Gesundheitsverhalten bei adipösen Patient:innen mit MDD nicht nur einen gewichtreduzierenden Effekt, sondern wirkten sich ebenfalls positiv auf die depressive Symptomatik aus (155). Die Veränderung von Umweltfaktoren, die Adipositas begünstigen, hat weiterhin das große Potenzial, das Gesundheitsverhalten von vielen Individuen nachhaltig und effizient positiv zu beeinflussen. Dazu gehören Maßnahmen, die den Zugang zu gesunden Lebensmitteln verbessern sowie die bewegungsfreundliche Gestaltung von Wegen und öffentlichen Räumen. Zukünftige Public Health-Maßnahmen sollten außerdem darauf ausgerichtet sein, die Entwicklung von metabolischen Komorbiditäten bei vulnerablen Gruppen gezielt zu verbessern, beispielsweise bei sozial benachteiligten Frauen.

Schließlich könnten in Zukunft Behandlungsstrategien entwickelt werden, um unterschiedliche Subtypen der Depression spezifisch zu behandeln. Für anti-entzündliche Therapieansätze bei Patient:innen mit erhöhter Inflammation gibt es bereits erste positive Ergebnisse. So hatte die Behandlung der therapieresistenten Depression mit dem Tumornekrosefaktor-alpha-Antagonist Infliximab nur bei den Patient:innen mit low-grade Inflammation einen antidepressiven Effekt gezeigt, jedoch nicht im Gesamtsample (156). Es bedarf jedoch weiterer großer klinischer Studien, die den antidepressiven Effekt von anti-entzündlichen Substanzen bei Patient:innen mit MDD untersuchen, die eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Ansprechen haben. Die Stratifizierung von Patientengruppen könnte beispielsweise nach einem bestimmten Cut-off für CRP oder nach bestehenden metabolischen Komorbiditäten erfolgen (85). Einige Studien laufen bereits. Eine Proof-

of-Concept-Studie untersucht derzeit placebo-kontrolliert die Wirkung einer einzelnen Dosis von intravenösem Tocilizumab, ein Inhibitor der IL-6 Signalwege, bei depressiven Patient:innen mit low-grade Inflammation (157). Ferner wird derzeit geforscht, ob ein Statin in Kombination mit Escitalopram bei adipösen Patient:innen mit MDD durch seine entzündungshemmende Wirkung eine zusätzliche Verbesserung der depressiven Symptome bewirkt im Vergleich zu Placebo kombiniert mit Escitalopram (158).

Neben klinischen Studien sind auch experimentelle Studien notwendig, die den mechanistischen Zusammenhang zwischen Depression und metabolischen Erkrankungen weitererforschen und für zukünftige Studien Hypothesen generieren. Die symptom-basierte Herangehensweise ist dabei eine Möglichkeit, um assoziierte biologische Mechanismen zu untersuchen. Anhedonie und psychomotorische Retardierung wurden beispielsweise als direkte Konsequenzen des inflammatorischen Einflusses auf das mesolimbische Dopaminsystem beschrieben (159). Eine experimentelle Studie zur Untersuchung der Effekte nach dopaminerger Stimulation auf motivationale und motorische Symptome bei depressiven Patient:innen mit MDD mit und ohne low-grade Inflammation sowie gesunden Kontrollen ist derzeit in Vorbereitung durch die Autorin. Sollte diese Studie erfolgreich sein, könnten die Ergebnisse wichtige Hinweise für das Nutzen von dopaminerger Stimulation zur Behandlung von Inflammation-assoziierten Symptomen der Depression liefern. Perspektivisch könnte diese Strategie ebenfalls zur Behandlung von verwandten Symptomen anderer Inflammations-assoziiierter neuropsychiatrischer Erkrankungen angewendet werden.

Ausgehend von dem in der fünften Studie gefundenen spezifischen Zusammenhang zwischen Fatigue und CRP und ähnlichen Befunden aus anderen großen Kohortenstudien (103, 117) ist der nächste Schritt die Untersuchung der Symptomspezifität von verschiedenen immunometabolischen Markern nach Differenzierung von neurovegetativen Symptomen in erhöhte und erniedrigte Symptomausprägung. Die Ergebnisse einer noch nicht publizierten Arbeit der Autorin zeigen spezifische Zusammenhänge bei Menschen mit MDD zwischen einerseits erhöhtem Appetit und Insomnie, gemessen mit einem standardisierten Interviewverfahren, und andererseits erhöhten metabolischen Markern inkl. BMI, Bauchumfang, Triglyceride und Insulin.

Kritisch muss bei allen hier vorgestellten Studien angemerkt werden, dass es sich hierbei um querschnittliche Studien handelt. Eine für die Autorin zentrale Erkenntnis ist, dass zukünftig Langzeitverläufe von MDD untersucht werden sollten, um mögliche kausale Zusammenhänge zwischen Depression, metabolischen Erkrankungen und deren Einflussfaktoren zu erforschen. Dazu ist derzeit in Kooperation mit dem Zentralinstitut für kassenärztliche Vereinigung ein Projekt in Planung,

das anhand von medizinischen Versorgungsdaten den zeitlichen Zusammenhang zwischen Depression und Typ-2-Diabetes mellitus in einem 10-Jahres-Verlauf untersuchen soll. Um die Komorbidität von verschiedenen körperlichen Erkrankungen bei Vorliegen von depressiven Symptomen über den Altersgang und die möglichen Einflussfaktoren zu untersuchen, wird derzeit ein weiteres Kooperationsprojekt mit dem RKI anhand von Daten aus dem European Health Interview Survey (3. Welle) vorbereitet.

Aus Sicht der Autorin sollte ein weiteres Augenmerk auf die kritischen Zeitpunkte für eine potenzielle Intervention gelegt werden. Beispielsweise wurde für die pränatale Phase gezeigt, dass Gewichtsverlust bei sowohl Müttern als auch Vätern zu einer Reduktion des metabolischen Risikos bei den Kindern führt (160, 161). Stresserfahrungen und Armut in der frühen Kindheit erhöhen das Risiko für verschiedene psychische und körperliche Erkrankungen im Erwachsenenalter (45, 162). Ein weiterer kritischer Zeitpunkt ist das mittlere Lebensalter in dem verschiedenen körperlichen Veränderungen stattfinden, sodass die Prävalenz von verschiedenen chronischen Erkrankungen gerade in diesem „produktivsten Lebensabschnitt“ steigt (163). In diesem Sinne sind große longitudinale Kohortenstudien notwendig, um die Langzeitverläufe der verschiedenen Subtypen der Depression im Hinblick auf die Entwicklung von Komorbiditäten zu untersuchen. Anhand solcher Studien könnten kritische Zeitpunkte für eine effektive Prävention von Komorbiditäten identifiziert werden.

## 4 Zusammenfassung

Die Major Depression zählt zu den weltweit wichtigsten Ursachen für gesundheitliche Beeinträchtigungen und ist mit vielen psychischen und körperlichen Folgeerkrankungen assoziiert. Metabolische Erkrankungen zählen zu den häufigsten Komorbiditäten der Depression und beeinflussen das unmittelbare Behandlungsergebnis und die Langzeitprognose negativ. Longitudinale Studien belegen den bidirektionalen Zusammenhang zwischen Depression und metabolischen Erkrankungen. Verschiedene klinische, psychosoziale und biologische Mechanismen erklären diese bidirektionale Relation. Chronizität ist ein wichtiger Faktor, der mit schlechterem Behandlungsergebnis nach multimodaler Behandlung der Depression einhergeht. Im Hinblick auf metabolische Auffälligkeiten bei depressiven Patient:innen ist dieser Befund von hoher Relevanz, da Chronizität eine Konsequenz vom Zusammenspiel von Depression und metabolischen Dysregulationen sein könnte. Dieser Zusammenhang konnte am Beispiel der Altersdepression gezeigt werden. Die Zunahme von metabolischen Auffälligkeiten mit längerer Dauer der depressiven Erkrankung geht mit negativen Auswirkungen auf das Therapieergebnis einher. Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit der Prävention von metabolischen Risikofaktoren und Chronizität bei der Depressionsbehandlung.

Das Risiko für die Entwicklung von metabolischen Erkrankungen ist bei Patient:innen mit MDD außerdem bereits im jüngeren Alter erhöht. Neuroendokrine Veränderungen könnten eine Erklärung dafür sein. Daher sollten in Zukunft Modulatoren der Steroidhormonsysteme bezüglich ihres Potenzials Depressionssymptome und metabolische Risikofaktoren zu reduzieren weiter erforscht werden. Für die effektive Prävention von Depression bei komorbider Adipositas sollten spezifisch zugeschnittenen Maßnahmen insbesondere für Frauen mit niedrigem sozioökonomischem Status und geringer sozialer Unterstützung entwickelt werden. Aus sozialer Benachteiligung ergibt sich häufig ein *Circulus vitiosus* mit wechselseitiger Verstärkung von Depression und metabolischen Erkrankungen. Die Verbesserung der sozialen-, emotionalen- und finanziell-ausreichenden Unterstützung von sozial benachteiligten Menschen könnte das Problem Depression und Adipositas in seinem gesellschaftlichen Kontext adressieren.

Schließlich wurde unter Berücksichtigung von potenziellen Störfaktoren ein stärkerer Zusammenhang von Adipositas mit CRP im Vergleich zu Depression gefunden. Dieser Befund korrespondiert mit Ergebnissen aus aktuellen Untersuchungen, die zeigen, dass CRP im nicht-klinischen

Sample eher mit komorbiden und konfundieren Faktoren der Depression assoziiert ist als mit Depression selbst. Zusätzlich wurde ein spezifischer positiver Zusammenhang zwischen Fatigue und CRP gefunden. Zusammenfassend deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass die chronische Inflammation als pathophysiologischer Mechanismus für diejenigen mit bestimmten Symptomen der Depression, die Veränderungen der Energiehomöostase ausweisen (z.B. Fatigue), und mit komorbiden metabolischen Erkrankungen (z.B. Adipositas), relevant sein könnte. Für zukünftige Interventionen lässt sich ableiten, dass gezielte Maßnahmen für adipöse Patient:innen mit MDD notwendig sind, um die chronische Inflammation zu reduzieren, die ein Treiber für die wechselseitige Verstärkung von Depression und metabolischen Erkrankungen ist.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2(1):16065.
2. Gold SM, Köhler-Forsberg O, Moss-Morris R, Mehnert A, Miranda JJ, Bullinger M, et al. Comorbid depression in medical diseases. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020;6(1):69.
3. Steffen A, Nübel J, Jacobi F, Bätzing J, Holstiege J. Mental and somatic comorbidity of depression: a comprehensive cross-sectional analysis of 202 diagnosis groups using German nationwide ambulatory claims data. *BMC psychiatry*. 2020;20(1):142-142.
4. Vancampfort D, Correll CU, Wampers M, Sienaert P, Mitchell AJ, De Herdt A, et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychological medicine*. 2014;44(10):2017-28.
5. Vancampfort D, Mitchell AJ, De Hert M, Sienaert P, Probst M, Buys R, et al. Type 2 diabetes in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalence estimates and predictors. *Depression and anxiety*. 2015;32(10):763-73.
6. Boles A, Kandimalla R, Reddy PH. Dynamics of diabetes and obesity: Epidemiological perspective. *Biochimica et biophysica acta Molecular basis of disease*. 2017;1863(5):1026-36.
7. Nyberg ST, Batty GD, Pentti J, Virtanen M, Alfredsson L, Fransson EI, et al. Obesity and loss of disease-free years owing to major non-communicable diseases: a multicohort study. *Lancet Public Health*. 2018;3(10):e490-e7.
8. Mensink G, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. Overweight and obesity in Germany. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2013.
9. The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(1):13-27.
10. Simon GE, Ludman EJ, Linde JA, Operskalski BH, Ichikawa L, Rohde P, et al. Association between obesity and depression in middle-aged women. *General hospital psychiatry*. 2008;30(1):32-9.
11. Lindekilde N, Scheuer SH, Rutters F, Knudsen L, Lasgaard M, Rubin KH, et al. Prevalence of type 2 diabetes in psychiatric disorders: an umbrella review with meta-analysis of 245 observational studies from 32 systematic reviews. *Diabetologia*. 2022;65(3):440-56.



12. Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes care*. 2012;35(5):1171-80.
13. Pan A, Lucas M, Sun Q, van Dam RM, Franco OH, Manson JE, et al. Bidirectional Association Between Depression and Type 2 Diabetes Mellitus in Women. *Archives of internal medicine*. 2010;170(21):1884-91.
14. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of general psychiatry*. 2010;67(3):220-9.
15. de Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine*. 2001;63(4):619-30.
16. Woo YS, McIntyre RS, Kim JB, Lee MS, Kim JM, Yim HW, et al. Association of treatment response with obesity and other metabolic risk factors in adults with depressive disorders: Results from a National Depression Cohort study in Korea (the CRESCEND study). *Journal of affective disorders*. 2016;203:190-8.
17. Grigolon RB, Trevizol AP, Gerchman F, Bambokian AD, Magee T, McIntyre RS, et al. Is Obesity A Determinant Of Success With Pharmacological Treatment For Depression? A Systematic Review, Meta-Analysis And Meta-Regression. *Journal of affective disorders*. 2021;287:54-68.
18. Kloiber S, Ising M, Reppermund S, Horstmann S, Dose T, Majer M, et al. Overweight and obesity affect treatment response in major depression. *Biological psychiatry*. 2007;62(4):321-6.
19. Vogelzangs N, Beekman AT, Boelhouwer IG, Bandinelli S, Milaneschi Y, Ferrucci L, et al. Metabolic depression: a chronic depressive subtype? Findings from the InCHIANTI study of older persons. *The Journal of clinical psychiatry*. 2011;72(5):598-604.
20. Puyat JH, Kazanjian A, Wong H, Goldner E. Comorbid Chronic General Health Conditions and Depression Care: A Population-Based Analysis. *Psychiatric services (Washington, DC)*. 2017;68(9):907-15.
21. Katon WJ. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2011;13(1):7-23.
22. König H, König HH, Konnopka A. The excess costs of depression: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology and psychiatric sciences*. 2019;29:e30.

23. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*. 2017;16(2):163-80.
24. Sariaslan A, Sharpe M, Larsson H, Wolf A, Lichtenstein P, Fazel S. Psychiatric comorbidity and risk of premature mortality and suicide among those with chronic respiratory diseases, cardiovascular diseases, and diabetes in Sweden: A nationwide matched cohort study of over 1 million patients and their unaffected siblings. *PLOS Medicine*. 2022;19(1):e1003864.
25. Lee SH, Paz-Filho G, Mastronardi C, Licinio J, Wong ML. Is increased antidepressant exposure a contributory factor to the obesity pandemic? *Translational psychiatry*. 2016;6(3):e759-e.
26. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010;71(10):1259-72.
27. Arnold LM, Palmer RH, Hufford MR, Chen W. Effect of milnacipran on body weight in patients with fibromyalgia. *International journal of general medicine*. 2012;5:879-87.
28. Gibson-Smith D, Bot M, Milaneschi Y, Twisk JW, Visser M, Brouwer IA, et al. Major depressive disorder, antidepressant use, and subsequent 2-year weight change patterns in the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *The Journal of clinical psychiatry*. 2016;77(2):e144-51.
29. Salvi V, Mencacci C, Barone-Adesi F. H1-histamine receptor affinity predicts weight gain with antidepressants. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2016;26(10):1673-7.
30. Crichton GE, Elias MF, Robbins MA. Association between depressive symptoms, use of antidepressant medication and the metabolic syndrome: the Maine-Syracuse Study. *BMC public health*. 2016;16:502.
31. Bhattacharjee S, Bhattacharya R, Kelley GA, Sambamoorthi U. Antidepressant use and new-onset diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(4):273-84.
32. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2014;31(7):773-86.

33. Gramaglia C, Gambaro E, Bartolomei G, Camera P, Chiarelli-Serra M, Lorenzini L, et al. Increased Risk of Metabolic Syndrome in Antidepressants Users: A Mini Review. *Frontiers in psychiatry*. 2018;9:621.
34. Xu Q, Anderson D, Lurie-Beck J. The relationship between abdominal obesity and depression in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2011;5(4):e267-360.
35. Milaneschi Y, Simmons WK, van Rossum EFC, Penninx BW. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. *Mol Psychiatry*. 2019;24(1):18-33.
36. Repousi N, Masana MF, Sanchez-Niubo A, Haro JM, Tyrovolas S. Depression and metabolic syndrome in the older population: A review of evidence. *Journal of affective disorders*. 2018;237:56-64.
37. Vogelzangs N, Comijs HC, Oude Voshaar RC, Stek ML, Penninx BW. Late-life depression symptom profiles are differentially associated with immunometabolic functioning. *Brain Behav Immun*. 2014;41:109-15.
38. Sarris J, Thomson R, Hargraves F, Eaton M, de Manincor M, Veronese N, et al. Multiple lifestyle factors and depressed mood: a cross-sectional and longitudinal analysis of the UK Biobank (N = 84,860). *BMC Medicine*. 2020;18(1):354.
39. Wagner A, Dallongeville J, Haas B, Ruidavets JB, Amouyel P, Ferrières J, et al. Sedentary behaviour, physical activity and dietary patterns are independently associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Metab*. 2012;38(5):428-35.
40. Chen C-C, Li T-C, Chang P-C, Liu C-S, Lin W-Y, Wu M-T, et al. Association among cigarette smoking, metabolic syndrome, and its individual components: the metabolic syndrome study in Taiwan. *Metabolism: clinical and experimental*. 2008;57(4):544-8.
41. Beccuti G, Pannain S. Sleep and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(4):402-12.
42. Konttinen H, van Strien T, Männistö S, Jousilahti P, Haukkala A. Depression, emotional eating and long-term weight changes: a population-based prospective study. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2019;16(1):28-28.
43. Gavin AR, Simon GE, Ludman EJ. The association between obesity, depression, and educational attainment in women: the mediating role of body image dissatisfaction. *Journal of psychosomatic research*. 2010;69(6):573-81.
44. Wegman HL, Stetler C. A meta-analytic review of the effects of childhood abuse on medical outcomes in adulthood. *Psychosomatic medicine*. 2009;71(8):805-12.

45. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(6):693-710.
46. Angermeyer MC, Matschinger H, Schomerus G. Attitudes towards psychiatric treatment and people with mental illness: changes over two decades. *British Journal of Psychiatry*. 2013;203(2):146-51.
47. Puhl RM, Heuer CA. Obesity stigma: important considerations for public health. *Am J Public Health*. 2010;100(6):1019-28.
48. Emmer C, Bosnjak M, Mata J. The association between weight stigma and mental health: A meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2020;21(1):e12935.
49. Vartanian LR, Novak SA. Internalized societal attitudes moderate the impact of weight stigma on avoidance of exercise. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(4):757-62.
50. Dallman MF, Pecoraro N, Akana SF, La Fleur SE, Gomez F, Houshyar H, et al. Chronic stress and obesity: a new view of "comfort food". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(20):11696-701.
51. Mooney SJ, El-Sayed AM. Stigma and the etiology of depression among the obese: An agent-based exploration. *Soc Sci Med*. 2016;148:1-7.
52. Pearl RL, Wadden TA, Hopkins CM, Shaw JA, Hayes MR, Bakizada ZM, et al. Association between weight bias internalization and metabolic syndrome among treatment-seeking individuals with obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(2):317-22.
53. Lampert T, Kroll LE, von der Lippe E, Muters S, Stolzenberg H. [Socioeconomic status and health: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):814-21.
54. Lorant V, Deliege D, Eaton W, Robert A, Philippot P, Anseau M. Socioeconomic inequalities in depression: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2003;157(2):98-112.
55. Wang Y, Beydoun MA. The obesity epidemic in the United States--gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis. *Epidemiol Rev*. 2007;29:6-28.
56. Hoebel J, Kuntz B, Kroll LE, Schienkiewitz A, Finger JD, Lange C, et al. Socioeconomic Inequalities in the Rise of Adult Obesity: A Time-Trend Analysis of National Examination Data from Germany, 1990–2011. *Obesity Facts*. 2019;12(3):344-56.

57. Agardh E, Allebeck P, Hallqvist J, Moradi T, Sidorchuk A. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2011;40(3):804-18.
58. Sacker A, Head J, Gimeno D, Bartley M. Social inequality in physical and mental health comorbidity dynamics. *Psychosomatic medicine*. 2009;71(7):763-70.
59. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Moylan S, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine*. 2013;11(1):200.
60. Afari N, Noonan C, Goldberg J, Roy-Byrne P, Schur E, Golnari G, et al. Depression and obesity: do shared genes explain the relationship? *Depression and anxiety*. 2010;27(9):799-806.
61. Wray NR, Ripke S, Mattheisen M, Trzaskowski M, Byrne EM, Abdellaoui A, et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nature Genetics*. 2018;50(5):668-81.
62. Hagenaars SP, Coleman JRI, Choi SW, Gaspar H, Adams MJ, Howard DM, et al. Genetic comorbidity between major depression and cardio-metabolic traits, stratified by age at onset of major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2020;183(6):309-30.
63. Amare AT, Schubert KO, Klingler-Hoffmann M, Cohen-Woods S, Baune BT. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl Psychiatry*. 2017;7(1):e1007.
64. Mulugeta A, Zhou A, Vimalaswaran KS, Dickson C, Hyppönen E. Depression increases the genetic susceptibility to high body mass index: Evidence from UK Biobank. *Depression and anxiety*. 2019;36(12):1154-62.
65. Speed MS, Jepsen OH, Børghlum AD, Speed D, Østergaard SD. Investigating the association between body fat and depression via Mendelian randomization. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):184.
66. Zhang M, Chen J, Yin Z, Wang L, Peng L. The association between depression and metabolic syndrome and its components: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Translational Psychiatry*. 2021;11(1):633.
67. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th Edition: DSM-52013.
68. Pistis G, Milaneschi Y, Vandeleur CL, Lasserre AM, Penninx B, Lamers F, et al. Obesity and atypical depression symptoms: findings from Mendelian randomization in two European cohorts. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):96.

69. Milaneschi Y, Lamers F, Peyrot WJ, Baune BT, Breen G, Dehghan A, et al. Genetic Association of Major Depression With Atypical Features and Obesity-Related Immunometabolic Dysregulations. *JAMA psychiatry*. 2017;74(12):1214-25.
70. Lee AL, Ogle WO, Sapolsky RM. Stress and depression: possible links to neuron death in the hippocampus. *Bipolar Disord*. 2002;4(2):117-28.
71. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci*. 2008;31(9):464-8.
72. Popoli M, Yan Z, McEwen BS, Sanacora G. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nature Reviews Neuroscience*. 2012;13(1):22.
73. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic medicine*. 2011;73(2):114-26.
74. Penninx BW. Depression and cardiovascular disease: Epidemiological evidence on their linking mechanisms. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2017;74(Pt B):277-86.
75. Kuehl LK, Hinkelmann K, Muhtz C, Dettenborn L, Wingenfeld K, Spitzer C, et al. Hair cortisol and cortisol awakening response are associated with criteria of the metabolic syndrome in opposite directions. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;51:365-70.
76. Vogelzangs N, Beekman AT, Milaneschi Y, Bandinelli S, Ferrucci L, Penninx BW. Urinary cortisol and six-year risk of all-cause and cardiovascular mortality. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(11):4959-64.
77. Vogelzangs N, Suthers K, Ferrucci L, Simonsick EM, Ble A, Schrage M, et al. Hypercortisolemic depression is associated with the metabolic syndrome in late-life. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(2):151-9.
78. Wester VL, Staufienbiel SM, Veldhorst MA, Visser JA, Manenschijn L, Koper JW, et al. Long-term cortisol levels measured in scalp hair of obese patients. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(9):1956-8.
79. Gragnoli C. Hypothesis of the neuroendocrine cortisol pathway gene role in the comorbidity of depression, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *Appl Clin Genet*. 2014;7:43-53.
80. 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. *International Journal of Obesity*. 2000;24(2):S50-S5.
81. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological psychiatry*. 2009;65(9):732-41.

82. Lotrich FE. Major depression during interferon-alpha treatment: vulnerability and prevention. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2009;11(4):417-25.
83. Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, Jones PB, Khandaker GM. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychological medicine*. 2019;49(12):1958-70.
84. Liu JJ, Wei YB, Strawbridge R, Bao Y, Chang S, Shi L, et al. Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2020;25(2):339-50.
85. Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R, Jones PB, Khandaker GM. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol Psychiatry*. 2018;23(2):335-43.
86. Köhler-Forsberg O, C NL, Hjorthøj C, Nordentoft M, Mors O, Benros ME. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2019;139(5):404-19.
87. Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, de Jonge P, Beekman AT, Penninx BW. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol Psychiatry*. 2013;18(6):692-9.
88. de Heredia FP, Gómez-Martínez S, Marcos A. Obesity, inflammation and the immune system. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(2):332-8.
89. Mathieu P, Lemieux I, Després JP. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(4):407-16.
90. Kivimäki M, Kuosma E, Ferrie JE, Luukkonen R, Nyberg ST, Alfredsson L, et al. Overweight, obesity, and risk of cardiometabolic multimorbidity: pooled analysis of individual-level data for 120 813 adults from 16 cohort studies from the USA and Europe. *Lancet Public Health*. 2017;2(6):e277-e85.
91. Kivimäki M, Strandberg T, Pentti J, Nyberg ST, Frank P, Jokela M, et al. Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(4):253-63.
92. Erion JR, Wosiski-Kuhn M, Dey A, Hao S, Davis CL, Pollock NK, et al. Obesity elicits interleukin 1-mediated deficits in hippocampal synaptic plasticity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2014;34(7):2618-31.
93. McLaughlin AP, Nikkheslat N, Hastings C, Nettis MA, Kose M, Worrell C, et al. The influence of comorbid depression and overweight status on peripheral inflammation and cortisol levels. *Psychological medicine*. 2021:1-8.

94. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7.
95. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *The American journal of psychiatry*. 2006;163(11):1905-17.
96. Hickman RJ, Khambaty T, Stewart JC. C-reactive protein is elevated in atypical but not nonatypical depression: data from the National Health and Nutrition Examination survey (NHANES) 1999-2004. *J Behav Med*. 2014;37(4):621-9.
97. Glaus J, Vandeleur CL, von Känel R, Lasserre AM, Strippoli MP, Gholam-Rezaee M, et al. Associations between mood, anxiety or substance use disorders and inflammatory markers after adjustment for multiple covariates in a population-based study. *Journal of psychiatric research*. 2014;58:36-45.
98. Glaus J, Vandeleur C, Gholam-Rezaee M, Castelao E, Perrin M, Rothen S, et al. Atypical depression and alcohol misuse are related to the cardiovascular risk in the general population. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2013;128(4):282-93.
99. Lamers F, Beekman AT, van Hemert AM, Schoevers RA, Penninx BW. Six-year longitudinal course and outcomes of subtypes of depression. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2016;208(1):62-8.
100. van Reedt Dortland AK, Giltay EJ, van Veen T, van Pelt J, Zitman FG, Penninx BW. Associations between serum lipids and major depressive disorder: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *The Journal of clinical psychiatry*. 2010;71(6):729-36.
101. Thase ME. Atypical Depression: Useful Concept, but it's Time to Revise the DSM-IV Criteria. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2009;34(13):2633-41.
102. Milaneschi Y, Lamers F, Berk M, Penninx B. Depression Heterogeneity and Its Biological Underpinnings: Toward Immunometabolic Depression. *Biological psychiatry*. 2020;88(5):369-80.
103. Lamers F, Milaneschi Y, de Jonge P, Giltay EJ, Penninx B. Metabolic and inflammatory markers: associations with individual depressive symptoms. *Psychological medicine*. 2018;48(7):1102-10.
104. Tunvirachaisakul C, Gould RL, Coulson MC, Ward EV, Reynolds G, Gathercole RL, et al. Predictors of treatment outcome in depression in later life: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2018;227:164-82.



105. De Carlo V, Calati R, Serretti A. Socio-demographic and clinical predictors of non-response/non-remission in treatment resistant depressed patients: A systematic review. *Psychiatry research*. 2016;240:421-30.
106. Luppá M, Sikorski C, Motzek T, Konnopka A, König HH, Riedel-Heller SG. Health service utilization and costs of depressive symptoms in late life - a systematic review. *Curr Pharm Des*. 2012;18(36):5936-57.
107. Wei J, Hou R, Zhang X, Xu H, Xie L, Chandrasekar EK, et al. The association of late-life depression with all-cause and cardiovascular mortality among community-dwelling older adults: systematic review and meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2019:1-7.
108. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet*. 2005;365(9475):1961-70.
109. Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Translational Psychiatry*. 2019;9(1):188.
110. Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB. Depression and Risk of Stroke Morbidity and Mortality: A Meta-analysis and Systematic Review. *Jama*. 2011;306(11):1241-9.
111. Verger P, Lions C, Ventelou B. Is depression associated with health risk-related behaviour clusters in adults? *European journal of public health*. 2009;19(6):618-24.
112. Grayson L, Thomas A. A systematic review comparing clinical features in early age at onset and late age at onset late-life depression. *Journal of affective disorders*. 2013;150(2):161-70.
113. Baumeister H, Harter M. Mental disorders in patients with obesity in comparison with healthy probands. *International journal of obesity (2005)*. 2007;31(7):1155-64.
114. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 $\beta$ , tumour necrosis factor  $\alpha$  and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015;49:206-15.
115. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine*. 2009;71(2):171-86.
116. Horn SR, Long MM, Nelson BW, Allen NB, Fisher PA, Byrne ML. Replication and reproducibility issues in the relationship between C-reactive protein and depression: A systematic review and focused meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2018;73:85-114.
117. Frank P, Jokela M, Batty GD, Cadar D, Steptoe A, Kivimäki M. Association Between Systemic Inflammation and Individual Symptoms of Depression: A Pooled Analysis of 15 Population-Based Cohort Studies. *The American journal of psychiatry*. 2021:appiajp202120121776.

118. Kokkeler KJE, Marijnissen RM, Wardenaar KJ, Rhebergen D, van den Brink RHS, van der Mast RC, et al. Subtyping late-life depression according to inflammatory and metabolic dysregulation: a prospective study. *Psychological medicine*. 2022;52(3):515-25.
119. Vogelzangs N, Beekman AT, van Reedt Dortland AK, Schoevers RA, Giltay EJ, de Jonge P, et al. Inflammatory and metabolic dysregulation and the 2-year course of depressive disorders in antidepressant users. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2014;39(7):1624-34.
120. Scott KM, Bruffaerts R, Simon GE, Alonso J, Angermeyer M, de Girolamo G, et al. Obesity and mental disorders in the general population: results from the world mental health surveys. *International journal of obesity (2005)*. 2008;32(1):192-200.
121. McIntyre RS, Konarski JZ, Wilkins K, Soczynska JK, Kennedy SH. Obesity in bipolar disorder and major depressive disorder: results from a national community health survey on mental health and well-being. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2006;51(5):274-80.
122. Carpenter KM, Hasin DS, Allison DB, Faith MS. Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: results from a general population study. *Am J Public Health*. 2000;90(2):251-7.
123. Simon GE, Von Korff M, Saunders K, Miglioretti DL, Crane PK, van Belle G, et al. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Archives of general psychiatry*. 2006;63(7):824-30.
124. Haregu TN, Lee J, Oldenburg B, Armstrong G. Comorbid Depression and Obesity: Correlates and Synergistic Association With Noncommunicable Diseases Among Australian Men. *Preventing Chronic Disease*. 2020;17.
125. Kuk JL, Saunders TJ, Davidson LE, Ross R. Age-related changes in total and regional fat distribution. *Ageing research reviews*. 2009;8(4):339-48.
126. Kendler KS, Gardner CO. Sex differences in the pathways to major depression: a study of opposite-sex twin pairs. *The American journal of psychiatry*. 2014;171(4):426-35.
127. King TL, Shields M, Byars S, Kavanagh AM, Craig L, Milner A. Breadwinners and Losers: Does the Mental Health of Mothers, Fathers, and Children Vary by Household Employment Arrangements? Evidence From 7 Waves of Data From the Longitudinal Study of Australian Children. *Am J Epidemiol*. 2020;189(12):1512-20.
128. Wang JL, Lesage A, Schmitz N, Drapeau A. The relationship between work stress and mental disorders in men and women: findings from a population-based study. *J Epidemiol Community Health*. 2008;62(1):42-7.

129. Bonde JPE. Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence. *Occupational and Environmental Medicine*. 2008;65(7):438-45.
130. Seidler ZE, Dawes AJ, Rice SM, Oliffe JL, Dhillon HM. The role of masculinity in men's help-seeking for depression: A systematic review. *Clinical Psychology Review*. 2016;49:106-18.
131. Needham BL, Epel ES, Adler NE, Kiefe C. Trajectories of Change in Obesity and Symptoms of Depression: The CARDIA Study. *Am J Public Health*. 2010;100(6):1040-6.
132. Tanaka A, Shipley MJ, Welch CA, Groce NE, Marmot MG, Kivimaki M, et al. Socioeconomic inequality in recovery from poor physical and mental health in mid-life and early old age: prospective Whitehall II cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2018;72(4):309-13.
133. Cohen A, Gilman SE, Houck PR, Szanto K, Reynolds CF, 3rd. Socioeconomic status and anxiety as predictors of antidepressant treatment response and suicidal ideation in older adults. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2009;44(4):272-7.
134. Alonso-Pedrero L, Bes-Rastrollo M, Marti A. Effects of antidepressant and antipsychotic use on weight gain: A systematic review. *Obes Rev*. 2019;20(12):1680-90.
135. Vendsborg PB, Bech P, Rafaelsen OJ. Lithium treatment and weight gain. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1976;53(2):139-47.
136. Dunn P, Conard S. Improving health literacy in patients with chronic conditions: A call to action. *Int J Cardiol*. 2018;273:249-51.
137. Steppuhn H, Laubmann D, Baumert J, Kroll L, Lampert T, Plaß D, et al. Individual and area-level determinants associated with C-reactive protein as a marker of cardiometabolic risk among adults: Results from the German National Health Interview and Examination Survey 2008-2011. *PloS one*. 2019;14(2):e0211774.
138. Lampert T, Hoebel J, Kroll LE. Soziale Unterschiede in der Mortalität und Lebenserwartung in Deutschland. Aktuelle Situation und Trends. *Journal of Health Monitoring*. 2019;4(1):3--15.
139. Matthews S, Manor O, Power C. Social inequalities in health: are there gender differences? *Soc Sci Med*. 1999;48(1):49-60.
140. Statistisches Bundesamt (Destatis). Gender Pay Gap 2021: Frauen verdienen pro Stunde weiterhin 18 % weniger als Männer 2022 [Available from: [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2022/03/PD22\\_088\\_621.html](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2022/03/PD22_088_621.html)].
141. Platt J, Prins S, Bates L, Keyes K. Unequal depression for equal work? How the wage gap explains gendered disparities in mood disorders. *Soc Sci Med*. 2016;149:1-8.

142. Haan P. Gender gaps in pensions and health: Germany, France, and Denmark. *DIW Economic Bulletin*. 2017;7(43):436-42.
143. Neises G, Grüneberg C. Socioeconomic situation and health outcomes of single parents. *Journal of Public Health*. 2005;13(5):270-8.
144. Beydoun MA, Wang Y. Pathways linking socioeconomic status to obesity through depression and lifestyle factors among young US adults. *Journal of affective disorders*. 2010;123(1-3):52-63.
145. Fiedler K, Hauner H, Hertwig R, Huber G, Mata J, Rösler F, et al. Übergewicht und Adipositas : Thesen und Empfehlungen zur Eindämmung der Epidemie. Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina; 2019.
146. van Beljouw IM, Verhaak PF, Cuijpers P, van Marwijk HW, Penninx BW. The course of untreated anxiety and depression, and determinants of poor one-year outcome: a one-year cohort study. *BMC psychiatry*. 2010;10:86-.
147. Wu TT, Chen Y, Zhou Y, Adi D, Zheng YY, Liu F, et al. Prognostic Value of Dehydroepiandrosterone Sulfate for Patients With Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5).
148. Kumari M, Shipley M, Stafford M, Kivimaki M. Association of diurnal patterns in salivary cortisol with all-cause and cardiovascular mortality: findings from the Whitehall II study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(5):1478-85.
149. Schmidt PJ, Daly RC, Bloch M, Smith MJ, Danaceau MA, St Clair LS, et al. Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Archives of general psychiatry*. 2005;62(2):154-62.
150. Weiss EP, Villareal DT, Fontana L, Han DH, Holloszy JO. Dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement decreases insulin resistance and lowers inflammatory cytokines in aging humans. *Aging (Albany NY)*. 2011;3(5):533-42.
151. Figueroa-Hall LK, Xu B, Kuplicki R, Ford BN, Burrows K, Teague TK, et al. Psychiatric symptoms are not associated with circulating CRP concentrations after controlling for medical, social, and demographic factors. *Translational Psychiatry*. 2022;12(1):279.
152. de Menezes ST, de Figueiredo RC, Goulart AC, Nunes MA, I MB, Viana MC, et al. Lack of association between depression and C-reactive protein level in the baseline of Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Journal of affective disorders*. 2017;208:448-54.
153. Milaneschi Y, Kappelmann N, Ye Z, Lamers F, Moser S, Jones PB, et al. Association of inflammation with depression and anxiety: evidence for symptom-specificity and potential causality from UK Biobank and NESDA cohorts. *Molecular Psychiatry*. 2021.

154. Köhler-Forsberg O, Buttenschön HN, Tansey KE, Maier W, Hauser J, Dernovsek MZ, et al. Association between C-reactive protein (CRP) with depression symptom severity and specific depressive symptoms in major depression. *Brain Behav Immun*. 2017;62:344-50.
155. Cao B, Xu J, Li R, Teopiz KM, McIntyre RS, Chen H. Interventions targeting comorbid depression and overweight/obesity: A systematic review. *Journal of affective disorders*. 2022;314:222-32.
156. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, et al. A Randomized Controlled Trial of the Tumor Necrosis Factor Antagonist Infliximab for Treatment-Resistant Depression: The Role of Baseline Inflammatory Biomarkers. *JAMA psychiatry*. 2013;70(1):31-41.
157. Khandaker GM, Oltean BP, Kaser M, Dibben CRM, Ramana R, Jadon DR, et al. Protocol for the insight study: a randomised controlled trial of single-dose tocilizumab in patients with depression and low-grade inflammation. *BMJ open*. 2018;8(9):e025333.
158. Otte C, Chae WR, Nowacki J, Kaczmarczyk M, Piber D, Roepke S, et al. Simvastatin add-on to escitalopram in patients with comorbid obesity and major depression (SIMCODE): study protocol of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMJ open*. 2020;10(12):e040119.
159. Felger JC, Treadway MT. Inflammation Effects on Motivation and Motor Activity: Role of Dopamine. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):216-41.
160. Kral JG, Biron S, Simard S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. *Pediatrics*. 2006;118(6):e1644-9.
161. Donkin I, Versteyhe S, Ingerslev LR, Qian K, Mehta M, Nordkap L, et al. Obesity and Bariatric Surgery Drive Epigenetic Variation of Spermatozoa in Humans. *Cell Metab*. 2016;23(2):369-78.
162. Tomasdottir MO, Sigurdsson JA, Petursson H, Kirkengen AL, Krokstad S, McEwen B, et al. Self Reported Childhood Difficulties, Adult Multimorbidity and Allostatic Load. A Cross-Sectional Analysis of the Norwegian HUNT Study. *PloS one*. 2015;10(6):e0130591.
163. Kolip P, Lademann J, Deitermann B, Bucksch J, Schwarze M. Schwerpunktbericht: Gesundheit von Frauen und Männern im mittleren Lebensalter. Robert Koch-Institut; 2006. p. 110.

## Danksagung

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird auf die Veröffentlichung meiner Danksagung in der elektronischen Version verzichtet.

# Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Datum

Unterschrift