

## **Depression und Diabetes: Eine „Zufallsassoziation“ zweier häufiger Volkskrankheiten oder eine ätiopathologisch relevante Beziehung?**

Pieper, Lars (1), & Wittchen, Hans-Ulrich (1)

(1) Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden und Center of Clinical Epidemiology and Longitudinal Studies (CELOS)

Journal: internistische praxis

Wörter: 5000

Abbildungen: 3

Datum: 25.03.2011

### **Kontaktadresse:**

Prof. Dr. Hans-Ulrich Wittchen

Technische Universität Dresden

Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie

Chemnitzer Str. 46

D-01187 Dresden

Tel.: ++49-351-463-36983

Fax: ++49-351-463-36984

E-mail: [wittchen@psychologie.tu-dresden.de](mailto:wittchen@psychologie.tu-dresden.de)

### **Acknowledgements:**

DETECT (Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment) is a cross-sectional and prospective longitudinal, nationwide clinical epidemiological study. DETECT is supported by an unrestricted educational grant of Pfizer GmbH, Karlsruhe, Germany. Principal investigator: Prof. Dr. H.-U. Wittchen; Staff members: Dipl.-Psych. L. Pieper, Dipl.-Math. J. Klotsche, Dr. T. Eichler, Dr. H. Glaesmer, E. Katze. Steering Committee: Prof. Dr. H. Lehnert (Lübeck), Prof. Dr. G.K. Stalla (München), Prof. Dr. A.M. Zeiger (Frankfurt); Advisory Board: Prof. Dr. W. März (Heidelberg/Graz), Prof. Dr. S. Silber (München), Prof. Dr. Dr. U. Koch (Hamburg), Prof. Dr. D. Pittrow (München/Dresden), Prof. Dr. M. Wehling (Mannheim), Dr. D. Leistner (Frankfurt), Dr. H.J. Schneider (München), Dr. C. Sievers (München). Die DETECT Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität Dresden befürwortet (AZ: EK149092003).

**Abstract:**

Es ist gut belegt, dass Patienten mit Diabetes mellitus (DM) häufig unter depressiven Symptomen leiden und dass diese eine Erschwernis für die Diagnostik und Therapie bedeuten können. Offen ist, ob Patienten mit DM auch gehäuft unter klinisch bedeutsamen depressiven Erkrankungen leiden (z.B.: Major Depression), sowie ob diese ein Hinweis auf eine ätiopathogenetische Beziehung sind. Wir prüfen in einer bundesweit repräsentativen primärärztlichen Stichprobe (N=55.000) querschnittlich sowie an einer längsschnittlichen 5-Jahres Kohorte (N=7000) ob: 1) Patienten mit DM querschnittlich ein erhöhtes Risiko für eine Depression nach den Kriterien der ICD-10 bzw. DSM-IV-TR aufweisen. 2) Patienten mit einer Depression zur Baseline prospektiv ein erhöhtes 5-Jahresrisiko für die Entwicklung eines DM haben, 3) ob DM Patienten ohne eine Depression zur Baseline ein erhöhtes Risiko für eine inzidente depressive Episode haben. Weiterhin prüfen wir die Auswirkung einer Depression bei Diabetespatienten auf Arbeitsunfähigkeitstage.

Querschnittlich haben Patienten mit DM ein 1,24-fach erhöhtes Depressionsrisiko (OR). Prospektiv ergab sich für Depressionspatienten kein signifikant erhöhtes Risiko eine inzidente DM zu entwickeln. DM Patienten haben hingegen ein deutlich erhöhtes 5-Jahres Risiko für inzidente Depressionen (OR: 2,03; DSM-IV). Das Vorliegen einer Depression bei DM erhöht gravierend (3-fach) die Anzahl der Arbeitsausfalltage (OR: 6.97, DSM-IV).

In dieser weltweit größten primärärztlichen Stichprobe können wir bestätigen, dass DM und Depression überzufällig häufig miteinander assoziiert sind. Die Stärke der Assoziation ist allerdings wesentlich geringer als vielfach angenommen. Im Gegensatz zu früheren Studien, die bidirektionale Zusammenhänge vermuten, wurden prospektiv lediglich Hinweise gefunden, dass DM das Depressionsrisiko steigert, nicht aber umgekehrt. Komorbide Depression ist bei niedriger Erkennens- und Therapierate mit gravierend erhöhter Arbeitsunfähigkeit und damit hohen indirekten Kosten für das Gesundheitssystem verbunden.

**Key Words:** Depression, Diabetes, Primärärztliche Versorgung, Epidemiologie, Chronische Erkrankungen

**Abstract (english):**

**Depression and Diabetes - A Random Association of two Diseases or an Etiopathogenetic Meaningful Relationship?**

There is evidence that patients with diabetes mellitus (DM) frequently suffer from depressive symptoms and that these depressive symptoms may impede adequate diagnosis and therapy. It is unclear though, whether patients with DM are at an increased risk to suffer from threshold clinical depression (e.g. major depression) and whether this might indicate an important etiological link. This paper examines in a nationally representative sample of over 55,000 primary care patients: (1) whether patients with DM are cross-sectional at increased risk - compared with patients without DM – for depressive disorders according to criteria of ICD-10 and DSM-IV-TR. (2) Whether patients with depression at baseline are at increased risk for DM during a 5 years observation period. (3) Conversely, are patients without depression at baseline, at an increased 5-years risk of incident depression? In addition, we examine the impact of comorbid depression in diabetes on disability days.

Patients with DM are at a moderately increased risk for major depression (OR: 1.24). Patients with depression reveal no significantly increased risk for incident DM, but patients with DM are at increased risk for incident depression (OR: 2.03; DSM-IV). The presence of depression in DM increases the number of sickness days 3 fold (OR: 6.97, DSM-IV).

In this worldwide largest epidemiological study on this topic we confirm previous findings, that diabetes is significantly, yet moderately, associated with depression. However, using strict criteria the strength of this association appears to be smaller than suggested earlier. In contrast to some studies suggesting a bi-directional relationship, we see only prospective-longitudinal evidence that DM increases the risk of depression. Comorbid depression, typically poorly recognized and treated, has substantial consequences for increased indirect costs, as indicated by substantially increased sickness days reported.

**Key Words (english):** depression, diabetes, primary care, epidemiology, chronic disease

## **Einleitung**

Das Lebenszeit-Risiko für depressive Erkrankungen wird auf ca. 20% geschätzt und konservativ betrachtet sind in einem Zeitraum von 12 Monaten mindestens 7% der Allgemeinbevölkerung von einer depressiven Erkrankung betroffen (Frauen zweimal so häufig wie Männer) (1). Unabhängig vom klinischen Schweregrad sind Depressionen im Sinne einer Major Depression definitionsgemäß mit klinisch bedeutsamem Leiden und Beeinträchtigungen verbunden, die oft auch über die akute Krankheitsphase hinaus persistieren. Es ist ebenfalls vielfach bestätigt (2-4), dass depressive Erkrankungsraten bei körperlichen Erkrankungen anderer Art moderat (z.B. Fettstoffwechselstörungen und Hypertonie) bis stark (z.B. Herzinsuffizienz oder muskuloskelettalen Erkrankungen) erhöht sind sowie dass komorbide Depressionen die Therapie und Krankheitsprognose negativ beeinflussen können (4). Zu den methodischen Schwierigkeiten bei einer Beurteilung der Frage, wie sich Depressionen auf körperliche Krankheiten auswirken, gehört dass viele Studien nicht klinische Depressionen mittels entsprechender Verfahren untersuchen, sondern lediglich das Ausmaß depressiver Symptome. Derartige Symptomskalenbefunde erlauben jedoch nur Aussagen über das Ausmaß des subjektiv empfundenen Leidens, nicht jedoch über das Vorliegen einer Depression gemäß den Kriterien von DSM und ICD. Ferner sind die überwiegende Mehrzahl der Studien klinische Untersuchungen mit systematischen Selektionseffekten (z.B. Diagnose, Art der Einrichtung, Schweregrad), so dass ein systematischer Beurteilungsbias nicht ausgeschlossen werden kann.

## **Depression und Diabetes: Epidemiologische Betrachtung**

Diabetes mellitus: DM wird aufgrund der hohen und ansteigenden Prävalenz als eine „Volkskrankheit“ in industrialisierten Ländern eingeordnet. Die Zunahme der Prävalenz kann vor allem auf den Anstieg von Typ 2 DM zurückgeführt werden. Für Deutschland liegen die Prävalenzschätzungen in der Allgemeinbevölkerung eines ärztlich diagnostizierten DM zwischen 1,6% im Alter von 30-39 Jahren bis 16,1% bei den über 65 Jährigen (5). Die Schätzungen der Gesamtprävalenz (alle Altersgruppen) liegen zwischen 5% (6) und 8% (7). Darüber hinaus gibt es eine hohe Dunkelziffer von Personen mit einem unerkannten, d.h. ärztlich noch nicht diagnostizierten Diabetes. Schätzungen gehen von weiteren 8% aus (7). Diese Schätzung wird durch Untersuchungen an unausgelesenen Patienten in der primärärztlichen Versorgung bestätigt, die von etwa 15% Patienten mit einem DM Typ 2 ausgehen (Männer: 18,2%; Frauen: 13,2%) (8).

Depression: Bevölkerungsuntersuchungen mit etablierten diagnostischen Instrumenten ergeben zwar auch für Depressionen sehr hohe Prävalenzschätzungen (Lebenszeit: 16,1%, 12 Monate: 6,5%, Querschnitt: 3,1%) (9), allerdings unterscheiden sich die epidemiologischen Kennziffern und der Spontanverlauf sehr deutlich von dem des DM.

Der durchschnittliche Krankheitsbeginn von Depressionen liegt mit ca. 26 Jahren deutlich früher als der von DM. Ferner sind Depressionen überwiegend und im Gegensatz zu DM keine chronischen bzw. persistierenden sondern episodische Erkrankungen. Die Episodendauer beträgt unbehandelt etwa 3 Monate, im höheren Alter verlängert sich allerdings die durchschnittliche Dauer, und das Chronizitätsrisiko steigt gravierend an (9). Für Deutschland berichtet der Bundesgesundheitsurvey eine Lebenszeitprävalenz von 17% für eine unipolare Depression. Frauen sind dabei doppelt so häufig betroffen wie Männer (3, 10). In klinischen Populationen unterschiedlicher Art werden z.T. mehrfach höhere Prävalenzraten vor allem bei querschnittlichen 4-Wochen berichtet. Während die 12 Monatsprävalenz in der Allgemeinbevölkerung bei 5-10% liegt (11), finden sich bei somatischen Erkrankungen deutlich höhere Prävalenzen. Eine Zusammenfassung zu depressiven Störungen in der hausärztlichen Versorgung berichtet beispielsweise, dass ca. 12–36 % aller Patienten mit somatischen Erkrankungen unter klinisch signifikanten depressiven Symptomen leiden (12). In der primärärztlichen Versorgung in Deutschland schwankten die Raten für Depressionen nach ICD-10 (Querschnittsprävalenz) zwischen 7,6 % (Hypertonie) und 30,7 % (Herzinsuffizienz, NYHA IV) (4).

### **In welcher Beziehung stehen Diabetes und Depression?**

Metaanalysen (z.B. Anderson et al. (13)) legen ein deutlich erhöhtes Depressions-Erkrankungsrisiko bei Patienten mit DM nahe. Trotz einiger methodischer und designtechnischer Unterschiede zwischen den verschiedenen Studien wird für Diabetespatienten gegenüber Patienten ohne DM ein ungefähr 2fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Depression konstatiert. Bezüglich der Depressionsprävalenz werden für Frauen höhere Werte als für Männer berichtet. Männer mit Typ 2 DM scheinen jedoch gegenüber Frauen ein höheres Depressionsrisiko zu haben (14). Die Risikoerhöhung bei DM Patienten muss allerdings mit Vorsicht interpretiert werden, da oft unklar bleibt, gegenüber welcher Vergleichsgruppe das Risiko erhöht ist. Vergleiche mit Gesunden lassen höhere Risikoerhöhungen als Vergleiche mit anderen Krankheitsgruppen erwarten.

Zudem ist die Frage nach der Deutung und Implikationen einer solchen Beziehung noch ungeklärt. Dies setzt prospektiv-longitudinale Untersuchungsansätze voraus. Ferner muss berücksichtigt werden, dass die überwiegende Mehrzahl aller Studie nur querschnittliche depressive Befindlichkeitsskalen (z.B.: BDI, CES-D) einsetzen, nicht aber klinisch-diagnostische Instrumente nach den Kriterien für eine Depression. Da aber Befindlichkeiten – abhängig vom gewählten Cut-off Grenzen – zu inflationär hohen Depressionsschätzungen kommen können, die nicht hinreichend spezifisch für klinische Depression sind, sollten derartige Untersuchungsbefunde wegen mangelnder Spezifität mit größter Vorsicht interpretiert werden. Insgesamt liegen mehr Studien vor, die den Einfluss

von Depressionen auf die Entwicklung eines Diabetes untersuchen als umgekehrt (15). Überzeugende Schlussfolgerungen oder gar die Ableitung eines befriedigenden Erklärungsmodells stehen noch aus. Schon 1674 schrieb der englische Arzt Thomas Willis, dass Diabetes unter anderem durch Traurigkeit oder langanhaltende Trauer und andere depressive Zustände verursacht wird (16). Die aktuelle Forschung bestätigt in weiten Teilen diese frühe Annahme (15). Als mögliche weiteren Mechanismen werden unter anderem die Aktivierung von neuroendokrinen Faktoren durch Depressionen (17), die Aktivierung der Immunabwehr (18) sowie eine vermehrte Ausschüttung von Stresshormonen (19) diskutiert. Weiterhin begünstigen möglicherweise depressionstypische Verhaltensänderungen (Bewegungsmangel, ungesunde Ernährung, Gewichtszunahme) die Entwicklung eines Diabetes (19).

Weniger Evidenz gibt es für den Einfluss des Diabetes auf die Entwicklung einer Depression (15). In dieser Richtung wurde vor allem der Einfluss von diabetischen Spätfolgen auf Depressionen herausgestellt. Ferner sehen Pieper & Wittchen (20) Evidenz für ein einfaches Demoralisationsmodell, bei dem die Langzeitfolgen und Komplikationen eines DM als Risikofaktoren für Depressionen eingeordnet werden. Konsistent damit, konnte für alle bisher untersuchten Folgeerkrankungen im Zusammenhang mit Diabetes ein signifikanter Zusammenhang zu Depressionen gefunden werden, wobei die Anzahl der Folgeerkrankungen mit einer Zunahme des Depressionsrisikos in Verbindung gebracht wurde (21). Weiterhin gibt es Befunde zur unmittelbaren Auswirkung des Blutzuckerspiegels auf die depressive Symptomatik (22). Auf der Verhaltensebene sind es vor allem Anpassungsprobleme an ein Leben mit Diabetes, die mit einer erhöhten Depressionshäufigkeit assoziiert sind. Die Diabetesdiagnose und die damit verbundenen Einschränkungen im Krankheitsverlauf, das Hinzukommen von Folgeerkrankungen sowie mögliche Insulininjektionen sind Stressoren, welche die Entwicklung einer Depression begünstigen (23).

### **Zielstellung:**

Mit dieser Arbeit wird auf der Grundlage einer bundesweit repräsentativen Patientenstichprobe von unausgewählten Allgemeinarztpatienten zunächst untersucht, ob querschnittlich betrachtet, Patienten mit Diabetes ein statistisch bedeutsam höheres Risiko aufweisen, eine Depression nach den DSM und ICD Kriterien zu haben als Patienten mit anderen Gesundheits- und Krankheitsproblemen, die beim Allgemeinarzt Hilfe suchen. Des Weiteren wird längsschnittlich betrachtet, ob Patienten mit DM (im Vergleich zu Patienten ohne DM) eine erhöhte Wahrscheinlichkeit haben, in 5 Jahren eine Depression nach ICD bzw. DSM Kriterien zu entwickeln. In der Gegenrichtung wird untersucht, ob Patienten mit einer Major Depression bei Baseline ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines DM in

einem Zeitraum von 5 Jahren haben. Darüber hinaus prüfen wir die Auswirkung einer Depression bei Diabetespatienten auf Arbeitsunfähigkeitstage.

### **Methoden:**

Die Beantwortung der Fragestellungen erfolgt anhand von Daten aus der DETECT Studie (<http://www.detect-studie.de>). Ziel der DETECT Studie (Diabetes Cardiovascular Risk Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment) war die Ermittlung der Stichtagsprävalenz und Komorbidität sowie der Versorgungsgüte von Patienten mit DM, arterieller Hypertonie, Hyperlipidämie, koronarer Herzkrankheit, sowie die Beurteilung behavioraler, klinischer, labortechnischer und psychologischer Risikofaktoren und -scores. DETECT ist eine klinisch-epidemiologische Querschnitts- und prospektive Längsschnittstudie in der primärärztlichen Versorgung in Deutschland. Auf der Grundlage einer bundesweiten Zufallsstichprobe von 3.188 Arztpraxen wurde im September 2003 der Gesundheitszustand von ursprünglich N=55.518 Patienten standardisiert untersucht (Fragebögen, Arztinterview, Messungen). Bei einer zufällig gezogenen Teilstichprobe wurde darüber hinaus Blut entnommen und labortechnisch dokumentiert. Diese Teilstichprobe wurde nach 12 Monaten und fünf Jahren mit der gleichen Methodik wie zur Baseline nochmals nachuntersucht (24) und ermöglicht somit auf der Grundlage der Baselinedaten zu Prävalenz auch die prospektiv-longitudinale Erfassung inzidenter Krankheiten und Krankheitsepisoden.

Im Rahmen der DETECT Studie wurde bei allen Teilnehmern das Vorliegen einer Depression bei allen Untersuchungswellen mit dem DSQ (Depression Screening Questionnaire) erhoben (25). Der DSQ ist ein 10 Items umfassender prototypischer Depressions-Symptomfragebogen, der exakt die Kriterien einer Major Depression nach DSM-IV TR, sowie einer depressiven Episode nach ICD-10 abbildet. Zur Auswertung und Differenzierung werden ferner weitere Fragen nach dem ersten Auftreten und der Häufigkeit der Episoden gestellt. In der vorliegenden Studie wird von einer Major Depression nach DSM gesprochen, wenn mindestens fünf Fragen mit „an den meisten Tagen“ beantwortet wurden. Eine typische depressive Episode nach ICD erfordert etwas leichtere Kriterien. Hier genügte es, wenn mindestens 3 Symptomfragen mit „an den meisten Tagen“ beantwortet wurden und der Gesamtscore größer als 7 war. Die Diagnose DM in diesem Beitrag basierte auf den klinisch-diagnostischen Urteilen der Ärzte. In dieser Analyse werden nur Typ 2 DM Patienten berücksichtigt. Angaben zu Alter, Geschlecht, Arbeitsunfähigkeit und Arztkontakten wurden mittels Fragebogen vom Patienten erhoben.

Da unsere Zielstellung sowohl längs- als auch querschnittliche Betrachtungen des Zusammenhangs zwischen Depression und DM betrifft, waren für die einzelnen Fragestellungen unterschiedliche Grundgesamtheiten nötig. Die querschnittliche Assoziation zwischen beiden Erkrankungen wurde anhand einer Stichprobe von 51.206 Patienten mit



vollständigen Informationen im DSQ untersucht. Die Inzidenzanalysen wurden in der zufällig ausgewählten longitudinalen Teilstichprobe bei n=5.330 *ohne Diabetes* zur Baseline (zur Prüfung der Inzidenz von DM), bzw. n= 5.926 Patienten *ohne Depression* nach DSM-IV zur Baseline (zur Prüfung der Frage, ob die Depressionsinzidenz bei DM-erkrankten erhöht ist). Für die ICD-Kriterien wurden 5.693 Patienten zugrunde gelegt. Die Analyse zur Auswirkung von Depressionen auf Arbeitsunfähigkeitstage erfolgte querschnittlich anhand von 6.408 Patienten mit Typ 2 DM. Die statistischen Analysen erfolgten mittels Stata 11.0 (26). Die inferenzstatistische Prüfung der Assoziationen zwischen einer Diabeteserkrankung und Depression erfolgte mit logistischen Regressionsmodellen (27). Die modellbasierten Standardfehler und Konfidenzintervalle wurden robust geschätzt. Statistische Zusammenhänge wurden mittels Odds Ratio (OR; Odds = Wahrscheinlichkeit/1-Wahrscheinlichkeit für interessierendes Merkmal) und 95 %-Konfidenzintervallen (KI) angegeben.

## **Ergebnisse**

### *Querschnittliche Assoziation zwischen Depression und Diabetes*

Patienten mit Typ 2 DM erfüllen die Depressionskriterien nach DSM und ICD signifikant ( $p=.000$ ) häufiger als Patienten ohne DM (**Abbildung 1**). Nach DSM-IV ergibt sich ein Odds Ratio von 1.23 (KI(95%): 1.07-1.41), nach ICD von OR: 1.24 (KI(95%): 1.13-1.35). Erwartungsgemäß liegt damit die querschnittliche Depressionsprävalenz nach ICD-10 Kriterien (7,3% ohne DM; 8,9% mit DM) höher als nach den strengeren DSM-IV Kriterien (2,9% ohne DM; 3,5% mit DM). Nach beiden Definitionskriterien sind Frauen häufiger betroffen als Männer (z.B. ICD Depression bei DM-Patienten: 9,5% Frauen vs. 8,2% Männer).

### *Einfluss von Depressionen auf eine inzidente Diabeteserkrankung*

Bei 8,5% der Patienten mit einer Depression nach ICD-10 zur Baseline trat in einem Zeitraum von 5 Jahren eine inzidente Diabetes Erkrankung auf. Bei Patienten ohne eine ICD Depression bei Baseline wurde nur in 6,5% der Fälle eine inzidente DM diagnostiziert; dabei wurden etwaige Altersunterschiede statistisch kontrolliert.

Bei inferenzstatistischer Betrachtung ist die Wahrscheinlichkeit, in einem Zeitraum von fünf Jahren einen Typ 2 Diabetes zu entwickeln bei Patienten mit Depressionen zur Baseline nicht signifikant höher als bei Hausarztpatienten ohne Depression. Es soll erwähnt werden, dass nach den breiteren ICD-10 Kriterien eine diskrete Erhöhung der Inzidenzrate von DM beobachtet wurde; die jedoch nicht signifikant war (KI(95%): 0.85-1.98). Auch bei Baseline Depressionen nach DSM Kriterien konnte keine signifikante DM Risikoerhöhung ermittelt werden (OR: 0.98; KI(95%): 0.45-2.12).



### *Einfluss eines Diabetes auf inzidente Depressionen*

Eine Typ 2 Diabetes Erkrankung zur Baseline erhöht signifikant die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 5 Jahren eine Depression zu entwickeln (**Abbildung 2**). Für inzidente Depressionen nach DSM-IV war die Wahrscheinlichkeit bei Diabetespatienten gegenüber Patienten ohne Diabeteserkrankung mehr als 2-fach erhöht (OR: 2.03; KI(95%): 1.40-2.94). Für inzidente Depressionen nach ICD-10 Kriterien betrug das Odds Ratio 1.62 (KI(95%): 1.23-2.12). Prozentual betrachtet trat bei 4,1 % der Baseline DM Patienten in einem Zeitraum von 5 Jahren eine DSM-IV Depression auf (7,7% eine ICD-10 Depression). Bei Patienten ohne DM zur Baseline war dies bei 2,0% (DSM-IV) bzw. 4,9% (ICD-10) der Fall. Bei Frauen wurden höhere Inzidenzen gefunden als bei Männern (z.B. Inzidenz Depression nach ICD bei Diabetespatienten: 9,4% bei Frauen vs. 6,2% bei Männern).

### *Auswirkung von Depressionen bei Diabetespatienten auf die Arbeitsfähigkeit*

Das Vorliegen von Depressionen (sowohl nach DSM-IV als auch ICD-10 Kriterien) ist bei Typ 2 Diabetespatienten mit einer signifikant höheren Anzahl an Arbeitsunfähigkeitstagen im Zeitraum von einem Jahr vor dem Erhebungszeitpunkt assoziiert (**Abbildung 3**). So hatten Diabetespatienten mit einer DSM-IV Depression in den letzten 12 Monaten im Mittel 65,4 Tage, an denen aufgrund körperlicher oder seelischer Probleme nicht den üblichen Arbeits- bzw. Haushaltsaufgaben nachgekommen werden konnte. Bei Typ 2 DM Patienten ohne DSM-IV Depressionen waren dies im Mittel 21,3 Tage (OR: 6.97; KI(95%): 5.20-9.36). Ganz ähnliche Ergebnisse wurden auch für ICD-10 Depressionen bei Diabetespatienten gefunden (59,7 Tage/Jahr vs. 19,4 Tage/Jahr; OR: 6.16; KI(95%): 5.11-7.42).

## **Diskussion**

Zusammenfassend konnten wir mit unseren Analysen in einer für Deutschland repräsentativen Stichprobe von Hausarztpatienten zeigen, dass

- 1) Patienten mit DM gegenüber Patienten ohne Diabetes eine 1,24-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit hatten, gleichzeitig unter einer Depression zu leiden.

Die Risikoerhöhung für Depressionen bei Diabetespatienten ist in dieser Untersuchung niedriger als beispielsweise in der Metaanalyse von Anderson et al. (13). Dies wirft die Frage auf, ob in früheren Untersuchungen das Risiko überschätzt worden sein könnte. Diese Vermutung legt auch eine weitere Metaanalyse nahe (14). Ein Grund dafür könnte in der Verwendung von depressiven Befindlichkeitsskalen in den meisten epidemiologischen Untersuchungen liegen. Diese kommen abhängig vom gewählten Cut off zu unverhältnismäßig hohen Depressionsschätzungen. Auch die Wahl der Kontrollgruppe beeinflusst die Höhe der Assoziationen.

- 2) Patienten, die die ICD/DSM Depressionskriterien erfüllten, hatten in der vorliegenden Analyse kein erhöhtes Risiko eine inzidente DM zu entwickeln.
- 3) Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 hatten ein deutlich erhöhtes Risiko für inzidente Depressionen.

Während in früheren Untersuchungen zum längsschnittlichen Zusammenhang zwischen Diabetes und Depressionen ein bidirektionaler Zusammenhang nachgewiesen werden konnte (19), bestätigen unsere Ergebnisse den Zusammenhang nur in eine Richtung, nämlich dass temporär vorausgehende DM Erkrankungen prospektiv mit einem erhöhten Depressionsrisiko verknüpft sind. Wir vermuten, dass diese Unterschiede in der Befundlage auf unterschiedliche Standards der Erfassung von depressiven Syndromen zurückgeführt werden können. Denn nach den weicheren ICD-10 Kriterien für Depression ergeben sich durchaus, wenn auch nicht signifikante, Risikoerhöhungen. Zudem konnten wir in vertiefenden Analysen zeigen, dass bei einer dimensionalen Betrachtungsweise das Ausmaß depressiver Symptome bei Baseline mit einem ansteigenden Diabetes Erkrankungsrisiko einhergeht (20). Dieser aus psychopathologischer Sicht nicht ungewöhnliche Befund verdeutlicht, dass depressive Symptome allein nicht mit dem komplexer definierten Krankheitsbild einer Depression verwechselt bzw. gleichgesetzt werden können. Erhöhte depressive Symptome können alles Mögliche bedeuten (z.B. kurzfristige affektive Schwankungen zum Untersuchungszeit, anlassbezogene Demoralisation, Hilfeschrei des Patienten ihn ernst zu nehmen, etc.). Für das Krankheitsbild der Depression - und nur für dieses - sind effektive pharmakologische und psychologische Therapieverfahren etabliert. Eine Diagnose erfordert über die zwingend notwendige kritische Anzahl und ein kritisches Ausmaß der Symptome hinaus auch weitere Kriterien, wie z.B. die Persistenz und eine Mindestdauer von 2 Wochen. Vor diesem Hintergrund können wir also folgern, dass klinisch relevante Depressionen prospektiv nicht mit einem erhöhten Ersterkrankungsrisiko von DM assoziiert sind, jedoch depressive Symptome, z.B. im Sinne einer Demoralisation möglicherweise schon.

Kein Zweifel hingegen besteht angesichts der relativ konsistenten Literaturlage (13-15, 19) am umgekehrten Zusammenhang, dass nämlich DM Typ 2 eindeutig und ausgeprägt das Depressionsrisiko mindestens 2-fach erhöht. Den Einfluss des Diabetes auf die Inzidenz von Depressionen konnten wir weiterführend erhärten. Ein insulinpflichtiger DM Typ 2 ist mit einem höheren longitudinalen Depressionsrisiko verbunden (20, 28). Ebenso sind diabetische Folgekomplikationen bei DM Patienten mit einem höhere Depressionsrisiko assoziiert (4, 28). Diese Analysen deuten im Zusammenhang mit der von uns postulierten Spekulation an, dass vor allem der Diabetes mit seinen Langzeitfolgen und Komplikationen

sowie der Umgang mit den daraus entstehenden Einschränkungen das Risiko für die Entwicklung einer Depression erhöht (20).

Das Depressionsrisiko bei Frauen mit Typ 2 DM war in unserer Studie mit einem Odds Ratio von 2.6 größer als das für Männer (OR: 1,6). Dieses Ergebnis steht scheinbar im Widerspruch zu einer früheren Metaanalyse (14), in der ein erhöhtes Risiko für Männer berichtet wurde. Jedoch wiesen die Autoren schon darauf hin, dass deren Ergebnis mit Vorsicht zu interpretieren sei, da es nur auf einer kleinen Anzahl von Studien basiere. Bei der Interpretation sind aber darüber hinaus Interaktionen von Geschlecht und Alter zu beachten. So haben z.B. Männer, die insgesamt ein deutlich niedrigeres Depressionsrisiko haben, im Alter von 40-60 eine höhere Ersterkrankungsrate an Depressionen als Frauen. Es ist möglich, dass die Vernachlässigung derartiger Interaktionseffekte verantwortlich für diese uneinheitliche Studienlage ist.

Ungeachtet des Zusammenhangs zwischen Depression und Diabetes können wir aufgrund einer Vielzahl von Studien (4, 28, 29) davon ausgehen, dass sich die Komorbidität beider Erkrankungen negativ auf den körperlichen und psychischen Gesundheitszustand der Betroffenen auswirkt. Dies bestätigt sich auch in der DETECT Studie. Das Vorliegen einer komorbiden Depression erhöhte gravierend die Anzahl der berichteten Arbeitsausfalltage mit einem Anstieg um das 3-fache (von ca. im Mittel 20 Tagen/Jahr auf ca. 60 Tage/Jahr).

Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass wir in weiteren Analysen auch gezeigt haben, dass das komorbide Auftreten beider Erkrankungen nicht nur mit erhöhten Arbeitsunfähigkeitstagen, sondern auch mit einer schlechteren Stoffwechseleinstellung, niedrigerer Compliance, niedriger gesundheitsbezogenen Lebensqualität, einer erhöhten Rate an Begleit- und Folgeerkrankungen sowie erhöhter Mortalität assoziiert ist (4, 20, 30). Darüber hinaus verursachen Depressionen nicht nur Leiden und Beeinträchtigungen für den Betroffenen selbst, sondern in erheblichem Ausmaß Kosten für das Gesundheitssystem und die Gesellschaft (z.B. durch erhöhte Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (36)).

Angesichts des deutlich erhöhten Depressionsrisikos von Diabetes Patienten (vor allem bei Insulinbehandlung und auftretenden Folgeerkrankungen) und der markant malignen Gesamtprognose ist die Frage relevant: „Werden Depressionen bei DM Patienten erkannt und diagnostiziert? Werden Sie adäquat behandelt?“.

Leider haben Literaturbefunde auf diese Fragen eine ernüchternde Antwort gegeben. Etwa 50% der depressiven Störungen werden in der ambulanten Versorgung nicht erkannt bzw. diagnostiziert (31). Wesentliche von den Ärzten angeführte Gründe waren, dass Patienten bei ihrem Hausarzt häufig die körperliche Erkrankung in den Vordergrund stellen und die psychischen Belastungen nicht berichten oder bagatellisieren (32) sowie die mangelnde Kompetenz und vor allem der Mangel an Zeit, auf die Hinweise vertiefend und diagnostisch einzugehen. Bei Diabetespatienten kommt hinzu, dass viele depressive

Symptome sowohl der Diabeteserkrankung als auch einer Depression zugeschrieben werden können. Zu den Symptomen zählen beispielsweise Ermüdbarkeit, Energieverlust oder Gewichtsprobleme. Ungeachtet dieser offensichtlich notorischen Probleme geben unsere Daten durchaus indirekte Hinweise, in welchen Krankheitsphasen bei Diabetespatienten verstärkt auf Depressionen geachtet werden sollte. So sind beispielsweise die Therapieumstellung von oralen Antidiabetika zu Insulinspritzen, der Zustand nach akuten Krankheitsereignissen (Hypo- oder Hyperglykämien), das Feststellen von Folgeerkrankungen, sowie die Überforderung des Patienten durch komplexe Therapieschemata oder soziale und zwischenmenschliche Problemen (33) möglicherweise als kritische Entscheidungsprunkte anzusehen, bei denen die Frage des Vorliegens einer Depression genauer zu prüfen ist.

Für Screening, Diagnostik und Therapie von Depressionen existieren evidenzbasierte Algorithmen und Empfehlungen für die klinische Praxis (34), und letztlich ist bei Nutzung der auch in der DETECT Studie eingesetzten, praxistauglichen und zeitökonomischen Instrumente zumindest das Stellen einer robusten Verdachtsdiagnose kein unlösbares Problem. Diese Hilfsmittel können den Hausarzt in seiner Gatekeeper-Funktion für die weitere Patientenversorgung unterstützen.

### **Limitationen**

Ein Aspekt, der bei weiteren Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Depression und Diabetes Berücksichtigung finden sollte, ist der zumeist episodische Charakter einer Depression. In der vorliegenden Untersuchung wurden lediglich prä-post Vergleiche angestellt bzw. querschnittliche Assoziationen berichtet. Um den unterschiedlichen Verlaufsformen einer depressiven Erkrankung gerecht zu werden, sollte verstärkt der Veränderung der depressiven Symptomatik zwischen zwei oder mehreren Erhebungszeitpunkten Aufmerksamkeit geschenkt werden und deren Auswirkung auf eine Diabetes Erkrankung untersucht werden.

Ebenfalls wurde in der Analyse nicht der Effekt einer etwaig erfolgten Therapie beachtet. Das heißt, Patienten, die im Zusammenhang mit einer effektiven Therapie eine deutliche Besserung erfahren haben und somit unter den querschnittlichen diagnostischen Schwellenwert sanken, wurden nicht als Depressionsfälle berücksichtigt. Es ist daher bei unseren Zahlen von einer konservativen Schätzung der Depressions-Prävalenz und Inzidenz auszugehen.

Durch die geringe Inzidenz von Diabeteserkrankungen in einem Zeitraum von 5 Jahren ist es trotz der vergleichsweise großen längsschnittlichen Stichprobe schwierig, den Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Assoziation zwischen Depression und Diabetes differenziert zu untersuchen. Des Weiteren ist bei den Ergebnissen zu beachten, dass als

Vergleichsgruppe zu Diabetes Patienten alle anderen Hausarztpatienten ungeachtet der Art und Schwere anderer Erkrankungen herangezogen wurden. Die Risikoerhöhungen werden also nicht im Vergleich zu „Supergesunden“, sondern im Vergleich zum Gesamtkollektiv typischer Hausarztpatienten ausgewiesen. Diese Besonderheit mag auch die im Vergleich zu manch anderen Studien geringere Stärke der berichteten Assoziation erklären.

## **Fazit**

In einer der weltweit größten primärärztlichen Stichprobe können wir bestätigen, dass DM und Depression überzufällig häufig miteinander assoziiert sind. Die Stärke der Assoziation ist allerdings wesentlich geringer als vielfach angenommen. Im Gegensatz zu früheren Studien die bidirektionalen Zusammenhänge vermuten, finden wir prospektiv lediglich Hinweise darauf, dass DM das Depressionsrisiko steigert, nicht aber umgekehrt. Komorbide Depression ist bei niedriger Erkennens- und Therapierate mit gravierend erhöhter Arbeitsunfähigkeit und damit hohen indirekten Kosten für das Gesundheitssystem verbunden. Eine verbesserte Früherkennung, Diagnostik und Therapie von Diabetes mellitus assoziierten Depressionen erscheint dringend erforderlich.

## Referenzen

1. Wittchen HU, Jacobi F. Size and Burden of Mental Disorders in Europe – A critical review and appraisal of 27 studies. *European Neuropsychopharmacology* 2005; 15: 357-376.
2. Linden M. Epidemiology and treatment of depressive disorders. *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie* 2003; 49: 333-345.
3. Jacobi F, et al. Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med* 2004; 34: 597–611.
4. Pieper L, et al. Depression als komorbide Störung in der primärärztlichen Versorgung. *Bundesgesundheitsbl* 2008; 51: 411–421.
5. Icks et al. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (Heft24): Diabetes mellitus. Robert Koch-Institut, Berlin, 2005.
6. Heidemann C, et al. Prevalence of known diabetes in German adults aged 25–69 years: results from national health surveys over 15 years. *Diabet Med* 2009; 26: 655–658.
7. Rathmann W, et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 2003; 46: 182–189.
8. Pittrow D, et al. Prävalenz, medikamentöse Behandlung und Stoffwechseleinstellung des Diabetes mellitus in der Hausarztpraxis. *Medizinische Klinik* 2006; 101: 635-644.
9. Wittchen HU, Uhmann S. The timing of depression: an epidemiological perspective. *Medicographia* 2010, 32: 115-124.
10. Wittchen HU et al. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (Heft 51): Depressive Erkrankungen. Robert Koch-Institut, Berlin, 2010.
11. Härtzer M, Bermejo J, Niebling W, Hrsg. Praxismanual Depression: Diagnostik und Therapie erfolgreich umsetzen. Köln: Deutscher Ärzte Verlag; 2007.
12. AHCPR Depression Guideline Panel. Depression in Primary Care: Detection, Diagnosis, and Treatment. Technical Report Number 5. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2000.
13. Anderson RJ, et al. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001; 24: 1069–1078.
14. Ali S, et al. The prevalence of co-morbid depression in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2006; 23: 1165–1173.
15. Mezuk B, et al. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008; 31: 2383–2390.
16. Willis T. *A Medical Odyssey*, New York, Tuckahoe, 1971.
17. Golden SH, et al. Depression and type 2 diabetes mellitus: the multiethnic study of atherosclerosis. *Psychosom Med* 2007; 69: 529–536.

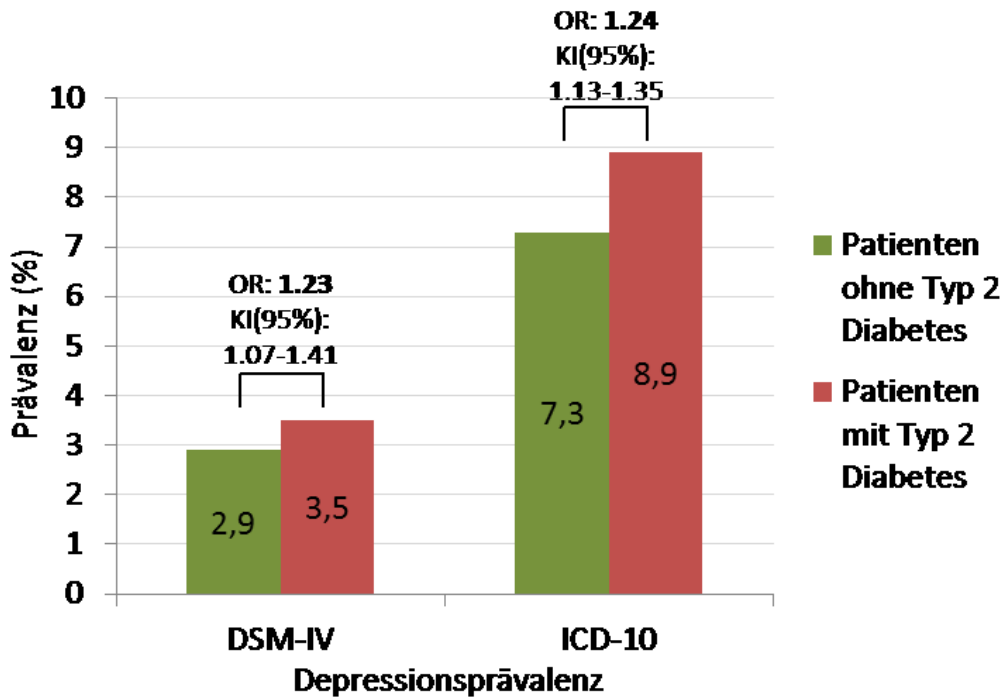
18. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Depression and immune function: central pathways to morbidity and mortality. *J Psychosom Res* 2002; 53: 873–876.
19. Golden SH, et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA* 2008; 299: 2751–2759.
20. Pieper L, et al. Longitudinal associations between depressive symptoms and type 2 diabetes and their impact on mortality in primary care patients. *Bundesgesundheitsbl* 2011, 54(1): 98-107.
21. de Groot M, et al. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2001; 63: 619–630.
22. Strachan MW, et al. Recovery of cognitive function and mood after severe hypoglycemia in adults with insulin-treated diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 305–312.
23. Lloyd CE, et al. The epidemiology of Depression and Diabetes. In Katon W, Maj M, Sartorius N, Hrsg: *Depression and Diabetes*. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010.
24. Wittchen HU, et al. Cardiovascular risk factors in primary care: methods and baseline prevalence rates - the DETECT program. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 619-629.
25. Winter S, et al. Design und Methoden der Studie "Depression 2000". Charakteristik der teilnehmenden Ärzte und Patienten. *MMW Fortschr Med* 2000; 118: 11-21.
26. StataCorp. *Stata Statistical Software*. Release 11.0. Stata Corporation, College Station, TX; 2009.
27. Hosmer D, Lemeshow S. *Applied logistic regression*, New York: Wiley; 2000.
28. Pieper L, et al. Prospektive Betrachtung des Zusammenhangs zwischen Typ 2 Diabetes und Depression: Ergebnisse der DETECT Studie (Abstract). *Diabetologie & Stoffwechsel* 2008; 3: 79.
29. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes – impact of depression symptoms on adherence, function, costs. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3278-3285.
30. Egede LE, Ellis C, Grubaugh AL. The effect of depression on self-care behaviors and quality of care in a national sample of adults with diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 2009; 31: 422-327.
31. Dirmaier J, et al. Diabetes in Primary Care: Prospective Associations between Depression, Nonadherence and Glycemic Control. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 2010, 79(3): 172-178.
32. Finkelstein EA, et al. Prevalence and costs of major depression among elderly claimants with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 415-420.
33. Lustman PJ, et al. Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 129: 613–621.
34. Kruse J, et al. On the association between diabetes and mental disorders in a community sample. *Diabetes Care* 2003; 26: 1841–1846.



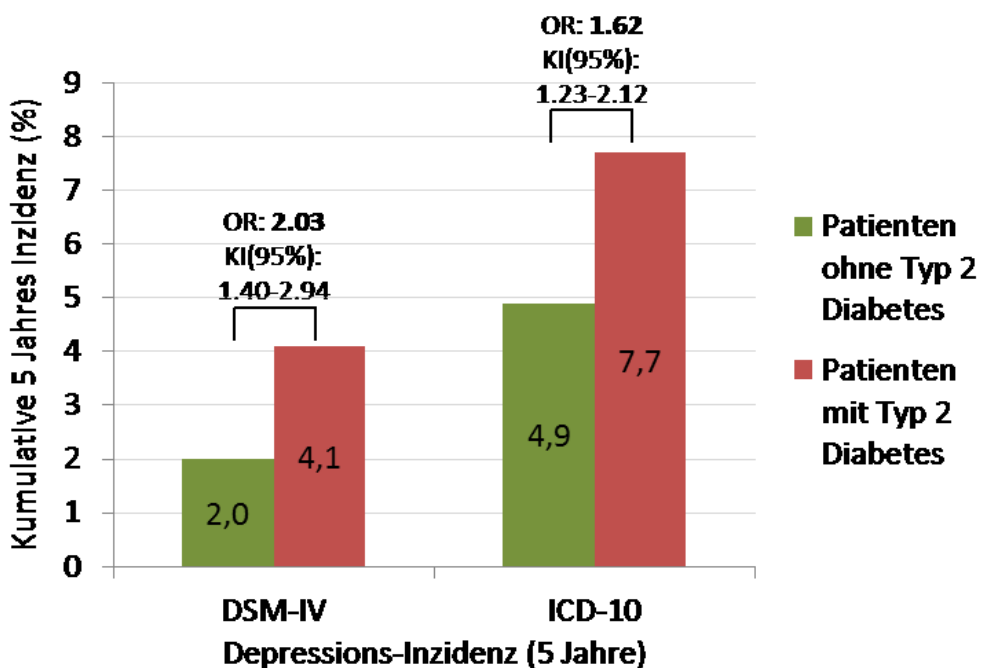
- 35.** Kruse J, Kulzer B. Screening, Diagnostik und psychosomatische Therapieansätze bei Patienten mit Diabetes und Depression. *Der Diabetologe* 2010; 6: 272–279.
- 36.** DGPPN, et al. Hrsg. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression-Langfassung, 1. Auflage 2009. DGPPN, ÄZQ, AWMF - Berlin, Düsseldorf; 2009.

## Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1:** Depressionsprävalenz nach DSM-IV und ICD 10 bei Patienten mit und ohne Typ 2 Diabetes



**Abbildung 2:** Kumulative 5 Jahres Depressionsinzidenz bei Patienten mit und ohne Typ 2 Diabetes zur Baseline



**Abbildung 3:** Häufigkeit von Arbeitsunfähigkeitstagen im letzten Jahr bei Typ 2 Diabetespatienten mit und ohne Depressionen nach DSM-IV oder ICD-10

