

Aus dem
Institut für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie
der Heinrich-Heine-Universität

Direktorin: Univ.-Prof. Dr. Dr. Andrea Icks, MBA

Assoziation zwischen subklinischer Inflammation
und depressiven Symptomen in Patienten mit Diabetes mellitus:
Deutsche Diabetes-Studie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf

vorgelegt von

Jan-Felix Fürstos

2019

Als Inauguraldissertation
gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. PH. Andrea Icks, MBA

Zweitgutachterin: PD Dr. PhD Julia Szendrödi

Was wir wissen, ist ein Tropfen, was wir nicht wissen, ist ein Ozean.

Sir Isaac Newton

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Christian Herder, Jan-Felix Fürstos, Bettina Nowotny, Alexander Begun, Klaus Strassburger, Karsten Müssig, Julia Szendroedi, Andrea Icks, Michael Roden; GDS Group. Associations between inflammation-related biomarkers and depressive symptoms in individuals with recently diagnosed type 1 and type 2 diabetes. *Brain Behav Immun.* 2017 Mar;61:137-145.
doi:10.1016/j.bbi.2016.12.025.

Zusammenfassung

Assoziation zwischen subklinischer Inflammation und depressiven Symptomen in Patienten mit Diabetes mellitus: Deutsche Diabetes-Studie

Depressivität und Depression treten häufig in Zusammenhang mit Typ-1 (T1D) oder Typ-2 Diabetes (T2D) auf. Darüber hinaus steht die subklinische Inflammation in Verbindung mit der Entstehung von sowohl Depressivität/Depression als auch Diabeteserkrankungen. Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob Biomarker der subklinischen Inflammation mit depressiven Symptomen bei Menschen mit Diabetes assoziiert sind und ob es Unterschiede bei den beiden Diabetesgruppen (T1D und T2D) gibt.

Für diese Querschnittsanalyse wurden insgesamt 434 Probanden, davon 139 mit T1D und 295 mit T2D, der Deutschen Diabetes Studie betrachtet. Dabei galt als Haupteinschlusskriterium eine Dauer seit Diabetesdiagnose von <1 Jahr. Depressivität wurde mit Hilfe des Fragebogens „Allgemeine Depressionsskala, Langversion (ADS-L)“ erhoben. Außerdem wurden aus Serumproben die Konzentration für high-sensitivity C-reaktives Protein (hsCRP), Interleukin-6 (IL-6), IL-18, Gesamt-Adiponektin, High-Molecular-Weight-Adiponektin (HMW-Adiponektin), das Verhältnis aus HMW- zu Gesamt-Adiponektin, soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) und soluble E-Selektin (sE-Selektin) bestimmt.

Für die Hauptanalyse wurde die Assoziation von Biomarkern der subklinischen Inflammation und dem ADS-L Score mit Hilfe einer multivariaten linearen Regressionsanalyse untersucht. Dabei wurde in den Regressionsmodellen für Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, HbA1c, Lipide, Blutdruck, Medikation und Komorbiditäten adjustiert. Anschließend wurde in einer zweiten Analyse die Verbindung zwischen Biomarkern der subklinischen Inflammation und dem ADS-L4 Score, einem für diese Untersuchung kreierten Score, mit dem das Sickness-Behaviour-Syndrom messbar gemacht wurde, untersucht.

Eine positive Assoziation zwischen sICAM-1 und ADS-L Scores zeigte sich bei den T1D-, nicht jedoch bei den T2D-Probanden. Umgekehrt verhielt es sich beim Zusammenhang zwischen hsCRP bzw. dem Verhältnis zwischen HMW- zu Gesamt-Adiponektin mit ADS-L Scores bei T2D-Probanden. Beim Test auf Interaktion konnte zudem ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Probandengruppen für sICAM-1 gezeigt werden. Darüber hinaus hielt nur die Verbindung zwischen dem Verhältnis von HMW- zu Gesamt-Adiponektin und ADS-L Scores der Bonferroni-Korrektur stand. In der zweiten Analyse zeigte sich eine Assoziation zwischen sE-Selektin und ADS-L4 Scores bei T1D-Teilnehmern sowie eine Assoziation zwischen hsCRP und ADS-L4 Scores bei T2D-Teilnehmern. Der Test auf Interaktion wies auf einen Unterschied zwischen den Diabetesgruppen für sE-Selektin hin. Jedoch hielt keine der Verbindungen der Bonferroni-Korrektur stand.

Abschließend lässt sich sagen, dass unsere Studie eine Assoziation zwischen dem Verhältnis von HMW- zu Gesamt-Adiponektin bei T2D zeigte. Darüber hinaus gibt es höchstwahrscheinlich weitere Immunmarker, welche mit Depressivität bei neu diagnostiziertem T1D und T2D assoziiert sind.

Summary

Differential associations between inflammation-related biomarkers and depressive symptoms in patients with diabetes: German Diabetes-Study.

Depressive disorders are associated with both type 1 (T1D) and type 2 diabetes (T2D). Furthermore, processes of inflammation have been connected to the development of diabetes and depressive disorders. This study's aim was to test whether biomarkers of subclinical inflammation were associated with depressive symptoms in individuals with recently diagnosed diabetes and if associations differed between T1D and T2D.

This cross-sectional study included data from 434 individuals, 139 with T1D and 295 with T2D, who participated in the baseline examination of the German Diabetes Study. To participate in this study a known disease duration of <1 year was required. Data regarding depressive symptoms were collected using the Allgemeine Depressionsskala, Langversion (ADS-L) questionnaire. Additionally, serum levels of seven markers of subclinical inflammation were measured: high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), interleukin-6 (IL-6), IL-18, total adiponectin, high-molecular-weight (HMW) adiponectin, soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and soluble E-selectin (sE-selectin). In the main analysis associations between biomarkers of subclinical inflammation and the ADS-L score were estimated using multiple linear regression models adjusting for age, sex, body mass index, HbA1c, lipids, hypertension, medication and comorbidities. In a secondary analysis the association between biomarkers of subclinical inflammation and the ADS-L4 score, a score that was created for this study to evaluate symptoms related to the sickness-behaviour syndrome, were also assessed.

Serum levels of sICAM-1 were positively associated with ADS-L scores in individuals with T1D, but not in individuals with T2D. In contrast, serum levels of hsCRP and the ratio of HMW/total adiponectin were positively associated with ADS-L scores in individuals with T2D. Analysis of interaction with respect to diabetes type showed a significant difference in associations for sICAM-1. Associations of the ratio of HMW/total adiponectin and ADS-L scores withheld Bonferroni correction. In the secondary analysis serum levels of sE-selectin were positively associated with the ADS-L4 score in individuals with T1D, and serum levels of hsCRP were positively associated with the ADS-L4 score in individuals with T2D. Analysis of interaction with respect to diabetes type showed a significant difference in associations for sE-selectin. None of these associations persisted after Bonferroni correction.

Taken together, this study presents evidence for an association between the ratio HMW/total adiponectin and depressive symptoms in individuals with recently diagnosed T2D. In addition results of this study point towards a tendency that other biomarkers of subclinical inflammation and endothelial activation may also be associated with depressive symptoms in individuals with recently diagnosed T1D and T2D.

Abkürzungsverzeichnis

ADS-L	Allgemeine Depressionsskala, Langversion
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrom
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BMI	Body-Mass-Index
CAM	Cell Adhesion Molecule
CES-D	Center for Epidemiological Studies Depression Scale
CRP	C-reaktives Protein
CV	Coefficient of Variation
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DDP-4	Dipeptidylpeptidase-4
DDS	Deutsche Diabetes-Studie
DPP	Diabetes Prevention Program
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin, Subfraktion A1c
HDL	High-density Lipoprotein
Health ABC	Health, Aging and Body Composition
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HMW	High-Molecular-Weight
HR	Hazard Ratio
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
IL	Interleukin
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low-density Lipoprotein
log	Logarithmus
MELSHA	Melbourne Longitudinal Studies on Healthy Ageing
MODY	Maturity-Onset Diabetes of the Young
MONICA/KORA	MONitoring of trends and determinants in CARdiovascular disease/Cooperative Health Research in the Region of Augsburg
NHP	Nottingham Health Profile

NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
NYHA	New York Heart Association
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PHQ-9	Gesundheitsfragebogen für Patienten
QLQ-C30	Fragebogen zur Erfassung von Lebensqualität
RR	Relatives Risiko
SEARCH	Studie mit jungen Diabetespatienten
sE-Selektin	Soluble E-Selektin
SF-36	Short Form 36 Gesundheitsfragebogen
SGLT-2	Sodium-Glucose Linked Transporter 2
sICAM	Soluble Intercellular Adhesion Molecule
SMD	Standardized Mean Difference
SOP	Standard Operating Procedure
SOUL-D	South London Diabetes
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T1D	Typ-1 Diabetes
T2D	Typ-2 Diabetes
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TNF	Tumor Nekrose Faktor
USA	United States of America
WHO-5	Wohlbefindens-Index

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Diabetes mellitus.....	1
1.1.1	Typ-1 Diabetes (T1D).....	1
1.1.2	Typ-2 Diabetes (T2D).....	2
1.1.3	Andere Formen des Diabetes.....	2
1.1.4	Diagnose und Therapie des Diabetes	2
1.1.4.1	Diagnose.....	2
1.1.4.2	Therapie.....	3
1.1.5	Epidemiologie	3
1.1.6	Risikofaktoren	4
1.1.6.1	Nicht modifizierbare Risikofaktoren	4
1.1.6.2	Modifizierbare Risikofaktoren	4
1.2	Depression.....	5
1.2.1	Definition und Epidemiologie.....	5
1.2.2	Diagnostik	5
1.2.3	Therapie.....	5
1.2.4	Depressivität	6
1.3	Diabetes mellitus und Depressivität.....	6
1.3.1	Typ-2 Diabetes als Risikofaktor für die Entstehung von Depressivität	6
1.3.2	Depressivität als Risikofaktor für die Entstehung von Typ-2 Diabetes	7
1.3.3	Bidirektionale Beeinflussung	7
1.3.4	Limitationen der vorliegenden Studienergebnisse	7
1.4	Inflammation	8
1.4.1	Inflammation - Übersicht	8
1.4.2	Subklinische Inflammation.....	9
1.4.3	Immunmediatoren	9
1.4.3.1	Akute-Phase-Proteine	10
1.4.3.2	Zytokine	10
1.4.3.3	Adipokine	10

1.4.3.4	Zelladhäsionsmoleküle und ihre löslichen Formen	11
1.4.4	Inflammation als gemeinsamer Erklärungsansatz für die Entstehung von Diabetes und Depression	11
1.4.4.1	Inflammation als Erklärungsansatz für das Auftreten von Typ-2 Diabetes	11
1.4.4.2	Inflammation als Erklärungsansatz für das Auftreten von Depressivität	12
1.4.4.3	Inflammation als Erklärungsansatz für das gemeinsame Auftreten von Diabetes und Depressivität	13
1.5	Ziel dieser Arbeit	14
2	Methoden	16
2.1	Deutsche Diabetes Studie	16
2.2	Design, Studienpopulation und Variablen	17
2.2.1	Design und Studienpopulation	17
2.2.2	Erfassen der Depressivität	20
2.2.2.1	Allgemeine Depressionsskala	20
2.2.2.2	Short Form (36) Gesundheitsfragebogen (SF-36)	21
2.2.2.3	WHO-5-Wohlbefindens-Index	21
2.2.2.4	Anamnestiche Erhebung der Depression	21
2.2.3	Bestimmung der Immunmarker	22
2.2.4	Erfassung der Kovariablen/Confounder	23
2.2.4.1	Interview	23
2.2.4.2	Anthropometrische Daten	24
2.2.4.3	Blutdruck	24
2.2.4.4	Blutparameter	25
2.3	Statistik	26
2.3.1	Deskription	26
2.3.2	Univariate Korrelationen der Immunmarker	27
2.3.3	Multivariate Regressionsmodelle	27
2.3.4	Bonferroni-Korrektur für multiples Testen	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Beschreibung der Studienpopulation	29
3.1.1	Allgemeine Beschreibung der Studienpopulation	29

3.1.2	Depression in der Studienpopulation.....	30
3.1.3	Beschreibung von Immunmarkern in der Studienpopulation.....	30
3.1.4	Drop-out Analyse	33
3.2	Korrelationen der Immunmarker untereinander	36
3.3	Korrelationen zwischen Immunmarkern und ADS-L Scores	39
3.3.1	Korrelationen zwischen Immunmarkern und ADS-L Score	39
3.3.2	Korrelationen zwischen Immunmarkern und ADS-L4	39
3.4	Multivariate Regressionsmodelle.....	40
3.4.1	Multivariable adjustierte Assoziationen zwischen Immunmediatoren und ADS-L Scores	40
3.4.2	Sensitivitätsanalyse und Test auf Interaktion zwischen Diabetestypen.....	42
3.4.3	Multivariable adjustierte Assoziationen zwischen Immunmediatoren und ADS-L4 Scores bei T1D	43
3.4.4	Sensitivitätsanalyse und Test auf Interaktion zwischen Diabetestypen.....	45
3.5	Lügenkriterium	46
4	Diskussion.....	47
4.1	Wichtigste Ergebnisse.....	47
4.2	Inflammation und Depressivität bei T1D.....	48
4.3	Inflammation und Depressivität bei T2D.....	48
4.4	Inflammation und Sickness-Behaviour-Syndrom bei T1D und T2D	51
4.5	Unterschiede zwischen T1D, T2D und der allgemeinen Bevölkerung bei der Assoziation zwischen Inflammation und Depressivität.....	51
4.6	Implikation und Bedeutung der Arbeit.....	53
4.7	Stärken und Schwächen dieser Arbeit.....	54
4.8	Zusammenfassung und Ausblick.....	56
5	Literaturverzeichnis	57
6	Anhang	70

1 Einleitung

Schon im zweiten Jahrhundert vor Christus wurde der Begriff „Diabetes“ seitens Demetrios von Apamaia erwähnt. Darüber hinaus beschrieb im ersten und zweiten Jahrhundert nach Christus Aretaios die Symptome des Diabetes als nicht tolerierbaren Durst, Brennen in den Eingeweiden sowie die gesteigerte Urinproduktion und Ausscheidung [1]. Trotz der seit über 2000 Jahre alten Geschichte des Diabetes ist die Erkrankung aufgrund der steigenden Prävalenzen der letzten Jahrzehnte hoch aktuell [2]. Bei der Untersuchung der auftretenden Komplikationen fällt auf, dass eine Diabeteserkrankung häufig auch mit einer Depression bzw. Depressivität vergesellschaftet ist [3]. Doch um das gemeinsame Auftreten von Diabetes und Depression bzw. Depressivität zu verstehen, ist es unerlässlich, die einzelnen Erkrankungen kurz zu erläutern.

1.1 Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus ist nach der Definition der American Diabetes Association eine Gruppe von Erkrankungen, welche durch eine Erhöhung des Blutglukosespiegels definiert sind. Zu den unterschiedlichen Formen zählen der Typ-1 Diabetes (T1D), der Typ-2 Diabetes (T2D) und andere spezifische Typen [4].

1.1.1 Typ-1 Diabetes (T1D)

Etwa 5-10% der Menschen mit Diabetes leiden an einem T1D. Dabei kommt es zu einer zellulär vermittelten autoimmunen Zerstörung der Beta-Zellen des Pankreas. Diese Zerstörung schreitet unterschiedlich schnell voran. Der T1D manifestiert sich typischerweise während der Kindheit und der Jugend. Jedoch kann die Erkrankung auch erst im fortgeschrittenen Erwachsenenalter auftreten [4]. Der T1D geht immer mit einem absoluten Insulinmangel einher, da aufgrund der Destruktion der Beta-Zellen nicht genug Insulin gebildet werden kann [5]. Zu den genetisch prädisponierenden Faktoren zählen eine positive Familienanamnese mit T1D und bestimmte Ausprägungen von HLA-Merkmalen [4]. Bei einer kleinen Gruppe von T1D-Patienten besteht jedoch auch ein „idiopathischer Diabetes“, bei dem weder Autoantikörper noch HLA-Risikovarianten nachgewiesen werden können [4].

Zu den Symptomen eines T1D gehören ein stark gesteigerter Durst (Polydipsie), gehäuftes Wasserlassen (Polyurie), Müdigkeit, ständiges Hungergefühl, plötzlicher Gewichtsverlust, langsam heilende Wunden, rezidivierende Infekte und verschwommenes Sehen [6]. Häufig fallen jedoch vor allem Kinder und junge Erwachsene durch eine Ketoazidose auf [4]. Diese ist Folge des Insulinmangels, da ohne Insulin die Glukose aus dem Blut nicht in die Zellen aufgenommen werden kann. Um die Zellen trotzdem mit Substraten zu versorgen, kommt es zur Bildung von Ketonkörpern. Diese werden aus verstoffwechselten Fettsäuren gebildet und verursachen eine Ansäuerung des Blutes [7].

1.1.2 Typ-2 Diabetes (T2D)

Etwa 90-95% der Menschen mit Diabetes sind von einem T2D betroffen. Hier spielt der relative Insulinmangel eine wesentliche Rolle [4]. Zu Beginn der Erkrankung kommt es zu einer Insulinresistenz. Das bedeutet, dass verschiedene Zellen wie die der Leber und der Muskeln nicht empfindlich genug auf Insulin reagieren, so dass das vorhandene Insulin nicht ausreicht, um den Glukosespiegel im Blut zu regulieren. Deshalb bilden die Beta-Zellen im Pankreas kompensatorisch mehr Insulin. Im weiteren Verlauf kann diese Mehrproduktion jedoch häufig aufgrund zunehmender Betazell-Dysfunktion sowie Zelltod nicht aufrechterhalten werden [8]. Somit ist der erhöhte Blutglukosespiegel eine Folge der mangelnden Insulinproduktion und der fehlenden blutglukosesenkenden Wirkung von Insulin in Zielzellen [6].

Die Symptome beim T2D sind weniger stark ausgeprägt als beim T1D und werden klinisch häufig übersehen, was zu einer um Jahre verzögerten Diagnosestellung führen kann. Dadurch fallen T2D-Patienten häufig erst durch Komplikationen am Herzen, den Nieren, den Augen sowie durch Nervenschädigung oder durch das diabetische Fußsyndrom, einer Kombination aus Nerven- und Gefäßschäden, auf [6].

1.1.3 Andere Formen des Diabetes

Weitere Diabetesformen sind der Schwangerschaftsdiabetes und Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY), welcher auf Gendefekte mit Auswirkungen auf die Beta-Zellfunktion zurückzuführen ist. Des Weiteren kann ein Diabetes auch sekundär entstehen. So kann im Rahmen einer zystischen Fibrose (Mukoviszidose) das Pankreassekret mit seinen Verdauungsenzymen nicht in den Darmtrakt abgegeben werden. Dadurch kommt es zu einer Aktivierung der Sekrete im Pankreas, welche eine chronisch-entzündliche Schädigung und den Verlust der Insulinproduktion zu Folge haben [9]. Außerdem kann eine medikamentöse Behandlung, zum Beispiel durch Glukokortikoide, zu einer Diabeteserkrankung führen [10]. Diese Formen werden jedoch in dieser Arbeit nicht behandelt.

1.1.4 Diagnose und Therapie des Diabetes

1.1.4.1 Diagnose

Die American Diabetes Association sowie die Deutsche Diabetes Gesellschaft definierten mehrere Diagnosekriterien für eine Diabeteserkrankung, von denen es reicht, wenn eines erfüllt ist, um die Erkrankung zu diagnostizieren [5, 11].

Zu nennen sind hier der HbA1c, Nüchternblutglukose, ein pathologischer oraler Glukosetoleranztest und symptomatische Hyperglykämien. Das erste Kriterium ist ein HbA1c-Wert von $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol). Die labortechnische Untersuchung muss hierfür nach den im Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) festgelegten Standards erfolgen [5, 11]. Beim zweiten Diagnosekriterium handelt es sich um einen Nüchternblutglukosemesswert von ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l). Definiert als nüchtern gilt hier ein Zeitraum von acht Stunden ohne Nahrungsaufnahme [5, 11]. Die dritte Möglichkeit zur Diagnosesicherung einer Diabeteserkrankung kann mittels des

oralen Glukosetoleranztests (oGTT) durchgeführt werden. Dabei bekommt der Patient eine Lösung mit 75 g Glukose in 300 ml Wasser zu trinken. Definitionsgemäß besteht eine Diabeteserkrankung, wenn zwei Stunden nach Trinken der Lösung ein Blutglukosewert von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) besteht [5, 11]. Zuletzt gilt ein Diabetes als diagnostiziert, wenn bei Patienten mit Symptomen von Hyperglykämie ein Blutglukosespiegel von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) gemessen wird [5, 11].

1.1.4.2 Therapie

Für den T1D steht eine Insulintherapie im Vordergrund, bei der lebenslang Insulin substituiert wird. Grundsätzlich kann zwischen zwei Therapieformen, konventionelle und intensivierete Therapie, unterschieden werden. Bei einer konventionellen Therapie werden feste Mengen Insulin zweimal täglich, zum Frühstück und zum Abendessen, bei einem festen Kostplan, verabreicht. Dem gegenüber ist die intensivierete Therapie durch die Gabe von mindestens drei Insulininjektionen pro Tag gekennzeichnet [12]. Diese Erkenntnisse basieren auf den Ergebnissen des Diabetes Control and Complications Trial [13]. Dabei werden zwei Insulinarten verwendet. Der basale Insulinbedarf ohne Nahrungszufuhr wird mit Hilfe eines langwirksamen Basalinsulins abgedeckt. Daneben gibt es einen prandialen Insulinbedarf zu den Mahlzeiten, welcher durch ein kurzwirksames Bolusinsulin versorgt wird. Die nötige Insulinmenge wird individuell an den aktuellen Blutzuckerspiegel und die zu erwartende Kohlenhydratmenge der Mahlzeit angepasst. Darüber hinaus können eine Ernährungsberatung, spezielle Schulungen zu Therapieprogrammen sowie eine psychosoziale Betreuung das Therapieergebnis verbessern. Zur Überprüfung der Therapie wird der HbA1c als Messkriterium herangezogen und sollte bei der Mehrzahl der Menschen mit Diabetes zwischen 6,5% und 7,5% liegen [12].

Bei Menschen mit einem T2D wird zu Beginn der Therapie ein anderes Schema angestrebt. Dazu gehört eine Basistherapie bestehend aus Schulung, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität sowie bei Rauchern die Raucherentwöhnung [14]. Um den Erfolg dieser Maßnahmen zu erfassen, wird hier auch der HbA1c als Messkriterium herangezogen und sollte bei der Mehrzahl der Menschen mit T2D ebenfalls zwischen 6,5% und 7,5% liegen. Falls der gewünschte Erfolg nicht eintritt, wird eine Basistherapie in Kombination mit einer Pharmakotherapie angestrebt. Dabei ist das Mittel der ersten Wahl Metformin. Falls eine Metformin-unverträglichkeit besteht, können Substanzen mit anderem Wirkmechanismus eingesetzt werden. Zu diesen zählen Sulfonylharnstoffe, Dipeptidylpeptidase-4 (DDP-4) Inhibitoren, Sodium-glucose linked transporter 2 (SGLT-2) Inhibitoren, Glukosidasehemmer, Glitazone und Insulin. Sollte auch hierdurch das Ziel nicht erreicht werden, ist eine Insulinmonotherapie oder eine Kombination aus Insulin und mehreren verschiedenen Wirkstoffpräparaten der aufgeführten Substanzklassen indiziert [15].

1.1.5 Epidemiologie

Weltweit lebten im Jahr 2013 ungefähr 382 Millionen Menschen, d. h. 8,3% der erwachsenen Bevölkerung, mit einer Diabeteserkrankung. Davon wissen ungefähr 175 Millionen, etwas

weniger als die Hälfte, nichts von ihrer Erkrankung und haben keinen diagnostisch gesicherten Diabetes. Für das Jahr 2035 wird sogar ein Anstieg auf 592 Millionen Menschen, die von einer Diabeteserkrankung betroffen sind, erwartet [6].

In Deutschland leben heutzutage 4,6 Millionen oder 7,2% der Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren mit einer ärztlich diagnostizierten Diabeteserkrankung. Dabei unterscheidet sich die Prävalenz zwischen den Geschlechtern nur gering und liegt für Frauen bei 7,4% und für Männer bei 7,0%. Dagegen spielt bei beiden Geschlechtern das Alter eine größere Rolle; die Diabetesprävalenz nimmt von 5% bei den unter 50-Jährigen bis 22% bei den 70- bis 79-Jährigen zu [16].

1.1.6 Risikofaktoren

1.1.6.1 Nicht modifizierbare Risikofaktoren

Zu den nicht modifizierbaren Risikofaktoren zählt an erster Stelle das Alter, insbesondere im Zusammenhang mit T2D-Erkrankungen das fortgeschrittene Alter [6]. Des Weiteren sind genetische Faktoren [17] und die damit verbundene familiäre Prädisposition und Ethnizität als Risikofaktoren sowohl für T1D als auch für T2D definiert. Ein weiterer nicht modifizierbarer Risikofaktor ist der Schwangerschaftsdiabetes. Dabei kommt es zu Phasen mit hohen Blutglukose- und Insulinspiegeln und zur Insulinresistenz der Mutter mit intrauterinen Folgen für das ungeborene Kind, zu denen beispielsweise ein überdurchschnittlich hohes Geburtsgewicht gehört. Postnatal besteht für die Mutter ein hohes Risiko bei folgenden Schwangerschaften erneut einen Schwangerschaftsdiabetes auszubilden oder im Laufe ihres Lebens an T2D zu erkranken. Für das Kind ist das Risiko für Übergewicht/Adipositas sowie für T2D lebenslang erhöht [6].

1.1.6.2 Modifizierbare Risikofaktoren

Derzeit sind für den T2D modifizierbare Risikofaktoren gut beschrieben. Hierzu gehören hochkalorische Ernährung, Bewegungsmangel und das damit häufig verbundene Übergewicht bzw. die Adipositas [6]. Aber auch weitere Lebensstilfaktoren spielen eine Rolle bei der Entstehung von T2D. So erkranken Menschen, die regelmäßig rauchen, häufiger an einem T2D [18]. Soziodemografisch zeigte sich, dass ein allgemein schlechterer sozioökonomischer Status mit einer relativen Risikoerhöhung von 70% für die Neuerkrankung an T2D einhergeht. Selbst nach Adjustierung für die Unterschiede hinsichtlich Übergewicht und Adipositas blieb das relative Risiko immer noch um 40% erhöht [19]. T2D-Erkrankungen finden sich gehäuft in Regionen mit schlechter Gesundheitsversorgung, schlechter wirtschaftlicher Leistungsfähigkeit [20] und hoher Arbeitslosigkeit [21]. Des Weiteren wird die Luftverschmutzung durch Straßenverkehr als Risikofaktor angesehen [22]. Psychosoziale Stressfaktoren, wie emotionaler Stress, Ängstlichkeit, Schlafprobleme und Depression gehen ebenfalls mit einem erhöhten Risiko einher, einen T2D zu entwickeln [23]. Dagegen sind für den Typ-1 Diabetes beim Menschen nur wenige beeinflussbare Risikofaktoren bekannt. Es wird beispielsweise diskutiert, ob Adipositas eine Rolle bei der Entstehung von T1D spielt [24]. Dabei ist hier zu beachten, dass die Assoziationen

aus Beobachtungsstudien stammen und Kausalität besser mit randomisierten Studien gezeigt wird. Dies ist allerdings nicht für alle der oben genannten Faktoren möglich.

1.2 Depression

1.2.1 Definition und Epidemiologie

Depression ist der Oberbegriff für eine Reihe von Erkrankungen, zu denen unipolare sowie bipolare, aber auch zyklusassoziierte depressive Störungen zählen. Wiederum werden unter der Bezeichnung „unipolare depressive Störungen“ zahlreiche psychische Störungen wie depressive Episoden, rezidivierende depressive und affektive Störungen zusammengefasst, welche durch gedrückte Stimmung, Interesselosigkeit und Antriebsminderung über einen längeren Zeitraum gekennzeichnet sind [25]. Die Lebenszeitprävalenz, d. h. das Risiko, jemals an einer Depression zu erkranken, liegt international bei 16-20% [26] und in Deutschland bei 11,6% [27]. Herauszustellen ist dabei, dass Frauen ein doppelt so hohes Erkrankungsrisiko für eine unipolare Depression aufweisen wie Männer [28].

1.2.2 Diagnostik

Die Diagnosestellung und die Einschätzung des Schweregrads einer depressiven Störung erfolgen klinisch durch die Evaluation von Haupt- und Zusatzsymptomen. Zu den Hauptsymptomen zählen eine depressive, gedrückte Stimmung, Interessenverlust und Freudlosigkeit sowie Verminderung des Antriebs, erhöhte Ermüdbarkeit und Aktivitätseinschränkung. Die Nebensymptome sind definiert als verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit, negative und pessimistische Zukunftsperspektiven, Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen, Schlafstörungen und verminderter Appetit. Dabei wird zwischen leichten (2 Hauptsymptome und 2 Zusatzsymptome für ≥ 2 Wochen), mittelgradigen (2 Hauptsymptome und 3-4 Zusatzsymptome für ≥ 2 Wochen) und schweren (3 Hauptsymptome und ≥ 4 Zusatzsymptome ≥ 2 Wochen) depressiven Episoden unterschieden [29].

In epidemiologischen Studien werden Depression und Depressivität oft mit validierten Fragebögen erfasst. Hierzu gehören der Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D), deren deutsche Version als Allgemeine Depressionsskala, Langversion (ADS-L) bekannt ist. Beide Testinstrumente erfassen depressive Symptome basierend auf den Antworten, welche die Probanden auf die standardisierten Fragen geben [30, 31]. Eine detaillierte Beschreibung des in dieser Arbeit verwendeten ADS-L Fragebogens wird im Kapitel „Methoden“ dargelegt.

1.2.3 Therapie

Bei der Therapie einer Depression muss zwischen der Akut- und Erhaltungstherapie unterschieden werden. Ziel der Akuttherapie ist dabei die schnelle Remission der aktuellen depressiven Episode, wohingegen die Erhaltungstherapie eine langfristige Remission erzielen soll [25]. Beide Therapiearten können medikamentös mithilfe von antidepressiven Substanzen,

psychotherapeutisch oder kombiniert erfolgen und über mehrere Monate fortgeführt werden [32, 33].

1.2.4 Depressivität

Depressivität wird definiert als die Tendenz, in eine depressive Verstimmung oder in eine schwerwiegende Depression zu geraten. Dabei handelt es sich im Vergleich zu einer Depression um die geringere Ausprägung einer depressiven Verstimmung, welche sich über mehrere Wochen und Monate ziehen kann. Des Weiteren kann Depressivität die Entstehung einer depressiven Episode begünstigen [34].

1.3 Diabetes mellitus und Depressivität

Bei Untersuchungen der auftretenden Komplikationen bei Diabeteserkrankungen fällt auf, dass diese häufig mit Depressivität vergesellschaftet sind [3]. Umgekehrt wurden ähnliche Beobachtungen bei Patienten mit Depressivität gemacht. Hier wurden Diabeteserkrankungen als Komplikation mit der zugrunde liegenden Depressivität in Zusammenhang gebracht [35].

1.3.1 Typ-2 Diabetes als Risikofaktor für die Entstehung von Depressivität

Hinweise auf den Zusammenhang zwischen einem T2D als Risikofaktor für die Entstehung von Depressivität zeigen vorliegende Metaanalysen. Dafür wurden in einer Arbeit 11 Längsschnittstudien mit einer Studienpopulation von insgesamt 172.521 Probanden untersucht. Hier fand sich ein gepooltes Odds Ratio (OR) von 1,24 (95%-Konfidenzintervall (KI) 1,09-1,40) [36]. Dieser Befund wurde durch eine weitere Metaanalyse bestätigt, welche sich mit der Assoziation zwischen chronischen Erkrankungen und der Risikoerhöhung von Depressivität bei Menschen im Alter von 55 Jahren oder älter beschäftigte. Hierbei wurden 24 Querschnittsstudien und 7 prospektive Längsschnittstudien eingeschlossen. Dabei zeigte sich bei einer Subanalyse, in welche 3 Längsschnittstudien einbezogen wurden, ein erhöhtes relatives Risiko (RR) von 1,50 (95%-KI 0,92-2,44) bei bestehendem T2D, Depressivität im Alter zu entwickeln [37].

Zahlen für Deutschland liefern ebenfalls Hinweise dafür, dass Diabetes depressive Symptome begünstigen kann. In einer prospektiven Kohortenstudie lag die kumulative 5-Jahres-Inzidenz von depressiven Symptomen bei Probanden mit diagnostiziertem, unentdecktem Diabetes sowie ohne Diabetes bei 7,1% (95%-KI 4,2-10,9), 4,1% (95%-KI 1,8-8,0) und 6,5 (95%-KI 5,6-7,4). Es wurde eine Adjustierung für Alter und Geschlecht sowie sportliche Aktivität, Bildung, Schlaganfall und Myokardinfarkt und Body-Mass-Index (BMI) vorgenommen. Dabei wies nach der Adjustierung keines der Ergebnisse mehr auf einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Diabetes und depressiven Symptomen hin. Es wurde jedoch davon ausgegangen, dass es sich hier um ein Power-Problem der Studie handelte. Des Weiteren wurde ein Zusammenhang zwischen den Diabetes assoziierten Komorbiditäten und dem Auftreten von Depressivität vermutet [38].

1.3.2 Depressivität als Risikofaktor für die Entstehung von Typ-2 Diabetes

In einer Metaanalyse wurden 9 Kohortenstudien eingeschlossen, bei deren Studienteilnehmern zum Zeitpunkt der Basisdatenerhebung depressive Symptome vorlagen, aber kein Diabetes. Im Follow-Up zeigte sich für alle Studien ein gepooltes RR von 1,37 (95%-KI 1,14-1,63) für die Inzidenz des T2D [39]. Ein weiteres Ergebnis lieferte die Längsschnittstudie „Multi Ethnic Study of Atherosclerosis“. Im Verlauf der Studie zeigte sich, dass für Probanden mit prävalenten depressiven Symptomen die Hazard Ratio (HR), an einem Typ-2 Diabetes zu erkranken, bei 1,37 (95%-KI 1,02-1,90) im Vergleich zu Probanden ohne depressive Symptome lag [40]. In der prospektiven Kohortenstudie „Melbourne Longitudinal Studies on Healthy Ageing“ (MELSHA) wurde in einer Studienpopulation von mindestens 65-jährigen Menschen neben depressiven Symptomen auch eine antidepressive Medikation erfasst. Im Folgenden konnte beobachtet werden, dass das HR, an einem Typ-2 Diabetes zu erkranken, für symptomatische Probanden mit und ohne Einnahme von einer antidepressiven Medikation über 2 lag. Das bedeutet, dass Studienteilnehmer mit depressiven Symptomen doppelt so häufig an Diabetes erkrankten wie die Teilnehmer ohne depressive Symptome [41].

Widersprüchliche Ergebnisse fand sich in der deutschen „Heinz Nixdorf Recall Studie“ mit 3547 Probanden. Das OR von Diabetes bei Probanden mit depressiven Symptomen im Vergleich zu Probanden ohne depressive Symptome lag bei 1,13 (95%-KI 0,77-1,68). Auch nach voller Adjustierung konnte keine statistisch signifikante Risikoerhöhung von Diabeteserkrankungen bei Menschen mit Depressivität im Vergleich zu Menschen ohne Depressivität festgestellt werden [42].

1.3.3 Bidirektionale Beeinflussung

Bei der bidirektionalen Beeinflussung wird davon ausgegangen, dass sowohl T2D das Risiko für Depressivität erhöht als auch eine Depressivität das Risiko für das Auftreten des T2D steigert. Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde eine Metaanalyse durchgeführt, bei der 13 Kohortenstudien eingeschlossen wurden. In dieser Arbeit zeigte sich ein RR von 1,60 (95%-KI 1,37-1,88), dass bei Vorliegen von Depressivität das Risiko, einen Diabetes zu entwickeln, um 60% größer war als ohne Depressivität. Umgekehrt war der Zusammenhang schwächer ausgeprägt, aber durchaus statistisch signifikant, da das relative Risiko für eine Depressivität beim Vorliegen eines Diabetes bei 1,15 (95%-KI 1,02-1,30) lag [43].

In einer weiteren prospektiven Kohortenstudie, welche ungefähr 55.000 US-Amerikanerinnen umfasste, konnte ebenfalls ein bidirektionaler Zusammenhang zwischen Depressivität und Diabetes gefunden werden. Depressivität als Risikofaktor für eine Diabeteserkrankung ergab ein RR von 1,17 (95%-KI 1,05-1,30). Für Diabetes als Risikofaktor für Depressivität konnte ein RR von 1,29 (95%-KI 1,18-1,40) gefunden werden [44].

1.3.4 Limitationen der vorliegenden Studienergebnisse

Die zahlreichen Studien zum Thema T2D und Depressivität zeigen einen Zusammenhang der beiden Erkrankungen. Es ist jedoch auch zu berücksichtigen, dass viele dieser Ergebnisse auf-

grund verschiedener Einschränkungen über- oder unterschätzt wurden. Zum Beispiel ist Heterogenität zwischen den einzelnen Studien ein Problem. So wurden Studien, bei denen die Depressivität mit verschiedenen diagnostischen Kriterien oder Fragebögen erhoben wurden, miteinander verglichen [36]. Des Weiteren weist die statistische Auswertung ebenfalls Limitationen auf. Es gab Analysen, welche auf einen Zusammenhang hinwiesen, jedoch war das gefundene Ergebnis nicht signifikant [37] oder das Konfidenzintervall sehr groß [40]. Des Weiteren zu beachten ist, dass demographische, psychosoziale, anthropometrische und metabolische Confounder Ergebnisse beeinflussen können. So kann ein nicht adjustiertes Ergebnis auf einen statistischen Zusammenhang hindeuten, das Ergebnis kann jedoch nach einer Adjustierung für Confounder nicht mehr signifikant sein [35]. Auch das Studiendesign reduziert die Aussagekraft der Ergebnisse. Querschnittsstudien liefern zum Beispiel nur eine Momentaufnahme zu einem bestimmten Zeitpunkt und lassen keine Aussagen darüber zu, in welche Richtung zwei Merkmale verbunden sind. Dagegen liefern Kohortenstudien und Längsschnittstudien Daten zu einer Population über einen längeren Zeitraum und lassen Aussagen zu zeitlichen Zusammenhängen zwischen beiden Erkrankungen zu [45]. Außerdem kann die Wahl der Stichprobe, wie zum Beispiel eine rein weibliche Kohorte [44] oder eine zu kleine Stichprobe [38, 42] die Bedeutung der Ergebnisse begrenzen.

Darüber hinaus sind die Pathomechanismen und mögliche erklärende Mediatoren eines Zusammenhangs zwischen Diabetes und Depressivität wenig untersucht [38, 42]. Die Rolle der Immunmediatoren im Zusammenhang mit Diabeteserkrankungen ist Gegenstand aktueller Diskussionen. Es wird davon ausgegangen, dass sowohl protektive als auch schädliche Einflüsse einzelner Mediatoren auf die Entstehung von T2D vorliegen [46, 47]. Ähnlich verhält es sich beim Zusammenhang zwischen Immunmediatoren und Depressivität. Hier gibt es erste Ergebnisse, bei denen einzelne Mediatoren eine positive oder negative Assoziation mit der Entstehung von Depressivität haben [48, 49]. Dabei werden diese Zusammenhänge in den folgenden Abschnitten noch genauer analysiert.

1.4 Inflammation

1.4.1 Inflammation - Übersicht

Inflammation („Entzündung“) ist Teil der angeborenen, nicht spezifischen und schnell einsetzenden Immunantwort gegen mikrobielle Infektionen sowie physische und chemische Verletzungen [50].

Zu den sogenannten Kardinalsymptomen gehören Rötung (rubor), Schwellung (tumor), Überwärmung (calor), Schmerz (dolor) und Verlust der Funktion (functio laesa). Ein erhöhter Blutfluss sowie Gefäßweitstellung führen dabei zu Rötung und Überwärmung. Gleichzeitig setzen Immunzellen Mediatoren frei, welche die Gefäßpermeabilität erhöhen, die den Austritt von Flüssigkeit begünstigen und dadurch Schmerzen, Schwellung und den daraus resultierenden Funktionsverlust auslösen. Neutrophile Granulozyten und Makrophagen sind Teil dieser Immunzellen, gehören zum angeborenen Immunsystem und sind Wegbereiter für das erworbene, spezifische

Immunsystem, wie zum Beispiel T- und B-Lymphozyten [51]. Bei einer klinisch-symptomatischen Entzündung kommt es neben der Freisetzung von entzündungsfördernden Immunmediatoren durch die beteiligten Zelltypen auch zur Ausschüttung entzündungshemmender Immunmediatoren. Dabei dienen die antiinflammatorischen Mediatoren des Körpers als negativer Feedbackmechanismus, um die proinflammatorischen Prozesse nach Entfernung des Stimulus der Entzündungsreaktion zu bremsen und etwaige Gewebeschäden bei diesen Prozessen zu minimieren [52].

1.4.2 Subklinische Inflammation

Bei einer subklinischen Inflammation kommt es zu einer geringfügigen, jedoch chronischen, Erhöhung der Konzentrationen proinflammatorischer Immunmediatoren im Blut. Ursachen dafür liegen auf intrazellulärer, systemischer und morphologischer Ebene. Auf der intrazellulären Ebene kommt es zur Aktivierung von stressinduzierten Kinasen und Transkriptionsfaktoren, welche die Entstehung von Entzündungen vermitteln. Des Weiteren kommt es zu einer systemischen Konzentrationserhöhung von proinflammatorischen Immunmediatoren im Blut [53]. Histologisch kann auch eine Einwanderung von Immunzellen ins Fettgewebe und eine damit verbundene Modulierung der Freisetzung von Immunmediatoren im Fettgewebe beobachtet werden [54]. Mit jeder proinflammatorischen Immunantwort geht auch eine antiinflammatorische Reaktion einher, um als negativen Feedbackmechanismus die Immunantwort zu begrenzen. Doch bei einer subklinischen Inflammation reicht die antiinflammatorische Immunantwort nicht aus, um die langanhaltende Aktivierung des Immunsystems effektiv zu antagonisieren und Folgen wie Insulinresistenz und Beta-Zellfunktionsstörungen zu verhindern [53]. Ein weiteres Charakteristikum einer subklinischen Entzündung ist das Fehlen der oben genannten Kardinalsymptome einer klinisch manifesten Inflammation [55].

1.4.3 Immunmediatoren

Die Immunmediatoren lassen sich in verschiedene Gruppen unterteilen. Akute-Phase-Proteine sind Teil der angeborenen Immunität und dienen als erster Hinweis auf eine Entzündung [56]. Zytokine sind Botenstoffe des angeborenen und des erworbenen Immunsystems [55]. Gebildet werden diese von verschiedenen Zelltypen wie einigen Leukozytenarten, aber auch Endothel-, Epithel- und Fettzellen. Somit können sich die verschiedenen Zelltypen über auto-, para- oder endokrine Wege gegenseitig aktivieren und inaktivieren [57]. Adipokine sind Mediatoren, die primär aus dem Fettgewebe freigesetzt werden. Sie werden in Verbindung mit Stoffwechselerkrankungen wie dem T2D gebracht [58, 59]. Die Zelladhäsionsmoleküle und ihre löslichen Formen sind auf vielen Körperzellen, wie zum Beispiel Epithelzellen [60] und Keratinozyten [61], aber auch im Blut und auf Leukozyten zu finden [62]. Bei einer Entzündung können diese zum Beispiel durch proteolytische Freisetzung von der Oberfläche von Endothelzellen in den Blutkreislauf gelangen und als Hinweis auf eine Entzündung im Körper dienen [63].

1.4.3.1 Akute-Phase-Proteine

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein von der Leber synthetisiertes Protein und dient als Indikator einer im Körper stattfindenden Entzündung [56]. Als Teil der angeborenen Immunität [64] erfüllt es verschiedene Funktionen. Dazu gehört die Aktivierung des Komplementsystems [56] und die Beseitigung von apoptotischen Zellen [65].

1.4.3.2 Zytokine

Interleukin-6 (IL-6) bildet die Brücke zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem [66]. Zunächst wird es von Makrophagen, T-Helfer-Zellen und mesenchymalen Zellen gebildet und im Anschluss kann es B-Lymphozyten aktivieren, die Differenzierung zu Plasmazellen stimulieren und deren Antikörperproduktion anregen [57]. Des Weiteren wird IL-6 auch in viszeralem Fettgewebe gebildet und dient als Stimulation für die Bildung von CRP [67]. IL-6 wird außerdem noch in Keratinozyten gebildet und spielt eine Rolle bei Verletzungen der Haut und der damit verbundenen Wundheilung [68].

Das Zytokin Interleukin-18 (IL-18) ist ein wichtiger Modulator von angeborener und erworbener Immunabwehr und seine Konzentration ist bei chronischer Entzündung erhöht [69]. Bildungsorte sind neben Leukozyten wie aktivierten Makrophagen und Kupffer-Sternzellen [57] auch das Fettgewebe. Dies ist darauf zurückzuführen, dass IL-18 mit einem hohen Körperfettanteil sowie einem hohen abdominellen Fettdepot in Verbindung gebracht werden kann und bei Gewichtsreduktion auch die IL-18 Konzentration im Blut sinkt [70].

1.4.3.3 Adipokine

Adiponektin ist ein von Fettzellen sezerniertes Protein und stellt das am besten untersuchte Adipokin dar. Es zirkuliert im Blut in deutlich höheren Konzentrationen als die meisten Zytokine und soll hauptsächlich diabetesprotektiv wirken, da in Laborexperimenten und Tierversuchen eine verbesserte Beta-Zellfunktion einhergehend mit einem gesteigerten Zellüberleben beobachtet wurde [71]. Es konnte gezeigt werden, dass Adiponektin die Sekretion der im Fettgewebe produzierten insulinresistenzfördernden Immunmediatoren, wie beispielsweise IL-6, vermindern kann [72]. Umgekehrt fanden sich bei Menschen mit einer herabgesetzten Insulinsensitivität, beispielsweise bei übergewichtigen Menschen und Typ-2 Diabetespatienten, verminderte Adiponektinspiegel [73]. Es wird vermutet, dass ein dysreguliertes Verhältnis in der Bildung von pro- und antiinflammatorischen Immunmediatoren die Entstehung von T2D begünstigen kann [74].

Dabei variiert die zirkulierende Form des Adiponektins stark, da es entweder als kleine Trimere, mittelgroße Hexamere oder in Form größerer Multimere als High-Molecular-Weight-Adiponektin (HMW-Adiponektin) vorliegen kann [75]. Es wird vermutet, dass von den genannten Formen das HMW-Adiponektin das biologisch aktivste ist und den größten Einfluss auf den Glukosestoffwechsel hat [76]. Dabei sollen niedrige Werte die Entstehung einer Typ-2 Diabeteserkrankung fördern [59].

1.4.3.4 Zelladhäsionsmoleküle und ihre löslichen Formen

Zelladhäsionsmoleküle sind Proteine, welche in 4 Gruppen eingeteilt werden können. Dazu zählen die cell adhesion molecules (CAMs) der Immunglobulinfamilie, Cadherine, Integrine und Selektine. Zu finden sind diese in der Zellmembran oder gespeichert im Zytoplasma. Sie dienen als Rezeptoren und vermitteln eine Interaktion zwischen Zellen [77].

Das Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1) und das E-Selektin sind membranständige Oberflächenmoleküle, welche bei der Aktivierung von Leukozyten eine entscheidende Rolle spielen [77, 78]. Die Quantifizierung von Zelladhäsionsmolekülen ist nur schwer durchführbar. Ihre löslichen Formen, das soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) und das lösliche E-Selektin (sE-Selektin), sind aufgrund der Zirkulation im Blut klinisch besser zu bestimmen [79]. Da es Korrelationen zwischen den membrangebundenen und den löslichen Formen von ICAMs und E-Selektinen gibt, werden die löslichen Formen als Immunmarker und Indikator für endotheliale Aktivierungs- und Entzündungsprozesse diskutiert [80].

Das sICAM-1 wird proteolytisch durch die Elastase der Leukozyten [81] und durch bakterielle Enzyme [82] freigesetzt und ist im Blut, im Liquor, in der Synovialflüssigkeit von Gelenken und im Sputum zu finden [83]. Ursachen für die Freisetzung sind Arteriosklerose und akute Infektionen, bei denen die Bildung von sICAM-1 hochreguliert und anschließend nach Proteolyse in den Blutkreislauf ausgeschwemmt wird [84].

Das sE-Selektin ist die lösliche Form des auf Epithelzellen exprimierten Oberflächenmoleküls E-Selektin. Bei einer Verletzung oder Entzündung des Endothels stimulieren Histamin, Thrombin und der Plättchenaktivierende Faktor innerhalb von wenigen Minuten die Expression von P-Selektin auf der Zelloberfläche von Weibel-Palade-Körperchen und Thrombozyten. Anschließend bilden Makrophagen und Mastzellen Tumornekrosefaktor (TNF) und IL-1. Dadurch wird die Expression von E-Selektin auf der Endothelzelloberfläche gefördert. Leukozyten können anschließend mit ihrem Kohlenhydratabschnitt an der Endotheloberfläche locker gebunden werden und durch einen Wechsel aus Bindung und Lösung in Richtung des Blutflusses an ihr entlang rollen, um anschließend aus dem Blut ins Gewebe einzuwandern [77]. Das sE-Selektin ist eine Folge des „Shedding“, dem Abrieb von E-Selektin auf der Oberfläche von Endothelzellen. Für diesen Parameter erhöhen sich dadurch die Messwerte im Blut [85].

1.4.4 Inflammation als gemeinsamer Erklärungsansatz für die Entstehung von Diabetes und Depression

1.4.4.1 Inflammation als Erklärungsansatz für das Auftreten von Typ-2 Diabetes

Erhöhte Messwerte für proinflammatorische Immunmediatoren im Blut sind ein möglicher Erklärungsansatz für die Entstehung einer T2D-Erkrankung [47]. In einer Metaanalyse zur Blutkonzentration des Immunmediators IL-6 wurden 10 prospektive Studien mit insgesamt 19.709 Probanden ausgewertet. Dabei fand sich eine relative Risikoerhöhung von 1,31 (95%-KI 1,17-1,46) pro IL-6-Anstieg um 1 log-Einheit der Konzentration (in pg/ml), an einem T2D zu

erkranken. Außerdem wurde in einer weiteren Metaanalyse, bestehend aus 22 Kohortenstudien mit 40.735 Probanden, für erhöhte Blutkonzentrationswerte des CRP ein RR von 1,26 (95%-KI 1,16-1,37) pro Anstieg um 1 log-Einheit der Konzentration (in mg/l), einen T2D zu entwickeln, beobachtet. Dabei wurden die HR oder OR der einzelnen Studien direkt als Relatives Risiko betrachtet. Das relative Risiko wurde genutzt, um den Zusammenhang zwischen IL-6, CRP und dem Risiko für T2D zu messen [86]. Für IL-18 gibt es ähnliche Ergebnisse. Hohe IL-18-Serumspiegel waren in Kohortenstudien mit höherem T2D-Risiko assoziiert [58]. Diese Daten wurden durch Analysen der IL-18-Freisetzung durch Fettzellen unterstützt. Für zwei Probandengruppen mit $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ und $\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ fanden sich höhere IL-18 Konzentrationen im Überstand von Fettzellen der ersten Gruppe im Vergleich zur zweiten Gruppe. Vermutlich ist die IL-18 Freisetzung aus dem Fettgewebe ein Pathogenitätsfaktor, welcher zum T2D-Risiko beiträgt [58, 87].

Bei Adiponektin besteht ein inverser Zusammenhang. Bei erniedrigten Messwerten im Blut für den Immunmediator besteht ein erhöhtes Risiko, an T2D zu erkranken. In einer Metaanalyse, welche 13 prospektiven Studien mit 14.598 Probanden einschloss, zeigte sich ein RR von 0,72 (95%-KI 0,67-0,78) pro 1-log $\mu\text{g/ml}$ Zunahme der Adiponektinkonzentration im Blutplasma für viele ethnische Gruppen wie Kaukasier, Asiaten und Afroamerikaner [46].

Für die löslichen Zelladhensionsmoleküle sICAM-1 und sE-Selektin gibt es Assoziationen zwischen hohen Plasmakonzentrationen und der T2D-Entstehung. Dabei zeigten sich in einer Metaanalyse von 13 prospektiven Kohortenstudien, dass das gepoolte RR für die T2D-Entstehung bei Erhöhungen der Plasmakonzentration von sICAM-1 um eine Standardabweichung bei 1,21 (95%-KI 1,11-1,31) liegt. Auch für die Erhöhung von der Plasmakonzentration von sE-Selektin um eine Standardabweichung fand sich ein gepooltes RR für die Entstehung von T2D von 1,49 (95%-KI 1,36-1,64) [88].

Der Zusammenhang zwischen Inflammation und T1D ist deutlich seltener untersucht worden. Außerdem wurden in vielen Studien lediglich Verbindungen zwischen Zytokinen und Messparametern gesucht wie in einer Längsschnittstudie aus den USA, in der 304 T1D-Patienten beobachtet wurden und sich eine Assoziation zwischen hohen Adiponektinmesswerten und hohen HbA1c-Messwerten zeigte [89]. Das Auftreten von T1D können solche Studien jedoch nicht begründen.

1.4.4.2 Inflammation als Erklärungsansatz für das Auftreten von Depressivität

Die Beziehung zwischen Inflammation und Depressivität wurde in einer Metaanalyse von 29 einzelnen Querschnittsstudien untersucht. Zur Analyse diente zunächst die standardized mean difference (SMD), welche die unterschiedlichen Messmethoden der einzelnen Studien zusammenfasste, untereinander vergleichbar machte und die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle errechnete. Dabei zeigte sich, dass die Messwerte für die Zytokine TNF und das IL-6 bei Probanden mit Depressivität statistisch signifikant höher waren als die der gesunden Kontrollgruppe [49]. In einer weiteren Metaanalyse wurden Querschnittsstudien einbezogen, bei denen ein Zusammenhang zwischen erhöhten Messwerten des CRP und IL-6

mit Depressivität untersucht wurden. Die Ergebnisse wurden als „Cohen's d“ angegeben, einem Maß für die Effektstärke. Hierbei wurden die Mittelwerte von Kontroll- und Untersuchungsgruppen voneinander subtrahiert und durch die Standardabweichung dividiert. Dabei fanden sich positive Zusammenhänge mit kleiner Effektstärke zwischen Depressivität und CRP ($d=0,15$; 95%-KI 0,10-0,21) bzw. IL-6 ($d=0,25$; 95%-KI 0,18-0,31) [90]. In einer aktuellen Metaanalyse konnten ähnliche Ergebnisse gefunden werden. Hier wurden erhöhte Messwerte des CRP aus insgesamt 20 einzelnen Querschnittsstudien ($d=0,47$; $p<0,001$) sowie erhöhte Messwerte des IL-6 aus 31 Querschnittsstudien ($d=0,54$; $p<0,001$) mit Depressivität in Verbindung gebracht [91]. Eine weitere Metaanalyse befasste sich mit Längsschnittstudien, um herauszufinden, wie hoch das Risiko bei erhöhten Messwerten von CRP und IL-6 ist, depressive Symptome zu entwickeln. Einbezogen wurden 8 Studien, die den Zusammenhang zwischen CRP und depressiven Symptomen untersuchten, sowie 3 Studien, die den Zusammenhang zwischen IL-6 und depressiven Symptomen aufzeigten. Die Ergebnisse zeigten eine Assoziation von erhöhten Messwerten der Zytokine mit einer daraufhin folgenden Entwicklung von Depressivität [92], wobei aber angemerkt werden muss, dass damit keine Kausalität belegt werden kann.

In einer Metaanalyse zu Adiponektin und Depressivität wurden 6 Fall-Kontroll-Studien mit einer Studienpopulation von insgesamt 4.220 Probanden aus China, Brasilien und Europa untersucht. Zur Analyse wurde zunächst die SMD berechnet. Dabei konnte für die 2 Querschnittsstudien aus Europa eine negative SMD gefunden werden, was auf einen Zusammenhang zwischen erniedrigten Adiponektinwerten im Blutplasma bzw. -serum und dem Auftreten von Depressivität hinwies [48].

Hohe Messwerte für das lösliche Zelladhäsionsmolekül sICAM-1 und Depressivität sind miteinander assoziiert. So wurden in einer Fall-Kontroll-Studie für die Gruppe der Probanden mit depressiven Symptomen signifikant höhere sICAM-1-Spiegel im Blut gefunden als in der Kontrollgruppe [93]. Prospektive Studien zu sICAM-1 bzw. sE-Selektin als Risikofaktoren für das Auftreten einer Depressivität sind bislang nicht publiziert.

1.4.4.3 Inflammation als Erklärungsansatz für das gemeinsame Auftreten von Diabetes und Depressivität

Aktuell werden der Zusammenhang der beiden Krankheitsbilder und die Rolle der Inflammation hierbei kontrovers diskutiert. Einerseits könnte es sein, dass eine kausale uni- oder bidirektionale Beziehung zwischen Depressivität und T2D besteht [94]. So können zum Beispiel depressive Symptome Folge von Insulinresistenz, gestörtem Glukosemetabolismus und Immunaktivierung sein, wobei der metabolischen Störung eine kausale Rolle bei der Entstehung einer Depression zugesprochen wird. Andererseits steht dem die „common-soil hypothesis“ gegenüber. Hierbei wird davon ausgegangen, dass es gemeinsame Risikofaktoren sowohl für T2D als auch für Depressivität gibt, ohne dass eine direkte kausale Verbindung zwischen beiden Erkrankungen besteht [94]. So soll Inflammation das Risiko für die Entwicklung von depressiven

Symptomen [95] und T2D [96] erhöhen, ohne die jeweils andere Krankheitsentstehung zu beeinflussen.

Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass Inflammation und das Sickness-Behaviour-Syndrom [3] miteinander assoziiert sein können. Bei der Untersuchung von 3 Querschnittsstudien wurden der Zusammenhang zwischen CRP und 9 depressiven Symptomen geprüft. Nach der Adjustierung für Geschlecht, Alter und ethnischen Hintergrund wurde in einem nächsten Schritt jedes einzelne der Symptome für die übrigen Symptome adjustiert. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen CRP und Schlafproblemen, Müdigkeit, Energieverlust und Veränderungen im Appetitverhalten [97], Symptome die charakteristisch für das Sickness-Behaviour-Syndrom sind [95].

Andererseits gibt es auch Studien, welche den Zusammenhang zwischen Immunmarkern, Diabetes und Depressivität in Frage stellen. So zeigte sich in einer Längsschnittstudie, dass CRP und IL-6 bei Probanden mit depressiven Symptomen erhöht sind. Dieser Zusammenhang hielt jedoch einer Adjustierung für Störfaktoren nicht stand. Als Schlussfolgerung werden somit gemeinsame Assoziationen zwischen Immunmarkern, Diabetes und Depressivität als weiterhin unklar dargestellt [40].

Es gilt nun in dieser Arbeit zu untersuchen, ob die oben beschriebenen Zytokine, Adipokine und Zelladhäsionsmoleküle, welche als Risikofaktoren für den Typ-2 Diabetes beschrieben wurden, auch mit Depressivität bei Diabetespatienten assoziiert sind, wobei die Analyse nicht nur Patienten mit T2D, sondern auch Patienten mit T1D umfassen soll. Grund dafür sind Ergebnisse, die für junge T1D-Patienten eine Risikoerhöhung an einer Depression zu erkranken, mit Immunmarkererhöhungen in Verbindung gebracht haben [98]. Außerdem soll sich zeigen, ob eine besondere Assoziation zwischen den Immunmarkern und den Symptomen des Sickness-Behaviour-Syndroms besteht. Diese Arbeiten können dann die Grundlage für weiterführende Studien sein, die die Mechanismen der Depressionsentwicklung bei Personen mit Diabetes detaillierter und stärker hypothesengeleitet untersuchen.

1.5 Ziel dieser Arbeit

Die aktuelle Datenlage zu Erklärungsansätzen für die Rolle der subklinischen Inflammation im Kontext von Diabeteserkrankungen und Depressivität ist unvollständig. So beschränken sich die meisten Studien auf einzelne Immunmediatoren. Außerdem werden in den meisten Studien nur Assoziationen zwischen Inflammation mit Diabetes oder Depression allgemein, aber nicht zu einzelnen Symptomen hergestellt. Weiterhin gibt es keine Vergleiche zwischen T1D und T2D. Darüber hinaus bestehen die Studienpopulationen der bisher veröffentlichten Studien zu diesen Themen häufig aus Patienten, die schon seit Jahren oder Jahrzehnten mit ihrer Erkrankung leben und bei denen die Last an Komorbiditäten hoch ist, was eine potentielle Gefahr durch Confounding birgt. Deshalb soll der Fokus dieser Arbeit darin liegen, Zusammenhänge zwischen Inflammation und Depressivität in einer Population mit frisch diagnostiziertem Diabetes aufzuzeigen und zu interpretieren.

Hierzu werden konkret die Fragen untersucht,

1. inwieweit Korrelationen zwischen der Serumkonzentrationen von Immunmediatoren und Depressionsscores als kontinuierlichen Variablen (ADS-L) bestehen,
2. ob die Assoziationen zwischen Inflammation und depressiven Symptomen unabhängig von demographischen, psychosozialen, anthropometrischen und metabolischen Confoundern sind,
3. ob es Unterschiede in diesen Assoziationen zwischen T1D und T2D gibt und
4. inwieweit ein Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Immunmediatoren und einer Auswahl von 4 Fragen des ADS-L als kontinuierliche Variable, welche speziell die somatischen Symptome der Depression adressieren, besteht.

2 Methoden

2.1 Deutsche Diabetes Studie

Diese Arbeit beruht auf Daten von Probanden der Deutschen Diabetes-Studie (DDS). Bei der DDS handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie, die die Identifikation des Auftretens von Folgeerkrankungen des Diabetes und seiner Prädiktoren zum Ziel hat [99, 100]. Eingeschlossen werden Patienten im Alter von 18 bis 69 Jahren mit einem innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss diagnostizierten T1D und T2D.

Dabei gilt eine T1D-Diagnose als gesichert, wenn

- es zu einer Manifestation der Erkrankung mit Ketoazidose kommt oder der Einsatz von Insulin notwendig ist [101];
- mindestens ein Autoantikörper, der gegen die Inselzellen des Pankreas gerichtet ist, nachgewiesen wird oder C-Peptid-Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze liegen [101].

Eine T2D-Diagnose gilt als gesichert, wenn

- ein HbA1c-Wert von $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol) vorliegt, welcher durch labortechnische Untersuchungen nach den DCCT-Standards ermittelt wurde [5, 11];
- ein Nüchternblutglukosewert von ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l) besteht. Die Messung wird nach 8 Stunden ohne Nahrungsaufnahme durchgeführt [5, 11];
- ein Blutglukosewert von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) 2 Stunden nach Trinken der oGTT-Lösung besteht [5, 11];
- bei einem Patienten mit Symptomen einer Hyperglykämie ein gemessener Blutglukosespiegel von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) zu beobachten ist [5, 11].

Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme sind:

- aktuell bestehende Schwangerschaft [101];
- ein HbA1c $> 9,0\%$ [101];
- Hyperlipidämie, welche hier definiert wurde als Messwerte, die doppelt so hoch sind wie der obere Referenzwert für Triglyzeride und Low-density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin [101];
- sekundäre Diabetesformen [101];
- Vorhandensein eines (MODY) [102];
- kardiovaskuläre Erkrankungen mit einer Einschränkung der Pumpfunktion, nach den Kriterien der New York Heart Association (NYHA) Grad 2 bis 4 [103];
- Stadium 4 einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) [104];
- venöse thromboembolische Ereignisse [101];
- Lebererkrankungen, welche hier definiert wurden als Messwerte, die doppelt so hoch sind wie der obere Referenzwert für die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) [101];

- Nierenerkrankungen, definiert als Kreatininkonzentration von $\geq 1,6$ mg/dl [101];
- Anämie [101];
- regelmäßige Blutspende [101];
- immunsuppressive Therapie [101];
- Suchterkrankungen [101];
- Teilnahme an einer klinischen Studie innerhalb der letzten 3 Monate [101];
- akute Infektionen [101];
- Leukozytose [101];
- autoimmune Erkrankungen [101];
- Infektionen mit Humanem Immundefizienz-Virus (HIV) [101] oder
- andere ernsthafte Erkrankungen (z.B. Krebs) [101].

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf genehmigt (initial: Aktenzeichen 2478, aktuell: Aktenzeichen 4508), ist zusätzlich in einem internationalen Register für klinische Studien registriert (Clinicaltrials.gov Identifier number: NCT01055093) und wird gemäß der Deklaration von Helsinki (Stand: 2004, Tokio) durchgeführt. Alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis zu der Studie.

Die Patienten werden durch ärztliches Personal umfassend charakterisiert. Dies umfasst eine detaillierte Anamnese, die Erhebung der kognitiven Funktion, eine körperliche Untersuchung, eine umfangreiche Bestimmung klinisch-chemischer Parameter sowie einer Augenuntersuchung des vorderen und hinteren Augenabschnitts. Alle Ergebnisse werden durch ärztliches Personal dokumentiert. Zudem werden Bioproben wie Blutproben für weiterführende biochemische, immunologische und genetische Analysen asserviert. Des Weiteren werden Lebensstilfaktoren wie die körperliche Bewegung, Ernährungs- und Genussgewohnheiten, der Sozialstatus, zentrale sogenannte „patient reported outcomes“ wie Aspekte der Lebensqualität, der Depressivität und verschiedener versorgungsbezogener Patientenbedürfnisse und das Diabetes-Selbstmanagement erhoben. Um im Rahmen der Versorgungsforschung die Leistungsanspruchnahme und die Behandlung zu analysieren, wird die Krankenkassenzugehörigkeit der Patienten erfasst. Alle Untersuchungen beruhen auf etablierten, validierten und publizierten Methoden und werden nach standardisierten Arbeitsanweisungen (SOP) von geschultem Personal durchgeführt [101].

2.2 Design, Studienpopulation und Variablen

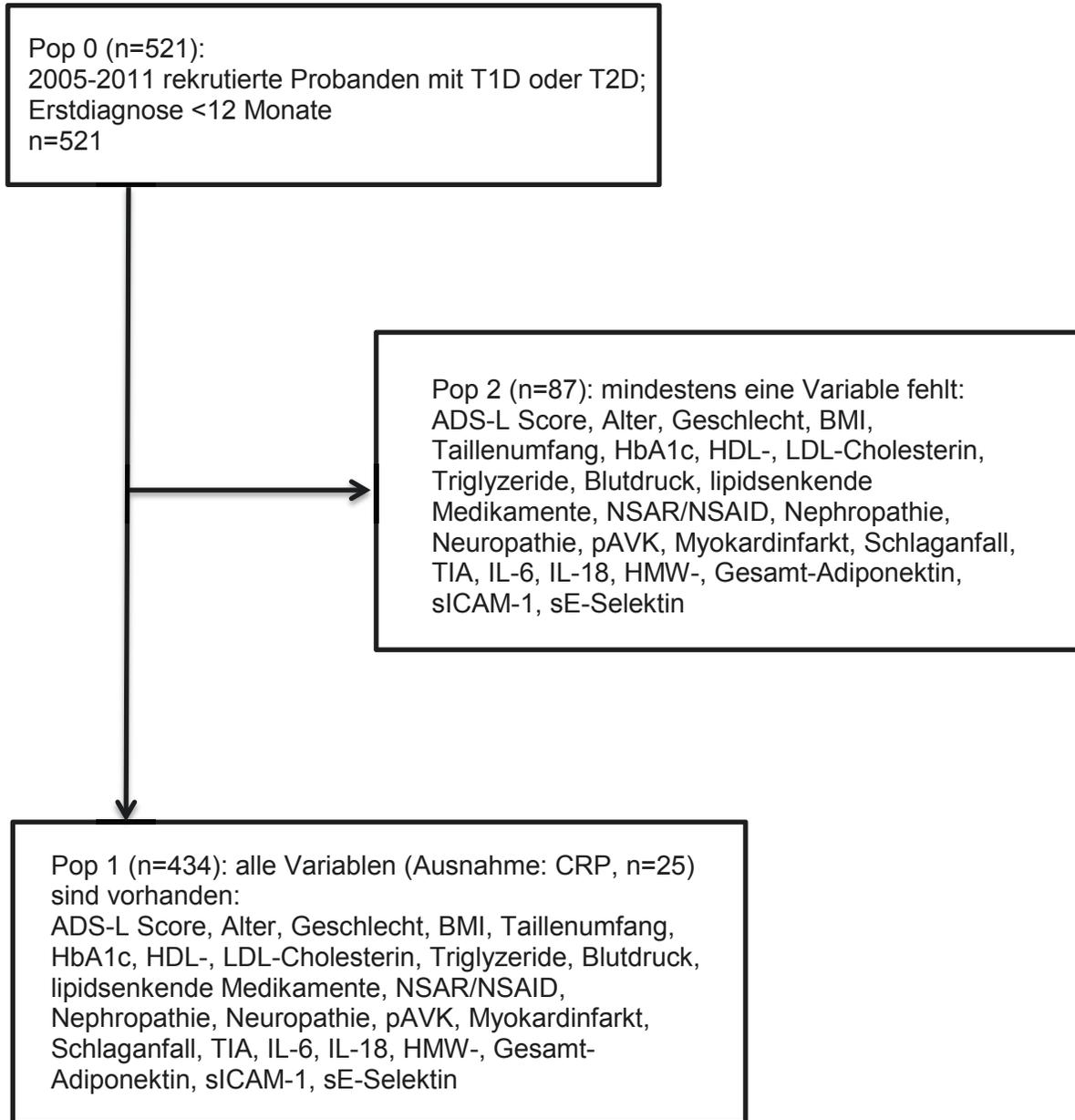
2.2.1 Design und Studienpopulation

Diese Dissertation nutzte Baseline-Daten der DDS-Probanden (Querschnittsstudie). Es wurden aus allen Patienten der DDS die Probanden ausgewählt, die zwischen dem Studienbeginn im September 2005 und Dezember 2011 in die Studie eingeschlossen wurden ($n=521$), da hier die Auswertung der Immunmarker vollständig war. Darüber hinaus mussten vollständige Daten für die in dieser Dissertation relevanten Variablen vorliegen.

Zu diesen Daten zählen:

- ADS-L Score;
- Alter;
- Geschlecht;
- BMI;
- Taillenumfang;
- HbA1c;
- High-density Lipoprotein (HDL)-Cholesterin;
- LDL-Cholesterin;
- Triglyzeride;
- Blutdruck;
- Einnahme von lipidsenkender Medikation;
- Einnahme von Schmerzmedikation;
- Komplikationen des Diabetes: Nephropathie, Neuropathie, pAVK, Herzinfarkt, Schlaganfall, Transitorische ischämische Attacke (TIA) und
- Immunmediatoren: IL-6, IL-18, Gesamt-Adiponektin, HMW-Adiponektin, sICAM-1, sE-Selektin.

Bei Fehlen mindestens eines dieser Parameter wurde der Proband aus dieser Querschnittsanalyse ausgeschlossen (n=87, im Folgenden "Pop 2"). Für die Analyse verblieben 434 Probanden mit vollständigen Daten (Auswertepopulation, im Folgenden „Pop 1“), mit der Ausnahme von hsCRP (fehlende Daten für n=25).

Flussdiagramm 1: **Gesamt- und Auswertepopulation**

ADS-L, Allgemeine Depressionsskala, Langversion; BMI, Body-Mass-Index; HbA1c, Glykiertes Hämoglobin, Subfraktion A1c; HDL, High-density Lipoprotein; HMW, High-Molecular-Weight; IL, Interleukin; LDL, Low-density Lipoprotein; NSAR/NSAID, nichtsteroidale Antirheumatika/non-steroidal anti-inflammatory drugs; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; Pop, Population; sE-Selektin, soluble E-Selektin, sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule-1; T1D, Typ-1 Diabetes; T2D, Typ-2 Diabetes; TIA, transitorische ischämische Attacke.

2.2.2 Erfassen der Depressivität

2.2.2.1 Allgemeine Depressionsskala

Zur Messung von Depressivität wurde hier die ADS-L verwendet. Dieser Fragebogen ist ein Screeninginstrument, das die Tiefe der depressiven Symptomatik bei vorher bekannten sowie bis dahin ungekannten depressiven Störungen aufzeigen kann. Er beinhaltet 20 Fragen mit jeweils 4 Antworten von „selten oder überhaupt nicht“ (Punktwert 0) bis „meistens, die ganze Zeit“ (Punktwert 3), woraus sich insgesamt zwischen 0 und 60 Punkte ergeben [31]. Der Score wird wie folgt errechnet:

$$ADS - L \text{ Score} = \sum \text{Fragen } 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20$$

Dabei repräsentieren höhere Werte auch eine größere Anzahl bzw. ein häufigeres Auftreten von depressiven Symptomen. Der Cut-Off-Wert, ein kritischer Grenzwert für das Vorliegen einer klinisch relevanten Depression, liegt bei >22 Punkten [31]. Der ADS-L kann bei Personen zwischen 12 und 17 bzw. 18 und 91 Jahren eingesetzt werden und eignet sich für einzelne Personen sowie größere Personengruppen in klinischen und nicht-klinischen Stichproben. Dabei beträgt die innere Konsistenz (Reliabilität) für Cronbachs alpha 0,85-0,92 bzw. Spearman Brown Koeffizient 0,86-0,93 [31, 105, 106]. Für die Korrelation (Validität) mit ähnlichen Verfahren liegen zahlreiche Studien vor. Diese zeigen einen Zusammenhang zwischen dem ADS-L und Messinstrumenten wie dem Beck Depressionsinventar (BDI) ($r=0,72-0,94$) oder der Hamilton Depressionsskala ($r=0,49-0,90$) [31].

Für eine zweite explorative Analyse wurde ein Score aus 4 der 20 Fragen des ADS-L errechnet. Die Auswahl der Fragen ergab sich daraus, dass frühere Ergebnisse anderer Veröffentlichungen eine Korrelation zwischen erhöhten Messwerten für Immunmediatoren wie dem CRP und einzelnen Fragen eines Fragebogens zur Erfassung von Depressivität fanden. Diese Fragen erfassten Schlafprobleme, Müdigkeit, Energieverlust und Veränderungen im Appetitverhalten, welche charakteristisch für das Sickness-Behaviour-Syndrom sind [97]. Konkret wurden die Punkte der Fragen 2, 7, 11, 20, welche genau diese 4 Symptome erfassen, addiert und hier als „ADS-L4 Score“ erfasst. Aus den übrigen 16 Fragen wurde der Score für den „ADS-L16“ errechnet.

Als Besonderheit weist die ADS-L umgepolte Items auf, um stereotype Antwortmuster herauszufinden. Hierzu werden die Fragen 4, 8, 12 und 16 als Lügenkriterien genutzt. Dieses wird wie folgt berechnet:

$$\text{Lügenkriterium} = \sum \text{Fragen } 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 13, 14, 15 - 4 \cdot \sum \text{Frage } 4, 8, 12, 16$$

Falls das Ergebnis unter -28 liegt, sollte der Test nicht mehr als valide angesehen werden.

Im Rahmen der Arbeit wurde eine das Lügenkriterium berücksichtigende Auswertung als Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

2.2.2.2 Short Form (36) Gesundheitsfragebogen (SF-36)

Bei dem SF-36-Fragebogen handelt es sich um ein Messinstrument, welches die gesundheitsbezogene Lebensqualität innerhalb der letzten Woche bzw. 4 Wochen erfasst. Die 36 Items sind den 8 Skalen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Körperliche Schmerzen“, „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Emotionale Rollenfunktion“ und „Psychisches Wohlbefinden“ zugeordnet. Dabei bieten die Items 2 bis 6 Antwortmöglichkeiten. Zur Auswertung können die Ergebnisse der 8 Kategorien auf eine Skala von 0 bis 100 übertragen werden. Je höher dieser Score, desto höher ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die innere Konsistenz (Reliabilität) der einzelnen Skalen für Cronbachs alpha liegt zwischen 0,57 und 0,94 [107]. Für die Korrelation (Validität) mit ähnlichen Verfahren liegen zahlreiche Studien vor. Diese zeigen einen Zusammenhang zwischen dem SF-36 und dem Nottingham Health Profile (NHP) oder dem QLQ-30 [108].

2.2.2.3 WHO-5-Wohlbefindens-Index

Der WHO-5-Wohlbefindens-Index ist ein Fragebogen, welcher das psychische Wohlbefinden erfasst [109]. Er beinhaltet die 5 Aussagen „In den letzten zwei Wochen war ich froh und guter Laune, habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt, habe ich mich energetisch und aktiv gefühlt, habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt und war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren.“ Jeweils sind 5 Antworten von „zu keinem Zeitpunkt“ (Punktwert 0) bis „die ganze Zeit“ (Punktwert 5) möglich. Daraus ergeben sich zwischen 0 und 25 Punkte. Der Cut-Off-Wert, das Vorliegen von deutlich reduziertem Wohlbefinden, liegt bei einem Ergebnis von <13 Punkten [110]. Die innere Konsistenz (Reliabilität) für Cronbachs alpha liegt bei 0,92, die Testhalbierungsreliabilität nach Guttman bei 0,87. Des Weiteren besteht eine deutliche Korrelation der 5 einzelnen Aussagen untereinander. Für die Item-Trennschärfe konnten mittels part-whole korrigierte Item-Total-Korrelation Werte zwischen 0,75 und 0,82 errechnet werden [109].

2.2.2.4 Anamnestische Erhebung der Depression

Des Weiteren wurde konkret nach einer manifesten Depression gefragt. So ergab sich aus einer „ja“-Antwort auf die Fragen „Haben Sie innerhalb der letzten 12 Monate eine Depression gehabt?“ und „Haben Sie eine Depression gehabt?“ die Variable „Depression“. Hier mussten die Daten zusammengeführt werden, da sich die Interviewfragen im Laufe der Datenerhebung verändert hatten. Außerdem wurden auch andere psychische Erkrankungen erfragt. Dabei wurde eine „ja“-Antwort auf die Fragen „Haben Sie innerhalb der letzten 12 Monate eine psychiatrische Erkrankung gehabt?“ und „Haben Sie eine psychiatrische Erkrankung gehabt?“ als Vorhandensein einer psychischen Erkrankung gewertet.

2.2.3 Bestimmung der Immunmarker

Die Konzentrationen der Immunmediatoren wurden aus einer Serumprobe gewonnen. Dazu mussten die Probanden als Voraussetzung für die Untersuchung am Untersuchungstag nüchtern sein. Außerdem musste die gesamte Diabetesmedikation seit 3 Tagen pausiert sein. Eine Ausnahme stellte das Insulin dar, welches zuletzt am Vorabend gespritzt werden durfte. Zu Beginn der Untersuchung, zwischen 7 und 9 Uhr morgens, wurde eine Nüchternblutprobe gewonnen. Dazu lag der Proband auf der Untersuchungsliege und die einzelnen Adapter wurden mit dem Schlauchende des Butterflys verbunden. Der Blutstau sollte maximal 10 Minuten betragen. Im Anschluss fanden die Punktion und das Befüllen der Blutentnahmeröhrchen mit anschließendem Schwenken statt.

Im Anschluss wurden alle Blutproben zentrifugiert und das Serum bis zur Analyse bei -80°C aufbewahrt. Alle für diese Auswertung relevanten Konzentrationen der Immunmarker und anderer Parameter wurde aus den Serumproben gewonnen. Bei der folgenden Tabelle handelt es sich um eine Darstellung der unterschiedlichen Methoden zur Bestimmung der Immunmarkerkonzentrationen im Serum [99, 111]. Dabei gibt der Intra-assay Coefficient of Variation (CV) an, wie groß der Unterschied zwischen verschiedenen Ergebnissen innerhalb einer Messung ist. Der Unterschied zwischen Ergebnissen von verschiedenen Messungen dagegen wird durch den Inter-assay CV demonstriert [112].

Tabelle 1: **Immunmarker**

	Methode (Assay)	Intra-assay CV (%)	Inter-assay CV (%)
hsCRP	Roche/Hitachi c311 analyzer (Basel, Schweiz)	1,9	3,9
IL-6	Quantikine HS ELISA (R&D Systems, Wiesbaden, Deutschland)	6,0	12,2
IL-18	IL-18 ELISA (MBL, Nagoya, Japan)	6,5	12,1
Gesamt-Adiponektin	Adiponectin (Multimeric) ELISA, ALPCO Diagnostics (Salem, NH, USA)	2,3	7,9
HMW-Adiponektin	Adiponectin (Multimeric) ELISA, ALPCO Diagnostics (Salem, NH, USA)	3,6	10,8

	Methode (Assay)	Intra-assay CV (%)	Inter-assay CV (%)
sE-Selectin	Quantikine HS ELISA (R&D Systems, Wiesbaden, Deutschland)	3,3	5,0
sICAM-1	Quantikine HS ELISA (R&D Systems, Wiesbaden, Deutschland)	2,0	3,3

CV, Coefficient of Variation (Variationskoeffizient); ELISA, Enzyme Linked Immunosorbent Assay.

2.2.4 Erfassung der Kovariablen/Confounder

2.2.4.1 Interview

Als erstes befasste sich die Befragung mit der Eigenanamnese. Dazu wurden Alter (in Jahren) und Geschlecht (männlich/weiblich) erfasst. Außerdem wurde die Dauer (in Tagen) seit der Erstdiagnose des Diabetes festgehalten, wobei diese definiert ist als Zeitraum zwischen dem Tag der ärztlich gestellten Diagnose und dem ersten Interviewtag.

Die möglichen Komplikationen des Diabetes „Nephropathie“, „Neuropathie“, „pAVK“, „Herzinfarkt“, „Schlaganfall“ und „TIA“ wurden definiert als eine „ja“-Antwort auf die geschlossenen Fragen: „Hat Ihnen ein Arzt jemals gesagt, dass Sie eine Nierenerkrankung, diabetische Nervenschädigung, Durchblutungsstörung der Beine, die vorher nicht bekannt war oder die sich verschlimmert hat, Herzinfarkt, Schlaganfall oder vorübergehende Störung der Hirndurchblutung haben oder gehabt haben?“

Aus der Summe der „ja“-Antworten auf diese Fragen wurde die Variable „Anzahl der ärztlich diagnostizierten Komorbiditäten“ gebildet. Insgesamt wurden 6 diabetesassoziierte Komorbiditäten erfasst, was eine mögliche Summe zwischen 0 und 6 bedeutet.

Des Weiteren wurde die Medikation der Probanden erfasst, um für diese als potenzielle Confounder adjustieren zu können. Hierzu wurde nach einer Therapie mit antihypertensiven und lipidsenkenden Medikamenten sowie nichtsteroidalen Antirheumatika/non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAR/NSAID) gefragt. Eine „antihypertensive Medikation“ ist hier definiert als die Einnahme eines Wirkstoffs oder einer Wirkstoffkombination, welche eine blutdrucksenkende Wirkung erzielt. Die Einnahme ist hier definiert als „ja“. Dabei ist die Indikation für die Wirkstoffeinnahme nicht entscheidend, sondern lediglich die Einnahme des Wirkstoffs. Ähnlich ist es bei der Variablen „lipidsenkende Medikation“. Diese bestand, sobald ein Proband einen oder mehrere Wirkstoffe mit lipidsenkender Wirkung einnahm. Die Variable „NSAID“ ist definiert als die Einnahme eines oder mehrerer Wirkstoffe aus der Substanzklasse der NSAR/NSAID.

Der Raucherstatus wurde mittels Fragebogen mit insgesamt 6 Fragen erfasst. Dabei wurde nach dem aktuellen Raucherstatus, ob in der Vergangenheit geraucht wurde, sowie der Zeitpunkt des Beginns von Rauchen oder Nicht-Rauchen gefragt. Da sich in der Phase der Datenerhebung der Fragebogen änderte, wurde die Variable „Rauchen“ definiert durch die „ja“-Antworten auf die Fragen „Rauchen Sie zur Zeit?“ und „Rauchen Sie zur Zeit Zigaretten?“

2.2.4.2 Anthropometrische Daten

Für die anthropometrischen Charakteristika wurden Körpergröße, -gewicht sowie Taillen- und Hüftumfang in leichter Kleidung ohne Schuhe bestimmt. Außerdem wurde der BMI errechnet. Dieser errechnete sich aus dem Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat. Die Größe wurde mittels Stadiometer auf 0,1 cm, das Körpergewicht auf 0,1 kg genau bestimmt.

Die Bestimmung des Taillen- und Hüftumfangs erfolgte mithilfe eines nicht-elastischen Maßbands in stehender Position. Der Taillenumfang wurde in der Mitte zwischen der letzten Rippe und der höchsten Stelle des Darmbeinkammes am Ende einer normalen Ausatmung auf 0,1 cm genau gemessen. Der Hüftumfang wurde an der Stelle mit dem größten Umfang zwischen höchster Stelle des Darmbeinkammes und dem Schritt an der am weitesten seitlich ausladenden Punkte der Pobacken auf 0,1 cm genau gemessen.

2.2.4.3 Blutdruck

Der Blutdruck wurde ca. 10-15 Minuten nach Beginn des Interviews gemessen. Dabei erfolgt die Messung im Sitzen. Um Messungenauigkeiten zu vermeiden, sollte der Oberarm unbedeckt und frei zugänglich sein sowie nach Bestimmung des Armumfangs mit einem nicht-elastischen Maßband (auf 0,1 cm genau) die passende Blutdruckmanschette ausgewählt werden. Für einen Armumfang bis 31,9 cm wurde die normalgroße Klettmanschette Typ M (14 x 48 cm), für einen Armumfang von 32,0-42,0 cm die große Klettmanschette Typ L (16 x 65 cm) verwendet. Zur Durchführung platzierte der Untersucher die luftleere Manschette zunächst am linken Oberarm, ca. 1-2 cm oberhalb der Ellenbeuge. Zur Messung wurde die Start-Taste gedrückt und im Anschluss maß das Gerät den aktuellen Blutdruck und Puls. Anschließend wurde die Messung am rechten Arm wiederholt. Über das gesamte Interview verteilt wurden so pro Seite insgesamt 3 Blutdruckmessungen im Abstand von 3-5 Minuten vorgenommen. Der Blutdruck setzt sich aus dem systolischen und diastolischen Wert (mmHg) zusammen. Dabei errechnete sich die Variable „systolischer Blutdruck“ aus dem Mittelwert der zweiten und dritten Messung des rechten Oberarms. Waren 3 Messwerte vorhanden, errechnete sich die Variable für den systolischen Blutdruck aus dem Mittelwert für die erste, zweite und dritte Messung. Die Variable „diastolischer Blutdruck“ wurde ebenfalls nach diesem Algorithmus errechnet. Im Anschluss konnte die Variable „erhöhter Blutdruck“ definiert werden. Dazu mussten zunächst der systolische und diastolische Blutdruck vorhanden sein und darüber hinaus der systolische Blutdruck ≥ 140 mmHg und/oder der diastolische Blutdruck ≥ 90 mmHg betragen. Diese Variable be-

rücksichtigt den aktuellen Blutdruck und schließt keine Information zu blutdrucksenkender Medikation oder vorherigen Hypertonie-Diagnosen ein.

2.2.4.4 Blutparameter

Die Blutlaborparameter wie der HbA1c, die Nüchtern glukosekonzentration sowie die Blutfettwerte Triglyzeride, HDL-, LDL- und Gesamt-Cholesterin wurden ebenfalls aus der oben bereits erwähnten initial abgenommenen Blutprobe bestimmt. Bei der folgenden Tabelle handelt es sich um eine Darstellung der einzelnen Methoden zur Bestimmung dieser Parameter [111].

Tabelle 2: **Blutparameter**

	Probenart	Methode (Assay)	Intra-assay CV (%)	Inter-assay CV (%)
HbA1c	EDTA Vollblut	Variant-2 (Bio-rad, München, Deutschland)	<1	<1
Nüchtern glukose	Vollblut	Glucose oxidase method (ecoSolo-2 Care Diagnostica, Voerde, Deutschland) und EKF biosen C-Line Glucose analyzer, EKF diagnostic GmbH, Barleben, Deutschland	3,6/1,7 ¹	<5/3,8 ¹
Triglyzeride	Serum	Enzymatic assay on Hitachi 912 (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) oder Modular P system (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland)	<1/1,1 ¹	2,2/4,2 ¹
HDL-Cholesterin	Serum	Enzymatic assay on Hitachi 912 (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) oder Modular P system (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland)	<1/1,9 ¹	2,2/3,5 ¹
LDL-Cholesterin	Serum	Berechnet mithilfe der Friedewald Gleichung	-	-

CV, Coefficient of Variation (Variationskoeffizient); ELISA, Enzyme Linked Immunosorbent Assay.

¹Der erste Wert bezieht sich auf die erste, der zweite Wert auf die zweite Messmethode.

2.3 Statistik

Die Datenanalyse wurde mit SPSS Version 22.0 und RStudio Version 0.98.1103 durchgeführt.

2.3.1 Deskription

Zur Beschreibung der zu untersuchenden Population 1 wurde diese stratifiziert nach Diabetestyp (T1D und T2D) betrachtet. Unterschiede zwischen den Probandengruppen wurden mithilfe von Wilcoxon-Tests für die kontinuierlichen Variablen oder anhand des Chi²-Tests für die binären und kategorialen Variablen errechnet. Die allgemeinen Patienten- und Störvariablen wurden als Mittelwert und Standardabweichung zusammengefasst, sofern sie normalverteilt waren. Dazu gehören:

- Alter;
- Körpergröße;
- Gewicht;
- BMI;
- Hüftumfang;
- Taillenumfang;
- Diabetesdauer;
- Gesamt-Cholesterin;
- LDL-Cholesterin;
- HDL-Cholesterin;
- systolischer Blutdruck,
- diastolischer Blutdruck;
- ADS-L Score;
- ADS-L4 Score;
- ADS-L16 Score;
- SF-36;
- WHO-5 und
- Ratio HMW-/Gesamt-Adiponektin.

Die nicht normalverteilten Daten wurden als Median mit 25./75. Perzentilen zusammengefasst; hierzu gehören:

- HbA1c;
- Nüchternblutzucker;
- Triglyzeride;
- hsCRP;
- IL-6;
- IL-18;
- Gesamt-Adiponektin;
- HMW-Adiponektin;
- sICAM-1 und
- sE-Selektin.

Daten in Prozent; dazu zählen:

- Geschlecht;
- erhöhter Blutdruck,
- Rauchen;
- antihypertensive Medikation,
- lipidsenkende Medikation;
- NSAIDs,
- antidepressive Medikation;
- ärztlich diagnostizierte Depression,
- andere psychische Erkrankungen;
- die Komplikationen Nephropathie, Neuropathie, pAVK, Myokardinfarkt, Schlaganfall und TIA,
- Komplikationen insgesamt (0 bis 6);
- Äquivalenzeinkommen und
- Bildungslevel.

Ein weiterer Schritt der Datenauswertung war die Drop-out Analyse. Hier wurde die Auswertepopulation 1 mit der Population 2 verglichen. Diese zweite Gruppe setzte sich aus Probanden zusammen, welche aufgrund von fehlenden Werten im Datensatz nicht zur Auswertepopulation hinzugefügt werden konnten. Unterschiede wurden auch hier anhand von Wilcoxontests für kontinuierliche Variablen sowie Chi²-Tests für binäre und kategoriale Variablen errechnet.

2.3.2 Univariate Korrelationen der Immunmarker

Im nächsten Schritt wurde die Korrelation der Immunmarker untereinander berechnet. Ein signifikanter Zusammenhang besteht, sofern p-Werte von $p < 0,05$, $p < 0,01$ oder $p < 0,001$ errechnet wurden. Dafür wurde nach Diabetestyp stratifiziert.

Des Weiteren wurden die univariaten Korrelationen zwischen den Immunmarkern und dem ADS-L bzw. ADS-L4 Score mit Hilfe des Spearman Rangkorrelationskoeffizients r und dem dazugehörigen p-Wert erfasst. Ein positiver Wert für r weist darauf hin, dass hohe Konzentrationen von Immunmediatoren mit deutlicheren depressiven Symptomen assoziiert sind. Hierzu wurden die Berechnungen ebenfalls stratifiziert nach Diabetestyp durchgeführt. Der p-Wert zeigte hier, ob ein signifikanter Zusammenhang besteht.

2.3.3 Multivariate Regressionsmodelle

Im letzten Schritt wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt, um zu prüfen, ob die Assoziation zwischen Inflammation und depressiven Symptomen unabhängig von demographischen, psychosozialen, anthropometrischen und metabolischen Confoundern ist. Hierzu wurde der ADS-L Score als abhängige Variable, die Immunmarker hsCRP, IL-6, IL-18, Gesamt-Adiponektin, HMW-Adiponektin, Ratio aus HMW- zu Gesamt-Adiponektin, sICAM-1 und sE-

Selektin in separaten Modellen als unabhängige Variablen definiert. Anschließend wurde wie folgt adjustiert:

- Modell 1: adjustiert für Alter, Geschlecht, Diabetestyp;
- Modell 2a: Modell 1 + BMI;
- Modell 2b: Modell 1 + Taillenumfang;
- Modell 3a: Modell 2a + HbA1c, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, Blutdruck (erhöhter Blutdruck ja/nein), lipidsenkende Medikamente, NSAR/NSAIDs;
- Modell 3b: Modell 2b + HbA1c, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, Blutdruck (erhöhter Blutdruck ja/nein), lipidsenkende Medikamente, NSAR/NSAIDs;
- Modell 4a: Modell 3a + Anzahl der diabetesbezogenen Komplikationen und
- Modell 4b: Modell 3b + Anzahl der diabetesbezogenen Komplikationen.

Des Weiteren wurde eine zweite Regressionsanalyse durchgeführt, um zu klären, ob eine Assoziation zwischen Inflammation und spezifischen depressiven Symptomen unabhängig von den bereits genannten Confoundern ist. Dabei wurden der ADS-L4 Score als abhängige Variable und die Immunmarker als unabhängige Variable definiert. Die Adjustierung ist mit der vorherigen identisch mit der Ausnahme, dass zusätzlich in jedem Modell auch für die Variable ADS-L16 adjustiert wird.

Für die Ergebnisse wurden in allen Regressionsanalysen die Modelle 1, 2a, 3a und 4a herangezogen. Die weiteren Modelle sind im Anhang zu finden. Darüber hinaus weisen positive Werte für β darauf hin, dass hohe Konzentrationen von Immunmarkern mit stärker ausgeprägten depressiven Symptomen in Verbindung stehen. Außerdem werden p-Werte von $<0,05$ als statistisch signifikante Unterschiede oder Assoziationen für alle Analysen aufgefasst. Im Folgenden wurde in beiden Analysen, bei der Assoziationen zwischen Immunmarkern und ADS-L bzw. ADS-L4 Scores bei Diabetespatienten untersucht wurden, mittels der Bonferroni-Korrektur für multiples Testen adjustiert.

Mit Interaktionstermen wurde zudem getestet, ob die Assoziationen zwischen Immunmarkern und ADS-L bzw. ADS-L4 durch den Diabetestyp beeinflusst wird. Interaktionsterme zwischen T1D und T2D und den jeweiligen Immunmarkern wurde für hsCRP, IL-6, IL-18, Gesamt-Adiponektin, HMW-Adiponektin, das Verhältnis von HMW- zu Gesamt-Adiponektin, sICAM-1 und sE-Selektin gebildet und im Modell ergänzt. Es gelten p-Werte $<0,05$ als Hinweis für einen Unterschied zwischen beiden Diabetestypen. Darüber hinaus wurde in einer Sensitivitätsanalyse der BMI in allen Modellen durch den Taillenumfang ersetzt.

2.3.4 Bonferroni-Korrektur für multiples Testen

Bei der Bonferroni-Korrektur handelt es sich um ein statistisches Verfahren, mit dessen Hilfe das Signifikanzniveau beim multiplen Testen angepasst werden kann. Ziel ist es die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Fehlers 1. Art, das fälschlicherweise Verwerfen der Nullhypothese, zu reduzieren. Dazu wird das Signifikanzniveau Alpha α durch die Anzahl der durchgeführten Tests geteilt [113].

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Studienpopulation

3.1.1 Allgemeine Beschreibung der Studienpopulation

Die in dieser Arbeit untersuchte Studienpopulation besteht aus insgesamt 434 Probanden (Tabelle 3). Diese teilen sich auf in 139 Personen mit T1D, davon 84 männlich und 55 weiblich, und 295 Personen mit T2D, von denen 198 männlich und 97 weiblich sind. Das mittlere Alter der Personen mit T1D und T2D beträgt rund 36 bzw. 53 Jahre. Die Dauer seit Diabetesdiagnose ist mit 194 Tagen bei den T1D im Vergleich zu den T2D Probanden mit 182 Tagen ähnlich.

Probanden mit T1D und T2D unterscheiden sich deutlich im mittleren BMI (rund 25 kg/m² gegenüber über 30 kg/m²). Der Hüftumfang ist bei Probanden mit T2D ca. 10 cm, der Taillenumfang fast 20 cm größer. Im Mittel rauchen in beiden Gruppen rund ein Drittel der Probanden.

Die Nüchternblutglukose und der HbA1c unterschieden sich im Mittel für die beiden Probandengruppen nur marginal voneinander. Die Serumfette weisen bei den T2D-Probanden im Durchschnitt höhere Werte auf. Gesamt-Cholesterin und LDL-Cholesterin sind ca. 20 mg/dl höher, Triglyzeride sind sogar fast doppelt so hoch (127 mg/dl gegenüber 68 mg/dl). Das protektive HDL-Cholesterin dagegen ist bei den T2D-Probanden mehr als 10 mg/dl niedriger als in der anderen Probandengruppe. Auffällig ist die Einnahme von lipidsenkenden Medikamenten, welche mit ungefähr 2% bei den Studienteilnehmern mit T1D deutlich geringer ist als die 22% der T2D-Erkrankten. Auch die Einnahme von NSAR/NSAIDs weist einen vergleichbaren Unterschied auf.

Bezüglich der Begleiterkrankungen und Komplikationen des Diabetes gibt es Diskrepanzen zwischen beiden Gruppen. Ein erhöhter Blutdruck ist bei den T2D-Probanden mehr als doppelt so häufig zu finden als bei den T1D-Probanden (72% gegenüber 30%). Dies spiegelt sich auch in der Einnahme von antihypertensiver Medikation wider (ca. 52% gegenüber rund 9%). Darüber hinaus weisen fast 20% der Probanden mit T2D eine oder zwei diabetesassoziierte Komorbiditäten gegenüber der T1D-Gruppe mit nur ungefähr 8% auf. Tabelle 3 liefert einen genauen Überblick über die Verteilung der Komplikationen.

Sozioökonomische Parameter wie das Äquivalenzeinkommen weisen nur geringe Unterschiede zwischen den Probandengruppen auf. So verdienen in beiden Gruppen ca. 20% weniger als 1500 Euro, ca. 40% zwischen 1500 und 3000 Euro und ca. 40% 3000 und mehr Euro. Beim Bildungsniveau fällt auf, dass es dreimal mehr T2D-Probanden mit Hauptschulabschluss gibt. Auf der anderen Seite haben doppelt so viele T1D-Studienteilnehmer ein Abitur. Bei den anderen Schulabschlüssen unterscheiden sich die Gruppen nicht.

3.1.2 Depression in der Studienpopulation

Eine ärztlich diagnostizierte Depression ist bei Studienteilnehmern mit T2D nahezu dreimal häufiger zu finden als bei der anderen Probandengruppe (9,52% gegenüber 3,60%). Außerdem nehmen sechsmal mehr Probanden mit T2D eine antidepressive Medikation zu sich im Vergleich zu den Probanden mit T1D (4,41% gegenüber 0,72%). Darüber hinaus zeigen sich zwischen den Probandengruppen keine großen Unterschiede bezüglich der psychiatrischen Erkrankungen und Ergebnissen für die Fragebögen SF-36 und WHO-5.

3.1.3 Beschreibung von Immunmarkern in der Studienpopulation

Immunmediatoren, welche die subklinische Inflammation charakterisieren, sind im Mittel bei T2D-Studienteilnehmern höher als bei T1D-Studienteilnehmern. So sind im Durchschnitt die Werte für hsCRP dreimal so hoch und für IL-6 doppelt so hoch. Serumkonzentrationen für IL-18 sind im Mittel ca. 20 pg/ml, für sICAM-1 25 ng/ml und für sE-Selektin 6 ng/ml höher in der T2D-Gruppe als in der T1D-Gruppe. Im Gegensatz dazu sind die Konzentrationen der als protektiv geltenden Mediatoren bei den T1D-Teilnehmern durchschnittlich höher. So sind HMW-Adiponektinwerte doppelt so hoch und Gesamt-Adiponektin ca. 1,5 Mal so hoch wie in der T2D-Teilnehmergruppe. Das Verhältnis aus HMW- zu Gesamt-Adiponektin ist ungefähr identisch und liegt zwischen 0,40 und 0,45.

Tabelle 3: **Basischarakteristika**

	T1D	N	T2D	N	p
Alter (Jahre)	36,1 (12,5)	139	52,5 (10,5)	295	<0,001
Geschlecht (M/F) (%)	60,4/39,6	139	67,1/32,9	295	0,173
Größe (cm)	175,9 (10,5)	139	172,7 (9,3)	295	0,003
Gewicht (kg)	77,6 (17,0)	139	93,8 (19,0)	295	<0,001
BMI (kg/m ²)	25,0 (4,4)	139	31,5 (6,0)	295	<0,001
Hüftumfang (cm)	98,4 (10,1)	139	109,1 (12,5)	295	<0,001
Taillenumfang (cm)	87,1 (14,6)	139	105,6 (14,5)	295	<0,001
HbA1c (%)	6,5 (5,9/7,3)	139	6,2 (5,8/6,9)	295	0,023
HbA1c (mmol/mol)	47,5 (41,0/56,3)	139	44,2 (39,9/51,9)	295	0,023
Dauer seit Diabetesdiagnose (Tage)	194 (96)	139	182 (97)	295	0,216
Nüchtern-Blutglukose (mg/dl)	122,0 (109,5/159,5)	127	123,0 (108,0/138,0)	267	0,209
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	181,8 (36,0)	139	203,3 (42,3)	295	<0,001
LDL-Cholesterin (mg/dl)	106,1 (34,5)	139	128,3 (37,7)	295	<0,001
HDL-Cholesterin (mg/dl)	59,4 (16,4)	139	47,7 (12,4)	295	<0,001

	T1D	N	T2D	N	p
Triglyzeride (mg/dl)	68,1 (50,3/105,1)	139	126,8 (91,0/187,9)	295	<0,001
Erhöhter Blutdruck (%)	29,5	139	71,5	295	<0,001
Systolischer Blutdruck (mmHg)	131,1 (13,9)	139	142,2 (17,5)	290	<0,001
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	78,0 (9,5)	139	84,7 (11,0)	290	<0,001
Raucher (%)	36,8	106	30,0	243	0,214
Antihypertensive Medikamente (%)	8,6	139	51,5	295	<0,001
Lipidsenkende Medikamente (%)	2,2	139	22,0	295	<0,001
NSAR/NSAIDs (%)	2,9	139	17,3	295	<0,001
Nephropathie (%)	4,3	139	7,8	295	0,176
Neuropathie (%)	2,2	139	3,7	295	0,388
pAVK (%)	0,7	139	3,1	295	0,131
Herzinfarkt (%)	0	139	3,1	295	0,037
Schlaganfall (%)	0	139	1,4	295	0,169
TIA (%)	0	139	1,4	295	0,169
Anzahl der ärztlich diagnostizierten Komorbiditäten ¹ (%)		139		295	0,009
-0	92,8		82,4		
-1	7,2		14,9		
-2	0		2,7		
-3	0		0		
-4	0		0		
-5	0		0		
-6	0		0		
Antidepressive Medikamente (%)	0,7	139	4,4	295	0,043
Ärztlich diagnostizierte Depression (%)	3,6	139	9,5	294	0,03
Andere psychische Erkrankungen (%)	1,4	139	2,1	291	0,655
Äquivalenzeinkommen (%)		90		228	0,087
- <500€ - 1500€	22,2		14,0		

	T1D	N	T2D	N	p
- 1500€ - 3000€	31,1		44,7		
- 3000€ - >3500€	46,7		41,3		
Bildungslevel (%)		139		294	<0,001
-Hauptschule	13,0		36,0		
-Realschule	22,3		22,8		
-Polytechn. Oberschule	0		1,4		
-Fachhochschulreife	13,0		12,2		
-Abitur	49,6		24,5		
-kein Abschluss	1,4		1,7		
-sonstiger Abschluss	0,7		1,4		
ADS-L	9,3 (7,2)	139	11,4 (9,2)	295	0,01
ADS-L4	1,9 (1,8)	139	2,5 (2,4)	295	0,003
ADS-L16	7,5 (6,1)	139	9,0 (7,5)	295	0,029
SF-36	83,0 (13,2)	123	76,5 (18,2)	253	<0,001
WHO-5	65,1 (18,3)	139	63,8 (21,4)	294	0,507
hsCRP (mg/dl)	0,1 (0,1/0,2)	135	0,3 (0,2/0,5)	274	<0,001
IL-6 (pg/ml)	0,9 (0,7/1,3)	139	1,9 (1,3/2,6)	295	<0,001
IL-18 (pg/ml)	262 (183/334)	139	283 (225/377)	295	0,005
Gesamt-Adiponektin (ng/ml)	5960 (4094/7965)	139	4010 (2989/5250)	295	<0,001
HMW-Adiponektin (ng/ml)	2751 (1557/4267)	139	1625 (977/2401)	295	<0,001
HMW-/Gesamt- Adiponektin	0,45 (0,12)	139	0,40 (0,11)	295	<0,001
sICAM-1 (ng/ml)	217 (185/251)	139	243 (204/282)	295	<0,001
sE-Selektin (ng/ml)	34,3 (25,2/45,1)	139	40,2 (30,1/54,1)	295	<0,001

Kontinuierliche Messwerte sind als Mittelwert (Standardabweichung) oder Median (25. Perzentil/ 75. Perzentil) angegeben, kategoriale Variablen in Prozent (%).

ADS-L, Allgemeine Depressionsskala Langversion; BMI, Body-Mass-Index; HbA1c, Glykiertes Hämoglobin; HDL, High-density Lipoprotein; HMW, high-molecular-weight; hsCRP, high-sensitivity C-reaktives Protein; IL, Interleukin; LDL, Low-density Lipoprotein; NSAR/NSAID, nichtsteroidale Antirheumatika/non-steroidal anti-inflammatory drugs; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; sE-Selektin, soluble E-Selektin, SF-36, Short Form 36 Gesundheitsfragebogen; sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule-1; T1D, Typ-1 Diabetes; T2D, Typ-2 Diabetes; TIA, transitorische ischämische Attacke; WHO-5, Wohlbefindens-Index.

¹Ärztlich diagnostizierte diabetesbezogene Folgeerkrankungen einschließlich Nephropathie, Neuropathie, pAVK, Herzinfarkt, Schlaganfall und TIA (max. 6).

3.1.4 Drop-out Analyse

Die durchgeführte Drop-out Analyse (Tabelle 4) zeigt, dass die 87 ausgeschlossenen Probanden, welche als Population 2 zusammengefasst wurden, keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Daten für Alter, Geschlecht, BMI, Taillenumfang und Dauer seit Diabetesdiagnose im Vergleich zu den 434 Probanden der Studienpopulation 1, aufwiesen. Ebenso konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen für HbA1c, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyzeride festgestellt werden. In Bezug auf Komorbiditäten wie erhöhten Blutdruck, Nephropathie, Neuropathie, pAVK, Myokardinfarkt, Schlaganfall und TIA fanden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Populationen, genauso wie bei der Einnahme NSAR/NSAIDs und von lipidsenkender Medikation. Der ADS-Score und die Immunmarkerkonzentrationen für hsCRP, IL-6, IL-18, HMW-Adiponektin, Gesamt-Adiponektin, sICAM-1 und sE-Selektin zeigten keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 4: **Drop-Out Analyse**

	Pop 1	N	Pop 2	N	p
Diabetestyp (T1D/T2D) (%)	32,0/68,0	434	27,6/72,4	87	0,415
Alter (Jahre)	47,3 (13,6)	434	47,1 (14,3)	87	0,923
Geschlecht (M/F) (%)	65,0/35,0	434	59,8/40,2	87	0,356
Größe (cm)	173,7 (9,8)	434	172,2 (9,0)	87	0,157
Gewicht (kg)	88,6 (19,9)	434	88,9 (19,0)	87	0,892
BMI (kg/m ²)	29,4 (6,3)	434	30,0 (6,2)	87	0,358
Hüftumfang (cm)	105,7 (12,8)	434	106,2 (12,5)	85	0,746
Taillenumfang (cm)	99,7 (16,9)	434	99,8 (16,7)	85	0,929
HbA1c (%)	6,3 (5,9/7,0)	434	6,3 (6,0/7,0)	87	0,604
HbA1c (mmol/mol)	45,3 (41,0/53,0)	434	45,3 (41,5/53,5)	87	0,604
Dauer seit Diabetesdiagnose (Tage)	185 (97)	434	192 (112)	87	0,625
Nüchtern-Blutglukose (mg/dl)	123,0 (108,0/143,0)	394	126,0 (110,0/146,0)	75	0,583
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	196,4 (41,6)	434	188,3 (40,5)	87	0,091
LDL-Cholesterin (mg/dl)	121,1 (38,1)	434	119,7 (34,2)	75	0,748
HDL-Cholesterin (mg/dl)	51,4 (14,8)	434	51,4 (14,3)	74	0,988
Triacylglyceride (mg/dl)	110,5 (71,8/163,9)	434	106,9 (69,7/152,6)	87	0,575
Erhöhter Blutdruck (%)	58,1	434	59,7	77	0,783

	Pop 1	N	Pop 2	N	p
Systolischer Blutdruck (mmHg)	138,6 (17,2)	429	139,3 (16,3)	78	0,753
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	82,5 (11,0)	429	82,6 (10,5)	78	0,983
Raucher (%)	32,1	349	28,6	70	0,563
Antihypertensive Medikamente (%)	37,8	434	39,1	87	0,821
Lipidsenkende Medikamente (%)	15,7	434	21,8	87	0,159
NSAIDs (%)	12,7	434	18,4	87	0,156
Nephropathie (%)	6,7	434	2,3	86	0,119
Neuropathie (%)	3,2	434	2,4	85	0,670
pAVK (%)	2,3	434	2,4	85	0,978
Herzinfarkt (%)	2,1	434	4,7	86	0,162
Schlaganfall (%)	0,9	434	3,5	87	0,062
TIA (%)	0,9	434	3,6	83	0,052
Anzahl der ärztlich diagnostizierten Komorbiditäten ¹ (%)					
-0	85,7	434	83,9	87	0,717
-1	12,4		13,8		
-2	1,8		2,3		
-3	0		0		
-4	0		0		
-5	0		0		
-6	0		0		
Antidepressive Medikamente (%)	3,2	434	2,3	87	0,647
Ärztlich diagnostizierte Depression(%)	7,6	433	6,9	87	0,815
Andere psychische Erkrankungen (%)	1,9	430	0	87	0,200
Äquivalenzeinkommen (%)					
- <500€ - 1500€	16,3	318	25,4	63	0,586
- 1500€ - 3000€	40,9		42,9		
- 3000€ - >3500€	42,8		31,7		
Bildungslevel (%)		433		86	0,494

	Pop 1	N	Pop 2	N	p
-Hauptschule	28,6		37,2		
-Realschule	22,6		15,1		
-Polytechn. Oberschule	0,9		1,2		
-Fachhochschulreife	12,5		15,1		
-Abitur	32,6		27,9		
-kein Abschluss	1,6		1,2		
-sonstiger Abschluss	1,2		2,3		
ADS-L	10,7 (8,6)	434	11,7 (8,1)	31	0,542
ADS-L4	2,3 (2,2)	434	2,4 (2,1)	65	0,556
ADS-L16	8,5 (7,1)	434	9,4 (6,5)	33	0,443
SF-36	78,6 (17,0)	376	76,6 (17,8)	56	0,419
WHO-5	64,2 (20,5)	433	63,6 (20,7)	86	0,802
hsCRP (mg/dl)	0,2 (0,1/0,4)	409	0,2 (0,1/0,3)	77	0,618
IL-6 (pg/ml)	1,5 (1,0/2,3)	434	1,6 (1,0/2,4)	83	0,330
IL-18 (pg/ml)	275 (217/365)	434	285 (210/373)	85	0,534
Gesamt-Adiponektin (ng/ml)	4320 (3204/6129)	434	4545 (3447/6428)	85	0,305
HMW-Adiponektin (ng/ml)	1831 (1086/2974)	434	1931 (1207/3018)	85	0,400
HMW-/Gesamt- Adiponektin	0,42 (0,12)	434	0,43 (0,11)	85	0,445
sICAM-1 (ng/ml)	236 (198/276)	434	244 (206/293)	84	0,127
sE-Selektin (ng/ml)	38,9 (28,2/51,3)	434	40,7 (31,9/55,3)	84	0,181

Kontinuierliche Messwerte sind als Mittelwert (Standardabweichung) oder Median (25. Perzentil/ 75. Perzentil) angegeben, kategoriale Variablen in Prozent (%).

ADS-L, Allgemeine Depressionsskala Langversion; BMI, Body-Mass-Index; HbA1c, Glykiertes Hämoglobin; HDL, High-density Lipoprotein; HMW, high-molecular-weight; hsCRP, high-sensitivity C-reaktives Protein; IL, Interleukin; LDL, Low-density Lipoprotein; NSAR/NSAID, nichtsteroidale Antirheumatika/non-steroidal anti-inflammatory drugs; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; sE-Selektin, soluble E-Selektin, SF-36, Short Form 36 Gesundheitsfragebogen; sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule-1; T1D, Typ-1 Diabetes; T2D, Typ-2 Diabetes; TIA, transitorische ischämische Attacke; WHO-5, Wohlbefindens-Index.

¹Ärztlich diagnostizierte diabetesbezogene Folgeerkrankungen einschließlich Nephropathie, Neuropathie, pAVK, Herzinfarkt, Schlaganfall und TIA (max. 6).

3.2 Korrelationen der Immunmarker untereinander

Bei T1D-Probanden gibt es zahlreiche positive wie negative Korrelationen der Immunmarker untereinander (Tabelle 5). Prinzipiell können diese in 2 Gruppen zusammengefasst werden. So zeigen sich für hsCRP, IL-6, IL-18, sICAM-1 und sE-Selektin positive signifikante Korrelationen (r zwischen 0,206 und 0,556). Genauso korrelieren Gesamt-Adiponektin, HMW-Adiponektin und das Verhältnis aus HMW- zu Gesamt-Adiponektin signifikant miteinander (r zwischen 0,734 und 0,968). Die Korrelation von Parametern aus beiden Gruppen untereinander ist inhomogen. So korrelieren hsCRP und sICAM-1 nicht mit den Adiponektinparametern. Dagegen besteht eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen IL-6, IL-18 und sE-Selektin auf der einen Seite und Gesamt-, HMW-Adiponektin und der Ratio aus beiden auf der anderen Seite (r zwischen -0,168 und -0,271).

Bei den T2D-Probanden zeigen sich ähnliche positive und negative Korrelationen der Immunmarker wie beim T1D (Tabelle 6). Auch hier gibt es eine positive Korrelation zwischen hsCRP, IL-6, IL-18, sICAM-1 und sE-Selektin (r zwischen 0,219 und 0,596). Außerdem korrelieren Gesamt-, HMW-Adiponektin sowie die Ratio aus beiden positiv statistisch signifikant miteinander (r zwischen 0,758 und 0,961). Die Inhomogenität der Korrelationen zwischen diesen beiden Gruppen ist ebenfalls vorhanden. hsCRP, IL-6 und sICAM-1 korrelieren nicht mit den 3 Adiponektinparametern. IL-18 zeigt eine negative Korrelation mit HMW-Adiponektin und dem Verhältnis aus HMW- zu Gesamt-Adiponektin ($r=-0,134$ bzw. $r=-0,150$), jedoch nicht mit Gesamt-Adiponektin. Im Vergleich zu den T1D-Probanden ist die negative Korrelation zwischen sE-Selektin und den 3 Adiponektinparametern nur noch bei der Ratio aus HMW- und Gesamt-Adiponektin zu sehen ($r=-0,123$).

Tabelle 5: Korrelation der Immunmediatoren untereinander für T1D-Probanden

Variable	hsCRP	IL-6	IL-18	Gesamt-Adiponektin	HMW-Adiponektin	HMW-/Total-Adiponektin	sICAM-1	sE-Selektin
hsCRP	1***							
IL-6	0,485***	1***						
IL-18	0,364***	0,275**	1***					
Gesamt-Adiponektin	-0,140	-0,255***	-0,192*	1***				
HMW-Adiponektin	-0,123	-0,232**	-0,182*	0,968***	1***			
HMW-/Gesamt-Adiponektin	-0,073	-0,170*	-0,168*	0,734***	0,870***	1***		
sICAM-1	0,345***	0,388***	0,361***	-0,077	-0,047	0,024	1***	
sE-Selektin	0,206*	0,326***	0,314***	-0,269**	-0,271**	-0,248**	0,556***	1***

Angegeben sind die Korrelationskoeffizienten (r) nach Spearman sowie die statistische Signifikanz: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001. HMW, high-molecular-weight; hsCRP, high-sensitivity C-reaktives Protein; IL, Interleukin; sE-Selektin, soluble E-Selektin; sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule-1.

Tabelle 6: Korrelation der Immunmediatoren untereinander für T2D-Probanden

Variable	hsCRP	IL-6	IL-18	Gesamt-Adiponektin	HMW-Adiponektin	HMW-/Total-Adiponektin	sICAM-1	sE-Selektin
hsCRP	1***							
IL-6	0,596***	1***						
IL-18	0,220***	0,219***	1***					
Gesamt-Adiponektin	-0,071	-0,093	-0,110	1***				
HMW-Adiponektin	-0,064	-0,096	-0,134*	0,961***	1***			
HMW-/Gesamt-Adiponektin	-0,040	-0,067	-0,150***	0,758***	0,904***	1***		
sICAM-1	0,430***	0,396***	-0,25***	-0,021	-0,026	-0,030	1***	
sE-Selectin	0,278***	0,272***	0,284***	-0,092	-0,107	-0,123*	0,480***	1***

Angegeben sind die Korrelationskoeffizienten (r) nach Spearman sowie die statistische Signifikanz: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001. HMW, high-molecular-weight; hsCRP, high-sensitivity C-reaktives Protein; IL, Interleukin; sE-Selektin, soluble E-Selektin; sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule-1.

3.3 Korrelationen zwischen Immunmarkern und ADS-L Scores

3.3.1 Korrelationen zwischen Immunmarkern und ADS-L Score

Bei T1D-Probanden zeigt sich ohne Adjustierung, dass hohe Serumkonzentrationen von IL-6 und sICAM-1 mit einem hohem ADS-L Score assoziiert sind, nicht aber die anderen Immunmarker. Dagegen sind bei den T2D-Probanden hohe Serumkonzentrationen von HMW-Adiponektin und das Verhältnis von HMW- zu Gesamt-Adiponektin mit hohen ADS-L Scores assoziiert. Für die anderen Immunmarker zeigen sich keine signifikanten Korrelationen (Tabelle 7).

Tabelle 7: Korrelation Immunmarker vs. ADS-L Score von T1D- und T2D-Probanden

Variable	ADS-L Score (T1D)		ADS-L Score (T2D)	
	r	p	r	p
hsCRP	0,134	0,121	0,054	0,372
IL-6	0,194	0,022	-0,026	0,657
IL-18	-0,015	0,859	-0,060	0,301
Gesamt-Adiponektin	0,059	0,488	0,087	0,137
HMW-Adiponektin	0,094	0,274	0,151	0,009
HMW-/Gesamt-Adiponektin	0,124	0,146	0,228	<0,001
sICAM-1	0,220	0,009	0,009	0,883
sE-Selektin	0,027	0,750	-0,045	0,446

Angegeben sind die Korrelationskoeffizienten (r) nach Spearman mit den zugehörigen p-Werten. Fett gedruckte Werte stehen dabei für statistisch signifikante Korrelationen mit p-Werten < 0,05.

Das Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur beträgt $0,0031 \left(\frac{0,05}{8 \text{ Immunmarker} \times 2 \text{ Diabetestypen}} \right)$.

HMW, high-molecular-weight; hsCRP, high-sensitivity C-reaktives Protein; IL, Interleukin; sE-Selektin, soluble E-Selektin; sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule-1.

3.3.2 Korrelationen zwischen Immunmarkern und ADS-L4

Für die Subanalyse der Korrelationen zwischen Immunmarkern und ADS-L4 zeigen sich ähnliche Ergebnisse (Tabelle 8). Ohne Adjustierung zeigt sich bei T1D-Probanden ein Zusammenhang zwischen hohen sICAM-1-Werten und hohen ADS-L4 Ergebnissen. Für die anderen Immunmarker ist dies nicht der Fall. Bei den T2D-Probanden dagegen zeigt sich wie bereits in der Hauptanalyse, dass Serumkonzentrationen von HMW-Adiponektin sowie das Verhältnis zwischen HMW- zu Gesamt-Adiponektin positiv mit ADS-L4 Ergebnissen korrelieren.

Tabelle 8: Korrelation Immunmarker vs. ADS-L4 Score T1D- und T2D-Probanden

Variable	ADS-L4 Score (T1D)		ADS-L4 Score (T2D)	
	r	p	r	p
hsCRP	0,155	0,073	0,083	0,169
IL-6	0,104	0,224	0,037	0,525
IL-18	0,092	0,281	-0,097	0,098
Gesamt-Adiponektin	0,018	0,830	0,093	0,110
HMW-Adiponektin	0,046	0,592	0,151	0,009
HMW-/Gesamt-Adiponektin	0,066	0,439	0,215	<0,001
sICAM-1	0,270	0,001	0,102	0,081
sE-Selektin	0,113	0,186	-0,026	0,656

Angegeben sind die Korrelationskoeffizienten (r) nach Spearman mit den zugehörigen p-Werten.

Dick gedruckte Werte stehen dabei für statistisch signifikante Korrelationen mit p-Werten < 0,05.

Das Signifikanzniveau nach Bonferroni Korrektur beträgt $0,0031 \left(\frac{0,05}{8 \text{ Immunmarker} \times 2 \text{ Diabetestypen}} \right)$.

HMW, high-molecular-weight; hsCRP, high-sensitivity C-reaktives Protein; IL, Interleukin; sE-Selektin, soluble E-Selektin, sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule-1.

3.4 Multivariate Regressionsmodelle

3.4.1 Multivariable adjustierte Assoziationen zwischen Immunmediatoren und ADS-L Scores

Um Zusammenhänge zwischen Immunmarkern der subklinischen Inflammation und ADS-L Scores unter Berücksichtigung von Störgrößen zu untersuchen, wurde eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei zeigt sich bei den T1D-Probanden nach Adjustierung für Alter und Geschlecht in Modell 1 und BMI in Modell 2a, dass eine positive Assoziation zwischen hohen Serumkonzentrationen von IL-6 und sICAM-1 mit hohen ADS-L Scores besteht (p=0,020 bzw. p=0,017 in Modell 2a). Nach einer weiteren Adjustierung in den Modellen 3a und 4a wird der Zusammenhang zwischen IL-6 und ADS-L Scores abgeschwächt und ist hier nicht mehr signifikant (p=0,054 in Modell 3a, p=0,058 in Modell 4a). Dagegen wirkt sich die Adjustierung für Modelle 3a und 4a nur geringfügig auf die Assoziation zwischen sICAM-1 und ADS-L aus (p=0,035 in Modell 4a). Für die anderen Immunmarker zeigt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang (Tabelle 9). Nach Bonferroni-Korrektur für multiples Testen zeigt sich für keinen der Immunmarker ein statistisch signifikanter Zusammenhang.

Tabelle 9: **Assoziation zwischen ADS-L Score und Immunmediatoren bei T1D-Probanden**

Variable	Modell 1		Modell 2a		Modell 3a		Modell 4a	
	β	p	β	p	β	p	β	p
hsCRP	0,340	0,483	0,463	0,384	0,311	0,600	0,306	0,607
IL-6	1,860	0,041	2,237	0,020	1,929	0,054	1,911	0,058
IL-18	-0,002	0,583	-0,002	0,652	-0,002	0,553	-0,002	0,566
Gesamt-Adiponektin	<0,001	0,914	<0,001	0,987	<0,001	0,986	<0,001	0,990
HMW-Adiponektin	<0,001	0,614	<0,001	0,699	<0,001	0,631	<0,001	0,636
HMW-/Gesamt-Adiponektin	6,887	0,244	6,606	0,276	7,375	0,228	7,175	0,245
sICAM-1	0,020	0,032	0,023	0,017	0,021	0,033	0,021	0,035
sE-Selektin	0,032	0,406	0,050	0,253	0,035	0,444	0,038	0,407

Angegeben sind die Regressionskoeffizienten β sowie die zugehörigen p-Werte. Fett gedruckte Werte stehen dabei für statistisch signifikante Korrelationen mit p-Werten < 0,05.

Das Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur beträgt 0,0031 ($\frac{0,05}{8 \text{ Immunmarker} \times 2 \text{ Diabetestypen}}$).

Alle Immunmediatoren (mit den in Tabelle 3 angegebenen Einheiten) sind als logarithmierte Werte (ln) in die Modelle eingegangen.

Modell 1: adjustiert für Alter und Geschlecht; Modell 2a: Modell 1 + BMI; Modell 3a: Modell 2a + HbA1c, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, Blutdruck, lipidsenkende Medikamente, NSAR/NSAIDs; Modell 4a: Modell 3a + Anzahl der diabetesbezogenen Komplikationen.

BMI, Body-Mass-Index; HbA1c, Glykiertes Hämoglobin; HDL, High-density Lipoprotein; HMW, high-molecular-weight; hsCRP, high-sensitivity C-reaktives Protein; IL, Interleukin; LDL, Low-density Lipoprotein; NSAR/NSAID, nichtsteroidale Antirheumatika/non-steroidal anti-inflammatory drugs; sE-Selektin, soluble E-Selektin; sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule-1.

Die Modelle 2b-4b mit Adjustierung für den Taillenumfang anstelle des BMI finden sich im Anhang A1.

Bei den T2D-Probanden liefert die Adjustierung in Modell 1 einen positiven Zusammenhang zwischen dem Verhältnis von HMW- zu Gesamt-Adiponektin und ADS-L Scores ($p=0,001$). Die Korrelation zwischen HMW-Adiponektin und ADS-L Scores aus der unadjustierten Analyse kann nun nicht mehr gefunden werden ($p=0,104$). Darüber hinaus zeigt sich eine positive Assoziation zwischen hohen Serumkonzentrationen von hsCRP und hohen ADS-L Scores ($p=0,043$). Auch weitere Adjustierungen in den Modellen 2a bis 4a verändern diese Assoziationen nicht. Darüber hinaus stellen sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge für die anderen Immunmarker dar (Tabelle 10). Nach der Bonferroni-Korrektur für multiples Testen bleibt lediglich die Assoziation zwischen dem Verhältnis von HMW- zu Gesamt-Adiponektin und ADS-L Scores statistisch signifikant.

Tabelle 10: **Assoziation zwischen ADS-L Score und Immunmediatoren bei T2D-Probanden**

Variable	Modell 1		Modell 2a		Modell 3a		Modell 4a	
	β	p	β	p	β	p	β	p
hsCRP	1,797	0,043	2,245	0,019	2,594	0,008	2,601	0,008
IL-6	-0,247	0,562	-0,277	0,535	-0,253	0,578	-0,238	0,601
IL-18	-0,002	0,596	-0,002	0,575	-0,002	0,636	-0,002	0,599
Gesamt-Adiponektin	<0,001	0,310	<0,001	0,300	<0,001	0,471	<0,001	0,474
HMW-Adiponektin	0,001	0,104	0,001	0,093	0,001	0,156	0,001	0,167
HMW-/Gesamt-Adiponektin	17,326	0,001	18,410	<0,001	18,583	0,001	17,971	0,001
sICAM-1	-0,006	0,388	-0,006	0,377	-0,005	0,470	-0,005	0,457
sE-Selektin	-0,037	0,186	-0,042	0,161	-0,028	0,356	-0,030	0,334

Angegeben sind die Regressionskoeffizienten β sowie die zugehörigen p-Werte. Fett gedruckte Werte stehen dabei für statistisch signifikante Korrelationen mit p-Werten < 0,05.

Das Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur beträgt 0,0031 ($\frac{0,05}{8 \text{ Immunmarker} \times 2 \text{ Diabetestypen}}$)

Alle Immunmediatoren (mit den in Tabelle 3 angegebenen Einheiten) sind als logarithmierte Werte (ln) in die Modelle eingegangen.

Modell 1: adjustiert für Alter und Geschlecht; Modell 2a: Modell 1 + BMI; Modell 3a: Modell 2a + HbA1c, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, Blutdruck, lipidsenkende Medikamente, NSAR/NSAIDs; Modell 4a: Modell 3a + Anzahl der diabetesbezogenen Komplikationen.

BMI, Body-Mass-Index; HbA1c, Glykiertes Hämoglobin; HDL, High-density Lipoprotein; HMW, high-molecular-weight; hsCRP, high-sensitivity C-reaktives Protein; IL, Interleukin; LDL, Low-density Lipoprotein; NSAR/NSAID, nichtsteroidale Antirheumatika/non-steroidal anti-inflammatory drugs; sE-Selektin, soluble E-Selektin; sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule-1.

Die Modelle 2b-4b mit Adjustierung für den Taillenumfang anstelle des BMI finden sich im Anhang A2.

3.4.2 Sensitivitätsanalyse und Test auf Interaktion zwischen Diabetestypen

In einer Sensitivitätsanalyse wurde BMI durch den Taillenumfang ausgetauscht, um für Übergewicht zu adjustieren (Anhang A1, A2). Hier zeigen sich fast identische Regressionskoeffizienten und p-Werte für alle Assoziationen zwischen Immunmarkern und ADS-L Scores.

Mit Interaktionstermen wurde zudem getestet, ob sich die Assoziationen zwischen Immunmarkern und ADS-L Score zwischen beiden Diabetestypen unterscheiden, wobei p-Werte < 0,05 als Hinweis für einen solchen Unterschied gewertet wurden. Unterschiede zwischen T1D und T2D werden für sICAM-1 ($p_{\text{Interaktion}}=0,036$) beobachtet, eine Tendenz für Unterschiede zeigt sich für IL-6 ($p_{\text{Interaktion}}=0,066$) und das Verhältnis aus HMW- zu Gesamt-Adiponektin ($p_{\text{Interaktion}}=0,061$), nicht aber für die anderen Immunmarker (Tabelle 11). Die Sensitivitätsanalyse in der BMI durch den Taillenumfang ausgetauscht wurde, um für Übergewicht zu adjustieren, zeigten sich fast identische Regressionskoeffizienten und p-Werte für alle Interaktionsterme

(Anhang A3). Jedoch war keine dieser Assoziationen noch statistisch signifikant, nachdem diese mithilfe der Bonferroni-Korrektur für multiples Testen adjustiert wurden.

Tabelle 11: **Interaktion in den Assoziationen zwischen Immunmarkern und ADS-L Score hinsichtlich Diabetestyp**

Variable	$p_{\text{Interaktion}}$ für Modell 4a
hsCRP*Diabetestyp	0,102
IL-6*Diabetestyp	0,066
IL-18*Diabetestyp	0,884
Gesamt-Adiponektin*Diabetestyp	0,244
HMW-Adiponektin*Diabetestyp	0,139
HMW-/Gesamt-Adiponektin*Diabetestyp	0,061
sICAM-1*Diabetestyp	0,036
sE-Selektin*Diabetestyp	0,151

Die Tabelle zeigt p-Werte für die Interaktion zwischen logarithmierten Werten (ln) der Immunmarker und Diabetestyp in Zusammenhang mit ADS-L Scores aus Modell 4a der Tabellen 9 und 10. Fett gedruckte Werte stehen dabei für statistisch signifikante Korrelationen mit p-Werten < 0,05.

Das Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur beträgt $0,0063 \left(\frac{0,05}{8 \text{ Immunmarker}} \right)$.

Der Test auf Interaktion für Modell 4b mit Adjustierung für den Tailenumfang anstelle des BMI ist im Anhang A3 zu finden.

3.4.3 Multivariable adjustierte Assoziationen zwischen Immunmediatoren und ADS-L4 Scores bei T1D

In einer zweiten Analyse wurden Assoziationen zwischen den ADS-L4 Scores und Immunmarkern untersucht. Es wurde für dieselben Kovariablen wie in der Hauptanalyse (vgl. Tabelle 9 und 10) adjustiert mit der Ausnahme, dass der ADS-L16 Score allen Modellen als unabhängige Variable hinzugefügt wurde. Als Resultat kann bei T1D-Studienteilnehmern nur ein Zusammenhang zwischen hohen Serumkonzentrationen für sE-Selektin und hohen ADS-L4 Scores gezeigt werden ($p=0,030$ für Modell 4a). Ein in Modell 1 signifikanter Zusammenhang zwischen sICAM-1 und ADS-L Scores ($p=0,049$) wird durch Adjustierung in den Modellen 2 bis 4 abgeschwächt und ist hier nicht mehr signifikant. Eine Assoziation zwischen hohen Serumkonzentrationen von hsCRP, IL-6, IL-18, Gesamt-Adiponektin, HMW-Adiponektin sowie dem Verhältnis von HMW- zu Gesamt-Adiponektin mit hohen ADS-L Scores kann nicht festgestellt werden (Tabelle 12). Nach Adjustierung für multiples Testen nach Bonferroni wird kein statistisch signifikanter Zusammenhang mehr gefunden.

Tabelle 12: **Assoziation zwischen ADS-L4 Score und Immunmediatoren bei T1D-Probanden**

Variable	Modell 1		Modell 2a		Modell 3a		Modell 4a	
	β	p	β	p	β	p	β	p
hsCRP	0,099	0,316	0,061	0,571	-0,002	0,989	-0,003	0,978
IL-6	0,084	0,656	0,011	0,957	-0,126	0,538	-0,131	0,522
IL-18	0,001	0,289	0,001	0,416	<0,001	0,863	<0,001	0,843
Gesamt-Adiponektin	<0,001	0,977	<0,001	0,730	<0,001	0,917	<0,001	0,922
HMW-Adiponektin	<0,001	0,880	<0,001	0,851	<0,001	0,855	<0,001	0,861
HMW-/Gesamt-Adiponektin	-0,012	0,992	0,286	0,817	0,827	0,501	0,763	0,537
sICAM-1	0,004	0,049	0,003	0,089	0,003	0,119	0,003	0,126
sE-Selektin	0,022	0,005	0,022	0,011	0,018	0,039	0,020	0,030

Angegeben sind die Regressionskoeffizienten β sowie die zugehörigen p-Werte. Fett gedruckte Werte stehen dabei für statistisch signifikante Korrelationen mit p-Werten < 0,05.

Das Signifikanzniveau nach Bonferroni Korrektur beträgt 0,0031 ($\frac{0,05}{8 \text{ Immunmarker} \times 2 \text{ Diabetestypen}}$).

Alle Immunmediatoren (mit den in Tabelle 3 angegebenen Einheiten) sind als logarithmierte Werte (ln) in die Modelle eingegangen.

Modell 1: adjustiert für Alter, Geschlecht und ADS-L16; Modell 2a: Modell 1 + BMI; Modell 3a: Modell 2a + HbA1c, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, Blutdruck, lipidsenkende Medikamente, NSAR/NSAIDs; Modell 4a: Modell 3a + Anzahl der diabetesbezogenen Komplikationen.

ADS-L, Allgemeine Depressionsskala, Langversion; BMI, Body-Mass-Index; HbA1c, Glykiertes Hämoglobin; HDL, High-density Lipoprotein; HMW, high-molecular-weight; hsCRP, high-sensitivity C-reaktives Protein; IL, Interleukin; LDL, Low-density Lipoprotein; NSAR/NSAID, nichtsteroidale Antirheumatika/non-steroidal anti-inflammatory drugs; sE-Selektin, soluble E-Selektin; sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule-1. Die Modelle 2b-4b mit Adjustierung für den Taillenumfang anstelle des BMI finden sich im Anhang A4.

Bei den T2D-Probanden dagegen findet sich nach Adjustierung für die oben erwähnten Confounder eine Assoziation zwischen hohen Serumkonzentrationen von hsCRP und hohen ADS-L4 Scores (p=0,032 für Modell 4a). Für die anderen Immunmarker kann ein solcher Zusammenhang nicht gezeigt werden (Tabelle 13). Auch hier verliert sich die statistisch signifikante Assoziation nach der Bonferroni-Korrektur.

Tabelle 13: **Assoziation zwischen ADS-L4 Score und Immunmediatoren bei T2D-Probanden**

Variable	Modell 1		Modell 2a		Modell 3a		Modell 4a	
	β	p	β	p	β	p	β	p
hsCRP	0,404	0,025	0,417	0,031	0,430	0,032	0,432	0,032
IL-6	0,117	0,162	0,100	0,252	0,121	0,177	0,122	0,175
IL-18	-0,001	0,305	-0,001	0,180	-0,001	0,144	-0,001	0,140
Gesamt-Adiponektin	<0,001	0,659	<0,001	0,530	<0,001	0,562	<0,001	0,563
HMW-Adiponektin	<0,001	0,332	<0,001	0,219	<0,001	0,221	<0,001	0,225
HMW-/Gesamt-Adiponektin	0,770	0,453	1,081	0,306	1,130	0,310	1,110	0,324
sICAM-1	0,002	0,097	0,002	0,133	0,002	0,144	0,002	0,147
sE-Selektin	0,002	0,711	<0,001	0,951	-0,001	0,926	-0,001	0,915

Angegeben sind die Regressionskoeffizienten β sowie die zugehörigen p-Werte. Dick gedruckte Werte stehen dabei für statistisch signifikante Korrelationen mit p-Werten < 0,05.

Das Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur beträgt 0,0031 ($\frac{0,05}{8 \text{ Immunmarker} \times 2 \text{ Diabetestypen}}$).

Alle Immunmediatoren (mit den in Tabelle 3 angegebenen Einheiten) sind als logarithmierte Werte (ln) in die Modelle eingegangen.

Modell 1: adjustiert für Alter, Geschlecht und ADS-L16; Modell 2a: Modell 1 + BMI; Modell 3a: Modell 2a + HbA1c, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, Blutdruck, lipidsenkende Medikamente, NSAR/NSAIDs; Modell 4a: Modell 3a + Anzahl der diabetesbezogenen Komplikationen.

ADS-L, Allgemeine Depressionsskala, Langversion; BMI, Body-Mass-Index; HbA1c, Glykiertes Hämoglobin; HDL, High-density Lipoprotein; HMW, high-molecular-weight; hsCRP, high-sensitivity C-reaktives Protein; IL, Interleukin; LDL, Low-density Lipoprotein; NSAR/NSAID, nichtsteroidale Antirheumatika/non-steroidal anti-inflammatory drugs; sE-Selektin, soluble E-Selektin; sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule-1. Die Modelle 2b-4b mit Adjustierung für den Taillenumfang anstelle des BMI finden sich im Anhang A5.

3.4.4 Sensitivitätsanalyse und Test auf Interaktion zwischen Diabetestypen

In einer Sensitivitätsanalyse wurde wie bereits in der ersten Analyse BMI durch den Taillenumfang ausgetauscht, um für Übergewicht zu adjustieren (Anhang A4, A5). Hier zeigten sich fast identische Regressionskoeffizienten und p-Werte für alle Assoziationen zwischen Immunmarkern und ADS-L4 Scores.

Beim Test auf Interaktion wurde ebenfalls wie in der Hauptanalyse untersucht, ob sich die Assoziationen zwischen Immunmarkern und ADS-L4 zwischen beiden Diabetestypen unterscheiden, wobei p-Werte < 0,05 als Hinweis für einen solchen Unterschied gewertet wurden. Ein solcher Unterschied ist zwischen T1D- und T2D-Probanden für sE-Selektin ($p_{\text{Interaktion}}=0,049$), nicht aber für die anderen Immunmarker zu beobachten (Tabelle 14). Die Sensitivitätsanalyse, in der BMI durch den Taillenumfang ausgetauscht wurde, um für Übergewicht zu adjustieren,

zeigte fast identische Regressionskoeffizienten und p-Werte für alle Interaktionsterme, außer für sE-Selektin (Anhang A6). Diese Assoziation ist jedoch nach Bonferroni-Korrektur nicht mehr signifikant.

Tabelle 14: **Interaktion in den Assoziationen zwischen Immunmarkern und ADS-L4 Score hinsichtlich Diabetestyp**

Variable	p _{Interaktion} für Modell 4a
hsCRP*Diabetestyp	0,103
IL-6*Diabetestyp	0,614
IL-18*Diabetestyp	0,081
Gesamt-Adiponektin*Diabetestyp	0,374
HMW-Adiponektin*Diabetestyp	0,130
HMW-/Gesamt-Adiponektin*Diabetestyp	0,195
sICAM-1*Diabetestyp	0,763
sE-Selektin*Diabetestyp	0,049

Die Tabelle zeigt p-Werte für die Interaktion zwischen logarithmierten Werten (ln) der Immunmarker und Diabetestyp in Zusammenhang mit ADS-L Scores aus Modell 4a der Tabellen 12 und 13. Fett gedruckte Werte stehen dabei für statistisch signifikante Korrelationen mit p-Werten < 0,05.

Das Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur beträgt $0,0063 \left(\frac{0,05}{8 \text{ Immunmarker}} \right)$.

Der Test auf Interaktion für Modell 4b mit Adjustierung für den Taillenumfang anstelle des BMI ist im Anhang A6 zu finden.

3.5 Lügenkriterium

Bei einem ADS-L Score von < -28 gilt ein Lügenkriterium als erfüllt und die Testvalidität kann nicht mehr garantiert werden. Deshalb wurde die gesamte Analyse nach Ausschluss der Probanden mit einem ADS-L Score von < -28 (n=42) wiederholt. Dabei zeigt sich, dass die Ergebnisse für die übrigen 392 Teilnehmer sich nicht von den Ergebnissen der vorher durchgeführten Analyse unterscheiden (Daten nicht aufgezeigt).

4 Diskussion

4.1 Wichtigste Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden 434 Probanden der DDS-Querschnittsstudie auf einen Zusammenhang zwischen Biomarkern der subklinischen Inflammation und depressiven Symptomen bei Menschen mit neu diagnostiziertem T1D und T2D untersucht. Hierzu wurden beide Probandengruppen getrennt voneinander betrachtet und Serumkonzentrationen der einzelnen Immunmarker, Depressivität mit Hilfe des ADS-L Scores und mögliche Störvariablen sowohl bei T1D- als auch T2D-Studienteilnehmern erfasst. Anschließend wurden in einer multivariaten Analyse die gefundenen Zusammenhänge zwischen Immunmarkern und ADS-L Scores für potentielle Kovariablen, zu denen Alter, Geschlecht, BMI, HbA1c, Serumfette, lipidsenkende und schmerzreduzierende Medikation sowie Anzahl von Komorbiditäten zählten, adjustiert.

Bei T1D-Teilnehmern fanden sich hohe sICAM-1 Serumkonzentrationen in Zusammenhang mit hohen ADS-L Scores. Die Verbindung zwischen erhöhten IL-6 Serumkonzentrationen und hohen ADS-L Scores war in dieser Gruppe ebenfalls vorhanden, zeigte sich jedoch nur nach Adjustierung für die Störvariablen aus den Modellen 1 und 2 (Alter, Geschlecht und BMI). Des Weiteren bestand ein positiver Zusammenhang zwischen hohen hsCRP Serumkonzentrationen und dem Verhältnis von HMW- zu Gesamt-Adiponektin mit hohen ADS-L Scores bei frisch diagnostizierten Probanden mit T2D, nachdem auch hier für zahlreiche Störvariablen adjustiert wurde. Die Tests auf Interaktion wiesen jedoch lediglich auf Unterschiede zwischen den beiden Diabetesgruppen bezüglich der Assoziationen zwischen sICAM-1 und depressiven Symptomen hin. Nach Bonferroni-Korrektur für multiples Testen blieb nur die Assoziation zwischen dem Verhältnis von HMW- zu Gesamt-Adiponektin und hohen ADS-L Scores bei T2D-Studienteilnehmern signifikant.

In der zweiten explorativen Analyse wurde nach einer Assoziation zwischen Biomarkern der subklinischen Inflammation und dem Sickness-Behaviour-Syndrom gesucht. Dazu wurden Serumkonzentrationen der einzelnen Immunmarker und dem ADS-L4 Score, einem für diese Untersuchung definierten Score zu den somatischen Symptomen der ADS-L (Schlafprobleme, Müdigkeit, Energieverlust und Veränderungen im Appetitverhalten), auf eine mögliche Verbindung hin untersucht. Dabei waren hohe sE-Selektin Serumkonzentrationen mit hohen ADS-L4 Scores nach Adjustierung für dieselben potentiellen Störvariablen wie in der ersten Analyse bei frisch diagnostizierten T1D-Studienteilnehmern assoziiert. Bei den frisch diagnostizierten T2D-Probanden gab es nach Adjustierung wie in der ersten Analyse eine Verbindung zwischen hohen hsCRP Serumkonzentrationen und hohen ADS-L4 Scores. Die Tests auf Interaktion wiesen nur auf einen Unterschied zwischen den Diabetesgruppen bezüglich der Assoziation von sE-Selektin mit depressiven Symptomen hin. Nach Bonferroni-Korrektur war keine dieser gefundenen Assoziationen mehr statistisch signifikant.

4.2 Inflammation und Depressivität bei T1D

Bei Studienteilnehmern mit T1D konnte eine positive Assoziation zwischen sICAM-1 Serumkonzentrationen und Depressivität beschrieben werden. Darüber hinaus zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen IL-6-Serumkonzentrationen und depressiven Symptomen, welcher jedoch nur der Adjustierung für Alter, Geschlecht und BMI standhielt.

Zum jetzigen Kenntnisstand gibt es keine Studien, die eine Assoziation zwischen Immunmarkern und depressiven Symptomen bei erwachsenen T1D-Patienten untersuchten. Es gibt jedoch eine ähnliche Studie (SEARCH), in der bei Kindern und Heranwachsenden <20 Jahre mit Diabetes analysiert wurden, ob Immunmarker und Depression miteinander in Verbindung stehen. Dabei wurden unter anderem Serumkonzentrationen für die Immunmarker CRP und IL-6 erhoben und Depression mit dem CES-D erfasst [98]. In dieser Studienpopulation zeigte sich ein Zusammenhang zwischen hohen CRP-Serumkonzentrationen und hohen CES-D Scores bei Probanden mit T1D. Dies konnte für den Immunmarker IL-6 nicht bestätigt werden [98]. Es fällt jedoch auf, dass sich die mittleren IL-6 Serumkonzentrationen stark unterscheiden (SEARCH: 17,7 pg/ml im Vergleich zu DDS: 0,90 pg/ml). Eine mögliche Erklärung dafür liegt in der Bestimmung der IL-6 Spiegel. Bei der DDS Studienpopulation wurde IL-6 mit einem hochsensitiven ELISA bestimmt, dessen Ergebnisse im Unterschied zu den SEARCH-Daten in guter Übereinstimmung zu Messdaten aus anderen Kohorten stehen.

Die Assoziation zwischen sICAM-1 und depressiven Symptomen präsentierte sich als statistisch signifikant. Jedoch kann dieser Zusammenhang der Korrektur für multiples Testen nicht standhalten. Ebenso verhielt es sich mit IL-6. Dies bedeutet für die Interpretation, dass die vorliegende Studie Hinweise für eine Verbindung beider Immunmarker mit Depressivität aufzeigt. Diese müssen jedoch in anderen Studienpopulationen bestätigt werden. Die Tatsache, dass die Signifikanzen einer Korrektur für multiples Testen nicht standhielten, kann durchaus im begrenzten Stichprobenumfang der DDS gelegen haben. Dagegen konnte in der größeren MONICA/KORA Studie ein Zusammenhang zwischen IL-6 und sICAM-1 mit kardiovaskulären Ereignissen hergestellt werden [114]. Dies lässt die Hypothese zu, dass beide Immunmarker zum erhöhten Risiko von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit T1D und depressiven Symptomen beitragen.

4.3 Inflammation und Depressivität bei T2D

Bei Probanden mit T2D zeigte sich eine positive Assoziation zwischen hohen hsCRP Serumkonzentrationen und Depressivität. Außerdem steht das Verhältnis aus HMW- zu Gesamt-Adiponektin in Verbindung mit depressiven Symptomen.

Vergleichbare Untersuchungen gibt es zum jetzigen Kenntnisstand in 4 Studienpopulationen, die sich teilweise von der DDS-Population unterscheiden. Dazu gehört die Größe der Studienpopulation, Ethnizität, Dauer seit Diabetesdiagnose, Auswahl der Immunmarker und Erfassung von depressiven Symptomen [98, 115-117].

Die Studie, die sich am besten mit dieser Arbeit vergleichen lässt, ist die South London Diabetes (SOUL-D) Studie. Als Studienpopulation wurden 1790 Probanden mit T2D rekrutiert, bei denen die Dauer seit Diabetesdiagnose <6 Monate betrug. Es wurden Serumkonzentrationen unter anderem von hsCRP, IL-6 und Adiponektin bestimmt und depressive Symptome mit dem Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-9) erfasst [117]. Dabei zeigte sich nach multivariater Adjustierung für Confounder sowohl in der DDS als auch in der SOUL-D Population eine positive Assoziation zwischen hsCRP und ADS-L bzw. PHQ-9 Scores. Des Weiteren stimmten auch die statistisch nicht signifikanten Ergebnisse für IL-6 und Adiponektin beider Untersuchungen überein. Darüber hinaus lieferte die DDS-Population neue Daten für die Immunmarker IL-18, HMW-Adiponektin, das Verhältnis von HMW- zu Gesamt-Adiponektin, sICAM-1 und sE-Selektin.

Patienten mit einer im Durchschnitt 14,6 Jahre lang bestehenden Diabeteserkrankung wurden in der japanischen „Diabetes Distress and Care Registry at Tenri“ Studienpopulation erfasst. Es wurden bei 3573 Probanden hsCRP Serumkonzentrationen bestimmt und PHQ-9 Scores erhoben [115]. Dabei konnte nach Adjustierung für zahlreiche Kovariablen in einer multivariaten Analyse gezeigt werden, dass hsCRP und schwere Depressionen bei Probanden mit einem BMI ≥ 25 kg/m² positiv miteinander assoziiert sind. Dieses Ergebnis ähnelte dem Ergebnis, das in der DDS-Population gefunden wurde, in der der mittlere BMI bei T2D Probanden bei 31,5 kg/m² lag. Da in Japan ein BMI ≥ 25 kg/m² und in Europa ein BMI von ≥ 30 kg/m² als adipös gelten, sprechen beide Ergebnisse für eine positive Assoziation von hsCRP und Depressivität bei adipösen Patienten mit T2D.

In der 3075 Probanden umfassenden Health, Aging and Body Composition (Health ABC) Studie wurden Patienten mit T2D-Erkrankung darauf untersucht, ob hohe Konzentrationen von IL-6 und CRP im Blut mit hohen CES-D Scores in Verbindung stehen. Es konnte gezeigt werden, dass IL-6 und CRP in Verbindung mit depressiven Symptomen stehen [116], was mit den Ergebnissen aus der DDS für CRP, nicht jedoch für IL-6, übereinstimmte. Dabei umfasste die Probandengruppe mit T2D und Depressivität aber nur einen Bruchteil der analysierten Gesamtbevölkerung (<1%). Außerdem fielen beim Gegenüberstellen der DDS und der Health ABC Studie zahlreiche wichtige Unterschiede auf, welche die Vergleichbarkeit begrenzen. So bestanden Differenzen beim Alter der Studienteilnehmer (DDS: 18-69 vs. Health ABC: 70-79), der Dauer seit Diabetesdiagnose (DDS: <12 Monate vs. Health ABC: durchschnittlich 14,1 Jahre) und der Definition von Depressivität (DDS: kontinuierliche Scores bei der Gesamtbevölkerung vs. Health ABC: Probanden mit CES-D Score ≥ 20).

In der bereits erwähnten SEARCH Studie wurden auch T2D-Patienten mit <20 Jahren erfasst. Dabei konnte jedoch für die 333 Studienteilnehmer keinerlei Verbindung zwischen hohen CRP, IL-6 und Gesamt-Adiponektin mit hohen CES-D Scores hergestellt werden [98]. Das bedeutet, dass in der DDS und in der SEARCH Studie, bezogen auf IL-6 und Gesamt-Adiponektin gleiche, bezogen auf CRP aber unterschiedliche Ergebnisse bestehen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bislang am meisten Evidenz für einen positiven Zusammenhang zwischen hohen CRP Serumkonzentrationen und depressiven Symptomen bei Patienten mit T2D vorliegt. Hierbei scheint die Dauer seit Diagnose nur eine geringe Rolle zu spielen, da sowohl bei frisch diagnostiziertem, wie auch bei lange bestehendem T2D diese Assoziation gefunden wurde. Zu diesem Schluss kommen auch Metaanalysen, in denen populationsbasierte Querschnittsstudien zusammengefasst wurden [90, 91]. Zu IL-6 lässt sich eine solch klare Aussage bei T2D-Probanden jedoch nicht formulieren. Es gibt positive Assoziationen zwischen hohen IL-6 Serumkonzentrationen und Depressivität, aber diese nur in nichtdiabetischen Populationsanalysen [49, 90, 91, 118].

Der positive Zusammenhang zwischen dem Verhältnis aus HMW- zu Gesamt-Adiponektin mit Depressivität scheint zunächst überraschend. HMW-Adiponektin wird als die biologisch aktivste Form des Adiponektin beschrieben [76]. Darüber hinaus zeigten sich in der T2D-Probandengruppe niedrige Konzentrationen von HMW-Adiponektin [119], was die Entstehung von T2D fördern soll [59]. Zusätzlich wurden Ergebnisse beschrieben, in denen HMW-Adiponektin und das Verhältnis von HMW- zu Gesamt-Adiponektin besser vor kardiovaskulären Erkrankungen schützten als das Gesamt-Adiponektin [120]. Im Gegensatz dazu konnte in verschiedenen Kohortenstudien gezeigt werden, dass hohe HMW-Adiponektin Konzentrationen und das Verhältnis von HMW- zu Gesamt-Adiponektin in Verbindung mit einem höheren Risiko an einer Koronaren Herzkrankheit (KHK) oder Herzinsuffizienz zu erkranken stehen [121,122]. Ähnliches bestätigte sich für den Zusammenhang zwischen HMW- bzw. Gesamt-Adiponektin und dem Risiko einer Diabeteserkrankung, da bei hohen Konzentrationen möglicherweise der insulin-sensitivierende Effekt an den Zielzellen verloren geht [123]. Somit lässt sich die in der DDS-Population gefundene Assoziation zwischen dem hohen Verhältnis von HMW- zu Gesamt-Adiponektin und hohen ADS-L Scores möglicherweise mit dem Verlust dieses bei niedrigen Konzentrationen protektiven Effekts erklären. Darüber hinaus wurde bereits in früheren Arbeiten ein Zusammenhang zwischen hohen HMW-Adiponektin, Gesamt-Adiponektin und dem Verhältnis von HMW- zu Gesamt-Adiponektin mit sensomotorischer Polyneuropathie und kardial autonomer Dysfunktion für diese Kohorte beschrieben [99, 100]. Somit scheint es, dass hohe Adiponektinkonzentrationen mit depressiven Symptomen, Polyneuropathie und kardial autonomer Dysfunktion in Verbindung stehen. Für die beiden Letztgenannten gibt es zahlreiche Belege, welche diese Assoziation bei Personen mit T2D untermauern [124-126]. Möglicherweise beruht die Verbindung zwischen hohen Adiponektinkonzentrationen und diabetischen sowie nicht diabetischen Komplikationen darauf, dass Adiponektin als Antwort auf metabolische oder immunologische Stimuli hochreguliert wird, dies jedoch nicht den gewünschten protektiven Effekt bringt und für die oben beschriebenen Komplikationen einen Risikoindikator, aber keinen direkten Risikofaktor, darstellt. Des Weiteren ist es wichtig herauszustellen, dass diese Resultate der Analyse der DDS Population an T2D-Patienten und nicht an einer populationsbasierten Kohorte durchgeführt wurden. Außerdem wurden nur Probanden eingeschlossen, bei denen die Diabetesdiagnose nicht länger als 12 Monate bestand und somit mögliche

Confounder in Form von diabetesbezogenen Komorbiditäten die Assoziation zwischen hohen Adiponektinkonzentrationen und hoher Depressivität nicht oder nur wenig beeinflussen konnten.

4.4 Inflammation und Sickness-Behaviour-Syndrom bei T1D und T2D

Das Sickness-Behaviour-Syndrom wird u.a. durch die Symptome Schlafprobleme, Müdigkeit, Energieverlust und Veränderungen im Appetitverhalten charakterisiert. Gegenstand aktueller Forschungen sind Verbindungen zwischen (subklinischer) Inflammation und diesem Symptomkomplex. Diesbezüglich gibt es eine Metaanalyse, in der die Daten aus den US National Health and Nutrition Surveys aus dem Jahr 2005-2006, 2007-2008 und 2009-2010 analysiert wurden. Hier wurden insgesamt 15.071 Probanden eingeschlossen und es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen hohen CRP Konzentrationen und jeweils hohen Scores für Schlafprobleme, Müdigkeit bzw. Energieverlust und Veränderungen im Appetitverhalten festgestellt [97]. Aus diesem Grund sollte nun die DDS-Kohorte daraufhin überprüft werden, ob ein solcher Zusammenhang bei T1D- und T2D-Patienten besteht. Dabei handelte es sich um eine neue Analyse, da eine solche Untersuchung bei Menschen mit Diabetes noch nie durchgeführt wurde. Zur Überprüfung wurde ein separater Score, der ADS-L4 Score, gebildet, welcher die Antworten auf die Fragen nach den 4 Symptomen des Sickness-Behaviour-Syndroms abbildet. Im Anschluss wurde dann zur Untersuchung einer möglichen Assoziation zwischen den Immunmarkern der subklinischen Inflammation und dem ADS-L4 Score für die potentiellen Confounder aus der ersten Analyse adjustiert.

Bei den T1D-Studienteilnehmern wurde ein Zusammenhang zwischen hohen sE-Selektin Serumkonzentrationen und ADS-L4 Scores gefunden, der nicht für den ADS-L Score beobachtet werden konnte. Im Gegensatz waren IL-6 und sICAM-1 nur mit dem ADS-L, aber nicht mit dem ADS-L4 Score assoziiert. Bei den T2D-Probanden fand sich eine Verbindung zwischen hsCRP Konzentrationen und sowohl ADS-L als auch ADS-L4 Scores, während die Assoziation zwischen HMW/Gesamt-Adiponektin nur für den ADS-L, nicht aber für den ADS-L4 Score gesehen werden konnte.

Aus diesem Vergleich lässt sich ableiten, dass hsCRP bei Patienten mit T2D sowohl mit Depressivität als auch dem Sickness-Behaviour-Syndrom assoziiert sind. Andererseits gibt es jedoch auch Immunmarker, die nur mit Depressivität (IL-6 und das Verhältnis von HMW- zu Gesamt-Adiponektin) oder dem Sickness-Behaviour-Syndrom (sE-Selektin) in Verbindung stehen. Dies legt nahe, dass es sinnvoll ist, in weiteren Analysen genauer zu untersuchen, welche Aspekte der Immunaktivierung mit verschiedenen Symptomen der Depression assoziiert sind.

4.5 Unterschiede zwischen T1D, T2D und der allgemeinen Bevölkerung bei der Assoziation zwischen Inflammation und Depressivität

Obwohl T1D und T2D beide das Wort „Diabetes“ im Namen tragen, sind Ätiologie, Auswirkungen auf Insulinresistenz, Zerstörung von Beta-Zellen und Beeinflussung der

Inflammation in beiden Erkrankungen verschieden. Daher ist es sinnvoll zu untersuchen, ob es Unterschiede in der Assoziation zwischen Inflammation und diabetesassoziierten Komplikationen, speziell mit Depressivität, zwischen den beiden Diabetestypen gibt [127]. Lediglich in der SEARCH Studie wurden Immunmarker der subklinischen Inflammation mit depressiven Symptomen bei sowohl T1D-, als auch T2D-Patienten analysiert [98]. Es wurde jedoch, im Gegensatz zur DDS-Population, kein Test auf Interaktion zwischen den beiden Gruppen durchgeführt. Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind mit Vorsicht zu interpretieren, da es sich um eine kleine Kohorte handelt, bei der nach Bonferroni-Korrektur keine statistische Assoziation mehr zwischen CRP bzw. IL-6 und Depressivität bestehen. Auch der Test auf Interaktion ist nach dieser Korrektur nicht mehr signifikant. Lediglich der Zusammenhang zwischen dem Verhältnis von HMW- zu Gesamt-Adiponektin und depressiven Symptomen bei T2D-Probanden bleibt auch nach Bonferroni-Korrektur bestehen.

Dabei gibt es zwei mögliche Theorien, woher die unterschiedlichen pathophysiologischen Verbindungen zwischen Inflammation und diabetischen Komplikationen bei Diabetespatienten stammen. Einerseits wird davon ausgegangen, dass die Ätiologie der beiden Diabetestypen eine große Rolle spielt und spezifische Folgeschäden daraus resultieren können. Andererseits bestanden bei den durchschnittlich älteren T2D-Patienten häufig schon lange vor der Diagnose erhöhte Blutglukosekonzentrationen im Vergleich zu den T1D-Probanden. Dies könnte zu einer nicht erkannten und länger anhaltenden subklinischen Inflammation geführt haben. Eine Normierung der Dauer seit Diabetesdiagnose bei beiden Diabetesgruppen hilft hier nicht, diese Differenzen zu erklären, da diese Hyperglykämien bei T2D-Patienten häufig unbemerkt bleiben. Weitere Schlüsse und mögliche Vorhersagen lassen sich nach Abschluss der Follow-Up-Untersuchungen für die Assoziation zwischen Inflammation und Depressivität bei Diabeteserkrankten formulieren.

Ziel dieser Arbeit war es, sich auf Probanden mit Diabetes zu konzentrieren. Aus diesem Grund wurde keine Kontrollgruppe eingeschlossen, was keine Aussagen über die Assoziation von Immunmarkern und depressiven Symptomen bei Nichterkrankten erlaubt. Dennoch ist der Zusammenhang zwischen hsCRP und ADS-L Scores bei T2D-Teilnehmern vergleichbar mit den Ergebnissen der Metaanalysen von populationsbasierten Studien zu diesem Thema [90, 91]. Auch die Verbindung zwischen IL-6 und ADS-L Scores der T1D-Probanden wurde bereits in einer Metanalyse zum Thema Immunmarker und Depressivität beschrieben [118]. Fraglich bleibt jedoch, weshalb sich in der DDS Population keine Assoziationen für hsCRP und ADS-L Scores bei T1D- bzw. IL-6 und ADS-L Scores bei T2D-Probanden zeigten. Für die Immunmarker IL-18 und Gesamt-Adiponektin konnte, wie auch schon in anderen populationsbasierten Studien, keine Verbindung mit depressiven Symptomen hergestellt werden [128, 129]. Die Resultate für HMW-Adiponektin und das Verhältnis aus HMW- zu Gesamt-Adiponektin sind neu, da es aktuell keine vergleichbaren Ergebnisse aus populationsbasierten Studien gibt. So müssen zukünftige Studien die hier beobachteten Zusammenhänge replizieren. Des Weiteren ähneln die Assoziationen zwischen sICAM-1 und depressiven Symptomen dieser Arbeit Ergebnissen

anderer populationsbasierter Studien [130,131]. Dabei ist es ungeklärt, aus welchem Grund nur positive Resultate für die T1D- und nicht zusätzlich auch für die T2D-Probanden bestehen, denn die Maastricht-Studie kam zu dem Ergebnis, dass es keine Interaktion mit dem Diabetestyp bezogen auf die Assoziation von sICAM-1 und depressiven Symptomen gibt [131].

Ergebnisse aus der zweiten Analyse müssen ebenfalls vor dem Hintergrund gesehen werden, dass es für den größten Teil dieser Daten keine Vergleichswerte aus anderen Studien gibt. Der Zusammenhang zwischen hsCRP und dem Sickness-Behaviour-Syndrom bei T2D wurde in ähnlicher Form bereits für eine allgemeine Bevölkerungsstichprobe beschrieben [97]. Jedoch müssen weitere Studien klären, ob dieser Zusammenhang auch bei Personen mit T1D gefunden werden kann. Es ist überraschend, dass kein Zusammenhang zwischen hohen IL-6 Serumkonzentrationen und dem Sickness-Behaviour-Syndrom gefunden wurde, denn einige Publikationen diskutieren eine mögliche Verbindung [132, 133]. Dabei handelt es sich jedoch nicht um reine Diabetespatientenkollektive, was zukünftige Studien zur Klärung dieser Frage voraussetzt. Insgesamt stehen diese Ergebnisse im Einklang mit der primären Analyse, in der ebenfalls keine Verbindung zwischen IL-6 und dem kompletten ADS-L Score beobachtet werden konnte. Weiterhin kann die vorliegende Studie auch nicht abschließend klären, warum keine Assoziation zwischen Veränderungen der Adiponektinserumkonzentrationen und dem Sickness-Behaviour-Syndrom gefunden wurde. Hierzu gibt es Studien an Mäusen, in denen geringe Adiponektinkonzentrationen mit einem erhöhten Auftreten von Symptomen des Sickness-Behaviour-Syndroms aufgezeigt wurden [134]. Ein Vergleich zwischen einer Tier- und einer menschlichen Population ist zwar stark begrenzt, zeigt jedoch, dass auch diesem möglichen Zusammenhang in Zukunft nachgegangen werden sollte. Bezüglich der Assoziationen zwischen sICAM-1 bzw. sE-Selektin und dem Sickness-Behaviour-Syndrom müssen zukünftige Studien die Ergebnisse dieser Arbeit einordnen, da hierzu keine Veröffentlichungen bestehen.

4.6 Implikation und Bedeutung der Arbeit

Aus dem Querschnittsstudiendesign lassen sich nur Assoziationen ableiten. Trotzdem können hier mögliche Ansätze zur Modifikation der subklinischen Inflammation erkannt werden. Da sowohl die Entstehung von Diabetes als auch von Depression im Zusammenhang mit einer erhöhten subklinischen Inflammation stehen, ist es wichtig, auch alternative Ansätze zur Prävention bzw. Therapie beider Erkrankungen zu finden.

Zu diesen möglichen Ansätzen gehört die Immunmodulation durch Intervention bei Lifestylefaktoren wie Ernährung und Bewegung. So konnte in einer klinisch-retrospektiven Studie beobachtet werden, dass der Konsum von gesüßten Getränken und Speisen mit höheren Serumkonzentrationen von CRP assoziiert war [135]. In einer Fall-Kontroll-Studie konnte bei T2D-Patienten eine deutlich ausgeprägte proinflammatorische Immunantwort, im Vergleich zu Nichterkrankten, erfasst werden [136]. Des Weiteren wurde in einer Fall-Kontroll-Studie festgestellt, dass Mahlzeiten mit hohem Anteil an gesättigten Fettsäuren die Bildung von IL-6, IL-18 und Adhäsionsmolekülen förderten [137, 138]. Im Gegensatz dazu wurden in einer

systematischen Übersichtsarbeit gezeigt, dass ballaststoffreiche Kost die Serumspiegel für CRP um bis zu 54% senken konnten [139]. Des Weiteren kann Bewegung subklinische Inflammation modifizieren. In einer menschlichen Muskelzellkultur wurden initial nach muskulärer Beanspruchung proinflammatorische Zytokine wie IL-6 ausgeschüttet [140]. Im Anschluss daran überwog jedoch eine antiinflammatorische Immunantwort in Form von einer IL-10 Sekretion, was in einer klinischen-prospektiven Studie beobachtet werden konnte [141].

Ein möglicher weiterer Ansatz zur Immunmodulation ist der Einsatz von Antidiabetika und antiinflammatorischen Medikamenten. So zeigte sich während des Diabetes Prevention Program (DPP), einer randomisiert-kontrollierten Interventionsstudie, dass Metformin die Serumkonzentration von CRP bei Patienten mit einer Glukosetoleranzstörung senkt [142]. Des Weiteren konnte in einer systematischen Übersichtsarbeit beobachtet werden, dass Menschen mit und ohne Diabetes nach Einnahme von Insulin-Sensitizern/Glitazonen reduzierte CRP-Serumkonzentrationen aufwiesen [143]. Weiterhin senkten sowohl Inkretinmimetika, als auch SGLT-2-Inhibitoren und Insulin die Serumkonzentration von CRP und IL-6 in verschiedenen klinisch-prospektiven und tierexperimentellen Studien [144-147]. Außerdem konnten in einer Fall-Kontroll-Studie geringere Serumkonzentrationen der Immunmarker CRP und IL-6 beim Einsatz von Anti-IL-1b Präparaten, die einen Vertreter aus der Gruppe der antiinflammatorischen Wirkstoffe repräsentieren, beobachtet werden [148].

Die Grundlagenforschung liefert Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen subklinischer Inflammation und Depression. So konnten in systematischen Übersichtsarbeiten beobachtet werden, dass bei der Beeinflussung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse bzw. beim Eingreifen in neuronale und neurotransmittervermittelte Abläufe, proinflammatorische Prozesse getriggert wurden, die die Entwicklung einer Depression förderten [149, 150]. Umgekehrt scheint es so, dass Depression auch die Inflammation beeinflusst. Es konnte in einer systematischen Übersichtsarbeit gezeigt werden, dass der Einsatz von Antidepressiva bei bestehender Depression die Serumkonzentration von Immunmarkern reduzierte [151].

Dies weist darauf hin, dass subklinische Inflammation ein modifizierbarer Risikofaktor für die Entstehung von Depression, Diabetes und Komplikationen des Diabetes sein kann. Nach den in dieser Arbeit gefundenen Zusammenhängen zwischen Inflammation und Depression bei Diabetespatienten stellt sich nun die Frage, ob eine sanfte Immunmodulation möglicherweise inflammatorische Prozesse beeinflussen und somit die Entstehung von Komplikationen des Diabetes reduzieren bzw. bestehende Komplikationen abschwächen kann. Zu einer weiteren Klärung dieser Frage wären prospektive Beobachtungsstudien und Interventionsstudien erforderlich.

4.7 Stärken und Schwächen dieser Arbeit

In dieser Arbeit finden sich einige Stärken, die hier kurz benannt werden sollen. Dazu zählt, dass in dieser Arbeit eine Diabetikerpopulation mit einer Dauer seit Diabetesdiagnose von <12 Monaten untersucht wurde. Dadurch sind diabetesassoziierte Folgeerkrankungen noch nicht

bzw. nicht stark ausgeprägt und somit die Gefahr von potentiellm Confounding reduziert. Darüber hinaus konnten Biomarker der subklinischen Inflammation identifiziert werden und ihre Bedeutung als Risikofaktor für diabetesbezogene Folgeerkrankungen, speziell in diesem Fall Depressivität, eingeordnet werden. Eine weitere Stärke ist die Zusammensetzung der Studienpopulation, welche aus zwei relativ großen Gruppen für sowohl T1D als auch T2D besteht. Daraus resultiert die Möglichkeit, Vergleiche zwischen beiden Gruppen für viele unterschiedliche Immunmarker und ihre Rolle bei der Entwicklung von Folgeerkrankungen aufzustellen. Positiv zu bewerten ist auch die zweite Analyse, welche die Untersuchung der Assoziation zwischen Immunmarkern und dem Sickness-Behaviour-Syndrom ermöglichte. Dieser spezielle Zusammenhang wurde bis jetzt nur sehr wenig analysiert und diese Arbeit liefert nun erste Ergebnisse zu dieser Fragestellung.

Ein allgemeines Problem bei dieser Fragestellung ist die Heterogenität der depressiven Erkrankungen und die verschiedenen Messinstrumente zur Erfassung dieser Krankheitsentitäten. So lassen sich die Ergebnisse dieser Arbeit, die mithilfe des ADS-L Scores erfasst wurden, zwar grundsätzlich, jedoch nicht im Detail mit Ergebnissen aus Studien vergleichen, die zum Beispiel den PHQ-9 als Messinstrument für Depressivität verwendeten. Eine weitere Schwäche dieser Arbeit ist das Querschnittsstudiendesign. Es erlaubt nur die Resultate als Momentaufnahme zu einem bestimmten Zeitpunkt einzuordnen. Somit ist es nicht möglich zu beobachten, in welchem zeitlichen Zusammenhang die Merkmale auftreten und inwieweit sie zusammenhängen. Des Weiteren ist die Studienpopulation dadurch charakterisiert, dass nur Probanden mit wenig oder mittelstark ausgeprägten depressiven Symptomen eingeschlossen wurden. Somit spiegelt die hier analysierte Studienpopulation nicht den gesamten Umfang der möglichen ADS-L Scores wieder. Eine Übertragung der Resultate auf eine Allgemeinbevölkerung ist somit nicht möglich. Eine weitere Schwäche dieser Arbeit liegt darin, dass die Fallzahl der T1D-Teilnehmergruppe gering war, so dass auch die statistische Power gering ausfiel. Des Weiteren repräsentieren die Probanden eine Selektion; so nahmen überwiegend Patienten mit guter glykämischer Kontrolle teil. Eine Übertragung auf die Gesamtbevölkerung der Diabetespatienten ist damit nicht möglich. Außerdem wurden Patienten mit einer regelmäßigen Einnahme von stark immunmodulatorischen bzw. immunsupprimierenden Medikamenten ausgeschlossen. Jedoch wurden Patienten mit regelmäßiger Einnahme von schwach immunmodulatorischen bzw. immunsupprimierenden Medikamenten wie zum Beispiel orale Kontrazeptiva oder Beta-Blocker nicht ausgeschlossen. Dies geschah vor dem Hintergrund, keine überdurchschnittlich gesunde Studienpopulation zu schaffen. Zuletzt kann man kritisieren, dass es keine Kontrollgruppe ohne Diabetespatienten gibt, wodurch ein Vergleich zwischen der Assoziation von Immunmarkern und ADS-L Scores bei Menschen mit bzw. ohne Diabetes nicht möglich ist.

4.8 Zusammenfassung und Ausblick

Das Verhältnis von HMW- zu Gesamt-Adiponektin war positiv assoziiert mit hohen ADS-L Scores bei Probanden mit neu diagnostiziertem T2D. Dieser Zusammenhang war unabhängig von potentiellen anthropometrischen und metabolischen Confoundern sowie diabetes-assoziierten Komorbiditäten. Weiterhin konnten Tendenzen für einige der anderen Immunmarker beobachtet werden. Dabei kommt es nicht zu einer allgemeinen Aktivierung der Inflammation, sondern spezifische Immunmarker waren mit depressiven Symptomen in der jeweiligen Probandengruppe verknüpft. Hier scheint auch eine Tendenz für Unterschiede zwischen den beiden Diabetestypen zu bestehen. Diese Arbeit liefert zusätzlich Hinweise darauf, dass Inflammation und das Sickness-Behaviour-Syndrom in Verbindung stehen könnten. In der Folge müssen die hier gefunden Ergebnisse in Bezug auf die Entstehung von Depression und ihrer Vorhersagbarkeit, sowie die mögliche Entstehung des Sickness-Behaviour-Syndroms bei Diabetespatienten in weiteren prospektiven Arbeiten untersucht werden. Hierzu sollte eine Analyse des Follow-Up dieser Kohorte weitere Aufschlüsse liefern. Wenn die subklinische Inflammation als Risikofaktor der Entstehung depressiver Symptome bei Diabetikern bestätigt werden kann, könnten immunmodulatorische Ansätze von klinischem Nutzen für diese Patientenpopulation sein.

5 Literaturverzeichnis

1. von Engelhardt D. **Diabetes: Its Medical and Cultural History. Outlines - Texts - Bibliography.** Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, 1989.
2. Rathmann W, Scheidt-Nave C, Roden M, Herder C. **Typ-2-Diabetes: Prävalenz und Relevanz angeborener und erworbener Faktoren für die Prädiktion.** Deutsches Ärzteblatt International 2013;110:331-337.
3. Wagner G, Icks A, Redaelli M, Albers B, Abholz HH. **Assoziation von Diabetes Typ 2 und Depressivität - Verhaltenspsychologische und biologische Aspekte.** Deutsche Medizinische Wochenschrift 2014;139:369-374.
4. American Diabetes Association. **Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.** Diabetes Care 2014;37:81-90.
5. American Diabetes Association. **2. Classification and Diagnosis of Diabetes.** Diabetes Care 2015;38:8-16.
6. International Diabetes Federation. **Diabetes Atlas.** 2014. Verfügbar auf <http://diabetesatlas.org/resources/previous-editions.html> Zugegriffen am 18.02.2018.
7. Guder WG. **Das Laborbuch für Klinik und Praxis.** München, Urban & Fischer Verlag, 2005.
8. Maedler K, Sergeev P, Ris F, Oberholzer J, Joller-Jemelka HI, Spinas GA, Kaiser N, Halban PA, Donath MY. **Glucose-induced beta cell production of IL-1beta contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets.** The Journal of Clinical Investigation 2002;110:851-860.
9. Scheuing N, Holl RW, Dockter G, Fink K, Junge S, Naehrlich L, Smaczny C, Staab D, Thalhammer G, van Koningsbruggen-Rietschel S, Ballmann M. **Diabetes in cystic fibrosis: multicenter screening results based on current guidelines.** PLOS ONE 2013;8:e81545.
10. Suh S, Park MK. **Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: An Important but Overlooked Problem.** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2017;32:180-189.
11. Kerner W, Brückel J. **Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft.** Diabetologie und Stoffwechsel 2011;6:107-110.
12. Böhm BO, Dreyer M, Fritsche A, Füchtenbusch M, Götz S, Martin S. **Evidenzbasierte Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes.** 2011. Verfügbar auf <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/evidenzbasierte-leitlinien.html>. Zugegriffen am 18.02.2018.
13. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. **The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.** The Diabetes Control and

- Complications Trial Research Group.** The New England Journal of Medicine 1993;329:977-986.
14. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). **Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes, Langfassung, 1. Auflage. Version 4.** 2013, zuletzt geändert: November 2014. Verfügbar auf: www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de. Zugegriffen am 18.02.2018.
 15. Pfeiffer AFH, Klein A, Harald H. **Therapie des Diabetes mellitus Typ 2.** Deutsches Ärzteblatt International 2014;111:69-82.
 16. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. **Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1).** Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013;56:668-677.
 17. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, Ferreira T, Segre AV, Steinthorsdottir V, Strawbridge RJ, Khan H, Grallert H, Mahajan A, Prokopenko I, Kang HM, Dina C, Esko T, Fraser RM, Kanoni S, Kumar A, Lagou V, Langenberg C, Luan J, Lindgren CM, Muller-Nurasyid M, Pechlivanis S, Rayner NW, Scott LJ, Wiltshire S, Yengo L, Kinnunen L, Rossin EJ, Raychaudhuri S, Johnson AD, Dimas AS, Loos RJ, Vedantam S, Chen H, Florez JC, Fox C, Liu CT, Rybin D, Couper DJ, Kao WH, Li M, Cornelis MC, Kraft P, Sun Q, van Dam RM, Stringham HM, chine PS, Fischer K, Fontanillas P, Holmen OL, Hunt SE, Jackson AU, Kong A, Lawrence R, Meyer J, Perry JR, Platou CG, Potter S, Rehnberg E, Robertson N, Sivapalaratnam S, Stancakva A, Stirrups K, Thorleifsson G, Tikkanen E, Wood AR, Almgren P, Atalay M, Benediktsson R, Bonnycastle LL, Burtt N, Carey J, Charpentier G, Crenshaw AT, Doney AS, Dorkhan M, Eddins S, Emilsson V, Eury E, Forsen T, Gertow K, Gigante B, Grant GB, Groves CJ, Guiducci C, Herder C, Hreidarsson AB, Hui J, James A, Jonsson A, Rathmann W, Klopp N, Kravic J, Krjutskov K, Langford C, Leander K, Lindholm E, Lobbens S, Mannisto S, Mirza G, Muhleisen TW, Musk B, Parkin M, Rallidis L, Saramies J, Sennblad B, Shah S, Sigurdsson G, Silveira A, Steinbach G, Thorand B, Trakalo J, Veglia F, Wennauer R, Winckler W, Zabaneh D, Campbell H, van Duijn C, Uitterlinden AG, Hofman A, Sijbrands E, Abecasis GR, Owen KR, Zeggini E, Trip MD, Forouhi NG, Syvanen AC, Eriksson JG, Peltonen L, Nothen MM, Balkau B, Palmer CN, Lyssenko V, Tuomi T, Isomaa B, Hunter DJ, Qi L, Shuldiner AR, Roden M, Barroso I, Wilsgaard T, Beilby J, Hovingh K, Prince JF, Wilson JF, Raurama R, Lakka TA, Lind L, Dedoussis G, Njolstad I, Pedersen NL, Khaw KT, Wareham NJ, Keinanen-Kiukaanniemi SM, Saaristo TE, Korpi-Hyovalti E, Saltevo J, Laakso M, Kuusisto J, Metspalu A, Collins FS, Mohlke KL, Bergman RN, Tuomilehto J, Boehm BO, Gieger C, Hveem K, Cauchi S, Froguel P, Baldassarre D, Tremoli E, Humphries SE, Saleheen D, Danesh J, Ingelsson E, Ripatti S, Salomaa V, Erbel R, Jockel KH, Moebus S, Peters A, Illig T, de Faire U, Hamsten A, Morris AD, Donnelly PJ, Frayling TM, Hattersley AT, Boerwinkle E, Melander O, Kathiresan S, Nilsson PM, Deloukas P, Thorsteinsdottir U, Groop LC, Stefansson K, Hu F, Pankow JS, Dupuis J, Meigs JB, Altshuler D, Boehnke M, McCarthy MI. **Large-scale association analysis provides**

- insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes.** Nature Genetics 2012;44:981-990.
18. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornus J. **Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis.** JAMA 2007;298:2654-2664.
 19. Sacerdote C, Ricceri F, Rolandsson O, Baldi I, Chirlaque MD, Feskens E, Bendinelli B, Ardanaz E, Arriola L, Balkau B, Bergmann M, Beulens JW, Boeing H, Clavel-Chapelon F, Crowe F, de Lauzon-Guillain B, Forouhi N, Franks PW, Gallo V, Gonzalez C, Halkjaer J, Illner AK, Kaaks R, Key T, Khaw KT, Navarro C, Nilsson PM, Dal Ton SO, Overad K, Pala V, Palli D, Panico S, Polidoro S, Quiros JR, Romieu I, Sanchez MJ, Slimani N, Sluijs I, Spijkerman A, Teucher B, Tjonneland A, Tumino R, van der AD, Vergnaud AC, Wennberg P, Sharp S, Langenberg C, Riboli E, Vineis P, Wareham N. **Lower educational level is a predictor of incident type 2 diabetes in European countries: the EPIC-InterAct study.** International Journal of Epidemiology 2012;41:1162-1173.
 20. Maier W, Holle R, Hunger M, Peters A, Meisinger C, Greiser KH, Kluttig A, Volzke H, Schipf S, Moebus S, Bokhof B, Berger K, Mueller G, Rathmann W, Tamayo T, Mielck A. **The impact of regional deprivation and individual socio-economic status on the prevalence of Type 2 diabetes in Germany. A pooled analysis of five population-based studies.** Diabetic Medicine 2013;30:e78-e86.
 21. Muller G, Kluttig A, Greiser KH, Moebus S, Slomiany U, Schipf S, Volzke H, Maier W, Meisinger C, Tamayo T, Rathmann W, Berger K. **Regional and neighborhood disparities in the odds of type 2 diabetes: results from 5 population-based studies in Germany (DIAB-CORE consortium).** American Journal of Epidemiology 2013;178:221-230.
 22. Kraemer U, Herder C, Sugiri D, Strassburger K, Schikowski T, Ranft U, Rathmann W. **Traffic-related air pollution and incident type 2 diabetes: results from the SALIA cohort study.** Environmental Health Perspectives 2010;118:1273-1279.
 23. Pouwer F, Kupper N, Adriaanse MC. **Does emotional stress cause type 2 diabetes mellitus? A review from the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium.** Discovery Medicine 2010;45:112-118.
 24. Hypponen E, Virtanen SM, Kenward MG, Knip M, Akerblom HK. **Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children.** Diabetes Care 2000;23:1755-1760.
 25. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. **S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, Langfassung, 2. Auflage. Version 4.** 2015. Verfügbar auf: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-005.html>. Zugegriffen am 18.02.2018.
 26. Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. **Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS).** Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology 1998;33:587-595.

27. Busch MA, Maske UE, Ryl L, Schlack R, Hapke U. **Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1).** Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013;56:733-739.
28. Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Maske UE, Hapke U, Gaebel W, Maier W, Wagner M, Zielasek J, Wittchen HU. **Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung - Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH).** Nervenarzt 2014;85:77-87.
29. WHO. **Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen.** Dilling H, Freyberger HJ. Göttingen, Hogrefe, 2016.
30. Radloff LS. **The CES-D scale. A self-report depression scale for research in the general population.** Applied Psychological Measurement 1977;1:385-401.
31. Hautzinger M, Bailer M, Hofmeister D, Keller F. **Allgemeine Depressionsskala (ADS), 2. Auflage.** Göttingen, Hogrefe, 2012.
32. Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Ravindran AV, **CANMAT Depression Work Group. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments.** The Canadian Journal of Psychiatry 2001;46:5-90.
33. de Jong-Meyer R, Hautzinger M, Kühner C, Schramm E. **Evidenzbasierte Leitlinie zur Psychotherapie Affektiver Störungen. 1. Auflage.** Göttingen, Hogrefe, 2007.
34. Schmitt M, Alstötter-Gleich C. **Differentielle Psychologie und Persönlichkeitspsychologie kompakt. 1. Auflage.** Weinheim, Beltz, 2010.
35. Wagner G, Icks A, Albers B, Abholz HH. **Diabetes mellitus Typ 2 und Depressivität: Was ist ursächlich für was?** Deutsche Medizinische Wochenschrift 2012;137:523-528.
36. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K, Pouwer F. **Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis.** Diabetologia 2010;53:2480-2486.
37. Huang CQ, Dong BR, Lu ZC, Yue JR, Liu QX. **Chronic diseases and risk for depression in old age: a meta-analysis of published literature.** Ageing Research Reviews 2010;9:131-141.
38. Icks A, Albers B, Haastert B, Pechlivanis S, Pundt N, Slomiany U, Erbel R, Jockel KH, Kruse J, Kulzer B, Nowotny B, Herder C, Giani G, Moebus S. **Risk for high depressive symptoms in diagnosed and previously undetected diabetes: 5-year follow-up results of the Heinz Nixdorf Recall study.** PLOS ONE 2013;8:e56300.
39. Knol MJ, Twisk JW, Beekman AT, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. **Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis.** Diabetologia 2006;49:837-845.

40. Golden SH, Lazo M, Carnethon M, Bertoni AG, Schreiner PJ, Diez Roux AV, Lee HB, Lyketsos C. **Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes.** JAMA 2008;299:2751-2759.
41. Atlantis E, Browning C, Sims J, Kendig H. **Diabetes incidence associated with depression and antidepressants in the Melbourne Longitudinal Studies on Healthy Ageing (MELSHA).** International Journal of Geriatric Psychiatry 2010;25:688-696.
42. Icks A, Albers B, Haastert B, Pechlivanis S, Bokhof B, Slomiany U, Erbel R, Jockel KH, Kruse J, Nowotny B, Herder C, Giani G, Moebus S. **Diabetes incidence does not differ between subjects with and without high depressive symptoms--5-year follow-up results of the Heinz Nixdorf Recall Study.** Diabetic Medicine 2013;30:65-69.
43. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. **Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis.** Diabetes Care 2008;31:2383-2390.
44. Pan A, Lucas M, Sun Q, van Dam RM, Franco OH, Manson JE, Willett WC, Ascherio A, Hu FB. **Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women.** JAMA Internal Medicine 2010;170:1884-1891.
45. Ressing M, Blettner M, Klug SJ. **Data analysis of epidemiological studies: part 11 of a series on evaluation of scientific publications.** Deutsches Ärzteblatt International 2010;107:187-92.
46. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. **Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis.** JAMA 2009;302:179-188.
47. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. **C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus.** JAMA 2001;286:327-334.
48. Hu Y, Dong X, Chen J. **Adiponectin and depression: A meta-analysis.** Biomedical Reports 2015;3:38-42.
49. Liu Y, Ho RC, Mak A. **Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression.** Journal of Affective Disorders 2012;139:230-239.
50. Medzhitov R, Janeway C Jr. **Innate Immunity.** The New England Journal of Medicine 2000;343:338-344.
51. Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, Girardin SE. **Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1 β generation.** Clinical & Experimental Immunology 2007;147:227-235.
52. Germain RN. **Maintaining system homeostasis: the third law of Newtonian immunology.** Nature Immunology 2012;13:902-906.
53. Herder C, Carstensen M, Ouwens DM. **Anti-inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes.** Diabetes, Obesity and Metabolism 2013;15:39-50.

54. Sell H, Habich C, Eckel J. **Adaptive immunity in obesity and insulin resistance.** Nature Reviews Endocrinology 2012;8:709-716.
55. Herder C. **Marker der subklinischen Inflammation als Risikofaktoren des Typ 2 Diabetes: Ergebnisse aus epidemiologischen Kohortenstudien.** Habilitation thesis, Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, 2011.
56. Faraj M, Salem N. **C-Reactive Protein, Blood Cell - An Overview of Studies in Hematology, Dr. Terry Moschandreu (Ed.)** InTech 2012. Verfügbar auf: <https://www.intechopen.com/books/blood-cell-an-overview-of-studies-in-hematology/c-reactive-protein>. Zugegriffen am: 18.02.2018.
57. Weigelt C. **Das diabetische Fußsyndrom – erhöhte Immunparameterkonzentrationen als ein möglicher Erklärungsversuch der chronischen Wundheilungsstörung?** Doctor's thesis, Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, 2009.
58. Thorand B, Kolb H, Baumert J, Koenig W, Chambless L, Meisinger C, Illig T, Martin S, Herder C. **Elevated levels of interleukin-18 predict the development of type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg Study, 1984-2002.** Diabetes 2005;54:2932-2938.
59. Nakashima R, Kamei N, Yamane K, Nakanishi S, Nakashima A, Kohno N. **Decreased total and high molecular weight adiponectin are independent risk factors for the development of type 2 diabetes in Japanese-Americans.** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006;91:3873-3877.
60. Fonsatti E, Altomonte M, Coral S, Cattarossi I, Nicotra MR, Gasparollo A, Natali PG, Maio M. **Tumour-derived interleukin 1alpha (IL-1alpha) up-regulates the release of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) by endothelial cells.** British Journal of Cancer 1997;76:1255-1261.
61. Vejlsgaard GL, Ralfkiaer E, Avnstorp C, Czajkowski M, Marlin SD, Rothlein R. **Kinetics and characterization of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression on keratinocytes in various inflammatory skin lesions and malignant cutaneous lymphomas.** Journal of the American Academy of Dermatology 1989;20:782-790.
62. Rothlein R, Mainolfi EA, Czajkowski M, Marlin SD. **A form of circulating ICAM-1 in human serum.** The Journal of Immunology 1991;147:3788-3793.
63. Constans J, Conri C. **Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease.** Clinica Chimica Acta 2006;368:33-47.
64. Black S, Kushner I, Samols D. **C-reactive Protein.** The Journal of Biological Chemistry 2004;279:48487-48490.
65. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. **C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation.** Clinical Immunology 2005;117:104-111.
66. Jones SA. **Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6.** The Journal of Immunology 2005;175:3463-3468.

67. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. **Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans.** *Diabetes* 2007;56:1010-1013.
68. Paquet P, Pierard GE. **Interleukin-6 and the skin.** *International Archives of Allergy and Immunology* 1996;109:308-317.
69. Gracie JA, Robertson SE, McInnes IB. **Interleukin-18.** *Journal of Leukocyte Biology* 2003;73:213-224.
70. Esposito K, Pontillo A, Ciotola M, Di Palo C, Grella E, Nicoletti G, Giugliano D. **Weight loss reduces interleukin-18 levels in obese women.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002;87:3864-3866.
71. Turer AT, Scherer PE. **Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications.** *Diabetologia* 2012;55:2319-2326.
72. Sell H, Dietze-Schroeder D, Eckardt K, Eckel J. **Cytokine secretion by human adipocytes is differentially regulated by adiponectin, AICAR, and troglitazone.** *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2006;343:700-706.
73. Diez JJ, Iglesias P. **The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease.** *European Journal of Endocrinology* 2003;148:293-300.
74. Ohashi K, Shibata R, Murohara T, Ouchi N. **Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases.** *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2014;25:348-355.
75. Peake PW, Kriketos AD, Campbell LV, Shen Y, Charlesworth JA. **The metabolism of isoforms of human adiponectin: studies in human subjects and in experimental animals.** *European Journal of Endocrinology* 2005;153:409-417.
76. Wang Y, Lam KS, Yau MH, Xu A. **Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications.** *Biochemical Journal* 2008;409:623-633.
77. Kumar V, Abbas A, Fausto N. **Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7. Auflage.** Philadelphia, PA, Elsevier Inc, 2005.
78. Ramos TN, Bullard DC, Barnum SR. **ICAM-1: isoforms and phenotypes.** *The Journal of Immunology* 2014;192:4469-4474.
79. Abe Y, El-Masri B, Kimball KT, Pownall H, Reilly CF, Osmundsen K, Smith CW, Ballantyne CM. **Soluble cell adhesion molecules in hypertriglyceridemia and potential significance on monocyte adhesion.** *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1998;18:723-731.
80. Kjaergaard AG, Dige A, Krog J, Tonnesen E, Wogensen L. **Soluble adhesion molecules correlate with surface expression in an in vitro model of endothelial activation.** *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2013;113:273-279.
81. Robledo O, Papaioannou A, Ochietti B, Beauchemin C, Legault D, Cantin A, King PD, Daniel C, Alakhov VY, Potworowski EF, St-Pierre Y. **ICAM-1 isoforms: specific activity**

- and sensitivity to cleavage by leukocyte elastase and cathepsin G.** European Journal of Immunology 2003;33:1351-1360.
82. Grenier D, Bodet C. **Streptococcus suis stimulates ICAM-1 shedding from microvascular endothelial cells.** FEMS Immunology and Medical Microbiology 2008;54:271-276.
83. Witkowska AM, Borawska MH. **Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1): an overview.** European Cytokine Network 2004;15:91-98.
84. Schink AB. **Lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 und koronare Herzkrankheit bei Patienten mit Typ 2-Diabetes.** Doctor's thesis, Medical Faculty, Medizinische Klinik und Poliklinik der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil - Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, Bochum, 2002.
85. Matsumoto K, Sera Y, Abe Y, Tominaga T, Horikami K, Hirao K, Ueki Y, Miyake S. **High serum concentrations of soluble E-selectin correlate with obesity but not fat distribution in patients with type 2 diabetes mellitus.** 2002;51:932-934.
86. Wang X, Bao W, Liu J, Ouyang YY, Wang D, Rong S, Xiao X, Shan ZL, Zhang Y, Yao P, Liu LG. **Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis.** Diabetes Care 2013;36:166-175.
87. Skurk T, Kolb H, Muller-Scholze S, Rohrig K, Hauner H, Herder C. **The proatherogenic cytokine interleukin-18 is secreted by human adipocytes.** European Journal of Endocrinology 2005;152:863-868.
88. Muris DM, Houben AJ, Schram MT, Stehouwer CD. **Microvascular dysfunction is associated with a higher incidence of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis.** Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2012;32:3082-3094
89. LeCaire TJ, Palta M. **Longitudinal Analysis of Adiponectin through 20-Year Type 1 Diabetes Duration.** Journal of Diabetes Research 2015;2015:730407.
90. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. **Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis.** Psychosomatic Medicine 2009;71:171-186.
91. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimaki M. **Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1beta, tumour necrosis factor alpha and C-reactive protein in patients with major depressive disorder.** Brain, Behavior, and Immunity 2015;49:206-215.
92. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. **CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies.** Journal of Affective Disorders 2013;150:736-744.
93. Dimopoulos N, Piperi C, Salonicioti A, Mitsionis C, Liappas I, Lea RW, Kalofoutis A. **Elevation of plasma concentration of adhesion molecules in late-life depression.** International Journal of Geriatric Psychiatry 2006;21:965-971.

94. Tabak AG, Akbaraly TN, Batty GD, Kivimaki M. **Depression and type 2 diabetes: a causal association?** The Lancet Diabetes & Endocrinology 2014;2:236-245.
95. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. **From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain.** Nature Review Neuroscience 2008;9:46-56.
96. Donath MY, Shoelson SE. **Type 2 diabetes as an inflammatory disease.** Nature Reviews Immunology 2011;11:98-107.
97. Jokela M, Virtanen M, Batty GD, Kivimaki M. **Inflammation and Specific Symptoms of Depression.** JAMA Psychiatry 2015;1:1-2.
98. Hood KK, Lawrence JM, Anderson A, Bell R, Dabelea D, Daniels S, Rodriguez B, Dolan LM. **Metabolic and inflammatory links to depression in youth with diabetes.** Diabetes Care 2012;35:2443-2446.
99. Schamarek I, Herder C, Nowotny B, Carstensen-Kirberg M, Strassburger K, Nowotny P, Strom A, Puttgen S, Mussig K, Szendroedi J, Roden M, Ziegler D. **Adiponectin, markers of subclinical inflammation and nerve conduction in individuals with recently diagnosed type 1 and type 2 diabetes.** European Journal of Endocrinology 2016;174:433-443.
100. Herder C, Schamarek I, Nowotny B, Carstensen-Kirberg M, Strassburger K, Nowotny P, Kannenberg JM, Strom A, Puttgen S, Mussig K, Szendroedi J, Roden M, Ziegler D. **Inflammatory markers are associated with cardiac autonomic dysfunction in recent-onset type 2 diabetes.** Heart 2017;103:63-70.
101. Szendroedi J, Saxena A, Weber KS, Strassburger K, Herder C, Burkart V, Nowotny B, Icks A, Kuss O, Ziegler D, Al-Hasani H, Mussig K, Roden M. **Cohort profile: the German Diabetes Study (GDS).** Cardiovascular Diabetology 2016;15:59.
102. Fehmann HC, Strowski M, Göke B. **Diabetes mellitus mit monogen determinierter Störung der Beta-Zell-Funktion: Maturity-onset Diabetes of the Young.** Deutsches Ärzteblatt International 2004;101:860.
103. Dolgin M. **Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9. Auflage.** New York, Lippincott Williams and Wilkins, 1994.
104. Lawall H, Diehm C. **Leitlinien zur Diagnostik und Therapie vder peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK).** 2009. Verfügbar auf <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/065-003.html>. Zugegriffen am 18.02.2018.
105. Riedinger M, Linden M, Wilms HU. **Die deutsche Version der CES-D als Instrument der gerontologischen Forschung.** Zeitschrift für Klinische Psychologie, Psychiatrie und Psychotherapie 1998;46:344-364.
106. Stein J, Lippa M. **Allgemeine Depressionsskala (ADS).** Psychiatrische Praxis 2012;39:302-304.

107. Rietz I. **SF-36 - Fragebogen zum Gesundheitszustand (PSYNDEX Tests Review)**. 2000. Verfügbar auf <https://www.zpid.de/retrieval/PSYNDEXTests.php?id=9003482>. Zugegriffen am 18.02.2018.
108. Bullinger M, Kirchberger I. **SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand**. Göttingen, Hogrefe, 1998.
109. Brähler E, Zenger M, Kemper CJ. **Psychologische und sozialwissenschaftliche Kurzskalen; Standardisierte Erhebungsinstrumente für Wissenschaft und Praxis**. Berlin, Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2014.
110. Nixdorff U. **Check-Up-Medizin: Prävention von Krankheiten - Evidenzbasierte Empfehlungen für die Praxis**. Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG, 2009.
111. Weber KS, Nowotny B, Strassburger K, Pacini G, Mussig K, Szendroedi J, Herder C, Roden M. **The Role of Markers of Low-Grade Inflammation for the Early Time Course of Glycemic Control, Glucose Disappearance Rate, and beta-Cell Function in Recently Diagnosed Type 1 and Type 2 Diabetes**. *Diabetes Care* 2015;38:1758-1767.
112. Rodbard D. **Statistical quality control and routine data processing for radioimmunoassays and immunoradiometric assays**. *Clinical Chemistry* 1974;20:1255-1270.
113. Kowalski A, Enck P. **Statistische Methoden bei Mehrfachtestung - die Bonferroni-Korrektur**. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie* 2010;60:286-287.
114. Herder C, Baumert J, Zierer A, Roden M, Meisinger C, Karakas M, Chambless L, Rathmann W, Peters A, Koenig W, Thorand B. **Immunological and cardiometabolic risk factors in the prediction of type 2 diabetes and coronary events: MONICA/KORA Augsburg case-cohort study**. *PLOS ONE* 2011;6:e19852.
115. Hayashino Y, Mashitani T, Tsujii S, Ishii H. **Elevated levels of hs-CRP are associated with high prevalence of depression in japanese patients with type 2 diabetes: the Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT 6)**. *Diabetes Care* 2014;37:2459-2465.
116. Doyle TA, de Groot M, Harris T, Schwartz F, Strotmeyer ES, Johnson KC, Kanaya A. **Diabetes, depressive symptoms, and inflammation in older adults: results from the Health, Aging, and Body Composition Study**. *Journal of Psychosomatic Research* 2013;75:419-424.
117. Laake JP, Stahl D, Amiel SA, Petrak F, Sherwood RA, Pickup JC, Ismail K. **The association between depressive symptoms and systemic inflammation in people with type 2 diabetes: findings from the South London Diabetes Study**. *Diabetes Care* 2014;37:2186-2192.
118. Hiles SA, Baker AL, de Malmanche T, Attia J. **A meta-analysis of differences in IL-6 and IL-10 between people with and without depression: exploring the causes of heterogeneity**. *Brain, Behavior, and Immunity* 2012;26:1180-1188.

119. Basu R, Pajvani UB, Rizza RA, Scherer PE. **Selective downregulation of the high molecular weight form of adiponectin in hyperinsulinemia and in type 2 diabetes: differential regulation from nondiabetic subjects.** *Diabetes* 2007;56:2174-2177.
120. Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, Yago H, Miyazaki O, Ebinuma H, Imai Y, Nagai R, Kadowaki T. **Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome.** *Diabetes Care* 2006;29:1357-1362.
121. Kizer JR, Benkeser D, Arnold AM, Djousse L, Zieman SJ, Mukamal KJ, Tracy RP, Mantzoros CS, Siscovick DS, Gottdiener JS, Ix JH. **Total and high-molecular-weight adiponectin and risk of coronary heart disease and ischemic stroke in older adults.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;98:255-263.
122. Karas MG, Benkeser D, Arnold AM, Bartz TM, Djousse L, Mukamal KJ, Ix JH, Zieman SJ, Siscovick DS, Tracy RP, Mantzoros CS, Gottdiener JS, deFilippi CR, Kizer JR. **Relations of plasma total and high-molecular-weight adiponectin to new-onset heart failure in adults ≥ 65 years of age (from the Cardiovascular Health study).** *American Journal of Cardiology* 2014;113:328-334.
123. Kizer JR, Arnold AM, Benkeser D, Ix JH, Djousse L, Zieman SJ, Barzilay JI, Tracy RP, Mantzoros CS, Siscovick DS, Mukamal KJ. **Total and high-molecular-weight adiponectin and risk of incident diabetes in older people.** *Diabetes Care* 2012;35:415-423
124. Jung CH, Kim BY, Kim CH, Kang SK, Jung SH, Mok JO. **Association of serum adipocytokine levels with cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients.** *Cardiovascular Diabetology* 2012;11:24.
125. Jung CH, Kim BY, Mok JO, Kang SK, Kim CH. **Association between serum adipocytokine levels and microangiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus.** *Journal of Diabetes Investigation* 2014;5:333-339.
126. Schottker B, Herder C, Rothenbacher D, Roden M, Kolb H, Muller H, Brenner H. **Proinflammatory cytokines, adiponectin, and increased risk of primary cardiovascular events in diabetic patients with or without renal dysfunction: results from the ESTHER study.** *Diabetes Care* 2013;36:1703-1711.
127. Moulton CD, Pickup JC, Ismail K. **The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms.** *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2015;3:461-471.
128. Milaneschi Y, Corsi AM, Penninx BW, Bandinelli S, Guralnik JM, Ferrucci L. **Interleukin-1 receptor antagonist and incident depressive symptoms over 6 years in older persons: the InCHIANTI study.** *Biological Psychiatry* 2009;65:973-978.
129. Carvalho AF, Rocha DQ, McIntyre RS, Mesquita LM, Kohler CA, Hyphantis TN, Sales PM, Machado-Vieira R, Berk M. **Adipokines as emerging depression biomarkers: a systematic review and meta-analysis.** *Journal of Psychiatric Research* 2014;59:28-37.

130. van Sloten TT, Schram MT, Adriaanse MC, Dekker JM, Nijpels G, Teerlink T, Scheffer PG, Pouwer F, Schalkwijk CG, Stehouwer CD, Henry RM. **Endothelial dysfunction is associated with a greater depressive symptom score in a general elderly population: the Hoorn Study.** *Psychological Medicine* 2014;44:1403-1416.
131. van Dooren FE, Schram MT, Schalkwijk CG, Stehouwer CD, Henry RM, Dagnelie PC, Schaper NC, van der Kallen CJ, Koster A, Sep SJ, Denollet J, Verhey FR, Pouwer F. **Associations of low grade inflammation and endothelial dysfunction with depression - The Maastricht Study.** *Brain, Behavior, and Immunity* 2016;56:390-396.
132. Leonard B, Maes M. **Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression.** *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2012;36:764-785.
133. Myers JS. **Proinflammatory cytokines and sickness behavior: implications for depression and cancer-related symptoms.** *Oncology Nursing Forum* 2008;35:802-807.
134. Liu J, Guo M, Zhang D, Cheng SY, Liu M, Ding J, Scherer PE, Liu F, Lu XY. **Adiponectin is critical in determining susceptibility to depressive behaviors and has antidepressant-like activity.** *PNAS, Proceeding of the National Academy of Sciences* 2012;109:12248-12253.
135. Fung TT, McCullough ML, Newby PK, Manson JE, Meigs JB, Rifai N, Willett WC, Hu FB. **Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction.** *The American Journal of Clinical Nutrition* 2005;82:163-173.
136. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliari L, Ceriello A, Giugliano D. **Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress.** *Circulation* 2002;106:2067-2072.
137. Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Abdo T, Tripathy D, Chaudhuri A, Dandona P. **Increase in intranuclear nuclear factor kappaB and decrease in inhibitor kappaB in mononuclear cells after a mixed meal: evidence for a proinflammatory effect.** *The American Journal of Clinical Nutrition* 2004;79:682-690.
138. Esposito K, Nappo F, Giugliano F, Di Palo C, Ciotola M, Barbieri M, Paolisso G, Giugliano D. **Meal modulation of circulating interleukin 18 and adiponectin concentrations in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus.** *The American Journal of Clinical Nutrition* 2003;78:1135-1140.
139. North CJ, Venter CS, Jerling JC. **The effects of dietary fibre on C-reactive protein, an inflammation marker predicting cardiovascular disease.** *European Journal of Clinical Nutrition* 2009;63:921-933.
140. Peterson JM, Pizza FX. **Cytokines derived from cultured skeletal muscle cells after mechanical strain promote neutrophil chemotaxis in vitro.** *Journal of Applied Physiology* 2009;106:130-137.

141. Silva LA, Silveira PC, Pinho CA, Tuon T, Dal Pizzol F, Pinho RA. **N-acetylcysteine supplementation and oxidative damage and inflammatory response after eccentric exercise.** *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism* 2008;18:379-388.
142. Haffner S, Temprosa M, Crandall J, Fowler S, Goldberg R, Horton E, Marcovina S, Mather K, Orchard T, Ratner R, Barrett-Connor E. **Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance.** *Diabetes* 2005;54:1566-1572.
143. Zhao Y, He X, Huang C, Fu X, Shi X, Wu Y, Han Y, Li N, Wu Y, Heng CK. **The impacts of thiazolidinediones on circulating C-reactive protein levels in different diseases: a meta-analysis.** *Diabetes Research and Clinical Practice* 2010;90:279-287.
144. Hogan AE, Gaoatswe G, Lynch L, Corrigan MA, Woods C, O'Connell J, O'Shea D. **Glucagon-like peptide 1 analogue therapy directly modulates innate immune-mediated inflammation in individuals with type 2 diabetes mellitus.** *Diabetologia* 2014;57:781-784.
145. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Ragonesi PD, Querci F, Franzetti IG, Gadaleta G, Ciccarelli L, Piccinni MN, D'Angelo A, Cicero AF. **Exenatide versus glibenclamide in patients with diabetes.** *Diabetes Technology & Therapeutics* 2010;12:233-240.
146. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, Yamajuku D, Kihara R, Hayashizaki Y, Takasu T, Imamura M, Li Q, Tomiyama H, Kobayashi Y, Noda A, Sasamata M, Shibasaki M. **Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice.** *European Journal of Pharmacology* 2013;715:246-255.
147. Mao XM, Liu H, Tao XJ, Yin GP, Li Q, Wang SK. **Independent anti-inflammatory effect of insulin in newly diagnosed type 2 diabetes.** *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2009;25:435-441.
148. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Ehses JA, Donath MY, Mandrup-Poulsen T. **Sustained effects of interleukin-1 receptor antagonist treatment in type 2 diabetes.** *Diabetes Care* 2009;32:1663-1668.
149. Korczak DJ, Pereira S, Koulajian K, Matejcek A, Giacca A. **Type 1 diabetes mellitus and major depressive disorder: evidence for a biological link.** *Diabetologia* 2011;54:2483-2493.
150. Miller AH, Raison CL. **The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target.** *Nature Reviews Immunology* 2016;16:22-34.
151. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. **The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis.** *Neuropsychopharmacology - Nature* 2011;36:2452-2459.

6 Anhang

A1: Assoziation zwischen ADS-L Score und Immunmediatoren bei T1D-Probanden

Variable	Modell 1		Modell 2b		Modell 3b		Modell 4b	
	β	p	β	p	β	p	β	p
hsCRP	0,340	0,483	0,456	0,407	0,296	0,625	0,292	0,630
IL-6	1,860	0,041	2,267	0,025	1,959	0,059	1,923	0,063
IL-18	-0,002	0,583	-0,002	0,574	-0,003	0,513	-0,002	0,527
Gesamt-Adiponektin	<0,001	0,914	<0,001	0,912	<0,001	0,928	<0,001	0,933
HMW Adiponektin	<0,001	0,614	<0,001	0,601	<0,001	0,577	<0,001	0,583
Ratio HMW/total Adiponektin	6,887	0,244	7,208	0,235	7,605	0,215	7,402	0,230
sICAM-1	0,020	0,032	0,022	0,025	0,021	0,041	0,020	0,043
sE-Selectin	0,032	0,406	0,039	0,366	0,026	0,555	0,030	0,512

Angegeben sind die Regressionskoeffizienten β sowie die zugehörigen p-Werte. Fett gedruckte Werte stehen dabei für statistisch signifikante Assoziationen mit p-Werten < 0,05.

Das Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur beträgt 0,0031 ($\frac{0,05}{8 \text{ Immunmarker} \times 2 \text{ Diabetestypen}}$).

Alle Immunmediatoren (mit den in Tabelle 3 angegebenen Einheiten) sind als logarithmierte Werte (ln) in die Modelle eingegangen.

Modell 1: adjustiert für Alter und Geschlecht; Modell 2b: Modell 1 + Taillenumfang; Modell 3b: Modell 2b + HbA1c, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, Blutdruck, lipidsenkende Medikamente, NSAR/NSAIDs; Modell 4b: Modell 3b + Anzahl der diabetesbezogenen Komplikationen.

BMI, Body-Mass-Index; HbA1c, Glykiertes Hämoglobin; HDL, High-density Lipoprotein; HMW, high-molecular-weight; hsCRP, high-sensitivity C-reaktives Protein; IL, Interleukin; LDL, Low-density Lipoprotein; NSAR/NSAID, nichtsteroidale Antirheumatika/non-steroidal anti-inflammatory drugs; sE-Selektin, soluble E-Selektin; sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule-1.

A2: Assoziation zwischen ADS-L Score und Immunmediatoren bei T2D-Probanden

Variable	Modell 1		Modell 2b		Modell 3b		Modell 4b	
	β	p	β	p	β	p	β	p
hsCRP	1,797	0,043	2,138	0,024	2,546	0,009	2,554	0,009
IL-6	-0,247	0,562	-0,294	0,511	-0,263	0,565	-0,246	0,590
IL-18	-0,002	0,596	-0,002	0,559	-0,002	0,639	-0,002	0,604
Gesamt-Adiponektin	<0,001	0,310	<0,001	0,286	<0,001	0,453	<0,001	0,456
HMW Adiponektin	0,001	0,104	0,001	0,085	0,001	0,146	0,001	0,157
Ratio HMW/total Adiponektin	17,326	0,001	18,682	0,000	18,767	0,001	18,331	0,001
sICAM-1	-0,006	0,388	-0,007	0,364	-0,006	0,455	-0,006	0,443
sE-Selectin	-0,037	0,186	-0,042	0,157	-0,028	0,364	-0,029	0,344

Angegeben sind die Regressionskoeffizienten β sowie die zugehörigen p-Werte. Fett gedruckte Werte stehen dabei für statistisch signifikante Assoziationen mit p-Werten < 0,05.

Das Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur beträgt 0,0031 ($\frac{0,05}{8 \text{ Immunmarker} \times 2 \text{ Diabetestypen}}$).

Alle Immunmediatoren (mit den in Tabelle 3 angegebenen Einheiten) sind als logarithmierte Werte (ln) in die Modelle eingegangen.

Modell 1: adjustiert für Alter und Geschlecht; Modell 2b: Modell 1 + Taillenumfang; Modell 3b: Modell 2b + HbA1c, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, Blutdruck, lipidsenkende Medikamente, NSAR/NSAIDs; Modell 4b: Modell 3b + Anzahl der diabetesbezogenen Komplikationen.

BMI, Body-Mass-Index; HbA1c, Glykiertes Hämoglobin; HDL, High-density Lipoprotein; HMW, high-molecular-weight; hsCRP, high-sensitivity C-reaktives Protein; IL, Interleukin; LDL, Low-density Lipoprotein; NSAR/NSAID, nichtsteroidale Antirheumatika/non-steroidal anti-inflammatory drugs; sE-Selektin, soluble E-Selektin; sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule-1.

A3: Interaktion in den Assoziationen zwischen Immunmarkern und ADS-L Score hinsichtlich Diabetestyp

Variable	Modell 4b (p-Werte)
hsCRP*Diabetestyp	0,120
IL-6*Diabetestyp	0,074
IL-18*Diabetestyp	0,891
Gesamt-Adiponektin*Diabetestyp	0,242
HMW-Adiponektin*Diabetestyp	0,136
Ratio HMW/Gesamt-Adiponektin*Diabetestyp	0,062
sICAM-1*Diabetestyp	0,037
sE-Selektin*Diabetestyp	0,159

Die Tabelle zeigt p-Werte für die Interaktion zwischen logarithmierten Werten (ln) der Immunmarker und Diabetestyp in Zusammenhang mit ADS-L Scores aus Modell 4b der Tabellen A1 und A2.

Fett gedruckte Werte stehen dabei für statistisch signifikante Korrelationen mit p-Werten < 0,05.

Das Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur beträgt $0,0063 \left(\frac{0,05}{8 \text{ Immunmarker}} \right)$.

A4: Assoziation zwischen ADS-L4 Score und Immunmediatoren bei T1D-Probanden

Variable	Modell 1		Modell 2b		Modell 3b		Modell 4b	
	β	p	β	p	β	p	β	p
hsCRP	0,099	0,316	0,069	0,538	0,011	0,929	0,001	0,935
IL-6	0,084	0,656	0,017	0,936	-0,098	0,643	-0,103	0,627
IL-18	0,001	0,289	0,001	0,377	<0,001	0,823	<0,000	0,805
Gesamt-Adiponektin	<0,001	0,977	<0,001	0,806	<0,001	0,949	<0,001	0,956
HMW Adiponektin	<0,001	0,880	<0,001	0,930	<0,001	0,897	<0,001	0,904
Ratio HMW/total Adiponektin	-0,012	0,992	-0,044	0,972	0,790	0,519	0,528	0,672
sICAM-1	0,004	0,049	0,004	0,074	0,003	0,101	0,003	0,106
sE-Selectin	0,022	0,005	0,023	0,008	0,019	0,032	0,020	0,025

Angegeben sind die Regressionskoeffizienten β sowie die zugehörigen p-Werte. Fett gedruckte Werte stehen dabei für statistisch signifikante Assoziationen mit p-Werten < 0,05.

Das Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur beträgt 0,0031 ($\frac{0,05}{8 \text{ Immunmarker} \times 2 \text{ Diabetestypen}}$).

Alle Immunmediatoren (mit den in Tabelle 3 angegebenen Einheiten) sind als logarithmierte Werte (ln) in die Modelle eingegangen.

Modell 1: adjustiert für Alter, Geschlecht und ADS-L16; Modell 2b: Modell 1 + Taillenumfang; Modell 3b: Modell 2b + HbA1c, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, Blutdruck, lipidsenkende Medikamente, NSAR/NSAIDs; Modell 4b: Modell 3b + Anzahl der diabetesbezogenen Komplikationen.

ADS-L, Allgemeine Depressionsskala, Langversion; BMI, Body-Mass-Index; HbA1c, Glykiertes Hämoglobin; HDL, High-density Lipoprotein; HMW, high-molecular-weight; hsCRP, high-sensitivity C-reaktives Protein; IL, Interleukin; LDL, Low-density Lipoprotein; NSAR/NSAID, nichtsteroidale Antirheumatika/non-steroidal anti-inflammatory drugs; sE-Selektin, soluble E-Selektin; sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule-1.

A5: Assoziation zwischen ADS-L4 Score und Immunmediatoren bei T2D Probanden

Variable	Modell 1		Modell 2b		Modell 3b		Modell 4b	
	β	p	β	p	β	p	β	p
hsCRP	0,404	0,025	0,433	0,024	0,446	0,025	0,448	0,025
IL-6	0,117	0,162	0,107	0,221	0,127	0,157	0,128	0,155
IL-18	-0,001	0,305	-0,001	0,211	-0,001	0,168	-0,001	0,164
Gesamt-Adiponektin	0,000	0,659	0,000	0,542	0,000	0,552	0,000	0,553
HMW Adiponektin	0,000	0,332	0,000	0,230	0,000	0,220	0,000	0,224
Ratio HMW/total Adiponektin	0,770	0,453	1,033	0,330	1,114	0,319	1,090	0,332
sICAM-1	0,002	0,097	0,002	0,124	0,002	0,139	0,002	0,141
sE-Selectin	0,002	0,711	0,001	0,865	0,000	0,995	-0,000	0,985

Angegeben sind die Regressionskoeffizienten β sowie die zugehörigen p-Werte. Fett gedruckte Werte stehen dabei für statistisch signifikante Assoziationen mit p-Werten < 0,05.

Das Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur beträgt $0,0031 \left(\frac{0,05}{8 \text{ Immunmarker} \times 2 \text{ Diabetestypen}} \right)$.

Alle Immunmediatoren (mit den in Tabelle 3 angegebenen Einheiten) sind als logarithmierte Werte (ln) in die Modelle eingegangen.

Modell 1: adjustiert für Alter, Geschlecht und ADS-L16; Modell 2b: Modell 1 + Taillenumfang; Modell 3b: Modell 2b + HbA1c, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, Blutdruck, lipidsenkende Medikamente, NSAR/NSAIDs; Modell 4b: Modell 3b + Anzahl der diabetesbezogenen Komplikationen.

ADS-L, Allgemeine Depressionsskala, Langversion; BMI, Body-Mass-Index; HbA1c, Glykiertes Hämoglobin; HDL, High-density Lipoprotein; HMW, high-molecular-weight; hsCRP, high-sensitivity C-reaktives Protein; IL, Interleukin; LDL, Low-density Lipoprotein; NSAR/NSAID, nichtsteroidale Antirheumatika/non-steroidal anti-inflammatory drugs; sE-Selektin, soluble E-Selektin; sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule-1.

A6: Interaktion in den Assoziationen zwischen Immunmarkern und ADS-L4 Score hinsichtlich Diabetestyp

Variable	Modell 4b (p-Werte)
hsCRP*Diabetestyp	0,090
IL-6*Diabetestyp	0,576
IL-18*Diabetestyp	0,096
Gesamt-Adiponektin*Diabetestyp	0,361
HMW-Adiponektin*Diabetestyp	0,128
Ratio HMW/total adiponectin*Diabetestyp	0,197
sICAM-1*Diabetestyp	0,773
sE-Selectin*Diabetestyp	0,052

Die Tabelle zeigt p-Werte für die Interaktion zwischen logarithmierten Werten (ln) der Immunmarker und Diabetestyp in Zusammenhang mit ADS-L Scores aus Modell 4b der Tabellen A4 und A5. Dick gedruckte Werte stehen dabei für statistisch signifikante Korrelationen mit p-Werten < 0,05.

Das Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur beträgt 0,0063 ($\frac{0,05}{8 \text{ Immunmarker}}$).

Danksagung

Mein größter Dank gilt Frau Univ.-Prof. Dr. med. Dr. PH Andrea Icks und Prof. Dr. phil. nat. Christian Herder, welche mit ihren konstruktiven Anmerkungen die Qualität dieser Arbeit verbessert haben. Außerdem sind beide hervorragende Wissenschaftler und haben auch in mir nachhaltig mein Interesse für medizinische Forschung geweckt.

Ferner möchte ich gerne Frau Dr. med. Bettina Nowotny für zahlreiche Erklärungen zur DDS danken, durch die ich eine bessere Einsicht in die Datenerhebung erhalten habe.

Vielen Dank an Dipl.-Math. Alexander Begun, der mir für die statistische Auswertung jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Prof. Dr. phil. nat. Herder und den Mitarbeitern von Frau Univ.-Prof. Dr. med. Dr. PH. Icks danke ich für die Unterstützung während der letzten Jahre kleinere und auch größere Hürden zu überwinden.

Ein ganz großer Dank gilt meinen Eltern, Großeltern, Tante und Onkel, die mir die Voraussetzung geschaffen haben zu studieren und mir in schwierigen und stressigen Zeiten stets zur Seite standen. Auch meinen Freunden möchte ich danken, die mich entweder durch konkrete Verbesserungsvorschläge für diese Arbeit wieder zurück an den Schreibtisch brachten, oder durch gezielte Ablenkungen von diesem fortholten.

Ich habe im Rahmen dieser Dissertation tolle Menschen neu bzw. anders kennengelernt und hoffe, dass viele von Ihnen auch weiterhin ein Teil meines Lebens bleiben.