

Aus dem Institut für Versorgungsforschung und  
Gesundheitsökonomie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Leiterin: Univ.-Prof. Dr. Dr. Andrea Icks MBA

Untersuchung des Zusammenhangs von bekanntem und  
unentdecktem Diabetes und Depressionen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors in Public Health

der Medizinischen Fakultät der

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Charlotte Wittgens

2021

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Dr. PH. Andrea Icks MBA

Zweitgutachter: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dr. rer. san. Bernd Kowall

Für meine Eltern

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Icks, A., Wittgens, C., Haastert, B., Jöckel, K-H., Engel, M., Erbel, R., Andrich, S., Kruse, J., Kulzer, B., Hermanns, N., Herder, C., Moebus, S., Stang, A., Kowall, B., (2021). High depressive symptoms in previously undetected diabetes – 10-year follow-up results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Clinical Epidemiology*. (in press).

# Zusammenfassung

Der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus (D) und Depression wird in der Forschung bidirektional untersucht, die Richtung des Zusammengangs ist jedoch nicht eindeutig. Bisherige Studien deuten darauf hin, dass Personen, die an einer Depression leiden, ein erhöhtes Risiko tragen, einen Diabetes zu entwickeln. Auch konnte ein erhöhtes Risiko für die Inzidenz depressiver Symptome bei Personen mit diagnostiziertem Typ 2 Diabetes festgestellt werden. Bezüglich der Verbindung zwischen unentdecktem Diabetes mellitus (UD) und Depressivität ist die Forschung noch begrenzt. Die bisher durchgeführten Längsschnittstudien zeigen uneinheitliche Ergebnisse hinsichtlich des Risikos für Personen mit UD, an einer Depression zu erkranken. Zur Klärung dieser Forschungsfrage wurden Daten aus der prospektiven Heinz-Nixdorf Recall Studie (HNR; 4,814 Teilnehmende bei Baseline) herangezogen, für die nach einem zweiten Follow-Up 10 Jahre beobachtet werden können.

Es wurde das Risiko für die Entwicklung einer depressiven Symptomatik innerhalb von zehn Jahren für Personen mit einem bekannten Diabetes mellitus (D) und Personen mit einem UD gegenüber Personen ohne Diabetes (OD) bei Baseline verglichen. Dazu wurden die HNR-Daten aus der Baseline Erhebung (T0) und aus den beiden Nachuntersuchungen nach 5 Jahren (T1) sowie nach 10 Jahren (T2) ausgewertet. Für die Stichprobe wurden die kumulativen 10-Jahres-Inzidenzen für eine depressive Symptomatik zusammen mit 95%-Konfidenzintervallen geschätzt. Odds Ratios (OR) für den Diabetesstatus wurden unter Einbeziehung relevanter Confounder mittels logistischer Regressionsmodelle geschätzt und zwar in den entsprechenden Subpopulationen der Personen mit UD bzw. D und den Personen OD als Referenz.

Es wurden N=2,813 Personen in die Untersuchung eingeschlossen. Die durchschnittliche Nachuntersuchungszeit betrug  $9,2 \pm 2,2$  Jahre. Insgesamt 351 Teilnehmer\*innen entwickelten schwere depressive Symptome nach 10 Jahren (16/158 Teilnehmer\*innen mit UD, 31/201 Teilnehmer\*innen mit D und 304/2454 Teilnehmer\*innen OD). Die kumulativen 10-Jahres Inzidenzen für eine depressive Symptomatik lagen bei 10,1% (95%-KI 5,9-15,9%) für Personen mit UD, 15,4% (95%-KI 10,7-21,2%) für Personen mit D und 12,4% (95%-KI 11,1-13,8%) für Personen OD.

Das Alters-geschlechts-adjustierte OR des logistischen Modells für Personen mit UD gegenüber Personen OD betrug 0,96 (95%-KI 0,56-1,65) und zeigte keinen signifikanten Zusammenhang. Für Personen mit einem D war das Alters-geschlechts-adjustierte Risiko nach 10 Jahren eine Depression zu entwickeln gegenüber Personen OD erhöht (OR 1,51 (95%-KI 1,01-2,28)).

Die alters-geschlechts-adjustierten kumulativen Inzidenzen für eine depressive Symptomatik waren bei Personen mit einem UD vergleichbar gegenüber Personen OD, während sie bei Personen mit einem D höher lagen. Künftige Studien sollten den Zusammenhang zwischen unentdecktem Diabetes und depressiver Symptomatik genauer eruieren.

# Abstract

The association between diabetes mellitus (D) and depression has been frequently analyzed, but the direction of the association is not clear. Previous studies suggest that people who suffer from depression have an increased risk of developing diabetes. An increased risk of the incidence of depressive symptoms has also been found in people with diagnosed type 2 diabetes. Research on the link between undiagnosed diabetes (UD) and depression is still limited. The longitudinal studies conducted so far show mixed results regarding the risk of depression for people with UD. To clarify this research question, data from the prospective Heinz-Nixdorf Recall study (HNR; 4,814 participants at baseline) were used, for which 10 years can be observed after a second follow-up

The study aims to determine the risk of developing depressive symptoms within ten years for people with known D and people with UD mellitus versus people without diabetes (OD) at baseline. For this purpose, the HNR data from the baseline survey (T0) and from the two follow-up examinations were evaluated after 5 years (T1) and after 10 years (T2). The 10-year cumulative incidence of depressive symptoms were estimated using a 95% confidence interval. Odds ratios (OR) for diabetes status were estimated using logistic regression models, including relevant confounders, on the corresponding subpopulations for people with UD and D and people with OD as reference.

The main analysis included 2,813 participants (52.9% men, mean age (SD) 58.9 (7.7) years, 7.1% diagnosed diabetes, 5.6% previously undetected diabetes) from the Heinz Nixdorf Recall study. Odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) were calculated, using multiple logistic regression analyses for diagnosed and undetected diabetes.

Cumulative 10-year incidences (95% CI) of high depressive symptoms in participants with diagnosed, previously undetected, and without diabetes were 15.4% (10.7–21.2), 10.1% (5.9–15.9), and 12.4% (11.1–13.8). Age-sex-adjusted ORs were 1.51 (1.01–2.28) in participants with diagnosed compared to those without diabetes, 1.40 (0.92–2.12) after adjustment for BMI, physical activity, education and smoking, and 1.33 (0.87–2.02) after further adjustment for stroke and myocardial infarction. ORs in participants with previously undetected diabetes were 0.96 (0.56–1.65), 0.85 (0.49–1.47), and 0.85 (0.49–1.48), respectively, and ORs were lower in men than in women.

As expected, an increased odds of developing high depressive symptoms in participants with diagnosed diabetes was found. However, the odds ratios decreased when comorbidities and other covariates were considered. Interestingly, in participants with previously undetected diabetes, the odds was not increased, even 10 years after detection of diabetes. Future studies should investigate the association between undetected diabetes and depressive symptoms more precisely.

# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>BMI</b>	Body Maß Index
<b>CAPI</b>	Computerassistiertes Strukturiertes Interview
<b>CES-D</b>	Center for Epidemiologic Depression Scale
<b>DSM-IV</b>	Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen
<b>DSQ</b>	Depression Screening Questionnaire
<b>GDM</b>	Gestational Diabetes mellitus
<b>HbA1c</b>	Glykohämoglobin
<b>HNR</b>	Heinz-Nixdorf-Recall-Studie
<b>HHNA</b>	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>ICD-10</b>	Internationale Klassifikation von Krankheiten 10te Revision
<b>IDF</b>	Internationale Diabetes Föderation
<b>IFG</b>	abnorme Nüchtern glukose
<b>IGT</b>	Gestörte Glukosetoleranz
<b>ISCE</b>	Internationale Klassifikation von Bildung
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>Mio.</b>	Millionen
<b>mmol/l</b>	Millimol pro Liter (Blutzuckereinheit)
<b>Mrd.</b>	Milliarden
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>NGP</b>	Nüchternplasmaglukose
<b>OGTT</b>	Oraler Glukose Toleranz Test
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>RR</b>	Relatives Risiko

<b>SCL-90</b>	Symptom Check –List
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>T1</b>	Erste Nachbeobachtung nach 5 Jahren
<b>T2</b>	Zweite Nachbeobachtung nach 10 Jahren
<b>Tab.</b>	Tabelle
<b>u.a.</b>	Unter anderem
<b>WHO</b>	World Health Organization / Weltgesundheitsorganisation

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>I</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>II</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>7</b>
<b>2 Hintergrund und Stand der Forschung</b> .....	<b>10</b>
2.1 Hintergrund .....	10
2.1.1 Diabetes .....	10
2.1.2 Unentdeckter Diabetes .....	15
2.1.3 Depressionen .....	16
2.1.4 Komorbidität von Diabetes und Depressionen.....	19
2.2 Epidemiologische Studien zum Zusammenhang von Depressionen bei bekanntem Diabetes und bei unentdecktem Diabetes – Stand der Forschung .....	22
2.2.1 Diagnostizierter Diabetes und Depression.....	23
2.2.2 Unentdeckter Diabetes und Depression .....	24
<b>3 Fragestellung/Ziel</b> .....	<b>28</b>
<b>4 Methoden</b> .....	<b>29</b>
4.1 Studiendesign .....	29
4.2 Erhebungsmethoden.....	29
4.3 Studienpopulation .....	30
4.4 Variablen.....	33
4.4.1 Zielvariable Depressive Symptome .....	33
4.4.2 Expositionsvariable Diabetes mellitus.....	34
4.4.3 Weitere Variablen .....	34
4.5 Statistische Analyse.....	35
<b>5 Ergebnisse</b> .....	<b>37</b>
5.1 Deskription der Population .....	37

5.2. Inzidenzen depressiver Symptome .....	41
5.3 Multiple Regressionsmodelle zur Analyse der Beziehung zwischen unentdecktem und diagnostiziertem Diabetes und der Entwicklung von depressiven Symptomen. ....	43
5.4 Geschlechterunterschiede .....	45
5.6 Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen .....	46
5.6.1 Proband*innen mit bei T1 und T2 bestätigtem Diabetes.....	46
5.6.2 Berücksichtigung der Teilnahme an T2 .....	49
<b>6 Diskussion .....</b>	<b>51</b>
6.1 Hauptergebnisse der Studie .....	51
6.2 Interpretation und Vergleich mit internationalen Studien.....	52
6.3 Erklärungsansätze .....	56
6.4 Stärken und Limitationen der Studie .....	60
6.5 Fazit .....	62
<b>7 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>63</b>
<b>8 Anhang.....</b>	<b>70</b>
Diabeteskomplikationen.....	70
Tabellenverzeichnis .....	71
Abbildungsverzeichnis .....	72

# 1 Einleitung

Die Internationale Diabetes Föderation berichtet, dass im Jahr 2019 weltweit 487,3 Millionen Menschen an Diabetes leiden. Für das Jahr 2045 erwarten Forscher einen Anstieg auf 700 Millionen Erkrankte (1). Gemeinsam mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs und Atemwegserkrankungen macht Diabetes über 80% der vorzeitigen Todesfälle durch nicht übertragbare Krankheiten aus (2). Dabei ist die Dunkelziffer unbekannt. Viele Menschen, die einen Diabetes haben, wissen nichts von ihrer Erkrankung. Neuste Zahlen besagen, dass 50% aller Personen im Alter von 20-79 Jahren, die an einem Diabetes erkrankt sind, nichts von ihrer Erkrankung wissen. Das betrifft im Jahr 2019 weltweit ca. 231.9 Millionen Menschen (1).

Diabetes tritt oftmals in Komorbidität mit anderen Krankheitsbildern auf, die die betroffenen Personen zusätzlich belasten und einschränken sowie den Krankheitsverlauf ungünstig beeinflussen können. Dabei meint Komorbidität das zeitgleiche Vorhandensein von mehr als einer Erkrankung alleine (3). Neben somatischen Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Ereignisse, Augen- und Nierenschäden sind mentale Erkrankungen, im Besonderen Depressionen, ein vielfaches Begleiterscheinungsbild von Personen, die an einem Diabetes erkrankt sind (4). Psychische Komorbiditäten von Diabetes beeinträchtigen die Einhaltung von Behandlungen und Therapien und erhöhen somit das Risiko für kurz- und langfristige Komplikationen, die zu Amputationen, Erblindung, Schlaganfällen und verminderten, kognitiven Leistungen führen können (5). Studien zeigen, dass an Diabetes erkrankte Personen eine beinahe zweimal so hohe Wahrscheinlichkeit haben, an einer Depression zu leiden (6,7). Zudem konnte vielfach belegt werden, dass die Kombination der beiden Krankheitsbilder mit einem erhöhten Vorliegen von mikro- und makrovaskulären Komorbiditäten, physischen und psychischen Beeinträchtigungen sowie einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergehen (8–11).

In der Wissenschaft wird der Zusammenhang von Diabetes und Depression bidirektional untersucht (12,13). Studien berichten, dass Patient\*innen, die an einer Depression leiden, ein erhöhtes Risiko tragen, einen Diabetes zu entwickeln (14). Auch konnte ein erhöhtes Risiko für die Inzidenz depressiver Symptome bei Patient\*innen mit einem diagnostiziertem Typ 2 Diabetes festgestellt werden (15). Dabei sind die Gründe hierfür

noch nicht hinreichend geklärt (16). Bezüglich der Verbindung zwischen unentdecktem Diabetes und Depressivität ist die Forschung noch begrenzt (17).

In Deutschland wie international gibt es bislang nur wenige longitudinale, prospektive Studien, die die Inzidenz von Depressivität bei Personen mit einem Diabetes, mit besonderem Fokus auf einen nicht diagnostizierten Diabetes, untersuchen. Eine aktuelle Meta-Analyse umfasst fünf longitudinale Studien mit Nachuntersuchungszeiten zwischen 3 und 5 Jahren zu dieser Forschungsfrage (18). Insgesamt hatten Proband\*innen mit einem unentdeckten Diabetes kein erhöhtes Risiko an einer Depression zu erkranken. Allerdings waren die Ergebnisse zum Risiko einer Depression, bei Proband\*innen mit vormals unentdecktem Diabetes uneinheitlich.

Im Rahmen der im Jahr 2013 publizierte Analyse, auf Basis der Daten der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie (HNR), ließ sich bei Proband\*innen mit einem bei Baseline unentdeckten Diabetes gegenüber Proband\*innen ohne einen Diabetes ein tendenziell niedrigeres Risiko beobachten, nach 5 Jahren an einer Depression erkrankt zu sein (19). Es ist sinnvoll dieses Ergebnis auf Basis von Daten, die einen 10-Jahres-Zeitraum umfassen, zu überprüfen.

Ziel dieser Arbeit ist es daher, den Zusammenhang von Diabetes und Depressionen vertieft zu untersuchen. Die prospektive Heinz-Nixdorf-Recall-Studie (HNR), für die nach einer zweiten Nachuntersuchung 10 Jahre beobachtet werden können, wird für dieses Vorhaben herangezogen und bildet den besonderen Fokus der Arbeit.

Im Folgenden Kapitel 2 wird allgemeines Hintergrundwissen zu den beiden Krankheitsbildern Diabetes und Depressionen berichtet. Dabei wird explizit auf den unentdeckten Diabetes eingegangen sowie die Komorbidität von Diabetes und Depressionen erläutert. Darauf folgt ein Überblick über den aktuellen Stand der Forschung zur Inzidenz von Depressionen bei bekanntem Diabetes und bei unentdecktem Diabetes.

In Kapitel 3 werden die Fragestellung und die Ziele der Arbeit formuliert.

Kapitel 4 beschäftigt sich mit den Methoden der Dissertation. Das Studiendesign wird dargestellt, die Studienpopulationen und die Variablen beschrieben sowie die Erhebungsmethoden und die statistischen Analysen erläutert.

In Kapitel 5 werden die Ergebnisse der Arbeit dargestellt. Zunächst wird die zugrundeliegende Studienpopulation beschrieben. Die Inzidenzen für die Entwicklung

von depressiven Symptomen über den Beobachtungszeitraum von 10 Jahren werden erläutert. Es folgt die Beschreibung der Ergebnisse aus den multiplen Regressionsmodellen. Darüber hinaus werden erstmalig auch Geschlechterunterschiede herausgestellt.

In Kapitel 6 erfolgt die Diskussion der Ergebnisse. Zunächst werden die Hauptergebnisse der Analysen zusammengefasst und interpretiert. Die Ergebnisse werden mit den internationalen, prospektiven Studien, die im Einleitungsteil 2.2 Epidemiologische Studien zum Zusammenhang von Depressionen bei bekanntem Diabetes und bei unentdecktem Diabetes – Stand der Forschung berichtet wurden, verglichen. Weiterhin werden Erklärungsansätze der vorliegenden Ergebnisse formuliert. Stärken und Schwächen der Arbeit werden kritisch dargestellt und beschrieben. Abschließend erfolgt eine kurze Zusammenfassung der Arbeit und ein Fazit der erzielten Ergebnisse im Hinblick auf weiterführende Forschung aus diesem Gebiet.

## 2 Hintergrund und Stand der Forschung

### 2.1 Hintergrund

#### 2.1.1 Diabetes

Diabetes mellitus ist eins der führenden Gesundheitsprobleme in Deutschland und weltweit. Diabetes mellitus bezeichnet eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die durch Hyperglykämie gekennzeichnet ist und durch Defekte in der Insulinsekretion, der Insulinwirkung oder Beidem resultieren. Die chronische Hyperglykämie von Diabetes ist mit Langzeitschäden, Dysfunktion und Versagen von verschiedenen Organen, insbesondere der Augen, Nieren, Nerven, Herz und Blutgefäße assoziiert (20). Im Jahr 2019 waren in Deutschland 15,3% der Erwachsenenbevölkerung im Alter zwischen 20-79 Jahren an einem Diabetes erkrankt. Weltweit belaufen sich die Prävalenzen auf 9,3% der Weltbevölkerung (1).

Basierend auf den Schätzungen aus dem Jahr 2019 erwarten Forscher einen weiteren Anstieg der Diabetes Erkrankungen von 463 Millionen auf 578,4 Millionen im Jahr 2030 und auf rund 700.2 Millionen im Jahr 2045 der 20-79-jährigen Weltbevölkerung, was einem Anstieg von 48% entspricht (1). Die folgende Abbildung 1 zeigt die Anzahl der an einem Diabetes erkrankten Personen aus dem Jahr 2019 und die erwarteten Zahlen der Internationalen Diabetes Föderation (IDF) für die Jahre 2030 und 2045.

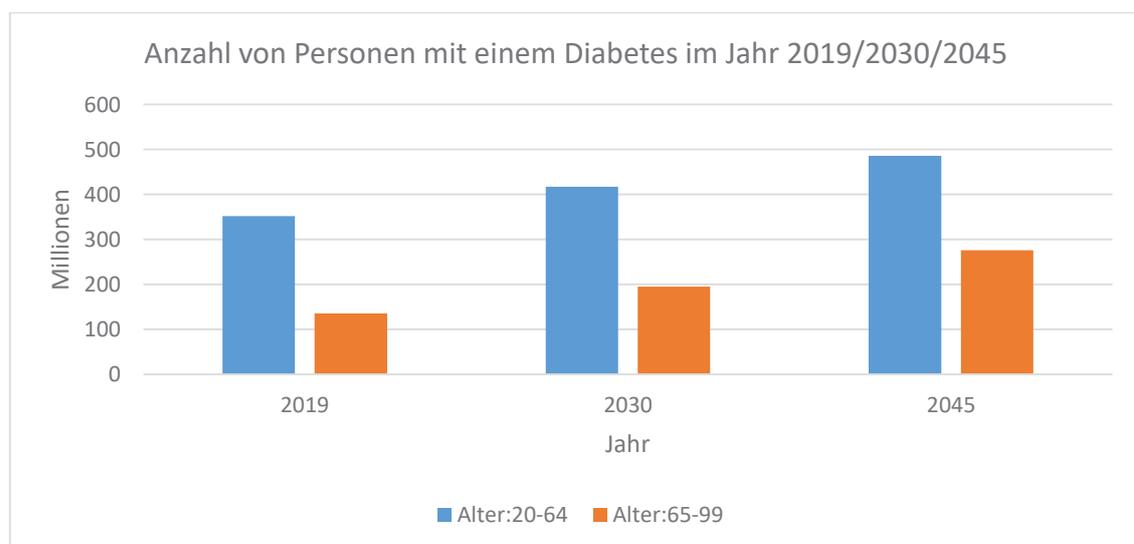


Abb.1: Anzahl der an Diabetes erkrankten Personen in den verschiedenen Altersklassen für die Jahre 2019, 2030 & 2045.

Diabetes mellitus stellt eine große Belastung für die nationalen und internationalen Gesundheitssysteme dar und mit einem Voranschreiten und einer Ausbreitung der Krankheit steigen die diabetesbezogenen Kosten für die Gesundheitssysteme weiter an. Neben der primären Diabetestherapie entstehen Kosten durch diabetesbezogene Komorbiditäten (21). Laut IDF befindet sich Deutschland derzeit auf dem achten Platz im internationalen Vergleich der Länder, mit den meisten an einem Diabetes erkrankten Personen (1). Verschiedene öffentliche und auch private Quellen werden durch die *World Health Organization* (WHO) verwendet, um die diabetesbezogenen Gesundheitsausgaben zu schätzen. Dabei umfasst die Definition der diabetesbezogenen Gesundheitsausgaben der WHO die Bereitstellung von Gesundheitsdienstleistungen, sowohl präventiv als auch kurativ, gesundheitsbezogene Soforthilfe und indirekte Kostenfaktoren, wie Krankheitstage und Abwesenheit im Beruf, Mortalität oder reduzierte Produktivität (22). Im neuesten IDF Atlas aus dem Jahr 2019 werden die diabetesbezogenen Gesundheitsausgaben weltweit anhand der obenstehenden Indikatoren geschätzt. Während sich die Kosten im Jahr 2007 auf 232 Milliarden US Dollar beliefen, wurden im Jahr 2017 bereits 727 Milliarden US Dollar für diabetesbezogene Belastungen aufgewendet. Für das Jahr 2019 beliefen sich die Schätzungen der weltweiten Kosten für Personen im Alter zwischen 20-79 Jahren auf 760 Milliarden US Dollar und repräsentieren einen Anstieg der Kostenschätzungen von 4,5% im Vergleich zum Jahr 2017. Bis zum Jahr 2030 wird erwartet, dass die diabetesbezogenen Kosten auf 825 Milliarden Dollar ansteigen und auf 845 Milliarden bis zum Jahr 2045. Das entspricht einem Anstieg von 8,6% bzw. von 11,2%.(1).

Im aktuellen deutschen *Gesundheitsbericht Diabetes* wird berichtet, dass sich die Exzesskosten des Diabetes in Deutschland im Jahr 2000 auf 13 Mrd. € beliefen. Weitere Zahlen aus dem Jahr 2009 berichten, dass die Kosten um 60% auf 21Mrd. € gestiegen seien. Dabei wurden verschiedene direkte Diabeteskosten und indirekte Diabeteskosten in die Kalkulationen miteinbezogen (21).

In der Medizin wird im Wesentlichen zwischen drei großen Hauptformen des Diabetes mellitus differenziert. Dazu gehören Diabetes mellitus Typ 1, Diabetes mellitus Typ 2 sowie Gestationsdiabetes. Zudem wird zwischen zwei unterschiedlichen Formen eines Prädiabetes unterschieden. Einerseits die abnorme Nüchtern glukose und andererseits eine gestörte Glukosetoleranz (23).

Der Typ 1 Diabetes mellitus manifestiert sich überwiegend im frühen Kindes- und Jugendalter und zentral für diese Form des Diabetes ist eine Zerstörung der Insulinproduzierenden Betazellen der Bauchspeicheldrüse, was zu einem absoluten Insulinmangel führt (23). Die genauen Gründe und Ursachen für die Destruktion sind nicht vollständig geklärt und verstanden, aber es wird von einer starken genetischen Komponente ausgegangen (24). Diese Form des Diabetes betrifft ca. 5-10% aller an einem Diabetes erkrankten Personen (20) und geht durch den schnellen Krankheitsbeginn meistens mit einer schnellen Diagnose einher. Betroffene Personen entwickeln in kurzer Zeit eine Vielzahl an Symptomen, die zudem sehr schnell und sehr stark auftreten. Typische Anzeichen für einen Typ 1 Diabetes mellitus sind abnormale Durstentwicklung und Mundtrockenheit, häufiges Urinieren, ein Mangel an Energie, Müdigkeit, ein konstantes Hungergefühl sowie plötzlicher Gewichtsverlust (1). Erkrankte Personen sind auf tägliche Insulininjektionen angewiesen, können aber, bei einer guten Behandlung der Erkrankung, ein nahezu normales Leben führen. Die Inzidenzen des Typ 1 Diabetes steigen weltweit an, wobei es große Variationen zwischen den Ländern gibt, wofür neben der genetischen Komponente insbesondere Umweltfaktoren einen weiteren Erklärungsansatz darstellen (24).

Der Typ 2 Diabetes mellitus ist die häufigste Form eines Diabetes mellitus und betrifft weltweit ca. 90% aller an einem Diabetes erkrankten Personen. Diese Form des Diabetes mellitus tritt überwiegend im Erwachsenenalter auf und ist vorwiegend durch einen relativen und nicht absoluten Insulinmangel gekennzeichnet. Bei einem Typ 2 Diabetes liegt primär eine gestörte Funktion des Insulins, eine sogenannte Insulinresistenz, vor. Symptome eines Diabetes mellitus Typ 2 können ähnlich ausfallen zu denen eines Typ 1 Diabetes mellitus, allerdings beginnt die Erkrankung häufig schleichend. Für Betroffene sind die verschiedenartigen Symptome oftmals nicht direkt mit einem Diabetes in Verbindung zu bringen, weswegen eine Diagnose häufig erst erfolgt, wenn die Krankheit bereits fortgeschritten ist bzw. sich manifestiert hat. Die Entstehungsbedingungen für einen Diabetes mellitus Typ 2 können sowohl durch genetische Prädispositionen als auch durch bestimmte Umwelt- und Lebensstilfaktoren bedingt sein. Dabei stellt Übergewicht den wichtigsten Prädiktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 dar (26). Weiterhin werden Bewegungsmangel, Rauchen und Hypertonie als begünstigende Entstehungsfaktoren für einen Diabetes mellitus diskutiert (27). Die genetischen Prädispositionen hingegen stellen Risikofaktoren dar, die nicht durch die Person

verändert werden können. Dazu zählen das Alter und das weibliche Geschlecht, sowie eine familienhistorische Vorbelastung von Diabetes mellitus Typ 2. Die Diabetesprävalenzen unterscheiden sich zwischen den Völkern, weswegen die ethnische Herkunft ebenfalls als möglicher Risikofaktor für die Entstehung und Entwicklung eines Diabetes mellitus überlegt wird (26).

In Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung können unterschiedliche Therapiemaßnahmen angewendet werden. Es wird zwischen einer medikamentösen und einer nicht-medikamentösen Therapie unterschieden. Die medikamentöse Therapie dient der Absenkung des Blutzuckers und kann oral durch die Einnahme von Tabletten erfolgen oder durch Insulininjektionen. Die Therapie basiert dabei nicht ausschließlich auf dem Diabetes, sondern ist ebenfalls von weiteren Einflussfaktoren abhängig. Hierzu zählen sowohl das Alter, Begleiterkrankungen, Komplikationen einer Behandlung sowie begleitende Risikofaktoren (28). Daher werden individuelle Therapieziele mit der erkrankten Person vereinbart. Zu den allgemeinen Behandlungs- und Betreuungszielen zählen u.a. die Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität, die Behandlung und Minimierung von Begleiterkrankungen, die Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie (Medikalisierung) sowie die Reduktion von Mortalität und Morbidität (28). Im Vorfeld der Therapie findet eine umfangreiche Diagnostik des Diabetes mellitus statt. Ziel der Diagnostik ist es, das Vorliegen einer Glukosestoffwechselstörung abzuklären sowie Begleit- und Folgeerkrankungen und deren Risikofaktoren zu erkennen. Zu den Diagnostikkriterien des Diabetes mellitus zählen neben einer umfangreichen Anamnese auch weitere klinische Untersuchungen. In der folgenden Tabelle 1 finden sich die Diagnostikkriterien der Nationalen Versorgungsleitlinien für Menschen mit einem Diabetes mellitus Typ 2 (28).

**Tabelle 1: Anamnese und klinische Untersuchungen bei Menschen mit Typ-2 Diabetes (28).**

<i>Anamnese</i>	Übergewicht, hoher Blutdruck, Fettstoffwechselstörungen, Durst, häufiges Wasserlassen, ungewollte Gewichtsabnahme, Infektneigung – insbesondere Entzündungen der Haut, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Schwäche, körperliche Aktivität, Medikamenteneinnahme (z.B. Glucocorticoide), Rauchen, Depression, Merk- und Konzentrationsfähigkeit, Sehstörungen, erektile Dysfunktion, Geburt von Kindern > 4 000 g
<i>Familienanamnese</i>	Diabetes, Übergewicht, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörung, Herzinfarkt, Schlaganfall, frühe Sterblichkeit, Amputationen
<i>Körperliche Untersuchungen</i>	Größe, Gewicht (BMI), Taillen-Hüftumfang, kardiovaskuläres System, Blutdruck, periphere Arterien, peripheres Nervensystem, Haut, Augenuntersuchungen, Fußuntersuchungen, Hinweise auf sekundäre Formen der Glukosetoleranz
<i>Laborwerte</i>	Plasmaglukose, HbA1c, Kreatinin, Kalium, Lipidprofil, Urinalysen, Ketonkörper im Urin (nur bei hohen Glukosewerten)
<i>Technische Untersuchungen</i>	EKG, augenärztliche Untersuchung, Belastungs-EKG bei Verdacht auf Myokardischämie und normalem Ruhe-EKG, Knöchel-Arm-Index bei nicht oder nur schwach tastbaren Fußpulsen

*Abkürzungen: BMI – Body Maß Index, HbA1c – Hämoglobin-A1c, EKG – Elektrokardiogramm.*

Es gibt verschiedene Erhebungsmethoden um einen Diabetes mellitus festzustellen. Eine Möglichkeit ist die Bestimmung des so genannten Blutzuckergedächtniswertes, der Hämoglobin-A1c (HbA1c) Wert. Der Wert des HbA1c gibt Auskunft über den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel der letzten drei Monate und wird als Indikator für die Diagnostik des Diabetes mellitus herangezogen. Ein HbA1c Wert von ca.  $\geq 6,5$  mmol/l trifft die Diagnose eines Diabetes mellitus. Weitere Möglichkeiten der Diagnostik ist die Bestimmung der Nüchternplasmaglukose (NGP) und der Einsatz von sogenannten Zuckerbelastungstests, den oralen Glukose Toleranz Tests (oGTT) um einen gestörten Glukosestoffwechsel nachzuweisen (28).

Die dritte Hauptform des Diabetes ist der sogenannte Gestationsdiabetes mellitus (GDM) oder auch Schwangerschaftsdiabetes. Diese Form des Diabetes tritt erstmalig während der Schwangerschaft auf. Meist normalisiert sich der Glukosestoffwechsel nach der Schwangerschaft wieder. Betroffene Frauen haben aber ein erhöhtes Risiko, einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln. Die Pathophysiologie und Risikofaktoren des GDM entsprechen zum großen Teil dem eines Diabetes mellitus Typ 2 (29). Dabei spielen neben genetischen Prädispositionen vorrangig Umwelt- und Lebensstilfaktoren,

insbesondere Übergewicht, eine entscheidende Rolle. Weitere, bekannte Risikofaktoren für GDM sind familiäre Diabeteserkrankungen, Ethnizität, das mütterliche Alter sowie frühere Schwangerschaften mit GDM (29). Zu den Therapieansätzen für Frauen mit GDM gehört in erster Linie eine Modifikation des Lebensstils, wie die körperliche Aktivität, um eine Gewichtsabnahme herbeizuführen. Dazu zählt auch die Umstellung der Ernährung, als unterstützenden Faktor sowie ergänzend medizinisches Monitoring der Blutzuckerwerte um Risiken, den GDM betreffend, einzudämmen.

Die beiden Formen des Prädiabetes, die abnorme Nüchtern glukose (IFG) bzw. die gestörte Glukosetoleranz (IGT) definieren sich durch erhöhte Glukosewerte, die allerdings noch nicht der Definition eines Diabetes entsprechen. Es besteht ein erhöhtes Risiko, einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln (1). Sowohl IGT als auf IFG werden durch orale Glukose Toleranz Tests festgestellt (23).

## 2.1.2 Unentdeckter Diabetes

Die Internationale Diabetes Föderation berichtet in ihrem jüngsten Bericht, dass ca. 50%, der 20-79-Jährigen Personen mit einem unentdeckten Diabetes mellitus Typ 2 leben. Das betrifft weltweit ca. 212.4 Millionen Menschen (1). Ein unentdeckter Diabetes lässt sich definieren, als ein unwissentlich erhöhter Glukosewert, der der Definition eines Diabetes mellitus entspricht (30). Im Jahr 2017 lebten in Europa annäherungsweise 22 Millionen Menschen mit einem unentdeckten Diabetes (1). In Deutschland liegt die Zahl von Personen mit einem unentdeckten Diabetes bei schätzungsweise 2,555,400 Personen im Jahr 2017 (31). In der Zeit des unentdeckten Diabetes können sich diabetesbezogene Komplikationen entwickeln (32). Die unbehandelte, erhöhte Blutglukose kann zu mikro- und makrovaskulären Beeinträchtigungen führen, wie Neuropathie, Nephropathie, Retinopathie, koronaren Herzerkrankungen, Schlaganfall sowie peripheren Gefäßerkrankungen (33). Ein unentdeckter Diabetes geht zudem mit erhöhten Kosten für das Gesundheitssystem einher. Durch die vielfältigen Komplikationen und Beschwerden, die im Krankheitsverlauf auftreten können, nehmen betroffene Personen Leistungen des Gesundheitssystems in Anspruch, noch lange Zeit bevor sie die Diagnose erhalten. Eine Studie berichtet, dass die diabetesbezogenen Kosten bereits acht Jahre vor einer Diabetes Diagnose beginnen (34). In den USA, eines der Länder mit den höchsten Zahlen von Personen mit einem Diabetes und Personen mit einem unentdeckten Diabetes, beliefen

sich die Kosten für das Gesundheitssystem im Jahr 2007 auf 18 Milliarden Dollar, 11 Milliarden Dollar diabetesbezogene Kosten und 7 Milliarden Dollar indirekte, diabetesbezogene Kosten. Das entspricht einer pro Kopf Schätzung von ca. 2864 Dollar pro Person mit einem unentdeckten Diabetes (30). Der Anteil von Personen deren Diabetes nicht diagnostiziert ist, unterscheidet sich zwischen Ländern mit niedrigen und mittleren Einkommen. In ganz Afrika ist dieser Anteil mit 69,2% am höchsten, möglicherweise bedingt durch einen schwierigen Zugang zum Gesundheitssystem (30). Die absoluten Zahlen des unentdeckten Diabetes sind jedoch in den bevölkerungsreichsten Ländern China, Indien und den USA am höchsten. Dabei handelt es sich gleichzeitig auch um die Länder mit den höchsten Prävalenzen von Personen mit einem diagnostizierten Diabetes (1,35).

Die Anzahl von Personen mit einem unentdeckten Diabetes in Europa liegt laut IDF bei 22 Millionen Menschen, was einem Anteil von 37,9% aller Personen mit einem Diabetes in Europa entspricht (1). Eine Studie aus Süddeutschland berichtet Prävalenzen des unentdeckten Diabetes und Prä-Diabetes bei Personen im Alter von 55-74 Jahren. Die Autoren berichten, dass die Prävalenzen von bekanntem Diabetes und unentdecktem Diabetes innerhalb der Studienpopulation bei 16,6% lagen. Die Prävalenzen von Teilnehmer\*innen mit einer Form von Prädiabetes lagen bei 23,4%. Insgesamt zeigte sich bei 40% der untersuchten Personen im Alter von 55-74 Jahren eine gestörte Glukosetoleranz bzw. ein Diabetes (36).

### 2.1.3 Depressionen

Depressionen gehören zu den häufigsten psychischen Störungen und sind den affektiven Störungen zuzuordnen. Die Lebenszeitprävalenz für eine Depression liegt zwischen 14-20% (37,38). Durch die Vielzahl an Symptomen, Komorbiditäten und schwerwiegenden Krankheitsfolgen, sind Depressionen ein wichtiges globales und nationales Krankheitsbild. Der Begriff Depressionen umschließt eine Bandbreite von klinischen Symptomen, beginnend mit leichten und unterschwelligeren Formen depressiver Störungen, bis hin zu schweren Erkrankungsformen. Schon der Beginn einer depressiven Symptomatik kann zu kritischen Einschränkungen führen, die im Verlauf in einer Depression enden können (39). Das Krankheitsbild wird üblicherweise durch die *Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – 10*

*Revision, Deutsche Modifizierte Version 2019 (ICD-10)* (40) anhand der Symptomatik für eine depressive Episode unter dem Code F32. diagnostiziert oder durch das *Diagnostisches und Statistisches Manual Mentaler Krankheiten 5te Auflage (DSM-V)* (41) anhand der Symptomatik für eine Major Depression. Für die Diagnose müssen über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen fünf zentrale, depressive Symptome gleichzeitig vorhanden sein (42). In der folgenden Tabelle 2 finden sich die diagnostischen Kriterien für eine Major-Depression (DSM-V) bzw. eine depressive Episode (ICD-10).

**Tabelle 2: Symptomatik einer depressiven Episode (ICD-10) bzw. Major Depression (DSM-V) (40).**

---

Depressive Stimmung oder Verlust an Interesse oder Freude; verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit; vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen; Schuldgefühle und Gefühle der Wertlosigkeit; negative und pessimistische Zukunftsperspektiven; Schlafstörungen, Früherwachen; Morgentief, Tagesschwankungen der Symptome; psychomotorische Hemmung oder Unruhe; verminderter Appetit, Gewichtsverlust; Libidoverlust, sexuelle Interesselosigkeit; mangelnde/fehlende Reagibilität auf Erfreuliches; Gedanken oder erfolgte Selbstverletzungen oder Suizidhandlungen; Mindestdauer 2 Wochen; Ergänzend kann das vorherrschende Krankheitsbild durch die Beurteilung des Schweregrads (leicht, mittel, schwer), des Vorhandenseins psychotischer oder somatischer Symptome, von Melancholie, von rezidivierenden, chronischen oder saisonal abhängigen Verläufen beschrieben werden.
---

---

*ICD-10 – Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme -10te revidierte Fassung, DSM-V – Diagnostisches und statistisches Manual Psychischer Störungen 5te Auflage.*

Studienergebnisse der Weltgesundheitsorganisation (WHO) berichten, dass die gesellschaftliche Belastung von Depressionen in Deutschland und Europa seit Beginn der 90er Jahre noch vor anderen Volkskrankheiten, wie koronaren Herzerkrankungen oder Diabetes mellitus, einzuordnen sind (43). Hierfür kann eine Vielzahl von Faktoren eine tragende Rolle spielen. Depressionen gehen mit einem hohen Leidensdruck und einer

Einschränkung des Wohlbefindens und des Selbstwertgefühls einher, was wiederum die Lebensführung beeinträchtigt. Die jüngsten Ergebnisse der bevölkerungsrepräsentativen Studie zur Gesundheit in Deutschland (DEGS) berichtet, dass zum Zeitpunkt der Befragung bei 8,1% der 7524 Erwachsenen im Alter von 18-79 Jahren eine depressive Symptomatik vorlag (37). Weiterhin berichten die Autoren, dass sich signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen herausgestellt haben. Für Frauen ergab sich eine Prävalenz von 10,2% in der angegebenen Altersgruppe, während die Prävalenz bei Männern bei 6,1% lag. Auch unter Einbeziehung von bekannten, Depressionen begünstigenden Faktoren, wie bspw. der soziale Status und das Alter, zeigten Frauen in allen Bereichen höhere Prävalenzen gegenüber Männern (37). Diese Geschlechterunterschiede in der Auftretenshäufigkeit von Depressionen werden in der Literatur kontrovers diskutiert. Eine Hypothese ist, dass Frauen ein größeres Inanspruchnahme Verhalten von Gesundheitsleistungen zeigen, was dazu führt, dass das Krankheitsbild häufiger bei Frauen diagnostiziert wird als bei Männern. Weiterhin wird vermutet, dass Männer erst mit einer vorangeschrittenen Symptomatik zum Arzt gehen und daher der Krankheitsverlauf ungünstiger verläuft als bei Frauen. Jedoch konnte in der Empirie keine dieser Hypothesen standhaft untermauert werden (44–46). Nicht zuletzt wird eruiert, ob unterschiedliche Sensitivitäten der Diagnosesysteme im Hinblick auf die Geschlechter dafür verantwortlich sind, dass die Inzidenzen und Prävalenzen von Depressionen bei Frauen höher ausgeprägt sind, als die der Männer (38). Auch in diesem Punkt ist die Forschung bislang uneins.

Depressionen treten oft in Komorbidität mit weiteren Krankheitsbildern auf. Insbesondere Komorbiditäten mit weiteren, psychischen Störungsbildern, aber auch somatoforme Komorbiditäten, sind häufig (38). Eine nationale Gesundheitsstudie aus Deutschland, die insgesamt 4181 Fälle einschloss, ergab, dass bei 60,7% der Teilnehmer\*innen mit einer unipolaren Depression mindestens eine weitere Komorbidität nach 12 Monaten vorlag. Von diesen Personen hatten 24,1% mindestens drei weitere Diagnosen. Weiterhin wird berichtet, dass vor allem Angst- und Panikstörungen eine vielfache Begleiterkrankung von Depressionen sind (47). Etwa 50% der betroffenen Personen mit einer klinischen Depression leiden unter komorbiden Angststörungen (48). Zu den somatischen Komorbiditäten zählen neben kardiovaskulären Erkrankungen, Krebs und Atemwegserkrankungen vor allem auch Diabetes mellitus (49). Ein Erklärungsansatz für das komorbide Auftreten von Diabetes

und Depressionen ist, dass die Diagnose einer chronischen oder schwerwiegenden Erkrankung mit einem großen Leidensdruck einhergeht, was wiederum das Entstehen von depressiven Symptomen und Depressivität begünstigt.

Es werden unterschiedliche Erhebungsmethoden in der Praxis eingesetzt, um Depressionen bei einer Person festzustellen. Hierzu zählen verschiedene Fragebogeninventare, die in Abhängigkeit der Untersuchungssituation unterschiedlich umfangreich sind und die verschiedenen Schweregrade und Unterschiede innerhalb des affektiven Störungsbildes erfassen. Hierzu zählen beispielsweise auch der in der HNR Studie eingesetzte *Center for Epidemiologic Depression Scale (CES-D)*, der insbesondere in epidemiologischen Studien seinen Einsatz findet, das Becks Depressions Inventar (BDI) oder auch ein klinisch, strukturiertes Interview, welches den Goldstandard für die Diagnostik von Depressionen darstellt, jedoch aufgrund des zeitlichen Umfangs nicht immer in der Praxis Verwendung findet (50,51).

## 2.1.4 Komorbidität von Diabetes und Depressionen

Der Zusammenhang von Diabetes mellitus und Depressionen wird in der Forschung bidirektional untersucht, jedoch sind die Ursachen für das komorbide Auftreten der beiden Krankheitsbilder noch nicht hinreichend geklärt. Bis heute ist unklar ob ein Diabetes die Entwicklung und Entstehung von Depressivität bedingt oder ob auch Depressionen eine Komponente haben, die einen Diabetes induziert oder ob beide Erkrankungen gemeinsame auslösende Faktoren mitbringen (13). Studien berichten, dass die Wahrscheinlichkeit für komorbide depressive Symptome, bei Personen mit einem Diabetes beinahe doppelt so hoch ist im Verhältnis zu Personen ohne einen Diabetes (4). Eine Studie berichtet, dass die Auftretenswahrscheinlichkeit für klinische und subklinische Depressionen bei Patienten mit einem Typ 1 oder Typ 2 Diabetes bei >25% der Krankheitsfälle liegt (52). In einem systematischen Review von Nouwen et al. aus dem Jahr 2010, wurde der Zusammenhang von Diabetes und Depressionen durch eine Metaanalyse mit prospektiven, longitudinalen Studien untersucht. Die Autoren berichten, dass unter den 48.808 Personen mit einem Diabetes mellitus Typ 2, die in die Analysen eingeschlossen wurden, das Risiko für die Entwicklung von Depressionen um 24% erhöht war (15). Epidemiologische Studien, die diesen Forschungsaspekt behandeln, werden im folgenden Kapitel 2.2 detailliert beschrieben.

In der Literatur werden verschiedene Erklärungsansätze für die Komorbidität von Diabetes und Depressionen postuliert. Dabei werden sowohl psychopathologische als auch pathophysiologische Ursachen einbezogen. Eine mögliche Erklärung ist, dass sich Depressionen als diabetesbezogene Belastungen entwickeln (53). Als ursächlich werden psychische Belastungen durch das Bestehen einer chronischen Erkrankung, wie psychogener Stress, durch die Diagnose und die Behandlung diskutiert (6). Betroffene Personen müssen einen hohen Grad an Selbstdisziplin und Selbstmanagement im Zusammenhang mit einer Diabeteserkrankung aufbringen. Diabetespatient\*innen sind gehalten ihren Blutzuckerspiegel zu überwachen und zu regulieren, ihre Nahrungsaufnahme anzupassen, dadurch Essgewohnheiten zu verändern und Insulin oder andere diabetische Medikationen einzunehmen. Durch die Diagnose verändert sich der Alltag und (Ess)- Gewohnheiten müssen verändert oder gar abgelegt werden, was zu psychischen Belastungen und Negativität führen kann, da diese Änderungen nicht durch intrinsische Motivation herbeigeführt werden, sondern durch den externen Faktor der Diabeteserkrankung unumgänglich ist. Weiterhin können diabetesbezogene Komplikationen im Krankheitsverlauf die Lebensqualität zusätzlich einschränken und die Entstehung von Depressionen begünstigen. Eine Metaanalyse, die die Lebensqualität von Personen mit einem Diabetes und komorbiden Depressionen untersucht ergab, dass sowohl die mentale als auch die physische Lebensqualität bei komorbidem Auftreten der beiden Krankheitsbilder schlechter ausfällt, als bei Personen, die einen Diabetes ohne komorbide, depressive Symptome aufweisen (54).

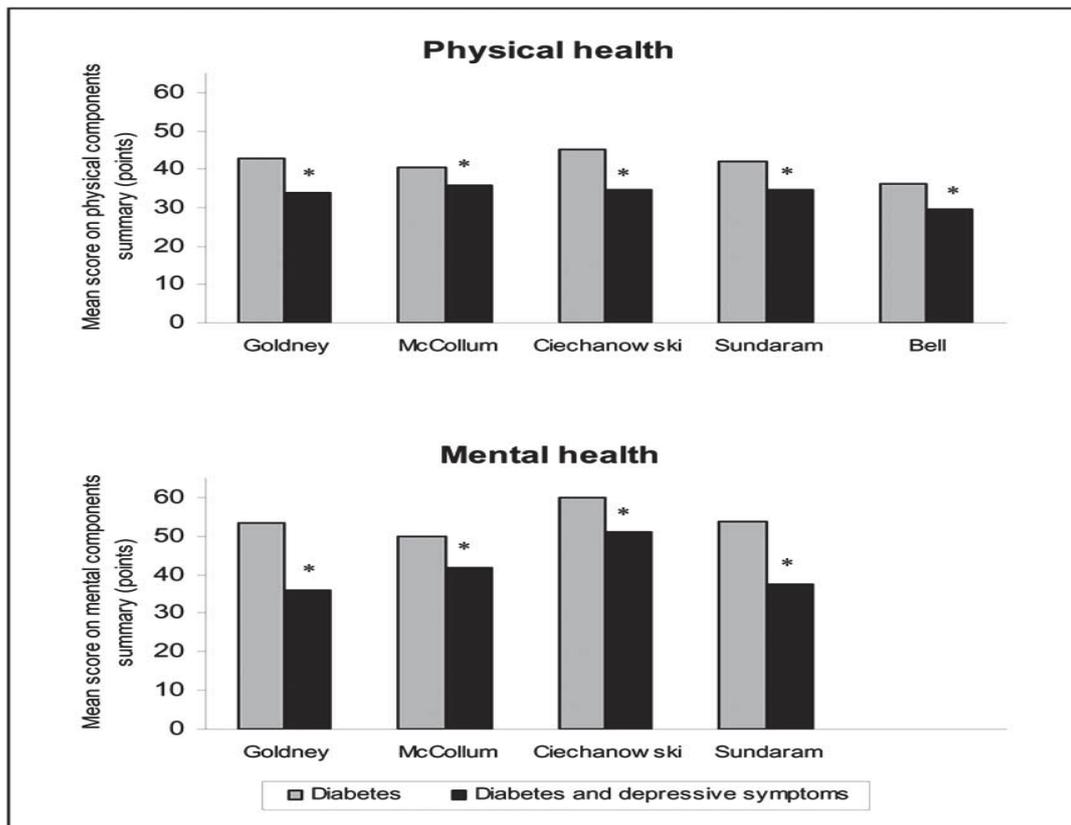


Abb.2: Ergebnisse der Metaanalyse von Schram: Unterschiede der körperlichen und mentalen Gesundheit von Personen mit einem Diabetes, mit und ohne depressive Symptome, von Studien, die die Kurzform eines Gesundheitsfragebogens (SF-20) verwendeten.

\* Signifikanter Unterschied von Personen mit einem Diabetes, mit und ohne depressive Symptome. (Quelle: Schram et al., 2009) (54).

Umgekehrt könnten Depressionen auch die Entwicklung und Entstehung eines Diabetes mellitus begünstigen. Psychische Erkrankungen, wie Depressionen, können die Qualität der Stoffwechselkontrolle negativ beeinflussen und stellen dadurch einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes dar (6). Zudem sind Depressionen mit Hyperglykämie assoziiert, was wiederum ein zentrales Symptom für die Entwicklung eines Diabetes ist (7). Weiterhin sind depressive Symptome mit einem hohen Body-Maß-Index (BMI) und Rauchen assoziiert, was wiederum Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 sind. Personen mit einem stark erhöhten BMI sind einem erhöhten Risiko ausgesetzt sowohl depressive Symptome zu entwickeln, als auch einen Diabetes mellitus (55,56). Auch die Einnahme von Antidepressiva, die mit einer langfristigen Gewichtszunahme einhergeht und dadurch einen biologischen Faktor für die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 darstellen könnte, wird in der Literatur diskutiert. Jedoch zeigen die Ergebnisse einer aktuellen Meta-Analyse, dass die Effekte von Antidepressiva auf die Kontrolle von Glukose unklar bleiben (57).

Möglich ist drittens, dass aufgrund von ähnlichen Umwelt- und Lebensstilfaktoren die beiden Krankheitsbilder Diabetes und Depressionen koinzident sind. Übergewicht, wenig Sport und Bewegung sowie ein geringer sozioökonomischer Status können zur Depressivität und auch zur Entstehung eines Diabetes mellitus beitragen (12).

Auch geteilte biologische Komponenten der beiden Krankheitsbilder können eine Ursache für das komorbide Auftreten darstellen. Eine erhöhte Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- Achse (HHNA) könnte, durch biochemische Veränderungen, die mit einem Diabetes assoziiert sind, Depressionen induzieren. Diese Störung der HHNA könnte auch einen peripheren Einfluss auf weitere Körpersysteme haben, durch die Etablierung einer entzündungsfördernden Umgebung (17,58). Insgesamt ist die Forschung uneins über den genauen Zusammenhang von Diabetes und Depressionen.

## 2.2 Epidemiologische Studien zum Zusammenhang von Depressionen bei bekanntem Diabetes und bei unentdecktem Diabetes – Stand der Forschung

Wenn die Stoffwechselsituation bei Vorliegen eines Diabetes die Entstehung und Entwicklung von Depressivität induziert, dann müssten sich erhöhte depressive Symptome auch bei Personen mit einem unentdeckten Diabetes einstellen. Die bisher veröffentlichten Studien zeigen uneinheitliche Ergebnisse und beziehen sich größtenteils auf die Daten und Ergebnisse von Querschnittsstudien. Insbesondere prospektive, longitudinale Studien zur Inzidenz von Depressionen bei zuvor unentdecktem Diabetes sind rar. Im Folgenden wird ein Überblick über die bislang veröffentlichten, internationalen Studien gegeben. Dabei werden zunächst Studien aufgeführt, die die Prävalenzen und Inzidenzen von bekanntem Diabetes und Depressionen berichten und im Weiteren Studien, die den Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit bilden und Prävalenzen und Inzidenzen von Depressionen und unentdecktem Diabetes ausführen. Außerdem werden die Ergebnisse der ersten Nachbeobachtung der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie nach 5 Jahren berichtet.

## 2.2.1 Diagnostizierter Diabetes und Depression

### Metaanalyse zu Querschnittstudien von diagnostiziertem Diabetes und prävalenten Depressionen

Eine Metaanalyse, die von Ali et. al im Jahr 2006 durchgeführt wurde (59), untersuchte die Prävalenz von Depressionen bei Personen mit einem diagnostizierten Diabetes und verglich diese mit Personen ohne einen Diabetes. Für diese Untersuchung wurden 10 Querschnittstudien und insgesamt 18.445 Personen mit einem diagnostizierten Diabetes sowie 32.866 Personen ohne einen Diabetes als Kontrollgruppe, eingeschlossen. Die Autoren berichten, dass die Prävalenz von Depressionen bei Personen mit einem diagnostizierten Diabetes signifikant um 77% höher ausfiel als für Personen der Kontrollgruppe ohne einen Diabetes (Odds Ratio (OR) 1.77; 95% KI .5-2.0).

### Metaanalyse zu Längsschnittstudien von diagnostiziertem Diabetes und inzidenten Depressionen

In dem in 2.1.4 bereits erwähnten systematischen Review von Nouwen et al. aus dem Jahr 2010 (15) wurde der Zusammenhang von Diabetes und inzidenten Depressionen durch eine Metaanalyse untersucht. Dazu wurden longitudinale Studien eingeschlossen, die inzidente Depressionen bei Personen mit einem diagnostizierten Diabetes Typ 2 als Forschungsfrage aufwiesen. Zusätzlich differenzierten die Autoren die eingeschlossenen 11 Studien nach der verwendeten Erhebungsmethode für Depressionen (Selbstbericht bzw. klinische Diagnose einer Depression). Der Beobachtungszeitraum der Studien variierte zwischen 2-10 Jahren. Insgesamt wurden 48.808 Personen mit einem diagnostizierten Diabetes Typ 2 in die Analysen eingeschlossen. Die Autoren berichten ein Odds Ratio von (1.24; 95% KI 1.09-1.40) für inzidente Depressionen für Personen mit einem diagnostizierten Diabetes. Weiterhin ergab sich ein höheres Risiko für die Entwicklung von Depressionen innerhalb der Studien, die diagnostische Kriterien für die Erhebung von Depressionen verwendeten (OR 1.29, 95% KI 1.05-1.59) gegenüber Studien, die einen Selbstbericht zur Erhebungsgrundlage hatten (OR 1.19, 95% KI 1.03-1.39). Zusammengefasst ergab die Metaanalyse von Nouwen et al. ein um 24% erhöhtes

Risiko für inzidente Depressionen bei Personen mit einem diagnostizierten Diabetes Typ 2.

## 2.2.2 Unentdeckter Diabetes und Depression

### Metaanalyse zu Querschnittsstudien von unentdecktem Diabetes und Depression

Eine weitere Metaanalyse von Nouwen et al. aus dem Jahr 2011 (60) untersuchte die Prävalenz von Depressionen bei Personen mit einem Prädiabetes und einem unentdeckten Diabetes und verglich diese mit Personen ohne einen Diabetes und Personen mit einem diagnostizierten Diabetes. Die Autoren berichten, dass die Prävalenzen für Depressionen in der Gruppe der Teilnehmer\*innen mit einem Prädiabetes gegenüber der Kontrollgruppe ohne einen Diabetes nicht erhöht waren (OR 0.94; 95% KI 0.86-1.02). Verglichen mit Teilnehmer\*innen mit einem diagnostizierten Diabetes, hatten Personen mit einem Prädiabetes ein fast 40% geringeres Risiko für Depressionen (OR 0.61; 95% KI 0.52-0.71). Weiterhin ergab die Metaanalyse, dass sich prävalente Depressionen zwischen Teilnehmer\*innen mit einem unentdeckten Diabetes gegenüber Teilnehmer\*innen ohne einen Diabetes nicht signifikant unterschieden (OR 0.94; 95% KI 0.71-1.25). Zwischen Teilnehmer\*innen mit einem Prädiabetes und Teilnehmer\*innen mit einem unentdeckten Diabetes unterschied sich das Risiko nicht nennenswert (OR 1.16; 95% KI 0.88-1.54). Zuletzt ergab sich ein niedrigeres Risiko für prävalente Depressionen für Teilnehmer\*innen mit einem unentdeckten Diabetes gegenüber Teilnehmer\*innen mit einem diagnostizierten Diabetes (OR 0.57; 95% KI 0.45-0.74).

### Metaanalyse zu Längsschnittstudien von unentdecktem Diabetes und Depression

Eine Metaanalyse zu dieser – für die vorliegende Arbeit zentrale – Fragestellung wurde von Tong et al im Jahr 2016 veröffentlicht (18). Die Autoren untersuchten das Risiko für die Entwicklung von depressiven Symptomen bei Personen mit einem Prädiabetes, Personen mit einem neu diagnostizierten Diabetes und Personen mit einem bereits diagnostizierten Diabetes und verglichen diese mit Personen ohne einen Diabetes als Referenz. Dazu verwendeten sie 5 prospektive, longitudinale Studien zu dieser

Forschungsfrage. In der Gruppe der Teilnehmer\*innen mit einem Prädiabetes wurden 14.660 Fälle eingeschlossen und es zeigte sich keine Assoziation für das Risiko inzidenter Depressionen gegenüber der Kontrollgruppe ohne einen Diabetes (RR 1.08; 95% KI 0.84-1.38). In der Gruppe von Teilnehmer\*innen mit einem neudiagnostizierten Diabetes konnten insgesamt 18.051 Fälle eingeschlossen werden. Hier berichten die Autoren ebenfalls kein erhöhtes Risiko für inzidente Depressionen gegenüber Teilnehmer\*innen ohne einen Diabetes (RR 1.07, 95 % KI 0.74–1.55). Für Teilnehmer\*innen mit einem diagnostizierten Diabetes hingegen zeigte sich ein knapp 30% erhöhtes Risiko für inzidente Depressionen (RR 1.29, 95% KI 1.03-1.63) verglichen mit Teilnehmer\*innen ohne einen Diabetes. Allerdings zeigten die einbezogenen Einzelstudien differente Ergebnisse. Sie werden im Folgenden beschrieben.

## Einzelstudien von unentdecktem Diabetes und inzidenten Depressionen

Okumiya et al (2015) (61) untersuchten den Zusammenhang von Prädiabetes und der Entwicklung von Depressionen bei 294 Personen im Alter von 60 Jahren in Japan, in einem longitudinalen Studiendesign über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren. Für die Gruppeneinteilung wurde ein oGTT verwendet. Die Autoren berichten, dass das Risiko für inzidente Depressionen für Teilnehmer\*innen mit einem Prädiabetes signifikant erhöht war (OR 3.20, 95% KI 1.06–9.64). In der Gruppe von Teilnehmer\*innen mit einem diagnostizierten Diabetes fielen die Inzidenzen für Depressionen noch höher aus (OR 6.47, 95% KI 1.48–28.35). Prozentual ergaben sich inzidente Depressionen bei 4,3% der Teilnehmer\*innen ohne einen Diabetes, bei 9,7% der Teilnehmer\*innen mit einem Prädiabetes und bei 13,3% der Teilnehmer\*innen mit einem diagnostizierten Diabetes.

Eine prospektive Studie von Demakkakos et al. aus dem Jahr 2014 (13) untersuchte den bidirektionalen Zusammenhang von Depressionen und Prädiabetes an einer Stichprobe von 4.238 Personen im Alter von >50 Jahren in England über einen Beobachtungszeitraum von 4 Jahren. Die Teilnehmer\*innen wurden unterschieden in Personen ohne Diabetes, Personen mit Prädiabetes, Personen mit einem unentdeckten Diabetes und Personen mit einem diagnostizierten Diabetes. Die Autoren berichten, dass Teilnehmer\*innen mit einem unentdeckten Diabetes, in der Altersgruppe 52-64 Jahren

ein erhöhtes Risiko für inzidente Depressionen hatten (OR 1.27, 95% KI 0.45-3.60). Ein ähnliches Risiko ergab sich auch in der Gruppe von Teilnehmer\*innen mit einem Prädiabetes (OR 1.22, 95% KI 0.86-1.73). Allerdings enthält das Konfidenzintervall die 1. Für Teilnehmer\*innen mit einem diagnostizierten Diabetes zeigte sich auch in dieser Studie das größte Risiko für inzidente Depressionen während des Beobachtungszeitraums (OR 2.17, 95% KI 1.33-3.56).

Pieper et al. 2011 (62) untersuchten wechselseitige Assoziationen zwischen depressiven Symptomen und Diabetes mellitus Typ 2. Im Schnitt wurden die Teilnehmer\*innen über einen Zeitraum von 3,5 Jahren beobachtet. Unterschieden wurden Personen ohne Diabetes, Personen mit einem Prädiabetes, Personen mit einem unentdeckten Diabetes Typ 2 und Personen mit einem oral oder durch Insulin behandelten Diabetes Typ 2. Depressive Symptomatik wurde anhand des *Depression Screening Questionnaire* (DSQ) erhoben. Die Autoren berichten, dass sich über den Beobachtungszeitraum lediglich in der Gruppe von Teilnehmer\*innen mit einem kombiniert behandelten Diabetes gegenüber Teilnehmer\*innen ohne einen Diabetes signifikant häufiger inzidente depressive Symptome einstellten (HR 1.57; 95% KI 1.12-2.18). Für Personen mit einem Prädiabetes sowie Personen mit einem unentdeckten Diabetes ergab sich lediglich ein moderat höheres Risiko für inzidente Depressionen mit (HR 1.12; 95% KI 0.89-1.42) und (HR 1.14; 95% KI 0.86-0.1.52). Teilnehmer\*innen mit einem Diabetes, der nur durch orale Medikation behandelt wurde, zeigten kein erhöhtes Risiko für inzidente Depressionen (HR 1.05; 95% KI 0.77-1.43).

Golden et al. führten 2008 eine prospektive, longitudinale Studie über den bidirektionalen Zusammenhang von Diabetes und Depressionen in den USA durch (63). Die Baseline Erhebung erfolgte zwischen 2000-2002 mit einem Beobachtungszeitraum von 3,1 Jahren. Depressive Symptome wurden durch den *CES-D* erfasst. Insgesamt konnten 5210 Personen in die Untersuchung eingeschlossen werden. Die Autoren berichten, dass das Risiko für inzidente Depressionen bei Personen mit einem Prädiabetes, als auch bei Personen mit einem unentdeckten Diabetes um 20% reduziert war verglichen mit gesunden Teilnehmer\*innen der Kontrollgruppe (OR 0.79, 95% KI 0.63-0.99) und (OR 0.75, 95% KI 0.44-1.27). Für Teilnehmer\*innen mit einem bereits diagnostizierten Diabetes war das Risiko für inzidente Depressionen während der Nachbeobachtungszeit wiederum erhöht, gegenüber Personen ohne einen Diabetes (OR 1.54, 95% KI 1.13-2.09).

## Die Heinz-Nixdorf-Recall-Studie (T1)

Die erste Nachbeobachtung der vorliegenden Heinz-Nixdorf-Recall-Studie (T1) wurde 2013 durch Icks et al. (19) durchgeführt. Dabei wurde die Entwicklung von depressiven Symptomen bei Personen mit einem unentdeckten Diabetes und Personen mit einem diagnostizierten Diabetes untersucht und mit Personen ohne einen Diabetes verglichen. Die Beobachtung erfolgte über einen Zeitraum von 5 Jahren zwischen 2000/3-2005/8. Depressivität wurde durch den *CES-D* erfasst. Insgesamt wurden 4.814 Personen in die Analysen eingeschlossen. Die berichteten Ergebnisse zeigen eine ähnliche Tendenz wie die Ergebnisse von Golden et al. (63). Das Risiko für inzidente Depressionen fiel für Personen mit einem unentdeckten Diabetes geringer aus, verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe (OR 0.72; 95% KI 0.35-1.48). Für Teilnehmer\*innen mit einem im Vorfeld diagnostizierten Diabetes wiederum war das Risiko für inzidente Depressionen erhöht, gegenüber Personen ohne einen Diabetes (OR 1.22; 95% KI 0.74-2.03).

Insgesamt gibt es noch keine prospektiven, longitudinalen Studien, die einen Beobachtungszeitraum von mehr als fünf Jahren aufweisen. Die Ergebnisse sind uneins und insbesondere für Deutschland gibt es bislang kaum Daten, die diese Thematik behandeln.

### 3 Fragestellung/Ziel

Das Ziel dieser Arbeit ist es die Inzidenzen von Depressionen bei Personen mit einem unentdeckten Diabetes zu untersuchen und damit den Zusammenhang zwischen den beiden Krankheitsbildern weiter zu erforschen. Zusätzlich werden auch Unterschiede zwischen Männern und Frauen herausgearbeitet. Die prospektive Heinz-Nixdorf Recall Studie, für die nach einer zweiten Nachuntersuchung 10 Jahre beobachtet werden können, wird für dieses Vorhaben herangezogen und bildet den besonderen Fokus der Arbeit.

## 4 Methoden

### 4.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive, populationsbasierte Beobachtungsstudie. Verwendet wurden die Daten der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie (HNR). Die HNR Studie ist eine repräsentative Studie, die in den Städten Bochum, Essen und Mülheim der Metropolregion Ruhr durchgeführt wird. Dabei werden repräsentative Quer- und Längsschnittdaten über soziale, gesundheitliche und umweltbezogene Risikovariablen und Endpunkte erhoben (64).

Das Ethikvotum der Universität Duisburg-Essen liegt seit dem 12. Mai 1999, unter der HNR Referenznummer: 99-69-1200, 11-4678, vor.

Die HNR Studie wurde Ende der 1990er Jahre initiiert und rekrutierte von Dezember 2000 bis August 2003 (Baseline Erhebung T0) 4,814 Personen im Alter zwischen 45 und 75 Jahren (64). Die Baseline Erhebung wurde im Epidemiologischen Studienzentrum Essen zwischen 2000 und 2003, die 5-Jahre Nachuntersuchung (T1) zwischen 2005 und 2008 und die 10-Jahre Nachuntersuchung (T2) zwischen 2011 und 2015, durchgeführt. Die Rekrutierungseffektivität der Baseline Erhebung betrug 55,8% (65) und der 5-Jahres-Follow-up Antwortanteil 90,2% (66). Für den 10-Jahres-Follow-up konnten 3087 Personen eingeschlossen werden. Das primäre Ziel der Studie ist die Verbesserung des Herzinfarkttrisikos bei asymptomatischen Personen jenseits der klassischen Risikofaktoren durch die Einbindung bildgebender Verfahren (67). Rekrutiert wurden die Teilnehmer\*innen als Zufallsstichprobe aus Listen der Einwohnermeldeämter.

### 4.2 Erhebungsmethoden

Ausgewertet wurden die Daten der Baseline Erhebung (T0) und der Nachuntersuchungen nach 5 Jahren (T1) sowie die Daten der Nachuntersuchung nach 10 Jahren (T2). Die HNR Studie umfasst standardisierte Verfahren zur Erhebung von sowohl sozio-demografischen Variablen, psychosozialen Risiken der Krankengeschichte sowie medizinischen und biologischen Parametern. Durch die umfangreichen und breitangelegten Testverfahren und Untersuchungen ermöglicht die HNR Studie die

Analyse eines breiten Spektrums von Variablen, darunter auch solche zur Verifizierung von Risikokonstellationen wie u.a. Diabetes mellitus, die im Zentrum der vorliegenden Arbeit stehen.

Die Datenerhebungen für alle drei Untersuchungszeitpunkte umfassten standardisierte, computerassistierte Interviews (CAPI), die im Studienzentrum durchgeführt wurden. Dabei wurde die Krankengeschichte, die Familienanamnese, zu bekannten und potentiellen Risikofaktoren, zu psychosozialen Risiken, dem sozialen Umfeld und sozioökonomischen Status, erfragt. Weiterhin wurden Selbstbewertungsfragebögen und persönliche Interviews eingesetzt, um individuelle Risikofaktoren zu eruieren. Zusätzlich wurde eine ärztliche Untersuchung durchgeführt, Blutproben entnommen und weitere klinische Parameter erfasst (64). Die Datenerhebung für alle drei Untersuchungszeitpunkte wurde von geschultem Studienpersonal durchgeführt. Labortests, anthropometrische Daten und Blutdruckmessungen wurden nach Standardstudienprotokollen durchgeführt.

### 4.3 Studienpopulation

Es lagen Daten von 4,814 Teilnehmer\*innen vor. Aus den Analysen ausgeschlossen wurden Personen mit fehlenden- oder positiven Werten für die primäre Depressionsvariable zum Zeitpunkt der Baseline Erhebung (T0). Einige Personen (n=848) der 4,814 Teilnehmer\*innen bei Baseline wurden aufgrund von fehlenden Angaben zur Depressionshistorie ausgeschlossen. Das entspricht einem Anteil von 17,6% der Studienpopulation. Dieser hohe Wert ergab sich durch einen Personalmangel, demzufolge ein Kurzprogramm für die Anamnese, ohne Erfragen von Depression, verwendet wurde. Weitere Personen (n=147) wurden ausgeschlossen, weil für sie bei Baseline keine Daten für die Depressionsvariable durch den *CES-D* dokumentiert waren und damit der Depressionsstatus dieser Teilnehmer\*innen unbekannt blieb. Die Definition der Depressionsvariablen ist im weiteren Verlauf, unter dem Punkt 4.4.1, genau beschrieben. Teilnehmer\*innen, die den kritischen Wert ( $CES-D \geq 17$ ) des Erhebungsinstrumentes zur Depression überschritten und demzufolge depressive Symptome bei Baseline aufwiesen, wurden ebenfalls aus den Analysen ausgeschlossen (n=244). Darüber hinaus wurden (n=409) Teilnehmer\*innen ausgeschlossen, weil sie bei Baseline von einer Depressionsdiagnose in ihrer medizinischen Historie berichteten. Es

blieben 3,166 Personen übrig. Zusätzlich wurden noch (n=350) Teilnehmer\*innen aus den Analysen ausgeschlossen, weil für sie keine Daten zum Depressionsstatus während der Nachuntersuchungen (T1 oder T2) vorlagen und schließlich Teilnehmer\*innen (n=3) für die weitere, relevante Daten während der Nachuntersuchungen fehlten. Daraus ergab sich die finale Studienpopulation für die primären Analysen von  $N=2,813$  Teilnehmer\*innen. Eine detaillierte Beschreibung der Selektion der primären Studienpopulation ist dem folgenden Flussdiagramm (Abb.3) zu entnehmen.

Für eine Sensitivitätsanalyse wurde die beschriebene Studienpopulation modifiziert. Aus der primären Studienpopulation wurden alle Proband\*innen mit einem unentdeckten Diabetes zu Beginn und ohne Bestätigung der Diabetesdiagnose während der Nachbeobachtungen T1 oder T2 ausgeschlossen ( $N=40$  von 158 Proband\*innen mit einem unentdeckten Diabetes zu T0).

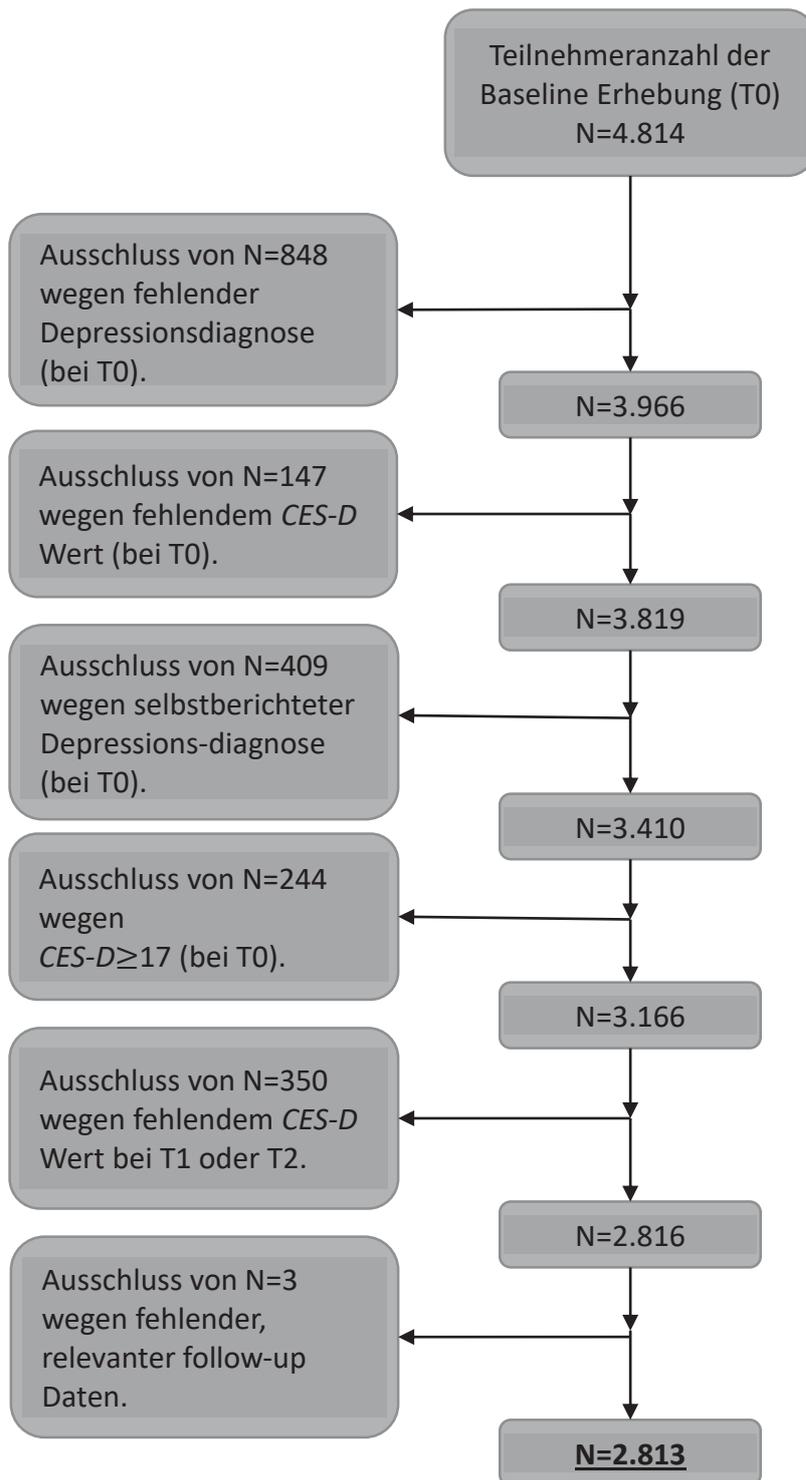


Abb. 3: Selektion der Studienpopulation für die primären Analysen zur Depressionsinzidenz.

## 4.4 Variablen

### 4.4.1 Zielvariable Depressive Symptome

Die Zielvariable der Untersuchung ist die kumulative Inzidenz von depressiven Symptomen der Studienteilnehmer\*innen. Die kumulative Inzidenz definiert sich als der Anteil der Teilnehmer\*innen, die über den Untersuchungszeitraum von 10 Jahren depressive Symptome entwickelten. Depressive Symptome wurden anhand des *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)* erfasst. Der *CES-D* ist ein Fragebogen, der speziell für Studien der Epidemiologie entwickelt wurde, um eine depressive Symptomatik bei der Normalbevölkerung zu erfassen. Es können unterschiedliche kritische Werte (Cut-Off) für den Einsatz des *CES-D* verwendet werden. Bei einem Cut-Off Wert von  $\geq 17$ , der auch für die vorliegende Studie verwendet wurde, weist der *CES-D* eine Sensitivität von 91,8% und eine Spezifität von 83,9% auf und identifiziert Personen mit einer klinischen Depression (68). Der *CES-D* folgt den Diagnosekriterien der ICD-10 und unterscheidet sich von anderen Depressionsskalen, die hauptsächlich für die Diagnose bei der klinischen Aufnahme und/oder der Bewertung des Schweregrades der Krankheit und die Auswahl der Behandlung entwickelt wurden dahingehend, dass der *CES-D* das aktuelle Level der Depressions-Symptomatik erfasst, mit Hauptaugenmerk auf die affektive Komponente depressiver Stimmung (69). Dadurch eignet sich der *CES-D* sehr gut für den Einsatz epidemiologischer Studien und wurde für die vorliegende Studie, für die Erfassung von depressiven Symptomen, zu allen drei Untersuchungszeitpunkten eingesetzt.

Depressive Symptome wurden anhand von zwei Kriterien definiert. Einerseits wenn die Teilnehmer\*innen zu einem der beiden Untersuchungszeitpunkte T1 oder T2 den a priori festgelegten, kritischen Wert von  $\geq 17$  im Fragebogeninventar des *Center for Epidemiologic Depression Scale (CES-D)* überschritten und andererseits wurden Teilnehmer\*innen als inzident depressiv eingestuft, wenn sie zu den Zeitpunkten der Nachuntersuchungen nach 5 Jahren bzw. nach 10 Jahren berichteten, dass sie in den vergangenen 5 Jahren eine Depressionsdiagnose erhalten hatten, wobei nur die Historie und nicht die Behandlung oder Medikation berücksichtigt wurde. Für 40 Teilnehmer\*innen konnten zur ersten Nachbeobachtung (T1) lediglich *CES-D* Werte aus

Telefoninterviews verwendet werden ohne weiterführende Informationen zur Depressionsanamnese, da diese im Telefoninterview nicht abgefragt wurde.

#### 4.4.2 Expositionsvariable Diabetes mellitus

Die Expositionsvariable der vorliegenden Arbeit ist Diabetes mellitus. Für das Untersuchungsvorhaben wurde zwischen einem diagnostizierten Diabetes mellitus und einem unentdeckten Diabetes mellitus differenziert. Die Definition eines diagnostizierten Diabetes mellitus kennzeichnete sich durch eine ärztlich dokumentierte Diabetesdiagnose, die durch die Teilnehmer\*innen im Anamneseinterview berichtet wurde oder durch die Einnahme von glukosesenkenden Medikamenten der Teilnehmer\*innen (19). Ein unentdeckter Diabetes wurde durch die Entnahme einer Blutprobe und der anschließenden Ermittlung des Blutzuckers festgestellt. Dabei wurde entweder die Nüchtern glukose ermittelt oder ein zufälliger Blutglukose Wert. Für Personen, die sich zum Untersuchungszeitpunkt seit mindestens 8 Stunden in einem nüchternen Zustand befanden, konnte die Nüchtern glukose ermittelt- und als Indikator für einen Diabetes mellitus angeführt werden. Das betraf bei Baseline (T0) 60% der Teilnehmer\*innen, für die erste Nachuntersuchung (T1) 79% der Teilnehmer\*innen und für die zweite Nachuntersuchung (T2) 96% der Teilnehmer\*innen. Für die übrigen Teilnehmer\*innen wurde ein zufälliger Blutglukosewert ermittelt. Ein unentdeckter Diabetes mellitus lag vor, wenn die Nüchtern glukose einen Wert von  $\geq 7,0$  mmol/l annahm. Bei zufälliger Blutglukose wurde ein unentdeckter Diabetes bei einem Wert von  $\geq 11,1$  mmol/l identifiziert. Zusätzlich wurde für die Definition eines unentdeckten Diabetes berücksichtigt, dass die Teilnehmer\*innen keine ärztliche Diabetesdiagnose berichteten und ebenfalls keine glukosesenkenden Medikamente einnahmen.

#### 4.4.3 Weitere Variablen

Weitere Variablen wurden als potentielle Confounder oder Mediatoren in die Analysen eingeschlossen. Dabei entsprach die Selektion der Variablen nahezu vollständig der Selektion für die Analysen der ersten Nachbeobachtung (T1) nach 5 Jahren (19). Als potentielle Confounder wurden das Alter (in Jahren) und das Geschlecht einbezogen.

Weiterhin wurde der BMI ( $>30 \text{ kg/m}^2$  versus  $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ ) erfasst. Die physische Aktivität wurde durch eine dichotome Variable abgebildet (mit den Ausprägungen ja vs. nein entsprechend „Sport“ versus „kein Sport“). In einem weiteren Modell wurde diese Variable durch eine stetige Summenscore Variable zur Gesamtzeit an erbrachten Wochenstunden Sport ersetzt. Der Bildungsstatus wurde anhand der *Internationalen Klassifikation von Bildung (ISCE)* abgebildet (ordinal mit den Werten 1-4) (70). Das Rauchen (zu Beginn) wurde als klassierte Variable über die beiden Indikatoren *Exraucher* und *jetzt Raucher vs. Nichtraucher* beschrieben. Als potentielle Mediatoren wurden zum einen die Komorbiditäten Herzinfarkt und Schlaganfall, durch eine dichotome Variable mit den Ausprägungen ja vs. Nein, erfasst. Fehlende Werte in diesen Variablen wurden durch „nein“ ersetzt. Zum anderen wurden die Immunparameter CRP und Adiponektin als potentielle Mediatoren einbezogen. Alle Variablen wurden zum Zeitpunkt der Baselineerhebung (T0) dokumentiert. Personen mit einem Diabetes mellitus bei Baseline hatten möglicherweise eine geringere Chance an der zweiten Nachuntersuchung nach 10 Jahren teilzunehmen (z.B. durch Tod) und dadurch auch eine geringere Chance Depressionen zu berichten. Daher wurde in einer Sensitivitätsanalyse die Teilnahme an der zweiten Nachuntersuchung (T2) nach 10 Jahren (ja vs. nein) als zusätzliche Variable einbezogen.

## 4.5 Statistische Analyse

Deskriptive Statistiken wurden zur Beschreibung der Studienpopulation verwendet. Die kumulativen Inzidenzen von depressiven Symptomen nach 10 Jahren wurden als Anteile der Teilnehmer\*innen geschätzt, die während der Nachbeobachtungen depressive Symptome entwickelt haben, getrennt für die drei Diabetesgruppen (diagnostizierter Diabetes, unentdeckter Diabetes und kein Diabetes) zum Zeitpunkt der Baseline Erhebung (T0). Es wurden 95% Konfidenzintervalle (KI) (Pearson Clopper) berechnet.

Weiterhin wurden multiple, logistische Regressionsmodelle angepasst um das Odds Ratio (OR) und die 95% Konfidenzintervalle der Assoziation von depressiven Symptomen während der Nachuntersuchungen (kumulativ von T0 bis T2) (abhängige Variable) und den Diabetesstatus zum Zeitpunkt der Baseline Erhebung (diagnostizierter Diabetes bzw. unentdeckter Diabetes vs. kein Diabetes als unabhängige Variable) zu schätzen. Diese

Berechnungen erfolgten separat für beide Subpopulationen für Teilnehmer\*innen mit einem diagnostizierten Diabetes bei T0 vs. kein Diabetes bei T0 und Teilnehmer\*innen mit einem unentdeckten Diabetes bei T0 vs. kein Diabetes bei T0.

Darüber hinaus wurden weitere Kovariablen als unabhängige Variablen in die Modelle eingeschlossen. Insgesamt wurden vier Modelle berechnet. (1) Zunächst wurde im ersten Modell für die Variablen Alter und Geschlecht adjustiert. (2) Im zweiten Modell wurden weitere Kovariablen (Bildungsstatus, Sport, BMI und Rauchen) einbezogen. (3) Im dritten Modell wurden zusätzlich zu (2) die Variablen Schlaganfall und Herzinfarkt als potentielle Mediatoren eingeschlossen. (4) Für das vierte und letzte Modell wurde Modell (2) zusätzlich um die entzündungsfördernden Biomarker CRP und Adiponektin, als potentielle Mediatoren, erweitert.

Die Hauptmodelle wurden zusätzlich für Männer und Frauen separat berechnet, um Unterschiede zwischen den Geschlechtern zu beschreiben.

In einer Sensitivitätsanalyse wurde die Teilnahme an der zweiten Nachuntersuchung (T2) als zusätzliche, unabhängige Variable in die Modelle 2, 3 und 4 eingeschlossen, um eine mögliche Verzerrung, bedingt durch lückenhafte Informationen über den Depressionsstatus nach T1, zu berücksichtigen. Hier wurde zusätzlich die Interaktion Teilnahme\*Diabetes geprüft.

Die Analysen wurden mit der Subpopulation der Personen mit einem zu den Zeitpunkten T1 oder T2 bestätigten unentdeckten Diabetes bei T0 wiederholt. Dabei wurden wie oben beschrieben alle Teilnehmer\*innen mit einem Diabetes bei T0 und ohne Bestätigung der Diabetes Diagnose während der ersten und zweiten Nachbeobachtung (T1 und T2) ausgeschlossen.

Es wurden Complete-Case Analysen durchgeführt und Proband\*innen mit fehlenden Werten ausgeschlossen. Es wurden keine Imputationsmodelle für fehlende Werte durchgeführt.

Für die statistischen Analysen wurde die Version 9.4. der Statistiksoftware SAS verwendet.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Deskription der Population

Die Merkmale der Studienpopulation (N=2.813), stratifiziert nach dem Diabetes Status, sind in Tabelle 3 aufgeführt. Etwa die Hälfte der Studienpopulation waren Männer und das Alter lag im Durchschnitt bei ca. 60 Jahren. Teilnehmer\*innen mit einem diagnostizierten Diabetes waren älter, häufiger männlich, hatten einen höheren BMI und gaben an weniger Sport zu treiben, als Teilnehmer\*innen ohne einen Diabetes. Darüber hinaus berichteten sie häufiger von Schlaganfällen und Herzinfarkten zum Zeitpunkt der Baseline Erhebung. Bei Teilnehmer\*innen mit einem unentdeckten Diabetes zeigten sich ähnliche Charakteristiken wie bei Teilnehmer\*innen mit einem diagnostizierten Diabetes.

Zudem zeigten sich Unterschiede zwischen den Geschlechtern. In den nachfolgenden Tabellen 3a und 3b sind die Teilnehmercharakteristiken, stratifiziert nach Geschlecht, dargestellt. Wie erwartet hatten Frauen einen geringeren Bildungsstand, waren weniger häufig Raucherinnen, trieben mehr Sport und zeigten weniger kardiovaskuläre Erkrankungen als Männer.

Die folgende Tabelle 3 zeigt die Teilnahmecharakteristika zum Zeitpunkt der Baseline Erhebung und stratifiziert nach dem Diabetesstatus.

**Tabelle 3: Teilnehmercharakteristika stratifiziert nach dem Diabetesstatus zum Zeitpunkt T0.**

	<b>Diagnostizierter Diabetes (n=201)</b>	<b>Unentdeckter Diabetes (n=158)</b>	<b>Kein Diabetes (n=2,454)</b>
Alter, MW (SD),y	61.1 (7.4)	60.3 (7.5)	58.6 (7.6)
Männlich (%)	65.7	72.8	50.6
Bildung: Jahre % (95% KI) (4 fehlend)			
≤10	11.4 (7.4-16.7)	8.2 (4.5-13.7)	8.5 (7.5- 9.7)
11–13	54.7 (47.6-61.7)	55.7 (47.6-63.6)	55.2 (53.2-57.2)
14–17	23.9 (18.2-30.4)	28.5 (21.6-36.2)	23.8 (22.1-25.5)
≥18 Jahre	10.0 (6.2-14.9)	7.6 (4.0-12.9)	12.5 (11.2-13.9)
Kein regelm. Sport % (95% KI)	54.7 (47.6-61.7)	58.2 (50.1-66.0)	44.4 (42.4-46.4)
BMI, MW (SD), (kg/m <sup>2</sup> )(13 fehlend)	30.1 (5.1)	30.6 (5.2)	27.3 (4.2)
BMI >30 kg/m <sup>2</sup> (95% KI) (13 fehlend) (%)	43.0 (36.0-50.2)	51.0 (42.9-59.0)	21.0 (19.4-22.7)
HbA1c (MW, SD) (%) (29 fehlend)	7.0 (1.3)	6.3 (1.6)	5.3 (0.5)
CRP, Median (Quartil) (12 fehlend)	0.20 (0.08–0.43)	0.17 (0.09–0.36)	0.13 (0.07–0.28)
Adiponektin, Median (Quartil) (39 fehlend)	6135 (4147–10148)	5390 (3471–8394)	8201 (5532–12373)
Rauchen: % (95% KI) (1 fehlend)			
Früher Raucher	41.8 (34.9-48.9)	43.7 (35.8-51.8)	35.5 (33.6-37.4)
Aktueller Raucher	21.9 (16.4-28.3)	25.9 (19.3-33.5)	21.8 (20.2-23.5)
Komorbiditäten % (95% KI)			
CVD	14.4 (9.9-20.1)	10.1 (5.9-15.9)	4.5 (3.7- 5.4)
Herzinfarkt (17 fehlend)	9.0 (5.4-13.9)	7.7 (4.0-13.1)	3.1 (2.4- 3.8)
Schlaganfall (5 fehlend)	8.0 (4.6-12.7)	1.3 (0.2- 4.5)	1.5 (1.0- 2.0)
Teilnahme am 2ten Follow-Up nach 10 Jahren % (95%KI)	64.7 (57.6-71.3)	63.9 (55.9-71.4)	77.5 (75.8-79.2)
Diabetes Dauer, MW (SD), y	9.8 (11.5)		
Diabetes-bezogene Komorbiditäten % (95% KI)			
Retinopathie (12 fehlend)	10.6 (6.6-15.9)		
Erbblindung (8 fehlend)	0.5 (0.0- 2.9)		
Protein (52 fehlend)	17.4 (11.7-24.5)		
Nierenversagen (8 fehlend)	2.1 (0.6- 5.2)		
Künstliche Niere (8 fehlend)	1.0 (0.1- 3.7)		
Neuropathie (11 fehlend)	31.6 (25.0-38.7)		
Amputation (8 fehlend)	2.1 (0.6- 5.2)		

Abkürzungen: CVD – Herz-Kreislauf-Erkrankungen, KI – Konfidenzintervall, MW – Mittelwert, SD Standardabweichung, CRP – C reaktives Protein.

Einen Überblick über die Teilnehmercharakteristika der männlichen Teilnehmer gibt die nachfolgende Tabelle 3a.

**Tabelle 3a. Männer: Teilnehmercharakteristika stratifiziert nach dem Diabetesstatus zum Zeitpunkt T0.**

	<b>Diagnostizierter Diabetes (n=132)</b>	<b>Unentdeckter Diabetes (n=115)</b>	<b>Kein Diabetes (n=1,242)</b>
Alter, MW (SD), y	60.9 (7.4)	59.9 (7.1)	58.8 (7.6)
Bildung: Jahre % (95% KI) (4 fehlend)	5.3 (2.2-10.6)	3.5 (1.0- 8.7)	3.8 (2.8- 5.0)
≤10	48.5 (39.7-57.3)	52.2 (42.7-61.6)	46.1 (43.3-48.9)
11–13	32.6 (24.7-41.3)	35.7 (26.9-45.1)	34.7 (32.0-37.4)
14–17	13.6 (8.3-20.7)	8.7 (4.2-15.4)	15.4 (13.5-17.6)
≥18 Jahre	60.6 (51.7-69.0)	61.7 (52.2-70.6)	46.6 (43.8-49.4)
Kein regelm. Sport % (95% KI)	29.8 (4.7)	30.5 (4.6)	27.7 (3.6)
BMI, MW (SD), (kg/m <sup>2</sup> )(5 fehlend)	38.9 (30.5-47.8)	50.0 (40.5-59.5)	20.5 (18.3-22.9)
BMI >30 kg/m <sup>2</sup> (95% KI) (5 fehlend) (%)	7.1 (1.3)	6.4 (1.8)	5.4 (0.5)
HbA1c (MW, SD) (%) (18 fehlend)	0.19 (0.08–0.38)	0.17 (0.08–0.33)	0.12 (0.07–0.28)
Rauchen: % (95% KI) (1 fehlend)			
Früher Raucher	48.5 (39.7-57.3)	51.3 (41.8-60.7)	46.2 (43.4-49.0)
Aktueller Raucher	27.3 (19.9-35.7)	28.7 (20.6-37.9)	23.0 (20.7-25.5)
Komorbiditäten % (95% KI)			
CVD	15.9 (10.1-23.3)	12.2 (6.8-19.6)	7.6 (6.2- 9.2)
Herzinfarkt (17 fehlend)	10.7 (6.0-17.3)	8.8 (4.3-15.7)	5.2 (4.0- 6.6)
Schlaganfall (5 fehlend)	9.8 (5.3-16.3)	1.8 (0.2- 6.2)	1.7 (1.1- 2.6)
Teilnahme am 2ten Follow-Up nach 10 Jahren % (95%KI)	62.1 (53.3-70.4)	69.6 (60.3-77.8)	77.5 (75.0-79.8)
Diabetes Dauer, MW (SD), y	10.0 (11.3)		
Diabetes-bezogene Komorbiditäten % (95% KI)			
Retinopathie (10 fehlend)	11.5 (6.4-18.5)		
Erblindung (5 fehlend)	0.8 (0.0- 4.3)		
Protein (38 fehlend)	14.9 (8.4-23.7)		
Nierenversagen (5 fehlend)	1.6 (0.2- 5.6)		
Künstliche Niere (5 fehlend)	1.6 (0.2- 5.6)		
Neuropathie (7 fehlend)	32.8 (24.7-41.8)		
Amputation (5 fehlend)	1.6 (0.2- 5.6)		

Abkürzungen: CVD – Herz-Kreislauf-Erkrankungen, KI – Konfidenzintervall, MW – Mittelwert, SD Standardabweichung, CRP – C reaktives Protein.

Tabelle 3b. veranschaulicht die Teilnehmercharakteristika der weiblichen Teilnehmerinnen, stratifiziert nach dem Diabetesstatus, zum Zeitpunkt der Baseline Erhebung T0

**Tabelle 3b. Frauen: Teilnehmercharakteristika stratifiziert nach dem Diabetesstatus zum Zeitpunkt T0.**

	<b>Diagnostizierter Diabetes (n=69)</b>	<b>Unentdeckter Diabetes (n=43)</b>	<b>Kein Diabetes (n=1,212)</b>
Alter, MW (SD), y	61.7 (7.5)	61.4 (8.5)	58.4 (7.6)
Bildung: Jahre % (95% KI) (4 fehlend)	23.2 (13.9-34.9)	20.9 (10.0-36.0)	13.4 (11.5-15.4)
≤10	66.7 (54.3-77.6)	65.1 (49.1-79.0)	64.4 (61.7-67.1)
11–13	7.2 (2.4-16.1)	9.3 (2.6-22.1)	12.6 (10.8-14.6)
14–17	2.9 (0.4-10.1)	4.7 (0.6-15.8)	9.6 (8.0-11.4)
≥18 Jahre	43.5 (31.6-56.0)	48.8 (33.3-64.5)	42.2 (39.4-45.0)
Kein regelm. Sport % (95% KI)	30.5 (5.8)	31.0 (6.6)	26.8 (4.8)
BMI, MW (SD), (kg/m <sup>2</sup> )(13 fehlend)	50.7 (38.4-63.0)	53.5 (37.7-68.8)	21.6 (19.3-24.0)
BMI >30 kg/m <sup>2</sup> (95% KI) (13 fehlend) (%)	6.9 (1.4)	6.1 (0.9)	5.3 (0.5)
HbA1c (MW, SD) (%) (29 fehlend)	0.26 (0.08–0.59)	0.17 (0.10–0.54)	0.14 (0.07–0.29)
Rauchen: % (95% KI) (1 fehlend)			
Früher Raucher	29.0 (18.7-41.2)	23.3 (11.8-38.6)	24.6 (22.2-27.1)
Aktueller Raucher	11.6 (5.1-21.6)	18.6 (8.4-33.4)	20.5 (18.3-22.9)
Komorbiditäten % (95% KI)			
CVD	11.6 (5.1-21.6)	4.7 (0.6-15.8)	1.3 (0.8- 2.1)
Herzinfarkt (17 fehlend)	5.8 (1.6-14.2)	4.7 (0.6-15.8)	0.9 (0.5- 1.6)
Schlaganfall (5 fehlend)	4.4 (0.9-12.4)	0.0 (0.0- 8.2)	1.2 (0.7- 2.0)
Teilnahme am 2ten Follow-Up nach 10 Jahren % (95%KI)	69.6 (57.3-80.1)	48.8 (33.3-64.5)	77.6 (75.2-80.0)
Diabetes Dauer, MW (SD), y	9.5 (11.9)		
Diabetes-bezogene Komorbiditäten % (95% KI)			
Retinopathie (2 fehlend)	9.0 (3.4-18.5)		
Erblindung (3 fehlend)	0.0		
Protein (14 fehlend)	21.8 (11.8-35.0)		
Nierenversagen (3 fehlend)	3.0 (0.4-10.5)		
Künstliche Niere (3 fehlend)	0.0		
Neuropathie (4 fehlend)	29.2 (18.6-41.8)		
Amputation (3 fehlend)	3.0 (0.4-10.5)		

Abkürzungen: CVD – Herz-Kreislauf-Erkrankungen, KI – Konfidenzintervall, MW – Mittelwert, SD Standardabweichung, CRP – C reaktives Protein.

## 5.2. Inzidenzen depressiver Symptome

Der Beobachtungszeitraum der Teilnehmer\*innen lag im Mittel zwischen  $9.2 \pm 2.2$  Jahren. Insgesamt entwickelten 351 Teilnehmer\*innen depressive Symptome während des Beobachtungszeitraums (31, 16 und 304 Teilnehmer\*innen mit diagnostiziertem Diabetes, mit einem unentdeckten Diabetes und ohne einen Diabetes). Die kumulativen 10-Jahres-Depressionsinzidenzen der primären Zielvariablen betragen 15.4% (95% KI 10.7-21.2) für Personen mit einem diagnostizierten Diabetes, 10.1% (95% KI 5.9-15.9) für Personen mit einem unentdeckten Diabetes und 12.4% (95% KI 11.1-13.8) für Personen ohne einen Diabetes (Tabelle 4). Von den 351 Teilnehmer\*innen, die inzidente Depressionen entwickelten, waren 141 Männer (18 Männer mit einem diagnostizierten Diabetes, 8 Männer mit einem unentdeckten Diabetes und 115 Männer ohne einen Diabetes). Die kumulativen Depressionsinzidenzen betragen in der Gruppe der Männer 13,6% (95% KI 8.3–20.7) für Männer mit einem diagnostizierten Diabetes, 7% (95% KI 3.1–13.2) für Männer mit einem unentdeckten Diabetes und 9,3% (95% KI 7.7–11.0) für Männer ohne einen Diabetes. Weiterhin gab es 210 Frauen, die während der Nachbeobachtungszeit inzidente Depressionen entwickelten (13 Frauen mit einem diagnostizierten Diabetes, 8 Frauen mit einem unentdeckten Diabetes und 189 Frauen ohne einen Diabetes). Die kumulativen Depressionsinzidenzen betragen in der Gruppe der Frauen 18,8% (95% KI 10.4–30.1) für Frauen mit einem diagnostizierten Diabetes, 18,6% (95% KI 8.4–33.4) für Frauen mit einem unentdeckten Diabetes und 15,6% (95% KI 13.6–17.8) für Frauen ohne einen Diabetes.

**Tabelle 4: Multiple Regressionsmodelle zur Analyse der Beziehung zwischen unentdecktem Diabetes und der Entwicklung von depressiven Symptomen: Die Heinz Nixdorf Recall Studie.**

	N	Inzidente Fälle n (%) (% 95% KI)	Modell 1: OR (95% KI)	Modell 2: OR (95% KI)	Modell 3: OR (95% KI)	Modell 4: OR (95% KI)
Diagnostizierter Diabetes	201	31 (15.4%) (10.7–21.2%)	1.51 (1.01–2.28)	1.40 (0.92–2.12)	1.33 (0.87–2.02)	1.46 (0.96–2.21)
Unentdeckter Diabetes	158	16 (10.1%) (5.9–15.9%)	0.96 (0.56–1.65)	0.85 (0.49–1.47)	0.85 (0.49–1.48)	0.76 (0.43–1.36)
Kein Diabetes (Ref.)	2,454	304 (12.4%) (11.1–13.8%)	1.00	1.00	1.00	1.00
Männer						
Diagnostizierter Diabetes	132	18 (13.6%) (8.3–20.7%)	1.67 (0.98–2.86)	1.59 (0.92–2.76)	1.49 (0.85–2.61)	1.69 (0.97–2.93)
Unentdeckter Diabetes	115	8 (7.0%) (3.1–13.2%)	0.77 (0.37–1.63)	0.70 (0.33–1.50)	0.69 (0.32–1.49)	0.76 (0.35–1.63)
Kein Diabetes (Ref.)	1,242	115 (9.3%) (7.7–11.0%)	1.00	1.00	1.00	1.00
Frauen						
Diagnostizierter Diabetes	69	13 (18.8%) (10.4–30.1%)	1.34 (0.71–2.51)	1.24 (0.65–2.35)	1.19 (0.63–2.28)	1.26 (0.66–2.40)
Unentdeckter Diabetes	43	8 (18.6%) (8.4–33.4%)	1.29 (0.59–2.83)	1.14 (0.51–2.53)	1.18 (0.53–2.62)	0.83 (0.34–2.04)
Kein Diabetes (Ref.)	1,212	189 (15.6%) (13.6–17.8%)	1.00	1.00	1.00	1.00

*Abkürzungen: OR: Odds Ratios; KI: Konfidenzintervalle; HI: Herzinfarkt; SA: Schlaganfall*

*Unterschiedliche Modelle für diagnostizierten und unentdeckten Diabetes mit den zugehörigen Subpopulationen inklusive der Referenzpopulation.*

*Modell 1: Adjustiert nach Geschlecht und Alter.*

*Modell 2: Modell 1 + Zusätzliche Adjustierung für BMI, physische Aktivität, Rauchen, Bildung*

*Modell 3: Modell 2 + mit zusätzlicher Adjustierung für Herzinfarkt und Schlaganfall (Confounder +HI+SA)*

*Modell 4: Modell 2 + zusätzliche Adjustierung von CRP und log Adiponektin (Confounder + immunologische Parameter*

*Fehlend: Maximal 16 (Modell 2,3) oder 54 (Modell 4) Teilnehmer\*innen ausgeschlossen aufgrund fehlender Werte in allen Modellen für unentdeckten Diabetes.*

## 5.3 Multiple Regressionsmodelle zur Analyse der Beziehung zwischen unentdecktem und diagnostiziertem Diabetes und der Entwicklung von depressiven Symptomen.

Im ersten Regressionsmodell, in dem nach Alter und Geschlecht adjustiert wurde (Tabelle 5), zeigte sich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von depressiven Symptomen für Teilnehmer\*innen mit einem diagnostizierten Diabetes verglichen mit Teilnehmer\*innen ohne einen Diabetes (OR 1.51, 95% KI 1.01-2.28). Für Personen mit einem unentdeckten Diabetes zeigte sich im Vergleich zu Personen ohne einen Diabetes kein erhöhtes Risiko depressive Symptome nach 10 Jahren zu entwickeln (OR 0.96, 95% KI 0.56-1.65). Nach Adjustierung um die Confounder BMI, Sport, Rauchen und Bildungsstatus (Modell 2) war die Assoziation zwischen den Teilnehmer\*innen mit einem diagnostizierten Diabetes und der Entwicklung von depressiven Symptomen schwächer ausgeprägt im Vergleich zum ersten Modell, aber immer noch erhöht im Vergleich zu Teilnehmer\*innen ohne einen Diabetes, wenn auch das Konfidenzintervall die 1 enthält (OR 1.40, 95%-KI 0.92-2.12). Für Teilnehmer\*innen mit einem unentdeckten Diabetes zeigte sich durch die Hinzunahme der Confounder ein tendenziell geringeres Risiko für die Entwicklung von depressiven Symptomen gegenüber der Referenzpopulation ohne einen Diabetes (OR 0.85; 95% KI 0.49-1.47). Durch die Hinzunahme der potentiellen Mediatoren Schlaganfall und Herzinfarkt als Kovariaten im Modell 3 reduzierte sich das Odds Ratio für die Entwicklung von depressiven Symptomen für Personen mit einem diagnostizierten Diabetes weiterhin (OR 1.33, 95% KI 0.87-2.02). Für Teilnehmer\*innen mit einem unentdeckten Diabetes änderte sich das Odds Ratio nicht gegenüber Modell 2 (OR 0.85; 95% KI 0.49-1.48). Im letzten Modell 4 wurden ergänzend zu Modell 2 die Entzündungsmarker CRP und Adiponektin als immunologische Parameter eingeschlossen (Modell 4). Hier zeigte sich wieder ein höheres Odds Ratio für die Entwicklung von depressiven Symptomen bei Teilnehmer\*innen mit einem diagnostizierten Diabetes (OR 1.46; 95% KI 0.96-2.21). Für Teilnehmer\*innen mit einem unentdeckten Diabetes hingegen reduzierte sich das Odds Ratio für die Entwicklung von depressiven Symptomen durch die Hinzunahme der immunologischen Parameter weiterhin (OR 0.76; 95% KI 0.43-1.36).

Die folgende Tabelle 5 zeigt die vollständigen Ergebnisse aller eingeschlossen Kovariaten für die verschiedenen logistischen Regressionsmodelle und die verschiedenen Subpopulationen.

**Tabelle 5: Multiple logistische Regressionsmodelle des Zusammenhangs von diagnostiziertem und unentdecktem Diabetes und der Entwicklung von Depressionen.**

Modell/Variable	Diagnostizierter Diabetes vs. kein Diabetes Odds Ratios (95% KI)	Unentdeckter Diabetes vs. kein Diabetes Odds Ratios (95% KI)
<b>Modell 1</b>	<b>(alle: n = 2,655)</b>	<b>(alle: n = 2,612)</b>
Diabetes (unentdeckt/diagnostiziert)	1.51 (1.01-2.28)	0.96 (0.56-1.65)
Alter (in Jahren)	0.97 (0.96-0.99)	0.97 (0.96-0.99)
Geschlecht (männlich)	0.57 (0.45-0.72)	0.54 (0.42-0.69)
 <b>Modell 3</b>	 <b>(n = 2,639)</b>	 <b>(n = 2,596)</b>
Diabetes (unentdeckt/diagnostiziert)	1.33 (0.87-2.02)	0.85 (0.49-1.48)
Alter (in Jahren)	0.97 (0.96-0.99)	0.97 (0.96-0.99)
Geschlecht (männlich)	0.54 (0.42-0.70)	0.51 (0.39-0.66)
BMI (>30 versus ≤30 kg/m <sup>2</sup> )	1.25 (0.95-1.63)	1.29 (0.98-1.70)
Herzinfarkt (ja versus nein) <sup>2</sup>	1.03 (0.52-2.06)	1.11 (0.54-2.28)
Schlaganfall (ja versus nein) <sup>2</sup>	2.23 (1.11-4.48)	2.75 (1.27-5.97)
Keine regelmäßige physische Aktivität (versus ja)	1.31 (1.03-1.67)	1.36 (1.07-1.74)
Bildung (Ordinale Veränderungen pro Kategorie Stufe 1–4)	0.92 (0.79-1.08)	0.98 (0.83-1.14)
Rauchen: % (95% KI) (1 fehlend)		
Früher Raucher (versus Nichtraucher)	1.26 (0.95-1.66)	1.19 (0.89-1.58)
Raucher (versus Nichtraucher)	1.19 (0.87-1.63)	1.18 (0.86-1.62)

*Abkürzungen: KI – Konfidenzintervall, BMI – Body Maß Index.*

*1)Separate logistische Regressionsmodelle auf unterschiedlichen Subpopulationen*

*2)Baseline Erhebung: Jemals diagnostiziert durch einen Arzt, wenige fehlend (jeweils 17)*

## 5.4 Geschlechterunterschiede

Die Ergebnisse der multiplen Regressionsmodelle, die Männer und Frauen separat analysieren, sind ebenfalls in der vorausgegangenen Tabelle 4 dargestellt. Im ersten Modell, das um die Variablen Alter und Geschlecht adjustiert wurde, ergab sich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von depressiven Symptomen für Männer mit einem diagnostizierten Diabetes (OR 1.67; 95% KI 0.98-2.86) jedoch nicht für Männer mit einem unentdeckten Diabetes (OR 0.77; 95% KI 0.37-1.63). Im zweiten Modell, das zusätzlich um die Variablen BMI; physische Aktivität, Rauchen, Bildung und die Teilnahme an der zweiten Nachuntersuchung adjustiert wurde, zeigte sich ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von depressiven Symptomen für Männer mit einem diagnostizierten Diabetes (OR 1.59; 95% KI 0.92–2.76) gegenüber Männern ohne einen Diabetes. In der Gruppe der Männer mit einem unentdeckten Diabetes zeigte sich kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von depressiven Symptomen (OR 0.70; 95% KI 0.33–1.50). Im dritten Modell wurden die möglichen Mediatoren Schlaganfall und Herzinfarkt zusätzlich in die Analysen aufgenommen. Auch hier zeigte sich in der Gruppe der Männer mit einem diagnostizierten Diabetes ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Depressionen (OR 1.49; 95% KI 0.85–2.61). Für Männer mit einem unentdeckten Diabetes zeigte sich im dritten Modell ein tendenziell geringeres Risiko für die Entwicklung von depressiven Symptomen verglichen mit der Referenzpopulation (OR 0.69; 95% KI 0.32-1.49). Im letzten Modell 4, welches zusätzlich die Immunparameter Adiponektin und CRP einschloss, zeigte sich das höchste Risiko für die Entwicklung von Depressionen bei Männern mit einem diagnostizierten Diabetes (OR 1.69; 95% KI 0.97-2.93) gegenüber Männern ohne einen Diabetes. Jedoch ergab sich weiterhin kein erhöhtes Risiko für Männer mit einem unentdeckten Diabetes (OR 0.76; 95% KI 0.35-1.63) depressive Symptome zu entwickeln.

In der Gruppe der Frauen zeigte sich ein anderes Bild, als in der Gruppe der Männer. Im ersten Modell ergab sich für Frauen mit einem diagnostizierten Diabetes ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von depressiven Symptomen (OR 1.34; 95% KI 0.71-2.51). Auch für Frauen mit einem unentdeckten Diabetes ergab sich in diesem Modell ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von depressiven Symptomen (OR 1.29; 95% KI 0.59-2.83). Im zweiten Modell und dritten Modell zeigte sich ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von depressiven Symptomen sowohl bei Frauen mit einem

diagnostizierten Diabetes (Modell 2: OR 1.24; 95% KI 0.65-2.35) und (Modell 3: OR 1.19; 95% KI 0.63-2.28) als auch bei Frauen mit einem unentdeckten Diabetes (Modell 2: OR 1.14; 95% KI 0.51-2.53) und (Modell 3: OR 1.18; 95% KI 0.53-2.62), jedoch vielen die Odds Ratios in beiden Gruppen und beiden Modellen etwas geringer aus als im ersten Modell. Im letzten Modell 4 ergaben die Regressionsmodelle ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von depressiven Symptomen für Frauen mit einem diagnostizierten Diabetes (OR 1.26; 95% KI 0.66-2.40), jedoch ein tendenziell geringeres Risiko für Frauen mit einem unentdeckten Diabetes (OR 0.83; 95% KI 0.34-2.04) depressive Symptome zu entwickeln.

## 5.6 Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen

### 5.6.1 Proband\*innen mit bei T1 und T2 bestätigtem Diabetes

Es gab 40 Proband\*innen mit einem unentdeckten Diabetes zum Zeitpunkt T0 und keiner Bestätigung der Diagnose zum Zeitpunkt T1 oder T2. Davon hatte eine Person keine Werte in den Nachuntersuchungen und für 23 Personen lagen nur Werte für den Zeitpunkt T1 vor.

Für die Sensitivitätsanalyse wurden die 40 der 158 Teilnehmer\*innen mit einem unentdeckten Diabetes zum Zeitpunkt der Baseline Erhebung (T0) und keiner Bestätigung der Diagnose zu einem der beiden Nachuntersuchungen (T1 oder T2) ausgeschlossen. Damit blieben insgesamt 118 Personen mit einer bestätigten Diagnose des zunächst unentdeckten Diabetes in der Studienpopulation. Es wurden erneut die gleichen Regressionsmodelle wie in der Hauptanalyse berechnet. Die Odds Ratios für die Entwicklung von depressiven Symptomen sind in der nachfolgenden Tabelle 6 dargestellt. Im ersten Modell, das um die Variablen Alter und Geschlecht adjustiert wurde, zeigte sich ein leicht erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Depressionen für Teilnehmer\*innen mit einem unentdeckten Diabetes gegenüber Personen ohne einen Diabetes (OR 1.16; 95% KI 0.65-2.07). Unter Hinzunahme weiterer Confounder in Modellen 2 und 3 ergab sich kein erhöhtes Risiko mehr für die Entwicklung von Depressionen bei Teilnehmer\*innen mit einem unentdeckten Diabetes gegenüber

Personen ohne einen Diabetes (OR 1.01; 95% KI 0.56-1.82) (Modell 2) und (OR 1.00; 95% KI 0.56-1.82) (Modell 3). Im letzten Modell 4, das wiederum um die Immunparameter Adiponektin und CRP erweitert wurde, zeigte sich ein tendenziell geringeres Risiko für die Entwicklung von Depressionen bei Personen mit einem unentdeckten Diabetes gegenüber Personen ohne einen Diabetes (OR 0.88; 95% KI 0.47-1.66).

Im Vergleich zur Hauptanalyse zeigten sich durchgehend tendenziell höhere Odds Ratios für depressive Symptome (Tabelle 6).

**Tabelle.6: Multiple Regressionsmodelle von Teilnehmer\*innen mit einem unentdeckten Diabetes bei T0 und einem bestätigten Diabetes in T1 und T2.**

	N	Inzidente Fälle n (%) (% 95% KI)	Modell 1: OR (95% KI)	Modell 2: OR (95% KI)	Modell 3: OR (95% KI)	Modell 4: OR (95% KI)
Unentdeckter Diabetes	118	14 (11.9%) (6.6–19.1%)	1.16 (0.65–2.07)	1.01 (0.56–1.82)	1.00 (0.56–1.82)	0.88 (0.47–1.66)
Kein Diabetes (Ref)	2,454	304 (12.4%) (11.1–13.8%)	1.00	1.00	1.00	1.00
<b>Männer</b>						
Unentdeckter Diabetes	88	7 (8.0%) (3.3–15.7%)	0.90 (0.41–2.01)	0.83 (0.37–1.88)	0.81 (0.36–1.84)	0.89 (0.39–2.03)
Kein Diabetes (Ref)	1,242	115 (9.3%) (7.7–11.0%)	1.00	1.00	1.00	1.00
<b>Frauen</b>						
Unentdeckter Diabetes	30	7 (23.3%) (9.9–42.3%)	1.70 (0.72–4.02)	1.46 (0.61–3.51)	1.49 (0.62–3.60)	1.02 (0.37–2.77)
Kein Diabetes (Ref)	1,212	189 (15.6%) (13.6–17.8%)	1.00	1.00	1.00	1.00

*Primäre Ergebnisse, die auf der Subpopulation von Teilnehmer\*innen mit unentdecktem Diabetes zu Studienbeginn analysiert wurden, und Bestätigung der Diagnose während des Follow-Ups T1 oder T2 und von Teilnehmer\*innen ohne Diabetes zu Studienbeginn.*

*OR: Odds Ratios; KI Konfidenzintervalle; HI: Herzinfarkt; SA: Schlaganfall*

*Unterschiedliche Modelle für diagnostizierten und unentdeckten Diabetes mit den zugehörigen Subpopulationen inklusive der Referenzpopulation.*

*Modell 1: Adjustiert nach Geschlecht und Alter.*

*Modell 2: Modell 1 + Zusätzliche Adjustierung für BMI, physische Aktivität, Rauchen, Bildung*

*Modell 3: Modell 2 + mit zusätzlicher Adjustierung für Herzinfarkt und Schlaganfall (Confounder +HI+SA)*

*Modell 4: Modell 2 + zusätzliche Adjustierung von CRP und log Adiponektin (Confounder + immunologische Parameter*

*Fehlend: Maximal 16 (Modell 2,3) oder 54 (Modell 4) Teilnehmer\*innen ausgeschlossen aufgrund fehlender Werte in allen Modellen für unentdeckten Diabetes*

## 5.6.2 Berücksichtigung der Teilnahme an T2

Für die weiterführende Sensitivitätsanalyse, die die Teilnahme an der zweiten Nachuntersuchung als zusätzliche, unabhängige Variable in die Regressionsmodelle 2,3 und 4 einschloss, zeigte sich ein leichter Anstieg in den beobachteten Odds Ratios für Teilnehmer\*innen mit einem bekannten und unentdeckten Diabetes und der Entwicklung von depressiven Symptomen. In der nachfolgenden Tabelle 7 sind die Ergebnisse der Regressionsmodelle der Sensitivitätsanalysen dargestellt.

Im Vergleich zur Hauptanalyse zeigten sich ähnliche Ergebnisse.

**Tabelle 7: Multiple Regressionsmodelle unter der Berücksichtigung der Teilnahme an T2.**

	N	Inzidente Fälle n (%) (% 95% KI)	Modell 1: OR (95% KI)	Modell 2: OR (95% KI)	Modell 3: OR (95% KI)	Modell 4: OR (95% KI)
Diagnostizierter Diabetes	201	31 (15.4%) (10.7–21.2%)	1.51 (1.01–2.28)	1.44 (0.95–2.19)	1.36 (0.89–2.08)	1.51 (0.99–2.29)
Unentdeckter Diabetes	158	16 (10.1%) (5.9–15.9%)	0.96 (0.56–1.65)	0.88 (0.51–1.53)	0.89 (0.51–1.54)	0.79 (0.44–1.42)
Kein Diabetes (Ref.)	2,454	304 (12.4%) (11.1–13.8%)	1.00	1.00	1.00	1.00
<b>Männer</b>						
Diagnostizierter Diabetes	132	18 (13.6%) (8.3–20.7%)	1.67 (0.98–2.86)	1.71 (0.98–2.97)	1.59 (0.90–2.79)	1.82 (1.04–3.18)
Unentdeckter Diabetes	115	8 (7.0%) (3.1–13.2%)	0.77 (0.37–1.63)	0.73 (0.34–1.56)	0.72 (0.33–1.54)	0.79 (0.36–1.71)
Kein Diabetes (Ref.)	1,242	115 (9.3%) (7.7–11.0%)	1.00	1.00	1.00	1.00
<b>Frauen</b>						
Diagnostizierter Diabetes	69	13 (18.8%) (10.4–30.1%)	1.34 (0.71–2.51)	1.25 (0.66–2.37)	1.20 (0.63–2.29)	1.27 (0.67–2.43)
Unentdeckter Diabetes	43	8 (18.6%) (8.4–33.4%)	1.29 (0.59–2.83)	1.19 (0.53–2.65)	1.22 (0.55–2.73)	0.87 (0.35–2.13)
Kein Diabetes (Ref.)	1,212	189 (15.6%) (13.6–17.8%)	1.00	1.00	1.00	1.00

Abkürzungen: OR: Odds Ratios; KI – Konfidenzintervalle, Ref. – Referenzgruppe.

Unterschiedliche Modelle für diagnostizierten und unentdeckten Diabetes mit den zugehörigen Subpopulationen und der Referenzpopulation.

Modell 1: Adjustiert nach Geschlecht und Alter.

Modell 2: Zusätzliche Adjustierung für BMI, physische Aktivität, Rauchen, Bildung und Teilnahme am 2ten Follow-up (insgesamt 8-16 Fehlend).

Modell 3: Modell 2 mit zusätzlicher Adjustierung für Herzinfarkt und Schlaganfall (8-16 Fehlend).

Modell 4: Modell 2 + zusätzliche Adjustierung von CRP und log Adiponektin (Confounder + immunologische Parameter).

Fehlend: Maximal 16 (Modell 2,3) oder 56 (Modell 4) Teilnehmer ausgeschlossen aufgrund fehlender Werte in allen Modelle für diagnostizierten /unentdeckten Diabetes.

# 6 Diskussion

## 6.1 Hauptergebnisse der Studie

Die vorliegende populationsbasierte, prospektive Studie ist nach unserem Wissensstand die erste Studie, die die Inzidenzen von depressiven Symptomen bei Personen mit einem diagnostizierten Diabetes mellitus und einem unentdeckten Diabetes mellitus versus Personen ohne einen Diabetes mellitus, in einem prospektiven Studiendesign über einen Zeitraum von 10 Jahren analysiert hat. Dabei zeigte sich wie zu erwarten war, im Vergleich zu Personen ohne einen Diabetes ein erhöhtes Risiko für Personen mit einem diagnostizierten Diabetes, zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung, depressive Symptome über den Beobachtungszeitraum zu entwickeln. Für Personen mit einem unentdeckten Diabetes zeigte sich jedoch kein erhöhtes Risiko depressive Symptome zu entwickeln, auch nicht nach einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren.

Weiterhin wurden erstmalig Unterschiede zwischen Männern und Frauen in dieser Studie explorativ analysiert. Dabei zeigten die Ergebnisse, dass Frauen sowohl mit einem diagnostizierten Diabetes (OR 1.34; 95% KI 0.71-2.51) als auch Frauen mit einem unentdeckten Diabetes (OR 1.29; 95% KI 0.59-2.83) ein erhöhtes Risiko hatten, depressive Symptome über den Beobachtungszeitraum zu entwickeln, verglichen mit Frauen ohne einen Diabetes. In der Gruppe der Männer zeigte sich ein anderes Bild. Männer mit einem zu Beginn unentdeckten Diabetes schienen ein geringeres Risiko zu haben über den Beobachtungszeitraum Depressionen zu entwickeln, verglichen mit Männern ohne einen Diabetes (OR 0.77; 95% KI 0.37-1.63). Männer mit einem diagnostizierten Diabetes zeigten hingegen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von depressiven Symptomen nach 10 Jahren (OR 1.67; 95% KI 0.98-2.86). Ein ähnliches Muster fand sich bereits in der 5-Jahres-Nachbeobachtung (T1) und der Querschnittsanalyse (T0) der Baselinedaten (71). Auch hier ist zu berücksichtigen, dass die Konfidenzintervalle die 1 enthalten.

## 6.2 Interpretation und Vergleich mit internationalen Studien

Im Vergleich zu den wenigen, prospektiven, internationalen Studien, die die Inzidenzen von depressiven Symptomen bei Personen mit einem unentdeckten Diabetes als Forschungsvorhaben behandeln, bildet die vorliegende Studie den ersten Beobachtungszeitraum von 10 Jahren ab. Die bisher erlangten Forschungsergebnisse sind uneinheitlich.

Im Folgenden werden die fünf prospektiven Studien, die in Kapitel 2.2 „Epidemiologische Studien zum Zusammenhang von Depressionen bei bekanntem Diabetes und bei unentdecktem Diabetes – Stand der Forschung“ detailliert beschrieben wurden und ebenfalls Gegenstand der Metaanalyse von Tong et al. (18) sind, aufgegriffen und mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit verglichen. Dabei wird auf jede Studie separat eingegangen.

Okumiya et al. (61) untersuchten die Inzidenz von depressiven Symptomen für den Beobachtungszeitraum von 2006-2011 bei  $N=294$  Personen im Alter von 60 Jahren mit einem bekannten oder unentdeckten Diabetes mellitus im Vergleich zu Personen ohne einen Diabetes. In dieser Studie fand sich unter den vorliegenden prospektiven Studien zur Inzidenz der Depression bei unentdecktem Diabetes das höchste Chancenverhältnis für Personen mit einem unentdeckten Diabetes depressive Symptome zu entwickeln (OR 3.20, 95% KI 1.06-9.64).

Die Arbeitsgruppe von Demakakos et al. (13) aus dem Jahr 2014 untersuchte bei  $N=4,238$  Personen den bidirektionalen Zusammenhang von Diabetesstaus und Depressionen über einen Zeitraum von 4 Jahren. Dabei unterteilten die Autoren die Studienpopulation in zwei Altersklassen von 52-64 Jahren und >65 Jahre für die Analysen. Für Personen mit einem unentdeckten Diabetes im Alter von 52-64 Jahren war das Risiko für die Entwicklung von depressiven Symptomen gegenüber Personen ohne Diabetes erhöht (OR 1.27; 95% KI 1.33-3.56). Für Personen mit einem unentdeckten Diabetes in der Gruppe der >65Jährigen zeigte sich ein Odds Ratio von (OR 1.17; 95% KI 0.43-3.14), gegenüber Personen ohne Diabetes für die Entwicklung von depressiven Symptomen. Wie die HNR Studie erfassten Demakakos et al depressive Symptome durch den Einsatz des *CES-D*, jedoch verwendete die HNR Studie die Langfassung, bestehend aus insgesamt 15 Items,

während die Studie von Demakakos eine Kurzversion verwendete, die aus lediglich 8 Items bestand. Das Risiko für die Entwicklung von depressiven Symptomen, für Personen mit einem unentdeckten Diabetes gegenüber Personen ohne einen Diabetes war bei Demakakos erhöht, während die vorliegenden Ergebnisse keinen Unterschied im Risiko für die Entwicklung von depressiven Symptomen für die beiden Gruppen feststellen konnte.

Eine weitere, prospektive Studie von Piper et al. aus dem Jahr 2011 (62) untersuchte über einen Beobachtungszeitraum von im Mittel 3,5 Jahren die longitudinalen Assoziationen von depressiven Symptomen und Diabetes bei  $N=5281$  Personen. Bei Teilnehmer\*innen mit einem unentdeckten Diabetes ergab sich eine Tendenz für ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von depressiven Symptomen gegenüber Personen ohne Diabetes (HR 1.14; 95% KI 0.85-1.52). Auch diese Ergebnisse verdeutlichen die Uneinheitlichkeit des bisher erzielten Forschungsstandes. Die Studienpopulation ist mit der Population der HNR Studie vergleichbar. Zudem wurden beide Studien in Deutschland durchgeführt. Dennoch fallen die Ergebnisse konträr aus, auch verglichen mit der ersten Nachuntersuchung der HNR Studie nach 5 Jahren. Während die HNR Studie kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von depressiven Symptomen über den Beobachtungszeitraum feststellen konnte, berichten Piper et al. von einem moderat erhöhten Risiko der Teilnehmer\*innen mit einem unentdeckten Diabetes gegenüber der gesunden Kontrollgruppe. Für Personen mit einem diagnostizierten Diabetes fielen die Odds Ratio vergleichbar aus zu den vorliegenden Ergebnissen mit (OR 1.57; 95%KI 1.12-2.18) (Pieper et al.) und (OR 1.51; 95%KI 1.01-2.28) (HNR (T2)).

Die Studie von Golden et al. (63) untersuchte 2008 den bidirektionalen Zusammenhang von Diabetes und Depressionen in den USA über einen Beobachtungszeitraum von im Mittel 3,1 Jahren. Die Ergebnisse ergaben, dass für Personen mit einem unentdeckten Diabetes im volladjustierten Modell das Risiko für die Entwicklung von inzidenten Depressionen über den Beobachtungszeitraum geringer ausfiel, als für Personen ohne einen Diabetes (OR 0.73; 95% KI 0.41-1.30). Diese Ergebnisse entsprechen den Ergebnissen der HNR Studie nach einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren. Wie oben beschrieben zeigte sich auch in der HNR Studie ein geringeres Risiko für Personen mit einem unentdeckten Diabetes für die Entwicklung von inzidenten Depressionen nach fünf Jahren, während sich nach einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren kein Unterschied

in der Depressivität zwischen Personen mit einem unentdeckten Diabetes und Personen ohne einen Diabetes feststellen ließ.

Die Ergebnisse der ersten Nachuntersuchung der HNR Studie, die durch Icks et al. 2013 (19) analysiert wurden, unterscheiden sich zu den vorliegenden Ergebnissen der zweiten Nachuntersuchung. Nach einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren (T1) lagen die kumulativen Inzidenzen für die Entwicklung depressiver Symptome für Personen mit einem diagnostizierten Diabetes bei 7,1%, für Personen mit einem unentdeckten Diabetes bei 4,1% und bei 6,5% für Personen ohne einen Diabetes. Nach einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren beliefen sich die kumulativen Inzidenzen auf 15,4% für Personen mit einem diagnostizierten Diabetes, auf 10,1% für Personen mit einem unentdeckten Diabetes und auf 12,4% für Personen ohne einen Diabetes. Damit haben sich die Inzidenzen über den doppelt so langen Zeitraum ebenfalls verdoppelt. Zu beachten ist jedoch, dass die Definitionen des primären Outcomes, der Depressionsvariable, sich von den T1 Analysen zu den T2 Analysen unterscheiden. Die Depressionsvariable für die erste Nachuntersuchung nach 5 Jahren definierte sich allein durch den kritischen Wert  $CES-D \geq 17$ . Für die vorliegenden Analysen wurde ebenfalls der kritische Wert  $CES-D \geq 17$  (kumulativ von T1 und T2) verwendet und zusätzlich eine selbstberichtete Depressionsdiagnose der Teilnehmer\*innen während des Anamneseinterviews in die Definition aufgenommen.

Weiterhin zeigte sich zum Zeitpunkt T1 für Personen mit einem diagnostizierten Diabetes gegenüber Personen ohne einen Diabetes lediglich ein moderat erhöhtes Risiko depressive Symptome zu entwickeln (OR 1.22; 95% KI 0.72-2.03) während für die zweite Nachbeobachtung nach 10 Jahren ein höheres Risiko in dieser Gruppe festgestellt wurde (OR 1.51; 95% KI 1.01-2.28). Darüber hinaus ergab sich für Teilnehmer\*innen mit einem unentdeckten Diabetes bei T1 ein tendenziell niedrigeres Risiko depressive Symptome zu entwickeln, gegenüber Teilnehmer\*innen ohne einen Diabetes (OR 0.72; 95% KI 0.35-1.48). Dieses Ergebnis wurde nach 10 Jahren nicht erzielt. Über diesen Zeitraum zeigte sich kein nennenswerter Unterschied mehr für die Entwicklung von depressiven Symptomen bei Personen mit einem unentdeckten Diabetes gegenüber Personen ohne einen Diabetes (OR 0.96; 95% KI 0.56-1.65). Beide Gruppen zeigten ein vergleichbares Risiko depressive Symptome zu entwickeln.

Einen detaillierten Überblick über die aufgeführten Studien gibt die folgende Tabelle 8.

**Tabelle 8: Prospektive Beobachtungsstudien zur Depressionsinzidenz bei unentdecktem Diabetes.**

Autoren/ Jahr	Land	Studiename	Teilnehmeranzahl	Alter (M)	Depressions- definition	Follow- up (Jahre)	Inzidenzen (OR) Unentdeckter Diabetes
Icks, 2019	Deutschland	HNR (T2)	2813	60	CES-D (15 Items) ≥17	10	0.96 (0.56-1.65)
Okumiya, 2015	Japan	N.A.	294	60	GDS ≥10	5	3.20 (1.06-9.64)
Demakakos, 2014	UK	ELSA	4238	62	CES-D (8 Items) ≥4	4	1.31 (0.44-3.85)
Icks, 2013	Deutschland	HNR (T1)	3391	60	CES-D (15 Items) ≥17	5.1	0.72 (0.35-1.48)
Pieper, 2011	Deutschland	DETECT	5281	56	DSQ ≥8	3.3	RR 1.12 (0.82-1.46)
Golden, 2008	USA	MESA	4847	62	CES-D (20 Items) ≥16	3.1	0.75 (0.44-1.27)

Abkürzungen: HNR – Heinz-Nixdorf-Recall-Studie; N.A. – Not available; CES-D – Center for Epidemiologic Studies – Depression Scale; ELSA – English Longitudinal Study of Aging; GDS – Geriatric Depression Scale; DSQ – Depression Screening Questionnaire ; MESA – Multi Ethnic Study of Atherosclerosis

## 6.3 Erklärungsansätze

Im Folgenden werden verschiedene Erklärungsansätze für die dargestellten Ergebnisse diskutiert. Es sei vorab erwähnt, dass Teilnehmer\*innen der vorliegenden HNR Studie, die zum Zeitpunkt der Baseline Erhebung (T0) einen unentdeckten Diabetes hatten, über die erhöhten Blutzuckerwerte umgehend in Kenntnis gesetzt wurden. Betroffenen wurde empfohlen einen Arzt zu konsultieren.

### Hypothese der psychischen Belastung

Eine Hypothese, die im Zusammenhang von Diabetes und Depressionen diskutiert wird, ist die Hypothese der psychologischen Belastung (72). Darunter wird verstanden, dass das Wissen um eine Diabetesdiagnose und die Auseinandersetzung bzw. das Managen einer chronischen Erkrankung mit höheren Belastungswerten einhergehen (60). Dazu zählen ebenfalls die Auseinandersetzung und der Umgang mit diabetesbezogenen Komplikationen und Komorbiditäten. Betroffene Personen müssen die Krankheit in ihren Alltag integrieren, den Lebensstil und vor allem die Ernährung anpassen, was oftmals nicht aus eigener Motivation und Willen entsteht, sondern durch den ärztlichen Rat hin und die Aussicht auf eine Verschlechterung der physischen Gesundheit. Die Kombination aus der Diabetes Diagnose und den damit einhergehenden Veränderungen und vor allem auch Einschränkungen, führen neben physischen Belastungen auch zu psychischen Belastungen und können die Entstehung von depressiven Symptomen fördern. Weiterhin müssen individuelle Faktoren mit einbezogen werden. Neudiagnostizierte Personen sind angehalten sich mit der Krankheit Diabetes auseinanderzusetzen, sie zu lernen und zu verstehen und Selbstfürsorge zu betreiben. Dabei kann eine Herausforderung ebenfalls darin bestehen, mit dem Stigma eines chronisch Kranken zu leben und dieses zu akzeptieren lernen. Die Hypothese der psychologischen Belastung wird in der Forschung vielfach diskutiert (18,19,60,72) und ist auch für die vorliegenden Ergebnisse ein möglicher Erklärungsansatz. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie und die Forschungsergebnisse aus Quer- und Längsschnittstudien sind diesbezüglich einheitlich. Personen mit einem diagnostizierten Diabetes scheinen ein erhöhtes Risiko zu haben depressive Symptome zu entwickeln. Bei Personen mit einem unentdeckten Diabetes, unterscheidet sich das Risiko für die Entwicklung von Depressionen nicht gegenüber

Personen ohne einen Diabetes. So berichten es Tong et al. (18) in ihrer Metaanalyse aus prospektiven Studien. Auch Nouwen et al. (15) berichten in ihrer Metaanalyse aus Querschnittstudien, dass die Hypothese der psychischen Belastung durch die Diabetesdiagnose und den damit einhergehenden Herausforderungen für die unterschiedlichen Prävalenzen (bzw. Inzidenzen) von Depressionen, bei Personen mit einem bekannten und unentdeckten Diabetes, unterschiedlich ausgeprägt sind. Die Ergebnisse der ersten Nachuntersuchung der HNR Studie sind ebenfalls im Einklang mit diesen Forschungsergebnissen (19). Der Schweregrad des Diabetes und die damit einhergehenden Symptome scheinen eine Rolle zu spielen. Nouwen et al. diskutieren, dass Personen mit einem unentdeckten Diabetes möglicherweise weniger diabetesbezogene Beschwerden und weniger diabetesbezogene Komplikationen und einen geringeren HbA1c aufweisen, verglichen mit Personen mit einem diagnostizierten Diabetes und führen diesen Aspekt als mögliche Erklärung für die geringeren Prävalenzen und Inzidenzen depressiver Symptome an. In der vorliegenden Studie wurde für die möglichen Mediatoren eines Herzinfarktes und eines Schlaganfalls (zu Beginn) adjustiert und es zeigte sich, dass das Risiko für die Entwicklung von depressiven Symptomen durch die Adjustierung in beiden Diabetesgruppen abnahm. Eine Erklärung hierfür könnte darin bestehen, dass Personen mit einem unentdeckten Diabetes mögliche Symptome und Anzeichen verdrängen und sich nicht mit der Krankheit auseinandersetzen und diese ignorieren. Dieses Vorgehen könnte einen schützenden Effekt auf die psychische Gesundheit von betroffenen Personen haben. Eine Möglichkeit könnte sein, dass die Teilnehmer\*innen mit einem unentdeckten Diabetes bereits seit einer Weile eine chronische Erkrankung in sich tragen und diese scheinbar gut und unwissentlich in ihr Leben integriert haben. Die Beschwerden des unentdeckten Diabetes haben diese Personen noch nicht dazu veranlasst einen Arzt zu konsultieren. Demnach könnte die negative Information der Diabeteserkrankung zwar eine schlechte Nachricht sein aber dadurch, dass die Betroffenen bereits seit einiger Zeit mit der Erkrankung leben, diese Herausforderung nicht überfordernd wirkt, sondern handhabbar. Dieser Ansatz könnte eine Erklärung dafür sein, dass Personen mit einem unentdeckten Diabetes, auch nach einem Zeitraum von 10 Jahren, einen besseren Krankheitsverlauf aufweisen und weniger depressive Symptome entwickelt haben, als Personen mit einem diagnostizierten Diabetes. Die vorliegenden HNR Daten unterstützen diese Erklärung.

## Die HHN- Achse

Eine biologische Komponente, die in der Forschung häufig diskutiert wird, ist der Einfluss und die Rolle der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse (HHNA) für die Entwicklung und Entstehung von Depressionen bzw. Diabetes mellitus. Eine Dysfunktion der HHN-Achse ist assoziiert mit der Manifestation von psychischen und psychosomatischen Erkrankungen. Zudem wurde oftmals eine Hyperaktivität der HHN-Achse bei Personen mit einer Major Depression gefunden. Umgekehrt wird die Funktion der HHN-Achse als möglicher Indikator für die allostatische Belastung des Körpers angenommen. Eine hohe allostatische Belastung kann wiederum in negativen Gesundheitsfolgen wie Diabetes mellitus resultieren (73–75). Die HHN-Achse reguliert die Hormonsekretion. Auch das Stresshormon Kortisol ist ein Produkt der HHN-Achse und wird in der Forschung als Einflussfaktor für die Entstehung von Depressionen diskutiert (76). Bei Aktivierung der HHN-Achse steigt die Produktion von Kortisol, was bei dauerhaftem Auftreten mit der Entstehung von Depressionen assoziiert ist. Kortisol spielt zudem eine wichtige Rolle für den Metabolismus von Lipiden und Glukose. Erhöhte Kortisollevel können zu einer Umverteilung von Körperfett führen, die wiederum die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 begünstigen können (73).

Wie eingangs erläutert wurde wird diskutiert, dass ein Diabetes die Aktivität der HHNA Achse erhöht und dadurch Depressionen induziert werden. Folgt man diesem Ansatz, müssten sich auch bei Personen mit einem unentdeckten Diabetes Depressionen einstellen. Wie bereits die Ergebnisse der ersten Nachuntersuchung der HNR Studie ergaben, sprechen auch die vorliegenden Ergebnisse gegen diese Hypothese. Auch nach 10 Jahren hatten Personen mit einem unentdeckten Diabetes kein erhöhtes Risiko depressive Symptome zu entwickeln. Obwohl die Personen nach der Baseline Untersuchung über ihre Blutzuckerwerte informiert wurden, wiesen diese Personen über die Zeit weniger depressive Symptome auf, als die Personen, die zu Baseline einen bereits diagnostizierten Diabetes hatten. Diese Ergebnisse sprechen gegen die Hypothese, dass eine durch einen Diabetes erhöhte Aktivität der HHN Achse per se Depressionen induziert. Vielmehr kann angenommen werden, dass durch eine Kombination von einer erhöhten HHNA Aktivität und weiteren Faktoren, wie z.B. ein ungesunder Lebensstil, weitere Komorbiditäten oder Belastungen, über die Zeit depressive Symptome auslösen und die Manifestation von Depressionen fördern.

Möglich wäre auch, dass durch eine Diabetesdiagnose das Stresslevel der Betroffenen steigt, sich dadurch die Aktivität der HHN-Achse erhöht und es zu einem größeren Risiko für die Entwicklung von Depressionen kommt. Umgekehrt könnte man argumentieren, dass z.B. Stress die HHN-Achse aktiviert, was in einer erhöhten Kortisol Produktion resultiert und ein Einflussfaktor für die Entstehung von sowohl Diabetes als auch Depressionen sein könnte. Die Kausalfrage der HHN-Achse und der Entstehung von Diabetes und Depressionen kann jedoch anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht beantwortet oder belegt werden.

## Geschlechterunterschiede

Ein Novum der Studie besteht darin, dass hier erstmals die Unterschiede zwischen Männern und Frauen explorativ analysiert wurden. Es fand sich der Hinweis, dass Frauen mit einem unentdeckten Diabetes im Vergleich zu Frauen ohne einen Diabetes ein erhöhtes Risiko für depressive Symptome haben, Männer mit einem unentdeckten Diabetes jedoch nicht. Diese Beobachtung erfordert Bestätigung. Jedoch mögen Überlegungen zu potentiellen Gründen angestellt werden. Ein erster Ansatz könnte darin liegen, dass Männer weniger besorgt sind über den Erhalt einer Diabetes Diagnose als Frauen und dadurch auch weniger psychisch beansprucht sind. Untermuert wird dieser Ansatz durch eine Vielzahl vorangegangener, epidemiologischer Studien, die einheitlich belegt haben, dass es höhere Depressionsprävalenzen sowie Depressionsraten bei Frauen als bei Männern gibt (77,78). Eine Studie aus den USA, die 90.000 Personen untersuchte ergab, dass das Risiko für eine psychische Erkrankung über die Lebenszeit 1,5-mal größer für Frauen ist, als für Männer (79). Dabei wurden verschiedene Aspekte beleuchtet, die in diesem Zusammenhang eine Rolle spielen können, wie Geschlechterrollen, soziale Faktoren und biologische Faktoren. Die Autoren stellen heraus, dass vor allem die biologische Komponente, wie z.B. Stress Reaktivität und eine Hyperaktivierung des limbischen Systems bei Frauen zu einer erhöhten Depressionsprävalenz beitragen. Demnach scheinen Frauen per se eine größere Prädisposition für die Entwicklung von Depressionen innezuhaben, eine höhere Anzahl von belastenden Lebensereignissen zu erleben und oder vulnerabler diesen gegenüber sind (80). Dieser Ansatz würde erklären wieso die Diagnose Diabetes bei Frauen zu größerem psychischen Leid führt, als bei Männern. Der biologischen Komponente zugehörig sind, wie oben bereits angerissen,

auch hormonelle Unterschiede zwischen Männern und Frauen, die einen weiteren Erklärungsansatz darstellen. Insbesondere die Stressreaktion und das damit verbundene Stresshormon Kortisol könnte einen Einfluss nehmen auf den Umgang mit einer chronischen Erkrankung und der damit einhergehenden (psychischen) Belastung, da Kortisol als Risikofaktor für die Entstehung von Depressionen gilt (76).

Eine weitere Überlegung ist, dass die Berichterstattung von Männern und Frauen unterschiedlich ausfällt. Männer sprechen tendenziell weniger über emotionale Erlebnisse und emotionale Belastungen als Frauen. Dadurch kann es in der Datengenerierung zu einer Berichtsverzerrung kommen, die den Anschein erweckt, dass Männer einer geringeren psychischen Belastung ausgesetzt sind als Frauen, wenn sie sich mit einer chronischen Erkrankung, wie einem Diabetes, konfrontiert sehen.

## 6.4 Stärken und Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie weist einige Stärken und Limitationen auf, die im Folgenden diskutiert werden.

### Limitationen

Als erste Limitation ist zu benennen, dass es in der vorliegenden Studie eine große Anzahl von Teilnehmer\*innen gab, die während der Nachbeobachtungszeit verstorben sind, vermehrt solche mit Diabetes. Dadurch können Ergebnisse im Sinne einer Unterschätzung der Odds Ratios verzerrt sein. Um dieser Limitation zu begegnen wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die die Teilnahme an der zweiten Nachbeobachtung (T2) als zusätzliche, unabhängige Variable in die Modelle eingeschlossen hat. Es fanden sich dabei sehr ähnliche Ergebnisse.

Eine zweite Limitation ist, dass es zu einer Missklassifikation in den verschiedenen Diabetesgruppen gekommen sein könnte, insbesondere bei Personen mit einem unentdeckten Diabetes. Dieser Annahme entgegenstehen jedoch die Ergebnisse der Mortalitätsanalysen, die die Überlebenswahrscheinlichkeit der Teilnehmer nach 10 Jahren durch Kaplan-Meier-Kurven in den drei Diabetesgruppen schätzte (Daten nicht gezeigt). Dabei zeigten sich erhöhte Sterberisiken in den beiden Diabetesgruppen im Vergleich zu Personen ohne einen Diabetes, auch nach Adjustierung für Confounder. Die

Kaplan-Meier-Kurven für die beiden Diabetesgruppen ergaben eine ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeit 79,3% (95% KI 73,6-83,9) für Personen mit einem diagnostizierten Diabetes, 83,2% (KI 77,0-87,9) für Personen mit einem unentdeckten Diabetes und 91,4% (KI 90,3-92,4) in der Referenzgruppe ohne einen Diabetes. Diese Beobachtung spricht für eine korrekte Klassifizierung des Diabetes-Status. Weiterhin erfolgte eine Sensitivitätsanalyse, in der Proband\*innen mit einem unentdeckten Diabetes zu T0, jedoch ohne eine Diabetesdiagnose in T1 oder T2 ausgeschlossen wurden. Dabei fanden sich höhere Odds Ratios als in der Hauptanalyse. Jedoch blieben die Muster insgesamt vergleichbar.

Eine weitere Limitierung ist, dass einige Schätzungen ungenau sind. Der Grund hierfür liegt in den kleinen Subgruppen, die zu großen Konfidenzintervallen geführt haben und eine Interpretation der Ergebnisse unsicher macht.

Als eine letzte Limitation kann zudem angenommen werden, dass es zum Zeitpunkt der Baseline Erhebung eine hohe Anzahl von Personen gab (n=848) für die keine Depressionsdiagnosen vorlagen und die daher nicht in die Analysen eingeschlossen wurden. Insgesamt entspricht dies einem Anteil von 17,6% der N=4,814 Teilnehmer\*innen. Grund ist, dass zum Zeitpunkt der Baseline Erhebung zwischenzeitlich ein Kurzprogramm für die Anamnese aufgrund von Personalmangel durchgeführt wurde. Dadurch ist ein größerer Teil der fehlenden Werte (Missings) entstanden. Für diese Teilnehmer\*innen kann von missing at random ausgegangen werden.

## Stärken

Es gibt verschiedene Stärken der HNR Studie, die es herauszustellen gilt. Es sollte betont werden, dass es sich bei der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie um eine sehr große prospektive Beobachtungsstudie handelt, die sich insbesondere durch ihre lange Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren auszeichnet. Dazu kommt, dass auch über zwei Nachbeobachtungszeitpunkte hinweg und dem beschriebenen Studienzeitraum von 10 Jahren die Anzahl an Studienabbrechern gering, und die Teilnahme an den Nachuntersuchungen sehr hoch war.

Weiter beinhaltet die HNR Studie sorgfältig geprüfte Variablen und die Studie zeichnet sich durch ihre hohe Datenqualität aus. Depressive Symptome wurden durch ein gut etabliertes Instrument erfasst. Wie weiter oben im Detail beschrieben, eignet sich der *CES-D* sehr gut für den Einsatz in epidemiologischen Studien. Wenngleich der Gold Standard für die Erfassung von depressiven Symptomen ein klinisch, strukturiertes Interview ist, ist dieses in der Epidemiologie ein schwierig zu realisierendes Verfahren, da es sehr zeitintensiv ist und dadurch mit einem großen finanziellen und personellen Aufwand verbunden ist. Der *CES-D* hingegen, ist ein eigens für die Epidemiologie zu verwendendes Inventar, das valide Daten generiert und eine gute Vergleichbarkeit gewährleistet (81). Zudem ist es ein vielfach eingesetztes Instrument um die Assoziation von Diabetes und Depressionen zu analysieren.

## 6.5 Fazit

Die Heinz-Nixdorf-Recall-Studie ist nach aktuellem Wissensstand die erste prospektive Beobachtungsstudie, die Daten für die Entwicklung von Depressionen bei Personen mit einem diagnostizierten Diabetes über einen Zeitraum von 10 Jahren generiert hat. Wie eingangs ausführlich erläutert wurde, gibt es eine hohe Relevanz der Studie für *Public Health* und die Forschung. Diabetes und Depressionen sind zwei Krankheitsbilder, die häufig komorbide auftreten (49) und bereits alleine betrachtet, aber insbesondere in der Kombination, eine große Belastung für die Betroffenen darstellen.

Proband\*innen mit einem bei Baseline unentdecktem Diabetes hatten auch nach 10 Jahren Nachuntersuchung kein erhöhtes Risiko depressive Symptome entwickelt zu haben. In explorativen, geschlechtsspezifischen Analysen scheint das Ergebnis eher für Männer zu gelten, während Frauen mit einem unentdeckten Diabetes tendenziell erhöhte Risiken aufwiesen. Eine geschlechtsspezifische Analyse wurde das erste Mal durchgeführt, sie sollte in weiteren Forschungsvorhaben untersucht werden. Wirkmechanismen sollten ebenfalls analysiert werden. Je mehr Wissen über die Grundlagen und Wirkmechanismen vorherrscht, desto genauer können Behandlungen, Interventionen und auch Präventionen ansetzen. Die vorliegende Studie ist ein weiterer Beitrag in diese Richtung.

## 7 Literaturverzeichnis

1. International Diabetes Federation (Hrsg.). IDF Atlas 9th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019.
2. Diabetes, Deutscher Gesundheitsbericht. Die Bestandsaufnahme. diabetesDE-Deutsche Diabetes Hilfe & Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), 2018.
3. Baumeister H, Kury S, Bengel J. Somatopsychische Komorbidität. Bundesgesundheitsbl. 1. Januar 2011;54(1):9–14.
4. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. Journal of affective disorders. 2012;142: S8–S21.
5. Ducat L, Philipson LH, Anderson BJ. The Mental Health Comorbidities of Diabetes. JAMA. 20. August 2014;312(7):691.
6. Abrahamian H, Kautzky-Willer A, Rießland-Seifert A, Fasching P, Ebenbichler C, Hofmann P, u. a. Psychische Erkrankungen und Diabetes mellitus. Wiener klinische Wochenschrift. April 2016;128(S2):170–8.
7. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes. Diabetes care. 2001;24(6):1069–1078.
8. Bruce DG, Davis WA, Starkstein SE, Davis TME. A prospective study of depression and mortality in patients with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Diabetologia. Dezember 2005;48(12):2532–9.
9. Egede LE. Diabetes, major depression, and functional disability among US adults. Diabetes care. 2004;27(2):421–428.
10. Black SA, Markides KS, Ray LA. Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes. Diabetes care. 2003;26(10):2822–2828.
11. Pan A, Lucas M, Sun Q, van Dam RM, Franco OH, Willett WC, u. a. Increased mortality risk in women with depression and diabetes mellitus. Archives of general psychiatry. 2011;68(1):42–50.
12. Moulton CD, Pickup JC, Ismail K. The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2015;3(6):461–471.
13. Demakakos P, Zaninotto P, Nouwen A. Is the association between depressive symptoms and glucose metabolism bidirectional? Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). Psychosom Med. September 2014;76(7):555–61.
14. Kan C, Silva N, Golden SH, Rajala U, Timonen M, Stahl D, u. a. A Systematic Review and Meta-analysis of the Association Between Depression and Insulin Resistance. Diabetes Care. 1. Februar 2013;36(2):480–9.

15. Nouwen, A., Winkley, K., Twisk, J., Lloyd, C. E., Peyrot, M., Ismail, K., ... & European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. Dezember 2010;53(12):2480–6.
16. Holt RIG, Phillips DIW, Jameson KA, Cooper C, Dennison EM, Peveler RC, u. a. The relationship between depression and diabetes mellitus: findings from the Hertfordshire Cohort Study. *Diabetic Medicine*. Juni 2009;26(6):641–8.
17. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and Type 2 Diabetes Over the Lifespan: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 1. Dezember 2008;31(12):2383–90.
18. Tong A, Wang X, Li F, Xu F, Li Q, Zhang F. Risk of depressive symptoms associated with impaired glucose metabolism, newly diagnosed diabetes, and previously diagnosed diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Acta Diabetologica*. August 2016;53(4):589–98.
19. Icks A, Albers B, Haastert B, Pechlivanis S, Pundt N, Slomiany U, u. a. Risk for High Depressive Symptoms in Diagnosed and Previously Undetected Diabetes: 5-Year Follow-Up Results of the Heinz Nixdorf Recall Study. Baradaran HR, Herausgeber. *PLoS ONE*. 18. Februar 2013;8(2): e56300.
20. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1. Januar 2014;37: S81–90.
21. Linnenkamp, U, Andrich, S, Icks, A. Gesundheitsökonomische Aspekte des Diabetes Mellitus. In DE- Deutsche Diabetes Hilfe & Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) (Hrsg.), *Deutscher Diabetesbericht - Die Bestandsaufnahme*. Mainz: Kirchheim-Verlag, 2019.
22. Global Health Expenditure Database. World Health Organization. [zitiert 1. April 2020]. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/nha/database>
23. Kerner W, Brückel J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel*. Oktober 2011;6(S 02):107–10.
24. You W-P, Henneberg M. Type 1 diabetes prevalence increasing globally and regionally: the role of natural selection and life expectancy at birth. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. März 2016;4(1): e000161.
25. International Diabetes Federation (Hrsg.). *IDF Atlas 9th edn*. Brussels, Belgium. 2019.
26. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nature Reviews Endocrinology*. April 2012;8(4):228–36.
27. Nationale Diabetes-Surveillance am Robert Koch-Institut. *Diabetes in Deutschland – Bericht der Nationalen Diabetes-Surveillance 2019*. Robert Koch-Institut, Berlin. 2019.

28. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013.
29. Schäfer-Graf, U., Laubner, K., Hummel, S., Gembruch, U., Groten, T., Kainer, F., ... & Kaltheuner, M. Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Leitlinie der DDG & DGGG (S3 Leitlinie AWMF Registernummer 057/008) Februar 2018.
30. Zhang Y, Dall TM, Mann SE, Chen Y, Martin J, Moore V, u. a. The Economic Costs of Undiagnosed Diabetes. *Population Health Management*. April 2009;12(2):95–101.
31. International Diabetes Federation (Hrsg.). *IDF Diabetes Atlas 8th-Edition-2017. Country-Reports-Germany*. Brussels, 2018.
32. Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Research and Clinical Practice*. Februar 2014;103(2):150–60.
33. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*. 2008;26(2):6.
34. Nichols GA, Glauber HS, Brown JB. Type 2 diabetes: incremental medical care costs during the 8 years preceding diagnosis. *Diabetes Care*. 2000;23(11):1654–1659.
35. Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Research and Clinical Practice*. Februar 2014;103(2):150–60.
36. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Löwel H, Meisinger C, Holle R, u. a. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: Target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia*. Februar 2003;46(2):182–9.
37. Wittchen H-U, Jacobi F, Klose M, Ryl L. In Robert Koch-Institut (Hrsg.). *Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 5:46*.
38. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E, Remschmidt H. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F) klinisch-diagnostische Leitlinien*. 10. überarbeitete Auflage. Bern: Hogrefe Verlag; 2015
39. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. 5. Aufl. Washington D.C.; 2013.
40. Linden M & Hautzinger M. (Hrsg.). *Verhaltenstherapie*, 5. Auflage. Heidelberg: Springer. 606.

41. Wittchen H-U, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe—a critical review and appraisal of 27 studies. *European Neuropsychopharmacology*. 1. August 2005;15(4):357–76.
42. 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*. Mai 2013;56(5–6):733–9.
43. Kuehner C. Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2003;108(3):163–174.
44. Kühner C. Warum leiden mehr Frauen unter Depression? In: Lautenbacher S, Güntürkün O, Hausmann M, (Hrsg.) *Gehirn und Geschlecht: Neurowissenschaft des kleinen Unterschieds zwischen Frau und Mann*. Berlin, Heidelberg: Springer. S. 331–50.
45. Marcus SM, Kerber KB, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg A, Balasubramani GK, u. a. Gender Differences in Depression Symptoms in Treatment-Seeking Adults: STAR\*D Confirmatory Analyses. *Compr Psychiatry*. 2008;49(3):238–46.
46. Dgppn B, Kbv A (Hrsg.) für die LUD. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2015;238.
47. Jacobi F, Wittchen H-U, HöLting C, HöFler M, Pfister H, MüLler N, u. a. Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychological Medicine*. Mai 2004;34(4):597–611.
48. Kaufman J, Charney D. Comorbidity of mood and anxiety disorders. *Depression and Anxiety*. 2000;12(S1):69–76.
49. Oladeji, B. D., & Gureje, O. The comorbidity between depression and diabetes. *Current psychiatry reports*, 15(9), 390. 2013.
50. First MB. Structured Clinical Interview for the DSM (SCID). In: Cautin RL, Lilienfeld SO, (Hrsg.). *The Encyclopedia of Clinical Psychology*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2015 S. 1–6.
51. Zich JM, Attkisson CC, Greenfield TK. Screening for Depression in Primary Care Clinics: The CES-D and the BDI. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. September 1990;20(3):259–77.
52. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, De Groot M, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes care*. 2000;23(7):934–942.
53. Gonzalez JS, Fisher L, Polonsky WH. Depression in Diabetes: Have We Been Missing Something Important? *Diabetes Care*. 1. Januar 2011;34(1):236–9.

54. Schram MT, Baan CA, Pouwer F. Depression and quality of life in patients with diabetes: a systematic review from the European depression in diabetes (EDID) research consortium. *Current diabetes reviews*. 2009;5(2):112–119.
55. Katon WJ, Russo JE, Heckbert SR, Lin EHB, Ciechanowski P, Ludman E, u. a. The relationship between changes in depression symptoms and changes in health risk behaviors in patients with diabetes. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. Mai 2010;25(5):466–75.
56. Luppino, F. S., de Wit, L. M., Bouvy, P. F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B. W., & Zitman, F. G. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of general psychiatry*, 2010; 67(3), 220-229.
57. van der Feltz-Cornelis CM, Nuyen J, Stoop C, Chan J, Jacobson AM, Katon W, u. a. Effect of interventions for major depressive disorder and significant depressive symptoms in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *General Hospital Psychiatry*. Juli 2010;32(4):380–95.
58. Stuart MJ, Baune BT. Depression and type 2 diabetes: Inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. Januar 2012;36(1):658–76.
59. Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis: Review article. *Diabetic Medicine*. November 2006;23(11):1165–73.
60. Nouwen A, Nefs G, Caramlau I, Connock M, Winkley K, Lloyd CE, u. a. Prevalence of Depression in Individuals With Impaired Glucose Metabolism or Undiagnosed Diabetes: A systematic review and meta-analysis of the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. *Diabetes Care*. 1. März 2011;34(3):752–62.
61. Okumiya K, Fujisawa M, Sakamoto R, Wada T, Chen W-L, Imai H, u. a. Effect of Early Diagnosis and Lifestyle Modification on Depressive Symptoms in Community-Dwelling Elderly Adults with Glucose Intolerance: 5-Year Longitudinal Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1. Februar 2015;63(2):393–5.
62. Pieper L, Dirmaier J, Klotsche J, Thurau C, Pittrow D, Lehnert H, u. a. Longitudinale Assoziationen zwischen depressiven Symptomen und Typ-2-Diabetes sowie deren Auswirkung auf die Mortalität von Hausarztpatienten. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. Januar 2011;54(1):98–107.
63. Golden SH, Lazo M, Carnethon M, Bertoni AG, Schreiner PJ, Roux AVD, u. a. Examining a Bidirectional Association Between Depressive Symptoms and Diabetes. :9.
64. Erbel, R., Eisele, L., Moebus, S., Dragano, N., Möhlenkamp, S., Bauer, M., ... & Jöckel, K. H. Die Heinz Nixdorf Recall Studie. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. Juni 2012, 55(6-7), 809-815.

65. Stang A, Moebus S, Dragano N, Beck EM, Möhlenkamp S, Schmermund A, u. a. Baseline recruitment and analyses of nonresponse of the Heinz Nixdorf recall study: Identifiability of phone numbers as the major determinant of response. *European Journal of Epidemiology*. Juni 2005;20(6):489–96.
66. Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A, u. a. Coronary Risk Stratification, Discrimination, and Reclassification Improvement Based on Quantification of Subclinical Coronary Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. Oktober 2010;56(17):1397–406.
67. Schmermund MD A, Möhlenkamp MD S, Stang A, Grönemeyer D, Seibel R, Hirche H, u. a. Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: Rationale and design of the Heinz Nixdorf Recall Study. *American Heart Journal*. 1. August 2002;144(2):212–8.
68. Lehr D, Hillert A, Schmitz E, Sosnowsky N. Screening depressiver Störungen mittels Allgemeiner Depressions-Skala (ADS-K) und State-Trait Depressions Scales (STDS-T): Eine vergleichende Evaluation von Cut-Off-Werten. *Diagnostica*. April 2008;54(2):61–70.
69. Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement*. Juni 1977;1(3):385–401.
70. Wolf C. International standard classification of education, ISCED 1997. In: *Advances in Cross-National Comparison A European Working Book for Demographic and Socio-Economic Variables*. New York; 2003. S. 195–220.
71. Icks, A., Kruse, J., Dragano, N., Broecker-Preuss, M., Slomiany, U., Mann, K., ... & Heinz Nixdorf Recall Study Investigator Group. Are symptoms of depression more common in diabetes? Results from the Heinz Nixdorf Recall study. *Diabetic Medicine*, September 2008, 25(11), 1330-1336.
72. Talbot F, Nouwen A. A review of the relationship between depression and diabetes in adults: is there a link? *Diabetes care*. 2000;23(10):1556–1562.
73. Rosmond R, Bjorntorp P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke. *Journal of Internal Medicine*. Februar 2000;247(2):188–97.
74. Rosmond, R. Stress induced disturbances of the HPA axis: a pathway to type 2 diabetes? *Medical science monitor*, 2003, 9(2), RA35-RA39.
75. Kudielka BM, Kirschbaum C. Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biological Psychology*. April 2005;69(1):113–32.
76. Herbert J. Cortisol and depression: three questions for psychiatry. *Psychological Medicine*. März 2013;43(3):449–69.

77. Angst J, Gamma A, Gastpar M, Lépine J-P, Mendlewicz J, Tylee A. Gender differences in depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 1. Oktober 2002;252(5):201–9.
78. Arias-de la Torre J, Vilagut G, Martín V, Molina AJ, Alonso J. Prevalence of major depressive disorder and association with personal and socio-economic factors. Results for Spain of the European Health Interview Survey 2014–2015. *Journal of Affective Disorders*. Oktober 2018; 239:203–7.
79. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 1. Juni 2005;62(6):593–602.
80. Parker G, Brotchie H. Gender differences in depression. *International Review of Psychiatry*. Oktober 2010;22(5):429–36.
81. Beekman, A. T., Deeg, D. J. H., Van Limbeek, J., Braam, A. W., De Vries, M. Z., & Van Tilburg, W. (1997). Brief communication.: criterion validity of the Center for Epidemiologic Studies Depression scale (CES-D): results from a community-based sample of older subjects in the Netherlands. *Psychological medicine*, Januar 1997; 27(1), 231-235.

# 8 Anhang

## Diabeteskomplikationen

Es wurden unterschiedliche Einzelkomplikationen erfasst. Retinopathie, Erblindung, Eiweiß im Urin, Nierenversagen, künstliche Niere, Nervenleiden in den Beinen und Amputationen. Als schwere Komplikationen wurden dabei Erblindung, eine künstliche Niere und Amputationen gezählt. Es wurde eine zusammenfassende Variabel zu den Diabetes-Komplikationen (für jeden Zeitpunkt T0, T1, T2) erzeugt. Die Tabelle zeigt die Diabetes Komplikationen von Personen mit einem diagnostizierten Diabetes zu allen drei Untersuchungszeitpunkten. Zu den Zeitpunkten T1 und T2 sollten nur neue Komplikationen erfasst werden, die zum Zeitpunkt davor noch nicht manifest gewesen sind.

**Tabelle 9: Komplikationen bei Personen mit einem diagnostizierten Diabetes für die Zeitpunkte T0, T1, T2.**

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Diabetes Komplikation</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>	<b>Kumulative Häufigkeit</b>	<b>Kumulative Prozenze</b>
T0	0	87	51.48	87	51.48
	1	76	44.97	162	96.45
	2	6	3.55	169	100.00
T1	0	134	65.27	134	65.27
	1	62	30.24	196	95.61
	2	9	4.29	205	100.00
T3	0	214	77.54	214	77.54
	1	57	20.65	271	98.19
	2	5	1.81	276	100.00

0=wenn alle Komplikationen mit 0 = „nein“ dokumentiert waren.

1=wenn mindestens eine Komplikation mit 1 = „ja“, aber alle schweren Komplikationen mit 0 = „nein“ dokumentiert waren.

2= wenn mindestens eine schwere Komplikation mit 1 = „ja“ dokumentiert war

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Anamnese und klinische Untersuchungen bei Menschen mit Typ-2 Diabetes.	14
Tabelle 2:	Symptomatik einer depressiven Episode (ICD-10) bzw. Major Depression (DSM-V).	17
Tabelle 3:	Teilnehmercharakteristika stratifiziert nach dem Diabetesstatus zum Zeitpunkt T0.	38
Tabelle 3a:	Männer: Teilnehmercharakteristika stratifiziert nach dem Diabetesstatus zum Zeitpunkt T0.	39
Tabelle 3b:	Frauen: Teilnehmercharakteristika stratifiziert nach dem Diabetesstatus zum Zeitpunkt T0.	40
Tabelle 4:	Multiple Regressionsmodelle zur Analyse der Beziehung zwischen unentdecktem Diabetes und der Entwicklung von depressiven Symptomen: Die Heinz Nixdorf Recall Studie.	42
Tabelle 5:	Multiple logistische Regressionsmodelle des Zusammenhangs von diagnostiziertem und unentdecktem Diabetes und der Entwicklung von Depressionen.	44
Tabelle 6:	Multiple Regressionsmodelle von Teilnehmer*innen mit einem unentdeckten Diabetes bei T0 und einem bestätigten Diabetes in T1 und T2.	48
Tabelle 7:	Multiple Regressionsmodelle unter der Berücksichtigung der Teilnahme an T2.	50
Tabelle 8:	Prospektive Beobachtungsstudien zur Depressionsinzidenz bei unentdecktem Diabetes.	55
Tabelle 9:	Komplikationen bei Personen mit einem diagnostizierten Diabetes für die Zeitpunkte T0, T1, T2.	70

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Anzahl der an Diabetes erkrankten Personen in den verschiedenen Altersklassen für die Jahre 2019, 2030 & 2045.	10
Abb. 2:	Ergebnisse der Metaanalyse von Schram: Unterschiede der körperlichen und mentalen Gesundheit von Personen mit einem Diabetes, mit und ohne depressive Symptome, von Studien, die die Kurzform eines Gesundheitsfragebogens (SF-20) verwendeten.	21
Abb. 3:	Selektion der Studienpopulation für die primären Analysen zur Depressionsinzidenz.	31

# Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei meiner Betreuerin Frau Prof. Dr. Dr. Andrea Icks bedanken für die viele Mühe und Hilfe bei der Themenfindung, die gute inhaltliche Betreuung und schnelle Bearbeitung von Anliegen und Fragen während der gesamten Promotion.

Weiterhin gilt mein Dank den am HNR Projekt beteiligten Personen sowie im besonderen Herrn Dr. Burkhard Haastert für die statistische Betreuung.

Ein besonderer Dank gilt zudem meinem Freund David Gölitz und meiner besten Freundin Alicia Delgado sowie Patricia Nixon, die mich während der gesamten Zeit emotional unterstützt haben.

Ein großer Dank gilt ebenfalls meiner Familie.

Charlotte Wittgens