

Andreas Schmitt

# Depressive Störungen bei Diabetes mellitus

Prävalenzen, Risikofaktoren  
und negative Auswirkungen



Cuvillier Verlag Göttingen  
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag



## Depressive Störungen bei Diabetes mellitus





# **Depressive Störungen bei Diabetes mellitus**

## **Prävalenzen, Risikofaktoren und negative Auswirkungen**



### **Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek**

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen: Cuvillier, 2015

Zugl.: Bamberg, Univ., Diss., 2015

### **Inaugural-Dissertation in der Fakultät Humanwissenschaften der Otto-Friedrich-Universität Bamberg**

vorgelegt von Dipl.-Psych. Andreas Schmitt aus Bonn am 5. Februar 2015

**Tag der mündlichen Prüfung:** 20. Mai 2015

**Dekan:** Prof. Dr. phil. Stefan Lautenbacher

**Erstgutachter:** Prof. Dr. phil. Norbert Hermanns

**Zweitgutachter:** Prof. Dr. med. Jörg Wolstein

**Dritter mündl. Prüfer:** PD Dr. med. Clemens Grupp

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2015

Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen

Telefon: 0551-54724-0

Telefax: 0551-54724-21

[www.cuvillier.de](http://www.cuvillier.de)

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2015

Gedruckt auf umweltfreundlichem, säurefreiem Papier aus nachhaltiger Forstwirtschaft.

ISBN 978-3-7369-9014-2

eISBN 978-3-7369-8014-3



## Danksagung

Ich danke folgenden Personen, die mich bei dieser Arbeit unterstützt und bestärkt haben:

*Professor Dr. phil. Norbert Hermanns* für die Bereitschaft, das Promotionsprojekt zu betreuen, seine wertvolle fachliche Anleitung sowie die positive Zusammenarbeit,

*Professor Dr. med. Jörg Wolstein* für seinen Zuspruch, Unterstützung, Engagement und die investierte Zeit und Mühe,

Privatdozent *Dr. phil. Bernhard Kulzer* für die gute Zusammenarbeit, welche eine wichtige Grundlage der vorliegenden Arbeit darstellt,

*Professor Dr. med. Thomas Haak* für die wertvolle Unterstützung der psychosozialen Forschung an unserem Institut, welche diese Arbeit ermöglichte,

Privatdozent *Dr. med. Clemens Grupp* für die freundliche Bereitschaft, als mündlicher Prüfer zu agieren,

Privatdozent *Dr. phil. Ralph Dohrenbusch*, der auch sieben Jahre nach unserem letzten Treffen an der Uni Bonn noch ein wichtiger Taktgeber für mich ist,

Privatdozent *Dr. phil. Arne Schäfer*, der für mich ein wichtiger Ansprechpartner war und aufgrund seiner Erfahrung mein Schreiben bestärkt hat,

*Dr. phil. Berthold Maier* für die hilfreichen Tipps und die Unterstützung auf dem Weg zur Fertigstellung der Dissertation,

Diplom-Psychologin *Annika Gahr*, mit der zusammen ich zwei Jahre lang die Studie gestaltete, deren Datensammlung die Grundlage der Dissertation ist,

Diplom-Soziologe *André Reimer*, meinem Arbeitskollegen, der mich bei unserer wissenschaftlichen Zusammenarbeit stets positiv beeinflusst,

*Marion Fellmann-Hellinger* für die wertvolle Formatierungshilfe,

meiner Verlobten *Nicole* (noch *Löcker* aber bald *Schmitt*), die mich bestärkt und geliebt hat, auch wenn diese Arbeit weniger Zeit für uns beide ließ,

meinen Brüdern, *Martin und Patrick Schmitt*, welche für mich wichtige Vorbilder, Wegbereiter und Freunde sind,

und meinen Eltern, *Uta und Edgar Schmitt*, für das viele Gute, das sie mir mit auf den Weg gegeben haben und ihre Liebe.





*Meinen Eltern*





# Inhaltsverzeichnis

<i>Inhaltsverzeichnis</i>	<i>I</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>VIII</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>IX</i>
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	<i>XI</i>
<i>Zusammenfassung</i>	<i>1</i>
<i>Abstract</i>	<i>3</i>
<i>Einleitung</i>	<i>5</i>
<i>I. Stand der Forschung</i>	<i>9</i>
<i>1 Depressive Störungen und ihre Komorbidität mit chronischen körperlichen Krankheiten</i>	<i>11</i>
<b>1.1 Beschreibung und Klassifikation depressiver Störungen</b>	<b>11</b>
1.1.1 Major Depression	12
1.1.2 Persistierende depressive Störung	16
1.1.3 Andere spezifische depressive Störungen	18
1.1.4 Subklinische Depression	18
<b>1.2 Depressive Störungen als Komorbidität körperlicher Krankheiten</b>	<b>22</b>
1.2.1 Gesteigerte Prävalenz depressiver Störungen bei körperlichen Krankheiten	22
1.2.2 Ätiologische Grundlagen der Komorbidität von depressiven Störungen und körperlichen Krankheiten	23
1.2.3 Negative Auswirkungen depressiver Störungen bei körperlichen Krankheiten	25
<b>1.3 Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>26</b>
<i>2 Medizinische Grundlagen des Diabetes mellitus</i>	<i>27</i>
<b>2.1 Beschreibung, Klassifikation und Diagnostik</b>	<b>27</b>
2.1.1 Beschreibung grundlegender Charakteristika	27
2.1.2 Klassifikation und Diabetes-Typologie	28
2.1.3 Diagnostische Standards für Diabetes mellitus	31
<b>2.2 Epidemiologische Grundlagen</b>	<b>34</b>
<b>2.3 Klinik, Erscheinungsbild und Behandlungsanforderungen</b>	<b>37</b>
2.3.1 Genese und Behandlung des Typ-1-Diabetes	37
2.3.1.1 Ursachen und Genese	37
2.3.1.2 Behandlung und Therapiemethodik	38
2.3.2 Genese und Behandlung des Typ-2-Diabetes	39
2.3.2.1 Ursachen und Genese	39
2.3.2.2 Behandlung und Therapiemethodik	40
2.3.3 Gegenüberstellung der klinischen Merkmale und Krankheitsbilder	41
<b>2.4 Krankheitsverlauf und akute sowie langzeitliche Gesundheitsrisiken</b>	<b>44</b>



2.4.1 Akute Gesundheitsrisiken	44
2.4.1.1 Diabetische Ketoazidose	44
2.4.1.2 Hyperosmolares hyperglykämisches Syndrom	45
2.4.1.3 Hypoglykämie	45
2.4.2 Langzeitliche Gesundheitsrisiken und Folgekrankheiten	46
2.4.2.1 Mikroangiopathische Komplikationen	47
2.4.2.2 Makroangiopathische Komplikationen	50
2.4.2.3 Weitere Gesundheitskomplikationen bei Diabetes	52
2.4.3 Lebenserwartung bei Diabetes	52
<b>2.5 Bewertung der medizinischen Tragweite und Ausblick</b>	<b>54</b>
<b>3 Psychologische Belastungsfaktoren bei Diabetes mellitus</b>	<b>55</b>
<b>3.1 Die Diagnose als kritisches Lebensereignis</b>	<b>55</b>
<b>3.2 Diabetesakzeptanz – Integration der Krankheit in Selbstbild und Lebensgestaltung</b>	<b>57</b>
<b>3.3 Belastung durch fortlaufende Behandlungsanforderungen</b>	<b>59</b>
<b>3.4 Diabetesbedingte Stigmatisierung</b>	<b>61</b>
<b>3.5 Diabetesspezifische Ängste</b>	<b>62</b>
3.5.1 Diabetesbezogene Progredienzangst	61
3.5.2 Hypoglykämieangst	62
<b>3.6 Bewertung der psychologischen Tragweite und Ausblick</b>	<b>64</b>
<b>4 Die Komorbidität von Diabetes und depressiven Störungen</b>	<b>65</b>
<b>4.1 Epidemiologische Grundlagen</b>	<b>65</b>
4.1.1 Prävalenz depressiver Störungen bei Diabetes	65
4.1.2 Inzidenz depressiver Störungen infolge eines Diabetes	68
4.1.3 Inzidenz des Diabetes infolge depressiver Störungen	69
<b>4.2 Theorien und Befunde zur Ätiologie der Komorbidität</b>	<b>70</b>
4.2.1 Depressive Störungen als Prädisposition des Typ-2-Diabetes	70
4.2.2 Diabetes als Prädisposition depressiver Störungen	71
4.2.2.1 Allgemeine Risikofaktoren depressiver Störungen	71
4.2.2.2 Das diabetesspezifische Risiko depressiver Störungen	71
<b>4.3 Auswirkungen depressiver Störungen bei Diabetes</b>	<b>77</b>
4.3.1 Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	77
4.3.2 Beeinträchtigung der Diabetes-Selbstbehandlung	77
4.3.3 Beeinträchtigung der glykämischen Kontrolle	78
4.3.4 Erhöhte Morbidität und Mortalität	80
4.3.5 Negative Auswirkung bei subklinischer Depression	81
<b>4.4 Zusammenfassung des Forschungsstands und Ausblick</b>	<b>82</b>
<b>II. Planung und Durchführung der Studie</b>	<b>83</b>
<b>5 Studienziele und Fragestellungen</b>	<b>85</b>



<b>5.1 Epidemiologische Studienziele: Analyse der Prävalenzen depressiver Störungen bei Diabetes in Deutschland</b>	<b>85</b>
5.1.1 Hypothese 1: Die Prävalenz der Major Depression ist bei deutschen Diabetespatienten signifikant erhöht	86
5.1.2 Hypothese 2: Die Prävalenz subklinischer Depression bei deutschen Diabetespatienten signifikant erhöht	86
<b>5.2 Ätiologische Studienziele: Analyse der Risikofaktoren depressiver Störungen bei Diabetes und ihrer Bedeutung für den Depressionsverlauf</b>	<b>87</b>
5.2.1 Hypothese 3: Depressive Stimmung kann bei Diabetes auf schwere Stoffwechselentgleisungen zurückgeführt werden	87
5.2.2 Hypothese 4: Depressive Stimmung kann bei Diabetes auf diabetische Folgekrankheiten zurückgeführt werden	88
5.2.3 Hypothese 5: Depressive Stimmung kann bei Diabetes auf erhöhte Diabetes-Nonakzeptanz zurückgeführt werden	88
5.2.4 Hypothese 6: Depressive Stimmung kann bei Diabetes auf erhöhte diabetesbezogene Progredienzangst zurückgeführt werden	88
5.2.5 Hypothese 7: Depressive Stimmung kann bei Diabetes auf erhöhte diabetesbezogene Belastung zurückgeführt werden	88
<b>5.3 Klinische Studienziele: Analyse der Auswirkungen depressiver Störungen bei Diabetes auf Selbstbehandlung, glykämische Kontrolle und gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	<b>90</b>
5.3.1 Hypothese 8: Depressive Stimmung ist mit einer reduzierten Diabetes-Selbstbehandlung assoziiert	90
5.3.2 Hypothese 9: Depressive Stimmung ist mit einer reduzierten glykämischen Kontrolle assoziiert	91
5.3.3 Hypothese 10: Depressive Stimmung ist bei Diabetes mit einer reduzierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert	91
<b>5.4 Übergreifende Studienziele: Integration der Untersuchungsergebnisse hinsichtlich Risikofaktoren und Auswirkungen depressiver Stimmung bei Diabetes in linearen Strukturgleichungsmodellen</b>	<b>92</b>
<b>6 Datenerhebung und Datenauswertung</b>	<b>93</b>
<b>6.1 Studiendesign und Studiendurchführung</b>	<b>93</b>
<b>6.2 Teilnehmergewinnung und Datenerhebung</b>	<b>94</b>
6.2.1 Teilnehmeridentifikation	95
6.2.2 Teilnahmevoraussetzungen und Ausschlusskriterien	95
6.2.3 Resultierende Stichproben	95
6.2.4 Ethische Aspekte	96
<b>6.3 Variablen und Messinstrumente</b>	<b>98</b>
6.3.1 Psychometrische Fragebögen	98
6.3.1.1 Allgemeine Depressionsskala (ADS)	98
6.3.1.2 Diabetes Distress Scale (DDS)	100
6.3.1.3 Problem Areas in Diabetes Scale (PAID)	100
6.3.1.4 Acceptance and Action Diabetes Questionnaire (AADQ)	102



6.3.1.5 Short Form-36 Health Survey (SF-36)	102
6.3.1.6 Summary of Diabetes Self-Care Activities Measure (SDSCA)	103
6.3.2 Interviewmethoden	103
6.3.3 Labormedizinische Methoden	104
<b>6.4 Statistische Auswertung</b>	<b>105</b>
<b>7 Deskription der untersuchten Stichproben</b>	<b>107</b>
<b>7.1 Querschnittsstichprobe</b>	<b>107</b>
7.1.1 Eigenschaften der Gesamtstichprobe	107
7.1.2 Patienten mit Typ-1-Diabetes	107
7.1.3 Patienten mit Typ-2-Diabetes	109
7.1.4 Patienten mit anderen spezifischen Diabetes-Typen	109
<b>7.2 Kohortenstichprobe</b>	<b>111</b>
7.2.1 Eigenschaften der Gesamtstichprobe	111
7.2.2 Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes im Vergleich	111
7.2.3 Unterschiede zur Querschnittsstichprobe	114
<b>III. Untersuchungsergebnisse</b>	<b>115</b>
<b>8 Prävalenzen depressiver Störungen</b>	<b>117</b>
<b>8.1 Punktprävalenz der Major Depression</b>	<b>117</b>
8.1.1 Befunde zur Gesamtprävalenz der Major Depression	117
8.1.2 Befunde zu Geschlechtsunterschieden	119
<b>8.2 Punktprävalenz subklinischer Depression</b>	<b>120</b>
8.2.1 Befunde zur Gesamtprävalenz subklinischer Depression	120
8.2.2 Befunde zu Geschlechtsunterschieden	120
<b>9 Prädiktoren depressiver Stimmung bei Diabetes</b>	<b>121</b>
<b>9.1 Prädiktoren depressiver Stimmung in der bivariaten Analyse</b>	<b>121</b>
9.1.1 Demografische und diabetesbezogene Merkmale	121
9.1.2 Schwere Stoffwechselentgleisungen	123
9.1.3 Diabetische Folgekrankheiten	123
9.1.4 Psychologische Belastungsfaktoren	123
<b>9.2 Prädiktoren depressiver Stimmung in der multivariaten Analyse</b>	<b>124</b>
9.2.1 Demografische und diabetesbezogene Merkmale	124
9.2.2 Schwere Stoffwechselentgleisungen	124
9.2.3 Diabetische Folgekrankheiten	126
9.2.4 Psychologische Belastungsfaktoren	126
9.2.5 Hinweise zur multivariaten Modellierung	127
<b>10 Verlauf depressiver Stimmung und Prädiktion signifikanter Besserung</b>	<b>129</b>
<b>10.1 Verlauf depressiver Stimmung zwischen Baseline und Follow-Up</b>	<b>129</b>
<b>10.2 Prädiktoren signifikanter Besserung depressiver Stimmung zwischen Baseline und Follow-Up</b>	<b>130</b>



10.2.1 Demografische, diabetesbezogene und medizinische Merkmale als Prädiktoren signifikanter Besserung depressiver Stimmung zwischen Baseline und Follow-Up	130
10.2.2 Psychologische Belastungsfaktoren bei Baseline als Prädiktoren signifikanter Besserung depressiver Stimmung zwischen Baseline und Follow-Up	131
10.2.3 Veränderungen psychologischer Belastungsfaktoren im Follow-Up-Zeitraum als Prädiktoren signifikanter Besserung depressiver Stimmung zwischen Baseline und Follow-Up	131
<b>11 Auswirkungen depressiver Stimmung auf Selbstbehandlung, glykämische Kontrolle und Lebensqualität</b>	<b>135</b>
<b>11.1 Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und Diabetes-Selbstbehandlung</b>	<b>135</b>
11.1.1 Querschnittliche Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und Diabetes-Selbstbehandlung	135
11.1.2 Prospektive Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und Diabetes-Selbstbehandlung	136
<b>11.2 Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und glykämischer Kontrolle</b>	<b>138</b>
11.2.1 Querschnittliche Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und glykämischer Kontrolle	138
11.2.2 Prospektive Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und glykämischer Kontrolle	139
<b>11.3 Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und gesundheitsbezogener Lebensqualität</b>	<b>141</b>
11.3.1 Querschnittliche Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und gesundheitsbezogener Lebensqualität	141
11.3.2 Querschnittliche Befunde zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Diabetespatienten ohne versus mit erhöhter depressiver Stimmung	142
11.3.3 Querschnittliche Befunde zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Diabetespatienten ohne versus mit erhöhter depressiver Stimmung im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung	143
11.3.4 Prospektive Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und gesundheitsbezogener Lebensqualität	145
<b>12 Integration der Befunde zu Risikofaktoren und Auswirkungen in linearen Strukturgleichungsmodellen</b>	<b>149</b>
<b>12.1 Strukturmodell der Risikofaktoren und Auswirkungen depressiver Stimmung bei Diabetes</b>	<b>149</b>
<b>12.2 Strukturmodell der Veränderung depressiver Stimmung bei Diabetes unter Veränderungen der Risikofaktoren und Auswirkungen</b>	<b>152</b>
<b>IV. Diskussion und Fazit</b>	<b>155</b>
<b>13 Diskussion der Untersuchungsergebnisse und Integration in den Stand der Forschung</b>	<b>157</b>
<b>13.1 Zusammenfassung der Zielsetzungen und Bewertung der Zielerreichung der Untersuchung</b>	<b>157</b>



<b>13.2 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Prävalenzen depressiver Störungen bei Diabetes und Bewertung vor dem bestehenden wissenschaftlichen Hintergrund</b>	<b>158</b>
13.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Prävalenz der Major Depression	158
13.2.2 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Prävalenz subklinischer Depression	159
13.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Prävalenzen depressiver Störung bei Patienten mit anderen spezifischen Diabetes-Typen	160
13.2.4 Bewertung der Erkenntnisse und Integration in den aktuellen Forschungsstand	160
<b>13.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Risikofaktoren depressiver Störungen bei Diabetes und Bewertung vor dem bestehenden wissenschaftlichen Hintergrund</b>	<b>163</b>
13.3.1 Bewertung der Ergebnisse zum weiblichen Geschlecht als Risikofaktor depressiver Störungen	163
13.3.2 Bewertung der Ergebnisse zu schweren Stoffwechsellentgleisungen als Risikofaktoren depressiver Störungen	164
13.3.3 Bewertung der Ergebnisse zu diabetischen Folgekrankheiten als Risikofaktoren depressiver Störungen	165
13.3.4 Bewertung der Ergebnisse zu Diabetes-Nonakzeptanz als Risikofaktor depressiver Störungen	167
13.3.5 Bewertung der Ergebnisse zu diabetesbezogener Progredienzangst als Risikofaktor depressiver Störungen	168
13.3.6 Bewertung der Ergebnisse zu diabetesbezogener Belastung als Risikofaktor depressiver Störungen	170
13.3.7 Zusammenfassende Bewertung der Erkenntnisse und Aktualisierung des Forschungsstands	171
<b>13.4 Zusammenfassung der Ergebnisse zu negativen Auswirkungen depressiver Störungen bei Diabetes und Bewertung vor dem bestehenden wissenschaftlichen Hintergrund</b>	<b>173</b>
13.4.1 Bewertung der Ergebnisse zu negativen Auswirkungen depressiver Störungen auf die Diabetes-Selbstbehandlung	173
13.4.2 Bewertung der Ergebnisse zu negativen Auswirkungen depressiver Störungen auf die glykämische Kontrolle	175
13.4.3 Bewertung der Ergebnisse zu negativen Auswirkungen depressiver Störungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität	179
<b>14 Methodische Limitationen und Stärken der Untersuchung</b>	<b>181</b>
<b>14.1 Methodische Limitationen der Untersuchung</b>	<b>181</b>
14.1.1 Allgemeine Limitationen hinsichtlich der Datenerhebung	181
14.1.2 Allgemeine Limitationen hinsichtlich der Datenauswertung	182
14.1.3 Eingeschränkte Repräsentativität der Stichproben	182
14.1.4 Selbstselektion und Dropout bei der Kohortenstichprobe	184
14.1.5 Eingeschränkte Möglichkeit kausaler Schlussfolgerung	185
14.1.6 Recall-Bias bei der Erfassung von Stoffwechsellentgleisungen	185
<b>14.2 Methodische Stärken der Untersuchung</b>	<b>187</b>
14.2.1 Hinreichende Teststärke und geringe Wahrscheinlichkeit von Fehlern zweiter Art	187
14.2.2 Hohe interne Validität durch Untersuchung in einem standardisierten Setting	187
14.2.3 Positive externe Validität trotz eingeschränkter Repräsentativität der Stichproben	188



14.2.4 Hoher diagnostischer Standard _____	188
14.2.5 Statistische Kontrolle potenzieller Confounder _____	189
14.2.6 Umfangreiche Repräsentation der beiden häufigsten Diabetes-Typen gewährleistet zuverlässige typenspezifische Schlussfolgerungen _____	189
14.2.7 Querschnittsstichprobe ohne Selbstselektion und Bevölkerungsstandardisierung der Prävalenzdaten gewährleisten zuverlässige Prävalenzschätzungen _____	190
<b>15 Fazit und Ausblick _____</b>	<b>191</b>
<b>Literaturverzeichnis _____</b>	<b>195</b>
<b>Anhang A. Verwendete psychometrische Fragebögen _____</b>	<b>235</b>
<b>Anhang B1. Alters- und Geschlechtsstandardisierung der Major Depression- Prävalenzen auf die deutsche Normalbevölkerung _____</b>	<b>243</b>
<b>Anhang B2. Alters- und Geschlechtsstandardisierung der subklinische Depression- Prävalenzen auf die deutsche Normalbevölkerung _____</b>	<b>246</b>



## Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Standards und Vorgehen bei der Diabetesdiagnostik</i>	33
<i>Abbildung 2: Querschnittliche Korrelationen zwischen Depression und HbA<sub>1c</sub>-Wert nach Lustman et al. (2000)</i>	80
<i>Abbildung 3: Beobachtete Prävalenzen und bevölkerungsstandardisierte Prävalenzschätzungen der Major Depression bei Diabetespatienten im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung</i>	118
<i>Abbildung 4: Varianzaufklärung und Änderung der Varianzaufklärung in der multivariaten blockweisen Analyse der Prädiktoren depressiver Stimmung</i>	125
<i>Abbildung 5: Mittlere HbA<sub>1c</sub>-Werte von Diabetespatienten ohne versus mit erhöhter depressiver Stimmung im varianzanalytischen Vergleich</i>	139
<i>Abbildung 6: Gesundheitsbezogene Lebensqualität von weiblichen und männlichen Diabetespatienten ohne versus mit erhöhter depressiver Stimmung im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung</i>	144
<i>Abbildung 7: Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten ohne versus mit signifikanter Besserung depressiver Stimmung zwischen Baseline und Follow-Up im varianzanalytischen Vergleich</i>	147
<i>Abbildung 8: Strukturmodell der Risikofaktoren und Auswirkungen depressiver Stimmung bei Diabetes</i>	150
<i>Abbildung 9: Strukturmodell der Veränderung depressiver Stimmung unter Veränderung ihrer Risikofaktoren und Auswirkungen</i>	153

## Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der Major Depression, einzelne Episode, nach DSM-5 und ICD-10</i>	14
<i>Tabelle 2: Populationsbasierte Befunde zur Major Depression Prävalenz in der deutschen Normalbevölkerung</i>	16
<i>Tabelle 3: Ätiologische Klassifikation des Diabetes mellitus</i>	29
<i>Tabelle 4: Aktuelle Studien zur Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus</i>	35
<i>Tabelle 5: Genetische und phänotypische Merkmale von Typ-1- und Typ-2-Diabetes</i>	43
<i>Tabelle 6: Metaanalytische Befunde zur Prävalenz depressiver Störungen bei Diabetes</i>	66
<i>Tabelle 7: Allgemeine und mögliche diabetesspezifische Risikofaktoren depressiver Störungen</i>	72
<i>Tabelle 8: Metaanalytische Befunde zur Mortalität von Patienten mit Diabetes und komorbider Depression im Vergleich zu nichtdepressiven Diabetespatienten</i>	81
<i>Tabelle 9: Einschluss- und Ausschlusskriterien der DIAMOS-Studie und supplementären Erhebung</i>	96
<i>Tabelle 10: Variablen und Messmethoden/ Operationalisierungen</i>	99
<i>Tabelle 11: Erhebungsplan der Kohortenstichprobe</i>	101
<i>Tabelle 12: Eigenschaften der Querschnittsstichprobe</i>	108
<i>Tabelle 13: Eigenschaften der Kohortenstichprobe (Baseline)</i>	112
<i>Tabelle 14: Beobachtete Prävalenzen und bevölkerungsstandardisierte Prävalenzschätzungen für Major Depression und subklinische Depression bei Diabetespatienten nach Geschlecht</i>	119
<i>Tabelle 15: Demografische, diabetesbezogene, Krankheits- und psychologische Variablen als Prädiktoren depressiver Stimmung in bivariaten und multivariaten Regressionsanalysen</i>	122



***Tabelle 16: Logistische Regression signifikanter Besserung depressiver Stimmung auf demografische, diabetesbezogene, Krankheits- und psychologische Variablen*** 132

***Tabelle 17: Querschnittliche Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und Diabetes-Selbstbehandlung in bivariaten und multivariaten Regressionsanalysen*** 136

***Tabelle 18: Querschnittliche Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und gesundheitsbezogener Lebensqualität in bivariaten und multivariaten Regressionsanalysen*** \_\_\_\_\_ 142

***Tabelle 19: Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Diabetespatienten ohne versus mit erhöhter depressiver Stimmung im varianzanalytischen Vergleich*** \_\_\_\_\_ 143

***Tabelle 20: Assoziationen zwischen Veränderungen depressiver Stimmung und Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen Baseline und Follow-Up in bivariaten und multivariaten Regressionsanalysen*** \_\_\_\_\_ 146



## Abkürzungsverzeichnis

- AADQ, *Acceptance and Action Diabetes Questionnaire* (dt.: Fragebogen zur Akzeptanz und Aktivität bei Diabetes)
- ACCORD, *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (Studiename)
- ADA, *American Diabetes Association* (dt.: Amerikanische Diabetes Gesellschaft)
- ADS, *Allgemeine Depressionskala* (dt. Fassung der *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*)
- ADVANCE, *Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation* (Studiename)
- ANP, autonome Neuropathie
- AOK, *Allgemeine Ortskrankenkassen*
- APA, *American Psychiatric Association*
- AVK, arterielle Verschlusskrankheit
- BDI, *Beck-Depressions-Inventar*
- BMBF, *Bundesministerium für Bildung und Forschung*
- BMI, Body-Mass-Index (Körpermasseindex)
- cAVK, zerebrale Verschlusskrankheit
- CFI, Comparative Fit Index
- CIT, conventional insulinotherapy (dt.: konventionelle Insulintherapie)
- CSII, continuous subcutaneous insulin infusion (dt.: kontinuierliche subkutane Insulininfusion)
- DDG, *Deutsche Diabetes Gesellschaft*
- DDS, *Diabetes Distress Scale* (dt.: Skala zum diabetesbezogenen Leiden)
- DEGS1, *Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland/ -MH, Mental Health Module* (Studiename)
- DETECT, *Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment* (Studiename)
- DFS, diabetisches Fußsyndrom
- DIAB-CORE, *Diabetes-Collaborative Research of Epidemiologic Studies* (Studiename)
- DIAMOS, Akronym für *Diabetesmotivation stärken* (Studiename)
- DMP, Disease-Management-Programm
- DNA, Desoxyribonukleinsäure
- DSM-IV-TR, *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen*, textrevidierte Fassung der vierten Auflage
- DSM-5, *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5®*
- DSQ, *Depression Screening Questionnaire* (dt.: Depressionsscreening-Fragebogen)



- ECDCDM, *The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* (dt.: Expertengremium zur Diagnostik und Klassifikation von Diabetes mellitus)
- EQ-5D, *Euroqol Five Dimension Health Questionnaire* (dt.: fünfdimensionaler Gesundheitsfragebogen der EuroQol Forschungsgruppe)
- FU, Follow-Up
- GEDA, *Gesundheit in Deutschland aktuell* (Studienname)
- GEMCAS, *German Metabolic and Cardiovascular Risk Project* (Studienname)
- GFR, glomeruläre Filtrationsrate
- HbA<sub>1c</sub>, glykiertes Hämoglobin A<sub>1c</sub>
- HPLC, high performance liquid chromatography (dt.: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
- ICD-10-GM, *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification*
- HNR, *Heinz Nixdorf Recall Studie* (Studienname)
- ICT, intensive conventional insulinotherapy (dt.: intensivierete konventionelle Insulintherapie)
- IDF, *International Diabetes Federation* (dt.: Internationale Diabetes Gesellschaft)
- IFG, impaired fasting glucose (dt.: abnorme Nüchtern glukose)
- IGT, impaired glucose tolerance (dt.: gestörte Glukosetoleranz)
- KHK, koronare Herzkrankheit
- KI, Konfidenzintervall
- KNDM, *Kompetenznetzes Diabetes mellitus*
- KORA, *Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg* (Studienname)
- LADA, late onset autoimmune diabetes in adults (dt.: verzögert auftretender, autoimmun bedingter Diabetes beim Erwachsenen)
- M, Mittelwert
- MD, Major Depression
- MODY, maturity onset diabetes of the young (dt.: Erwachsenenenddiabetes, der bei Jugendlichen auftritt)
- MRSA, Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
- N, number (dt.: Anzahl; in der sozialwissenschaftlichen Statistik für *Stichprobenumfang*)
- NYHA, *New York Heart Association* (dt.: New Yorker Gesellschaft für Kardiologie)
- NNB, nicht näher bezeichnet
- NPG, Nüchternplasmaglukose
- OAD, orale(s) Antidiabetikum/-a
- OGTT, oraler Glukosetoleranztest
- PAID, *Problem Areas in Diabetes Scale* (dt.: Skala zu Problembereichen des Diabetes)
- pAVK, periphäre arterielle Verschlusskrankheit



PG, Plasmaglukose  
PNP, sensomotorische Polyneuropathie  
RKI, Robert Koch-Institut  
RMSEA, Root Mean Square Error of Approximation  
SD, standard deviation (dt.: Standardabweichung)  
SDSCA, *Summary of Diabetes Self-Care Activities Measure* (dt.: Übersicht-der-Diabetes-Selbstbehandlungsaktivitäten-Maß)  
SF-36, *Short Form-36 Health Survey* (dt.: 36-Item-Kurzform-Gesundheitsfragebogen)  
SKD, subklinische Depression  
T1DM, Typ-1-Diabetes mellitus  
T2DM, Typ-2-Diabetes mellitus  
UKPDS, *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (dt.: prospektive Diabetesstudie des Vereinigten Königreichs) (Studiename)  
VIF, Varianzinflationsfaktor  
WHO, *World Health Organisation* (dt.: Weltgesundheitsorganisation)





## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Internationale Befunde weisen darauf hin, dass depressive Störungen bei Diabetespatienten häufiger vorkommen als in der Normalbevölkerung. Die gesteigerte Prävalenz lässt sich möglicherweise durch diabetesspezifische Belastungsfaktoren erklären, welche sich auf die psychische Gesundheit negativ auswirken können. Eine komorbide Depression wird bei Diabetes als besonders ungünstig angesehen, da vermutlich negative Wechselwirkungen bestehen, welche in einer gesteigerten Morbidität und Mortalität resultieren. Da die Befundlage jedoch fast ausschließlich dem englischen Sprachraum entstammt, mangelt es an Studien, welche Prävalenzen, Risikofaktoren und negative Auswirkungen depressiver Störungen bei Diabetes in der deutschen Bevölkerung untersuchen.

**Methoden:** In einer tertiären Diabeteseinrichtung wurden 1172 Patienten (Alter:  $50 \pm 15$  Jahre; 43% weiblich; BMI:  $30 \pm 7$  kg/m<sup>2</sup>; 51% Typ-1-Diabetes; 47% Typ-2-Diabetes; Diabetesdauer:  $15 \pm 10$  Jahre; HbA<sub>1c</sub>-Wert:  $8.9 \pm 1.7\%$ ; 59% mit Folgekrankheiten) mit der *Allgemeinen Depressionsskala* (ADS) auf depressive Stimmung und mittels klinischer Interviews auf eine mögliche Major Depression untersucht. Zusätzlich wurde eine Kohorte von 340 Patienten (Alter:  $44 \pm 15$  Jahre; 52% weiblich; BMI:  $29 \pm 7$  kg/m<sup>2</sup>; 66% Typ-1-Diabetes; 34% Typ-2-Diabetes; Diabetesdauer:  $14 \pm 10$  Jahre; HbA<sub>1c</sub>-Wert:  $8.8 \pm 1.8\%$ ; 48% mit Folgekrankheiten) in Baseline- und 12-Monats-Follow-Up-Erhebungen mit Fragebögen bezüglich depressiver Stimmung (ADS), diabetesbezogener Belastung (*Diabetes Distress Scale*), diabetesbezogener Progredienzangst (neugebildete Skala), Diabetes-Nonakzeptanz (*Acceptance and Action Diabetes Questionnaire*), Diabetes-Selbstbehandlung (*Summary of Diabetes Self-Care Activities Measure*) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (*Short Form-36 Health Survey*) sowie medizinisch bezüglich diabetischer Folgekrankheiten (Retinopathie, Polyneuropathie, Nephropathie, Fußsyndrom), Stoffwechselentgleisungen (schwere Hypo- und Hyperglykämien) in der 6-Monats-Anamnese und der glykämischen Kontrolle (HbA<sub>1c</sub>-Wert) untersucht. Anhand der Querschnittsstichprobe wurden Prävalenzen depressiver Störungen ermittelt, anhand der Kohortenstichprobe diabetesspezifische Risikofaktoren depressiver Stimmung sowie Auswirkungen auf Selbstbehandlung, glykämische Kontrolle und Lebensqualität untersucht.

**Ergebnisse: Prävalenzen:** Die Punktprävalenz der Major Depression (bevölkerungsadjustierte Schätzung in Klammern) betrug 10,0% (8,7) bei Typ-1- und 14,1% (15,8) bei Typ-2-Diabetes. Im Vergleich zur aktuellen populationsbasierten Schätzung auf 6,0% der deutschen Bevölkerung (*DEGS1-MH*) zeigten Diabetespatienten damit signifikant gesteigerte Prävalenzen (beide  $p \leq 0.007$ ). Die Punktprävalenz subklinischer Depression, definiert als ADS-Wert  $\geq 22$  ohne Bestehen einer Major Depression, betrug 20,4% (19,1) bei Typ-1- und 19,0% (22,2) bei Typ-2-Diabetes. Verglichen mit



der populationsbasierten Schätzung auf höchstens 6,8% der Bevölkerung (*Bundes-Gesundheitssurvey 1998*) zeigten Diabetespatienten damit ebenfalls signifikant mehr subklinische Depression (beide  $p < 0.001$ ).

*Risikofaktoren:* In querschnittlichen Linearregressionen unter Kontrolle demografischer und diabetesbezogener Kovariaten erwiesen sich als diabetesspezifische Prädiktoren depressiver Stimmung eine Nephropathie ( $r = 0.14$ ,  $p = 0.017$ ), höhere Diabetes-Nonakzeptanz ( $r = 0.13$ ,  $p = 0.022$ ), höhere Progredienzangst ( $r = 0.20$ ,  $p < 0.001$ ) und höhere diabetesbezogene Belastung ( $r = 0.27$ ,  $p < 0.001$ ). Diese Variablen erklärten rund 30% der Depressionsvarianz. Im prospektiven Verlauf zeigten 32% der Patienten eine klinisch relevante Besserung der Depressivität (Baseline-Follow-Up-Differenz  $> 9.3$  in der ADS [Reliable Change]). Logistische Regressionen unter Kontrolle demografischer und diabetesbezogener Kovariaten zeigten, dass eine Nephropathie ( $p = 0.013$ ) und höhere Progredienzangst ( $p = 0.017$ ) einer Besserung signifikant entgegenstanden, während ein Rückgang von Progredienzangst ( $p = 0.023$ ) und diabetesbezogener Belastung ( $p = 0.028$ ) im Zeitverlauf diese signifikant begünstigte.

*Auswirkungen:* In querschnittlichen Linearregressionen unter Kontrolle demografischer und diabetesbezogener Kovariaten war höhere depressive Stimmung signifikant assoziiert mit einer schlechteren Diabetes-Selbstbehandlung ( $r = -0.13$ ,  $p = 0.026$ ), einer schlechteren glykämischen Kontrolle (höherer HbA<sub>1c</sub>-Wert;  $r = 0.15$ ,  $p = 0.008$ ) und einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität in allen untersuchten Bereichen (alle  $r \geq -0.29$ , alle  $p < 0.001$ ). Prospektive Analysen zeigten, dass eine Besserung der Depressivität  $> 9.3$  ADS-Punkte [Reliable Change] im Follow-Up-Zeitraum mit signifikanten Verbesserungen hinsichtlich Selbstbehandlung ( $p = 0.041$ ), glykämischer Kontrolle ( $p = 0.013$ ) und Lebensqualität (alle  $p < 0.001$ ) einherging.

**Schlussfolgerungen:** Die Ergebnisse belegen erhöhte Prävalenzen depressiver Störungen bei Diabetespatienten in Deutschland. Diabetesspezifische Belastungsfaktoren können einen bedeutenden Teil der Depressionsvarianz erklären und kommen als depressogene Risikofaktoren in Frage. Zusätzlich stellen sie mögliche Ansatzpunkte für Präventions- und Behandlungsmaßnahmen dar, da sie mit der Besserung der Depressivität in prospektiver Beziehung stehen. Schließlich bekräftigt die Untersuchung die Hypothese negativer Auswirkungen depressiver Störungen bei Diabetes auf Gesundheit und Lebensqualität und bestätigt damit deren gravierende klinische Bedeutung. Die Befunde über den Rückgang negativer Auswirkungen bei Besserung der Depressivität sprechen zusätzlich für die Behandlungsrelevanz komorbider Depression bei Diabetes.



## Abstract

**Background:** International evidence suggests that depressive disorders may be more prevalent in people with diabetes than in the general population. The elevated prevalence could be explained by diabetes-specific concerns and burden which may affect patients' mental health. Comorbid depression in diabetes is considered to be an adverse condition as putative negative interaction leads to increased morbidity and mortality. However, current evidence is mainly provided from studies conducted in English-speaking countries, and studies analysing prevalences, predictors and negative consequences of depressive disorders in German people with diabetes are lacking.

**Methods:** At a tertiary referral centre for diabetes 1,172 patients (age:  $50 \pm 15$  years; 43% female; BMI:  $30 \pm 7$  kg/m<sup>2</sup>; 51% type 1 diabetes; 47% type 2 diabetes; diabetes duration:  $15 \pm 10$  years; HbA<sub>1c</sub>:  $8.9 \pm 1.7\%$ ; 59% with long-term complications) were assessed for depressive symptoms using the German version of the *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D) as well as major depression using structured psychological interviews. Additionally, a cohort of 340 patients (age:  $44 \pm 15$  years; 52% female; BMI:  $29 \pm 7$  kg/m<sup>2</sup>; 66% type 1 diabetes; 34% type 2 diabetes; diabetes duration:  $14 \pm 10$  years; HbA<sub>1c</sub>:  $8.8 \pm 1.8\%$ ; 48% with long-term complications) was assessed at baseline and 12-month follow up using the German versions of common self-report scales for depressive symptoms (CES-D), diabetes-related distress (*Diabetes Distress Scale*), fear of complications (newly built scale), diabetes non-acceptance (*Acceptance and Action Diabetes Questionnaire*), self-care behaviour (*Summary of Diabetes Self-Care Activities Measure*) and health-related quality of life (*Short Form-36 Health Survey*); long-term complications of diabetes (retinopathy, neuropathy, nephropathy, foot ulcer), acute metabolic complications (severe hypoglycaemia, ketoacidosis) during the previous six months and glycaemic control (HbA<sub>1c</sub>) were assessed by medical staff. The cross-sectional sample served to estimate prevalences of depressive disorders. The cohort sample was used to analyse diabetes-specific predictors of depression and its impact on self-care, glycaemic control and quality of life.

**Results: Prevalences:** Point prevalences of major depression (values adjusted for age and sex rates of the population in parentheses) were 10.0% (8.7) in people with type 1 and 14.1% (15.8) in those with type 2 diabetes. Compared to current population-based data suggesting major depression in 6.0% of the German population (*German Health Interview and Examination Survey for Adults [DEGSI-MH]*), these prevalences were significantly increased (all  $p \leq 0.007$ ). Point prevalences of subclinical depression, defined as CES-D score  $\geq 22$  without meeting criteria for major depression, were 20.4% (19.1) in type 1 and 19.0% (22.2) in type 2 diabetes. Compared to population-based data suggesting a maximum prevalence of 6.8% (*German National Health In-*



*terview and Examination Survey [BGS98]), the assessed patients also showed significantly higher rates of subclinical depression (all  $p < 0.001$ ).*

*Predictors:* In cross-sectional regression analyses, adjusted for demographic and diabetes-related confounders, significant diabetes-specific predictors of depressive mood were present nephropathy ( $r = 0.14$ ,  $p = 0.017$ ), higher diabetes non-acceptance ( $r = 0.13$ ,  $p = 0.022$ ), higher fear of complications ( $r = 0.20$ ,  $p < 0.001$ ) and higher diabetes-related distress ( $r = 0.27$ ,  $p < 0.001$ ). Together these aspects explained about 30% of variance of depressive mood. At 12-month follow up, 32% of the patients reported clinically relevant reductions of depressive mood ( $> 9.3$  points on the CES-D scale [reliable change]). Logistic regression analyses, adjusted for demographic and diabetes-related confounders, revealed that present nephropathy ( $p = 0.013$ ) and higher fear of complications ( $p = 0.017$ ) were significant barriers while reductions of fear of complications ( $p = 0.023$ ) and diabetes-related distress ( $p = 0.028$ ) over time were significant predictors of the bettering of depressive mood.

*Negative impact:* In cross-sectional regression analyses, adjusted for demographic and diabetes-related confounders, stronger depressive mood was significantly associated with less adequate diabetes self-care ( $r = -0.13$ ,  $p = 0.026$ ), lower glycaemic control (higher HbA<sub>1c</sub>;  $r = 0.15$ ,  $p = 0.008$ ) and lower health-related quality of life in all assessed areas (all  $r \geq -0.29$ , all  $p < 0.001$ ). Prospective analyses revealed that the bettering of depressive symptoms  $> 9.3$  CES-D points [reliable change] was associated with significant improvements in self-care ( $p = 0.041$ ), glycaemic control ( $p = 0.013$ ) and quality of life (all  $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** The findings of this study provide evidence of increased prevalences of depressive disorders in German people with diabetes. Substantial amounts of the variance of depressive mood can be explained by diabetes-specific concerns and burden, suggesting these issues to be significant risk factors for depression in diabetes. Moreover, these aspects may represent potential targets for prevention and treatment of depression, as suggested by their prospective associations with the reduction of depressive mood. Finally, the study supports the hypothesis of negative impact of depression in diabetes on important health and quality of life outcomes, confirming its clinical relevance. The findings suggesting regression of this impact when depressive mood was reduced prompt high potential benefit from diabetes-specific behavioural treatments of co-morbid depression.

## Einleitung

Unipolare Depressionen gehören zu den häufigsten psychischen Störungen in den westeuropäischen Ländern (Wittchen et al., 2011) und stellen nach den Angststörungen die häufigste Gruppe psychischer Störungen in Deutschland dar (Wittchen & Jacobi, 2001; 2012). Eine Depression geht wie kaum eine andere psychische Störung mit starkem subjektiven Leiden und beträchtlichen Einbußen an Lebensqualität einher. Depressive Patienten sind in der Regel in ihrer gesamten Lebensführung deutlich beeinträchtigt und haben oft Schwierigkeiten, selbst alltägliche Aktivitäten aufrecht zu erhalten (Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression, 2009).

Im Rahmen chronischer körperlicher Krankheiten treten depressive Störungen häufig komorbid auf (Härter, Baumeister, Reuter, Wunsch & Bengel, 2002; Jacobi, 2007; Wittchen, Müller & Storz, 1998). Eine solche Komorbidität führt nicht nur zu stärksten Belastungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Moussavi et al., 2007), sie geht auch mit zusätzlichen Reduktionen des allgemeinen und arbeitsbezogenen Funktionsniveaus einher (Baune, Adrian & Jacobi, 2007). Darüber hinaus ist eine komorbide Depression bei verschiedenen Krankheiten mit einer reduzierten Behandlungadhärenz assoziiert (DiMatteo, Lepper & Croghan, 2000; Katerndahl, Calmbach & Becho, 2012) und wird daher als bedeutender negativer Prognosefaktor diskutiert (Katon, 2003; Klesse, Baumeister, Bengel & Härter, 2008). Letzteres ist insbesondere dann der Fall, wenn die Krankheitsbehandlung ein hohes Maß an Eigenverantwortung erfordert – wie bei einem Diabetes mellitus (Gonzalez et al., 2008b).

Ein Diabetes ist insofern eine besondere chronische Krankheit, als dass die Behandlung gewöhnlich fast gänzlich autonom als Selbsttherapie durchgeführt wird. Dies erfordert die tägliche Beachtung von Verhaltensrichtlinien sowie Durchführung spezieller Aktivitäten, was von den Betroffenen häufig als bedeutende Einschränkung der freien Lebensgestaltung erlebt wird (Harris, 2003). Die Therapie beinhaltet die Einhaltung bestimmter Ernährungsschwerpunkte, in der Regel die mehrfach tägliche Durchführung von Blutzuckerselbstkontrollen, die Einnahme von Medikamenten sowie verschiedene Aktivitäten, welche der Erreichung einer guten Blutzuckereinstellung oder Minimierung akuter sowie langzeitlicher Gesundheitsrisiken dienen. Speziell im Rahmen einer Insulintherapie sind möglichst genaue Einschätzungen der in den Mahlzeiten enthaltenen Kohlenhydratmengen sowie darauf abgestimmte Gaben subkutan injizierten Insulins notwendige Verhaltensweisen, welche viele Situationen des Alltags bestimmen. Während die Behandlung von ärztlicher Seite lediglich kontrolliert und gegebenenfalls angepasst wird, ist der Patient für die Erreichung der Therapieziele im Wesentlichen selbst verantwortlich. Besonders hier stehen komorbide Depressionen im Verdacht, die Therapieadhärenz zu beeinträchtigen und den Krankheitsverlauf zu verkomplizieren (Katerndahl et al., 2012; Katon et al., 2009b; Katon et al., 2010b), weshalb die Komorbidität von Diabetes und Depression nicht selten als besonders un-



günstige und folgenschwere Interaktion beschrieben wird (Hermanns, 2011; Katon et al., 2008; Kruse, 2010; Kruse et al., 2006).

Internationale Metaanalysen weisen darauf hin, dass die Prävalenz depressiver Störungen bei Diabetes etwa doppelt so hoch ist wie in der Normalbevölkerung (Ali, Stone, Peters, Davies & Khunti, 2006; Anderson, Freedland, Clouse & Lustman, 2001). Bei Patienten mit dem primär insulinabhängigen Typ-1-Diabetes wurde sogar eine fast vierfach erhöhte Prävalenz gefunden (Barnard, Skinner & Peveler, 2006). Darüber hinaus wird angenommen, dass ein bedeutender Prozentsatz von 10 – 20% der Diabetespatienten eine subklinische Depressionssymptomatik aufweist (Hermanns, Kulzer, Krichbaum, Kubiak & Haak, 2005), welche ebenfalls mit negativen Effekten auf die Diabetesbehandlung und Blutzuckereinstellung assoziiert wird (Bot et al., 2013; Schmitt, Gahr, Kulzer, Haak & Hermanns, 2011b).

Lloyd, Roy, Nouwen und Chauhan (2012) betonen jedoch, dass die Gesamtdatenlage vorwiegend auf Untersuchungen in englischsprachigen Ländern basiert und eine kulturabhängige Variation der Prävalenz durchaus zu vermuten ist. Andererseits kann das Ausmaß dieser Variation aufgrund der vorliegenden Studien nicht ausreichend beurteilt werden (ebd.). Zwar weisen auch einige deutsche Untersuchungen auf ein verstärktes Vorkommen depressiver Symptome und Störungen bei Diabetespatienten hin (Petrak et al., 2003; Hermanns et al., 2005a), aber es bestehen daneben auch mehrere unklare oder diskrepante Befunde (Icks et al., 2008; Icks et al., 2013a; Kruse, Schmitz & Thefeld, 2003) und die Gesamtdatenlage ist uneinheitlich. Zuverlässige Prävalenzschätzungen an deutschen Stichproben sind daher dringend angezeigt und eine standardisierte Depressionsdiagnostik, wie von Barnard et al. (2006) gefordert, sollte hierbei die Grundlage sein. Darüber hinaus wäre eine Differenzierung nach Diabetes-Typen und Patientensubgruppen wünschenswert, um die inkonsistente Datenlage aufzuklären.

Die ursächlichen Zusammenhänge zwischen Diabetes und Depression werden derzeit noch nicht ausreichend verstanden und es ist unklar, welche psychologischen und somatischen Faktoren für die Häufung dieser Komorbidität verantwortlich sind. Populationsbasierte Studien weisen auf einen bidirektionalen Zusammenhang hin, sodass sowohl ein bestehender Diabetes das Risiko der Depressionsgenese erhöht, als auch umgekehrt (Chen, Chan, Chen, Ko & Li, 2012; Pan et al., 2010; Renn, Feliciano & Segal, 2011). Auch wurden Zusammenhänge zwischen diabetischen Folgekrankheiten und komorbider Depression beobachtet (de Groot, Anderson, Freedland, Clouse & Lustman, 2001; van Steenbergen-Weijnenburg et al., 2011) und diese Gesundheitsfolgen des Diabetes könnten eine Grundlage der Pathogenese depressiver Störungen sein, wie eine Studie am Tiermodell belegt (Suzuki et al., 2007). Zur Erklärung einer depressiven Störung infolge eines Diabetes werden häufig Diathese-Stress-Modelle herangezogen, wobei die Stoffwechselerkrankung mit ihren Konsequenzen sowohl als kritisches Lebensereignis als auch dauerhafte Belastung diskutiert wird (Gask, Macdonald & Bower, 2011). Allerdings fehlen Studien, welche fundierte Rückschlüsse über

die psychologischen Risikofaktoren der Depression bei Diabetes ermöglichen, und es ist weitgehend unklar, in welchem Maße Merkmale des Krankheitserlebens für die Entstehung und Aufrechterhaltung depressiver Störungen ausschlaggebend sind. Längsschnittliche Untersuchungen zur Bedeutung von Krankheitsakzeptanz, krankheitsspezifischen Ängsten oder krankheitsbezogenen Belastungen für das Depressionsrisiko sind daher angezeigt.

Schließlich existieren bislang nur wenige deutsche Untersuchungen, welche die Auswirkungen depressiver Störungen auf Behandlung und Verlauf des Diabetes bewerten. Die internationale metaanalytische Literatur legt eine reduzierte Therapieadhärenz (Gonzalez et al., 2008b) und entsprechend geringere *glykämische Kontrolle* (Güte der Blutzuckereinstellung) nahe (Katon et al., 2009b; Lustman et al., 2000a). Darüber hinaus zeigen metaanalytische und populationsbasierte Studien auch erhöhte Risiken für die Entwicklung diabetischer Folgekrankheiten (Black, Markides & Ray, 2003; Lin et al., 2010) sowie eine erhöhte Mortalität (Egede, Nietert & Zheng, 2005; Ismail, Winkley, Stahl, Chalder & Edmonds, 2007; Katon et al., 2005; Pan et al., 2011), was ebenfalls für eine inadäquate Kontrolle des Diabetes bei depressiven Patienten spricht. Allerdings wurde der vermutete behaviorale Zusammenhang zwischen Depression und schlechter glykämischer Kontrolle bislang nicht bestätigt (Lustman, Clouse, Ciechanowski, Hirsch & Freedland, 2005; Dirmaier et al., 2010) und es werden auch biologische Wechselwirkungen über die Stressachse und das Immunsystem als Vermittler diskutiert (Lustman et al., 2005).

Sofern depressive Störungen tatsächlich die Selbstbehandlung und Blutzuckerkontrolle beeinträchtigen, sollte auch geklärt werden, ob sich die bei Diabetes vermutlich häufig vorkommende subklinische Depressivität ähnlich auswirkt. Auch diese wurde bei Diabetes bereits mit einem ungünstigeren Gesundheitsverhalten (Dirmaier et al., 2010) sowie einer erhöhten Mortalität in Verbindung gebracht (Katon et al., 2005).

Die vorliegende Untersuchung knüpft an dem bestehenden Kenntnisstand an und bearbeitet die sich daraus ableitenden Fragestellungen anhand zweier Stichproben aus einem Fachkrankenhaus für Menschen mit Diabetes in Deutschland. Dabei werden folgende Zielsetzungen verfolgt:

1. Es sollen die Prävalenzen von depressiven Störungen, insbesondere der Major Depression sowie subklinischer Depression bei deutschen Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes untersucht werden.
2. Es sollen diabetesspezifische Prädiktoren depressiver Stimmung identifiziert werden und insbesondere die Bedeutung psychologischer Aspekte des Krankheitserlebens (Krankheitsakzeptanz, krankheitsbezogene Ängste, krankheitsbezogene emotionale Belastung) für deren Entstehung, Aufrechterhaltung und Remission untersucht werden.



3. Es sollen mögliche negative Auswirkungen depressiver Stimmung bei Diabetes auf Selbstbehandlung, glykämische Kontrolle und gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht werden.

Der theoretische Teil der Arbeit (Teil I) gibt eine Übersicht über die depressiven Störungsbilder und ihre Komorbidität mit körperlichen Krankheiten (Kapitel 1), führt in die medizinischen (Kap. 2) und psychologischen (Kapitel 3) Grundlagen des Diabetes ein und erläutert den Stand der Forschung hinsichtlich der Komorbidität von Diabetes und Depression (Kapitel 4).

Der empirische Teil der Arbeit umfasst die Darstellung der Studienplanung und Studiendurchführung (Teil II) sowie die Untersuchungsergebnisse (Teil III). Darin werden zunächst die zugrundeliegenden Fragestellungen aufgrund des theoretischen Hintergrundes erarbeitet und die Untersuchungshypothesen entwickelt (Kapitel 5), bevor die Methoden der und Datenerhebung sowie der statistischen Auswertung erläutert (Kapitel 6) und die untersuchten Stichproben charakterisiert werden (Kapitel 7). Anschließend werden die Untersuchungsbefunde hinsichtlich der Epidemiologie (Kapitel 8), der Risikofaktoren (Kapitel 9), des Verlaufs und seiner Einflussfaktoren (Kapitel 10) sowie der negativen Auswirkungen (Kapitel 11) depressiver Störungen bei Diabetes ausgeführt. Abschließend erfolgt eine Integration der wesentlichen Befunde in umfassenden Strukturgleichungsmodellen (Kapitel 12).

Im Diskussionsteil (Teil IV) werden die gewonnenen Untersuchungsergebnisse interpretiert und in den aktuellen Stand der Forschung eingeordnet (Kapitel 13). Methodische Limitationen und Stärken der Untersuchung werden diskutiert (Kapitel 14), bevor die wesentlichen Erkenntnisse zusammengefasst und offene Fragen als Grundlage zukünftiger Forschungsvorhaben herausgestellt werden (Kapitel 15).



# **I. Stand der Forschung**





# 1 Depressive Störungen und ihre Komorbidität mit chronischen körperlichen Krankheiten

Nach Schätzung des *Bundes-Gesundheitssurveys 1998* stellen unipolare depressive Störungen, darunter vor allem die Major Depression, die zweithäufigste Gruppe psychischer Störungen in Deutschland dar (Wittchen et al., 2001). Diese treten als Komorbidität schwerwiegender beziehungsweise chronischer körperlicher Krankheiten häufig auf (Härter et al., 2007b; Wittchen et al., 1998) und können zu problematischen Wechselwirkungen führen (Katon, 2003). In diesem Kapitel werden die relevanten depressiven Störungsbilder dargestellt und ihre Zusammenhänge mit körperlichen Krankheiten erklärt. Die aktuellen epidemiologischen Grundlagen werden erläutert und Theorien und Befunde zur Ätiologie ausgeführt. Schließlich werden Erkenntnisse über negative Wechselwirkungen zwischen depressiven Störungen und körperlichen Krankheit dargestellt.

## 1.1 Deskription und Klassifikation depressiver Störungen

Zur Deskription und Klassifikation psychischer Störungen stehen zwei international anerkannte Diagnoseklassifikationssysteme zur Verfügung, die *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme* in der zehnten Revision (ICD-10) der *World Health Organisation* (WHO) (DIMDI, Graubner, 2008) und das von der *American Psychiatric Association* (APA) herausgegebene *Diagnostische und Statistische Handbuch Psychischer Störungen*, welches 2013 in der fünften Auflage (DSM-5) erschien (APA, 2013). Zwar ist für die medizinische Diagnosestellung in Deutschland die ICD-10 verbindlich, jedoch weist das DSM (welches ausschließlich psychische Störungen behandelt) aufgrund seiner klareren und stärker forschungsorientierten Systematik, der moderneren Begrifflichkeit und der höheren diagnostischen Trennschärfe aufgrund fundierter differentialdiagnostischer Kriterien einige Vorteile auf, weshalb es innerhalb der psychologischen Forschungsgemeinschaft häufig bevorzugt wird (Margraf & Milenkovic, 2009; Wittchen, 2006). Aus diesem Grund orientiert sich die nachfolgende Deskription und Klassifikation depressiver Störungsbilder vorwiegend an diesem Klassifikationssystem. Mit Blick auf die Diagnostik depressiver Störungen im empirischen Teil der Arbeit sollen jedoch auch relevante Unterschiede zwischen den beiden Systemen erläutert und die relevante Neuerung des DSM-5 gegenüber seinem Vorgänger DSM-IV (Saß, Wittchen, Zaudig & Houben, 2003) herausgestellt werden.

Die Klasse der *Depressiven Störungen* nach DSM-5 umfasst zunächst die *Major Depression*, die *Persistierende Depressive Störung (Dysthymie)* und die *Nicht Näher Bezeichnete Depressive Störung*, eine Restkategorie für depressive Symptommuster



vor Spezifikation der Diagnose. Zusätzlich wurden mit dem DSM-5 zwei neue Depressionsdiagnosen eingeführt, die bei Frauen auftretende *Prämenstruelle Dysphorische Störung* und die *Disruptive Affektregulationsstörung*, welche bei Minderjährigen ab dem Alter von sechs Jahren diagnostiziert werden kann. Ebenfalls neu hinzugekommen ist die *Andere Näher Bezeichnete Depressive Störung*, eine Kategorie für Symptommuster, welche nicht die Kriterien einer der vorstehenden, näher bezeichneten Störungen erfüllen, jedoch im Rahmen der DSM-Forschungsdiagnosen näher spezifiziert sind. Zusätzlich beinhaltet die Klasse der Depressiven Störungen die *Substanz-/Medikamenteninduzierte Depressive Störung* und die *Depressive Störung aufgrund eines Anderen Medizinischen Krankheitsfaktors*, welche zwar im DSM nicht neu sind, jedoch vormals der Klasse der *Affektiven Störungen* zugeordnet und ebenso benannt waren (Demnach stellt die neue Nomenklatur eine Spezifizierung der Störungskategorien dar). Die frühere Diagnose *Dysthyme Störung* gibt es im DSM-5 nicht mehr, sondern wird zusammen mit chronischer Major Depression der Persistierenden Depressiven Störung subsummiert.

Die *Bipolaren Störungen*, welche vormals zusammen mit den Depressiven Störungen die Klasse *Affektiven Störungen* bildeten, haben im DSM-5 den Status einer eigenen Hauptklasse erhalten, was eine stärkere Abgrenzung zwischen unipolaren und bipolaren affektiven Störungen nahelegt. Obwohl bipolare Störungen normalerweise depressive Episoden einschließen, werden diese in der vorliegenden Arbeit nicht behandelt, da sie erstens wesentlich seltener sind – in Deutschland kommt auf zehn Depressionsdiagnosen nur circa eine bipolare Störung (Wittchen et al., 2001) – und zweitens keine Evidenz dafür besteht, dass sich ihre Prävalenz bei Diabetespatienten von der der Normalbevölkerung unterscheidet.

### 1.1.1 Major Depression

Die Major Depression zeichnet sich durch das Auftreten (einer oder mehrerer) zeitlich abgrenzbarer (mindestens zweiwöchiger) Episoden aus, welche sich von dem gesunden Erleben und Verhalten des Betroffenen durch typische psychische und somatische Symptome unterscheiden. Die Leitsymptome dieser Episoden sind die während der meisten Zeit bestehende depressive Stimmung und deutlich vermindertes Interesse oder Freude an Aktivitäten. Weitere Symptome umfassen Veränderungen des Gewichts oder Appetits, Insomnie oder Hypersomnie, psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung, Müdigkeit oder Energieverlust, Gefühle von Wertlosigkeit oder Schuld, Störungen kognitiver Funktionen sowie wiederkehrende Gedanken an Tod oder Suizid. Eine vollständige Übersicht der Symptome und Diagnosekriterien zeigt Tabelle 1. Die Diagnose einer Major Depression nach DSM-5 wird gestellt, wenn über mindestens zwei Wochen mindestens fünf relevante Depressionssymptome bestehen, diese eine Änderung gegenüber dem früheren Funktionsniveau darstellen und bedeut-



sames Leid oder Funktionsbeeinträchtigungen in beruflichen, sozialen oder anderen wichtigen Bereichen verursachen. In der Regel dauert eine Episode jedoch länger an und besitzt unbehandelt eine durchschnittliche Dauer von sechs bis acht Monaten (Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression, 2009, S. 55). Für die Diagnosestellung ist ferner sicherzustellen, dass die Symptomatik nicht Folge der physiologischen Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors ist, sie nicht besser durch eine Störung aus dem psychotischen Formenkreis zu erklären ist und in der Vorgeschichte keine manischen oder hypomanen Episoden vorkamen. Anhand möglicher depressiver Episoden der Vorgeschichte wird zwischen der *Major Depression, einzelne Episode* (Diagnosecode F32.x) und der *Major Depression, rezidivierend* (Diagnosecode F33.x) unterschieden. Nach Aspekten von Symptomschwere, Leid und Funktionsbeeinträchtigungen wird der Schweregrad der Störung als leichtgradig (.0), mittelgradig (.1) oder schwergradig (.2) codiert, wobei schwere Major Depression Episoden auch psychotische Merkmale einschließen können (.3).

Obwohl die Klassifikationssysteme in den wesentlichen Kriterien übereinstimmen (vgl. Tabelle 1), bestehen doch einige Unterschiede hinsichtlich der beschriebenen Symptome. Im Gegensatz zum DSM-5 sieht die ICD-10 das Symptom Energieverlust/Ermüdbarkeit als ein drittes Leitsymptom vor und führt zwei zusätzliche Nebensymptome, Verlust des Selbstvertrauens/ Selbstwertgefühls und negatives Zukunftsdenken/Pessimismus, an. Ferner werden mögliche selbstgefährdende Handlungen stärker betont. Dagegen stellen Veränderungen des Aktivitätsniveaus kein Diagnosesymptom dar, sondern werden ausschließlich für depressive Episoden mit *somatischem Syndrom* (d. h. mit besonderer Ausprägung körperlicher Begleiterscheinungen) beschrieben. Insgesamt erscheinen diese Abweichungen jedoch vernachlässigbar.

Die Major Depression ist die häufigste depressive Störung. Eine Metaanalyse über 16 europäische Länder ermittelte eine mittlere 12-Monats-Prävalenz von 6,9% (Interquartilsabstand: 4,8 – 8,0%) (Wittchen & Jacobi, 2005). Für Deutschland ergab der *Bundes-Gesundheitssurvey 1998* eine über dem internationalen Durchschnitt liegende 12-Monats-Prävalenz von 8,3% der Normalbevölkerung (Wittchen et al., 2001). Allerdings weisen aktuelle Daten der repräsentativen *Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland* (DEGS1) und des Zusatzmoduls *Mental Health* (DEGS1-MH) übereinstimmend darauf hin, dass die Prävalenz vermutlich doch niedriger liegt. Die DEGS1 ergab eine 12-Monats-Prävalenzschätzung von 6,0% (Busch, Maske, Ryl, Schlack & Hapke, 2013) und die (diagnostisch zuverlässigere) DEGS1-MH bestätigte diesen Wert (Jacobi et al., 2014). Gegen den recht hohen Schätzwert des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 sprach auch bereits die *DETECT-Studie*, welche 2003 an einer großangelegten *klinischen* Stichprobe von gut 51.000 Hausarztpatienten mittels Selbstberichtsskala (*Depression Screening Questionnaire*) eine Punktprävalenz von 7,5% ermittelte (Pieper, Schulz, Klotsche, Eichler & Wittchen, 2008) – wie Pieper et al. betonen, ist davon auszugehen, dass die Prävalenz in klinischen Populationen höher liegt als in der Normalbevölkerung. Da depressive Episoden häufig auch unbehandelt



**Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der Major Depression, einzelne Episode, nach DSM-5 und ICD-10**

<b>DSM-5: Major Depression, einzelne Episode</b>	<b>ICD-10: Depressive Episode</b>
<p><b>A.</b> Mindestens fünf der folgenden Symptome bestehen während derselben 2-Wochen-Periode und stellen eine Änderung gegenüber dem vorher bestehenden Funktionsniveau dar; Mindestens eines der Symptome ist entweder (1) depressive Verstimmung oder (2) Verlust an Interesse oder Freude.</p> <p><i>Beachte:</i> Auszuschließen sind Symptome, die eindeutig durch einen medizinischen Krankheitsfaktor bedingt sind.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Depressive Verstimmung für die meiste Zeit des Tages an fast allen Tagen</li> <li>2. Deutlich vermindertes Interesse oder Freude an allen oder fast allen Aktivitäten, an fast allen Tagen für die meiste Zeit des Tages</li> <li>3. Deutlicher Gewichtsverlust ohne Diät oder Gewichtszunahme oder verringerter oder gesteigerter Appetit an fast allen Tagen</li> <li>4. Insomnie oder Hypersomnie an fast allen Tagen</li> <li>5. Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung an fast allen Tagen</li> <li>6. Müdigkeit oder Energieverlust an fast allen Tagen</li> <li>7. Gefühle von Wertlosigkeit oder übermäßige oder unangemessene Schuldgefühle an fast allen Tagen</li> <li>8. Verminderte Fähigkeit zu denken oder sich zu konzentrieren oder verringerte Entscheidungsfähigkeit an fast allen Tagen</li> <li>9. Wiederkehrende Gedanken an den Tod, wiederkehrende Suizidvorstellungen ohne genauen Plan, tatsächlicher Suizidversuch oder genaue Planung eines Suizids</li> </ol> <p><b>B.</b> Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.</p> <p><b>C.</b> Die Symptome sind nicht Folge der phy-</p>	<p><b>(1)</b> Gleichzeitiges Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Symptome über mindestens zwei Wochen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Depressive Stimmung in einem für die Betroffenen deutlich ungewöhnlichen Ausmaß über die meiste Zeit des Tages</li> <li>2. Verlust des Interesses oder der Freude an normalerweise angenehmen Aktivitäten</li> <li>3. Verminderte Energie und erhöhte Ermüdbarkeit</li> </ol> <p><b>(2)</b> Zusätzlich mindestens zwei Symptome bis zu einer Gesamtzahl von 4 (leichte Episode) bis 8 (schwere Episode) aus der folgenden Gruppe:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Konzentrations- und Aufmerksamkeitsprobleme</li> <li>2. Verlust des Selbstvertrauens oder des Selbstwertgefühls</li> <li>3. Schuld- und Wertlosigkeitsgefühle</li> <li>4. Negatives Zukunftsdenken und Pessimismus</li> <li>5. Selbstverletzung, suizidale Handlungen oder Gedanken an Suizid</li> <li>6. Schlafstörungen jeder Art</li> <li>7. Appetitverlust</li> </ol> <p><b>Eventuell somatisches Syndrom, das folgende typischen Merkmale aufweisen kann:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Verlust von Freude oder Interesse</li> <li>2. Mangelnde Reaktionsfähigkeit auf positive Ereignisse</li> <li>3. Mindestens zwei Stunden zu frühes Erwachen</li> <li>4. Morgentief</li> <li>5. Psychomotorische Hemmung oder Agitiertheit</li> <li>6. Appetitverlust</li> <li>7. Gewichtsverlust</li> </ol>



**Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der Major Depression, einzelne Episode, nach DSM-5 und ICD-10 (Fortsetzung)**

DSM-5: Major Depression, einzelne Episode	ICD-10: Depressive Episode
<p>siologischen Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors.</p> <p><b>D.</b> Das Auftreten einer Episode einer Major Depression kann nicht besser durch eine Schizoaffektive Störung, Schizophrenie, Schizophreniforme Störung, Wahnhafte Störung oder Nicht Näher Bezeichnete Störung aus dem Schizophrenie-Spektrum oder Andere Psychotische Störung erklärt werden.</p> <p><b>E.</b> Es bestand niemals eine manische oder hypomane Episode. <i>Beachte:</i> Dieses Ausschlusskriterium trifft nicht zu wenn alle manie- oder hypomanieähnlichen Symptome substanzinduziert oder Folge der physiologischen Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors sind.</p> <p><i>Bestimme, ob:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mit Angst</li> <li>Mit Gemischten Merkmalen</li> <li>Mit Melancholischen Merkmalen</li> <li>Mit Atypischen Merkmalen</li> <li>Mit Stimmungskongruenten Psychotischen Merkmalen</li> <li>Mit Stimmungsinkongruenten Psychotischen Merkmalen</li> <li>Mit Katatonie</li> <li>Mit Perinatalem Beginn</li> <li>Mit Saisonalem Muster</li> </ul>	<p>7. Gewichtsverlust</p> <p>8. Libidoverlust</p> <p>Die Mindestdauer bei allen Episoden beträgt zwei Wochen.</p> <p><b>Leichte depressive Episode:</b> Mindestens zwei der in (1) und mindestens zwei der in (2) genannten Symptome. Es kommt noch nicht zu einer vollständigen Aufgabe der alltäglichen Aktivitäten. F32.00: ohne somatisches Syndrom F32.01: mit somatischem Syndrom</p> <p><b>Mittelgradige depressive Episode:</b> Mindestens zwei der in (1) und mindestens drei der in (2) genannten Symptome. Soziale, berufliche und häusliche Aktivitäten können nur mit erheblichen Problemen ausgeführt werden. F 32.10: ohne somatisches Syndrom F 32.11: mit somatischem Syndrom</p> <p><b>Schwere depressive Episode</b> (mit oder ohne psychotische Symptome): Alle drei der in (1) und mindestens vier der in (2) genannten Symptome. Es überwiegen eine große Verzweiflung und Agitiertheit oder Hemmung. Außerdem ist der Selbstwert niedrig, die Betroffenen fühlen sich nutzlos oder schuldig und haben evtl. ein erhöhtes Suizidrisiko. Das somatische Syndrom kommt praktisch immer vor.</p>

innerhalb eines Jahres wieder abklingen (Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression, 2009, S. 55), fallen Punktprävalenzschätzungen in der Regel niedriger aus als solche der 12-Monats-Prävalenz – im Falle des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 beispielsweise 6,3% gegenüber 8,3% (Riedel-Heller, Luppä & Angermeyer, 2004). Dieser Sachverhalt ist für die epidemiologischen Analysen dieser Arbeit insofern relevant, als dass hier Punktprävalenzen depressiver Störungen bestimmt werden, als Vergleichsmaßstab jedoch die 12-Monats-Prävalenz herangezogen wird (vgl. Kap. 5.1). Eine Übersicht populationsbasierter Befunde zur Major Depression Prävalenz in der Normalbevölkerung zeigt in Tabelle 2.


**Tabelle 2: Populationsbasierte Befunde zur Major Depression Prävalenz in der deutschen Normalbevölkerung**

Studie	Stichprobe	Diagnostik	Prävalenz
Transitions in Alcohol Consumption and Smoking (TACOS) (Meyer, Rumpf, Hapke, Dilling & John, 2000)	Repräsentative Einwohnermeldestichprobe der Region um Lübeck, 1996 – 1997, $N = 4.075$ (18 – 64 Jahre)	Münchener Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI)	<u>Lebenszeit-Prävalenz:</u> <b>10,0%</b> ♀ 14,3% ♂ 5,7%
Bundes-Gesundheits-survey 1998 (Zusatzsurvey „Psychische Störungen“) (Wittchen et al., 2001)	Repräsentative bundesweite Einwohnermeldestichprobe, 1998 – 1999, $N = 4.181$ (18 – 65 Jahre)	Composite International Diagnostic Interview (CIDI)	<u>12-Monats-Prävalenz:</u> <b>8,3%</b> ♀ 11,2% ♂ 5,5%
Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) (Busch et al., 2013)	Repräsentative bundesweite Einwohnermeldestichprobe, 2008 – 2011, $N = 7.988$ (18 – 79 Jahre)	Major Depression: Befragung zur Lebenszeit-/ 12-Monats-Prävalenz einer ärztlich/ psychologisch gestellten Diagnose	<u>Lebenszeit-Prävalenz:</u> <b>11,6%</b> ♀ 15,4% ♂ 7,8% <u>12-Monats-Prävalenz:</u> <b>6,0%</b> ♀ 8,1% ♂ 3,8%
Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland – Mental Health Module (DEGS1-MH) (Jacobi et al., 2014)	Repräsentative bundesweite Einwohnermeldestichprobe, 2008 – 2011, $N = 5.318$ (18 – 79 Jahre)	Modifizierte Version des Composite International Diagnostic Interview (DEGS-CIDI)	<u>12-Monats-Prävalenz:</u> <b>6,0%</b> ♀ 8,4% ♂ 3,4%

### 1.1.2 Persistierende depressive Störung

Die Diagnose *Persistierende Depressive Störung (Dysthymie)* (Diagnosecode F34.1) des DSM-5 bezeichnet depressive Störungen mit chronischem Verlauf. Während das DSM-IV hier die Diagnose *Dysthyme Störung* für eine chronische, aber leichtere Form der Depression (geringere Symptomanzahl oder -schwere) vorsah, wurde das Kriterium des geringeren Schweregrades im DSM-5 aufgegeben. Der Grund besteht darin, dass die aktuelle Evidenz wesentliche Gemeinsamkeiten chronischer Depressionsformen (unabhängig vom Schweregrad) nahelegt, zum Beispiel ein geringeres Ansprechen auf antidepressive Interventionen (Klein & Belz, 2014, S. 11). Daher wurden die chronische Major Depression und die Dysthyme Störung zur Persistierenden Depressiven Störung integriert.



Die Diagnose erfordert das Vorliegen depressiver Verstimmung während der meisten Zeit des Tages an der Mehrzahl der Tage über einen mindestens zweijährigen Zeitraums ohne einen mehr als zweimonatigen symptomfreien Zeitraum sowie das Bestehen von mindestens zwei von sechs charakteristischen Symptomen. Die Symptome umfassen schlechten Appetit oder Überessen, Insomnie oder Hypersomnie, geringe Energie oder Erschöpfungsgefühle, geringes Selbstbewusstsein, Konzentrations-schwierigkeiten oder Schwierigkeiten beim Treffen von Entscheidungen und Gefühle der Hoffnungslosigkeit. Für die Diagnosestellung ist sicherzustellen, dass die Symptomatik klinisch bedeutsames Leid oder Funktionsbeeinträchtigungen in wesentlichen Lebensbereichen verursacht, und auszuschließen, dass sie die Folge der Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors ist, dass in der Vorgeschichte manische oder hypomane Episoden vorkamen oder die Kriterien zyklischer Störung erfüllt waren und dass das Störungsbild besser durch eine Störung aus dem psychotischen Formenkreis erklärt werden kann.

Die ICD-10 gibt für die *Dysthymia* eine längere Liste von insgesamt elf depressiven Symptomen vor und fordert das wenigstens zeitweise Auftreten von (ebenfalls) mindestens dreien dieser Symptome. Ansonsten sind die Kriterien hier insgesamt unspezifischer formuliert: Es wird wie im DSM eine mindestens zweijährige Dauer mit höchstens wenige Wochen langen Phasen der Symptomfreiheit gefordert und mit höchstens einzelnen depressiven Episoden, welche (höchstens) die Kriterien einer leichten rezidivierenden depressiven Störung erfüllen. Dieses letzte Kriterium, welches auch für die Dysthyme Störung nach DSM-IV galt, stellt neuerdings einen Unterschied zwischen den Klassifikationssystemen dar, da die Persistierende Depressive Störung (DSM-5) alle chronischen Schweregrade der Depression einschließen kann. Spezifische Ausschlusskriterien bezüglich manischen und hypomanen Episoden oder anderen psychischen Störungen wie im DSM bestehen in der ICD nicht.

Aufgrund des neuen operationalen Konzepts der persistierenden Depression nach DSM-5 ist der Bericht zuverlässiger epidemiologischer Daten nicht einfach. Für die subsummierte Dysthymie wird die 12-Monats-Prävalenz in Deutschland auf 2,0 – 4,5% beziffert (Wittchen et al., 2012; 2001). Allerdings stellen diese Werte offensichtlich eine Unterschätzung der Gesamtprävalenz dar, da chronische Major Depression darin nicht beinhaltet ist. Für diese wird das Vorkommen in deutschen und US-amerikanischen Populationen auf rund 15 – 25% der Patienten mit Major Depression beziffert (Bschor, Bauer & Adli, 2014; Rubio et al., 2011), was eine Prävalenz von circa 1 – 1,5% der Bevölkerung nahelegt. Eine andere US-amerikanische Populationsstudie bekräftigt die Schätzung auf 1,5% (Blanco et al., 2010). Eine persistierende Depression im Sinne des DSM wäre demnach bei mindestens 3% der Bevölkerung zu erwarten.



### 1.1.3 Andere spezifische depressive Störungen

Wie bereits erläutert (vgl. Kap. 1.1), wurden mit dem DSM-5 zwei neue Syndrome in die Klasse der depressiven Störungen eingeführt. Dabei handelt es sich um die *Prämenstruelle Dysphorische Störung* und die *Disruptive Affektregulationsstörung*.

Die Prämenstruelle Dysphorische Störung beschreibt das Auftreten von mindestens fünf von elf affektiven Symptomen während der Mehrzahl der Menstruationszyklen, beginnend in der Woche vor und nachlassend binnen weniger Tage nach Einsetzen der Menstruation. Zu den Symptomen zählen Affektlabilität, Reizbarkeit oder Wut, depressive Verstimmung, Angst, Anspannung und/ oder Gefühle der Gereiztheit und Nervosität, verringertes Interesse an Aktivitäten, Konzentrationsschwierigkeiten, Ermüdbarkeit oder Energieverlust, Veränderungen des Appetits, Schlafstörungen, Gefühle von Kontrollverlust und spezifische körperliche Symptome (z. B. Gelenk- und Muskelschmerzen oder Brustspannen).

Die Disruptive Affektregulationsstörung beschreibt eine bei Kindern und Jugendlichen vorkommende Störung mit wiederkehrenden schweren Wutausbrüchen, welche der auslösenden Situation und dem Entwicklungsstand der Person unangemessen sind. Die Wutausbrüche treten durchschnittlich mindestens dreimal pro Woche auf und die Stimmung zwischen den Ausbrüchen ist an beinahe jedem Tag anhaltend reizbar oder ärgerlich. Die Störung wird ausschließlich im Alter zwischen 6 und 18 Jahren mit Erstmanifestation vor dem 10. Lebensjahr diagnostiziert. Darüber hinaus spezifiziert das DSM-5 depressive Störungen *mit Substanz-/ Medikamenteninduktion* oder *aufgrund eines Anderen Medizinischen Krankheitsfaktors*, die – der Bezeichnung entsprechend – mit spezifischen Auslösern in ursächlichen (primär physiologischen) Zusammenhang gebracht werden. Diese speziellen Depressionsformen werden im Rahmen der vorliegenden Arbeit allerdings nicht untersucht, weshalb ihre Abhandlung an dieser Stelle ausschließlich der thematischen Differenzierung und Abgrenzung von den für die Arbeit wesentlichen Störungsbegriffen dient.

### 1.1.4 Subklinische Depression

Im Gegensatz zu den vorstehend beschriebenen depressiven Störungen ist der Begriff *subklinische Depression* kein Terminus der Klassifikationssysteme. Tatsächlich bezeichnet er auch weniger eine spezielle depressive Störung als vielmehr eine Gruppe depressiver Symptommuster, welche sich dadurch auszeichnen, dass sie unterhalb der „diagnostischen Schwelle“ der näher bezeichneten depressiven Störungen liegen. Allerdings spielen subklinische depressive Symptommuster in der vorliegenden Arbeit eine wichtige Rolle, weshalb es einer angemessenen Erklärung dieses nicht ganz unkomplizierten Konzepts bedarf.



Die Diagnose einer *klinischen* Störung nach den Kriterien der Klassifikationssysteme erfordert grundsätzlich, dass die bestehende Symptomatik hinsichtlich Ausprägung, Intensität und Dauer definierte Schwellen überschreitet. Beispielsweise wurde im Kapitel 1.1.1 erläutert, dass die Major Depression nach DSM über das Auftreten von mindestens fünf depressiven Symptomen während einer Episode von wenigstens zwei Wochen Dauer definiert ist. Symptommuster, welche die Anzahl-, Schwere- und Zeitdauer-Schwellen für eine Näher Bezeichnete Depressive Störung überschreiten, werden klinische Syndrome genannt. Symptommuster, welche die diagnostischen Kriterien jedoch nicht erfüllen (bzw. die Schwellen nicht erreichen), besitzen definitionsgemäß keinen bzw. keinen vollen Störungswert. Allerdings können sehr wohl auch solche subklinischen Symptommuster bedeutsame Funktionsbeeinträchtigungen und Leid hervorrufen oder negative Wechselwirkungen mit anderen Krankheiten und Störungen verursachen, weshalb sie zunehmend in den Fokus der klinischen Forschung geraten.

In der Literatur der vergangenen 20 Jahre finden sich zahlreiche Arbeiten, welche mit Begriffen wie „subthreshold depression“, „subclinical depression“ und „subsyndromal depression“ depressive Symptommuster bezeichnen, welche nicht einer näher bezeichneten Depression zuzuordnen sind – Dies belegen mehrere systematische Reviews (Meeks, Vahia, Lavretsky, Kulkarni & Jeste, 2011; Rodríguez, Nuevo, Chatterji & Ayuso-Mateos, 2011). Viele der Studien untersuchen die subklinischen Depressionsmuster als negativen Prognosefaktor für die Entwicklung klinischer Störungen (z. B. Castelnuovo, Olie & Loo, 1998; Cuijpers & Smit, 2004; Cuijpers, Beekman, Smit & Deeg, 2006), analysieren negative Auswirkungen auf die berufliche Funktionsfähigkeit sowie assoziierte Gesundheitskosten (z. B. Lyness et al., 2007; Cuijpers & Smit, 2008) oder bewerten die psychotherapeutische Behandelbarkeit der Symptome (Cuijpers et al., 2012). Allerdings besteht keine einheitliche Definition des Konzepts *subklinische Depression*, wie die Übersichtsarbeiten (s. o.) zu Recht bemängeln.

Aufgrund der nonexhaustiven Klassifikation depressiver Syndrome im Rahmen der näher bezeichneten depressiven Störungen wurden auch für die Klassifikationssysteme Kategorien für nicht spezifizierte depressive Symptommuster entwickelt (Bali & Jiloha, 2008), so die Kategorien *Sonstige depressive Episoden* (F32.8) inklusive der *Atypischen Depression* und *Depressive Episode, nicht näher bezeichnet* (F32.9) inklusive der *Depression o. n. A.* in der ICD-10 oder die *Andere Näher Bezeichnete Depressive Störung* sowie *Nicht Näher Bezeichnete Depressive Störung* des DSM-5 (vgl. Kap. 1.1). So wurden bereits im DSM-IV für die *Nicht Näher Bezeichnete Depressive Störung* mehrere Subformen als Forschungsdiagnosen im Appendix beschrieben (Saß, Wittchen, Zaudig & Houben, 2003), darunter die *Minor Depression* (definiert als depressive Episode von mindestens zweiwöchiger Dauer, wobei jedoch nur zwei bis vier der für eine Major Depression charakteristischen Symptome auftreten, anstatt fünf oder mehr wie zur Diagnose einer Major Depression erforderlich) und die *Wiederkehrende Kurze Depression* (über mindestens ein Jahr monatlich auftretende, zwei Tage



bis zwei Wochen lang andauernde Episoden von depressiver Stimmung) (First, Frances & Pincus, 2004, S. 58). Für die Minor Depression wurde sogar vorgeschlagen, die diagnostische Kategorie „Subsyndromal Depressive Condition Not Elsewhere Classified“ in das DSM-5 aufzunehmen (APA, 2010), was jedoch offenbar verworfen wurde. Allerdings bietet das DSM-5 die neue Kategorie *Andere Näher Bezeichnete Depressive Störung* an, für die beispielhaft die Beschwerdebilder *Rezidivierende kurze depressive Störung* (mindestens vier depressive Symptome, zwei bis dreizehn Tage andauernd, mindestens einmal pro Monat über mindestens zwölf Monate), *Kurzzeitige depressive Episode (4 bis 13 Tage)* (Symptome einer Major Depression, jedoch kürzere Dauer) und *Depressive Episode mit unzureichenden Symptomen* (Depressiver Affekt und mindestens ein weiteres Major Depression-Symptom für mindestens zwei Wochen, jedoch weniger als fünf Symptome; dies entspricht dem früheren DSM-Konzept *Minor Depression*). Die Kategorie fokussiert damit Symptommuster, welche unterhalb der diagnostischen Schwellen der in Kap. 1.1.1 bis 1.1.3 beschriebenen spezifischen depressiven Störungen liegen, und in der Literatur (s. o.) meist „subklinische Depression“ genannt werden.

Die vorstehend erläuterten depressiven Zustände sind entgegen der Bezeichnung *subklinisch* nicht als Phänomene ohne klinische Relevanz zu verstehen, da sie durchaus relevante Beeinträchtigungen hervorrufen können. Demgegenüber können jedoch auch depressive Symptome ohne substantielle eigenständige Beeinträchtigung klinische Relevanz erlangen, wenn sie bedeutsame Wechselwirkungen mit einer somatischen Krankheit besitzen. Das DSM sieht hierfür die Diagnose *Psychische Faktoren, die medizinische Krankheitsfaktoren beeinflussen* vor. Psychische Symptome sind demnach klinisch bedeutsam, wenn sie (1) den Verlauf einer Krankheit – Erkrankung, Exazerbation oder Genesung – negativ beeinflussen, (2) mit der Krankheitsbehandlung interferieren, (3) krankheitsassoziierte Gesundheitsrisiken steigern oder (4) stressbezogene physiologische Reaktionen die Symptome der Krankheit auslösen oder verstärken (First et al., 2004, S. 58). Insofern könnte selbst eine „nichtklinische“ Ausprägung depressiver Symptome im Rahmen körperlicher Krankheit Aufmerksamkeit verdienen, was für die vorliegende Arbeit von Bedeutung ist.

Insgesamt weist die gegenwärtige Studienlage darauf hin, dass es sich bei subklinischer Depression um ein relevantes Merkmal mit bedeutsamen negativen Auswirkungen handelt: So kann eine bestehende subklinische Depressionssymptomatik nicht nur funktionelle Einschränkungen hervorrufen (Judd, Schettler & Akiskal, 2002; Lyness et al., 2007), sondern sie geht auch mit einer stark erhöhten Inzidenz der Major Depression einher (Cuijpers et al., 2004; Horwath, Johnson, Klerman & Weissman, 1992; Judd et al., 2002; Lyness, Yu, Tang, Tu & Conwell, 2009; Meeks et al., 2011).

Aufgrund der heterogenen Definitionen des Konzepts ist die Prävalenz subklinischer Depression nicht einfach zu bewerten (Baumeister & Morar, 2008). Die Arbeitsgruppe um Judd in Kalifornien ermittelte bei US-amerikanischen Stichproben 12-Monats-Prävalenzen zwischen 8,4% und 11,3% (Judd, Paulus, Wells & Rapaport,



1996; Judd et al., 2002); in einer populationsbasierten Studie fand sie 4-Wochen-Prävalenzen von 1,5% Minor Depression und 3,9% anderen Formen subklinischer Depression (Judd, Akiskal & Paulus, 1997). Bei Personen im höheren Erwachsenenalter ermittelte ein systematisches Review eine mittlere Prävalenz von 9,8% (Meeks et al., 2011). Für Deutschland stellt sich die Datenlage ebenfalls heterogen dar: Hautzinger, Bailer, Hofmeister und Keller (2012) berichten, dass eine erhöhte Depressivität – gemessen an einem Depressionswert  $\geq 22$  in der *Allgemeinen Depressionsskala* (ADS) – bei 16 bis 17% der Frauen und 12 bis 13% der Männer besteht. Nach Abzug von etwa 8% (Frauen) beziehungsweise 4% (Männer) Major Depression (vgl. Kap. 1.1.1) und 2 – 4,5% Dysthymie (vgl. Kap. 1.1.2) könnte die Prävalenz subklinisch erhöhter Depressivität demnach auf etwa 3,5 – 7,0% geschätzt werden. Die DEGS1, welche erhöhte depressive Stimmung ( $\geq 10$  Punkte) im Depressionsinventar *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9) bei 8,1% der Befragten maß und eine 12-Monats-Prävalenz der Major Depression bei 6,0% ermittelte, legt eine Schätzung auf mindestens 2,1% nahe (Busch et al., 2013). Eine Bevölkerungsstichprobe von 2.066 mittels PHQ-9 untersuchter Deutscher zeigte eine Punktprävalenz von 5,4% „anderen depressiven Syndromen“, welche *ausgeprägte* depressive Symptome ohne Bestehen einer Major Depression bezeichnen (Martin, Rief, Klaiberg & Braehler, 2006). Die aussagekräftigste Evidenz liefert eine Studie von Baumeister et al. (2008), welche anhand populationsbasierter Daten des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 ( $N = 4.181$ ) die 12-Monats-Prävalenz subklinischer Depression in Abhängigkeit von verschiedenen Definitionen des Konstrukts auf 1,8 – 6,8% bezifferte. Klinische Stichproben von Patienten mit Herzinsuffizienz zeigten auch höhere Prävalenzen zwischen 7,3% (Minor Depression) und 8,6% (erhöhte Depressionswerte ohne Major Depression) (Lossnitzer et al., 2013; Müller, Hess & Hager, 2012).



## 1.2 Depressive Störungen als Komorbidität körperlicher Krankheiten

Psychische Störungen lassen sich bei Menschen mit schwerwiegenden oder chronischen körperlichen Krankheiten häufiger nachweisen als bei Vergleichspersonen ohne somatische Diagnose (Klesse et al., 2008). Dabei machen depressive Störungen den vermutlich größten Anteil aus (Baumeister et al., 2004). In diesem Kapitel werden Erkenntnisse zu Epidemiologie, Ätiologie sowie negativen Auswirkungen der Komorbidität von körperlicher Krankheit und Depression dargestellt.

### 1.2.1 Gesteigerte Prävalenz depressiver Störungen bei körperlichen Krankheiten

Pieper et al. (2008) untersuchten Zusammenhänge der Major Depression mit über 30 Krankheitsfaktoren anhand einer bundesweiten Stichprobe von 51.206 Patienten in der primärärztlichen Versorgung. Dabei wurden eine Gesamtprävalenz von 7,5% und eine Prävalenz „nicht-komorbider“ Depression (d. h. ohne eine zeitgleich bestehende somatische Krankheit) von 4,3% ermittelt. Bei nahezu allen somatischen Diagnosen wurde eine signifikant erhöhte Depressionsrate gefunden, wobei die Prävalenzen zwischen 7,6% (Hypertonie) und 30,7% (schwere Herzinsuffizienz) lagen. Außerdem zeigte sich, dass mit der Anzahl komorbider Krankheiten auch das Depressionsrisiko kontinuierlich ansteigt: Im Vergleich zur Depressionsprävalenz von Personen ohne somatische Diagnose (4,3%) lag die Prävalenz bei Patienten mit einer komorbiden Krankheit bei 6% (Quotenverhältnis: 1.6) und stieg mit zunehmender Zahl der Komorbiditäten bis auf 13,3% bei Patienten mit 6 oder mehr Krankheiten (Quotenverhältnis: 6.2). Die Ergebnisse sind weitgehend konsistent mit den Befunden eines nationalen Gesundheitssurveys über 31.000 Patienten, der 1999 in den USA durchgeführt wurde (Egede, 2007). Hier schwankte die Depressionsprävalenz bei somatischer Komorbidität zwischen 7,9% (Herzinsuffizienz) und 17,0% (terminale Niereninsuffizienz) und lag damit 2.0-mal bis 3.6-mal höher als bei Vergleichspersonen ohne körperliche Krankheit.

Auch die internationale metaanalytische Literatur weist bei vielen schwerwiegenden oder chronischen körperlichen Krankheiten ein gesteigertes Vorkommen depressiver Störungen nach: Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz fand eine aktuelle Metaanalyse eine Prävalenz klinischer depressiver Störungen von durchschnittlich 21,4%. In Selbstberichtsskalen zeigten durchschnittlich 26,5% der Patienten erhöhte Depressionswerte (Palmer et al., 2013). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz fand ein metaanalytisches Review erhöhte Depressionswerte gemäß Selbstberichtsskalen bei durchschnittlich 33,6%. Die Prävalenz klinischer depressiver Störungen nach Interview-Diagnose betrug rund 19% (Rutledge, Reis, Linke, Greenberg & Mills, 2006).



Bei Krebspatienten wurden Prävalenzen der Major Depression (Diagnose im klinischen Interview) um 15% gefunden. Die Gesamtrate erhöhter Depressionswerte im Selbstbericht kam dabei auf rund 29% (Hotopf, Chidgey, Addington-Hall & Ly, 2002). Ein neueres Review berichtet für die Gruppe Major Depression-Prävalenzen bis 16% (Walker et al., 2013). Bei Patienten mit Parkinson'scher Krankheit wurden in einem systematischen Review Prävalenzen von 17% Major Depression, 13% Dysthymie und 22% Minor Depression ermittelt (Reijnders, Ehrt, Weber, Aarsland & Leentjens, 2008). Einem weiteren systematischen Review zufolge zeigen durchschnittlich 33% der Patienten mit Schlaganfall infolge des Ereignisses eine depressive Störung (Poynter et al., 2009). Ebenfalls erhöhte Depressionsprävalenzen belegt die metaanalytische Literatur bei multipler Sklerose (Even, Friedman, Dardennes, Zuber & Guelfi, 2004), Epilepsie (Garcia, 2012) und Alzheimer Demenz (Lyketsos & Lee, 2004). Bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenkrankheit wurden ebenfalls Hinweise auf ein gesteigertes Vorkommen berichtet; die Evidenz ist hier jedoch nicht völlig eindeutig (van Ede, Yzermans & Brouwer, 1999).

### **1.2.2 Ätiologische Grundlagen der Komorbidität von depressiven Störungen und körperlichen Krankheiten**

Härter und Baumeister (2007a) unterscheiden drei zentrale Ansätze, welche die gehäufte Komorbidität von depressiven Störungen und körperlichen Krankheiten ursächlich erklären können: Der erste Ansatz erklärt die Auslösung der depressiven Störung beziehungsweise ihrer Symptome durch eine Veränderung zentraler Stoffwechselprozesse aufgrund einer somatischen Erkrankung und/ oder ihrer medikamentösen Behandlung. Beispiele dafür sind endokrine Erkrankungen wie Morbus Cushing oder Schilddrüsenfehlfunktionen. Die depressive Symptomatik entsteht hierbei mindestens teilweise als direkte Folge des hormonellen Ungleichgewichts. Daneben kann die Auslösung oder Verstärkung einer depressiven Symptomatik durch die medikamentöse Behandlung einer Krankheit bei verschiedensten Wirkstoffklassen vorkommen. Beispielfhaft nennen die Autoren Analgetika, Antihypertensiva, Antiarrhythmika, Kortikosteroide, Antibiotika, Zytostatika, Schilddrüsenhormone und Sympathikomimetika.

Der zweite Ansatz spiegelt die Beobachtung wider, dass das Erleben bedeutender Krankheitsfaktoren bei den Betroffenen oft zu signifikanten Erlebens- und Verhaltensänderungen führt, welche als Anpassungsreaktionen verstanden werden. So können beispielsweise die Diagnosestellung einer schwerwiegenden Erkrankung, die Chronizität der körperlichen Beschwerden oder die Belastung durch dauerhafte Behandlungsanforderungen Minderwertigkeitsgefühle, Überforderung und psychisches Leid auslösen (Corbin & Strauss, 1987; Charmaz, 1987). Eine unzureichende Bewältigung der belastenden Umstände kann zu einer depressiven Störung, zum Beispiel einer depressiven Anpassungsstörung, führen. Im Sinne eines Vulnerabilitäts-Stress-Modells, wel-



ches die Entstehung psychischer Störungen aus dem Zusammenspiel genetisch-biologisch sowie lerngeschichtlich bedingter Verletzlichkeit und auslösenden Stressoren erklärt (z. B. Nuechterlein, 1987; 1992), können verschiedene Aspekte einer somatischen Krankheit als depressogene Auslöser definiert werden: Bereits die frühen Arbeiten von Holmes und Rahe (1967) stuften die Diagnose einer schwerwiegenden Krankheit als kritisches Lebensereignis mit einem hohen Risiko zur Entwicklung psychischer Störungen ein und die epidemiologischen Befunde über das gehäufte Auftreten depressiver Syndrome *infolge* einer bedeutenden Krankheitsdiagnose (z. B. Poynter et al., 2009) stützen diese Hypothese. Neben akuten Stressoren wie kritischen Lebensereignissen bestehen auslösende Stressbedingungen vor allem in Umständen, die zu einer chronischen Überforderung führen und dadurch fortbestehende Gefühle der Hilflosigkeit hervorrufen (Lazarus, 1981). Das dauerhafte Erleben von Krankheitsbeschwerden, fortbestehenden Behandlungsanforderungen oder Einschränkungen der persönlichen Lebensgestaltung aufgrund einer chronischen Krankheit können ebensolche Umstände darstellen. Vor diesem Hintergrund wird deutlich, dass schwerwiegende und insbesondere chronische Krankheiten sowohl als kritisches Lebensereignis als auch als dauerhafte Stressbelastung wirken können, wodurch das Risiko zur Entwicklung einer depressiven Störung steigt.

Der dritte Ansatz beschreibt den Fall, dass die depressive Störung der somatischen Erkrankung vorausgeht, wobei letztere durch die Störung (mindestens teilweise) verursacht wird. Als Ursachen können biologische Faktoren, zum Beispiel Veränderungen von Stoffwechselprozessen im Zentralnervensystem, endokrinen oder Immunsystem, ebenso wie Lebensstilfaktoren, zum Beispiel ein gesteigertes Auftreten von Risikoverhaltensweisen wie Alkoholkonsum, Rauchen oder Bewegungsmangel, in depressiven Populationen eine Rolle spielen. Tatsache ist, dass epidemiologische Studien bei Patienten mit depressiven Störungen gesteigerte Risiken für verschiedene somatische Krankheiten belegen: So weisen depressive Patienten ein 1.5- bis zweifach erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Ladwig, Emeny, Häfner & Lacruz, 2011; Lett et al., 2004; Wulsin, 2004) und ein rund zweifach erhöhtes Risiko für Demenzerkrankungen auf (Ownby, Crocco, Acevedo, John & Loewenstein, 2006; Diniz, Butters, Albert, Dew & Reynolds, 2013).

Die vorstehenden Ausführungen legen nahe, dass Komorbiditäten von somatischen Krankheiten und depressiven Störungen verschiedenartige biopsychosoziale Ursachen und Zusammenhänge besitzen und als komplexes wechselseitiges Bedingungsgefüge zu betrachten sind.



### 1.2.3 Negative Auswirkungen depressiver Störungen bei körperlichen Krankheiten

Depressionen, welche als Komorbiditäten chronischer Krankheiten auftreten, werden mit vielfältigen negativen Auswirkungen auf Aspekte der Lebensqualität, den krankheitsbezogenen Therapieerfolg und die Krankheitsprognose der Betroffenen assoziiert. Ergebnisse des *WHO World Health Survey* über 60 Nationen weltweit belegen, dass eine Depression in Zusammenhang mit einer chronischen Krankheit mit einer deutlich größeren Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht als Depression oder Krankheit alleine (Moussavi et al., 2007). Auch ist eine komorbide Depression bei vielen Krankheiten mit einer reduzierten Behandlungsadhärenz assoziiert: So ermittelte eine Metaanalyse von DiMatteo et al. (2000) ein dreimal höheres Risiko von nonadhärentem Therapieverhalten, wenn die behandelte Krankheit von einer Depression begleitet wurde. Auch scheinen sich Patienten mit komorbider Depression im Rahmen der Krankheitsbehandlung weniger risikobewusst und gesundheitsorientiert zu verhalten (Gehi, Haas, Pipkin & Whooley, 2005; Rieckmann et al., 2006; Ziegelstein et al., 2000). Darüber hinaus werden depressive Störungen mit einer Reihe von Lebensstilfaktoren assoziiert, welche sich insbesondere bei Stoffwechsel- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen negativ auswirken können. Darunter fallen beispielsweise ein reduziertes Ausmaß körperlicher Betätigung, Rauchen sowie übermäßiger Alkoholkonsum (Verger, Lions & Ventelou, 2009; Burton et al., 2013; Khaled, Bulloch, Williams, Lavorato & Patten, 2011; Sullivan, Fiellin & O'Connor, 2005).

Darüber hinaus wird Depression bei körperlichen Krankheiten als Verstärker von Krankheitssymptomen und Schmerzen diskutiert (Katon, 2011). Diese vermutliche Wechselwirkung wird auch dadurch belegt, dass antidepressive Therapien signifikante Verbesserungen krankheitsbedingter Schmerzen bewirken können (Lin et al., 2003). Auch wurden komorbide depressive Symptome in querschnittlichen und längsschnittlichen Studien mit signifikant stärkeren funktionalen Einschränkungen und krankheitsbedingten Behinderungen assoziiert (Bruce, Seeman, Merrill & Blazer, 1994; Sullivan, LaCroix, Baum, Grothaus & Katon, 1997; Ormel, Rijdsdijk, Sullivan, van Sonderen & Kempen, 2002; Sullivan, Levy, Russo & Spertus, 2004; Rumsfeld et al., 2003). Derartige Effekte wurden auch in einer Untersuchung mit deutschen Patienten belegt (Baune, Adrian & Jacobi, 2007).

Vor diesem Hintergrund ist es nicht verwunderlich, dass die Komorbidität von Krankheit und Depression auch gravierende ökonomische Folgen hat: Die Untersuchung von Baune et al. (2007) über eine Vielzahl verschiedener Krankheitsfaktoren – Lungenkrankheiten, kardiovaskuläre Erkrankungen, Allergien, endokrine und metabolische Krankheiten, gastrointestinale Syndrome und neurologische Störungen – ergab eine um 24 – 42% gesteigerte Inanspruchnahme ambulanter Arztbesuche, wenn eine komorbide Major Depression bestand. Darüber hinaus war eine komorbide Depression



bei allen Krankheiten mit einer signifikanten Steigerung der Anzahl von „Arbeitsunfähigkeitstagen“ – im Durchschnitt um 45% – assoziiert. Dementsprechend sind sowohl depressive Störungen als auch depressive Symptome bei körperlichen Krankheiten mit um bis zu 50% gesteigerten Gesundheitskosten verbunden, wie Katon (2003) in einer systematischen Literaturübersicht berichtet. Eine populationsbasierte Studie von Katon, Lin, Russo und Unutzer (2003) spricht ebenfalls für diese Größenordnung.

Schließlich wurden in einer Vielzahl von Studien negative Auswirkungen komorbider Depression auf Krankheitsprogredienz sowie Mortalität von Menschen mit chronischen Krankheiten untersucht (Sobel & Markov, 2005). Eine gesteigerte Morbidität sowie Mortalität unter der Vorbedingung komorbider Depression wurde bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Gump, Matthews, Eberly, & Chang, 2005; Shah, Veledar, Hong, Bremner & Vaccarino, 2011), insbesondere koronarer Herzkrankheit (Barth, Schumacher & Herrmann-Lingen, 2004; Doering et al., 2010; Leung et al., 2012), chronisch-obstruktiver Lungenkrankheit (Fan et al., 2007), fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Rosenthal Asher, Ver Halen & Cukor, 2012; Halen, Cukor, Constantiner & Kimmel, 2012) sowie Krebs (Spiegel & Giese-Davis, 2003; Satin, Linden & Phillips, 2009) beobachtet. Als ursächlich für die höchst kritische Auswirkung von Depression auf die Krankheitsprognose werden einerseits behaviorale Faktoren wie ungesunder Lebensstil, reduzierte Behandlungsadhärenz und unregelmäßiger Schlaf angesehen. Andererseits spielen jedoch vermutlich auch biologische Mechanismen wie eine gesteigerte Ausschüttung *inflammatorischer Cytokine* oder eine abnorme hormonelle Stressregulation eine wichtige Rolle (Sobel et al., 2005).

### 1.3 Zusammenfassung und Ausblick

Die vorstehenden Ausführungen zeigen, dass depressive Störungen eine der häufigsten Formen psychischer Störungen darstellen und gravierende psychosoziale Auswirkungen besitzen (vgl. Kap. 1.1). Zusätzlich weist der aktuelle Kenntnisstand darauf hin, dass auch leichtere beziehungsweise subklinische depressive Zustände klinische Relevanz besitzen und insbesondere in Zusammenhang mit Krankheitsfaktoren negative Auswirkungen haben können (vgl. Kap. 1.1.4). Darüber hinaus belegt die aktuelle Datenlage ein gesteigertes Vorkommen depressiver Störungen bei Menschen mit chronischen körperlichen Krankheiten (vgl. Kap. 1.2.1) und es ist naheliegend, dass dies auch auf Menschen mit Diabetes mellitus zutrifft. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass depressive Störungen bei körperlichen Krankheiten zu Komplikationen führen und sich negativ auf die Prognose auswirken können (vgl. Kap. 1.2.3), verdient die Wechselbeziehung zwischen Diabetes mellitus und Depression nähere Aufmerksamkeit. Bevor jedoch in Kapitel 4 der diesbezügliche Forschungsstand umfassend dargestellt wird, soll zunächst eine Einführung in die medizinischen (vgl. Kap. 2) und psychologischen Grundlagen des Diabetes mellitus (vgl. Kap. 3) erfolgen.



## 2 Medizinische Grundlagen des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (kurz: *Diabetes*) ist eine der häufigsten Stoffwechselkrankheiten. Aktuelle Schätzungen beziffern die Prävalenz behandelter Patienten auf 7 – 9% aller Erwachsenen in Deutschland (Heidemann, Du & Scheidt-Nave, 2011; Robert Koch-Institut [RKI], 2012). Hinzu kommt eine erhebliche Dunkelziffer nicht erkannter Fälle, welche auf rund 1% der Bevölkerung beziffert wird (Hauner et al., 2008). Seine wirtschaftlichen und sozialen Auswirkungen machen Diabetes zu einer der großen *Volkskrankheiten* (Mehnert, 2008). Für die Betroffenen bedeutet die Erkrankung meist eine Umstellung des Lebensstils, das Erfordernis fortlaufender Therapie, Einschränkungen der Lebensqualität sowie weitreichende psychosoziale Auswirkungen (Kulzer et al., 2013). Das vorliegende Kapitel gibt eine Übersicht über die Typen des Diabetes, seine epidemiologischen und ätiologischen Grundlagen, Behandlungsmethoden und -erfordernisse sowie medizinische und psychologische Auswirkungen der Krankheit.

### 2.1 Deskription, Klassifikation und Diagnostik

Dieses Kapitel beschreibt die grundlegenden Charakteristika des Diabetes und führt in seine Klassifikation und Diagnostik ein.

#### 2.1.1 Deskription grundlegender Charakteristika

Die Diagnose Diabetes bezeichnet eine Gruppe (meist) chronischer Stoffwechselkrankheiten, deren gemeinsames Leitsymptom in der Überzuckerung des Blutes, der sogenannten Hyperglykämie, besteht (Roden, 2004). Dabei stellt die Glukosekonzentration im Blut ein Merkmal dar, welches auch bei stoffwechselgesunden Personen einer natürlichen Fluktuation unterliegt und infolge glukosehaltiger Nahrungsaufnahme grundsätzlich ansteigt. Während jedoch bei Personen ohne Diabetes die Glukosekonzentration unter Ausschüttung des stoffwechselregulierenden Hormons Insulin wieder in den Normalbereich abgesenkt wird, ist bei Diabetespatienten dieser autonome Stoffwechselprozess beeinträchtigt oder unterbunden (Hepp & Häring, 2003). Eine solche Beeinträchtigung besteht je nach Diabetes-Typ in einer reduzierten oder vollständig fehlenden Insulinsekretion und/ oder der verringerten Empfindlichkeit der Körperzellen für das Insulin, der sogenannten *Insulinresistenz*. Grundsätzlich resultiert daraus ein (absoluter oder relativer) Insulinmangel, sodass die Insulinwirkung als „Schlüsselhormon“, welches der Glukose aus Blut und Gewebsflüssigkeit den Eintritt in die Zellen ermöglicht, reduziert ist und die Glukose nicht ausreichend verstoffwech-



selt werden kann. Es kommt zur Hyperglykämie, welche in ihrem Ausprägungsgrad von dauerhaft erhöhten Blutzuckerwerten bis hin zur akuten hyperglykämischen Stoffwechsellentgleisung mit einem daraus resultierenden Koma reichen kann (Bojunga, Badenhop, Althoff & Usadel, 2003). Typische diabetische Symptome bestehen in einer erhöhten Urinausscheidung, Glukose im Urin, massiv gesteigertem Durst, Müdigkeit und Schlapheit, Gewichtsverlust, Sehstörungen sowie einer erhöhten Infektionsneigung (Roden, 2004; Matthaei et al., 2011). Zur Behandlung der chronischen Hyperglykämie ist in jedem Fall eine Anpassung des Lebensstils und in der Regel eine medikamentöse Therapie erforderlich (Matthaei et al., 2009; Böhm et al., 2011).

### 2.1.2 Klassifikation und Diabetes-Typologie

Entgegen des gemeinsamen Leitsymptoms stellen sich Genese, Krankheitsbild und Behandlungsanforderungen „des“ Diabetes oft unterschiedlich dar, wodurch sich die Unterscheidung der Diabetes-Typen begründet. Die heute gebräuchliche Klassifikation basiert auf den 1997 entwickelten Klassifizierungs- und Diagnosekriterien der *American Diabetes Association* (ADA) und differenziert die Diabetes-Typen anhand ihrer Ätiologie (*The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* [ECDCDM], 2002). Diese war gegenüber der primär deskriptiven Klassifizierung der ICD-9 ein Novum und wurde erst später von der WHO in die aktuelle ICD-Fassung übernommen (WHO, 1999; DIMDI, Graubner, 2008). Die Klassifikation unterscheidet vier ätiologische Haupttypen: Der *Typ-1-Diabetes* bezeichnet ein Krankheitsbild mit *absolutem Insulinmangel* (d. h. einer ungenügenden oder gänzlich fehlenden Insulinsekretion), der durch eine Zerstörung der insulinproduzierenden Beta-Zellen des *Pankreas* (Bauchspeicheldrüse) hervorgerufen wird. Der *Typ-2-Diabetes* basiert dagegen auf Störungen des Insulinstoffwechsels, welche in unterschiedlicher Kombination auftreten können und zu einem *relativen Insulinmangel* (d. h. die vorhandene Insulinsekretion reicht nicht) und damit zur Hyperglykämie führen. Dazu gehören sowohl Störungen der Insulinsekretion als auch eine reduzierte Insulinsensitivität der Zellen. Als *andere spezifische Diabetes-Typen* wird eine Gruppe verschiedener Diabetesarten bezeichnet (gelegentlich auch „Typ-3-Diabetes“ genannt), welche sich durch eine jeweils eigene Pathogenese auszeichnen. Hauptursachen sind beispielsweise genetische Defekte des Insulinstoffwechsels und Erkrankungen oder exogene Beeinträchtigungen des Pankreas (vgl. Tab. 3). Diese Diabetes-Typen sind allerdings wesentlich seltener als die vordergründigen Diabetes-Typen 1 und 2. Der vierte Haupttyp ist der *Gestationsdiabetes* (gelegentlich auch „Typ-4-Diabetes“ genannt), welcher eine ausschließlich während einer Schwangerschaft auftretende Glukosetoleranzstörung bezeichnet. Diese Störung ist zwar vorübergehender Natur, stellt jedoch einen wichtigen Risikofaktor für die spätere Entwicklung eines Typ-2-Diabetes dar. Eine detaillierte Übersicht der Diabetes-Klassifikation zeigt Tabelle 3.

**Tabelle 3: Ätiologische Klassifikation des Diabetes mellitus**

Klasse	Diabetes-Typ und ätiologische Klassifikation
<b>I.</b>	<b>Typ-1-Diabetes</b> (Zerstörung speziell der Betazellen der Langerhans-Inseln des Pankreas führt üblicherweise zu absolutem Insulinmangel)
<b>A.</b>	<i>Immunvermittelt</i>
<b>B.</b>	<i>Idiopathisch</i>
<b>II.</b>	<b>Typ-2-Diabetes</b> (Unterschiedliche Kombinationen von Insulinresistenz, Hyperinsulinismus, relativem Insulinmangel, Sekretionsstörungen)
<b>A.</b>	<i>ohne Adipositas</i>
<b>B.</b>	<i>mit Adipositas</i>
<b>III.</b>	<b>Andere spezifische Diabetes-Typen</b>
<b>A.</b>	<b><i>Genetische Defekte der Beta-Zellfunktion</i></b>
1.	Chromosom 12, HNF-1 $\alpha$ (MODY3)
2.	Chromosom 7, Glucokinase (MODY2)
3.	Chromosom 20, HNF-4 $\alpha$ (MODY1)
4.	Mitochondriale DNS
5.	Anderer
<b>B.</b>	<b><i>Genetische Defekte der Insulinwirkung</i></b>
1.	Type-A-Insulinresistenz
2.	Leprechaunismus
3.	Rabson-Mendenhall-Syndrom
4.	Lipoatrophischer Diabetes
5.	Anderer
<b>C.</b>	<b><i>Erkrankung des exokrinen Pankreas</i></b>
1.	Pankreatitis
2.	Trauma/ Pankreatektomie
3.	Neoplasie
4.	Mukoviszidose
5.	Hämochromatose
6.	Fibrokalzinöse Pankreatopathie
7.	Andere
<b>D.</b>	<b><i>Diabetes durch hormonelle Störungen (Endokrinopathien)</i></b>
1.	Acromegalie
2.	Cushing-Syndrom
3.	Glucagonom
4.	Phäochromozytom
5.	Hyperthyreose
6.	Somatostatinom
7.	Aldosteronom
8.	Andere
<b>E.</b>	<b><i>Diabetes durch Medikamente oder Chemikalien induziert</i></b>
1.	Vacor (Pyrinuron)
2.	Pentamidin
3.	Nicotinsäure
4.	Glukokortikoide
5.	Schilddrüsenhormone
6.	Diazoxid
7.	$\beta$ -adrenerge Agonisten
8.	Thiazididiuretika

**Tabelle 3: Ätiologische Klassifikation des Diabetes mellitus (Fortsetzung)**

Klasse	Diabetes-Typ und ätiologische Klassifikation	
	9.	Phenytoin
	10.	$\alpha$ -Interferon
	11.	Andere
<b>F.</b>	<b>Diabetes durch Infektionen</b>	
	1.	Kongenitales Rubella-Syndrom
	2.	Zytomegalievirus
	3.	Andere
<b>G.</b>	<b>Seltene Formen des immunvermittelten Diabetes</b>	
	1.	Stiff-Man-Syndrom
	2.	Anti-Insulin-Rezeptor-Antikörper
	3.	Andere
<b>H.</b>	<b>Andere gelegentlich mit Diabetes assoziierte genetische Syndrome</b>	
	1.	Down-Syndrom
	2.	Klinefelter-Syndrom
	3.	Turner-Syndrom
	4.	Wolfram-Syndrom
	5.	Friedreich-Ataxie
	6.	Chorea Huntington
	7.	Laurence-Moon-Biedl-Bardet-Syndrom
	8.	Myotone Dystrophie
	9.	Porphyrie
	10.	Prader-Willi-Syndrom
	11.	Anderes

#### **IV. Gestationsdiabetes**

Darstellung nach ECDCDM (2002) sowie Kerner & Brückel (2011).

HNF, Hepatocyte nuclear factor; DNS, Desoxyribonukleinsäure; MODY, Maturity onset diabetes of the young.

Obwohl die ICD-10 die vorstehend erläuterte Klassifikation der ADA integriert, bestehen einige strukturelle und begriffliche Unterschiede. Demnach werden die vier Haupttypen in der ICD-10 folgendermaßen klassifiziert:

- E10.- *Primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-1-Diabetes]*
- E11.- *Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]*
- E13.- *Sonstiger näher bezeichneter Diabetes mellitus*
- O24.4 *Diabetes mellitus, während der Schwangerschaft auftretend*

Daneben bestehen die Restkategorie E14.- *Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus* sowie die Diagnose E12.- *Diabetes mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung*, welche allerdings aufgrund geringer Prävalenz in westlichen Ländern



vernachlässigbar ist. Ein bereits bei Geburt bestehender Typ-1-Diabetes wird nach ICD-10 als P70.2 *Diabetes mellitus beim Neugeborenen* klassifiziert.

Die vorstehenden Ausführungen stellen eine vollständige Übersicht der Diabetes-Typologie dar. Hinsichtlich des empirischen Teils dieser Arbeit ist allerdings zu bemerken, dass vorwiegend die häufigeren Diabetes-Typen 1 und 2 untersucht werden, während die stark heterogene und zahlenmäßig untergeordnete Patientengruppe mit anderen spezifischen Diabetes-Typen eine untergeordnete Rolle spielt. Der Gestationsdiabetes als vorübergehende Stoffwechselstörung wird in dieser Arbeit nicht behandelt.

### 2.1.3 Diagnostische Standards für Diabetes mellitus

Die Diagnose eines Diabetes wird aufgrund einer abnorm erhöhten Blutglukosekonzentration gestellt. Dazu wird die Glukosekonzentration im Blutplasma entweder nüchtern oder im Rahmen eines standardisierten medizinischen Tests zur Glukosetoleranz (sog. *oraler Glukosetoleranztest* [OGTT]) bestimmt. Während bei Menschen ohne Diabetes die Blutglukosekonzentration im nüchternen Zustand bei weniger als 100 mg/dl liegt, wird ab einem Nüchternwert von mindestens 126 mg/dl ein Diabetes (Typ 1, 2, 3) diagnostiziert. Im OGTT, bei welchem eine Glukoselösung oral verabreicht und zwei Stunden später der *postprandiale* (d. h. nach Nahrungszufuhr bestehende) Blutzuckerwert ermittelt wird, weisen Menschen ohne Diabetes Werte unter 140 mg/dl auf. Wird dagegen ein Wert von mindestens 200 mg/dl gemessen, so liegt ein Diabetes (Typ 1, 2, 3) vor.

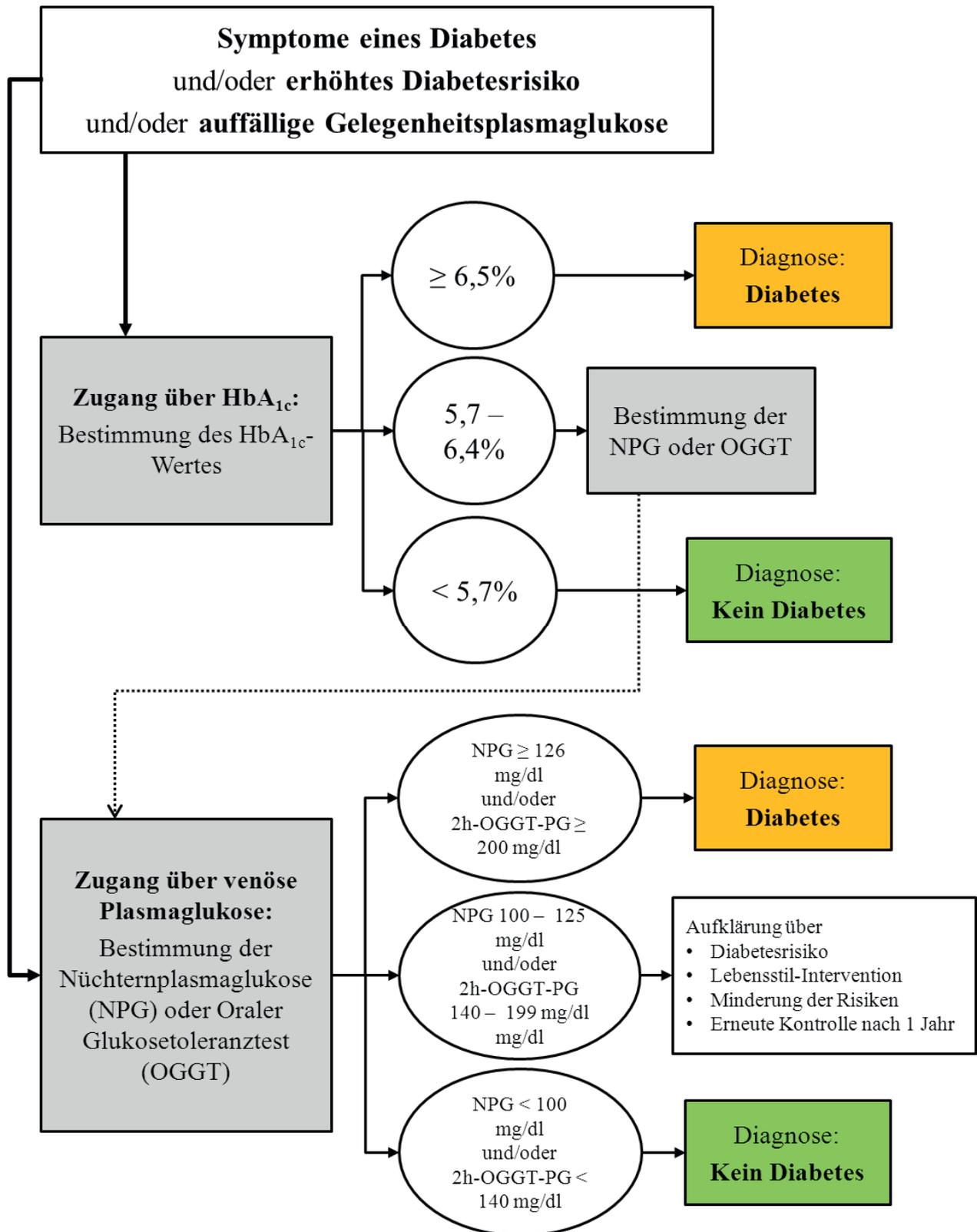
Bei Betrachtung der Grenzwerte fällt auf, dass dazwischen jeweils eine Art „Grauzone“ liegt, deren Werte weder einem stoffwechselgesunden Menschen zuzuordnen noch als Diabetes zu klassifizieren sind: Nüchternblutzuckerwerte zwischen 100 und 125 mg/dl werden mit dem Begriff *gestörte Nüchternglukose* (kurz: IFG für engl.: *impaired fasting glucose*) bezeichnet. Im OGTT gemessene postprandiale Blutzuckerwerte zwischen 140 und 199 mg/dl zeigen eine *gestörte Glukosetoleranz* (kurz: IGT für engl.: *impaired glucose tolerance*) an. Beide Befunde werden mit einer reduzierten Insulinsekretion und/ oder Insulinsensitivität der Zellen assoziiert und stellen prädiabetische Zustände mit erhöhtem Risiko der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes dar. Beispielsweise fand die deutsche *KORA-Studie* bei Personen mit IFG eine um den Faktor 5 gesteigerte Diabetesinzidenz innerhalb der nächsten sieben Jahre. Bei Personen mit IGT war die Inzidenz neunfach erhöht (Rathmann et al., 2009).

Die Diagnose eines Diabetes kann alternativ aufgrund des *Glykohämoglobin-* oder *HbA<sub>1c</sub>*-Wertes gestellt werden. Dieser Wert basiert auf der Tendenz des Hämoglobins, sich an Glukosemoleküle zu binden, und gibt den Anteil des dieserart gebundenen („glykierten“) Hämoglobins an der Gesamtkonzentration an. Da Erythrozyten, welche



das Hämoglobin enthalten, eine mittlere Lebensdauer von acht Wochen aufweisen, ist der Anteil des glykierten Hämoglobins ein Maß der mittleren Blutglukosekonzentration der vorangehenden acht Wochen. Während Menschen ohne Diabetes HbA<sub>1c</sub>-Werte zwischen 4,0% und 5,6% aufweisen, liegt gemäß der aktuellen Diagnosekriterien ab einem Wert von 5,7% eine gestörte Glukosetoleranz und ab 6,5% ein Diabetes vor. Abbildung 1 zeigt die Standards der Diabetesdiagnostik im Flussdiagramm.

Der Vollständigkeit halber sei angemerkt, dass die vorstehenden Standards ausschließlich der Diagnostik der Diabetes-Typen 1, 2 und 3 zugrunde liegen. Im Falle des Gestationsdiabetes werden niedrigere Schwellenwerte – vergleichbar denen der prädiabetischen Stoffwechselfälligkeiten – angesetzt, welche innerhalb dieser Arbeit keiner näheren Darstellung bedürfen.



**Abbildung 1: Standards und Vorgehen bei der Diabetesdiagnostik**

Darstellung adaptiert nach Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2013) und Kerner et al. (2011)

Kriterien gelten für nicht für Gestationsdiabetes.

HbA<sub>1c</sub>, glykiertes Hämoglobin A<sub>1c</sub>; NPG, Nüchternplasmaglukose; OGTT, oraler Glukosetoleranztest; PG, Plasmaglukose.



## 2.2 Epidemiologische Grundlagen

Bei Diabetes handelt es sich um eine der häufigsten chronischen Krankheiten in Deutschland (Wilke et al., 2013). Die repräsentative *Gesundheit in Deutschland aktuell* (GEDA)-Studie bezifferte die Lifetime-Prävalenz aller Diabetesdiagnosen im Jahr 2009 auf 8,8% der Erwachsenenbevölkerung (Heidemann et al., 2011). Allerdings ermittelten andere großangelegte Surveys allein für den Typ-2-Diabetes Prävalenzen, welche über denen der GEDA-Studie liegen (Hauner et al., 2008; Köster, Schubert & Huppertz, 2012; vgl. Tabelle 4). Damit ist die Diabetesprävalenz in Deutschland gegenüber dem europäischen Durchschnitt von 6,7% (IDF, 2012) deutlich erhöht.

Seit Beginn der Erfassung der Diabeteshäufigkeit in Deutschland im Jahr 1960 ist die Prävalenz stark angestiegen (Hauner, 2013). Gemäß einer großangelegten Studie der *Allgemeinen Ortskrankenkassen* (AOK) hat sich allein zwischen 1998 und 2009 die Behandlungsprävalenz (Lifetime-Prävalenz) von 5,9 auf 9,7% erhöht, was eine Steigerung um 61% bedeutet (ebd.). Hinzu kommt eine Dunkelziffer von schätzungsweise 1% unerkannter Diabetespacienten sowie 2% Personen mit gestörter Nüchtern-glukose (Hauner et al., 2008). Eine populationsbasierte deutsche Studie mit Personen im Alter zwischen 35 und 59 Jahren fand einen zuvor unerkannten Diabetes bei 2% und prädiabetische Zustände (IFG/ IGT) bei über 10% der Untersuchten (Meisinger et al., 2010). Für den Altersbereich zwischen 55 und 74 Jahren weisen die Befunde von Rathmann et al. (2003) einen nichterkannten Diabetes bei 9% und einen „Prädiabetes“ bei rund 27% der untersuchten Personen nach. Die Ergebnisse von Icks et al. (2008) aufgrund einer westdeutschen Bevölkerungsstichprobe von 45- bis 75-jährigen aus dem Jahr 2000 sprechen ebenfalls für eine sehr hohe Diabetesdunkelziffer (7,6% der Männer und 3,2% der Frauen). Aktuelle Schätzungen der *International Diabetes Federation* (IDF) zufolge wird die Prävalenz in Deutschland bis zum Jahr 2030 allein im Bereich der 20 – 79-jährigen auf über 9,5% ansteigen (IDF, 2012).

Die Prävalenzen der verschiedenen Diabetes-Typen unterscheiden sich deutlich. Der Typ-2-Diabetes macht den zahlenmäßig weitaus größten Anteil aus und wird in mindestens 90% aller Fälle *diagnostiziert* (Hauner, 2013). Seine Prävalenz wird auf 7,2 – 9,8% der deutschen Erwachsenenbevölkerung geschätzt (vgl. Tab. 4). Der Typ-1-Diabetes macht in der Regel etwa 5 – 7% aller Diabetesdiagnosen aus (Janka et al., 2000). Prävalenzschätzungen für die deutsche Normalbevölkerung belaufen sich auf 0,1 – 0,7% (vgl. Tab. 4). Es ist jedoch davon auszugehen, dass bei einem nicht unerheblichen Teil – möglicherweise zwischen 5 und 15% – der als Typ-2 diagnostizierten Pacienten ein „Late Autoimmune Diabetes in Adults (LADA)“ vorliegt, der in seinem Erscheinungsbild zwar einem Typ-2-Diabetes ähnelt, jedoch tatsächlich dem Typ-1 zuzuordnen ist (Giani et al., 2004). Die anderen spezifischen Diabetes-Typen sind im Vergleich zu den vorstehenden Prävalenzdaten zahlenmäßig vermutlich vernachlässigbar, zuverlässige Prävalenzschätzungen fehlen allerdings.

**Tabelle 4: Aktuelle Studien zur Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus**

Studie	Population	Zeitraum	Definition	Prävalenz
<i>Diabetes mellitus (alle Diagnosen)</i>				
<b>GEDA-Studie</b> Heidemann et al. (2011)	Bundesweite Bevölkerungsstichprobe, $N = 21.262$ , Alter $\geq 18$ Jahre	2008 – 2009	Ärztliche Diagnose oder Einnahme von Antidiabetika (Selbstangabe)	<b>8,8%</b> ♀ 9,3% ♂ 8,2%
<b>Heinz Nixdorf Recall study</b> Icks et al. (2008)	Populationsbasierte westdeutsche Bevölkerungsstichprobe, $N = 4.595$ , Alter 45 – 75 Jahre	2000	Ärztliche Diagnose oder Einnahme von Antidiabetika (Selbstangabe)	<b>7,6%</b> ♀ 6,0% ♂ 9,3%
<b>DETECT-Studie</b> Wittchen, Pieper, Eichler & Klotzsche (2008); Huppertz et al. (2009)	Bundesdeutsche Stichprobe von Hausarztpraxen-Patienten, $N = 55.518$ , Alter $\geq 18$ Jahre ( $M \pm SD = 54 \pm 17$ )	2003	Ärztliche Diagnose	<b>15,3%</b> ♀ 13,2% ♂ 18,2% T2DM 14,8% T1DM 0,5%
<b>GEMCAS-Studie</b> Hauner et al. (2008)	Nationale Patientenstichprobe aus primärärztlichen Praxen, $N = 35.869$ , Alter $\geq 18$ Jahre	2005	Ärztliche Diagnose	<b>11,8%</b> T2DM 11,1% T1DM 0,7%
<b>DEGS1</b> Heidemann, Du, Schubert, Rathmann & Scheidt-Nave (2013)	Bundesweite Stichprobe, $N = 7.080$ , Wohnbevölkerung, Alter 18 – 79 Jahre	2008 – 2011	Ärztliche Diagnose oder Einnahme von Antidiabetika (Selbstangabe)	<b>7,2%</b> ♀ 7,4% ♂ 7,0% T1DM 0,1%
<i>Typ-2-Diabetes mellitus</i>				
<b>DIAB-CORE-Studie</b> Schipf et al. (2012)	Metaanalyse mehrerer regionaler, populationsbasierter Surveys, $N = 11.688$ , Alter 45 – 74 Jahre	1997 – 2006	Ärztliche Diagnose oder Einnahme von Antidiabetika (Selbstangabe)	<b>8,6%</b> ♀ 7,6% ♂ 9,7%
<b>AOK Hessen</b> Köster et al. (2012)	Regionale Versicherungstichprobe, $N = \text{ca. } 300.000$ , alle Altersgruppen	2009	Diagnose n. ICD-10 in $\geq 3$ Quartalen oder Antidiabetikaverordnung $\geq 2$ Mal/ Jahr bzw. 1/ Jahr bei Diagnose mit Glukose-/HbA <sub>1c</sub> -Messung	<b>9,8%</b>

adaptiert und erweitert nach Rathmann, Scheidt-Nave, Roden & Herder, 2013.  
 $N$ , Stichprobenumfang;  $M$ , Mittelwert;  $SD$ , Standardabweichung; T2DM, Typ-2-Diabetes mellitus;  
 T1DM, Typ-1-Diabetes mellitus; HbA<sub>1c</sub>, glykiertes Hämoglobin A<sub>1c</sub>.



Bemerkenswert ist auch, dass die Neuerkrankungsraten von Typ-1- und Typ-2-Diabetes weltweit zunimmt (Onkamo, Väänänen, Karvonen & Tuomilehto, 1999). Für Typ-1-Diabetes wird in europäischen Ländern allgemein eine Inzidenzsteigerung um jährlich 3 – 4% beschrieben (Ziegler, Hummel & Scherbaum, 2003). Darüber hinaus prognostiziert eine großangelegte deutsche Studie zur Inzidenz bei Kindern unter 15 Jahre, dass sich in dieser Altersgruppe die Inzidenz des Typ-1 bis zum Jahr 2038 nahezu verdoppeln wird (Ehehalt, Dietz, Willasch, Neu, 2010). Für den Typ-2-Diabetes zeigt eine britische Studie eine Inzidenzsteigerung zwischen 1991 und 2010 um rund 75% an (Holden et al., 2013). Eine finnische Studie weist bei jungen Erwachsenen eine Steigerung um jährlich 7,9% nach (Lammi et al., 2007; 2008). Insgesamt wird auch für die Inzidenz des Typ-2-Diabetes im Kindes- und Jugendalter eine deutliche Zunahme beschrieben (Rohrer, 2009).



## 2.3 Klinik, Erscheinungsbild und Behandlungsanforderungen

In diesem Kapitel werden die Krankheitsbilder der häufigsten Diabetes-Typen 1 und 2 mit den jeweils relevanten Therapieansätzen und grundlegenden Anforderungen an Lebensstil und Blutzuckermanagement dargestellt.

### 2.3.1 Genese und Behandlung des Typ-1-Diabetes

In Kapitel 2.3.1.1 erfolgt eine Darstellung der Ursachen und Genese, in Kapitel 2.3.1.2 der Behandlung und Therapiemethodik des Typ-1-Diabetes.

#### 2.3.1.1 Ursachen und Genese

Der Typ-1-Diabetes ist eine Autoimmunerkrankung. Ein in der Regel langjähriger, fortlaufender Autoimmunprozess zerstört die insulinproduzierenden Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse bis die verbleibende Insulinsekretion nicht mehr ausreicht, um die Glukosehomöostase aufrecht zu erhalten (Ziegler et al., 2003). Bis heute konnte nicht ausreichend geklärt werden, worin der initiale Mechanismus besteht, der den Immunprozess in Gang setzt. Allerdings sprechen die aktuellen Erklärungsansätze neben grundlegenden genetischen Prädispositionen auch spezifischen Umweltfaktoren (z. B. bestimmten Ernährungsverhaltensweisen, Infektionen) sowie einer Dysregulation des Immunsystems eine zentrale Bedeutung zu (ebd.).

Erst nach Zerstörung des Großteils (80 – 90%) der Beta-Zellen manifestiert sich der Diabetes, wobei es häufig zu einer schweren Stoffwechsellentgleisung kommt. Aufgrund des Insulinmangels kann die über die Nahrung zugeführte Glukose nicht mehr in die Zellen aufgenommen und verstoffwechselt werden, sodass sie sich im Blut anreichert (sog. Hyperglykämie, vgl. Kap. 2.1.1). Ab einer Blutzuckerkonzentration von ca. 180 mg/dl (sog. *Nierenschwelle*) scheidet der Organismus über die Niere Glukose aus. Symptomatisch äußert sich dies in einem stark gesteigerten Harndrang mit häufigem Wasserlassen (sog. *Polyurie*) sowie einem übersteigerten Durst (sog. *Polydipsie*), der aus dem massiven Flüssigkeitsverlust resultiert (Ziegler et al., 2003; Matthaei et al., 2011). Um den intrazellulär bestehenden Energiemangel (Glukoseaufnahme in die Zellen nicht möglich) auszugleichen, beginnt der Organismus Depotfett zu verstoffwechseln (sog. *Lipolyse*), wobei Ketonsäure entsteht. Infolge dessen kann es zur *Ketoazidose* kommen, einer Übersäuerung des Blutes, welche im schlimmsten Fall zum ketoazidotischen Koma und zum Tod führen kann (Berg, Tymoczko & Stryer, 2007). Die Manifestation des Typ-1-Diabetes liegt meist im Kindes-, Jugend- oder jungen Erwachsenenalter, kann jedoch generell in jedem Lebensalter auftreten.



### 2.3.1.2 Behandlung und Therapiemethodik

Aufgrund der unzureichenden Insulinproduktion beziehungsweise Insulinsekretion ist ein Mensch mit einem voll manifestierten Typ-1-Diabetes ohne externe Insulinzufuhr nicht überlebensfähig. Die wichtigste Grundlage der Diabetesbehandlung besteht daher in der Deckung des täglichen Insulinbedarfs durch mehrmalige Insulinapplikation, welche gewöhnlich mittels einfach handhabbarer Insulinspritzen, wegen ihrer stiftähnlichen Form „Insulinpens“ genannt, durchgeführt wird. Im Rahmen der heute gängigen *intensivierten konventionellen Insulintherapie* (ICT) werden neben einem langwirksamen *Basalinsulin*, welches den Grundinsulinbedarf des Körpers für 12 bis 24 Stunden abdeckt, mehrere mahlzeitenbezogene Dosen eines schnellwirksamen *Bolusinsulins* injiziert, welches den Blutzuckeranstieg infolge der Nahrungsaufnahme ausgleicht. Die Standardtherapie umfasst somit gewöhnlich ein bis zwei Injektionen eines Basalinsulins sowie drei bis fünf Injektionen eines Bolusinsulins pro Tag. Zur Kontrolle des Blutzuckers sowie der Berechnung der erforderlichen Insulinmenge sind regelmäßige Messungen des Blutzuckerwertes erforderlich. Dazu wird mit einer Stechhilfe in die Kapillargefäße an der Seite einer Fingerspitze gestochen und der gewonnene Blutropfen mithilfe eines Bluttteststreifens in einem elektronischen Blutzuckermessgerät untersucht. Für das Gelingen einer ICT ist eine vier- bis sechsmalige Blutzucker-selbstkontrolle pro Tag sinnvoll.

Neben der ICT bestehen alternative Insulintherapien in der *konventionellen Insulintherapie* (CIT) sowie der *kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion* (CSII). Die CIT stellt die ursprüngliche Methode zur Behandlung eines insulinabhängigen Diabetes dar und muss aus heutiger Sicht als veraltet und suboptimal betrachtet werden. Im Unterschied zum aktuellen Therapiemodell werden die Insulingaben nicht flexibel an die Ernährung angepasst, sondern nach einem festen Schema in Fixdosen injiziert. Infolgedessen ist eine Anpassung der Ernährung an die Insulindosen erforderlich, was die Einhaltung von Ernährungsregeln und gegebenenfalls den Verzicht auf bestimmte Nahrungsmittel impliziert. Ferner können Zwischenmahlzeiten im Rahmen einer CIT ein Problem darstellen. Demgegenüber bietet die ICT eine größere Freiheit und Flexibilität der Ernährung. Studien zeigen, dass eine Umstellung von CIT zu ICT für die Patienten nicht nur wesentliche Behandlungsvorteile wie eine bessere glykämische Kontrolle und größere Behandlungszufriedenheit bedeutet, sondern auch eine Steigerung der Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit bewirkt (Langewitz, Wössmer, Iseli & Berger, 1997; Sämann, Mühlhauser, Bender, Kloos & Müller, 2005; Bendik et al., 2009). Aus diesen Gründen stellt die ICT den heutigen Behandlungsstandard dar. Nichtsdestotrotz kann eine CIT bei bestimmten Patienten von Vorteil sein, beispielsweise wenn genaue Kenntnisse über den Kohlenhydratgehalt der Nahrungsmittel sowie die flexible Berechnung der Kohlenhydrate jeder Mahlzeit eine kognitive Überforderung bedeuten könnten.



Patienten mit CSII, auch *Insulinpumpentherapie* genannt, tragen am Körper permanent eine halbautomatische Insulinpumpe, die über einen Katheter kontinuierlich Insulin infundiert. Die Pumpe ist gewöhnlich nicht größer als eine Zigarettenschachtel und wird in der Regel in einer Tasche verstaut oder am Gürtel getragen. Einige Pumpen werden auch direkt auf die Haut geklebt, ohne dass ein Katheter benötigt wird. In jedem Fall müssen der Katheter und/ oder die Kanüle alle drei Tage erneuert werden. Im Rahmen einer solchen Therapie ist eine Applikation von langwirksamem Basalinsulin überflüssig, da der Grundbedarf des Körpers fortlaufend mit geringen Mengen schnellwirksamen Insulins gedeckt wird. Natürlich ist jedoch weiterhin die mahlzeitenbezogene Insulinabgabe erforderlich, welche über eine manuelle Steuerung der Pumpe erfolgt. Studien zeigen, dass sich die CSII gegenüber einer ICT in der Regel durch bessere Therapieergebnisse (gesteigerte glykämische Kontrolle, geringeres Auftreten schwerer *Hypoglykämien* (s. u./ vgl. Kap. 2.4.1.3) und eine bessere Lebensqualität auszeichnet (Linkeschova, Raoul, Bott, Berger & Spraul, 2002; Hunger-Dathe et al., 2003). Diesen wichtigen Vorteilen stehen allerdings die hohen Kosten der CSII gegenüber, welche derzeit nur bei speziellen Indikationen von den Krankenkassen getragen werden. Zu diesen zählen vor allem rezidivierende schwere Hypoglykämien, Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen, stark unregelmäßige Tagesabläufe, besondere Arbeitsanforderungen (z. B. Schichtarbeit), ein unter der ICT nicht ausreichend gut einstellbarer, *dysregulativer* Diabetes und besondere Lebensumstände, zum Beispiel eine Schwangerschaft (Lippmann-Grob, 2009; IPA Gruppe Düsseldorf, 2010).

Insulintherapien bergen grundsätzlich das Risiko einer zu starken Blutzuckersenkung unter die Untergrenze der gesunden Glukosehomöostase. Diese sogenannten *Hypoglykämien* gehen mit starken körperlichen und psychischen Symptomen sowie akuten Gesundheitsrisiken einher und stellen die häufigste unerwünschte Nebenwirkung einer Insulintherapie dar (McCrimmon & Frier, 1994). Nähere Erläuterungen folgen in Kapitel 2.4.1.3.

## 2.3.2 Genese und Behandlung des Typ-2-Diabetes

In Kapitel 2.3.2.1 erfolgt eine Darstellung der Ursachen und Genese, in Kapitel 2.3.2.2 der Behandlung und Therapiemethodik des Typ-2-Diabetes.

### 2.3.2.1 Ursachen und Genese

Dem Typ-2-Diabetes liegen eine Insulinresistenz der primär insulinabhängigen Organe sowie Funktionsstörungen der insulinproduzierenden Beta-Zellen zugrunde. Diese Störungen entstehen durch eine Interaktion genetischer und erworbener Prädispositionen (Kellerer & Häring, 2003). Die genetischen Grundlagen werden unter ande-



rem dadurch deutlich, dass das Diabetesrisiko bei Verwandten ersten Grades von Menschen mit Typ-2-Diabetes vier- bis zehnmal so hoch ist wie bei Typ-1-Diabetes (Köberling, 1969; 1971). Darüber hinaus zeigen Typ-2-Diabetespatienten auch höhere Konkordanzraten in Zwillingsstudien als solche des Typs 1 (Kerner et al., 2011). Es konnte bislang jedoch nicht geklärt werden, worin genau diese genetischen Grundlagen liegen. Es wird allerdings angenommen, dass polygenetische Effekte zu Störungen der Insulinsignalübertragung an den insulinabhängigen Zellen führen, sodass die Insulinsensitivität der Gewebe beziehungsweise Organe abnimmt. Nicht-genetische Risikofaktoren für Typ-2-Diabetes bestehen in Lebensstilfaktoren wie Bewegungsmangel, Fehlernährung und Übergewicht (Kellerer et al., 2003).

Den aus der reduzierten Insulinsensitivität resultierenden Mehrbedarf an Insulin gleicht die Bauchspeicheldrüse häufig anfänglich durch eine gesteigerte Insulinsekretion aus, sodass es nicht unmittelbar zu akuten Symptomen kommt. Später erschöpft sich dann zunehmend die Produktivität der Beta-Zellen, sodass die vorhandene Restsekretion den Insulinbedarf nicht mehr decken kann (*relativer Insulinmangel*, vgl. Kap. 2.1.2). Die Manifestation erfolgt im Gegensatz zu der des Typ-1-Diabetes nicht grundsätzlich in Form einer akuten Stoffwechsellage. Stattdessen tritt der Diabetes bei einem Großteil der Patienten schleichend auf und bleibt lange Zeit unentdeckt. Häufig erfolgt die Diagnose zufällig im Rahmen einer Routineuntersuchung oder bei der Kontrolle unspezifischer körperlicher Symptome wie Erschöpfung und vermehrtem Durst. Obwohl ein Typ-2-Diabetes bereits in jungen Jahren auftreten kann, liegt das Manifestationsalter gewöhnlich selten vor dem 40. Lebensjahr. Ab dem Alter von 50 Jahren steigt die Inzidenz exponentiell an (Kellerer et al., 2003).

### 2.3.2.2 Behandlung und Therapiemethodik

Im Gegensatz zum primär insulinabhängigen Typ-1-Diabetes kann die Behandlung des Typs 2 in Abhängigkeit von den individuellen metabolischen Rahmenbedingungen und der Progredienz der Erkrankung mittels verschiedener Methoden erfolgen. In frühen Stadien bei noch ausreichend bestehender Insulinsekretion stellt eine kohlenhydratarme Diät, Gewichtsreduktion und die blutzuckersenkende Wirkung körperlicher Aktivität ein geeignetes Therapeutikum dar (Laube & Mehnert, 2003) – gegenwärtig werden circa 25% aller Patienten mit Typ-2-Diabetes nicht-medikamentös behandelt (diabetesDE, 2013). Mit zunehmender Dauer und Progredienz des Diabetes werden medikamentöse Therapien erforderlich. Die medikamentöse Therapie eines Typ-2-Diabetes kann mittels vieler verschiedener *oralen Antidiabetika* (OAD), Inkretinmimetika oder Insulin erfolgen. Obwohl bei diesen Therapien nicht selten ausgeprägte Ernährungsregeln indiziert sind und erst unter einer intensivierten Insulintherapie eine freiheitlichere Ernährung möglich wird, bestehen bei den Patienten oft starke Vorbehalte gegen den Beginn einer Insulinbehandlung. Neben dem offensichtlich hö-



heren Aufwand mit täglichen Injektionen und Blutzuckerkontrollen scheinen viele Patienten die Insulintherapie als Zeichen eines Fortschreitens der Krankheit zu erleben, weshalb diese nicht selten mit gravierenden Ängsten und Abwehrverhalten assoziiert ist (Benroubi, 2011; Peyrot et al., 2005; Polonsky, Hajos, Dain & Snoek, 2011) (vgl. auch Kap. 3.2.1).

Zu den wesentlichen Vertretern der OAD gehören *Sulfonylharnstoffe* (z. B. Glimperid) sowie *Dipeptidylpeptidase 4-Inhibitoren* (z. B. Sitagliptin), welche die Insulinsekretion der Betazellen fördern,  *$\alpha$ -Glucosidase-Hemmer* (z. B. Acarbose), welche die Resorption der Glukose im Darm hemmen, *Insulinsensitizer* (z. B. Pioglitazon), welche die Insulinsensitivität der Gewebe verbessern, und *Metformin*, welches multiple blutzuckersenkende Stoffwechseleffekte hat – insbesondere eine Verzögerung der Glukoseresorption, Hemmung der Glukosefreisetzung der Leber (sog. *Glukoneogenese*) sowie eine Verbesserung der Insulinwirkung (Haupt, Standl & Mehnert, 2003; Standl, Janka & Mehnert, 2003). Die Behandlung mit *Inkretinmimetika* gehört zu den jüngeren Therapiemöglichkeiten des Typ-2-Diabetes. Dabei erfolgt ein- bis zweimal täglich eine subkutane Injektion des Wirkstoffs (alternativ auch einmal wöchentlich als Depot). Die verwendeten Wirkstoffe ahmen das körpereigene Hormon *Glucagon-like Peptid 1* (GLP-1) nach, welches für eine Stimulation der Insulinsekretion in Abhängigkeit von Nahrungsaufnahme verantwortlich ist. Darüber hinaus hemmen Inkretinmimetika die Freisetzung des Hormons *Glucagon*, welches als Insulin-Antagonist eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels durch Steigerung der *Glykogenolyse* sowie *Glukoneogenese* bewirkt. Metaanalysen zeigen eine signifikante Überlegenheit der Inkretinmimetika gegenüber klassischen OAD- oder Insulin-Monotherapien hinsichtlich HbA<sub>1c</sub>-Senkung und Hypoglykämie-Risiko (Shyangdan et al., 2011; Wang et al., 2011; Esposito et al., 2011). Außerdem fördert die Behandlung mit Inkretinmimetika die bei Typ-2-Diabetes meist indizierte Gewichtsreduktion (Vilsbøll, Christensen, Junker, Knop & Gluud, 2012; Amori, Lau & Pittas, 2007) und hat positive Effekte auf Gesundheit und Aktivität der Beta-Zellen (Asmar et al., 2010; Bunck et al., 2011; Gastaldelli, Brodows & D'Alessio, 2013; Shimoda et al., 2011), den Blutdruck sowie den Fettstoffwechsel der Patienten (Shyangdan et al., 2011; Vilsbøll et al., 2012).

In der aktuellen Behandlungspraxis finden neben den beschriebenen Monotherapien häufiger verschiedenartige Kombinationen aus Insulintherapien (ausschließlich mit Basalinsulin oder als *Basis-Bolus-Therapie*), OAD und Inkretinmimetika bei gleichzeitig bestehenden Empfehlungen zur Ernährungs- und Bewegungstherapie Anwendung.

### 2.3.3 Gegenüberstellung der klinischen Merkmale und Krankheitsbilder

Wie bereits erklärt, besteht der wohl markanteste Unterschied zwischen den Diabetes-Typen 1 und 2 in dem typischen Zeitpunkt der Krankheitsmanifestation. Wäh-



rend sich der Typ-1-Diabetes in der Regel in der ersten Lebenshälfte, meist im Kindes-, Jugend- oder frühen Erwachsenenalter, entwickelt, tritt ein Typ-2-Diabetes meist erst nach dem 40. Lebensjahr auf, wobei die Inzidenz bis zur siebten Dekade stark ansteigt (Kellerer et al., 2003). Darüber hinaus äußert sich die Manifestation eines Typ-1-Diabetes gewöhnlich in wesentlich stärkeren akuten Symptomen (vgl. Kap. 2.3.1), wohingegen ein Typ-2-Diabetes sich meist schleichend entwickelt und oft jahrelang unentdeckt bleibt. Bei beiden Diabetes-Typen ist die Geschlechtsverteilung insgesamt weitgehend ausgeglichen. Aktuelle Daten deuten zwar darauf hin, dass Frauen geringfügig häufiger betroffen sind als Männer (vgl. Tabelle 3). Jedoch kehrt sich mit zunehmendem Alter diese Regel um, sodass eine allgemeine Geschlechtsabhängigkeit nicht zu beobachten ist (RKI, 2012; Schipf et al., 2012). Patienten des Typs 1 sind in der Regel normalgewichtig, wohingegen der Typ-2-Diabetes mit Übergewicht und Adipositas assoziiert ist. Aufgrund der ungenügenden Insulinsekretion und des resultierenden Erfordernisses einer Insulintherapie stellt sich der Glukosestoffwechsel bei Typ-1-Diabetes grundsätzlich instabiler dar (Kerner et al., 2011). Auch besteht unter dem absoluten Insulinmangel ein wesentlich größeres Risiko einer ketoazidotischen Entgleisung als bei Patienten des Typs 2. Andererseits erlaubt die Insulintherapie eine individuelle Abstimmung der Insulingabe zur Blutzuckersenkung auf die jeweils aufgenommene Kohlenhydratmenge, weshalb ein Verzicht auf kohlenhydratreiche Kost nicht unbedingt erforderlich ist. Weitere Unterschiede sind Tabelle 5 zu entnehmen, welche die Charakteristika der beiden primären Diabetes-Typen gegenüberstellt.



**Tabelle 5: Genetische und phänotypische Merkmale von Typ-1- und Typ-2-Diabetes**

Merkmale	Diabetes-Typ	
	Typ-1-Diabetes	Typ-2-Diabetes
	<i>Genetische Merkmale</i>	
Familiäre Häufung:	gering	typisch
Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen:	30 bis 50%	über 50%
Erbgang:	multifaktoriell (polygen)	multifaktoriell (sehr wahrscheinlich polygen, genetische Heterogenie möglich)
Assoziation mit dem Humanen Leukozytenantigen (HLA)-System:	vorhanden	nicht vorhanden
	<i>Phänotypische Merkmale</i>	
Manifestationsalter:	meist Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene	meist mittleres und höheres Erwachsenenalter
Auftreten:	Beginn akut bis subakut	meist schleichend
Symptome:	häufig Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, Müdigkeit	häufig keine Beschwerden
Diabetesassoziierte Antikörper:	ca. 90-95% bei Manifestation	fehlen
Körpergewicht:	meist normgewichtig	meist übergewichtig
Stoffwechsel:	labil	stabil
Ketoseneigung:	ausgeprägt	fehlend oder gering
Insulinsekretion:	vermindert bis fehlend	subnormal bis hoch, qualitativ immer gestört
Insulinresistenz:	keine (oder gering)	oft ausgeprägt
Ansprechen auf Insulinsekretion fördernde Antidiabetika:	meist fehlend	zunächst meist gut
Erfordernis der Insulintherapie:	grundsätzlich	meist erst nach jahrelangem Verlauf der Erkrankung mit Nachlassen der Insulinsekretion

adaptiert nach Kerner et al. (2011).



## 2.4 Krankheitsverlauf und akute sowie langzeitliche Gesundheitsrisiken

Diabetes geht mit erheblichen Spätfolgen aufgrund der erhöhten Blutglukosekonzentration und daraus resultierenden Gefäßveränderungen, der *diabetischen Angiopathie*, einher (vgl. Kap. 2.4.2). Diese führt zu Durchblutungsstörungen, wodurch Schädigungen wichtiger Organe (z. B. Augen, Niere), Gewebe (z. B. Haut) und des Nervensystems entstehen (vgl. Kap. 2.4.2.1). Außerdem steigt das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und makroangiopathischen Ereignissen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall (vgl. Kap. 2.4.2.2). Daneben geht der Diabetes mit akuten Risiken aufgrund von Stoffwechsellentgleisungen einher. So können schwere Hyperglykämien zu einer Übersäuerung des Blutes (vgl. Kap. 2.4.1.1) oder Austrocknung (vgl. Kap. 2.4.1.2) führen, was unbehandelt mit Koma und Tod endet. Andererseits kann auch die Diabetesbehandlung Risiken bergen: Blutzuckersenkende Medikamente können mit einem erhöhten Auftreten schwerer Unterzuckerungen assoziiert sein, welche für die Betroffenen eine akute wie auch langfristige Gesundheitsbedrohung darstellen (vgl. Kap. 2.4.1.3). Akute Komplikationen sowie langfristige Gesundheitsrisiken bedingen, dass der Diabetes insgesamt mit einer erhöhten Morbidität sowie einer reduzierten Lebenserwartung einhergeht (vgl. Kap. 2.4.3). Das vorliegende Kapitel gibt eine Übersicht dieser gravierenden Gesundheitsrisiken.

### 2.4.1 Akute Gesundheitsrisiken

Da der Organismus bei Diabetes nicht in der Lage ist, die Glukosehomöostase selbstständig aufrecht zu erhalten, kann es zu schwerwiegenden Stoffwechsellentgleisungen kommen. Zu den hyperglykämischen Entgleisungen zählen die diabetische Ketoazidose (bei absolutem Insulinmangel, vgl. Kap. 2.4.1.1) und die hyperosmolare Entgleisung (bei relativem Insulinmangel, vgl. Kap. 2.4.1.2). Daneben kann es aufgrund der medikamentösen Diabetestherapie zu schweren hypoglykämischen Entgleisungen kommen (vgl. Kap. 2.4.1.3). Alle schweren diabetischen Stoffwechsellentgleisungen sind als akute medizinische Notfälle einzustufen.

#### 2.4.1.1 Diabetische Ketoazidose

Die Ketoazidose kann bei einem absoluten Insulinmangel auftreten, welcher in der Regel bei Typ-1-Diabetes sowie manchmal bei einem langjährig bestehenden Typ-2-Diabetes vorliegt. Erfolgt bei einer solchen Insulinabhängigkeit über längere Zeit keine Insulinzufuhr, so kann die im Blut befindliche Glukose nicht in die Zellen gelangen



(vgl. Kap. 2.1.1). Es resultieren eine Hyperglykämie mit Glukoseausscheidung im Urin sowie ein kritischer Energiemangel in den Zellen. Um diesen Mangel zu kompensieren, werden vermehrt Fettsäuren abgebaut (Lipolyse), wobei die *Ketokörper* Aceton, Acetessigsäure, 3-Hydroxybutansäure entstehen. Die sauren Ketokörper reichern sich im Blut an und senken dessen pH-Wert. Gleichzeitig verliert der Körper Flüssigkeit aufgrund der erhöhten Osmolarität des Urins und daher gesteigerten Wasserausscheidung (vgl. Kap. 2.4.1.2). Schließlich kommt es zur Übersäuerung (*Azidose*) durch die Ketonsäure. Die Symptome umfassen Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Müdigkeit und Schläfrigkeit, Benommenheit, Verwirrung, Muskelschwäche, Sehstörungen und nach Aceton riechenden Atem. Ferner weisen die Betroffenen meist ein pathologisches Atemmuster mit tiefem Ein- und Ausatmen (sog. *Kußmaul'sche Atmung*) auf. Unbehandelt führt die Ketoazidose zu Koma und Tod (Bojunga et al., 2003).

#### 2.4.1.2 Hyperosmolares hyperglykämisches Syndrom

Ist bei einem Diabetes eine ausreichende Insulinsekretion gegeben (bei Typ-2-Diabetes mit relativem Insulinmangel, seltener bei Typ-1-Diabetes mit ausreichender Restsekretion), so besteht das Risiko der Ketoazidose nicht. Das vorhandene Insulin hemmt die Lipolyse und gewährleistet gleichzeitig eine Mindestversorgung der Zellen mit Energie. Trotzdem kann es ohne Behandlung des Diabetes zu einer akut behandlungsbedürftigen Hyperglykämie kommen. Bei starken Hyperglykämien mit Glukosekonzentrationen von über 500 mg/dl erhöht sich die Osmolarität des Blutes derart, dass den Körperzellen Wasser entzogen wird. Gleichzeitig werden große Mengen Glukose über den Harn ausgeschieden, welcher dadurch ebenfalls eine erhöhte Osmolarität aufweist, sodass der Körper massiv „entwässert“ wird. Aufgrund des starken Flüssigkeitsverlustes kommt es zur Austrocknung (sog. *Exsikkose*). Die Symptome umfassen Polyurie, Polydipsie, Müdigkeit, Muskelschwäche, Appetitlosigkeit, Benommenheit, Blutdruckabfall, beschleunigte Herzfrequenz und verlöschende Eigenreflexe; zusätzlich kann akutes Nierenversagen auftreten (Bojunga et al., 2003). Die Exsikkose führt zum hyperosmolaren Koma, welches unbehandelt ebenfalls tödlich endet (ebd.).

#### 2.4.1.3 Hypoglykämie

Eine häufige unerwünschte Nebenwirkung blutzuckersenkender Medikamente besteht in Hypoglykämien. Eine Hypoglykämie ist eine abnorme Verringerung der Blutglukosekonzentration unter das stoffwechselgesunde Niveau. Über definitiv Grenzwerte herrscht Uneinigkeit, aber es werden meist Werte zwischen  $\leq 70$  mg/dl und  $\leq 60$  mg/dl zugrunde gelegt (ADA Workgroup on Hypoglycemia, 2005; Swinnen,



Mullins, Miller, Hoekstra & Holleman, 2009; Lippmann-Grob, 2012). Allgemein tritt bei einer fallenden Blutglukosekonzentration ab Werten  $\leq 65$  mg/dl eine sympathoadrenerge Gegenregulation auf und es kommt zu physischen und psychischen Symptomen des Zuckermangels, zum Beispiel kaltem Schweiß, Zittern, Blässe, Erregtheit, Heißhunger und Konzentrations-, Seh- und Sprachstörungen (Mitrakou et al., 1991; Nauck, Fritsche & Siegel, 2012). Blutzuckerwerte  $\leq 50$  mg/dl treten bei stoffwechselgesunden Menschen nicht auf, können jedoch durch blutzuckersenkende Medikamente hervorgerufen werden. Beispielsweise kann bei einer Insulintherapie durch die externe Insulinapplikation ein proportionales Übergewicht des Insulins in Relation zu der verfügbaren Glukose entstehen – häufig aufgrund eines zu großen Zeitabstandes zwischen Injektion und Nahrungsaufnahme, einer zu geringen Kohlenhydrataufnahme, einer versehentlichen Insulinüberdosierung, der zusätzlich blutzuckersenkenden Wirkung von Muskelarbeit oder der Hemmung der Glukosesynthese in der Leber durch Alkoholeinfluss (Lobmann & Lehnert, 2003). Auf diese Weise können schwere Hypoglykämien entstehen, bei denen sich Patienten nicht mehr selbst behandeln können und auf Fremdhilfe angewiesen sind. Erfolgen keine Gegenmaßnahmen (Einnahme schneller Kohlenhydrate, z. B. Traubenzuckerplättchen, Orangensaft), kommt es zur Bewusstlosigkeit, manchmal verbunden mit Krampfanfällen. Im Extremfall können schwere Hypoglykämieereignisse auch tödlich ausgehen. Zwar ist die direkt hypoglykämiebedingte Mortalität mit etwa 0,2% (Böhm et al., 2011) als gering zu bewerten. Jedoch führen Hypoglykämien mit Bewusstlosigkeit nicht selten zu schweren Stürzen oder Verkehrsunfällen. Außerdem spricht die aktuelle Studienlage dafür, dass rezidivierende schwere Hypoglykämien eine nachhaltige Beeinträchtigung kognitiver Funktionen hervorrufen können (Asvold, Sand, Hestad & Bjørgaas, 2010; Languren, Montiel, Julio-Amilpas & Massieu, 2013; Blasetti et al., 2011; Aung et al., 2012). Darüber hinaus zeigen Längsschnittstudien Assoziationen schwerer Hypoglykämien mit einer erhöhten kardiovaskulären sowie „All-Cause“-Mortalität (Bonds et al., 2012; Cryer, 2012; Garg, Hurwitz, Turchin & Trivedi, 2013; Hsu et al., 2013; Parsaik, Carter, Myers, Basu & Kudva, 2013).

Das Risiko von Hypoglykämien besteht sowohl bei Typ-1- als auch Typ-2-Diabetes. Allerdings scheinen Patienten des Typs 1 aufgrund des absoluten Insulinmangels und der Abhängigkeit von einer fortlaufenden Insulinzufuhr stärker gefährdet zu sein. So fand eine Untersuchung von Donnelly et al. (2005), dass schwere Hypoglykämien bei Typ-1-Diabetes etwa doppelt so häufig auftreten wie bei insulinbehandelten Patienten des Typs 2.

### 2.4.2 Langzeitliche Gesundheitsrisiken und Folgekrankheiten

Die primäre langzeitliche Gesundheitsfolge eines Diabetes besteht in Veränderungen der Blutgefäße (*diabetische Angiopathie*) aufgrund der erhöhten Glukosekonzent-



ration im Blut. Nach dem aktuellen Wissenstand handelt es sich dabei um eine zeitlich vorverlegte, schwere Form der Arteriosklerose. Die Ursache besteht vermutlich in einer zunehmenden und irreversiblen Ansammlung von Glukoseablagerungsprodukten an der inneren Gefäßwand sowie einer direkten toxischen Wirkung der Glukose darauf (Birrer, 2001). Infolge dessen kommt es zur zunehmenden Verengung und gegebenenfalls Verstopfung der Blutgefäße. Die resultierenden Durchblutungsstörungen führen wiederum zur Schädigung verschiedener Organe und Gewebe sowie Herz-Kreislauf-Komplikationen. Diese Komplikationen werden unter dem Begriff der *diabetischen Folgekrankheiten* zusammengefasst (Görlitz, Keller & Ziegler, 2008).

Die bisher größte im Bereich des Diabetes durchgeführte klinische Längsschnittstudie, die *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), fand einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen glykämischer Kontrolle und der Inzidenz diabetischer Folgekrankheiten. Die Ergebnisse dieser zwanzig Jahre dauernden Untersuchung belegten eindrucksvoll die Bedeutung der Hyperglykämie für das Folgeerkrankungsrisiko. Eine Verringerung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes um 1% reduzierte das Risiko eines Herzinfarkts um 14%, das Risiko mikroangiopathischer Komplikationen um 37% und die diabetesassoziierte Mortalität um 21% (Stratton et al., 2000).

Die diabetische Angiopathie kann sowohl die kleinen Blutgefäße (Arteriolen, Kapillaren) als auch die größeren Arterien und Schlagadern betreffen. Entsprechend wird zwischen *mikroangiopathischen* (vgl. Kap. 2.4.2.1) und *makroangiopathischen* Folgekrankheiten (vgl. Kap. 2.4.2.2) unterschieden (Birrer, 2001). Eine große epidemiologische Untersuchung zum Typ-2-Diabetes (aufgrund von *Disease-Management-Programm* (DMP)-Daten von 390.000 Diabetespatienten in Bayern) fand nach einer mittleren Diabetesdauer von sieben Jahren mikroangiopathische Komplikationen bei 19% und makroangiopathische Komplikationen bei 18% aller Patienten (Görlitz et al., 2008). Das Risiko dieser Komplikationen wird durch Rauchen noch deutlich gesteigert (Busch et al., 2006). Das vorliegende Kapitel stellt die gravierenden diabetischen Langzeitriskien im Einzelnen dar.

### 2.4.2.1 Mikroangiopathische Komplikationen

Zu den mikroangiopathischen Folgekrankheiten zählen die Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie und das Fußsyndrom, die Herzinsuffizienz sowie die arteriosklerotische Enzephalopathie mit verschiedensten neurologischen Defiziten. Dabei stellen die ersten vier die prominentesten Vertreter diabetischer Spätfolgen dar. Diese werden im Folgenden erläutert.

#### *Diabetische Retinopathie*

Die diabetische Retinopathie ist eine Erkrankung der *Retina* (Netzhaut) aufgrund von Durchblutungsstörungen und krankhaftem Wachstum retinaler Blutgefäße. Es



handelt sich um eine fortschreitende Krankheit mit zunehmender Verringerung des Sehvermögens (*Visusverlust*). In frühen Stadien kommt es zunächst zu punktuellen Verdickungen der Gefäße, Undichtigkeit und Einblutungen in die Netzhaut. Später tritt zunehmend eine krankhafte Gefäßneubildung mit Wucherungen und Einblutungen in den Glaskörper auf. Schließlich kann es im Zuge zunehmender Wucherung und Vernarbung der Gefäßbäume zur Abhebung der Netzhaut vom Untergrundgewebe kommen, was einen vollständigen Visusverlust hervorrufen und sogar zum Verlust des Auges führen kann (Joussen et al., 2003; Hammes & Lemmen, 2008). Resl und Clodi (2010) geben an, dass ab einer Diabetesdauer von 20 Jahren fast jeder Patient eine diabetische Retinopathie aufweist.

### ***Diabetische Nephropathie***

Bei der diabetischen Nephropathie handelt es sich um eine häufige, schwerwiegende Folgeerkrankung an den Nieren. Die pathogenen Mechanismen dieser Nierenerkrankung sind komplex und werden derzeit noch nicht vollständig verstanden. Es wird angenommen, dass aufgrund der Hyperglykämie strukturelle Veränderungen des Filtergewebes der Niere durch pathologische Gewebebildung und Ablagerungen von Glukose entstehen. Daneben spielen vermutlich entzündliche Prozesse des Immunsystems (sog. *Inflammationsprozesse*) sowie Wachstumsfaktoren eine Rolle für die Progredienz der Erkrankung. Im Verlauf der Nephropathie kommt es zu einer zunehmenden Vernarbung der Nierenkörperchen sowie zu deren gesteigertem Untergang. Entsprechend verliert die Niere zunehmend ihre Funktionalität, was sich in einer erhöhten Proteinausscheidung insbesondere des Albumins im Urin (sog. *Albuminurie*) widerspiegelt (Gabriëls, 2009; Hasslacher, 2008; Mai & Bobbert, 2009; Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes, 2013).

Ergebnissen der UKPDS zufolge weisen 10 Jahre nach Diagnose eines Typ-2-Diabetes rund 25% der Patienten eine Mikroalbuminurie (d. h. 30 – 300 mg Albuminausscheidung/24 Std.), 5% eine Makroalbuminurie (> 300 mg Albuminausscheidung/24 Std.) und knapp 1% eine chronische Niereninsuffizienz (*glomeruläre Filtrationsrate* [GFR] der Niere unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) auf (Adler et al., 2003). Bei diesen Patienten wurde gleichzeitig eine signifikant gesteigerte kardiovaskuläre Mortalität beobachtet: Diese lag bei 2% der Patienten mit Mikroalbuminurie, 3,5% der Patienten mit Makroalbuminurie und 12% derer mit Niereninsuffizienz pro Jahr.

Eine diabetische Nephropathie ist mit etwa 19% aller Fälle die häufigste Ursache eines terminalen Nierenversagens (Resl et al., 2010). Hemmelgarn et al. (2010) fanden bei Menschen mit Makroalbuminurie oder stark reduzierter GFR gegenüber Gesunden ein rund zweifach erhöhtes Risiko für akutes Herzversagen sowie eine zweifach gesteigerte „All-Cause“-Mortalität innerhalb von drei Jahren. Das Risiko einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz war unter diesen Risikofaktoren mindestens um das 30-fache erhöht. In einer ähnlichen Untersuchung zeigte bei stark reduzierter GFR sogar



eine um den Faktor drei gesteigerte „All-Cause“-Mortalität (Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, 2010).

### ***Diabetische Neuropathie***

Diabetische Neuropathien bezeichnen verschiedene Erkrankungen des zentralen sowie peripheren Nervensystems bei Diabetes. Obwohl die Pathogenese nur teilweise auf angiopathischen Veränderungen beruht, werden sie im Allgemeinen den mikroangiopathischen Komplikationen zugeordnet (Ziegler & Gries, 1996). Neben einer mikroangiopathisch bedingten Sauerstoffunterversorgung (sog. *Hypoxie*) der Nervenzellen bestehen die Hauptmechanismen in direkten schädlichen Effekten der Hyperglykämie auf das Nervengewebe. So kommt es aufgrund der hyperglykämischen Stoffwechsellage zu einer Schädigung der Kalium-Natrium-Austauschaktivität der Zellmembran mit zunehmender energetischer Erschöpfung der Zellen. Darüber hinaus führen Glykierungsprozesse und Hypoxie zu strukturellen Veränderungen am Axon. Es resultieren Störungen der axonalen Erregungsleitung insbesondere bei den langen sensorischen und motorischen Nervenfasern, seltener auch im Bereich des vegetativen Nervensystems (Reichel & Neundörfer, 1996).

Typische Symptome der *sensomotorischen Polyneuropathie* (PNP) sind Empfindlichkeitsstörungen, Taubheitsgefühle, Missempfindungen (z. B. Kribbeln, Brennen und Pelzigkeit), Schmerzen und Druckgefühle an den Füßen, Beinen oder Händen (Ziegler, 2013; Ziegler & Gries, 1996). In fortgeschrittenen Stadien kann die Schmerzsensorik (insbesondere an den Beinen) vollständig aufgehoben sein.

Eine *autonome Neuropathie* (ANP), welche das vegetative Nervensystem betrifft, kann unterschiedlichste Störungen und Symptome des gastrointestinalen Systems, des Herz-Kreislauf-Systems, der Drüsen (Hormonsekretion, Schweißsekretion) und weiterer wichtiger Funktionen hervorrufen. Hervorzuheben sind auch Sexualstörungen wie erektile Dysfunktion oder vaginale Lubrikationsstörung (Altwein & Keuler, 2003) sowie eine Austrocknung der Haut, welche im Bereich der Beine zusammen mit weiteren Risikofaktoren zur Entstehung des *diabetischen Fußsyndroms* (DFS) (s. u.) beitragen kann (Ziegler, 2013).

Die Prävalenzschätzungen für diabetische Neuropathien liegen bei 8% bis 54% der Patienten mit Typ-1-Diabetes und 13% bis 46% der Patienten mit Typ-2-Diabetes in Deutschland (Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes, 2011). Es wird angenommen, dass mindestens jeder dritte Mensch mit Diabetes im Laufe seines Lebens eine Neuropathie entwickelt (Ziegler, 2013).

### ***Diabetisches Fußsyndrom***

Das DFS umfasst ein heterogenes Krankheitsbild von Veränderungen, Verletzungen und Erkrankungen der unteren Extremitäten bis hinauf zu den Knien. Die Ursachen liegen in den angiopathisch bedingten Durchblutungsstörungen, insbesondere der



*peripheren arteriellen Verschlusskrankheit* (pAVK) (s. u.), sowie neuropathischen Veränderungen an den langen Nervenfasern der Beine (Lawall, 2013). Häufig kommt es im Rahmen der reduzierten motorischen Erregungsleitung sowie mangelnden sensorischen Rückmeldung zu Fehlbelastungen der Füße, woraus leicht Druckverletzungen resultieren können. Gleichzeitig führt die schlechte Durchblutung der Beine zu einer Nährstoffmangelversorgung der Haut, wodurch diese trocken, brüchig und anfällig für Verletzungen wird. Zusätzlich ist die Wundheilung aufgrund der schlechten Durchblutung herabgesetzt. Hautrisse und kleine Wunden werden aufgrund der unzureichenden *Nozizeption* (Schmerzwahrnehmung) oft nicht bemerkt und heilen schlecht ab, wodurch sich tiefe Geschwüre (sog. *Ulzera*) bilden können. Häufig kommt es in der Folge zu einem zusätzlichen Befall durch Krankheitserreger und multiresistente Keime wie *MRSA*. Die Krankheitserreger können tief in das Gewebe vordringen und schließlich Knochen, Sehnen und Gelenkkapseln angreifen. Bei schwerwiegenden Verläufen kann es zur Nekrose von Zehen oder Fußteilen kommen. In diesem Fall ist meist nur noch eine Amputation möglich. Ferner kann bei mit Keimen befallenen Wunden unter Umständen eine Blutvergiftung auftreten (Chantelau, 1999; Hanel et al., 2009; Lawall, 2013; Morbach et al., 2008).

Neben den oben beschriebenen Fußkrankheiten ist der sogenannte *Charcot-Fuß* als eigenständiges Krankheitsbild eines DFS zu nennen. Dabei führt ein Abbau der Knochensubstanz zur Destabilisierung der Fußknochen, sodass diese schließlich brechen. Aufgrund der reduzierten oder fehlenden Nozizeption (vgl. PNP, oben) wird der Bruch oft lange Zeit nicht bemerkt. Der Arztbesuch erfolgt häufig erst nach zunehmender Schwellung und Deformierung des Fußes aufgrund multipler Frakturen (Mittlmeier, Klaue, Haar & Beck, 2008; Rügenapf & Lang, 2003).

Schätzungen zufolge weisen in Deutschland etwa 250.000 Diabetespatienten eine Fußläsion auf und etwa 1 Million Menschen haben ein erhöhtes Risiko für ein DFS. Die Neuerkrankungsrate bei Diabetespatienten liegt bei 2,2 – 5,9% pro Jahr. Mit steigendem Lebensalter nimmt die Prävalenz des DFS zu – in der Gruppe der über-50-jährigen Diabetespatienten liegt sie zwischen 5 und 10% (Lawall, 2013).

#### 2.4.2.2 Makroangiopathische Komplikationen

Zu den makroangiopathischen Folgekrankheiten des Diabetes zählen die *koronaren Herzkrankheiten* (KHK) und *arteriellen Verschlusskrankheiten* (AVK) sowie daraus resultierende Akutkomplikationen. Darüber hinaus ist auch die erektile Dysfunktion eine häufige makroangiopathische Folge des Diabetes.

##### *Koronare Herzkrankheiten*

Führt ein schlecht eingestellter Diabetes langfristig zu makroangiopathischen Gefäßveränderungen, so sind von diesem Prozess häufig auch die Koronargefäße des



Herzens betroffen. Mit Fortschreiten der KHK kommt es zur Herzinsuffizienz und es steigt das Risiko eines Herzinfarktes. Die aktuelle Studienlage zeigt, dass die Prävalenz von KHK bei Diabetespatienten gegenüber stoffwechselgesunden Personen um das zwei- bis sechsfache erhöht ist (Brändle, Lehmann & Spinas, 2001; Grimaldi & Heurtier, 1999; Tschöpe, 2013). Darüber hinaus zeigen sich bei Diabetespatienten breitere und schwerwiegendere kardiovaskuläre Krankheitsbilder als bei nichtdiabetischen Vergleichspersonen (Rana et al., 2012). Diese Komplikationen können eindeutig auf die diabetische Angiopathie zurückgeführt werden (Schurgin, Rich & Mazzone, 2001). Umgekehrt weisen aktuelle Metaanalysen auf eine signifikante Senkung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse unter intensiviertem Blutzuckermanagement hin: Die Risikoreduktion beträgt dabei rund 15% für KHK und etwa 15 – 17% für einen Herzinfarkt (Ray et al., 2009; Turnbull et al., 2009). Demgegenüber ergaben die großangelegten Behandlungsstudien *ACCORD* und *ADVANCE* allerdings diskrepante Befunde für Patienten mit Typ-2-Diabetes, da sie bei dieser Gruppe keine signifikante Reduktion des KHK-Risikos unter intensiver Blutzuckerkontrolle nachweisen konnten (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, 2008; The ADVANCE Collaborative Group, 2008).

### **Arterielle Verschlusskrankheiten**

Die angiopathischen Veränderungen des Diabetes führen oft zu Verengungen und Verschlüssen im Bereich der Arterien und Aorten der Extremitäten, welche am häufigsten die Gefäße der Beine betreffen. Neben diesen *peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten* (pAVK) kommen ebenfalls häufig zerebrovaskuläre Erkrankungen vor, welche man als *zerebrale arterielle Verschlusskrankheiten* (cAVK) bezeichnet.

Die pAVK gehen mit starken Schmerzen der betroffenen Extremitäten einher, was zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Mobilität führt. Unbehandelte Verschlüsse können die Durchblutung so stark stören, dass daraus amputationspflichtige Nekrosen von Gliedmaßen oder der gesamten Extremität resultieren. Ferner besteht bei offener Gangrän das Risiko einer Sepsis (Janka, 1986). Die in Kapitel 2.4.2 zitierte bayrische DMP-Studie fand bei Typ-2-Patienten mit einer mittleren Diabetesdauer von sieben Jahren eine pAVK-Prävalenz von 8,9% (Görlitz et al., 2008).

Zu den häufigsten Konsequenzen der cAVK zählen sogenannte *transitorische ischämische Attacken* (TIA), leichtere Vorstufen eines *Apoplex* (Schlaganfall) mit reversiblen neurologischen Symptomen, sowie der Apoplex selbst. Obgleich die diabetesassoziierten Krankheiten *Hypertonie* und *Hyperlipidämie* ebenfalls mit einem gesteigerten Apoplex-Risiko einhergehen, stellt der Diabetes offenbar einen unabhängigen Risikofaktor dar (Diehm, 2013; Kissela et al., 2005; Kothari et al., 2002). Untersuchungen weisen bei Diabetespatienten ein zwei- bis viermal so hohes Apoplex-Risiko nach wie bei stoffwechselgesunden Vergleichspersonen. Bei zusätzlich bestehendem Nikotinabusus, Hypertonie und Hyperlipidämie potenziert sich das Risiko (Air & Kissela,



2007; Diehm, 2013). In der bayrischen DMP-Studie hatten 5,9% der Patienten eine Anamnese mit Schlaganfall (Görlitz et al., 2008).

### **2.4.2.3 Weitere Gesundheitskomplikationen bei Diabetes**

Neben den dargestellten Folgekrankheiten besteht noch eine Reihe weiterer Gesundheitsrisiken. Dazu zählen sexuelle Dysfunktionen beider Geschlechter als Folge neuropathischer sowie angiopathischer Erkrankungen (Altwein et al., 2003), eine gesteigerte Anfälligkeit für Infektionen (Haupt & Bojunga, 2003) und Hautkrankheiten (Kaufmann, 2003) als Folge einer ungünstigen Stoffwechsellage (bei Hauterkrankungen spielt auch die PNP eine Rolle, vgl. dazu Kap. 2.4.2.1), Störungen des Lipidstoffwechsels (Hyperlipidämie) mit daraus resultierenden kardiovaskulären Risiken und Leberverfettung (Richter, 2005), zahnmedizinische Erkrankungen, vor allem Parodontitis und Zahnfleischabszesse (Zafiroopoulos, 2012), Hyperurikämie und Gicht (Richter, 2005) sowie allgemeine Wundheilungsstörungen aufgrund einer reduzierten Durchblutung und der reduzierten Konzentration relevanter Wachstumsfaktoren (Chantelau, 1999). Darüber hinaus ist vor allem der Typ-2-Diabetes mit einer Reihe gesundheitlich relevanter Risikofaktoren assoziiert, welche unter dem Begriff *Metabolisches Syndrom* zusammengefasst werden. Dazu zählen neben der Hyperlipidämie und der Insulinresistenz auch die arterielle Hypertonie und Adipositas. Diese zählen zu den wichtigsten Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen (Joost, Giesen, Kluge, Ortlepp & Plum, 2000). Schließlich belegen epidemiologische Studien bei Diabetes ein erhöhtes Krebsrisiko, welches vor allem auf die hyperglykämische Stoffwechsellage, *Hyperinsulinämie* (erhöhte Insulinkonzentration im Blut) sowie chronische Inflammationsprozesse zurückgeführt wird (Barone et al., 2008; Emerging Risk Factors Collaboration, 2011; Noto, Tsujimoto, Sasazuki & Noda, 2011; Shikata, Ninomiya & Kiyohara, 2013).

### **2.4.3 Lebenserwartung bei Diabetes**

Aufgrund der gravierenden Gesundheitsrisiken und Folgekomplikationen ist es nicht verwunderlich, dass Diabetes mit einer reduzierten Lebenserwartung assoziiert ist. Ein Review von Resl et al. (2010) führt diesbezüglich einen mittleren Verlust von sieben bis acht Lebensjahren an. Für Patienten mit Typ-1-Diabetes berichtete Panzram (1984) eine im Vergleich zur Normalbevölkerung fünf- bis zehnfach gesteigerte Mortalität. 2011 wurde die bislang größte Metaanalyse zur diabetesassoziierten Mortalität veröffentlicht. Diese aggregierte Ergebnisse von 97 internationalen epidemiologischen Kohortenstudien mit insgesamt 820.000 Patienten. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Rauchverhalten und BMI wiesen Diabetespatienten im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes eine 80% höhere Gesamtmortalität auf. Im Einzelnen zeigte sich eine 2.3-fach erhöhte kardiovaskuläre Mortalität, eine 1.3-fach erhöhte Krebsmortalität



und eine 1.7-fach erhöhte Mortalität aus anderen speziellen Gründen. Den Ergebnissen zufolge ist die Lebenserwartung eines 50-jährigen Mannes mit Diabetes gegenüber einem Gleichaltrigen ohne Diabetes um 5,8 Jahre, die einer 50-jährigen Frau mit Diabetes gegenüber einer Gleichaltrigen ohne Diabetes um 6,4 Jahren reduziert. Eine Modellierung der UKPDS-Daten zum Typ-2-Diabetes zeigt ferner, dass sich die Lebenserwartung bei mangelnder glykämischer Kontrolle ( $\text{HbA}_{1c}$ -Wert  $> 10\%$ ) in Verbindung mit arterieller Hypertonie, Hyperlipidämie und Rauchen gegenüber Diabetespatienten mit niedrigem Risikoprofil um weitere 63% reduziert (Emerging Risk Factors Collaboration, 2011).



## **2.5 Bewertung der medizinischen Tragweite und Ausblick**

Die vorstehenden Ausführungen weisen Diabetes als chronische Krankheit mit erheblichen Anforderungen an die Lebensgestaltung und medizinische Selbstbehandlung (vgl. Kap. 2.3) sowie gravierenden akuten und langfristigen Gesundheitsrisiken (vgl. Kap. 2.4) aus. Vor diesem Hintergrund ist es nicht verwunderlich, dass Diabetes mit schwerwiegenden psychologischen Belastungsfaktoren sowie Problemen der Anpassung und Bewältigung einhergeht, wie im folgenden Kapitel 3 dargestellt wird.



## 3 Psychologische Belastungsfaktoren bei Diabetes mellitus

In Kapitel 2 wurde dargestellt, dass die Diagnose Diabetes weitreichende Anforderungen an das persönliche Gesundheits- und Selbstbehandlungsverhalten sowie die Lebensgestaltung bedeutet und mit gravierenden akuten und langfristigen Gesundheitsrisiken einhergeht. Betroffene erleben die Krankheit daher nicht selten als starke Belastung und Bedrohung der freien Lebensführung, was in der Regel ausgeprägtes psychisches Leid hervorruft. Das vorliegende Kapitel erläutert die psychologische Bedeutung des Diabetes als Krankheit mit vielfältigen emotionalen Belastungsfaktoren.

### 3.1 Die Diagnose als kritisches Lebensereignis

Die Auffassung, dass die Diagnose einer chronischen Krankheit ein kritisches Lebensereignis darstellen und zu psychischen Belastungsreaktionen führen kann, ist weit verbreitet (vgl. Kap. 1.2.2). Im Bereich des Diabetes war diese der Anlass für Untersuchungen, welche sich mit dem Auftreten psychischer Symptome sowie der Inzidenz akuter Belastungsstörungen und depressiver Störungen infolge der Diabetesmanifestation befassten. Marrero et al. (2013) beobachteten infolge der Diagnosestellung eine signifikante Reduktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wobei Patienten mit intensiven Behandlungsanforderungen die stärksten Veränderungen berichteten. Eine andere Studie untersuchte Jugendliche mit frisch manifestiertem Typ-1-Diabetes: Drei Tage nach der Diagnosestellung zeigten 17% der Patienten und 18% der Eltern die Symptome einer akuten Belastungsstörung (Cline, Schwartz, Axelrad & Anderson, 2011). Skinner et al. (2010) untersuchten neu diagnostizierte Patienten des Typs 2 innerhalb der ersten Wochen nach der Diagnose sowie zu drei weiteren Zeitpunkten innerhalb des folgenden Jahres. Sie beobachteten eine Prävalenz depressiver Symptome zwischen 18 – 22%, welche gegenüber Vergleichsdaten aus der britischen Allgemeinbevölkerung um den Faktor 1,5 – 1,8 erhöht war. 5% der Patienten wiesen eine chronische Depressivität über das gesamte folgende Jahr hinweg auf. Eine holländische Forschergruppe um Adriaanse untersuchte ebenfalls Personen mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes und verglich dabei Patienten, welche die Diabetesdiagnose als Zufallsdiagnose in der ambulanten Arztversorgung erhalten hatten, mit solchen, welche aufgrund ihres Risikoprofils an einem gezielten Screeningprogramm teilgenommen hatten. Patienten mit Zufallsdiagnose zeigten eine signifikant stärkere Beeinträchtigung des psychologischen Wohlbefindens sowie der subjektiven Gesundheit, als Personen der Hochrisikogruppe. Im Verlauf des folgenden Jahres zeigte die erste Gruppe zunehmend Verbesserungen hinsichtlich dieser psychologischen Belastung, während die zweite Gruppe keine signifikanten Veränderungen aufwies (Adriaanse et al.,



2004a; 2004b). Diese Ergebnisse legen nahe, dass vor allem die unerwartet auftretende Diagnose ein kritisches Ereignis mit emotionalen Konsequenzen darstellt.

Daneben haben sich epidemiologische Untersuchungen mit der Rolle der Diabetesdiagnose für die Entstehung psychischer Störungen befasst. In einer deutschen Studie zu psychiatrischen Syndromen bei frisch manifestierten Typ-1-Patienten zeigte sich eine Punktprävalenz von 12,5%, wobei insbesondere affektive und Angststörungen eine Rolle spielten. Die Prävalenz der Major Depression war gegenüber der altersangepassten Vergleichsgruppe etwa verdoppelt (Pettrak et al., 2003). Knol et al. (2007) untersuchten die Depressionsprävalenz bei Personen mit gestörter Nüchtern glukose versus Patienten mit bislang unerkanntem oder diagnostiziertem Typ-2-Diabetes in Holland. Im Vergleich zu stoffwechselunauffälligen Personen zeigten nur Patienten mit bekannter Diagnose eine signifikant gesteigerte Depressionsprävalenz (Quotenverhältnis: 1.69). Eine ähnliche US-amerikanische Studie untersuchte die 3-Jahres-Inzidenz erhöhter Depressivität bei Personen mit gestörter Nüchtern glukose, unbehandeltem oder behandeltem Typ-2-Diabetes im Vergleich zu stoffwechselgesunden Personen. Das Ergebnis war eine um 54% gesteigerte Inzidenz bei behandelten Diabetespatienten, während prädiabetische Personen und unbehandelte Patienten sich von gesunden Personen nicht unterschieden (Golden et al., 2008). Eine querschnittliche Studie mit vergleichbarem Gruppendesign in den USA fand eine deutlich höhere Depressionsquote: Demnach waren im Vergleich zu stoffwechselgesunden Personen die Prävalenz depressiver Störungen sowie der Gebrauch von Antidepressiva weder bei „Prädiabetes“ noch bislang unbekanntem Diabetes erhöht. Bei diagnostiziertem Typ-2-Diabetes wurde dagegen eine 1.8-fach gesteigerte Antidepressivanutzung und eine 4.3-fach gesteigerte Depressionsprävalenz ermittelt (Mezuk et al., 2013). Die dargestellten Befunde sprechen dafür, dass die Diagnose eines Diabetes zu Anpassungsreaktionen mit signifikanten Beeinträchtigungen der Lebensqualität und des Wohlbefindens sowie einem erhöhten Vorkommen depressiver Störungen führen kann.



## 3.2 Diabetesakzeptanz – Integration der Krankheit in Selbstbild und Lebensgestaltung

Der Begriff der *Diabetesakzeptanz* bezeichnet einen diabetesbezogenen Erlebenszustand, in dem der Patient „die körperlichen und psychischen Belastungen des Diabetes sowie dessen psychosoziale Auswirkungen in das eigene Leben integriert und in dem [...] Prozess der Auseinandersetzung mit der Erkrankung [...] seine Ressourcen aktiviert und positive Problemlösungen findet“ (Dlugosch, Nord-Rüdiger & Tost, 2002). Dieser Beschreibung stehen Patienten gegenüber, welchen es nicht gelingt, ihr Leben mit dem Bestehen und den Behandlungsanforderungen der chronischen Krankheit in einen angemessenen emotionalen und verhaltensmäßigen Zusammenhang zu bringen. So zeigen manche Diabetespatienten nicht nur infolge der Krankheitsdiagnose eine starke Belastung, sondern beschreiben selbst nach Jahren und Jahrzehnten den Diabetes als „furchtbare Bürde“. Von Behandlern wird dies häufig mit einer reduzierten Behandlungsadhärenz sowie einer unzureichenden glykämischen Kontrolle in Verbindung gebracht (Stenzel, 2012; Schmitt et al., 2013d).

Obgleich Diabetespatienten aller Altersbereiche von solchen Akzeptanzstörungen betroffen sind, wird ein gehäuftes Vorkommen bei Heranwachsenden und jungen Erwachsenen beobachtet. Beispielsweise weisen unveröffentlichte Daten des Autors anhand des Diabetesakzeptanzfragebogens *Acceptance and Action Questionnaire* (AADQ) darauf hin, dass die Prävalenz einer reduzierten Diabetesakzeptanz (AADQ-Wert > 30) bei Personen mit Typ-1-Diabetes bis 25 Jahre auf rund 27% zu beziffern ist. Von den Über-26-Jährigen weist noch ein Fünftel eine reduzierte Akzeptanz auf, wobei ab dem Alter von 40 Jahren Akzeptanzprobleme zunehmend seltener werden. Daneben weisen auch mehrere Studien diabetesbezogene Anpassungsprobleme bei jungen Patienten nach: So spricht eine Studie mit diabetischen versus stoffwechselgesunden Kindern und Jugendlichen dafür, dass vor der Adoleszenz nur geringe Beeinträchtigungen der Lebensqualität und psychische Probleme bestehen. Ab dem Adoleszenzalter zeigten die Patienten sowohl nach Selbstbericht als auch Angaben der Eltern signifikant mehr emotionale und Verhaltensauffälligkeiten sowie eine geringere Lebensqualität als ihre stoffwechselgesunden *Peers*. Diese Auffälligkeiten gingen zusätzlich mit einer schlechteren Blutzuckereinstellung einher (Nardi et al., 2008). Auch die Untersuchungen von Swift, Seidman und Stein (1967) sowie Martínez Chamorro, Lastra Martínez und Luzuriaga Tomás (2001) sprechen dafür, dass Heranwachsende mit Diabetes häufiger von emotionalen Problemen betroffen sind als Gleichaltrige ohne Diabetes. Dabei scheint das höchste Risiko im mittleren Adoleszenzalter zu bestehen (Kakleas, Kandyla, Karayianni & Karavanaki, 2009). Zusätzlich weist eine Studie von Boeger, Seiffge-Krenke und Roth (1996) darauf hin, dass junge Diabetespatienten im Vergleich zu ihren adoleszenten *Peers* überproportional starke Verleugnungsmechanismen aufweisen, was dysfunktionale Anpassungsprozesse nahelegt. Tilden,



Charman, Sharples und Fosbury (2005) beschreiben anhand des Falls einer jungen Patientin mit Typ-1-Diabetes wie der Diabetes ein negatives Selbstbild begünstigen und gravierende Identitätsstörungen hervorrufen kann. Der Fall zeigt auch, dass diese Störungen zu Krankheitsabwehrverhalten und einer reduzierten Behandlungsadhärenz führen können. Dieses Verständnis von Diabetesakzeptanzstörungen erklärt, warum diese in einem jüngeren Lebensalter gehäuft vorkommen: Die Adoleszenz ist als Lebensphase der Identitätsentwicklung besonders anfällig für die Entwicklung negativer Selbstbilder, welche den Selbstwert bedrohen können (Oerter & Dreher, 2002). Daher ist das Risiko einer Fehlanpassung in dieser Phase vermutlich besonders hoch, wie auch Hadlandsmayh, White, Nesin und Greco (2013) vermuten.

Unabhängig davon, in welchem Lebensalter eine Diabetesakzeptanzstörung besteht, ist davon auszugehen, dass negative Auswirkungen auf die Identität und das psychische Wohlbefinden resultieren. Gemäß der *Self-Discrepancy Theory* (Higgins, 1987) stellen Diskrepanzen zwischen gegebenen Personeneigenschaften (sog. *Real-Selbst*) und den idealisierten, gewünschten Eigenschaften (*Ideal-Selbst*) einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung psychischer Störungen dar. In einer Studie klärten solche Diskrepanzen 39% der Depressionsvarianz im *Beck-Depressions-Inventar* (BDI) auf (Higgins, 1987). Dieser Hintergrund legt nahe, dass Diabetesakzeptanzstörungen, welche häufig mit starken Selbstdiskrepanzen assoziiert sind (Dlugosch et al. 2002; Lewko et al., 2007), die Entstehung depressiver Störungen begünstigen können.

Die aktuelle Befundlage weist darauf hin, dass eine reduzierte Diabetesakzeptanz oder *Diabetes-Nonakzeptanz* mit einer reduzierten Lebensqualität (Lewko et al., 2007; Lewko, Zarzycki & Krajewska-Kulak, 2012; Shobhana et al., 2003), einer negativen Bewertung der Selbstbehandlung (Misra & Lager, 2008) und einer reduzierten glykämischen Kontrolle (Garay-Sevilla, Malacara, Gutiérrez-Roa & González, 1999; Richardson, Adner & Nordström, 2001; Sandén-Eriksson, 2000; Schmitt, Gahr, Hermanns, Kulzer & Haak, 2013a; Schmitt, Hermanns, Reimer, Haak, Kulzer, 2014d) einhergeht. Darüber hinaus zeigten sich auch Zusammenhänge zwischen Diabetes-Nonakzeptanz und depressiven Symptomen (Lewko et al., 2012; Schmitt et al., 2013a) und Störungen (Schmitt, Reimer, Ehrmann, Kulzer, Haak & Hermanns, 2015d). Schmitt et al. (2014b) fanden Diabetes-Nonakzeptanz nicht nur mit einer schlechteren glykämischen Kontrolle sondern auch einer reduzierten Diabetes-Selbstbehandlung assoziiert und diskutierten vor diesem Hintergrund den potenziellen Nutzen der gezielten Erfassung dieses Merkmals. Darüber hinaus legt eine aktuelle Analyse dieser Arbeitsgruppe nahe, dass der negative Zusammenhang zwischen Nonakzeptanz und glykämischer Kontrolle über eine reduzierte Selbstbehandlung des Diabetes mediiert wird (Schmitt et al., 2015c). Zusätzlich spricht eine Psychotherapiestudie hinsichtlich Interventionen der *Acceptance and Commitment Therapy* (ACT) dafür, dass eine Steigerung der Diabetesakzeptanz mit positiven Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle einhergehen kann (Gregg, Callaghan, Hayes & Glenn-Lawson, 2007).



### 3.3 Belastung durch fortlaufende Behandlungsanforderungen

Die Auseinandersetzung mit der chronischen Krankheit und ihrer Behandlung stellt einen dauerhaften Belastungsfaktor im Leben von Diabetespatienten dar. Wie bereits in vorangehenden Kapiteln erläutert, sieht sich der Mensch mit Diabetes einem fortwährenden Behandlungserfordernis ausgesetzt, welches täglich mit verschiedenen Bereichen einer selbstbestimmten Lebensführung in Konflikt gerät. Zu den primären Anforderungen zählen die konsequente Umsetzung der Selbstbehandlung, die regelmäßige Kontrolle der eigenen Stoffwechsellage sowie die Abstimmung von zeitlichen Abläufen, Ernährung, Bewegung und Medikation, welche insbesondere bei spontanen Aktivitäten oder in Belastungssituationen erschwert sein kann (Schmitt, 2010). In einer randomisierten Studie initiierten Marrero et al. (2013) verschiedene Therapien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Alle Behandlungen waren mit einem Abfall der Lebensqualität assoziiert, wobei jedoch Therapien mit stärkeren Auswirkungen auf den Lebensalltag signifikant größere Einbußen bewirkten.

Unangenehme soziale Situationen wie Unwissenheit und Unverständnis Dritter bezüglich des Diabetes oder die öffentliche Durchführung von Therapieverhalten (z. B. Blutzuckerselbstkontrolle, Insulininjektion) stellen ebenfalls potenzielle Belastungen dar. Diese Konflikte können insbesondere im Leistungskontext (z. B. Beruf) sowie in Bereichen der Partnersuche/ Partnerschaft zu Verunsicherung und Leid führen. Darüber hinaus ist die Erkrankung häufig mit existenziellen Ängsten besetzt, welche die tägliche Bewältigung des Lebens mit Diabetes zusätzlich erschweren können (vgl. Kap. 3.2).

Ein weiteres Problem besteht darin, dass Diabetespatienten oft die persönliche Kontrolle über den Diabetes und das Risiko von Folgekrankheiten als eingeschränkt erleben (Nagelkerk, Reick & Meengs, 2006). Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn ein dysregulativer Diabetes vorliegt, bei welchem die Stoffwechsellage instabil und schwer kontrollierbar ist. In diesem Fall treten trotz Einhaltung aller Behandlungsregeln unerklärliche Schwankung des Blutzuckers auf, welche leicht Misserfolgs- und Versagensgefühle hervorrufen können. Insgesamt ist das Erleben unzureichender Kontrolle über den Diabetes ein verbreitetes Problem, welches die diabetesbezogene Selbstwirksamkeit verringern, die Behandlungsmotivation senken und den Behandlungserfolg beeinträchtigen kann (Nagelkerk et al., 2006; Snoek, 2002). Es besteht außerdem das Risiko einer *gelernten Hilflosigkeit* bezüglich des Diabetes: Erlebt der Patient trotz seiner Bemühungen die Diabetestherapie als wenig oder nicht kontrollierbar, können daraus dauerhafte Resignation, Hoffnungslosigkeit und depressive Symptome resultieren (Hirsch, 2002). Reduzierte Selbstwirksamkeit und gelernte Hilflosigkeit bei Diabetes werden verständlicherweise mit einer schlechteren glykämischen Kontrolle assoziiert (Kuttner, Delamater & Santiago, 1990; Snoek, 2002).



Diese Vielzahl potenzieller Belastungsfaktoren und insbesondere die Kumulation negativer Erlebnisse können zu Reaktionen führen, welche in der Literatur mit dem Begriff *Diabetes-Burn-Out* beschrieben wurde (Snoek, 2002). Dieser bezeichnet einen Zustand von Resignation, Pessimismus und Motivationsverlust bezüglich des Diabetes, verringerter diabetesbezogener Selbstwirksamkeit sowie dysfunktionalem Verhalten bezüglich Selbstbehandlung und Gesundheitsfürsorge (Hirsch, 2002). Als Risikofaktoren gelten ein übermäßiges Engagement und Perfektionismus bei der Selbstbehandlung sowie das wiederkehrende Erleben von Behandlungsanforderungen, Misserfolgen und Gesundheitsrisiken über viele Jahre hinweg (Hirsch, 2002).



### 3.4 Diabetesbedingte Stigmatisierung

Ein weiterer psychologischer Belastungsfaktor besteht in der Auseinandersetzung mit diabetesbezogenen Vorurteilen und Stigmatisierung. Dabei ist zu unterscheiden zwischen der *sozialen Stigmatisierung* im weiteren und der *krankheitsbedingten Stigmatisierung* im engeren Sinne (Schabert, Browne, Mosely & Speight, 2013). Aufgrund der Wahrnehmung spezieller Eigenschaften von Menschen mit Diabetes (z. B. einer speziellen Ernährung) durch Dritte, der Assoziation dieser Eigenschaften mit negativen Stereotypen sowie resultierenden Gruppenbildungs- und Abgrenzungsprozessen kann es zu sozialer Stigmatisierung und diskriminierendem Verhalten kommen. Krankheitsbedingte Stigmatisierung basiert dagegen direkt auf der negativ wahrgenommenen Persönlichkeit von Menschen mit Diabetes aufgrund der negativen Eigenschaft *Krankheit*. Speziell bei Typ-2-Diabetes kann auch Stigmatisierung aufgrund von Übergewicht und Adipositas ein zentrales Problem darstellen (Teixeira & Budd, 2010).

In einem Review berichten Schabert et al. (2013), dass diabetesassoziierte Stigmata von vielen Patienten als bedeutsame negative Konsequenz eines Diabetes berichtet werden. Demnach schlagen sich Stigmatisierungsprozesse in vielen Lebensbereichen nieder, wobei im Arbeitsumfeld und den sozialen Beziehungen besonders gefährdete Felder bestehen. Im Rahmen der internationalen großangelegten *Diabetes Attitudes Wishes and Needs* (DAWN2) Studie wurden 8.596 Diabetespatienten in 17 Ländern befragt. 23% der Personen mit Typ-1- und 9% der Personen mit Typ-2-Diabetes gaben an, im sozialen Umfeld Diskriminierung bezüglich ihres Diabetes erlebt zu haben (Nicolucci et al., 2013). Auch Studien der Australischen Forschergruppe um Speight belegen, dass diabetesbezogene Stigmatisierung bei den beiden häufigsten Diabetes-Typen ein wichtiges Thema ist (Browne, Ventura, Mosely & Speight, 2013; 2014).

Diabetesbedingte Stigmatisierung ruft starke Belastungen des Wohlbefindens hervor und kann depressive Reaktionen begünstigen (Schabert et al., 2013). Darüber hinaus kann sie ein wesentliches Hindernis einer effektiven Diabetesbehandlung darstellen und deren Erfolg nachhaltig beeinträchtigen: Beispielsweise ist die Furcht vor Stigmatisierung aufgrund einer Insulintherapie einer der zentralen Gründe für die Verweigerung deren Beginns oder Intensivierung trotz ungenügenden Erfolgs der bestehenden Therapie. Zu den resultierenden Folgen zählen eine ineffektive Diabetestherapie sowie reduzierte glykämische Kontrolle (Brod, Kongsø, Lessard & Christensen, 2009; Tak-Ying Shiu, Kwan & Wong, 2003).



## 3.5 Diabetesspezifische Ängste

Peyrot und Rubin (1997) fanden erhöhte Angstsymptome bei der Hälfte aller untersuchten Diabetespatienten, wohingegen solche bei lediglich 9% der Normalbevölkerung festzustellen waren. Auch die metaanalytischen Ergebnisse von Grigsby, Anderson, Freedland, Clouse und Lustman (2002) sowie Smith et al. (2013) stellen ein bei Diabetes gehäuftes Vorkommen erhöhter Angstsymptome sowie Angststörungen heraus. An dieser Stelle soll auf zwei verbreitete diabetesspezifische Ängste näher eingegangen werden, die Angst vor diabetischen Folgekrankheiten oder „Progredienzangst“ und die Angst vor hypoglykämischen Stoffwechselentgleisungen oder „Hypoglykämieangst“.

### 3.5.1 Diabetesbezogene Progredienzangst

Diabetes ist eine progressive Erkrankung, welche zu gravierenden gesundheitlichen Folgekomplikationen führen kann (vgl. Kap. 2.4). Es ist daher nicht verwunderlich, dass viele Patienten ausgeprägte Ängste hinsichtlich ihrer gesundheitlichen Zukunft berichten und diabetesbezogene *Progredienzangst* die vermutlich häufigste diabetesspezifische Angstsymptomatik darstellt (Dankert et al., 2003). Der Begriff bezeichnet allgemein die Angst vor dem Fortschreiten einer Erkrankung und den resultierenden biopsychosozialen Konsequenzen (Dinkel, 2013). Typische Angstthemen sind dabei die Angst vor Autonomieverlust und Hilflosigkeit, die Angst, nicht mehr für Familie oder Partner da sein zu können, die Angst, nicht mehr arbeiten zu können, sowie Angst vor einer Beeinträchtigung der familiären Beziehungen durch Folgekrankheiten (Dinkel, 2013; Herschbach et al., 2001; 2005). Berg et al. (2011) untersuchten Progredienzangst bei Patienten mit verschiedenen chronischen Krankheiten. Dabei zeigten Diabetespatienten die drittstärkste Angstintensität nach Patienten mit Rheuma und Morbus Parkinson. Eine Studie von Janzen Claude, Hadjistavropoulos und Friesen (2013) fand erhöhte Angst vor Folgekrankheiten bei rund einem Viertel aller untersuchten Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Meltzer und Egleston (2000) befragten Patienten des Diabetes-Typs 1 hinsichtlich des wahrgenommenen Risikos schwerer Folgekrankheiten. Sie stellten fest, dass das wahrgenommene Risiko, aufgrund des Diabetes zu erblinden, rund zweimal, das wahrgenommene Risiko, eine dialyseabhängige Nephropathie zu entwickeln, rund viermal, und das wahrgenommene Risiko, eine Amputation zu erleiden rund 13-mal höher eingeschätzt wurde als das anhand „objektiver“ Risikofaktoren von den Autoren bestimmte „reale“ Risiko. Eine britische Studie zeigte bei beiden primären Diabetes-Typen hohe Prävalenzen der Angst vor diabetesbedingtem Visusverlust: 18% aller Befragten gaben diesbezüglich eine intensive Angstsymptomatik an. Eine andere britische Studie zeigt, dass objektive



Risikofaktoren nur einen geringen Teil der diabetesbezogenen Progredienzanstanz erklären, was dafür spricht, dass es sich um eine hochgradig subjektive und irrationale Angst handelt (Luckie et al., 2007). Bei Patienten des Diabetes-Typs 2 scheint zusätzlich ein zentrales Angstthema in der *Angst vor einer Insulintherapie* zu bestehen (Peyrot et al., 2005). Diese wird scheinbar häufig als Folge des eigenen Therapieversagens und Signal der Krankheitsprogredienz bewertet und daher abgewehrt (Benroubi, 2011; Polonsky et al., 2011). Schließlich zeigt eine schottische Studie über diabetesbezogene Progredienzanstanz eine Assoziation mit einer erhöhten Depressionsprävalenz (Taylor, Crawford & Gold, 2005), was darauf hinweisen könnte, dass Progredienzanstanz einen Risikofaktor für depressive Störungen darstellt.

### 3.5.2 Hypoglykämieangst

Nach der Progredienzanstanz stellt die Angst vor schweren hypoglykämischen Stoffwechsellentgleisungen oder *Hypoglykämieangst* die zweithäufigste diabetesspezifische Angstsymptomatik dar (Cebulla, Kulzer & Inhof, 1992). Hinter dieser Angst steht meist die Erfahrung, dass Hypoglykämien mit verschiedenen aversiven Konsequenzen einhergehen, darunter unangenehme körperliche, affektive und kognitive Symptome sowie negative Reaktionen von Mitmenschen. Diese Erfahrung kann zur Entwicklung einer ausgeprägten Hypoglykämieangst mit daraus resultierenden Vermeidungsverhaltensweisen führen (Cox, Irvine, Gonder-Frederick, Nowacek & Butterfield, 1987). Anderbro et al. (2010) berichten, dass wesentliche Prädiktoren dieser Angst neben einem weiblichen Geschlecht in bereits erlebten schweren Hypoglykämien und hypoglykämischen Notfällen bestehen. Auf wahrgenommene Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie reagieren Patienten mit Hypoglykämieangst mit intensiven Angstgefühlen. Auch sind als Hypoglykämiesymptome gedeutete körperliche Empfindungen oft stark angstbesetzt (Kulzer, 1996). Darüber hinaus ist Hypoglykämieangst mit weitreichenden Auswirkungen auf das psychische Wohlbefinden assoziiert: Die Patienten berichten Gefühle von Niedergeschlagenheit, Unglück und Verzweiflung (ebd.), ihre Lebensqualität ist reduziert und es kommen häufig depressive Symptome vor (Maier, 2002; Green, Fox & Grandy, 2012). Ein Review von Wild et al. (2007) spricht dafür, dass Hypoglykämieangst mit negativen Auswirkungen auf die Diabetestherapie sowie entsprechenden langzeitlichen Risiken assoziiert ist.



### 3.6 Bewertung der psychologischen Tragweite und Ausblick

Die Ausführungen dieses Kapitels zeigen die gravierende psychologische Bedeutung der Diagnose Diabetes für die persönliche Lebensführung auf und beleuchten die vielfältigen Bewältigungsanforderungen im Rahmen dieser chronischen Krankheit: Zunächst stellt die Diagnose ein gravierendes negatives Lebensereignis dar (vgl. Kap. 3.1). Noch bedeutender erscheint allerdings das Erfordernis der Integration diabetesbedingter Anforderungen und Einschränkungen in das eigene Leben (vgl. Kap. 3.2), die lebenslange Durchführung der Selbstbehandlung sowie die emotionale Bewältigung akuter und langzeitlicher Gesundheitsrisiken (vgl. Kap. 3.3), welche häufig stark angstbesetzt sind (vgl. Kap. 3.5). Die meisten dieser Aspekte werden mit Einschränkungen von Wohlbefinden und Lebensqualität sowie einem gesteigerten Vorkommen depressiver Symptome assoziiert (ebd.). Es ist daher nicht verwunderlich, dass Diabetespatienten eine erhöhte Vulnerabilität für psychische, insbesondere depressive Störungen unterstellt wird – eine Auffassung, welche zahlreiche Befunde über ein gesteigertes Vorkommen depressiver Störungen bei Diabetes bekräftigen (vgl. Kap. 4.1.1).

Im folgenden Kapitel wird die aktuelle Datenlage hinsichtlich der Komorbidität von Diabetes und Depression, speziell bezüglich Epidemiologie (vgl. Kap. 4.1), Ätiologie (vgl. Kap. 4.2) und negativen Auswirkungen auf Gesundheitsaspekte (vgl. Kap. 4.3) umfassend dargestellt. Daraus werden anschließend die Studienziele und zentralen Fragestellungen der Untersuchung abgeleitet (vgl. Kap. 5). Unter anderem sollen im Rahmen dieser Arbeit einige der wichtigsten der vorstehend dargestellten diabetesspezifischen Belastungsfaktoren als Risikofaktoren depressiver Störungen bei Diabetes untersucht werden (vgl. Kap. 5.2).



## 4 Die Komorbidität von Diabetes und depressiven Störungen

In Kapitel 1 wurde eine erhöhte Prävalenz depressiver Störungen bei Menschen mit chronischen körperlichen Krankheiten aufgezeigt. Kapitel 2 erläuterte die gravierenden körperlichen Risiken eines Diabetes, Kapitel 3 seine psychologische Tragweite. Vor diesem Hintergrund sind Assoziationen zwischen der chronischen Krankheit Diabetes und depressiven Störungen naheliegend. Theorien und Befunde zur Komorbidität von Diabetes und depressiven Störungen werden nun im vorliegenden Kapitel dargestellt. Die Ausführungen beziehen sich auf epidemiologische Grundlagen, Erkenntnisse zur Ätiologie sowie Befunde über negative Auswirkungen der Komorbidität auf Aspekte der Diabetesbehandlung und Krankheitsprognose sowie Lebensqualität und Wohlbefinden.

### 4.1 Epidemiologische Grundlagen

Dieses Kapitel führt in die epidemiologischen Grundlagen der Komorbidität – Prävalenz und Inzidenz depressiver Störungen bei Diabetes sowie Diabetesinzidenz bei depressiven Patienten – ein.

#### 4.1.1 Prävalenz depressiver Störungen bei Diabetes

Die metaanalytische Literatur zur Prävalenz depressiver Störungen bei Diabetes umfasst fünf internationale Analysen, publiziert zwischen 1993 und 2012. Tabelle 6 zeigt diese Untersuchungen und ihre Ergebnisse in der Übersicht. Insgesamt liegen Prävalenzschätzungen zwischen 12 und 27% vor. Bei Typ-1-Diabetes belaufen sich die Schätzungen auf 11,5 – 21,7%, während die Werte bei Typ-2 im Bereich zwischen 16,5 – 27,0% liegen. Jedoch ist zu beachten, dass alle vorliegenden Analysen nicht nur Primärstudien mit Depressionsdiagnostik anhand des Goldstandards *psychodiagnostisches Interview* sondern auch anhand der Cut-Off-Werte typischer Selbstberichtsskalen zur Erfassung depressiver Stimmung einschließen. Da die numerischen Grenzwerte der Depressionsinventare allerdings nicht an den diagnostischen Kriterien depressiver Störungen (vgl. Kap. 1.1) orientiert sein können, führt eine solche Operationalisierung unweigerlich zur Überschätzung der Prävalenz. Die Analysen von Gavard, Lustman und Clouse (1993) sowie Anderson et al. (2001) bestätigen dies, indem sie mittels Interview bestimmte Prävalenzen von 11,4 – 14,0% fragebogenbasierten Prävalenzen von 31,0 – 32,4% gegenüberstellen. Und auch die Analyse von Barnard et al. (2006) über Patienten mit Typ-1-Diabetes zeigt eine deutlich höhere Selbstberichtsprävalenz

**Tabelle 6: Metaanalytische Befunde zur Prävalenz depressiver Störungen bei Diabetes**

Analyse	Primärstudien	Diagnostik	Prävalenz
<i>Diabetes mellitus (alle Diagnosen)</i>			
Gavard et al., 1993	20 Studien (9 kontrolliert) mit Publikation bis 1993	Diagnostisches Interview oder Self-Report <sup>a</sup>	Alle Studien mit Interview: <b>14,0 – 15,4%</b> Kontrollierte Studien: - Interview: 14,0% - Self-report: 32,4
Anderson et al., 2001	39 Studien (18 kontrolliert) mit Publikation bis 2000, Gesamtumfang 21.351	Diagnostisches Interview oder Self-Report <sup>a</sup>	Alle Studien: <b>25,3%</b> Kontrollierte Studien: - Diabetes: 20,5% - Kontrollgruppe: 11,4% - Odds Ratio: 2.0 Interview: 11,4% Self-report: 31,0%
<i>Typ-1-Diabetes mellitus</i>			
Anderson et al., 2001	13 Studien (3 kontrolliert) mit Publikation bis 2000	Diagnostisches Interview oder Self-Report <sup>a</sup>	Alle Studien: <b>21,3%</b> Kontrollierte Studien: - Diabetes: 21,7% - Kontrollgruppe: 8,6%
Barnard et al., 2006	14 Studien (4 kontrolliert) mit Publikation zwischen 1984 und 2003	Diagnostisches Interview oder Self-Report <sup>a</sup>	Alle Studien: <b>12,0 – 13,4%</b> Kontrollierte Studien: - Diabetes: 12,0% - Kontrollgruppe: 3,2% - Odds Ratio: 2.36 Interview: 11,5% Self-report: 20,0%
<i>Typ-2-Diabetes mellitus</i>			
Anderson et al., 2001	15 Studien (7 kontrolliert) mit Publikation bis 2000	Diagnostisches Interview oder Self-Report <sup>a</sup>	Alle Studien: <b>27,0%</b> Kontrollierte Studien: - Diabetes: 16,5% - Kontrollgruppe: 6,4%
Ali et al., 2006	9 kontrollierte Studien mit Publikation zwischen 1980 und 2005, Gesamtumfang 51.300	Diagnostisches Interview oder Self-Report <sup>a</sup>	Diabetes: <b>17,6%</b> Kontrollgruppe: 9,8% Odds Ratio: 1.6 Frauen: 23,8% Männer: 12,8%
Roy et al., 2012	Mindestens 13 kontrollierte Studien mit Publikation bis 2011	Diagnostisches Interview oder Self-Report <sup>a</sup>	Diabetes: <b>19,1%</b> Kontrollgruppe: 10,7%

<sup>a</sup> Diagnostik anhand eines Cut-Off-Wertes im Depressions-Fragebogen NNB, nicht näher bezeichnet.  
Odds Ratio = Quotenverhältnis.



von 20,0%, welche 11,5% Interviewdiagnosen gegenübersteht. Allerdings ermöglichen nicht alle bestehenden Metaanalysen eine solche Differenzierung nach Methode, sodass die Datenlage insgesamt folgendermaßen zusammenzufassen ist: Die Prävalenz *klinischer depressiver Störungen* bei Diabetes – wobei davon auszugehen ist, dass in erster Linie die *Major Depression* erfasst wurde – dürfte zwischen 11% und 14% liegen. Eine Spezifikation des Diabetes-Typs ermöglichen nur Barnard et al. (2006), wobei sich ihre Prävalenzschätzung von 11,5% für Typ-1-Diabetes gut in das bestehende Gesamtbild einpasst. Da die gemischten Studienpopulationen von Gavard et al. (1993) und Anderson et al. (2001) jedoch sowohl Typ-1- als auch Typ-2-Diabetes bezeichnen, sprechen die vorliegenden Daten insgesamt dafür, dass die Prävalenzen depressiver Störungen bei beiden Diabetes-Typen in dem genannten Bereich liegen dürften. Die Depressionsquote von Diabetespatienten im Vergleich zu „Nicht-Diabetikern“ liegt dabei zwischen 1.60 und 2.36 – im Mittel bei 1.99, also einer etwa verdoppelten Depressionsprävalenz.

Ein aktuelles Review der Primärliteratur betont allerdings, dass die Datenlage die englischsprachigen Länder deutlich überrepräsentiert, während es an kulturübergreifenden Vergleichen mangelt (Lloyd et al., 2012). Tatsächlich zeigt beispielsweise die umfangreiche Datenbasis der Studie von Anderson et al. (insgesamt 42 Primärstudien) 26 US-amerikanische (62%), 4 britische (10%), 3 andere nicht-europäische (Kanada, China, Türkei) (7%) und 9 andere europäische Herkunftsländer (21%). Insgesamt findet sich darunter nur eine Studie deutschen Ursprungs, was 2% der Gesamtdatenlage ausmacht. Die Metaanalysen von Ali et al. (2006) und Barnard et al. (2006) zeichnen ein vergleichbares Bild: 60 beziehungsweise 64% englischsprachige Populationen und keine beziehungsweise eine Primärstudie aus Deutschland. Da die Untersuchung von Roy und Lloyd (2012) im Wesentlichen dieselbe Datengrundlage verwendet, ist davon auszugehen, dass auch diese kein repräsentatives Bild der westeuropäischen Länder wiedergibt.

Offensichtlich liegen bisher nur sehr wenige Untersuchungen zur Prävalenz depressiver Störungen bei deutschen Diabetespatienten vor, wie die Ergebnisse der Literatursuche mittels *PubMed* sowie *PubPsych* mit insgesamt vier relevanten Publikationen bestätigen: Die erste Untersuchung analysierte Daten des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 und fand eine Prävalenz *affektiver Störungen* von 10,2% bei Diabetespatienten gegenüber 6,2% bei „Nicht-Diabetikern“ (Kruse et al., 2003). Art und Häufigkeit der einzelnen Störungen wurden jedoch nicht differenziert. Die zweite Studie untersuchte depressive Störungen bei 420 Diabetespatienten in der tertiären Versorgung. Die Prävalenz der *Major Depression* betrug 12,6% und bei weiteren 18,8% der Patienten wurden erhöhte Depressionswerte im BDI festgestellt (Hermanns et al., 2005a). Die dritte Studie untersuchte 253 Personen mit Diabetes und ermittelte eine depressive Störung bei 9,1% aller Patienten (Krilke, Kulzer, Reinecker, Haak & Hermanns, 2008). Die neueste Studie ist eine epidemiologische Untersuchung von Icks et al. (2008) mit 4595 Personen. Gemäß den Ergebnissen sollte die Depressionsprä-



valenz bei Diabetes nicht signifikant höher sein als in der Normalbevölkerung, was einen diskrepanten Befund darstellt. Insgesamt muss die bestehende Datenbasis als begrenzt und uneinheitlich bewertet werden, was den Bedarf an weiteren deutschen Studien bekräftigt.

#### 4.1.2 Inzidenz depressiver Störungen infolge eines Diabetes

Die internationale Literatur bezüglich der Inzidenz depressiver Störungen bei Diabetes umfasst gegenwärtig mehrere Metaanalysen sowie einige großangelegte epidemiologische Studien. Die früheste Metaanalyse von Mezuk, Eaton, Albrecht und Golden (2008) errechnete ein um 15% gesteigertes Depressionsrisiko, wenn zuvor ein Diabetes bestand. Die neuere Metaanalyse von Nouwen et al. (2010) fand dagegen ein 24% höheres Depressionsrisiko infolge des Diabetes. Eine aktuelle Metaanalyse (Rotella & Mannucci, 2013a) fand sogar ein um 29% gesteigertes Depressionsrisiko und beziffert die Inzidenz bei Diabetes auf 1,6% – gegenüber 1,4% bei „Nicht-Diabetikern“ – pro Jahr. In einer epidemiologischen Studie mit älteren Diabetespatienten in Spanien wurde die 5-Jahres-Inzidenz der Major Depression mittels standardisierter Diagnostik untersucht. Die Inzidenz war bei bestehendem Diabetes gegenüber stoffwechselgesunden Personen um 40% erhöht (de Jonge, Roy, Saz, Marcos & Lobo, 2006). Eine epidemiologische Untersuchung aus den USA ermittelte die Inzidenz depressiver Symptome über drei Jahre bei Personen ohne Diabetes, mit gestörter Nüchternglukose sowie bei unbehandeltem und behandeltem Typ-2-Diabetes. Während bei Personen mit „Prädiabetes“ und unbehandelten Patienten keine höhere Inzidenz ermittelt wurde als bei Stoffwechselgesunden, zeigten behandelte Typ-2-Patienten ein um 54% gesteigertes Risiko zur Entwicklung einer Depressionssymptomatik (Golden et al., 2008). Schließlich wurden anhand der Heinz Nixdorf Recall Studie 5-Jahres-Inzidenzen *depressiver Symptome* bei Deutschen ermittelt. Narres et al. (2001) errechneten daraus eine Inzidenz von 14,1% bei bekanntem Diabetes gegenüber 10,5% bei unbekanntem Diabetes und 10% bei „Nicht-Diabetikern“. Anhand des Quotenverhältnisses wurde ein 61% höheres Depressionsrisiko für behandelte Diabetespatienten im Vergleich zu „Nicht-Diabetikern“ festgestellt. Eine spätere Untersuchung mit einer größeren Stichprobe der Heinz Nixdorf Recall Studie kam dagegen auf etwas konservativere Schätzwerte: Demnach lag die 5-Jahres-Inzidenz von Menschen ohne Diabetes bei 6,5% gegenüber 7,1% bei Menschen mit Diabetes und das Risiko zur Entwicklung einer Depressionssymptomatik war bei Diabetespatienten um 22% erhöht (Icks et al., 2013a).



### 4.1.3 Inzidenz des Diabetes infolge depressiver Störungen

Zahlreiche Untersuchungen belegen, dass auch das Risiko, infolge einer depressiven Störung einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln, signifikant gesteigert ist. Dabei scheint das Risiko nicht allein an eine depressive Symptomatik gebunden zu sein, sondern auch emotionaler Stress und Angstsymptome gehen mit einer Risikosteigerung einher (Pouwer, Kupper & Adriaanse, 2010). Interessanterweise bekräftigen diese Erkenntnisse eine historische Hypothese zur Pathogenese des Diabetes, die von dem englischen Arzt Thomas Willis bereits im 17. Jahrhundert entwickelt wurde (Rubin & Peyrot, 2002).

Es bestehen aktuell drei Metaanalysen, welche das Diabetesrisiko infolge depressiver Störungen quantifizieren: Die Analyse von Knol et al. (2006) fasste die Ergebnisse von neun Primärstudien zusammen und ermittelte ein um 37% gesteigertes Diabetesrisiko bei depressiven Patienten. Eine spätere Analyse von Mezuk et al. (2008) ermittelte aufgrund von 13 Studien mit 6900 untersuchten Personen eine Risikosteigerung um 60% bei bestehender Depression. Die aktuellste Studie von Rotella und Mannucci (2013b) aufgrund von 23 Studien über 424.000 Individuen kommt zu dem Schluss, dass Patienten mit klinischer Depression ein um mindestens 38% gesteigertes Diabetesrisiko aufweisen. Die tatsächliche Diabetesinzidenz beträgt demnach 0,72% bei depressiven gegenüber 0,47% bei nichtdepressiven Personen pro Jahr. Darüber hinaus ermittelte die Analyse eine Steigerung des Diabetesrisikos bei Einnahme antidepressiver Medikamente um 68%, was jedoch das Diabetesrisiko infolge von Depression nicht erklärt, denn auch eine depressive Störung ohne medikamentöse Behandlung ging mit einem 56% höheren Diabetesrisiko einher. Die einzige deutsche Untersuchung zur Diabetesinzidenz infolge Depression (welche erst nach der Metaanalyse von Rotella et al. publiziert wurde) fand erstaunlicherweise keine gesteigerte Inzidenz bei Personen mit depressiver Symptomatik gegenüber psychisch Unauffälligen (Icks et al., 2013b), was im klaren Widerspruch zu der insgesamt bestehenden Datenlage steht. Es ist jedoch möglich, dass in dieser Studie die Operationalisierung von Depression anhand eines Summenwertes  $\geq 17$  in der ADS zu niedrig angesetzt war, da die Testatoren den Cut-Off-Wert für vermutliche Depression bei von  $\geq 22$  vorsehen (Hautzinger et al., 2012).



## 4.2 Theorien und Befunde zur Ätiologie der Komorbidität

Die epidemiologische Befundlage (vgl. Kap. 4.1) weist darauf hin, dass zwischen Diabetes und Depression ein bidirektionaler Zusammenhang besteht. In diesem Kapitel werden mögliche ätiologische Mechanismen aufgrund der aktuellen empirischen Literatur dargestellt. Mit Blick auf den Untersuchungsfokus der Arbeit wird der Schwerpunkt auf diabetesassoziierte Risikofaktoren depressiver Störungen (Kap. 4.2.2) gelegt, während die Genese des Diabetes infolge depressiver Störungen (Kap. 4.2.1) der Vollständigkeit halber behandelt wird.

### 4.2.1 Depressive Störungen als Prädisposition des Typ-2-Diabetes

Die in Kapitel 4.1.3 dargestellten Befunde weisen eine bei depressiven Patienten erhöhte Inzidenz des Typ-2-Diabetes nach und sprechen für eine depressionsbedingte Risikosteigerung um 37 – 60%. Als Grundlage dieses Sachverhalts werden verschiedene mögliche Ursachen diskutiert: Einerseits wird depressive Stimmung mit ungünstigen Lebensstilfaktoren assoziiert, vor allem Bewegungsmangel, Ernährungsverhaltensweisen, welche sich negativ auf den Fettstoffwechsel auswirken, und gesteigerter Konsum von Alkohol und Nikotin, welcher die Diabetesentwicklung begünstigt. Untersuchungen von Atlantis et al. (2012) und Pan et al. (2012) belegen, dass ein Teil des Diabetesrisikos durch diese Verhaltensfaktoren erklärt werden kann. Allerdings zeigen die Befunde auch, dass nach statistischer Kontrolle dieser Lebensstilfaktoren das Diabetesrisiko bei Depression signifikant erhöht bleibt, was darauf hinweist, dass weitere Mechanismen bestehen. Dabei scheinen auch die Schwere und Chronizität der Depression von Bedeutung zu sein, wie die Ergebnisse von Campayo et al. (2010) nahelegen. Andererseits werden biologische Mechanismen als nonbehaviorale Grundlage des gesteigerten Diabetesrisikos bei depressiven Störungen diskutiert, wobei vor allem physiologische Aspekte der Stressregulation sowie stressassoziierte Inflammationsprozesse (vgl. Kap. 1.2.3; 2.4.2) in Frage kommen. So weist eine Metaanalyse von Howren, Lamkin und Suls (2009) erhöhte Konzentrationen der inflammatorischen Cytokine *C-reaktives Protein*, *Interleukin-1* und *Interleukin-6* bei depressiven Patienten nach und auch andere Inflammationsmarker werden mit depressiven Störungen assoziiert (Patel, 2013). Da diese auch an der Pathogenese des Typ-2-Diabetes wesentlich beteiligt sind (Crook, 2004; Pickup, 2006), liegt die Hypothese nahe, dass chronischer psychischer Stress zu einer dauerhaften Inflammation führen kann, welche die Diabetesgenese begünstigt (Black, 2006).

Schließlich besteht ein depressionsbezogener Risikofaktor für Diabetes in der antidepressiven Behandlung mittels *Trizyklika* und *Serotonin-Wiederaufnahmehemmern*, da diese Medikamente mit einer Steigerung des Diabetesrisikos assoziiert sind (Pan et al., 2012). Es konnte jedoch bislang nicht abschließend geklärt werden, ob die Medi-



kamente selbst eine diabetogene Wirkung besitzen oder die antidepressive Behandlung als Ausdruck stärkerer Depression mit den oben beschriebenen Konsequenzen zu verstehen ist.

## **4.2.2 Diabetes als Prädisposition depressiver Störungen**

Das diabetesassoziierte Depressionsrisiko ist eines der zentralen Themen der vorliegenden Arbeit und es gilt zu klären, welche Merkmale des Diabetes zu diesem Risiko beitragen. Bevor jedoch im Folgenden mögliche diabetesspezifische Risikofaktoren erläutert werden, soll zunächst ein Überblick über die allgemeinen Risikofaktoren depressiver Störungen erfolgen, da einige dieser Faktoren im empirischen Teil der Arbeit als Kovariaten dienen.

### **4.2.2.1 Allgemeine Risikofaktoren depressiver Störungen**

Zu den allgemeinen Risikofaktoren depressiver Störungen werden ein weibliches Geschlecht, Schlafstörungen, Behinderung und schwere Krankheit sowie Verluste wichtiger Personen gezählt (Cole & Dendukuri, 2003; Engum, Mykletun, Midthjell, Holen & Dahl, 2005; Gillin, 1998). Darüber hinaus weisen Studien darauf hin, dass eine geringere Bildung (Engum et al., 2005), ein niedrigeres Einkommen sowie finanzielle Schwierigkeiten (Samuelsson, McCamish-Svensson, Hagberg, Sundström & Dehlin, 2005), psychische Störungen in der Elternfamilie, chronischer Stress (Daley, Hammen & Rao, 2000), Essstörungen (Cuijpers, Beekman, Smit & Deeg, 2006) und andere psychische Komorbiditäten (Lyness et al., 2009) und subklinische Depressions-symptome (Horwath et al., 1992; Lyness et al., 2009) ebenfalls mit einem gesteigerten Depressionsrisiko einhergehen. Es ist allerdings zu betonen, dass die bestehenden Studien meist querschnittliche Assoziationen beschreiben und kaum Rückschlüsse hinsichtlich der Kausalität zulassen. Tabelle 7 zeigt die Risikofaktoren in der Übersicht.

### **4.2.2.2 Das diabetesspezifische Risiko depressiver Störungen**

In Kapitel 4.1.2 wurde eine erhöhte Depressionsinzidenz bei Diabetespatienten gegenüber „Nicht-Diabetikern“ berichtet. Die Befunde belegen, dass Diabetes mit einem erhöhten Risiko depressiver Störungen assoziiert ist, erklären jedoch nicht, welche Mechanismen und Risikofaktoren genau dieses Risiko bedingen. Dieser Fragestellung folgt das vorliegende Kapitel.



**Tabelle 7: Allgemeine und mögliche diabetesspezifische Risikofaktoren depressiver Störungen<sup>a</sup>**

<b>Allgemeine Risikofaktoren</b>	<b>Diabetesspezifische Risikofaktoren</b>
Weibliches Geschlecht	Akute Stoffwechselentgleisungen
Geringer Bildungsgrad	Diabetische Folgekrankheiten
Geringes Einkommen/ finanzielle Schwierigkeiten	Behandlungsaufwand/ behandlungsbedingte Einschränkungen der Lebensführung
Chronische Stressbelastung	Erleben mangelnder Kontrolle über den Diabetes
Behinderung/ schwere Krankheit	Diabetesbezogene Überforderungsgefühle/ „Diabetes-Burn-Out“
Verlust einer wichtigen Bezugspersonen	Diabetesakzeptanzprobleme
Schlafstörungen	Diabetesbezogene Progredienzangst
Essstörungen/ Ernährungsprobleme	Hypoglykämieangst
Psychische Komorbidität	
Subklinische Depression	
Psychische Störungen in der Elternfamilie	

<sup>a</sup> gemäß der bestehenden Evidenz (Referenzen im Text).

#### **4.2.2.2.1 Ätiologische Modelle zum diabetesspezifischen Risiko depressiver Störungen: Psychologie versus Biologie**

Nach Härter et al. (2007) kommen für die Entstehung einer Depression infolge Diabetes zwei grundsätzliche Mechanismen in Frage: Erstens kann das Erleben von Krankheitsaspekten (Diagnose, Bewältigung) negative Auswirkungen auf das emotionale Wohlbefinden haben und die Entwicklung einer depressiven Störung begünstigen (vgl. Kap. 3). In diesem *psychologischen Ätiologiemodell* ist die Depression eine direkte Konsequenz des Krankheitserlebens. Zweitens ist es denkbar, dass der Diabetes physiologische Veränderungen hervorruft, welche das Depressionsrisiko steigern können, oder dass eine gemeinsame biologische Grundlage beider Aspekte besteht. Letztere könnte nach aktuellen Erkenntnissen in veränderten Reaktionen des Immunsystems – einer chronischen niederschweligen Inflammation – bestehen (vgl. Kap. 4.2.1), welche sowohl bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (Pickup, 2006; Stuart & Baune, 2012) als auch depressiven Patienten nachgewiesen ist (Howren et al., 2009). Darüber hinaus werden auch neuroendokrine Mechanismen als Bestandteile dieses *biologischen Ätiologiemodells* diskutiert (Champaneri, Wand, Malhotra, Casagrande & Golden, 2010).

Aufgrund der alternativen Erklärungsansätze folgte eine Reihe von Studien der Frage, ob allein biologische Veränderungen aufgrund des Diabetes ausreichen, um die diabetesspezifische Risikosteigerung für depressive Störungen zu erklären (z. B. Gale



et al., 2010). Dabei wurden meist Personen ohne Diabetes, Personen mit einer prädiabetischen Stoffwechselstörung (vgl. Kap. 2.1.3), Personen mit bislang nichtdiagnostiziertem Typ-2-Diabetes und solche mit bereits bekanntem Typ-2-Diabetes hinsichtlich der Depressionsprävalenz verglichen. Aufgrund von 13 solcher Studien errechnete eine Metaanalyse von Nouwen et al. (2011), dass Personen mit einer prädiabetischen Stoffwechselstörung oder einem nichtdiagnostizierten Diabetes in etwa dasselbe Depressionsrisiko aufweisen wie stoffwechselgesunde Personen, während ein signifikant erhöhtes Risiko nur bei Personen mit bekanntem Diabetes besteht. Weitere in diesem Zusammenhang relevante Untersuchungen kamen zu vergleichbaren Befunden, wie in Kapitel 4.1.2 dargestellt wurde. Insgesamt spricht die bestehende Evidenz dafür, dass das Erleben und die Auseinandersetzung mit dem Diabetes einen wichtigeren Stellenwert für die Depressionsgenese besitzen als die biologischen Merkmale der diabetischen Stoffwechsellaage, was für die Gültigkeit des psychologischen Ätiologiemodells spricht. Welche Erlebensmerkmale als depressogene Risikofaktoren im Einzelnen in Frage kommen, ist jedoch noch weitgehend unklar, wie das folgende Kapitel zeigt.

#### ***4.2.2.2 Mögliche diabetesspezifische Risikofaktoren depressiver Störungen im Sinne des psychologischen Ätiologiemodells***

Die Literatur gibt Hinweise auf mehrere diabetesspezifische Risikofaktoren depressiver Störungen, welche im Sinne des psychologischen Ätiologiemodells (vgl. Kap. 4.2.2.1) zu verstehen sind. Insbesondere kommen *schwere Stoffwechsellentgleisungen, diabetische Folgekrankheiten* und verschiedene *diabetesbezogene Belastungen und emotionale Probleme* in Frage. Diese werden im Folgenden erläutert; Tabelle 7 zeigt eine Übersicht.

##### ***Schwere Stoffwechsellentgleisungen***

Hypoglykämische Blutzuckerentgleisungen können sich nachweislich negativ auf die Stimmung auswirken (Gonder-Frederick, Cox, Bobbitt & Pennebaker, 1989). Darüber hinaus rufen sie häufig Misserfolgsgefühle bezüglich der Diabetes-Selbstbehandlung hervor. Außerdem bedeuten Hypoglykämien meist eine Einschränkung der normalen Lebensführung: Bereits leichte Unterzuckerereignisse können wichtige Aspekte der täglichen Lebensführung (z. B. Arbeit, Teilnahme am Straßenverkehr, Bedienung von Maschinen) stark beeinträchtigen oder deren zeitweise Unterbrechung (ggf. über mehrere Stunden) erforderlich machen. Schwere Hypoglykämien mit Bewusstseinsbeeinträchtigung oder -verlust stellen einen akuten medizinischen Notfall dar und gehen mit einem erhöhten Risiko schwerer Unfälle oder Stürze einher (vgl. Kap. 2.4.1.3). Es ist daher nicht verwunderlich, dass diese Entgleisungen stark angstbesetzt sind und ihr Auftreten mit einer reduzierten Lebensqualität assoziiert wird (Barendse, Singh, Frier & Speight, 2012), was nahelegt, dass Hypoglykämien auch zu



depressiven Reaktionen führen könnten. So stehen insbesondere wiederkehrende schwere Hypoglykämien im Verdacht, das Risiko einer depressiven Störung signifikant zu steigern (Hewer, 2007). Diese Hypothese wird durch einzelne Befunde gestützt, welche Hypoglykämien mit erhöhter Depressivität in querschnittlichen Zusammenhang bringen (Barendse et al., 2012; Green et al., 2012; Hermanns et al., 2005). Andererseits scheinen Programme zur Behandlung gravierender Hypoglykämieprobleme keine signifikanten Verbesserungen hinsichtlich depressiver Symptome zu erzielen (Hermanns, Kulzer, Kubiak, Krichbaum & Haak, 2007a; Kubiak, Hermanns, Schreckling, Kulzer & Haak, 2006), was eher gegen die Hypothese spricht, dass hypoglykämische Entgleisungen eine häufige Ursache depressiver Stimmung darstellen.

*Hyperglykämische* Blutzuckerwerte auf der anderen Seite wurden in mehreren Studien mit akut verringerter Stimmung und Dysphorie assoziiert (Hermanns et al., 2007b; Sommerfield, Deary & Frier, 2004). Ferner sind depressive Störungen bei Diabetes mit einem vermehrten Auftreten von Hyperglykämien assoziiert (Lustman et al., 2000). Evidenz für eine kausale Verbindung zwischen Hyperglykämie und Pathogenese depressiver Stimmung besteht bislang allerdings nicht.

In Zusammenhang mit ausgeprägten Blutzuckerschwankungen und wiederkehrenden Stoffwechsellentgleisungen ist auch der Aspekt der *gelernten Hilflosigkeit* bezüglich der Blutzuckereinstellung von zentraler Bedeutung. Wie in Kapitel 3.1.4 dargestellt, wird dieses Erleben mangelnder Kontrolle über den Diabetes als möglicher Risikofaktor für die Entstehung einer Depression bewertet, was vor dem Hintergrund der Erkenntnisse über die Bedeutung von Hilflosigkeitserleben bei der Depressionsgenese (Seligman, 2008) sinnvoll erscheint.

### ***Diabetische Folgekrankheiten***

Es besteht Evidenz dafür, dass die Prävalenz depressiver Störungen insbesondere bei Diabetespatienten mit diabetischen Folgekrankheiten erhöht ist. Eine Metaanalyse ermittelte eine mittlere Korrelation zwischen Depression und Folgekrankheiten von 0.25 (de Groot et al., 2001). Die Assoziationen mit den Krankheiten im Einzelnen betragen 0.17 für die Retinopathie, 0.25 für die Nephropathie, 0.28 für die Neuropathie, 0.20 für makrovaskuläre Komplikationen (KHK, AVK) und 0.32 für sexuelle Dysfunktionen. Signifikante Assoziationen zwischen Krankheit und Depression zeigten sich sowohl bei Typ-2- ( $r = 0.27$ ) als auch Typ-1-Diabetes ( $r = 0.21$ ). Ergebnisse einer neueren Depressionsscreening-Studie von van Steenbergen-Weijnenburg et al. (2011) bekräftigen diese Befunde und sprechen zusätzlich dafür, dass Multimorbidität, das heißt das Bestehen mehrerer diabetischer Folgekomplikationen, mit dem höchsten Depressionsrisiko assoziiert sein könnte. Während diese querschnittlichen Zusammenhänge keine Rückschlüsse zur Kausalität erlauben, sprechen einige prospektive Befunde dafür, dass sich die Assoziationen tatsächlich im Sinne einer Risikosteigerung für Depression infolge diabetischer Folgekrankheiten interpretieren lassen (Pan et al., 2012; Katon et al., 2009). Da sich körperliche Krankheit und Behinderung auch außer-



halb des Diabetes als Risikofaktoren für depressive Störungen etabliert haben (Cole et al., 2003), legen diese Ergebnisse nahe, dass diabetische Folgekrankheiten tatsächlich einen ursächlichen Risikofaktor darstellen können. Zusätzlich werden auch krankheitsbedingte Beschwerden und erforderliche Akutbehandlungen als depressogene Risikofaktoren diskutiert (Bair et al., 2010; Davydow et al., 2012; Engum et al., 2005).

### ***Diabetesspezifische Belastungen und emotionale Probleme***

Einige der wesentlichen diabetesspezifischen Belastungsfaktoren neben der Diagnose (vgl. Kap. 3.1) sind Probleme der emotionalen Akzeptanz und Integration des Diabetes in das eigene Leben (vgl. Kap. 3.2), der fortdauernde Behandlungsaufwand, welcher zu Überforderung und „Diabetes Burn-Out“ führen kann (vgl. Kap. 3.3) sowie diabetesspezifische Ängste hinsichtlich schwerer Stoffwechsellentgleisungen und der Krankheitsprogredienz (vgl. Kap. 3.5), wie Ergebnisse von Snoek, Pouwer, Welch und Polonsky (2000) sowie Hermanns, Kulzer, Krichbaum, Kubiak und Haak (2006) bekräftigen. Wie in Kapitel 3 dargestellt, kann jeder dieser Aspekte mit depressiven Symptomen in Verbindung gebracht werden. Auch weist eine neuere qualitative Untersuchung darauf hin, dass depressive Diabetespatienten ihre depressive Symptomatik häufig mit Aspekten des Diabetes assoziiert sehen (Tanenbaum et al., 2013). Allerdings ermöglicht die bestehende Evidenz kaum kausale Schlussfolgerungen und es ist ebenfalls fraglich, ob es sich bei diabetesspezifischen Belastungen um unabhängige Risikofaktoren handelt.

Zur Erfassung diabetesspezifischer Belastungen wurden mehrere spezifische Fragebogeninventare entwickelt, darunter die *Diabetes Distress Scale* (DDS) und die *Problem Areas in Diabetes Scale* (PAID). Anhand der darin erfassten Inhalte lassen sich als typische Belastungsbereiche *negative Gefühle bezüglich des Diabetes, ernährungsbezogene Probleme und Einschränkungen, mangelnde soziale Unterstützung hinsichtlich des Diabetes* sowie *Belastungen in Zusammenhang mit diabetesbedingten Arztkontakten* unterscheiden (Polonsky et al., 2005; Schmitt, Reimer, Kulzer, Haak & Hermanns, 2015b; Snoek et al., 2000). Untersuchungen zur Bedeutung diabetesspezifischer Belastungen bewerten allerdings selten diese Belastungsaspekte im Einzelnen. Vielmehr wird das Gesamtmaß *diabetesbezogener Belastung*, gemessen anhand der Fragebogen-Summenwerte von DDS oder PAID, bewertet. So stellte eine Reihe querschnittlicher Studien Assoziationen zwischen diesen Belastungsmaßen und depressiver Stimmung (Fisher, Glasgow & Strycker, 2010a; Fisher et al., 2010b; Gonzalez, Delahanty, Safren, Meigs & Grant, 2008a; Pouwer et al., 2005) oder einer Major Depression (Hermanns et al., 2006; Kokoszka et al., 2009) fest. Diese Beobachtungen führten auch zu der Frage, ob das erhöhte Vorkommen leichter Depressionssymptome bei Diabetes nicht in erster Linie Ausdruck diabetesspezifischer Belastungsgefühle sei (Fisher et al., 2007). Die Frage konnte jedoch bis jetzt nicht abschließend geklärt werden (Fisher, Gonzalez & Polonsky, 2014).



In jedem Fall legt die enge Beziehung zwischen diabetesbezogener Belastung und depressiver Stimmung nahe, dass Belastungen aufgrund des Diabetes das Risiko zur Entstehung einer depressiven Störung erhöhen können, wie auch Lloyd, Pambianco und Orchard (2010) vermuten. Allerdings bestehen kaum Studien, welche Rückschlüsse über kausale Zusammenhänge gewährleisten. Eine Untersuchung von Scheff (2012) analysierte Zusammenhänge zwischen *Diabetesbelastung* und Depressivität in einem prospektiven Design und fand bei Diabetespatienten mit *persistierender Diabetesbelastung* gegenüber unbelasteten Patienten ein fast sechsfach gesteigertes Risiko zur Entwicklung einer erhöhten depressiven Symptomatik. Darüber hinaus weist die Studie darauf hin, dass eine erhöhte Diabetesbelastung auch der Remission der Depressivität entgegenwirken kann: Es wurde gegenüber „unbelasteten“ Patienten eine um 92% reduzierte Remissionsrate beobachtet. Der zweite Befund wird durch Ergebnisse einer früheren Längsschnittstudie bekräftigt, welche bei Patienten mit hoher diabetesbezogener Belastung ein dreifach erhöhtes Risiko der *Persistenz* von Depressivität über ein Jahr beobachtete (Pibernik-Okanovic, Begic, Peros, Szabo & Metelko, 2008a). Aufgrund dieser Befunde ist anzunehmen, dass diabetesbezogene Belastungen das Risiko der Entstehung depressiver Störungen steigern können.



## 4.3 Auswirkungen depressiver Störungen bei Diabetes

Viele Studien haben negative Auswirkungen der Komorbidität von Diabetes und Depression auf zentrale Gesundheitsoutcomes untersucht. Als relevante Outcomemaße wurden häufig Aspekte der Lebensqualität sowie Merkmale des Diabetes, zum Beispiel glykämische Kontrolle und Folgekrankheiten, analysiert. Das vorliegende Kapitel stellt die aktuellen Erkenntnisse über solche Wechselwirkungen der Komorbidität zusammen.

### 4.3.1 Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Gemäß internationalen Studien wirken sich sowohl Diabetes als auch Depression negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus (Debono & Cachia, 2007; Goldney et al., 2004; Moussavi et al., 2007; Schmitt, Gahr, Hermanns, Kulzer & Haak, 2011a). Es ist daher zu erwarten, dass depressive Diabetespatienten besonders starke Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufweisen, was durch ein systematisches Review bekräftigt wird (Schram, Baan & Pouwer, 2009). Bemerkenswerterweise sprechen Ergebnisse des *World Health Survey* dafür, dass die Komorbidität von Diabetes und Depression deutlich stärkere negative Auswirkungen auf die Lebensqualität besitzt als andere Komorbiditäten häufiger chronischer Krankheiten mit Depression (Moussavi et al., 2007). Zusätzlich fand eine populationsbasierte Studie von Goldney et al. (2004) einen signifikanten Interaktionseffekt von Diabetes und Depression auf die körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität – im Sinne einer stärkeren Beeinträchtigung bei Vorliegen beider Faktoren als durch Addition der Einzeleffekte zu erwarten wäre. Eine Erklärung hierfür könnte die Untersuchung von Ludman et al. (2004) liefern, welche fand, dass unabhängig von Schweregrad oder Folgekrankheitenstatus des Diabetes depressive Diabetespatienten signifikant mehr Diabetessymptome berichten als nichtdepressive Patienten. Wenn depressive Diabetespatienten mehr somatische Symptome erleben, könnte angenommen werden, dass sie auch eine stärkere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wahrnehmen, als die Summe der Einzelbelastungen durch Diabetes oder Depression nahelegt. Weitere Untersuchungen sprechen dafür, dass bei zusätzlich erhöhter diabetesbezogener Belastung eine zusätzliche Beeinträchtigung der Lebensqualität resultieren kann (Carper et al., 2013; Schmitt, Gahr, Hermanns, Kulzer & Haak, 2012a).

### 4.3.2 Beeinträchtigung der Diabetes-Selbstbehandlung

Die metaanalytische Literatur weist darauf hin, dass Diabetespatienten mit einer depressiven Störung ein schlechteres Selbstbehandlungsverhalten des Diabetes zeigen als nichtdepressive Patienten (Gonzalez et al., 2008b). Demnach haben depressive Di-



abetespatienten häufig eine bezüglich des Diabetes weniger geeignete Ernährung, verhalten sich körperlich weniger aktiv und zeigen eine geringere Behandlungssadhärenz bezüglich Medikamenteneinnahme, Blutzucker-Selbstkontrolle und Fußpflege. Darüber hinaus werden scheinbar auch Arzttermine weniger oft eingehalten (ebd.). Allerdings besteht auch hier ein Übergewicht an Studien aus englischsprachigen Ländern und es findet sich unter den 43 Studien der genannten Metaanalyse nur eine einzige Untersuchung deutschen Ursprungs (welche zudem Diabetespatienten mit Essstörungen behandelt). Neben dieser konnte per Literatursuche (*PubMed*, *PubPsych*) lediglich eine deutsche Studie identifiziert werden, welche Evidenz zu diesem Thema beiträgt (und die Hypothese reduzierter Selbstbehandlung bekräftigt) (Dirmaier et al., 2010). Es bestehen somit derzeit nur wenige Belege dafür, dass depressive Stimmung in deutschen Populationen mit negativen Auswirkungen auf die Diabetes-Selbstbehandlung assoziiert ist, und die Leitlinie „Diabetes und Psychosoziales“ der *Deutschen Diabetes Gesellschaft* (DDG) orientiert sich hinsichtlich möglicher Auswirkungen von Depression auf die Selbstbehandlung aktuell an ausschließlich ausländischen Befunden (Kulzer et al., 2013, Kapitel 4.4.3). Dieser Hintergrund verdeutlicht den Bedarf an Untersuchungen mit deutschen Patienten.

Neuere Studien folgen auch zunehmend der Frage, welche Rolle die oft mit Depressivität einhergehende erhöhte diabetesbezogene Belastung für die Selbstbehandlung spielt und ob starke Diabetesbelastung eine weniger optimale Selbstbehandlung erklären kann. Dabei wurde in multivariaten Analysen untersucht, ob primär depressive Stimmung oder diabetesbezogene Belastung mit einer reduzierten Selbstbehandlung assoziiert ist. Die Ergebnisse sind jedoch uneinheitlich und es finden sich Hinweise zugunsten depressiver Stimmung (Gonzalez et al., 2008a), der Diabetesbelastung (Zhang et al., 2013) oder des Zusammenspiels beider Faktoren (Aikens, 2012; Fisher et al., 2010a). Diese heterogene Befundlage weist den Forschungsbedarf hinsichtlich der möglichen Wechselwirkungen zwischen Depression und Diabetesbehandlung ebenfalls nach.

### 4.3.3 Beeinträchtigung der glykämischen Kontrolle

Sollten depressive Störungen die Adhärenz der Diabetes-Selbstbehandlung tatsächlich beeinträchtigen, so wäre zu erwarten, dass depressive Patienten auch eine reduzierte glykämische Kontrolle aufweisen. Schließlich kann sich bei ausbleibender Medikamenteneinnahme, unregelmäßiger Selbstkontrolle des Blutzuckers mittels Messgerät oder problematischen Ernährungsverhaltensweisen die Blutzuckereinstellung nur zum Schlechteren verändern. Da es sich bei der glykämischen Kontrolle um eines der wichtigsten Outcomemaße von Diabetespatienten handelt, besteht entsprechend umfangreiche Literatur hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen depressiver Stimmung und Hyperglykämie. So ermittelte die frühe Metaanalyse von Lustman et al. (2000) Korrelationen zwischen Depressions- und HbA<sub>1c</sub>-Werten zwischen 0.16 und

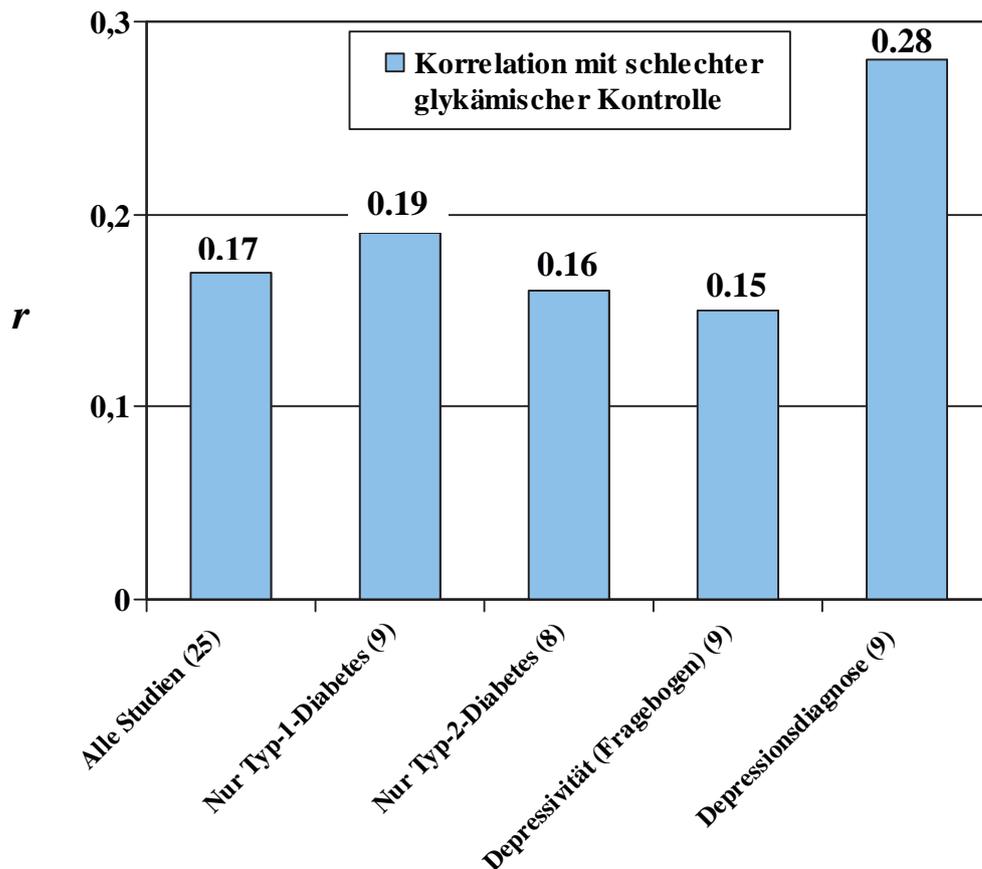


0.19. Wurden anhand Diagnosekriterien diagnostizierte Depressionen zugrunde gelegt, betrug die Korrelation sogar 0.28. (vgl. Abb. 2). Allerdings gewährleisten diese Befunde keinen Kausalschluss und es ist denkbar, dass die Zusammenhänge nicht Ausdruck negativer Auswirkungen von Depressionen sind, sondern Diabetespatienten mit schlechterem beziehungsweise komplizierterem Blutzuckermanagement mehr Unzufriedenheit und gedrückte Stimmung erleben.

Auch spätere Studien fanden negative Assoziationen zwischen depressiven Störungen (Dirmaier et al., 2010; Richardson, Egede, Mueller, Echols & Gebregziabher, 2008) oder Symptomen (Aikens, Perkins, Lipton & Piette, 2009; Bot et al., 2013) und der glykämischen Kontrolle. Allerdings sind die durchschnittlichen Effektgrößen als moderat zu bewerten. Außerdem bestehen auch Befunde, welche eine differentielle Betrachtung der Effekte nach Geschlecht (Pouwer & Snoek, 2001), Diabetes-Typ (de Groot, Jacobson, Samson & Welch, 1999; Lustman et al., 2000) oder Diabetesbehandlung (Aikens, Perkins, Piette & Lipton, 2008) nahelegen, sodass sich die Datenlage uneinheitlich darstellt.

Auch hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle wurde in neueren Studien zwischen depressiver Stimmung einerseits und diabetesbezogener Belastung andererseits differenziert. Die Ergebnisse sprechen insgesamt dafür, dass auch eine höhere diabetesbezogene Belastung mit einer schlechteren glykämischen Kontrolle assoziiert und diese Assoziation möglicherweise sogar stärker ist, als diejenige zwischen Depression und glykämischer Kontrolle (Aikens, 2012; Fisher et al., 2010a; 2010b). Andere Befunde weisen darauf hin, dass depressive Stimmung insbesondere dann mit einer schlechteren glykämischen Kontrolle assoziiert ist, wenn gleichzeitig eine hohe Diabetesbelastung besteht (Pibernik-Okanovic, Grgurevic, Begic, Szabo & Metelko, 2008b; Schmitt et al., 2011b; Schmitt, Reimer, Kulzer, Haak, & Hermanns, 2014c; van Bastelaar et al., 2010). Demnach ginge vor allem das Zusammenspiel der Faktoren mit einer hyperglykämischen Blutzuckereinstellung einher.

Außerdem stellt sich die Frage, auf welche Weise der vermutete Zusammenhang zwischen Depression und glykämischer Kontrolle vermittelt wird. Hier steht die *behaviorale Hypothese* einer reduzierten Selbstbehandlung (z. B. Kulzer et al., 2012) der *somatischen Hypothese* (z. B. Lustman et al., 2005) gegenüber, welche in erster Linie stressassoziierte Stoffwechselprozesse und gesteigerte Inflammation (vgl. Kap. 4.2.2.2.1) für die hyperglykämische Blutzuckerlage verantwortlich macht (Larsen et al., 2007; Palmér et al., 2014). Für diese Fragestellung stellt eine Mediationsanalyse, welche die Vermittlung des Zusammenhangs zwischen Depression und glykämischer Kontrolle durch behaviorale oder somatische Mechanismen untersucht, einen geeigneten methodischen Zugang dar (Baron & Kenny, 1986). Bisherige Versuche solcher Analysen ergaben allerdings keine konsistenten Ergebnisse (Egede & Osborn, 2010; Lustman et al., 2005; Sacco & Bykowski, 2010; Wing, Phelan & Tate, 2002), was möglicherweise zum Teil durch psychometrische Limitationen bei der Erfassung des Selbstbehandlungsverhaltens erklärt werden kann (Schmitt, Gahr, Hermanns, Kulzer, Huber & Haak, 2013b). Die vorliegende Arbeit zielt unter anderem darauf, dieses Paradigma wieder aufzugreifen.



**Abbildung 2: Querschnittliche Korrelationen zwischen Depression und HbA<sub>1c</sub>-Wert nach Lustman et al. (2000)**

HbA<sub>1c</sub>, glykiertes Hämoglobin A<sub>1c</sub>.

Ein höherer HbA<sub>1c</sub>-Wert entspricht einer geringeren glykämischen Kontrolle.

Zahlenwerte in Klammern geben die Anzahl aggregierter Primärstudien an.

#### 4.3.4 Erhöhte Morbidität und Mortalität

Internationale Befunde weisen drauf hin, dass die Komorbidität von Diabetes und einer depressiven Störung eine schlechtere langfristige Krankheitsprognose bedeutet, als ein Diabetes oder eine depressive Störung allein. Dies äußert sich sowohl in einer früheren Entwicklung von Folgekrankheiten als auch stärkeren Einschränkungen des allgemeinen und gesundheitsbezogenen Funktionsniveaus (Black et al., 2003; Lin et al., 2010; Ting et al., 2013). Zusätzlich wurden bei älteren Diabetespatienten mit einer depressiven Störung ein gesteigertes Demenzrisiko (Katon et al., 2010) und häufigere Hospitalisierungen (Davydow et al., 2013) beobachtet. Schließlich besteht aufgrund großangelegter Kohortenstudien und Metaanalysen zuverlässige Evidenz dafür, dass Diabetespatienten mit einer depressiven Störung eine signifikant gesteigerte kardiovaskuläre sowie „All-Cause“-Mortalität gegenüber nichtdepressiven Patienten aufweisen (Coleman, Katon, Lin & Von Korff, 2013; Hofmann, Köhler, Leichsenring & Kruse, 2013; Park, Katon & Wolf, 2013; van Dooren et al., 2013). Demnach ist die



Komorbidität von Diabetes und Depression mit einer Sterblichkeitssteigerung um vermutlich 49 bis 76% assoziiert, wie die in Tabelle 8 dargestellten metaanalytischen Befunde zeigen.

**Tabelle 8: Metaanalytische Befunde zur Mortalität von Patienten mit Diabetes und komorbider Depression im Vergleich zu nichtdepressiven Diabetespatienten**

Analyse	Analysierte Studien	Depressionsdiagnostik	Mortalitätsrisiko (Hazard Ratio)
Hofmann et al., 2013	16 prospektive Studien mit Publikation bis 2013, $N = 107.944$	Klinische Diagnose oder standardisierte Self-Report-Skala <sup>a</sup>	All-Cause-Mortalität: <b>1.76</b> 95%-KI 1.45 – 2.14
Park et al., 2013	10 prospektive Studien mit Publikation bis 2012, $N = 42.363$	Klinische Diagnose oder standardisierte Self-Report-Skala <sup>a</sup>	All-Cause-Mortalität: <b>1.50</b> 95%-KI 1.35 – 1.66
van Dooren et al., 2013	16 prospektive Studien mit Publikation bis 2012, $N = 109.046$	Klinische Diagnose oder standardisierte Self-Report-Skala <sup>a</sup>	All-Cause-Mortalität: <b>1.49</b> 95%-KI 1.39 – 1.61 Kardiovaskuläre Mortalität: 1.39 95%-KI 1.11 – 1.73

<sup>a</sup> Diagnostik anhand eines Cut-Off-Wertes im Depressions-Fragebogen  
 $N$ , Stichprobenumfang; KI, Konfidenzintervall.

#### 4.3.5 Negative Auswirkung bei subklinischer Depression

Eine Studie von Katon et al. (2005) spricht dafür, dass bereits eine subklinische Depression bei Diabetes mit einer gesteigerten Mortalität einhergeht. Auch legen die Ergebnisse der prospektiven Untersuchung von Black et al. (2003) nahe, dass bereits depressive Symptome ohne das Vollbild einer klinischen Störung das diabetesbezogene Folgeerkrankungsrisiko steigern können. Überhaupt behandeln nicht wenige der Studien über negative Auswirkungen von „Depression“ bei Diabetes eher Depressionssymptome als echte depressive Störungen (z. B. Aikens et al., 2009; Bot et al., 2013; Schmitt et al., 2012a; 2014c). Vor diesem Hintergrund wurde in neuerer Zeit vermehrt die Frage aufgeworfen, welche Rolle speziell subklinische Depression für Verlauf und Prognose des Diabetes spielt (McCollum, Ellis, Regensteiner, Zhang & Sullivan, 2007; Schmitz et al., 2013) und ob sich die gezielte Behandlung dieser möglicherweise positiv auf diabetesbezogene Gesundheitsoutcomes auswirkt (Hermanns et al., 2015; Pibernik-Okanović, Ajduković, Lovrenčić & Hermanns, 2011; Chernyak et al., 2009; 2010; Schmitt et al., 2012b). Allerdings ist die Datenlage begrenzt und es liegen bislang nur wenige eindeutige Befunde vor, welche diese möglichen Wechselwirkungen zwischen subklinischer Depression und Diabetes zuverlässig nachweisen können, weshalb eine klarere Trennung klinischer und subklinischer Depressionsmuster wünschenswert wäre.



## 4.4 Zusammenfassung des Forschungsstands und Ausblick

Die in diesem Kapitel dargestellte Evidenz weist darauf hin, dass depressive Störungen bei Menschen mit Diabetes häufiger vorkommen, wobei es jedoch an Studien mit deutschen Populationen mangelt (vgl. Kap. 4.1). Die gesteigerte Depressionsprävalenz lässt sich womöglich durch diabetesspezifische Belastungs- und Risikofaktoren erklären, welche jedoch bislang kaum erforscht worden sind (vgl. Kap. 4.2). Zusätzlich ist die Komorbidität von Diabetes und depressiven Störungen (bzw. möglicherweise bereits depressiven Symptomen) vermutlich mit Einbußen an Lebensqualität sowie reduzierten Erfolgen der Diabetestherapie assoziiert, wobei es allerdings ebenfalls an deutschsprachiger Evidenz mangelt (vgl. Kap. 4.3). Hierbei werden auch die Wirkrichtung und Wirkweise möglicher negativer Auswirkungen kaum verstanden und den theoretischen Modellen fehlt die sie untermauernde Evidenz.

Die vorliegende Arbeit knüpft an diesem Kenntnisstand an und folgt den Fragen, ob sich auch bei Diabetespatienten im deutschen Sprachraum erhöhte Prävalenzen depressiver Störungen nachweisen lassen (vgl. Kap. 5.1), welche diabetesspezifischen Risikofaktoren depressive Stimmung und ihren Verlauf vorhersagen können (vgl. Kap. 5.2) und ob sich bei den untersuchten Patienten Evidenz für negative Auswirkungen depressiver Stimmung auf Lebensqualität und Diabetestherapie finden lässt (vgl. Kap. 5.3). Hinweise zu Wirkrichtung und Wirkweise möglicher Assoziationen sollen dabei in umfassenden Strukturgleichungsmodellen entwickelt werden (vgl. Kap. 5.4).



## **II. Planung und Durchführung der Studie**





## 5 Studienziele und Fragestellungen

Im vorliegenden Kapitel wird die Zielsetzung der Arbeit mit ihren Hypothesen und Forschungsfragen dargestellt. Diese gliedern sich in die Bereiche Epidemiologie (vgl. Kap. 5.1), Ätiologie (vgl. Kap. 5.2) und Klinik (negative Auswirkungen; vgl. Kap. 5.3) der Komorbidität von Diabetes und depressiven Störungen.

### 5.1 Epidemiologische Studienziele: Analyse der Prävalenzen depressiver Störungen bei Diabetes in Deutschland

Nach aktuellem Erkenntnisstand ist anzunehmen, dass die Prävalenzen sowohl von Major Depression als auch subklinischer Depression bei Diabetes erhöht sind (vgl. Kap. 4.1). Aufgrund vermutlicher interkultureller Unterschiede sowie der begrenzten und uneinheitlichen Datenlage deutscher Studien werden zuverlässige Prävalenzschätzungen für das deutsche Versorgungsgebiet benötigt. Ziel der Arbeit ist es, eine umfangreiche Stichprobe von Diabetespatienten mittels zuverlässiger diagnostischer Methoden zu untersuchen, um die Prävalenzen von Major Depression und subklinischer Depression bei Diabetes zu bestimmen. Die gegenwärtige Evidenz legt gesteigerte Prävalenzen depressiver Störungen bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes nahe. Demnach sollte sowohl bei Patienten mit Typ-1- als auch Typ-2-Diabetes die Prävalenz der Major Depression signifikant höher liegen als in der Normalbevölkerung (vgl. Hypothese 1). Als Vergleichswert wird das Ergebnis der bevölkerungsrepräsentativen Studien DEGS1 und DEGS1-MH herangezogen, welche die 12-Monats-Prävalenz übereinstimmend auf 6,0% beziffern (vgl. Kap. 1.1.1). Außerdem sollte sowohl bei Typ-1- als auch Typ-2-Diabetes die Prävalenz subklinischer Depression signifikant höher liegen als in der Normalbevölkerung (vgl. Hypothese 2). Als Vergleichswert wird das Ergebnis des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 herangezogen, welcher die 12-Monats-Prävalenz auf maximal 6,8% der Normalbevölkerung beziffert (vgl. Kap. 1.1.4). In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass die vorliegende Studie Punktprevalenzwerte bestimmt, welche gewöhnlich niedriger liegen als 12-Monats-Prävalenzen (vgl. Kap. 1.1.1). Aus diesem Grund stellen die geplanten statistischen Vergleiche von Punkt- mit 12-Monats-Prävalenzen konservative Tests der Hypothesen über erhöhte Prävalenzen depressiver Störungen bei Diabetes dar.



### **5.1.1 Hypothese 1: Die Prävalenz der Major Depression ist bei deutschen Diabetespatienten signifikant erhöht**

- a) Aufgrund der bestehenden Literatur wird erwartet, dass die Prävalenz der Major Depression bei den untersuchten Patienten mit Typ-1-Diabetes im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung (6,0%) signifikant erhöht ist.
- b) Aufgrund der bestehenden Literatur wird erwartet, dass die Prävalenz der Major Depression bei den untersuchten Patienten mit Typ-2-Diabetes im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung (6,0%) signifikant erhöht ist.

### **5.1.2 Hypothese 2: Die Prävalenz subklinischer Depression bei deutschen Diabetespatienten signifikant erhöht**

- a) Aufgrund der bestehenden Literatur wird erwartet, dass die Prävalenz subklinischer Depression bei den untersuchten Patienten mit Typ-1-Diabetes im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung ( $\leq 6,8\%$ ) signifikant erhöht ist.
- b) Aufgrund der bestehenden Literatur wird erwartet, dass die Prävalenz subklinischer Depression bei den untersuchten Patienten mit Typ-2-Diabetes im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung ( $\leq 6,8\%$ ) signifikant erhöht ist.

Als offene Forschungsfrage soll untersucht werden, ob hinsichtlich der Prävalenzen der untersuchten Störungen signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes bestehen. Da in dieser Hinsicht die Datenlage uneinheitlich ist, werden keine spezifischen Hypothesen formuliert.



## **5.2 Ätiologische Studienziele: Analyse der Risikofaktoren depressiver Störungen bei Diabetes und ihrer Bedeutung für den Depressionsverlauf**

Nach aktuellem Erkenntnisstand ist anzunehmen, dass neben allgemeinen Risikofaktoren für die Entwicklung depressiver Störungen eine Reihe diabetesspezifischer Risikofaktoren bestehen (vgl. Kap. 4.2.2.1). In diesem Zusammenhang zielt die Untersuchung darauf, unabhängige diabetesspezifische Risikofaktoren depressiver Störungen zu identifizieren, auf welche bestehende depressive Stimmung statistisch zurückgeführt werden kann. Dazu werden körperliche und psychische Belastungsfaktoren des Diabetes als mögliche diabetesspezifische Risikofaktoren für depressive Stimmung in bivariaten und multivariaten Analysen (unter statistischer Kontrolle demografischer [Alter, Geschlecht, Bildungsniveau, Beschäftigungsstatus, Partnerschaftsstatus] und diabetesbezogener Kovariaten [Diabetes-Typ, Diabetesdauer, Diabetesbehandlung]) untersucht. Die im Einzelnen untersuchten Belastungsfaktoren sind: Schwere diabetische Stoffwechselentgleisungen (Hypoglykämien mit Fremdhilfe, Hyperglykämien mit Arztbehandlung; vgl. Kap. 4.2.2.2.2), diabetische Folgekrankheiten (Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie, DFS, KHK, AVK; vgl. Kap. 4.2.2.2.2) und diabetesspezifische psychologische Belastungen (Diabetes-Nonakzeptanz, diabetesbezogene Progreddienzangst, diabetesbezogene Belastung [vgl. Kap. 4.2.2.2.2]).

Aufgrund der bestehenden Literatur ist anzunehmen, dass diese Variablen das Risiko einer depressiven Störung bei Diabetes begünstigen können. In diesem Fall sollten sie sich in querschnittlichen Analysen mit dem Ausmaß bestehender depressiver Stimmung und in prospektiven Analysen mit deren Verlauf (Persistenz versus Remission) in Verbindung bringen lassen. Die entsprechenden Hypothesen werden folgendermaßen formuliert:

### **5.2.1 Hypothese 3: Depressive Stimmung kann bei Diabetes auf schwere Stoffwechselentgleisungen zurückgeführt werden**

- a) In querschnittlichen Analysen bestehen unter Kontrolle relevanter Kovariaten (vgl. Kap. 5.2) signifikante positive Assoziationen zwischen dem Auftreten schwerer Stoffwechselentgleisungen und dem Ausmaß depressiver Stimmung.
- b) In prospektiven Analysen bestehen unter Kontrolle relevanter Kovariaten (vgl. Kap. 5.2) signifikante negative Assoziationen zwischen dem Auftreten schwerer Stoffwechselentgleisungen und der Besserung depressiver Stimmung.



### **5.2.2 Hypothese 4: Depressive Stimmung kann bei Diabetes auf diabetische Folgekrankheiten zurückgeführt werden**

- a) In querschnittlichen Analysen bestehen unter Kontrolle relevanter Kovariaten (vgl. Kap. 5.2) signifikante Assoziationen zwischen dem Vorliegen diabetischer Folgekrankheiten und dem Ausmaß depressiver Stimmung.
- b) In prospektiven Analysen bestehen unter Kontrolle relevanter Kovariaten (vgl. Kap. 5.2) signifikante negative Assoziationen zwischen dem Vorliegen diabetischer Folgekrankheiten und der Besserung depressiver Stimmung.

### **5.2.3 Hypothese 5: Depressive Stimmung kann bei Diabetes auf erhöhte Diabetes-Nonakzeptanz zurückgeführt werden**

- a) In querschnittlichen Analysen besteht unter Kontrolle relevanter Kovariaten (vgl. Kap. 5.2) eine signifikante positive Assoziation zwischen dem Ausmaß von Diabetes-Nonakzeptanz und dem Ausmaß depressiver Stimmung.
- b) In prospektiven Analysen besteht unter Kontrolle relevanter Kovariaten (vgl. Kap. 5.2) eine signifikante negative Assoziation zwischen Diabetes-Nonakzeptanz und der Besserung depressiver Stimmung.

### **5.2.4 Hypothese 6: Depressive Stimmung kann bei Diabetes auf erhöhte diabetesbezogene Progredienzangst zurückgeführt werden**

- a) In querschnittlichen Analysen besteht unter Kontrolle relevanter Kovariaten (vgl. Kap. 5.2) eine signifikante positive Assoziation zwischen dem Ausmaß diabetesbezogener Progredienzangst und dem Ausmaß depressiver Stimmung.
- b) In prospektiven Analysen besteht unter Kontrolle relevanter Kovariaten (vgl. Kap. 5.2) eine signifikante negative Assoziation zwischen diabetesbezogener Progredienzangst und der Besserung depressiver Stimmung.

### **5.2.5 Hypothese 7: Depressive Stimmung kann bei Diabetes auf erhöhte diabetesbezogene Belastung zurückgeführt werden**

- a) In querschnittlichen Analysen besteht unter Kontrolle relevanter Kovariaten (vgl. Kap. 5.2) eine signifikante positive Assoziation zwischen dem Ausmaß diabetesbezogener Belastung und dem Ausmaß depressiver Stimmung.



- b) In prospektiven Analysen besteht unter Kontrolle relevanter Kovariaten (vgl. Kap. 5.2) eine signifikante negative Assoziation zwischen diabetesbezogener Belastung und der Besserung depressiver Stimmung.



### **5.3 Klinische Studienziele: Analyse der Auswirkungen depressiver Störungen bei Diabetes auf Selbstbehandlung, glykämische Kontrolle und gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Nach aktuellem Erkenntnisstand ist anzunehmen, dass Diabetespatienten mit einer komorbiden depressiven Störung durchschnittlich schlechtere Gesundheitsoutcomes erzielen und ein höheres Folgeerkrankungsrisiko sowie eine höhere Mortalität aufweisen als Diabetespatienten ohne depressive Stimmung (vgl. Kap. 4.3). Gemäß der somatischen Hypothese sind die schlechteren Behandlungsergebnisse (speziell eine schlechtere glykämische Kontrolle, vgl. Kap. 4.3.3) vorwiegend auf physiologische Prozesse zurückzuführen, während die behaviorale Hypothese diese vorwiegend über eine reduzierte Selbstbehandlung und ungünstige Lebensstilfaktoren erklärt (vgl. Kap. 4.3.2 – 4.3.3). Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wird geprüft, ob depressive Stimmung bei den untersuchten Diabetespatienten tatsächlich mit einer reduzierten Diabetes-Selbstbehandlung (vgl. Hypothese 8) und/ oder einer reduzierten glykämischen Kontrolle assoziiert ist (vgl. Hypothese 9). Eine Bewertung der möglichen Mediation des erwarteten Zusammenhangs zwischen depressiver Stimmung und glykämischer Kontrolle durch die Diabetes-Selbstbehandlung (behaviorale Hypothese) wird anhand von Analysen dieser Assoziationen in linearen Strukturgleichungsmodellen ermöglicht (vgl. Kap. 5.4).

Zusätzlich werden die gemäß internationaler Befunde (vgl. Kap. 4.3.1) vermutlich gravierenden Auswirkungen der Komorbidität von Diabetes und depressiven Störungen auf wesentliche Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei deutschen Diabetespatienten untersucht (vgl. Hypothese 10).

#### **5.3.1 Hypothese 8: Depressive Stimmung ist mit einer reduzierten Diabetes-Selbstbehandlung assoziiert**

- a) In querschnittlichen Analysen besteht unter Kontrolle relevanter Kovariaten (vgl. Kap. 5.2) eine signifikante negative Assoziation zwischen depressiver Stimmung und Diabetes-Selbstbehandlung.
- b) In prospektiven Analysen besteht unter Kontrolle relevanter Kovariaten (vgl. Kap. 5.2) eine signifikante positive Assoziation zwischen der Besserung depressiver Stimmung und der Steigerung der Diabetes-Selbstbehandlung.



### **5.3.2 Hypothese 9: Depressive Stimmung ist mit einer reduzierten glykämischen Kontrolle assoziiert**

- a) In querschnittlichen Analysen besteht unter Kontrolle relevanter Kovariaten (vgl. Kap. 5.2) eine signifikante negative Assoziation zwischen depressiver Stimmung und glykämischer Kontrolle (dem entspricht eine positive Assoziation zwischen depressiver Stimmung und HbA<sub>1c</sub>-Wert als Maß der glykämischen Kontrolle).
- b) In prospektiven Analysen besteht unter Kontrolle relevanter Kovariaten (vgl. Kap. 5.2) eine signifikante positive Assoziation zwischen der Besserung depressiver Stimmung und der Steigerung der glykämischen Kontrolle (dem entspricht eine negative Assoziation zwischen der Besserung depressiver Stimmung und der Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes als Maß der glykämischen Kontrolle).

### **5.3.3 Hypothese 10: Depressive Stimmung ist bei Diabetes mit einer reduzierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert**

- a) In querschnittlichen Analysen bestehen unter Kontrolle relevanter Kovariaten (vgl. Kap. 5.2) signifikante negative Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und gesundheitsbezogener Lebensqualität.
- b) In prospektiven Analysen bestehen unter Kontrolle relevanter Kovariaten (vgl. Kap. 5.2) signifikante positive Assoziation zwischen der Besserung depressiver Stimmung und Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.



## **5.4 Übergreifende Studienziele: Integration der Untersuchungsergebnisse hinsichtlich Risikofaktoren und Auswirkungen depressiver Stimmung bei Diabetes in linearen Strukturgleichungsmodellen**

Alle anhand der Analysen bezüglich Hypothesen 3 bis 10 ermittelten diabetesspezifischen Risikofaktoren und Auswirkungen depressiver Stimmung sollen in umfassenden linearen Strukturgleichungsmodellen integriert werden. Diese ermöglichen die statistische Überprüfung hypothetischer Wirkbeziehungen anhand der Modellpassung und gewährleisten die Integration relevanter Prädiktor- und Outcomevariablen in ein Netzwerk assoziierter Konstrukte. Darüber hinaus können auf diese Weise signifikante Befunde hinsichtlich Risikofaktoren und Auswirkungen depressiver Stimmung in Form anschaulicher Kausalmodelle visualisiert werden, was deren Bewertung erleichtern kann.

Konkret sollen aufgrund der bestehenden Datengrundlage gestaltet und analysiert werden:

- a) ein querschnittliches Strukturgleichungsmodell der Risikofaktoren und Auswirkungen depressiver Stimmung sowie
- b) ein prospektives Strukturgleichungsmodell der Veränderung depressiver Stimmung unter Veränderung ihrer Risikofaktoren und Auswirkungen.



## 6 Datenerhebung und Datenauswertung

Im vorliegenden Kapitel werden Studiendesign und Studiendurchführung erläutert (vgl. Kap. 6.1), Teilnehmerge-winning und Datenerhebung beschrieben (vgl. Kap. 6.2), die erfassten Variablen und zugehörigen Erhebungsverfahren dargestellt (vgl. Kap. 6.3) und die statistischen Auswertungsmethoden spezifiziert (vgl. Kap. 6.4).

### 6.1 Studiendesign und Studiendurchführung

Für die vorliegende Untersuchung wurden in einer Einrichtung zur tertiären Versorgung von Menschen mit Diabetes zwei Stichproben gewonnen.

Die tertiäre Versorgung kommt gewöhnlich dann zum Tragen, wenn die primäre Versorgung durch Hausarztpraxen sowie die sekundäre Versorgung durch diabetologische Schwerpunktpraxen eine optimale Versorgung und Behandlung des Diabetes nicht gewährleisten oder spezielle Schulungs- und Behandlungsanforderungen für ein stationäres Setting sprechen. Derzeit gibt es in Deutschland etwa zehn Fachkliniken und größere Klinikzentren, welche auf die stationäre Versorgung von Diabetespatienten spezialisiert sind. Die Diabetes-Klinik Bad Mergentheim, in welcher die Untersuchung durchgeführt wurde, stellt dabei eine der führenden dar.

Folgende Stichproben wurden gewonnen:

- Erstens wurde eine Querschnittsstichprobe von 1172 Diabetespatienten gewonnen und hinsichtlich depressiver Störungen untersucht. Diese Stichprobe dient im Rahmen der vorliegenden Untersuchung der Beantwortung der epidemiologischen Fragestellungen.
- Zweitens wurde eine Kohortenstichprobe von 340 Diabetespatienten gewonnen und über einen zwölfmonatigen Follow-Up (FU)-Zeitraum prospektiv untersucht. Die Patienten dieser Stichprobe wurden zum Teil aufgrund des Vorliegens depressiver Symptome für eine Behandlungsstudie gezielt ausgewählt und weisen daher vermehrt depressive Symptome auf. Die Kohortenstichprobe, an welcher umfassende medizinische und psychologische Daten erhoben wurden, stellt die Grundlage zur Untersuchung der ätiologischen und klinischen Fragestellungen zur Komorbidität von Diabetes und depressiven Störungen dar.



## 6.2 Teilnehmergewinnung und Datenerhebung

Beide Stichproben wurden im Rahmen einer Interventionsstudie innerhalb des *Kompetenznetzes Diabetes mellitus (KNDM)* des *Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF)* gewonnen, an welcher der Autor als wissenschaftlicher Mitarbeiter maßgeblich beteiligt war: Die randomisierte, kontrollierte Studie *Evaluation of a Diabetes-specific Cognitive Behavioural Treatment for Subthreshold Depression* (Akronym „DIAMOS“ für „Diabetesmotivation stärken“, *ClinicalTrials*-Identifikationsnummer NCT01009138, befürwortet von der *Ethik-Kommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg*) untersuchte Effekte einer diabetesspezifischen kognitiv-behavioralen Behandlung bei Diabetespatienten mit depressiven Symptomen in einem zwölfmonatigen Follow-Up-Zeitraum. Zwischen November 2009 und März 2011 wurden alle erwachsenen Patienten in der Diabetes-Klinik Bad Mergentheim gebeten, sich an einem systematischen Screeningprogramm zur Identifikation depressiver Symptome zu beteiligen. Aufgrund des Vorliegens erhöhter depressiver Symptome (ADS-Wert  $\geq 16$ ) ohne Vollbild einer Major Depression, spezieller Teilnahmebedingungen sowie der Bereitschaft zur Teilnahme wurden insgesamt 214 Diabetespatienten mit depressiven Symptomen für die Studie gewonnen und randomisiert. Die Hälfte der Studienteilnehmer (106 Patienten) wurde mit einer diabetesspezifischen kognitiv-behavioralen Gruppentherapie behandelt, während die andere Hälfte (108 Patienten) eine edukative Behandlung erhielt. 12-Monats-Follow-Up-Daten konnten bei 181 Teilnehmern gewonnen werden. Die Studie wurde im April 2012 planmäßig abgeschlossen. Nähere Informationen zur DIAMOS-Studie vermittelt die Arbeit von Hermanns et al. (2015) verwiesen.

Zur Erweiterung dieser Stichprobe, welche ausschließlich Patienten mit depressiven Symptomen jedoch ohne Vollbild einer Major Depression beinhaltete, wurde parallel eine supplementäre Stichprobe von Patienten ohne depressive Symptome (ADS-Wert  $< 16$ ) oder mit dem Vollbild einer Major Depression gewonnen. Diese supplementäre Erhebung diente dazu, die Repräsentativität der so erzeugten Gesamtstichprobe zu steigern, sodass zuverlässigere Analysen grundlegender Zusammenhänge zwischen Diabetes und depressiver Stimmung gewährleistet wurden. Insgesamt wurden 126 Patienten für die supplementäre Erhebung gewonnen, davon 104 Patienten ohne depressive Symptome und 22 Patienten mit einer Major Depression-Diagnose. Es resultierte somit insgesamt eine Kohortenstichprobe von 340 Personen. 12-Monats-Follow-Up-Daten konnten bei 217 dieser Personen gewonnen werden.



### 6.2.1 Teilnehmeridentifikation

Die Identifikation studiengeeigneter Patienten mit depressiven Symptomen erfolgte mithilfe eines systematischen klinikinternen Depressionsscreenings, das zwischen November 2009 und März 2011 die Mehrheit der erwachsenen Klinikbesucher erfasste. Bei positivem Screeningbefund (ADS-Wert  $\geq 16$ ) wurden die Patienten zu einem Abklärungsgespräch eingeladen, in dessen Zuge eine standardisierte psychologische Diagnostik, durchgeführt von geschultem psychologischem Studienpersonal, erfolgte, um eine mögliche Depressionsdiagnose nach DSM (vgl. Kap. 1.1.1) sowie die Eignung zur Studienteilnahme (vgl. Kap. 6.2.2) zu bewerten. Studiengeeignete Personen wurden über die Studie schriftlich und mündlich aufgeklärt und eingeladen, daran teilzunehmen.

### 6.2.2 Teilnahmevoraussetzungen und Ausschlusskriterien

Die Gewinnung der Teilnehmer der DIAMOS-Studie erfolgte nach speziellen Teilnahmevoraussetzungen, welche im Wesentlichen dazu dienten, valide Rückschlüsse hinsichtlich der zu evaluierenden Intervention zu ermöglichen. Um die Vergleichbarkeit der in der supplementären Erhebung gewonnenen Teilnehmer zu gewährleisten, wurden diese nach denselben Teilnahmevoraussetzungen ausgewählt, mit der Ausnahme, dass ausschließlich Patienten ohne erhöhte depressive Symptome (ADS-Wert  $< 16$ ) oder mit Vollbild einer Major Depression eingeschlossen wurden (vgl. Kap. 6.2). Die geltenden Einschluss- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 9 dargestellt.

### 6.2.3 Resultierende Stichproben

Aus der DIAMOS-Datensammlung sowie dem zugrundeliegenden Depressionsscreening resultierten zwei Stichproben, welche die Grundlage der vorliegenden Untersuchung darstellen. Die Kohortenstichprobe ist eine prospektive Stichprobe, welche sich aus den insgesamt 340 Teilnehmern der DIAMOS-Studie sowie supplementären Erhebung (vgl. Kap. 6.2) zusammensetzt. Der Längsschnitt umfasste zwei Messzeitpunkte, eine Baseline-Erhebung und eine 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung.

Daneben wurde im Rahmen des Depressionsscreenings (vgl. Kap. 6.2.1) eine Querschnittsstichprobe von 1172 Diabetespatienten erzeugt. Die Patienten dieser Stichprobe wurden einmalig untersucht. Da alle erwachsenen Besucher der Klinik gebeten wurden, sich an der Routine-Kontrollmaßnahme zu beteiligen und Verweigerungen eher ausnahmsweise auftraten, kann die Repräsentativität der gewonnenen Querschnittsstichprobe für die Klinikpopulation als gegeben angenommen werden. Darüber



**Tabelle 9: Einschluss- und Ausschlusskriterien der DIAMOS-Studie und supplementären Erhebung**

Einschlusskriterien	<p>Erwachsenenalter bis einschließlich 70 Jahre</p> <p>Diabetes mellitus Typ-1, Typ-2 oder anderer spezifischer Typ</p> <p>Hinreichende Deutschsprachkenntnisse</p> <p>Depressive Symptome (ADS-Wert <math>\geq 16</math>) (<i>nur DIAMOS-Studie</i>)</p> <p>Schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme (informed consent)</p>
Ausschlusskriterien	<p>Laufende psychiatrische oder psychotherapeutische Behandlung</p> <p>Einnahme von Antidepressiva</p> <p>Suizidale Absicht</p> <p>Akute psychische Störung folgender Art: Schizophrenie oder andere psychotische Störung, bipolare Störung, schwere Essstörung (Anorexie, Bulimie), schwerer Substanzmissbrauch oder Substanzabhängigkeit, Persönlichkeitsstörung (Diagnose anamnestisch ausreichend)</p> <p>Schwere organische Diagnose folgender Art: Nephropathie mit Nierenersatztherapie, behandlungsbedürftige Krebserkrankung, schwere Herzinsuffizienz (Stadium III – IV nach NYHA-Klassifikation), schwere neurologische Erkrankung (z. B. Multiple Sklerose, Demenz), schwere Autoimmunerkrankung, sonstige schwerwiegende Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes eine bedeutende Einschränkung der Studienteilnahmefähigkeit darstellt</p> <p>Terminale Erkrankung</p> <p>Bettlägerigkeit</p> <p>Vormundschaft</p>

NYHA, New York Heart Association.

hinaus bestehen keine Anhaltspunkte dafür, dass die Klinikpopulation der Diabetes-Klinik Bad Mergentheim in systematischer Weise von der Grundgesamtheit von Diabetespatienten in der tertiären Diabetesversorgung in Deutschland abweicht.

## 6.2.4 Ethische Aspekte

Alle hier untersuchten Personen haben der anonymisierten Nutzung ihrer personenbezogenen Daten für wissenschaftliche Zwecke schriftlich zugestimmt – entweder



in Form einer Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der DIAMOS-Studie oder supplementären Erhebung oder in Form einer schriftlichen Einwilligungserklärung zur anonymisierten wissenschaftlichen Datennutzung gegenüber der Diabetes-Klinik Bad Mergentheim, was für Patienten der Querschnittsstichprobe gilt.



## 6.3 Variablen und Messinstrumente

Im Folgenden werden die Messmethoden erläutert, mittels derer die untersuchten Variablen erfasst wurden. Zunächst werden die psychometrischen Fragebögen dargestellt (vgl. Kap. 6.2.1), anschließend die Interviewmethoden (vgl. Kap. 6.2.2) und labormedizinischen Methoden (vgl. Kap. 6.2.3) erklärt. Eine Übersicht aller untersuchten Variablen sowie der zugehörigen Messmethoden oder Operationalisierungen zeigt Tabelle 10. Einen Erhebungsplan über die Messzeitpunkte der Kohortenstichprobe zeigt Tabelle 11.

### 6.3.1 Psychometrische Fragebögen

Die Erfassung psychologischer Variablen und Verhaltensmerkmale erfolgte vorwiegend mittels standardisierter psychometrischer Fragebögen, deren Reliabilität und Validität im Einsatz bei klinischen Populationen (in der Regel auch Diabetespatienten) nachgewiesen wurde. Um jedoch Rückschlüsse auf die tatsächlich erzielte Messgenauigkeit zu gewährleisten, werden in der folgenden Darstellung die hier ermittelten Konsistenzkoeffizienten (Cronbachs  $\alpha$ ) als Schätzer der Reliabilität berichtet. Folgende psychometrische Fragebögen wurden eingesetzt (vollständige Darstellung der Fragebögen in Anhang A):

#### 6.3.1.1 Allgemeine Depressionsskala (ADS)

Die ADS ist die deutsche Version des international verwendeten Fragebogens *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D) von Radloff (1977). Die deutsche Fassung wurde von Hautzinger et al. (1991; 2012) entwickelt und evaluiert. Es handelt sich um eine 20-Item-Skala, welche die Häufigkeit verschiedener depressiver Symptome innerhalb der vergangenen Woche erfragt (z. B. „Während der letzten Woche dachte ich, mein Leben ist ein Fehlschlag“). Die Antworten werden anhand einer vierstufigen Likert-Skala gegeben (von 0 – „selten“ bis 3 – „meistens“). Der Summenscore kann Werte zwischen 0 und 60 annehmen, wobei höhere Werte eine stärkere *depressive Stimmung* repräsentieren. Ein Screening-Cut-Off-Wert für depressive Symptome liegt bei  $\geq 16$ , ein diagnostischer Cut-Off-Wert für depressive Stimmung/ vermutliche Depression bei  $\geq 22$ . Die ADS zeigt auch bei Diabetespatienten gute Messeigenschaften (Gahr, Schmitt, Kulzer, Hermanns & Haak, 2010; Reimer, Schmitt, Hermanns, Kulzer, Haak, 2014; Schmitt, Hermanns, Kulzer, Gahr & Haak, 2013c). In dieser Arbeit wurde eine hohe Reliabilität von  $\alpha = 0.91$  beobachtet.

**Tabelle 10: Variablen und Messmethoden/ Operationalisierungen**

Variable	Messinstrument/ Operationalisierung
<i>Demographische Variablen</i>	
Alter (Jahre), Geschlecht, Bildung (durchschnittlich/ überdurchschnittlich), Partnerschaftsstatus (ja/ nein), Beschäftigungsstatus (in Beschäftigung/ ohne Arbeit)	Strukturiertes psychologisches Interview
BMI	Berechnung nach gemessener Körpergröße und Körpergewicht bei Aufnahme
<i>Diabetesbezogene Variablen</i>	
Diabetes-Typ (1, 2 oder anderer spezif. Typ)	Ärztliche Diagnostik nach DDG-Standard
Diabetesdauer (Jahre)	Strukturiertes psychologisches Interview
Diabetesbehandlung (reine oder medik. komb. Insulintherapie, andere medik. Therapie)	Strukturiertes psychologisches Interview
Schwere Stoffwechsellstörungen (Hypoglykämien mit Fremdhilfe, Hyperglykämien mit Arztbehandlung), 6-Monats-Anamnese	Strukturiertes psychologisches Interview
Glykämische Kontrolle (HbA <sub>1c</sub> -Wert)	Standardisierte Laboranalyse (Zentrallabor)
<i>Krankheitsvariablen</i>	
Diabetische Retinopathie, diabetische Neuropathie, diabetische Nephropathie, diabetisches Fußsyndrom (DFS), koronare Herzkrankheit (KHK), arterielle Verschlusskrankheit (AVK)	Ärztliche Diagnostik nach DDG-Standard
<i>Psychologische Variablen</i>	
Major Depression (MD)	Psychologische Diagnostik nach DSM-IV
Subklinische Depression (SKD)	Erhöhte depressive Stimmung (ADS $\geq$ 22) ohne Vollbild einer MD
Depressive Stimmung	Allgemeine Depressionsskala (ADS)
Diabetes-Nonakzeptanz	Acceptance and Action Diabetes Questionnaire (AADQ)
Diabetesbezogene Progredienzangst	Skala aus Items der Diabetes Distress Scale (DDS) und Problem Areas in Diabetes Scale (PAID) („PA-Skala“)
Diabetesbezogene Belastung	Diabetes Distress Scale (DDS)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Short Form-36 Health Survey (SF-36)

**Tabelle 10: Variablen und Messmethoden/ Operationalisierungen (Fortsetzung)**

Variable	Messinstrument/ Operationalisierung
<i>Behaviorale Variablen</i>	
Diabetes-Selbstbehandlungsverhalten	Summary of Diabetes Self-Care Activities Measure (SDSCA)

BMI, Body-Mass-Index; DDG, Deutsche Diabetes Gesellschaft; HbA<sub>1c</sub>, glykiertes Hämoglobin; DFS, diabetisches Fußsyndrom; KHK, koronare Herzkrankheit; AVK, arterielle Verschlusskrankheit.

<sup>a</sup> dargestellt sind alle Messvariablen, unabhängig davon, ob sie in beiden oder nur einer der zwei Stichproben erfasst wurden.

### 6.3.1.2 Diabetes Distress Scale (DDS)

Die DDS ist ein gut validiertes Instrument zur Erfassung der *diabetesbezogenen Belastung* (Polonsky et al., 2005). Der Fragebogen umfasst 17 Items zu verschiedenen emotionalen Belastungen aufgrund des Diabetes während der vergangenen vier Wochen (z. B. „Haben Sie es in den letzten 4 Wochen als Problem empfunden, dass der Diabetes Ihr Leben kontrolliert?“). Die Beantwortung erfolgt anhand einer sechsstufigen Likert-Skala (von 1 – „kein Problem“ bis 6 – „ernstes Problem“). Die Itemwerte werden gemittelt, sodass ein Gesamtwert zwischen 1 und 6 resultiert ( $M \pm SD$  in der vorliegenden Studie =  $2.45 \pm 0.90$ ). Ein höherer Gesamtwert reflektiert höhere diabetesbezogene Belastung und ein Cut-Off-Wert für klinisch bedeutsame Belastung wird bei  $\geq 3$  angesetzt (Fisher et al., 2012). Des Weiteren besitzt die DDS vier Subskalen, welche verschiedene Aspekte der diabetesbezogenen Belastung unterscheiden: emotionales Leiden (5 Items), behandlungsbezogene Belastungen (5 Items), arztbezogene Belastungen (4 Items) und interpersonelle Belastungen (3 Items) (Polonsky et al., 2005), welche auch für die deutsche Fassung bestätigt wurden (Schmitt et al., 2015b). In der vorliegenden Untersuchung zeigte die DDS eine gute Reliabilität (Cronbachs  $\alpha = 0.89$ ).

### 6.3.1.3 Problem Areas in Diabetes Scale (PAID)

Die PAID ist ein weiteres Instrument zur Erfassung der diabetesbezogenen Belastung, ähnlich der DDS. 20 Items behandeln verschiedene emotionale Probleme bezüglich des Diabetes (vgl. Anhang A). Die Antworten werden anhand einer fünfstufigen Likert-Skala (von 0 – „kein Problem“ bis 4 „großes Problem“) gegeben und zu einem Summenwert aggregiert. Evaluationen attestieren der PAID gute Messeigenschaften (Kubiak, Kulzer & Hermanns, 2008; Schmitt et al., 2015b).

In dieser Untersuchung wurde die PAID jedoch nicht als Maß der Diabetesbelastung genutzt, sondern es wurden zwei Items aus dem Verbund ausgewählt, um – zu-

**Tabelle 11: Erhebungsplan der Kohortenstichprobe**

Variablen	Messzeitpunkte	
	Baseline	12-Monats-FU
<i>Demografische Variablen</i>	+	+
Alter, Geschlecht, BMI, Bildungsniveau, Partnerschaftsstatus, Beschäftigungsstatus		
<i>Diabetesbezogene Variablen</i>	+	+
Diabetes-Typ, Diabetesdauer, Diabetesbe- handlung, schwere Stoffwechsellentgleisun- gen (Hypoglykämien mit Fremdhilfe, Hyper- glykämien mit Arztbehandlung, 6-Monats- Anamnese), glykämische Kontrolle (HbA <sub>1c</sub> - Wert)		
<i>Krankheitsvariablen</i>	+	+
Diabetische Retinopathie, diabetische Neuro- pathie, diabetische Nephropathie, DFS, KHK, AVK		
<i>Psychologische Variablen</i>		
Depressive Stimmung	+	+
Diabetesbezogene Belastung	+	+
Diabetes-Nonakzeptanz	+	+
Diabetesbezogene Progredienzangst	+	+
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	+	+
<i>Behaviorale Variablen</i>		
Diabetes-Selbstbehandlung	+	+

FU, Follow-Up; BMI, Body-Mass-Index; HbA<sub>1c</sub>, glykiertes Hämoglobin A<sub>1c</sub>; DFS, diabetisches Fußsyndrom; KHK, koronare Herzkrankheit; AVK, arterielle Verschlusskrankheit.

sammen mit einem Item der DDS – eine Messskala für *diabetesbezogene Progredienzangst* zu bilden. Die Inhalte dieser Items lauten: „Ist es derzeit für Sie ein Problem, dass Sie sich Sorgen über die Zukunft und über mögliche ernste Folgeerkrankungen machen?“ (PAID Item 12), „Ist es derzeit für Sie ein Problem, dass Sie Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Folgeerkrankungen haben?“ (PAID Item 19), „Haben Sie es in den letzten 4 Wochen als Problem empfunden, dass Sie schwere Diabeteskomplikationen bekommen könnten, obwohl Sie Ihren Diabetes gut behandeln?“ (DDS Item 11). Die Itemwerte wurden z-transformiert, summiert und auf einen positiven Wertebereich lineartransformiert. Die resultierende Progredienzangst (PA)-Skala besaß einen Wertebereich von 0 – „keine Progredienzangst“ bis 9.7 – „starke Progredi-



enzangst“ ( $M \pm SD = 4.1 \pm 2.5$ ) und zeigte angemessene Reliabilität (Cronbachs  $\alpha = 0.78$ , keine Steigerung durch Ausschluss eines Items möglich).

#### 6.3.1.4 Acceptance and Action Diabetes Questionnaire (AADQ)

Der AADQ ist ein Fragebogen zur Erfassung von Akzeptanzproblemen beziehungsweise „Nonakzeptanz“ des Diabetes. Der Fragebogen wurde von Gregg, Callaghan, Hayes und Glenn-Lawson (2007) entwickelt und in deutscher Fassung von Schmitt, Gahr, Hermanns, Kulzer und Haak (2013a) validiert. Insgesamt 11 Items erfassen Vermeidungsverhaltensweisen bezüglich des Diabetes als Indikator einer reduzierten Diabetesakzeptanz (z. B. „Ich vermeide es, an meinen Diabetes zu denken.“). Die Beantwortung erfolgt anhand einer fünfstufigen Likert-Skala, welche die Häufigkeit des jeweiligen Verhaltens (von 1 – „niemals“ bis 5 – „fast immer“) erfasst. Die Auswertung geschieht durch Summierung der Itemwerte, sodass ein höherer Summenwert (zwischen 11 und 55;  $M \pm SD$  in der vorliegenden Studie =  $25.6 \pm 7.4$ ) eine stärkere *Diabetes-Nonakzeptanz* repräsentiert. Dem AADQ wurden gute Messeigenschaften nachgewiesen (Schmitt et al., 2013a; 2014a). In dieser Untersuchung zeigte er ebenfalls eine gute Reliabilität (Cronbachs  $\alpha = 0.82$ ).

#### 6.3.1.5 Short Form-36 Health Survey (SF-36)

Der SF-36 ist ein Fragebogeninventar zur Bewertung der *gesundheitsbezogenen Lebensqualität*; die deutsche Fassung wurde von Bullinger, Kirchberger und Ware (1995) entwickelt. 36 Items reflektieren verschiedene Aspekte körperlicher und psychischer Gesundheit (z. B. „Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit.“). Die Antworten werden anhand variabler Likert-Skalen mit drei bis fünf Stufen (29 Items) oder dichotomer Antwortskalen (7 Items) gegeben. Es werden acht Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bestimmt: *Körperliche Funktionsfähigkeit*, *Körperliche Rollenfunktion*, *Körperliche Schmerzen*, *Allgemeine Gesundheitswahrnehmung*, *Vitalität*, *Soziale Funktionsfähigkeit*, *Emotionale Rollenfunktion* und *Psychisches Wohlbefinden*. Der Wertebereich liegt jeweils zwischen 0 und 100, wobei größere Werte eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigen (deutsche Normwerte wurden im Rahmen des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 von Ellert und Belach [1999] ermittelt). Der SF-36 ist eines der meist genutzten Instrumente auf seinem Gebiet und besitzt eine gute psychometrische Qualität (Bullinger, 1995; 1996). Aufgrund der komplexen Auswertungsmethodik (Rohsummen-Transformation, Gewichtung und Referenzgruppen-Normierung) wurde auf die Bestimmung von Reliabilitätskoeffizienten verzichtet.



### 6.3.1.6 Summary of Diabetes Self-Care Activities Measure (SDSCA)

Das SDSCA ist eine Fragebogenskala zur Bewertung der Diabetes-Selbstbehandlung. Das von Toobert und Glasgow (1994) entwickelte Instrument wurde mehrfach revidiert. Die aktuelle Fassung von Toobert, Hampson und Glasgow (2000) umfasst zehn Items, welche paarweise zu fünf Subskalen einzelner Selbstbehandlungsverhaltensweisen sowie einer Gesamtskala der Selbstbehandlung zusammenzufassen sind. Die Subskalen sind *Generelle Ernährung*, ein Maß der allgemeinen diabetesbezogenen Ernährungsanpassung, *Spezifische Ernährung*, ein Maß speziell zum Verzehr von Obst und Gemüse sowie der Vermeidung fettreicher Nahrungsmittel, *Sport/ Bewegung*, ein Maß der körperlichen Betätigung, *Blutzucker-Selbstkontrolle*, ein Maß der Regelmäßigkeit und Adhärenz von Blutzuckerselbsttests, und *Fußpflege*, ein Maß des Selbstkontrollverhaltens zur Vorbeugung eines diabetischen Fußsyndroms; Items zur Erfassung der Adhärenz der Medikamenteneinnahme, welche in früheren Versionen des SDSCA vorkamen, wurden aufgrund psychometrischer Probleme aus der aktuellen Fassung ausgeschlossen (Toobert et al., 2000). Erfasst wird, an wie vielen Tagen der letzten Woche die beschriebenen Verhaltensweisen praktiziert wurden; entsprechend ergeben sich Itemwerte zwischen 0 und 7 und die Skalenwerte werden auf diesen Wertebereich gemittelt. Obwohl die Psychometrie des SDSCA nicht in jeder Hinsicht als optimal bewertet werden kann (Schmitt et al., 2013b), stellt der Bogen vermutlich das international am häufigsten verwendete Messinstrument zur Erfassung der Diabetes-Selbstbehandlung dar. Die deutsche Fassung wurde von Kamradt et al. (2014) validiert. In der vorliegenden Untersuchung zeigte die SDSCA ausreichende Reliabilität mit Ausnahme der Subskala *Spezifische Ernährung* (Cronbachs  $\alpha$  [Subskalen chronologisch]: 0.84, 0.26, 0.74, 0.76, 0.68; Gesamtskala: 0.70), auf deren mangelnde Konsistenz bereits von den Entwicklern (Toobert et al., 2000) und auch späteren Studien (Kamradt et al., 2014; Schmitt et al., 2013b) hingewiesen wurde; die Skala wurde von der Auswertung ausgeschlossen.

### 6.3.2 Interviewmethoden

Alle Patienten der Kohortenstichprobe nahmen während ihres Aufenthaltes in der Diabetes-Klinik an zwei gesonderten Interviews teil, welche von Diplom-Psychologen durchgeführt wurden. Das erste war ein strukturiertes psychodiagnostisches Interview zur Erfassung depressiver Symptome und Abklärung einer möglichen Major Depression im Zeitumfang von circa dreißig Minuten. Eine eventuelle Diagnose wurde anhand der diagnostischen Kriterien des DSM-IV gestellt. Das zweite Interview war eine strukturierte anamnestiche Befragung zur Erfassung demografischer, diabetesspezifischer und gesundheitsbezogener Merkmale im Zeitumfang von etwa zwanzig Minuten. Die für diese Untersuchung relevanten Variablen sind (bei Variablen mit nominalem



oder ordinalem Skalenniveau wurden Kategorien gebildet, welche in Klammern dargestellt sind):

- Alter in Jahren
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Bildung („durchschnittlich“ = Hauptschul- oder Realschulabschluss; „überdurchschnittlich“ = allgemeine Hochschulreife oder Fachhochschulreife)
- Partnerschaftsstatus (alleinstehend; in Partnerschaft)
- Beschäftigungsstatus (in Beschäftigung; ohne Arbeit)
- Diabetesdauer in Jahren, Angabe wurde an Patientenakte konfirmiert
- Diabetesbehandlung (nichtmedikamentöse Therapie, d. h. ausschließlich Diät und Bewegung; medikamentöse Therapie ohne Insulin, d. h. orale Antidiabetika und/ oder Inkretinmimetika; medikamentös kombinierte Insulintherapie, d. h. orale Antidiabetika und/ oder Inkretinmimetika sowie Insulin; reine Insulintherapie)
- Schwere Stoffwechsellentgleisungen (Hypoglykämien mit Fremdhilfe, Hyperglykämien mit Arztbehandlung) in der 6-Monats-Anamnese

### 6.3.3 Labormedizinische Methoden

Die labormedizinische Diagnostik beider Messzeitpunkte wurde im Labor der Diabetes-Klinik Bad Mergentheim durchgeführt. Der für diese Untersuchung ausschlaggebende HbA<sub>1c</sub>-Wert als Maß der glykämischen Kontrolle wurde mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) mit dem *Bio-Rad Variant II Turbo Analyser* bestimmt. Der Normwertbereich liegt bei 4.3 – 6.1%. Der Zeitabstand zwischen Labordiagnostik und Fragebogen- beziehungsweise Interviewbefragung lag bei unter sieben Tagen.



## 6.4 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen wurden mithilfe der Statistiksoftware SPSS 22.0.0.0 sowie SPSS Amos 22.0.0.0 (IBM Deutschland GmbH, 2013) durchgeführt. Alle Daten wurden durch adäquate Methoden der deskriptiven Statistik (absolute und prozentuale Häufigkeit, Mittelwert, Standardabweichung, Range) beschrieben. Die inferenzstatistische Auswertung erfolgte mittels folgender Methoden:

Die Testung beobachteter Prävalenzen depressiver Störungen gegen Erwartungswerte für die deutsche Normalbevölkerung (vgl. Hypothesen 1 – 2, Kap. 5.1.1 – 5.1.2) wurde mittels Binomialtests durchgeführt.

Konkurrente Assoziationen zwischen Prädiktoren und depressiver Stimmung unter statistischer Kontrolle konfundierender Einflüsse (vgl. Hypothesen 3 – 7, Kap. 5.2.1 – 5.2.5) wurden mittels multiplen linearen Regressionsanalysen untersucht.

Prospektive Assoziationen zwischen Prädiktoren und Aufrechterhaltung versus Besserung depressiver Stimmung unter statistischer Kontrolle konfundierender Einflüsse (vgl. Hypothesen 3 – 7, Kap. 5.2.1 – 5.2.5) wurden mittels multipler logistischer Regression untersucht.

Konkurrente Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und diabetesbezogenen Outcomemaßen unter statistischer Kontrolle konfundierender Einflüsse (vgl. Hypothesen 8 – 10, Kap. 5.3.1 – 5.3.3) wurden mittels multiplen linearen Regressionsanalysen untersucht. Darüber hinaus wurden Gruppenvergleiche zwischen Personen mit versus ohne erhöhte depressive Stimmung gemäß ADS-Cut-Off hinsichtlich der untersuchten diabetesbezogenen Outcomemaße mittels Kovarianzanalyse untersucht.

Prospektive Assoziationen zwischen Aufrechterhaltung versus Besserung depressiver Stimmung und erwarteten Veränderungen der untersuchten diabetesbezogenen Outcomemaße unter statistischer Kontrolle konfundierender Einflüsse (vgl. Hypothesen 8 – 10, Kap. 5.3.1 – 5.3.3) wurden ebenfalls mittels Kovarianzanalyse untersucht. Als Bewertungsgrundlage für signifikante Besserungen depressiver Stimmung wurde der *Reliable Change Index* (RCI) gewählt. Der RCI ist ein Kriterium für Veränderungen in einem Maß (hier der ADS), welche nicht ausschließlich durch Messfehler zu erklären sind. Er ist daher ein gängiges Maß zur Bewertung der „Signifikanz“ intraindividuelle Veränderungen (Evans, Margison & Barkham, 1998; Jacobsen & Truax, 1991).

Die Integration signifikanter Prädiktoren depressiver Stimmung sowie signifikanter „Auswirkungen“ depressiver Stimmung auf diabetesbezogene Outcomemaße (gemäß vorangehenden Analysen) in linearen Strukturgleichungsmodellen (vgl. Kap. 5.4) wurde mittels SPSS Amos durchgeführt. Als Kriterium der hinreichenden Modellpassung zu den Daten (*Modelfit*) wurde ein *Comparative Fit Index* (CFI)  $\geq 0.90$  angesetzt. Zusätzlich wird als Kennwert zur Modellbewertung der *Root Mean Square Error of Approximation* (RMSEA) berichtet. Als Kriterium für hinreichenden Modelfit gilt ein  $RMSEA < 0.08$ .



In allen beschriebenen Analysen wurden kategoriale Variablen (ohne Intervallskalenniveau) in Form von Dummy-Variablen verwertet. Dummy-Variablen zeichnen sich dadurch aus, dass sie die kategoriale Information mit den Variablenausprägungen „0“ für „nicht vorhanden/ nicht erfüllt“ und „1“ für „vorhanden/ erfüllt“ repräsentieren. Alle dichotomen kategorialen Variablen (z. B. „Geschlecht“) wurden in die Form *einer* Dummy-Variable gebracht (in diesem Fall „weibliches Geschlecht“ [0/1]); alle kategorialen Variablen mit mehr als zwei Kategorien (z. B. „Diabetesbehandlung“) wurden in Form *mehrerer* Dummy-Variablen verwertet (in diesem Fall „nichtmedikamentöse Therapie“ [0/1]; „medikamentöse Therapie ohne Insulin“ [0/1]; „medikamentös kombinierte Insulintherapie“ [0/1]; „reine Insulintherapie“ [0/1]). Sofern Variableninformationen durch mehr als eine Dummy-Variable repräsentiert sind, kann eine einzelne Person zwar in mehreren Dummy-Variablen die Ausprägung „0“, grundsätzlich jedoch nur in einer die Ausprägung „1“ haben. In tabellarischen Darstellungen sind Dummy-Variablen entweder eindeutig benannt (z. B. „Geschlecht [weiblich]“) oder durch den Anhang „(ja)“ für „Merkmal vorhanden“ gekennzeichnet.

Da die Stichprobengrößen der in dieser Arbeit untersuchten Querschnitts- und Kohortenstichprobe durch die Datenerhebung im Rahmen der DIAMOS-Studie festgelegt waren (vgl. Kap 6.2), konnten diese nicht nach durch Teststärkeanalysen ermittelte Idealumfänge gestaltet werden. Um dennoch Bewertungen der Teststärke beziehungsweise  $\beta$ -Fehlerwahrscheinlichkeit zu gewährleisten, wurde die Teststärke jeder durchgeführten Analyse entsprechend der jeweils bestehenden statistischen Rahmenbedingungen – Stichprobenumfang,  $\alpha$ -Fehlerwahrscheinlichkeit  $< 0.05$ , verwendeter statistischer Test (zweiseitig) und beobachtete Effektgröße – *post hoc* bestimmt. Es wurde die Teststärkeanalysesoftware *G\*Power* der Universität Düsseldorf (Faul, Erdfelder, Lang & Buchner, 2007) verwendet. Die jeweils ermittelten Teststärkewerte  $1 - \beta$  werden im Ergebnisteil (vgl. Kap. 9, 10.2, 11.1, 11.2, 11.3) berichtet.



## 7 Deskription der untersuchten Stichproben

Im vorliegenden Kapitel werden die Stichprobencharakteristika der Querschnittsstichprobe (vgl. Kap. 7.1) sowie der Kohortenstichprobe (vgl. Kap. 7.2) dargestellt.

### 7.1 Querschnittsstichprobe

Die Querschnittsstichprobe umfasste 1172 erwachsene Diabetespatienten. Eine Übersicht relevanter Stichprobeneigenschaften zeigt Tabelle 12.

#### 7.1.1 Eigenschaften der Gesamtstichprobe

43% der Patienten waren weiblichen Geschlechts, das Durchschnittsalter lag bei  $50 \pm 15$  Jahren und der BMI betrug im Mittel  $30 \pm 7$  kg/m<sup>2</sup>. Die Stichprobe umfasste zu 50% Personen mit Typ-1-Diabetes, 47% hatten einen Typ-2-Diabetes und 3% einen anderen spezifischen Diabetes-Typ. Mit knapp 91% nutzte die überwiegende Mehrheit der Patienten reine oder medikamentös kombinierte Insulintherapien; nur knapp 9% waren mit einer medikamentösen Therapie ohne Insulin (orale Antidiabetika und/ oder Inkretinmimetika) eingestellt.

Die glykämische Kontrolle der Patienten war bei einem mittleren HbA<sub>1c</sub>-Wert von  $8.9 \pm 1.7\%$  (bzw. 74 mmol/mol) als deutlich verbesserungsbedürftig zu bewerten. Die Prävalenzen diabetischer Folgekrankheiten entsprachen dieser schlechten Blutzuckereinstellung: 59% der Patienten wiesen bereits eine oder mehrere Folgekrankheiten auf.

Die mittels ADS gemessenen Depressionswerte lagen im Mittel sowie bei allen drei Diabetes-Typen über dem Cut-Off-Wert für erhöhte depressive Symptome von  $\geq 16$  (vgl. Tab. 12). Demnach wurden von insgesamt 46% der Stichprobe (46% bei Typ-1-Diabetes, 46% bei Typ-2-Diabetes und 55% bei anderen Diabetes-Typen) erhöhte depressive Symptome berichtet. Signifikante Unterschiede zwischen den Diabetes-Typen hinsichtlich der Raten erhöhter depressiver Symptome und depressiver Stimmung oder der mittleren Depressivität (vgl. Tab. 12) zeigten sich nicht (alle  $p \geq 0.292$ ).

#### 7.1.2 Patienten mit Typ-1-Diabetes

Die insgesamt 592 Patienten mit Typ-1-Diabetes waren mit durchschnittlich  $43 \pm 15$  Jahren signifikant jünger als diejenigen mit Typ-2-Diabetes ( $59 \pm 11$  Jahre,  $p < 0.001$ ) oder anderen spezifischen Diabetes-Typen ( $51 \pm 11$  Jahre,  $p = 0.002$ ). Ihr BMI

**Tabelle 12: Eigenschaften der Querschnittsstichprobe**

<b>Eigenschaften</b>	<b>Alle Personen</b> <i>N</i> = 1172	<b>T1DM</b> <i>n</i> = 592 (50,5%)	<b>T2DM</b> <i>n</i> = 547 (46,7%)	<b>And. spez. DMT</b> <i>n</i> = 33 (2,8%)
Alter (Jahre)	50.4 ± 15.3	42.5 ± 15.1	58.9 ± 10.5	50.6 ± 10.8
Geschlecht (weiblich)	505 (43,1%)	296 (50,9%)	201 (36,7%)	8 (24,2%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.2 ± 7.4	26.1 ± 5.1	35.0 ± 6.7	25.6 ± 4.8
Diabetesdauer (Jahre)	14.9 ± 10.8	16.6 ± 12.5	13.3 ± 8.4	10.8 ± 9.9
<i>Diabetesbehandlung:</i>				
nichtmedikamentöse Therapie (ja)	9 (0,8%)	0 (0%)	9 (1,6%)	0 (0%)
medikamentöse Therapie ohne Insulin (ja)	101 (8,6%)	0 (0%)	93 (17,0%)	2 (6,0%)
medikamentös kombinierte Insulintherapie (ja)	188 (16,0%)	20 (3,4%)	169 (30,9%)	5 (15,2%)
reine Insulintherapie (ja)	874 (74,6%)	572 (96,6%)	276 (50,5%)	26 (78,8%)
<i>HbA<sub>1c</sub>-Wert:</i>				
%	8.9 ± 1.7	8.8 ± 1.8	9.0 ± 1.6	8.9 ± 2.0
mmol/mol	73.9 ± 19.1	72.5 ± 20.1	75.4 ± 17.6	73.6 ± 21.7
<i>Folgekrankheiten<sup>a</sup>:</i>				
diabetische Retinopathie (ja)	331 (28,2%)	162 (27,4%)	161 (29,4%)	8 (24,2%)
diabetische Neuropathie (ja)	496 (42,3%)	127 (21,5%)	354 (64,7%)	15 (45,5%)
diabetische Nephropathie (ja)	312 (26,6%)	71 (12,0%)	234 (42,8%)	7 (21,2%)
DFS (ja)	70 (6,0%)	14 (2,4%)	54 (9,9%)	2 (6,1%)
AVK (ja)	181 (15,4%)	43 (7,3%)	133 (24,3%)	5 (15,2%)
<i>Depressive Stimmung (ADS):</i>				
Mittlerer ADS-Wert	16.6 ± 11.0	16.2 ± 11.0	16.9 ± 11.1	16.5 ± 9.8
ADS-Wert ≥ 16	538 (45,9%)	271 (45,8%)	249 (45,5%)	18 (54,5%)
ADS-Wert ≥ 22	351 (29,9%)	172 (29,1%)	169 (30,9%)	10 (30,3%)

Daten sind M ± SD oder *n* (%).

*N*, Stichprobenumfang; T1DM, Typ-1-Diabetes mellitus; T2DM, Typ-2-Diabetes mellitus; DMT, Diabetes mellitus Typen; BMI, Body-Mass-Index; HbA<sub>1c</sub>, glykiertes Hämoglobin A<sub>1c</sub>; DFS, diabetisches Fußsyndrom; AVK, arterielle Verschlusskrankheit; ADS, Allgemeine Depressionsskala; M, Mittelwert; SD, Standardabweichung.

<sup>a</sup> koronare Herzkrankheiten wurden in dieser Stichprobe nicht erfasst.

lag mit mittleren 26 ± 5 kg/m<sup>2</sup> signifikant niedriger als der der Patienten mit Typ-2-Diabetes (35 ± 7 kg/m<sup>2</sup>, *p* < 0.001) und sie wiesen mit durchschnittlich 17 ± 13 Jahren eine signifikant längere Diabetesdauer auf als alle anderen Diabetes-Typen (Typ-2: 13



$\pm 8$  Jahre,  $p < 0.001$ ; and. spez. Typen:  $11 \pm 10$  Jahre,  $p = 0.008$ ). Mit 100% Insulinbehandlungen nutzten sie signifikant häufiger Insulin als Antidiabetika als Patienten des Typs 2 (80%,  $p < 0.001$ ); ferner lag ihr HbA<sub>1c</sub>-Wert im Mittel leicht aber signifikant niedriger als bei Typ-2 (vgl. Tab. 12,  $p = 0.038$ ). Natürlich sind die Unterschiede hinsichtlich Alter, Diabetesdauer und Behandlung durch die gewöhnlich frühere Genese sowie Insulinabhängigkeit des Typ-1-Diabetes (vgl. Kap. 2.3.3) zu erklären. Insgesamt zeigten Patienten mit Typ-1-Diabetes geringere Prävalenzen der Folgekrankheiten Neuropathie, Nephropathie, DFS und AVK als Typ-2-Diabetespatienten (alle  $p < 0.001$ ); die Prävalenzen der Retinopathie unterschieden sich nicht ( $p = 0.439$ ).

### 7.1.3 Patienten mit Typ-2-Diabetes

Diabetespatienten des Typs 2 (insgesamt 547 Personen) zeigten das deskriptiv höchste Durchschnittsalter; ein signifikanter Unterschied bestand jedoch nur gegenüber Personen mit Typ-1-Diabetes (vgl. Kap. 7.1.2). Ferner lag der mittlere BMI signifikant über dem der anderen Diabetes-Typen (dies ist nicht verwunderlich, da das Fettgewebe ursächlich zur Entstehung des Typ-2-Diabetes beiträgt und Adipositas einer der Hauptrisikofaktoren ist; vgl. Kap. 2.3.2 – 2.3.3). Es ist zu bemerken, dass Frauen mit nur knapp 37% in dieser Gruppe signifikant unterrepräsentiert waren (im Vergleich zur Grundrate,  $p < 0.001$ ), was jedoch durch eine typische Ungleichverteilung des Geschlechts bei Typ-2-Diabetes in der tertiären Versorgung zu erklären ist. Signifikant häufiger als bei Typ-1-Diabetes wurden medikamentös kombinierte Insulintherapien in Verbindung mit oralen Antidiabetika oder Inkretinmimetika genutzt (31% vs. 3%,  $p < 0.001$ ). Das Gros der Patienten behandelte sich mit einer reinen Insulintherapie (rund 51%); dennoch stellt dies die niedrigste Häufigkeit der Methode bei den untersuchten Diabetes-Typen dar (vgl. Tab. 12, alle  $p \leq 0.002$ ). Nur 17% nutzten medikamentöse Therapien ohne Insulin; weniger als 3% kamen ohne eine medikamentöse Behandlung des Diabetes aus. Insgesamt zeigten Patienten mit Typ-2-Diabetes eine hohe Prävalenz diabetischer Folgekrankheiten: Rund 81% wiesen mindestens eine Folgekrankheit auf – ein signifikant höherer Prozentsatz als bei Patienten mit Typ-1-Diabetes (40%,  $p < 0.001$ ) oder anderen spezifischen Typen (61%,  $p = 0.005$ ). Der Befund kann vor dem Hintergrund einer im Vergleich zum Typ-1-Diabetes signifikant schlechteren glykämischen Kontrolle interpretiert werden (vgl. Kap. 7.1.2).

### 7.1.4 Patienten mit anderen spezifischen Diabetes-Typen

Die kleine Gruppe der Patienten anderer spezifischer Diabetes-Typen ( $n = 33$ ) war bei einem Durchschnittsalter von  $51 \pm 11$  Jahren signifikant älter als die der Typ-1-Patienten ( $43 \pm 15$  Jahre,  $p = 0.002$ ) und jünger als die mit Typ-2 ( $59 \pm 11$  Jahre,  $p =$



0.002). In dieser Gruppe zeigte sich des Weiteren eine stark ungleichmäßige Geschlechtsverteilung: Nur 24% der Personen waren weiblichen Geschlechts. Mit durchschnittlich  $26 \pm 5 \text{ kg/m}^2$  wiesen sie den deskriptiv niedrigsten mittleren BMI auf. Signifikant niedriger als bei Typ-2-Diabetes ( $35 \pm 7 \text{ kg/m}^2$ ,  $p < 0.001$ ), jedoch nicht signifikant unter dem des Typs 1 ( $26 \pm 5 \text{ kg/m}^2$ ,  $p < 0.001$ ). Der Diabetes bestand im Mittel seit  $11 \pm 10$  Jahren und damit signifikant kürzer als bei Patienten des Typs 1 ( $17 \pm 13$  Jahre,  $p = 0.008$ ); von der des Typ-2-Diabetes unterschied sich die Dauer jedoch nicht signifikant ( $13 \pm 8$  Jahre,  $p = 0.099$ ). Auch diese Patientengruppe nutzte überwiegend reine oder medikamentös kombinierte Insulintherapien (insgesamt 94%), was in der Insulinabhängigkeit vieler anderer spezifischer Diabetes-Typen begründet ist. Die Prävalenz neuropathischer Folgekrankheiten war gegenüber Typ-1-Diabetes signifikant erhöht (46% versus 22%,  $p = 0.001$ ), jedoch geringer als bei Typ-2-Diabetes (vgl. Kap. 7.1.3). Signifikante Unterschiede gegenüber Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes hinsichtlich der Blutzuckereinstellung fanden sich nicht (beide  $p \geq 0.575$ ).



## 7.2 Kohortenstichprobe

Die prospektiv untersuchte Kohortenstichprobe umfasste insgesamt 340 Diabetespatienten. Tabelle 13 zeigt die Stichprobeneigenschaften in der Übersicht.

### 7.2.1 Eigenschaften der Gesamtstichprobe

Mit 52% war gut die Hälfte der 340 Personen weiblichen Geschlechts. Das Alter lag im Mittel bei  $44 \pm 15$  Jahren und der mittlere BMI betrug  $29 \pm 7 \text{ kg/m}^2$ . Die untersuchten Patienten zeigten mehrheitlich eine durchschnittliche Bildung (Hauptschul- oder Realschulabschluss; insg. 69%), waren überwiegend verheiratet oder in fester Beziehung (73%) und das Gros war berufstätig (66%). Etwa 66% der Patienten hatten einen Typ-1-Diabetes, knapp 34% einen Typ-2-Diabetes und bei drei Patienten (rund 1%) war ein anderer spezifischer Diabetes-Typ diagnostiziert (da diese Subgruppe vernachlässigbar klein war, erfolgt nachfolgend keine nähere Deskription; die Eigenschaften sind Tabelle 13 zu entnehmen). Die Diabetesdauer lag im Mittel bei  $14 \pm 10$  Jahren. Entsprechend der hohen Prävalenz des Typs 1 sowie der insgesamt langen mittleren Krankheitsdauer nutzte die große Mehrheit Insulintherapien (gut 72% reine Insulintherapien und 22% Insulin kombiniert mit anderen Medikamenten [orale Antidiabetika und/ oder Inkretinmimetika]). Nur 5% der Patienten nutzten medikamentöse Therapien ohne Insulin. Der HbA<sub>1c</sub>-Wert lag mit durchschnittlich  $8.8 \pm 1.8\%$  (bzw.  $72 \pm 19 \text{ mmol/mol}$ ) im deutlich hyperglykämischen Bereich, was auf eine unzureichende glykämische Kontrolle während der vorangegangenen zwei Monate hinweist. Insgesamt hatten rund 6% der Patienten im vorangegangenen Halbjahr eine schwere Hypoglykämie mit Fremdhilfe, knapp 8% eine schwere Hyperglykämie mit Arztbehandlung erlebt. 48% der Patienten wiesen eine oder mehrere diabetische Folgekrankheiten auf (die einzelnen Prävalenzen zeigt Tab. 13). Ferner zeigte sich entsprechend der Stichprobengewinnung (vgl. Kap. 7.2.3) ein erhöhtes Vorkommen depressiver Symptome (vgl. Tab. 13).

### 7.2.2 Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes im Vergleich

Patienten mit Typ-1-Diabetes ( $n = 223$ ) lagen mit ihrem Durchschnittsalter von rund  $38 \pm 13$  Jahren signifikant unter dem der Patienten mit Typ-2-Diabetes ( $56 \pm 9$  Jahre;  $p < 0.001$ ). Ihr mittlerer BMI von unter  $26 \pm 4 \text{ kg/m}^2$  lag fast zehn Einheiten unter dem der Typ-2-Patienten (vgl. Tab. 13,  $p < 0.001$ ). Außerdem hatten sie signifikant häufiger ein überdurchschnittliches Bildungsniveau (Hochschulreife oder Fachhochschulreife; 37% vs. 20%,  $p = 0.005$ ) und waren häufiger berufstätig (73% vs.

**Tabelle 13: Eigenschaften der Kohortenstichprobe (Baseline)**

<b>Eigenschaften</b>	<b>Alle Personen</b> <i>N</i> = 340	<b>T1DM</b> <i>n</i> = 223 (65,6%)	<b>T2DM</b> <i>n</i> = 114 (33,5%)	<b>And. spez. DMT</b> <i>n</i> = 3 (0,9%)
Alter (Jahre)	43.7 ± 14.5	37.6 ± 13.2	55.6 ± 8.7	47.3 ± 6.0
Geschlecht (weiblich)	177 (52,1%)	127 (57,0%)	49 (43,0%)	1 (33,3%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.7 ± 6.8	25.5 ± 4.2	35.0 ± 6.5	24.2 ± 1.8
<i>Bildung:</i>				
durchschnittliches Niveau (Hauptschul-/ Realschulabschluss) (ja)	234 (68,8%)	141 (63,2%)	91 (79,8%)	2 (66,6%)
überdurchschnittliches Niveau (Hochschulreife/ Fachhochschulreife) (ja)	106 (31,3%)	82 (36,8%)	23 (20,2%)	1 (33,3%)
<i>Beschäftigungsstatus:</i>				
in Beschäftigung (ja) <sup>#</sup>	224 (66,1%)	163 (73,1%)	59 (51,8%)	3 (100%)
ohne Arbeit (ja) <sup>#</sup>	45 (13,3%)	34 (15,2%)	11 (9,6%)	0 (0%)
<i>Partnerschaftsstatus:</i>				
alleinstehend (ja)	91 (26,8%)	61 (27,4%)	29 (25,4%)	1 (33,3%)
in Partnerschaft (ja)	248 (73,2%)	162 (72,6%)	85 (74,6%)	2 (66,6%)
Diabetesdauer (Jahre)	14.1 ± 10.2	14.7 ± 11.0	12.7 ± 8.1	17.3 ± 18.0
<i>Diabetesbehandlung:</i>				
nichtmedikamentöse Therapie (ja)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
medikamentöse Therapie ohne Insulin (ja)	17 (5,0%)	0 (0%)	17 (14,9%)	0 (0%)
medikamentös kombinierte Insulintherapie (ja)	76 (22,4%)	9 (4,0%)	67 (58,8%)	0 (0%)
reine Insulintherapie (ja)	246 (72,4%)	214 (96,0%)	30 (26,3%)	3 (100%)
<i>HbA<sub>1c</sub>-Wert:</i>				
%	8.8 ± 1.8	8.6 ± 1.8	9.1 ± 1.7	9.0 ± 1.0
mmol/mol	72.2 ± 19.3	70.2 ± 19.7	76.0 ± 18.2	75.2 ± 10.9
<i>Stoffwechselentgleisungen:</i>				
Hypoglykämie mit Fremdhilfe (6-M.-Anamnese) (ja)	20 (5,9%)	18 (8,1%)	2 (1,8%)	0 (0%)
Hyperglykämie mit Arztbehandlung (6-M.-Anam.) (ja)	26 (7,7%)	21 (9,5%)	5 (4,4%)	0 (0%)
<i>Folgenkrankheiten:</i>				
diabetische Retinopathie (ja)	83 (24,4%)	49 (22,0%)	34 (29,8%)	0 (0%)

**Tabelle 13: Eigenschaften der Kohortenstichprobe (Baseline) (Fortsetzung)**

Eigenschaften	Alle Personen N = 340	T1DM n = 223 (65,6%)	T2DM n = 114 (33,5%)	And. spez. DMT n = 3 (0,9%)
diabetische Neuropathie (ja)	109 (32,1%)	39 (17,5%)	69 (60,5%)	1 (33,3%)
diabetische Nephropathie (ja)	36 (10,6%)	12 (5,4%)	23 (20,2%)	1 (33,3%)
DFS (ja)	8 (2,4%)	2 (0,9%)	6 (5,3%)	0 (0%)
KHK (ja)	22 (6,5%)	3 (1,3%)	19 (16,7%)	0 (0%)
AVK(ja)	20 (5,9%)	4 (1,8%)	16 (14,0%)	0 (0%)
<i>Depressive Stimmung (ADS):</i>				
Mittlerer ADS-Wert	19.2 ± 11.1	19.0 ± 11.4	19.3 ± 10.6	27.0 ± 5.0
ADS-Wert ≥ 16	195 (59,5%)	126 (58,6%)	66 (60,0%)	3 (100%)
ADS-Wert ≥ 22	143 (43,6%)	89 (41,4%)	51 (46,4%)	3 (100%)

Daten sind M ± SD oder n (%).

N, Stichprobenumfang; T1DM, Typ-1-Diabetes mellitus; T2DM, Typ-2-Diabetes mellitus; DMT, Diabetes mellitus Typen; BMI, Body-Mass-Index; DFS, diabetisches Fußsyndrom; KHK, koronare Herzkrankheit; AVK, arterielle Verschlusskrankheit; ADS, Allgemeine Depressionsskala; M, Mittelwert; SD, Standardabweichung.

# Personen, welche weder der Kategorie „in Beschäftigung“ noch „ohne Arbeit“ angehören, sind: Erziehungsbeurlaubte, im Haushalt Tätige, Rentner.

52%,  $p = 0.005$ ). Schließlich waren Patienten des Typs 1 signifikant häufiger weiblichen Geschlechts (57% vs. 43%,  $p = 0.015$ ). Die Diabetesdauer bei Typ-1-Diabetes betrug im Mittel knapp  $15 \pm 11$ , bei Typ-2 knapp  $13 \pm 8$  Jahre. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich hier jedoch nicht ( $p = 0.060$ ). Erwartungsgemäß nutzten Patienten des Typs 1 häufiger reine Insulintherapien (96% vs. 26%,  $p < 0.001$ ), Patienten des Typs 2 dagegen häufiger medikamentös kombinierte Insulintherapien (59% vs. 4%,  $p < 0.001$ ) oder medikamentöse Therapien ohne Insulin (15% vs. 0%,  $p < 0.001$ ). Wie auch in der Querschnittsstichprobe (vgl. Kap 7.1.2) lag der HbA<sub>1c</sub>-Wert bei Patienten mit Typ-1-Diabetes signifikant unter dem des Typs 2 (vgl. Tab. 13,  $p = 0.010$ ) und die Patienten zeigten signifikant geringere Prävalenzen der Folgekrankheiten Neuropathie, Nephropathie, DFS, KHK und AVK (alle  $p \leq 0.013$ ). Patienten mit Typ-1-Diabetes waren dagegen signifikant häufiger von schweren Hypo- sowie Hyperglykämien betroffen (8,1% vs. 1,8%,  $p < 0.001$  bzw. 9,5% vs. 4,4%,  $p < 0.001$ ), was vermutlich auf die weniger stabile Stoffwechsellage bei diesem Typ (vgl. Tab. 5) zurückzuführen ist. Hinsichtlich der Häufigkeit sowie des Ausmaßes depressiver Stimmung unterschieden sich die Gruppen nicht (alle  $p \geq 0.390$ ).



### 7.2.3 Unterschiede zur Querschnittsstichprobe

Wie in Kapitel 6.2.2 erläutert wurden etwa zwei Drittel der Patienten der Kohortenstichprobe im Rahmen der DIAMOS-Interventionsstudie anhand erhöhter Depressionssymptome ausgewählt. Es ist daher nicht verwunderlich, dass diese Stichprobe einen signifikant höheren mittleren Depressionswert aufwies als aufgrund der Querschnittsstichprobe (vgl. Kap. 7.1) zu erwarten wäre ( $19.2 \pm 11.1$  vs.  $16.6 \pm 11.0$ ,  $p < 0.001$ ). Entsprechend zeigte auch eine größere Anzahl der Patienten Depressionswerte, welche über den klinischen Cut-Off-Werten der ADS lagen. Im Vergleich zur Querschnittsstichprobe waren auch diese Unterschiede signifikant (ADS-Wert  $\geq 16$ : 60% vs. 46%,  $p < 0.001$ ; ADS-Wert  $\geq 22$ : 44% vs. 30%,  $p < 0.001$ ).

Darüber hinaus zeigte die Kohortenstichprobe in mehreren Charakteristika signifikante Abweichungen von der repräsentativeren Querschnittsstichprobe: Die Patienten darin waren signifikant jünger ( $43 \pm 15$  vs.  $50 \pm 15$  Jahre,  $p < 0.001$ ), hatten einen niedrigeren BMI ( $29 \pm 7$  vs.  $30 \pm 7$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ) und wiesen seltener die Folgekrankheiten Neuropathie, Nephropathie, DFS und AVK auf (alle  $p \leq 0.001$ ). Außerdem waren signifikant mehr Patienten mit Typ-1-Diabetes darunter (66% vs. 51%,  $p < 0.001$ ), was die vorstehenden Befunde zum Teil erklären kann. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Diabetesdauer und glykämischer Kontrolle (alle  $p \geq 0.160$ ).

Insgesamt ist aufgrund der vorstehenden Befunde zu vermuten, dass jüngere Patienten eine höhere Bereitschaft zur Teilnahme an der DIAMOS-Studie und supplementären Erhebung hatten. Dies dürfte zu einer Überrepräsentation der durchschnittlich jüngeren Patienten mit Typ-1-Diabetes und damit zu den vorstehend beschriebenen Stichprobenunterschieden hinsichtlich BMI und Folgekrankheiten geführt haben.



## **III. Untersuchungsergebnisse**





## 8 Prävalenzen depressiver Störungen

Im vorliegenden Kapitel werden die Untersuchungsergebnisse über die Prävalenzen depressiver Störungen bei Diabetes dargestellt. Die Ergebnisse wurden anhand der Querschnittsstichprobe von 1172 erwachsenen Diabetespatienten (vgl. Kap. 7.1) ermittelt.

Bei den Binomialtests der Abweichungen beobachteter Prävalenzen von populationsbasierten Erwartungswerten betrug die Teststärke 0.72 bis  $> 0.99$ .

Bei  $\chi^2$ -Tests von geschlechtsspezifischen Unterschieden der Prävalenzen betrug die Teststärke 0.66 bis  $> 0.99$ .

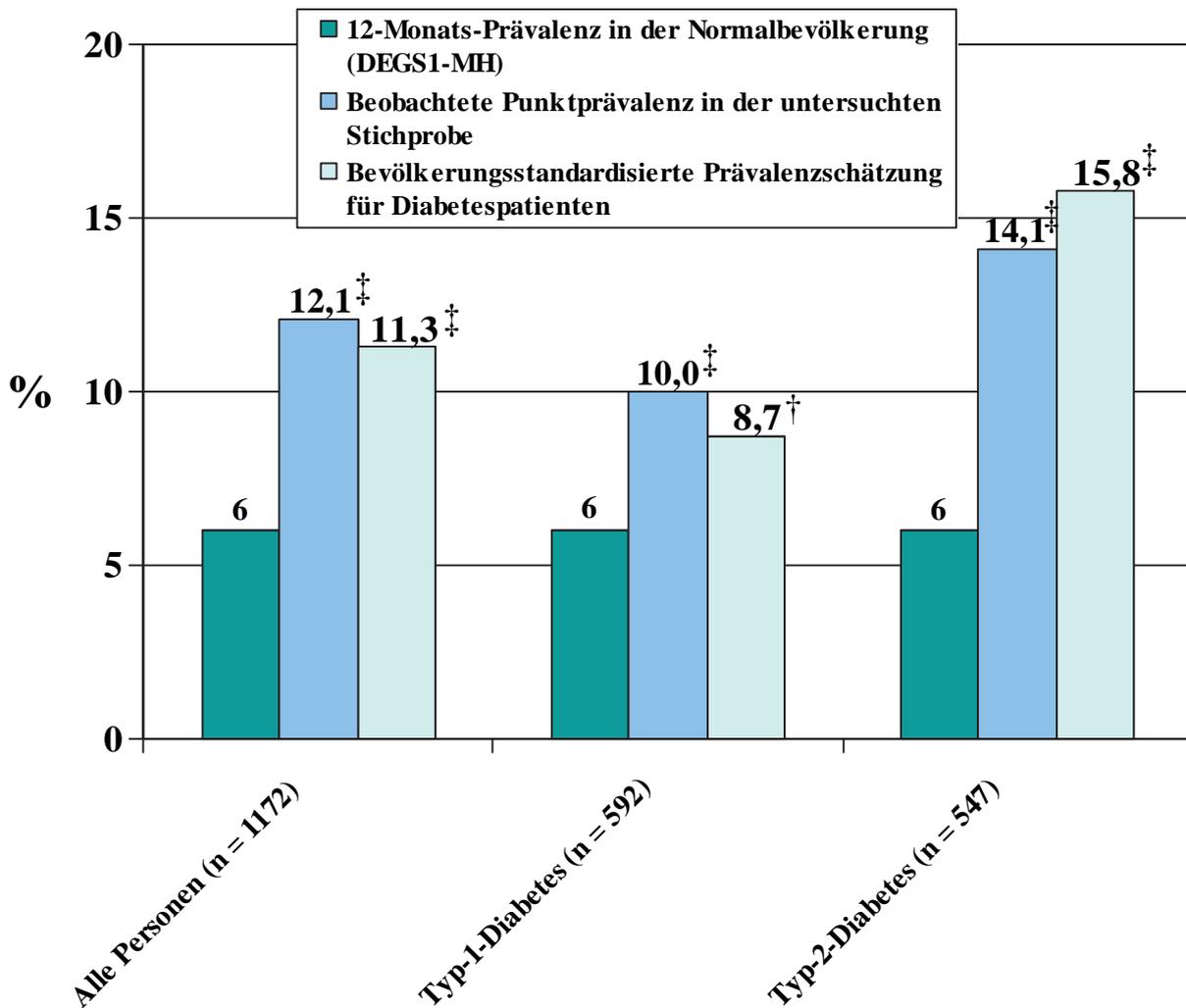
### 8.1 Punktprävalenz der Major Depression

In diesem Kapitel werden die Befunde zur Punktprävalenz der Major Depression dargestellt.

#### 8.1.1 Befunde zur Gesamtprävalenz der Major Depression

Eine Major Depression nach DSM-IV wurde bei 142 der 1172 untersuchten Diabetespatienten diagnostiziert. Damit betrug die Prävalenz insgesamt 12,1%. Es entfielen 59 Diagnosen (10,0%) auf Patienten mit Typ-1-Diabetes, 77 Diagnosen (14,1%) auf Patienten mit Typ-2-Diabetes und 6 Diagnosen (18,2%) auf Patienten anderer spezifischer Diabetes-Typen. Ein Binomialtest aufgrund der 12-Monats-Prävalenz der Normalbevölkerung von 6,0% (vgl. Kap. 1.1.1) zeigte, dass die Punktprävalenz auf Stichprobenebene signifikant höher lag ( $p < 0.001$ ). Bei Unterscheidung der Diabetes-Typen zeigte sich zusätzlich, dass sowohl Patienten mit Typ-1- als auch Typ-2-Diabetes signifikant höhere Major Depression-Prävalenzen aufwiesen als die Normalbevölkerung (beide  $p < 0.001$ ). Dabei lag die Prävalenz bei Typ-2-Diabetes mit 14,1% signifikant über der des Typ-1-Diabetes in Höhe von 10,0% ( $p = 0.033$ ). Die ermittelten Prävalenzwerte sind in Abbildung 3 dargestellt. Schließlich zeigte auch die kleine Stichprobe der Patienten mit anderen spezifischen Diabetes-Typen ( $n = 33$ ) einen signifikant erhöhten Prävalenzwert von 18,2% ( $p = 0.013$ ), was eine Steigerung gegenüber der Normalbevölkerung um den Faktor 3 bedeuten würde. Aufgrund der geringen Fallzahl ist dieser Befund jedoch mit Vorsicht zu bewerten.

Eine Alters- und Geschlechtsstandardisierung der Prävalenzwerte auf die deutsche Normalbevölkerung (dargestellt in Anhang B1) ergab eine leichte Korrektur der Prävalenzschätzungen. Demzufolge wäre die Punktprävalenz der Major Depression bei Diabetespatienten im tertiären Versorgungssektor in Deutschland auf insgesamt etwa



**Abbildung 3: Beobachtete Prävalenzen und bevölkerungsstandardisierte Prävalenzschätzungen<sup>a</sup> der Major Depression bei Diabetespatienten im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung<sup>b</sup>**

Daten sind Prävalenzwerte in %.

Angabe des Signifikanzniveaus ( $p$ -Wert): \*, < 0.05; †, < 0.01; ‡, < 0.001.

<sup>a</sup> Bevölkerungsstandardisierung ist in Anhang B1 dargestellt.

<sup>b</sup> Vergleichswerte der Normalbevölkerung entstammen der DEGS1-MH (Jacobi et al., 2014).

11,3% zu beziffern. Sie läge damit rund 80% höher als die 12-Monats-Prävalenz in der deutschen Normalbevölkerung. Bei deutschen Patienten mit Typ-1-Diabetes ist demnach eine Punktprävalenz von 8,7% zu erwarten – eine Steigerung gegenüber der 12-Monats-Prävalenz der Normalbevölkerung um den Faktor 1.45. Bei deutschen Patienten mit Typ-2-Diabetes wäre die Punktprävalenz demnach auf 15,8% zu beziffern, was eine Steigerung gegenüber der Normalbevölkerung mindestens um den Faktor 2.63 bedeutet. Alle Prävalenzschätzungen lagen signifikant höher als die 12-Monats-Prävalenz der deutschen Normalbevölkerung (alle  $p \leq 0.007$ ). Eine Übersicht der Befunde zeigt Abbildung 3.



### 8.1.2 Befunde zu Geschlechtsunterschieden

Bei Differenzierung der Major Depression-Prävalenzen nach Geschlecht zeigte sich eine signifikante Ungleichverteilung im Verhältnis von circa 1,6 – 2 : 1 mit erwartungsgemäß höheren Prävalenzwerten beim weiblichen Geschlecht (vgl. Kap. 4.2.2.1). Auf Ebene der Gesamtstichprobe hatten 10,2% der Männer und 18,8% der Frauen eine Major Depression. Auch bei Unterscheidung der verschiedenen Diabetes-Typen zeigte sich im Wesentlichen dieses Geschlechtsverhältnis, wobei Frauen und Männer mit Typ-2-Diabetes deskriptiv höhere Prävalenzwerte aufwiesen als solche des Typs 1. Dieser Unterschied war jedoch nur zwischen Männern mit Typ-2- versus Typ-1-Diabetes signifikant ( $p = 0.048$ ), während er bei Frauen mit Typ-2- versus Typ-1-Diabetes keine Signifikanz erreichte ( $p = 0.083$ ).

Die bevölkerungsstandardisierten Prävalenzschätzungen (vgl. Anhang B1) lagen bei Patienten mit Typ-1-Diabetes etwa 1 bis 1,5 Prozentpunkte niedriger als die auf Stichprobenebene beobachteten Prävalenzen (vgl. Tab. 14). Nichtsdestotrotz waren sie gegenüber den 12-Monates-Prävalenzen der Major Depression von 8,4% bei Frauen und 3,4% bei Männern (DEGS1-MH) durchweg signifikant erhöht (alle  $p \leq 0.040$ ). Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zeigte sich nach Standardisierung dagegen eine leichte Korrektur „nach oben“; hier lagen die geschlechtsspezifischen Prävalenzschätzwerte deutlich über denen der Normalbevölkerung (alle  $p < 0.001$ ). Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 dargestellt.

**Tabelle 14: Beobachtete Prävalenzen und bevölkerungsstandardisierte Prävalenzschätzungen<sup>a</sup> (in Klammern) für Major Depression und subklinische Depression bei Diabetespatienten nach Geschlecht**

	Major Depression			Subklinische Depression <sup>b</sup>		
	12,1 (11,3)			19,6 (20,3)		
	Frauen	Männer	$p$ -Wert <sup>c</sup>	Frauen	Männer	$p$ -Wert <sup>c</sup>
Alle Personen $N = 1172$	15,8 (14,4)	9,3 (8,2)	0.001	23,6 (23,7)	16,6 (16,9)	0.003
Typ-1-Diabetes $n = 592$	13,2 (11,6)	6,8 (5,7)	0.009	23,3 (21,3)	17,6 (16,9)	0.083
Typ-2-Diabetes $n = 547$	18,9 (19,4)	11,3 (12,1)	0.013	24,9 (27,6)	15,6 (17,5)	0.008

Daten sind prozentuale Häufigkeiten sowie Signifikanzniveaus ( $p$ -Wert) der Häufigkeitsunterschiede.  $N$ , Stichprobenumfang; ADS, Allgemeine Depressionsskala.

<sup>a</sup> Bevölkerungsstandardisierung ist in Anhang B2 dargestellt.

<sup>b</sup> ADS-Wert  $\geq 22$  ohne Vorliegen einer Major Depression.

<sup>c</sup>  $p$ -Werte beziehen sich auf beobachtete Prävalenzen.



## 8.2 Punktprävalenz subklinischer Depression

In diesem Kapitel werden die Befunde zur Punktprävalenz subklinischer Depression dargestellt.

### 8.2.1 Befunde zur Gesamtprävalenz subklinischer Depression

230 der untersuchten 1172 Diabetespatienten (19,6%) wiesen erhöhte ADS-Werte  $\geq 22$  auf ohne die Kriterien einer Major Depression zu erfüllen und wurden als *subklinisch depressiv* klassifiziert. Im Einzelnen zeigten sich Prävalenzwerte in Höhe von 20,4% bei Typ-1-Diabetes, 19,0% bei Typ-2-Diabetes und 15,2% bei Patienten mit anderen spezifischen Diabetes-Typen. Gegenüber der Schätzung des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 auf maximal 6,8% der Normalbevölkerung (vgl. Kap. 1.1.4) zeigten sich damit sowohl bei Patienten mit Typ-1- als auch Typ-2-Diabetes signifikant höhere Prävalenzen subklinischer Depression (alle  $p < 0.001$ ) ohne signifikante Unterschiede zwischen diesen Diabetes-Typen ( $p = 0.546$ ).

Die Alters- und Geschlechtsstandardisierung der Prävalenzwerte auf die deutsche Normalbevölkerung (vgl. Anhang B2) ergab einen insgesamt noch höheren Schätzwert von 20,3%. Bei Typ-1-Diabetes resultierte eine leichte Korrektur „nach unten“ auf 19,1%, bei Typ-2-Diabetes zeigte sich ein gesteigerter Prävalenzschätzwert von 22,2% (die Steigerung war Folge des Ausgleiches der Unterrepräsentierung von Frauen in der Stichprobe). Alle Schätzwerte lagen signifikant über dem Erwartungswert aufgrund der deutschen Normalbevölkerung (alle  $p < 0.001$ ). Für andere spezifische Diabetes-Typen war aufgrund geringer Stichprobengröße keine Standardisierung der Prävalenz möglich.

### 8.2.2 Befunde zu Geschlechtsunterschieden

Wie zuvor bei der Major Depression zeigte sich auch für die Prävalenz subklinischer Depression eine signifikant ungleiche Geschlechtsverteilung ( $p = 0.003$ ). Demnach wiesen Frauen gegenüber Männern um 32 bis 60% (adjustiert 26 – 58%) gesteigerte Prävalenzen auf. Das insgesamt höchste Vorkommen subklinischer Depression bestand bei weiblichen Patienten mit Typ-2-Diabetes: Auf Stichprobenebene zeigte jede vierte Patientin dieser Gruppe eine subklinische Depressionssymptomatik. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 dargestellt.



## 9 Prädiktoren depressiver Stimmung bei Diabetes

Im vorliegenden Kapitel werden bivariate (vgl. Kap. 9.1) und multivariate regressionsanalytische Untersuchungsergebnisse (vgl. Kap. 9.2) über Prädiktoren depressiver Stimmung bei Diabetes dargestellt. Die Analysen umfassten allgemeine (demografische Merkmale) und diabetesspezifische Prädiktorvariablen (diabetesbezogene Merkmale, Stoffwechsellage, Folgekrankheiten und psychologische Belastungsfaktoren des Diabetes) und wurden anhand des querschnittlichen Datensatzes der Kohortenstichprobe (Baseline-Messzeitpunkt) durchgeführt.

Bei  $t$ -Tests der Korrelationskoeffizienten und signifikanten Koeffizienten (vgl. Tab. 15) betrug die Teststärke 0.51 bis  $> 0.99$ . Ab einer Größe der Korrelation von 0.15 betrug die Teststärke 0.78, ab 0.20 betrug sie 0.96.

Bei  $F$ -Tests von Änderungen der Varianzaufklärung bei schrittweiser Variablenaufnahme in der multivariaten Regressionsanalyse und signifikanten Varianzänderungen (vgl. Abb. 4) betrug die Teststärke  $\geq 0.97$ . Ab einer Größe der Varianzänderung um 0.01 betrug die Teststärke 0.44, ab 0.02 betrug sie 0.73.

### 9.1 Prädiktoren depressiver Stimmung in der bivariaten Analyse

In bivariaten Regressionen depressiver Stimmung wurden Assoziationen der Prädiktorvariablen einzeln mit dem Ausmaß depressiver Stimmung analysiert. Vollständige Datensätze lagen von 328 Patienten vor. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 dargestellt.

#### 9.1.1 Demografische und diabetesbezogene Merkmale

Unter den demografischen Variablen erwiesen sich als signifikante bivariate Prädiktoren depressiver Stimmung ein weibliches Geschlecht ( $r = 0.18$ ,  $p = 0.001$ ) sowie ein durchschnittliches Bildungsniveau (Haupt-/ Realschulabschluss;  $r = 0.12$ ,  $p = 0.038$ ). Weder Beschäftigungsstatus und Partnerschaftsstatus (alle  $p \geq 0.107$ ) noch Diabetestyp, Diabetesdauer oder Aspekte der Diabetesbehandlung wiesen signifikante Assoziationen mit depressiver Stimmung auf (alle  $p \geq 0.160$ ).



**Tabelle 15: Demografische, diabetesbezogene, Krankheits- und psychologische Variablen als Prädiktoren depressiver Stimmung in bivariaten und multivariaten Regressionsanalysen**

Unabhängige Variablen	Korrelationskoeffizienten	
	Bivariate Analysen	Multivariate Analyse
<i>Demografische Variablen</i>		
Alter (Jahre)	-0.06	-0.02
Geschlecht (weiblich)	0.18†	0.06
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.05	-0.07
<i>Bildung:</i>		
durchschnittlich (Haupt-/ Realschule) (ja)	0.12*	0.13*
überdurchschnittlich (Hochschulreife) (ja)	-0.08	–
<i>Beschäftigungsstatus:</i>		
in Beschäftigung (ja)	-0.04	-0.02
ohne Arbeit (ja)	0.09	-0.01
<i>Partnerschaftsstatus:</i> in Partnerschaft (ja)	-0.05	0.05
<i>Diabetesbezogene Variablen</i>		
Diabetestyp (Typ-1)	-0.02	–
Diabetesdauer (Jahre)	0.02	0.01
<i>Diabetesbehandlung:</i>		
medikamentöse Therapie ohne Insulin (ja)	-0.08	-0.08
medikamentös komb. Insulintherapie (ja)	0.02	0.02
reine Insulintherapie (ja)	0.02	–
<i>Schwere Stoffwechsellentgleisungen:</i>		
Hypoglykämie(n) mit Fremdhilfe (ja)	-0.08	-0.09
Hyperglykämie(n) mit Arztbehandlung (ja)	0.06	0.01
<i>Krankheitsvariablen</i>		
Diabetische Retinopathie (ja)	0.02	-0.01
Diabetische Neuropathie (ja)	0.03	0.03
Diabetische Nephropathie (ja)	0.08	0.14*
DFS (ja)	0.01	0.01
KHK (ja)	0.05	-0.05
AVK (ja)	-0.04	-0.04
<i>Psychologische Variablen</i>		
Diabetes-Nonakzeptanz (AADQ)	0.40‡	0.13*
Diabetesbezogene Progredienzangst (PA-Skala)	0.48‡	0.20‡
Diabetesbezogene Belastung (DDS)	0.54‡	0.27‡

Daten sind bivariate oder partielle Produkt-Moment-Korrelationen (adjustiert für Diabetes-Typ und alle Modellvariablen); Partialkorrelationen entstammen einem gemeinsamen Regressionsmodell unter Ausschluss der unabhängigen Variablen aufgrund signifikanter Multikollinearität (VIF > 5): Bildung (überdurchschnittliches Niveau), Diabetesbehandlung (reine Insulintherapie).

BMI, Body-Mass-Index; DFS, diabetisches Fußsyndrom; KHK, koronare Herzkrankheit; AVK, arterielle Verschlusskrankheit; VIF, Varianzinflationsfaktor.

Angabe des Signifikanzniveaus (*p*-Wert): \*, < 0.05; †, < 0.01; ‡, < 0.001.



### 9.1.2 Schwere Stoffwechsellentgleisungen

Weder Hypoglykämien mit Fremdhilfe noch Hyperglykämien mit Arztbehandlung in der 6-Monats-Anamnese waren in der bivariaten Analyse mit depressiver Stimmung signifikant assoziiert (beide  $p \geq 0.164$ ).

### 9.1.3 Diabetische Folgekrankheiten

Auch zeigte keine der untersuchten diabetischen Folgekrankheiten in der bivariaten Analyse eine signifikante Assoziation mit depressiver Stimmung (alle  $p \geq 0.136$ ).

### 9.1.4 Psychologische Belastungsfaktoren

Die untersuchten psychologischen Belastungsfaktoren erwiesen sich alle als signifikante Prädiktoren depressiver Stimmung (alle  $p < 0.001$ ):

Diabetes-Nonakzeptanz zeigte eine bivariate Korrelation mit depressiver Stimmung von 0.40. Dieser Zusammenhang ist als *mittelgroß bis groß* zu bewerten und entspricht einer bivariaten Varianzaufklärung von 16,0%.

Diabetesbezogene Progredienzangst zeigte eine *hohe bivariate Korrelation* mit depressiver Stimmung von 0.48. Demnach waren 23,0% der Varianz depressiver Stimmung durch Progredienzangst bivariat erklärbar.

Die diabetesbezogene Belastung korrelierte mit depressiver Stimmung in Höhe von 0.54 – eine *starke bivariate Korrelation*, wonach 29,2% der Varianz depressiver Stimmung bivariat zu erklären sind.



## 9.2 Prädiktoren depressiver Stimmung in der multivariaten Analyse

In der multivariaten Analyse wurden die Prädiktorvariablen blockweise in das multiple Regressionsmodell integriert, um Veränderungen der Varianzaufklärung an der depressiven Stimmung zu untersuchen. Vollständige Datensätze lagen von 324 Patienten vor. Zunächst wurden in vier Blöcken demografische Merkmale, diabetesbezogene Merkmale, schwere Stoffwechsellentgleisungen und diabetische Folgekrankheiten integriert. Anschließend wurden die psychologischen Variablen in je einem Schritt einzeln hinzugefügt, sodass sich insgesamt sieben Regressionsmodelle ergaben. Zwei Variablen mussten aufgrund signifikanter Multikollinearität, identifiziert anhand eines Varianzinflationsfaktors (VIF)  $> 5$ , aus der multivariaten Analyse ausgeschlossen werden: Dabei handelte es sich um *Bildung: überdurchschnittliches Niveau* und *Diabetesbehandlung: reine Insulintherapie*. Die Analyse ergab folgende Ergebnisse (Varianzaufklärung und Änderung der Varianzaufklärung sind dargestellt in Abbildung 4; bei den im Folgenden berichteten Koeffizienten handelt es sich ausnahmslos um Partialkorrelation, adjustiert für Diabetes-Typ und alle übrigen Prädiktorvariablen des jeweiligen Modells):

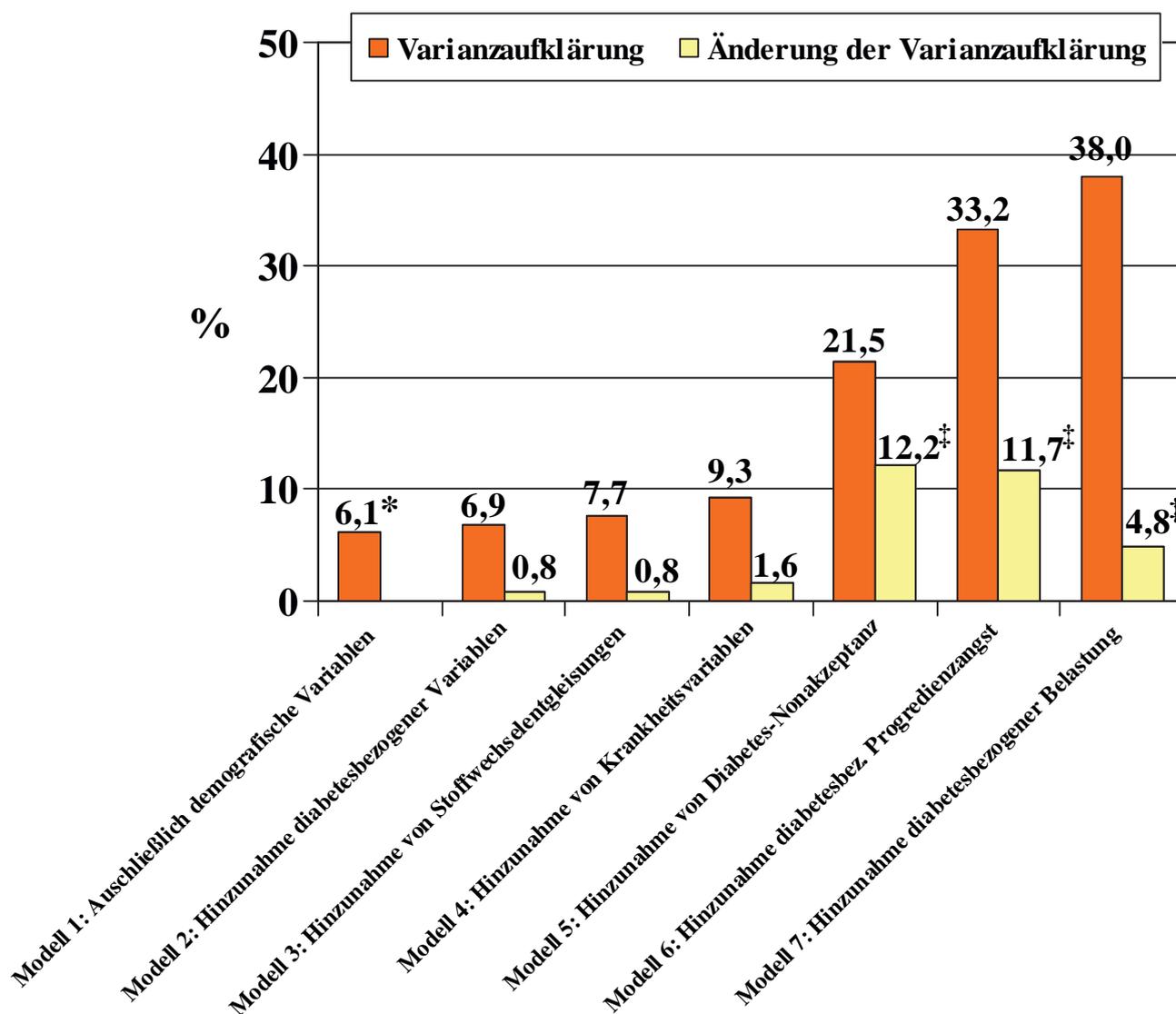
### 9.2.1 Demografische und diabetesbezogene Merkmale

Die Regression depressiver Stimmung auf die untersuchten demografischen Variablen (*Modell 1*) ergab eine Varianzaufklärung von insgesamt 6,1% ( $p = 0.010$ ). Als signifikante Prädiktoren erwiesen sich wie bereits in der bivariaten Analyse ein weibliches Geschlecht ( $r = 0.17$ ,  $p = 0.002$ ) und ein niedrigeres (durchschnittliches) Bildungsniveau ( $r = 0.12$ ,  $p = 0.039$ ).

Die Hinzunahme der diabetesbezogenen Merkmale Diabetesdauer und Diabetesbehandlung (medikamentös kombinierte Insulintherapie, andere medikamentöse Therapie) (*Modell 2*) erbrachte einen nichtsignifikanten Varianzzuwachs von lediglich 0,8%-Punkten ( $p = 0.448$ ). Signifikante Prädiktoren depressiver Stimmung in Modell 2 waren nach wie vor weibliches Geschlecht und durchschnittliches Bildungsniveau ohne relevante Veränderung der Koeffizienten ( $r = 0.17$ ,  $p = 0.003$  bzw.  $r = 0.12$ ,  $p = 0.040$ ).

### 9.2.2 Schwere Stoffwechsellentgleisungen

Die Hinzunahme schwerer Stoffwechsellentgleisungen (*Modell 3*) ergab ebenfalls keine signifikante Änderung der Varianzaufklärung ( $p = 0.251$ ). Der Zuwachs betrug erneut 0,8%-Punkte. Weder Hypoglykämien mit Fremdhilfe ( $r = -0.07$ ) noch Hyper-



**Abbildung 4: Varianzaufklärung und Änderung der Varianzaufklärung in der multivariaten blockweisen Analyse der Prädiktoren<sup>a</sup> depressiver Stimmung**

Daten sind Varianzaufklärung und Änderung der Varianzaufklärung in %.

Alle Ergebnisse adjustiert für Diabetes-Typ (Typ 1).

BMI, Body-Mass-Index; DFS, diabetisches Fußsyndrom; KHK, koronare Herzkrankheit; AVK, arterielle Verschlusskrankheit.

Angabe des Signifikanzniveaus ( $p$ -Wert): ‡, < 0.001; †, < 0.01; \*, < 0.05.

<sup>a</sup> *Modell 1*: Alter, Geschlecht (weibl.), BMI, Bildung (durchschnittl. Niveau), Beschäftigungsstatus (in Beschäftigung; ohne Arbeit), Partnerschaftsstatus (in Partnerschaft); *Modell 2*: Hinzunahme von Diabetesdauer, Diabetesbehandlung (medik. komb. Insulintherapie; and. medik. Therapie); *Modell 3*: Hinzunahme von Hypoglykämien mit Fremdhilfe und Hyperglykämien mit Arztbehandlung, 6-Monats-Anamnese (ja); *Modell 4*: Hinzunahme von diabetischer Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie, DFS, KHK, AVK (ja); *Modell 5*: Hinzunahme von Diabetes-Nonakzeptanz; *Modell 6*: Hinzunahme diabetesbezogener Progredienzangst; *Modell 7*: Hinzunahme diabetesbezogener Belastung.

glykämien mit Arztbehandlung ( $r = 0.07$ ) in der 6-Monats-Anamnese erwiesen sich als signifikante Prädiktoren depressiver Stimmung (alle  $p \geq 0.203$ ). Eine Veränderung bei



den signifikanten Prädiktoren Geschlecht und Bildungsniveau ergab sich nicht ( $r = 0.17$ ,  $p = 0.003$  bzw.  $r = 0.11$ ,  $p = 0.048$ ).

### 9.2.3 Diabetische Folgekrankheiten

Die Hinzunahme der diabetischen Folgekrankheiten (*Modell 4*) ergab erneut keinen signifikanten Zuwachs der aufgeklärten Varianz ( $p = 0.495$ ). Zwar erhöhte sich die Varianzaufklärung um 1,6%-Punkte auf insgesamt 9,3%, jedoch war keine der sechs diabetischen Folgekrankheiten mit depressiver Stimmung signifikant assoziiert (alle  $r \leq 0.09$ , alle  $p \geq 0.135$ ). In diesem Modell zeigte nur das weibliche Geschlecht eine signifikante Assoziation mit depressiver Stimmung ( $r = 0.18$ ,  $p = 0.001$ ), während die durchschnittliche Bildung bei einer Korrelation von 0.11 und einem  $p$ -Wert von 0.059 die Signifikanz verfehlte.

### 9.2.4 Psychologische Belastungsfaktoren

Die Einführung der Variable Diabetes-Nonakzeptanz in das multivariate Regressionsmodell (*Modell 5*) steigerte die Varianzaufklärung signifikant um 12,2%-Punkte ( $p < 0.001$ ) auf insgesamt 21,5%. Depressive Stimmung wurde in diesem Modell prädiagnostiziert durch ein weibliches Geschlecht ( $r = 0.13$ ,  $p = 0.027$ ), eine durchschnittliche Bildung ( $r = 0.12$ ,  $p = 0.040$ ) und höhere Diabetes-Nonakzeptanz ( $r = 0.37$ ,  $p < 0.001$ ).

Die Aufnahme diabetesbezogener Progredienzanst (*Modell 6*) führte zu einer weiteren signifikanten Steigerung der Varianzaufklärung um 11,7%-Punkte ( $p < 0.001$ ) auf insgesamt 33,2%. Beide psychologischen Prädiktoren zeigten sich mit depressiver Stimmung signifikant assoziiert (Diabetes-Nonakzeptanz:  $r = 0.27$ , Progredienzanst:  $r = 0.39$ , beide  $p < 0.001$ ). Als einziger weiterer signifikanter Prädiktor in diesem Modell erwies sich interessanterweise die zuvor nicht signifikant assoziierte diabetische Nephropathie ( $r = 0.12$ ,  $p = 0.036$ ). Die zuvor signifikanten Assoziationen bei Geschlecht und Bildungsniveau zeigten sich nicht mehr ( $r = 0.09$ ,  $p = 0.137$  bzw.  $r = 0.11$ ,  $p = 0.064$ ).

Das finale Regressionsmodell (*Modell 7*) zeigte eine Gesamtvarianzaufklärung depressiver Stimmung von 38,0%. Die Hinzunahme der Variable diabetesbezogene Belastung steigerte die aufgeklärte Varianz noch einmal signifikant um 4,8%-Punkte ( $p < 0.001$ ). Insgesamt erwiesen sich als signifikante Prädiktoren depressiver Stimmung ein durchschnittliches Bildungsniveau, das Vorliegen einer diabetischen Nephropathie, höhere Diabetes-Nonakzeptanz, höhere diabetesbezogene Progredienzanst und höhere diabetesbezogene Belastung. Die gleichzeitige Analyse aller drei psychologischen Belastungsfaktoren in Modell 7 zeigte auch, dass Diabetes-Nonakzeptanz mit  $r = 0.13$  der relativ schwächste, Progredienzanst mit  $r = 0.20$  der



mittelstarke und diabetesbezogene Belastung mit  $r = 0.27$  der relativ stärkste psychologische Prädiktor depressiver Stimmung ist. Alle korrelativen Assoziationen des finalen Modells sind in Tabelle 15 dargestellt.

### 9.2.5 Hinweise zur multivariaten Modellierung

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Reihenfolge, in welcher die psychologischen Belastungsfaktoren in das multivariate Regressionsmodell integriert wurden (vgl. Kap. 9.2.4), aufgrund der Erwartung gewählt wurde, dass sich die beiden Merkmale Diabetes-Nonakzeptanz und diabetesbezogene Progredienzangst mit dem globalen Konstrukt diabetesbezogene Belastung partiell überschneiden (vgl. Kap. 4.2.2 und 6.3.1.3). Daher wurde es als sinnvoll erachtet, die spezifischeren Konstrukte zuerst in das Modell aufzunehmen, da erwartet wurde, dass diese geringere Varianzanteile erklären würden als das „Gesamtmaß“ der Diabetesbelastung. Da diese Vorgehensweise jedoch hinterfragt werden könnte, soll im Folgenden kurz dargestellt werden, wie sich die Varianzaufklärung bei umgekehrter Aufnahmereihenfolge der psychologischen Belastungsfaktoren veränderte:

In diesem Fall steigerte die Einführung der Variable diabetesbezogene Belastung (*Modell 5*) die Varianzaufklärung gegenüber Modell 4 (vgl. Kap. 9.2.3) signifikant um 25,2%-Punkte auf insgesamt 34,5%.

Die Hinzunahme diabetesbezogener Progredienzangst (*Modell 6*) erhöhte die Varianzaufklärung um weitere 2,4%-Punkte ( $p = 0.001$ ) auf insgesamt 36,9%.

Die Aufnahme der Variable Diabetes-Nonakzeptanz schließlich (*Modell 7*) erzielte einen kleinen aber signifikanten Varianzzuwachs um 1,1%-Punkte ( $p = 0.022$ ) auf insgesamt 38,0%.

Das Befundmuster zeigt, dass die Veränderungen der Varianzaufklärung (vgl. Kap. 9.2.4) einem Reihenfolgeeffekt unterliegen, weshalb der jeweilige Varianzzuwachs nicht als Maß der realen Varianzaufklärung bewertet werden sollte. Das Befundmuster zeigt weiterhin, dass unabhängig von der Aufnahmereihenfolge jeder der psychologischen Belastungsfaktoren einen unabhängigen, signifikanten Teil zur Gesamtvarianzaufklärung beiträgt.





## 10 Verlauf depressiver Stimmung und Prädiktion signifikanter Besserung

Das vorliegende Kapitel beschreibt den Verlauf depressiver Stimmung in der prospektiven Kohortenstichprobe (vgl. Kap. 10.1) und stellt die Untersuchungsergebnisse über Prädiktoren einer signifikanten Besserung depressiver Stimmung (vgl. Kap. 10.2) dar. Der Verlauf depressiver Stimmung wurde anhand der Differenz der Depressionswerte zwischen Baseline- und Follow-Up-Messung untersucht. Vollständige Daten lagen von 216 Patienten vor.

### 10.1 Verlauf depressiver Stimmung zwischen Baseline und Follow-Up

Von 216 untersuchten Patienten zeigten 78 (36,1%) eine Erhöhung (Verschlechterung), 132 (61,1%) eine Verringerung (Verbesserung) und 6 (2,8%) keine Veränderung der Depressionswerte von Baseline zu Follow-Up. Die Differenzwerte zwischen den beiden Messzeitpunkten (Baseline- minus Follow-Up-Messwert) lagen zwischen  $-32$  und  $+40$  ADS-Skalenpunkten, wobei negative Werte eine Erhöhung und positive Werte eine Verringerung depressiver Stimmung von Baseline zu Follow-Up anzeigen. Die Differenzen betragen im Mittel  $4.6 \pm 11.2$  ADS-Skalenpunkte, was darauf hinweist, dass im Mittel eine Verringerung (Verbesserung) depressiver Stimmung über die Zeit berichtet wurde.

Der Reliable Change Index (RCI), ein Kriterium für Veränderungen, welche nicht ausschließlich durch Messfehler des Messinstruments zu erklären sind, wurde zur Bewertung der Signifikanz intraindividuelle Veränderungen herangezogen. Anhand eines RCI für die ADS wurden die untersuchten Patienten in hinsichtlich depressiver Stimmung „signifikant verschlechterte“, „nicht signifikant veränderte“ und „signifikant gebesserte“ Patienten kategorisiert. Bei einer Reliabilität (Cronbachs  $\alpha$ ) der ADS von 0.91 und einer Standardabweichung der Baseline-ADS-Werte von 11.1 wurde der RCI auf 9.30 ADS-Skalenpunkte festgelegt. Anhand dieser Bewertungsgrundlage zeigten die Differenzen zwischen Baseline und Follow-Up bei 18 Patienten (8,3%) eine signifikante Verschlechterung depressiver Stimmung (Baseline-FU-Diff.  $< -9.30$ ), bei 129 Patienten (59,7%) keine signifikante Veränderung depressiver Stimmung ( $-9.30 \leq$  Baseline-FU-Diff.  $\leq 9.30$ ) und bei 69 Patienten (31,9%) eine signifikante Besserung depressiver Stimmung (Baseline-FU-Diff.  $> 9.30$ ).



## 10.2 Prädiktoren signifikanter Besserung depressiver Stimmung zwischen Baseline und Follow-Up

Prädiktoren einer signifikanten Besserung depressiver Stimmung im Follow-Up-Zeitraum wurden mittels multipler logistischer Regression untersucht. Dazu wurden signifikante Besserungen der Depressivität (Baseline-FU-Diff.  $> 9.30$ ; vgl. Kap. 10.1) anderen Verläufen (keine signifikante Veränderung; Verschlechterung) der Stimmung gegenübergestellt und auf demografische und diabetesbezogene Merkmale, Stoffwechsellentgleisungen, Folgekrankheiten und psychologische Belastungsfaktoren (vgl. Kap. 9) rückgeführt.

Aufgrund der Hypothese, dass eine Abnahme der psychologischen Belastungsfaktoren, welche sich in der Regression depressiver Stimmung als Prädiktoren erwiesen hatten (vgl. Kap. 9.2.4), mit einer Besserung depressiver Stimmung assoziiert sein sollte, wurden Veränderungen dieser Faktoren im Follow-Up-Zeitraum anhand von Differenzen der Baseline- und Follow-Up-Messwerte bestimmt (vgl. auch Kap. 10.1) und ebenfalls als Prädiktoren einer signifikanten Besserung der Depressivität untersucht.

Da die Patienten der untersuchten Kohorte im Rahmen der randomisierten DIAMOS-Interventionsstudie (vgl. Kap. 6.2) gewonnen und vor Beginn des Follow-Up-Zeitraums zu etwa 50% mittels kognitiv-behavioraler Interventionen behandelt worden waren, wurden alle Analysen für die Kovariate *Therapiegruppenzugehörigkeit (ja/nein)* sowie Baseline-Depressionswerte adjustiert.

Bei  $z$ -Tests von Regressionskoeffizienten (Quotenverhältnissen) und signifikanten Effektgrößen (vgl. Tab. 16) betrug die Teststärke 0.06 bis  $> 0.99$ . Ab einer Größe der Regressionskoeffizienten von 1.5 betrug die Teststärke 0.65, ab 1.9 betrug sie 0.96.

### 10.2.1 Demografische, diabetesbezogene und medizinische Merkmale als Prädiktoren signifikanter Besserung depressiver Stimmung zwischen Baseline und Follow-Up

Unter den in Kapitel 9 als Prädiktoren depressiver Stimmung untersuchten demografischen und diabetesbezogenen Merkmalen, schweren Stoffwechsellentgleisungen und diabetischen Folgekrankheiten erwiesen sich als signifikante positive Prädiktoren der Besserung depressiver Stimmung im Follow-Up-Zeitraum das Bestehen einer Partnerschaft sowie ein höheres Alter. Eine Partnerschaft steigerte die Besserungswahrscheinlichkeit auf mehr als das Vierfache ( $p = 0.027$ ) und jedes zusätzliche Lebensjahr ergab eine Wahrscheinlichkeitssteigerung um 7,2% ( $p = 0.015$ ). Das Vorliegen einer diabetischen Nephropathie erwies sich als negativer Prädiktor der Besserung depressiver Stimmung und senkte deren Wahrscheinlichkeit um 94% ( $p = 0.013$ ). We-



der schwere Stoffwechsellntgleisung (alle  $p \geq 0.563$ ) noch diabetische Folgekrankheiten mit Ausnahme der Nephropathie (alle  $p \geq 0.189$ ) sagten eine Besserung depressiver Stimmung signifikant vorher. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt.

### **10.2.2 Psychologische Belastungsfaktoren bei Baseline als Prädiktoren signifikanter Besserung depressiver Stimmung zwischen Baseline und Follow-Up**

Von den Baseline-Messwerten der psychologischen Belastungsfaktoren Diabetes-Nonakzeptanz, diabetesbezogene Progredienzangst und diabetesbezogene Belastung zeigten weder Nonakzeptanz noch Diabetesbelastung einen signifikanten Prädiktionwert für die Besserung depressiver Stimmung im Follow-Up-Zeitraum (beide  $p \geq 0.264$ ). Ein höheres Ausmaß diabetesbezogener Progredienzangst bei Baseline erwies sich allerdings als signifikanter negativer Prädiktor der Besserung der Depressivität: Demnach reduzierte sich die Besserungswahrscheinlichkeit mit jedem zusätzlichen Punkt auf der Progredienzangst-Skala (entspricht 0.4 Standardabweichungen, vgl. Kap. 6.2.1.3) um 31,6% ( $p = 0.017$ ). Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt.

### **10.2.3 Veränderungen psychologischer Belastungsfaktoren im Follow-Up-Zeitraum als Prädiktoren signifikanter Besserung depressiver Stimmung zwischen Baseline und Follow-Up**

Wurde die Besserung depressiver Stimmung auf Veränderungen (Differenzwerte) der psychologischen Belastungsfaktoren Diabetes-Nonakzeptanz, diabetesbezogene Progredienzangst und diabetesbezogene Belastung im Follow-Up-Zeitraum rückgeführt, so zeigte sich folgendes Ergebnis: Unter Adjustierung für demografische und diabetesbezogene Kovariaten und Baseline-Messwerte im multivariaten Regressionsmodell erwies sich einzeln betrachtet jede Reduktion des Ausmaßes eines dieser Faktoren als signifikanter Prädiktor der Besserung der Depressivität: Eine Verringerung der Diabetes-Nonakzeptanz um einen Punkt auf der AADQ-Skala (entspricht 0.14 Standardabweichungen, vgl. Kap. 6.2.1.4) steigerte die Wahrscheinlichkeit einer signifikanten Besserung der Depressivität um 16,8% ( $\text{Exp}(\beta) = 1.17$ , 95%-KI: 1.07 – 1.27,  $p < 0.001$ ). Eine Verringerung der Progredienzangst um einen Skalenpunkt (vgl. Kap. 6.2.1.3) steigerte die Besserungswahrscheinlichkeit um 83,5% ( $\text{Exp}(\beta) = 1.84$ , 95%-KI: 1.40 – 2.40,  $p < 0.001$ ). Schließlich zeigte sich eine Reduktion diabetesbezogener Belastung um einen Punkt auf der DDS-Skala (entspricht 1.1 Standardabweichungen, vgl. Kap. 6.2.1.2) mit einer Steigerung der Wahrscheinlichkeit der Besserung depres-



**Tabelle 16: Logistische Regression signifikanter Besserung depressiver Stimmung<sup>a</sup> auf demografische, diabetesbezogene, Krankheits- und psychologische Variablen**

Unabhängige Variablen	Odds Ratios (Exp[β])	
	Punktschätzung	95%-KI
<i>Demografische Variablen</i>		
Alter (Jahre)	1.07*	1.01 – 1.13
Geschlecht (weiblich)	0.94	0.33 – 2.66
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.05	0.96 – 1.16
Bildung: durchschnittl. (Haupt-/ Realschule) (ja)	1.56	0.54 – 4.51
<i>Beschäftigungsstatus:</i>		
in Beschäftigung (ja)	1.26	0.35 – 4.60
ohne Arbeit (ja)	1.79	0.26 – 12.51
Partnerschaftsstatus: in Partnerschaft (ja)	4.45*	1.19 – 16.94
<i>Diabetesbezogene Variablen</i>		
Diabetesdauer (Jahre)	1.00	0.94 – 1.06
<i>Diabetesbehandlung:</i>		
medikamentöse Therapie ohne Insulin (ja)	0.18	0.01 – 2.87
medikamentös komb. Insulintherapie (ja)	0.39	0.07 – 2.05
<i>Stoffwechsellentgleisungen:</i>		
Hypoglykämie(n) mit Fremdhilfe (ja)	2.07	0.18 – 24.19
Hyperglykämie(n) mit Arztbehandlung (ja)	1.56	0.20 – 12.50
<i>Krankheitsvariablen</i>		
Diabetische Retinopathie (ja)	0.45	0.13 – 1.49
Diabetische Neuropathie (ja)	2.19	0.65 – 7.37
Diabetische Nephropathie (ja)	0.06*	0.01 – 0.56
DFS (ja)	0.00	0.00 – 0.00
KHK (ja)	1.32	0.13 – 13.07
AVK (ja)	1.95	0.16 – 23.15
<i>Psychologische Variablen (Baseline)</i>		
Diabetes-Nonakzeptanz (AADQ)	0.94	0.85 – 1.04
Diabetesbezogene Progredienzangst (PA-Skala)	0.68*	0.50 – 0.94
Diabetesbezogene Belastung (DDS)	1.73	0.57 – 5.22
<i>Änderung psychologischer Variablen (Baseline-FU-Differenzen)</i>		
Reduktion der Diabetes-Nonakzeptanz	1.10	0.99 – 1.23
Reduktion diabetesbez. Progredienzangst	1.42*	1.05 – 1.93
Reduktion diabetesbez. Belastung	3.50*	1.15 – 10.65

Daten sind „Odds Ratios“ (Quotenverhältnisse/ Exp[β]) in Punkt- und Intervallschätzungen, adjustiert für Diabetes-Typ, Therapiegruppenzugehörigkeit, Baseline-Depressionswert und alle Modellvariablen. KI, Konfidenzintervall; BMI, Body-Mass-Index; DFS, diabetisches Fußsyndrom; KHK, koronare Herzkrankheit; AVK, arterielle Verschlusskrankheit; FU, Follow-Up; VIF, Varianzinflationsfaktor. Ausschluss unabhängiger Variablen aufgrund des Nachweises signifikanter Multikollinearität (VIF > 5): Bildung (überdurchschnittliches Niveau), Diabetesbehandlung (reine Insulintherapie).

Angabe des Signifikanzniveaus (*p*-Wert): \*, < 0.05; †, < 0.01; ‡, < 0.001.

<sup>a</sup> Baseline-FU-Differenz > 9.30 in der Allgemeinen Depressionsskala (ADS).



siver Stimmung auf das mehr als Neunfache assoziiert ( $\text{Exp}(\beta) = 9.20$ , 95%-KI: 3.77 – 22.44,  $p < 0.001$ ).

Bei gleichzeitiger Analyse aller psychologischen Belastungsfaktoren in einem gemeinsamen Regressionsmodell allerdings verlor die Verringerung der Diabetes-Nonakzeptanz als Prädiktor einer Besserung ihre Signifikanz ( $p = 0.071$ ). Signifikante Prädiktoren waren nach wie vor Reduktionen diabetesbezogener Progredienzangst ( $p = 0.023$ ) und diabetesbezogener Belastung ( $p = 0.028$ ). Demnach war eine Verringerung der Progredienzangst um einen Skalenpunkt mit einer Steigerung der Besserungswahrscheinlichkeit um 42,4% assoziiert; eine Verringerung der Diabetesbelastung um einen Skalenpunkt steigerte die Wahrscheinlichkeit einer signifikanten Besserung der Depressivität um 249,6% (vgl. Tabelle 16).





## **11 Auswirkungen depressiver Stimmung auf Selbstbehandlung, glykämische Kontrolle und Lebensqualität**

Im vorliegenden Kapitel werden die Untersuchungsergebnisse über Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und Diabetes-Selbstbehandlung (vgl. Kap. 11.1), glykämischer Kontrolle (vgl. Kap. 11.2) sowie gesundheitsbezogener Lebensqualität (vgl. Kap. 11.3) bei Diabetespatienten dargestellt. Die Datengrundlagen der querschnittlichen Analysen (vgl. Kap. 11.1.1, 11.2.1, 11.3.1 – 11.3.3) stellen die Baseline-Messwerte der Kohortenstichprobe, die der prospektiven Analysen (vgl. Kap. 11.1.2, 11.2.2, 11.3.4) die Veränderungswerte zwischen Baseline- und Follow-Up-Messzeitpunkt dar.

### **11.1 Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und Diabetes-Selbstbehandlung**

In diesem Kapitel werden Befunde über querschnittliche (vgl. Kap. 11.1.1) und prospektive (vgl. Kap. 11.1.2) Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und Diabetes-Selbstbehandlungsverhalten dargestellt.

Bei  $t$ -Tests querschnittlicher Korrelationskoeffizienten und signifikanten Koeffizienten (vgl. Tab. 17) betrug die Teststärke 0.51 bis 0.65. Ab einer Größe der Korrelation von 0.15 betrug die Teststärke 0.78, ab 0.20 betrug sie 0.96.

Bei dem  $t$ -Test der prospektiven Korrelation zwischen der Veränderung depressiver Stimmung und der Veränderung des Selbstbehandlungsverhaltens (vgl. Kap. 11.1.2) betrug die Teststärke 0.95.

Bei dem  $F$ -Test des Gruppenunterschieds zwischen Personen ohne versus mit signifikanter Besserung depressiver Stimmung (vgl. Kap. 11.1.2) betrug die Teststärke 0.39.

#### **11.1.1 Querschnittliche Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und Diabetes-Selbstbehandlung**

Die querschnittlichen Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und Diabetes-Selbstbehandlung wurden in bivariaten und multivariaten (adjustiert für Diabetes-Typ und alle demografischen und diabetesbezogenen Kovariaten) Regressionen untersucht. Vollständige Daten lagen von 325 Patienten vor. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt.



**Tabelle 17: Querschnittliche Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und Diabetes-Selbstbehandlung in bivariaten und multivariaten Regressionsanalysen**

Abhängige Variablen	Korrelationskoeffizienten	
	Bivariate Analysen	Multivariate Analyse <sup>a</sup>
Gesamt-Selbstbehandlung	-0.10	-0.13*
Diabetesgerechte Ernährung	-0.13*	-0.12*
Sport/ Bewegung	-0.11	-0.11*
Blutzucker-Selbstkontrolle	-0.06	-0.08
Fußpflege	0.02	0.01

Daten sind bivariate und partielle Produkt-Moment-Korrelationen (adjustiert für Diabetes-Typ und alle übrigen Kovariaten, s. u.).

BMI, Body-Mass-Index; DFS, diabetisches Fußsyndrom; KHK, koronare Herzkrankheit; AVK, arterielle Verschlusskrankheit; FU, Follow-Up.

Angabe des Signifikanzniveaus ( $p$ -Wert): \*,  $< 0.05$ ; †,  $< 0.01$ ; ‡,  $< 0.001$ .

<sup>a</sup> adjustiert für Geschlecht, Alter, BMI, Diabetesdauer, Diabetesbehandlung (medikamentös kombinierte Insulintherapie, andere medikamentöse Therapie), diabetische Folgekrankheiten (Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie, DFS, KHK, AVK) (ja).

In bivariaten Analysen zeigte sich eine signifikante negative Assoziation ausschließlich zwischen depressiver Stimmung und der Selbstbehandlungsverhaltensweise diabetesgerechte Ernährung ( $p = 0.025$ ). Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und Sport/ Bewegung sowie dem Gesamtmaß der Diabetes-Selbstbehandlung erreichten in bivariaten Analysen jedoch keine Signifikanz ( $p = 0.059$  bzw.  $0.086$ ).

Nach Adjustierung für demografische und diabetesbezogene Kovariaten änderte sich dieser Befund jedoch und die negative Assoziation zwischen depressiver Stimmung und dem Gesamtmaß der Diabetes-Selbstbehandlung war signifikant ( $p = 0.026$ ). Demnach wiesen Patienten mit stärkerer depressiver Stimmung ein signifikant schlechteres allgemeines Selbstbehandlungsverhalten auf. Bei Betrachtung der einzelnen Verhaltensweisen zeigten sich unter stärkerer depressiver Stimmung sowohl die diabetesgerechte Ernährung als auch das Ausmaß von Sport/ Bewegung als Bestandteil der Diabetesbehandlung signifikant reduziert ( $p = 0.034$  bzw.  $0.047$ ). Signifikante Assoziationen hinsichtlich der Verhaltensweisen Blutzucker-Selbstkontrolle und Fußpflege zeigten sich allerdings in keiner der Analysen (alle  $p \geq 0.156$ ).

### 11.1.2 Prospektive Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und Diabetes-Selbstbehandlung

Prospektive Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und Diabetes-Selbstbehandlung wurden anhand der Zusammenhänge zwischen Änderungen (Diffe-



renzen) der ADS- und SDSCA-Werte zwischen Baseline- und Follow-Up-Messung untersucht (vgl. Kap. 10.1). Vollständige Daten lagen von 213 Patienten vor.

Unter Adjustierung für demografische und diabetesbezogene Kovariaten sowie Baseline-Messwerte der Selbstbehandlung zeigte sich, dass Veränderungen depressiver Stimmung mit Veränderungen des Selbstbehandlungsverhaltens signifikant negativ assoziiert waren ( $r = -0.24$ ,  $p = 0.001$ ). Demnach ging eine Reduktion depressiver Stimmung mit einer signifikanten Steigerung der Diabetes-Selbstbehandlung einher.

Wurde die Veränderung des Selbstbehandlungsverhaltens zwischen Baseline und Follow-Up bei Patienten mit signifikanter Besserung (Baseline-FU-Diff.  $> 9.30$ ,  $n = 68$ ) der depressiven Stimmung mit der von Patienten ohne signifikante Besserung der Depressivität (Baseline-FU-Diff.  $\leq 9.30$ ,  $n = 145$ ) verglichen, so zeigte sich bei Patienten mit signifikanter Besserung der Depressivität eine Verbesserung der Diabetes-Selbstbehandlung um durchschnittlich  $0.13 \pm 1.05$  Punkte auf der SDSCA-Skala (vgl. Kap. 6.2.1.6). Bei Patienten ohne signifikante Besserung ergab sich dagegen eine Reduktion des Selbstbehandlungsverhaltens um durchschnittlich  $-0.12 \pm 1.04$  SDSCA-Skalenpunkte. Dieser Unterschied war signifikant ( $p = 0.041$ ).



## 11.2 Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und glykämischer Kontrolle

In diesem Kapitel werden die Befunde über querschnittliche (vgl. Kap. 11.2.1) und prospektive (vgl. Kap. 11.2.2) Zusammenhänge zwischen depressiver Stimmung und glykämischer Kontrolle dargestellt. Die Zusammenhänge wurden mittels bivariater und multipler Regression untersucht und es wurde die mittlere glykämische Kontrolle von Personen mit unterschiedlichen Ausprägungen und Verläufen depressiver Stimmung mittels Kovarianzanalyse verglichen. Vollständige querschnittliche Daten lagen von 328 Patienten vor.

Der *t*-Test der querschnittlichen Korrelation (vgl. Kap. 11.2.1) erreichte eine Teststärke von 0.78.

Der *t*-Test der prospektiven Korrelation (vgl. Kap. 11.2.2) erreichte eine Teststärke von 0.75.

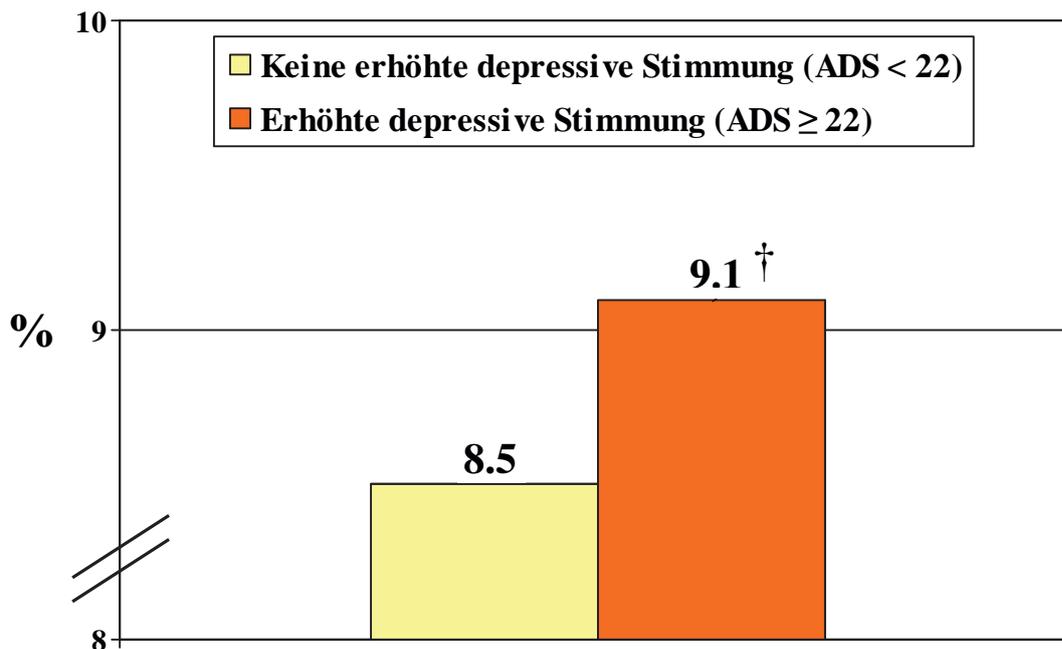
Der *F*-Test des Gruppenunterschieds zwischen Personen ohne versus mit erhöhter depressiver Stimmung (vgl. Kap. 11.2.1) erreichte eine Teststärke von  $> 0.99$ .

Der *F*-Test des Gruppenunterschieds zwischen Personen ohne versus mit signifikanter Besserung depressiver Stimmung (vgl. Kap. 11.2.2) erreichte eine Teststärke von 0.58.

### 11.2.1 Querschnittliche Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und glykämischer Kontrolle

Stärkere depressive Stimmung war in bivariaten und multivariaten Analysen mit höheren HbA<sub>1c</sub>-Werten, das heißt einer schlechteren glykämischen Kontrolle, signifikant assoziiert. Die bivariate Korrelation zwischen depressiver Stimmung und HbA<sub>1c</sub>-Wert betrug  $r = 0.16$  ( $p = 0.004$ ). Nach Adjustierung für demografische und diabetesbezogene Kovariaten zeigte sich eine signifikante Partialkorrelation in Höhe von  $r = 0.15$  ( $p = 0.008$ ).

Wurden Patienten mit erhöhter depressiver Stimmung (ADS-Wert  $\geq 22$ ,  $n = 142$ ) mit Personen ohne erhöhte depressive Stimmung (ADS-Wert  $< 22$ ,  $n = 185$ ) hinsichtlich der glykämischen Kontrolle verglichen, so zeigten sich ein signifikanter Gruppenunterschied: Personen mit erhöhter depressiver Stimmung wiesen einen signifikant höheren mittleren HbA<sub>1c</sub>-Wert, das heißt eine signifikant schlechtere glykämische Kontrolle, auf als die Vergleichsgruppe ( $p = 0.007$ ). Der standardisierte Zwischen-Gruppen-Effekt (adjustierte Differenz der Gruppenmittelwerte) betrug 0.54 HbA<sub>1c</sub>-Prozentpunkte (95%-KI: 0.15 – 0.93) und entsprach einer Effektgröße nach Cohen von 0.33 Standardabweichungen. Die Gruppenmittelwerte sind in Abbildung 5 dargestellt.



**Abbildung 5: Mittlere HbA<sub>1c</sub>-Werte von Diabetespatienten ohne versus mit erhöhter depressiver Stimmung im varianzanalytischen Vergleich**

Daten sind Gruppenmittelwerte.

HbA<sub>1c</sub>, glykiertes Hämoglobin A<sub>1c</sub>; ADS, Allgemeine Depressionsskala; BMI, Body-Mass-Index; DFS, diabetisches Fußsyndrom; KHK, koronare Herzkrankheit; AVK, arterielle Verschlusskrankheit. Statistischer Vergleich adjustiert für Geschlecht, Alter, BMI, Diabetes-Typ, Diabetesdauer, Diabetesbehandlung (medikamentös kombinierte Insulintherapie, andere medikamentöse Therapie), diabetische Folgekrankheiten (Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie, DFS, KHK, AVK) (ja).

Angabe des Signifikanzniveaus (*p*-Wert): \*, < 0.05; †, < 0.01; ‡, < 0.001.

### 11.2.2 Prospektive Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und glykämischer Kontrolle

In den prospektiven Analysen der Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und glykämischer Kontrolle wurden Änderungen (Differenzen, vgl. Kap. 10.1) der Depressionswerte zwischen Baseline- und Follow-Up-Messung mit ebensolchen Änderungen der HbA<sub>1c</sub>-Werte der Patienten in Bezug gesetzt. Vollständige Daten lagen von 167 Patienten vor.

Die Regressionsanalyse zeigte, dass zwischen Veränderungswerten depressiver Stimmung und Veränderungswerten der glykämischen Kontrolle eine signifikante positive Beziehung bestand. Unter Adjustierung für demografische und diabetesbezogene Kovariaten sowie Baseline-HbA<sub>1c</sub>-Werte zeigte sich eine positive Partialkorrelation der Veränderungswerte von 0.20 (*p* = 0.012). Demnach war eine stärkere Reduktion depressiver Stimmung mit einer stärkeren Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes, das heißt einer stärkeren Verbesserung der glykämischen Kontrolle, assoziiert.



Wurden Patienten mit signifikanter Besserung der depressiven Stimmung zwischen Baseline und Follow-Up (Baseline-FU-Diff.  $> 9.30$ ,  $n = 57$ ) mit Personen ohne solche Verbesserung (Baseline-FU-Diff.  $\leq 9.30$ ,  $n = 110$ ) hinsichtlich der mittleren Veränderung der glykämischen Kontrolle verglichen, so zeigte sich folgendes Ergebnis: Bei Patienten mit signifikanter Besserung der Depressivität ergab sich eine Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes um durchschnittlich  $0.90 \pm 2.37$  HbA<sub>1c</sub>-Prozentpunkte. Bei Patienten ohne signifikante Besserung betrug die Differenz im Mittel  $0.54 \pm 1.53$  Prozentpunkte. Dieser Unterschied war signifikant ( $p = 0.013$ ).



## 11.3 Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und gesundheitsbezogener Lebensqualität

In diesem Kapitel werden die Befunde über querschnittliche (vgl. Kap. 11.3.1 – 11.3.3) sowie prospektive (vgl. Kap. 11.3.4) Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und gesundheitsbezogener Lebensqualität dargestellt. Diese wurden mittels bivariater und multipler Regression untersucht und es wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Personen mit unterschiedlichen Ausprägungen und Verläufen depressiver Stimmung mittels Kovarianzanalyse verglichen.

Bei *t*-Tests querschnittlicher Korrelationskoeffizienten zwischen depressiver Stimmung und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (vgl. Kap. 11.3.1) betrug die Teststärke  $> 0.99$ .

Bei *t*-Tests prospektiver Korrelationskoeffizienten zwischen der Veränderung depressiver Stimmung und der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (vgl. Kap. 11.3.4) betrug die Teststärke  $\geq 0.97$ .

Bei *F*-Tests von Gruppenunterschieden zwischen Personen ohne versus mit erhöhter depressiver Stimmung (vgl. Kap. 11.3.2) betrug die Teststärke  $> 0.99$ .

Bei *F*-Tests von Gruppenunterschieden zwischen Personen ohne versus mit signifikanter Besserung depressiver Stimmung (vgl. Kap. 11.3.4) betrug die Teststärke  $> 0.99$ .

Bei Einstichproben-*t*-Tests der Abweichungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weiblicher und männlicher Personen ohne und mit erhöhter depressiver Stimmung von Normwerten der Normalbevölkerung und signifikanten Effektgrößen (vgl. Kap. 11.3.3) betrug die Teststärke  $\geq 0.98$ .

### 11.3.1 Querschnittliche Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und gesundheitsbezogener Lebensqualität

In den bivariaten Analysen zeigte sich höhere depressive Stimmung mit allen Bereichen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach SF-36 (vgl. Kap. 6.2.1.5) signifikant negativ assoziiert (alle  $p < 0.001$ ). Die Adjustierung für demografische und diabetesbezogene Kovariaten änderte weder die Größe noch Signifikanz der Korrelationskoeffizienten in relevanter Weise (vgl. Tab. 18). Demnach waren höhere Depressionswerte mit einer geringeren sozialen und emotionalen Funktionsfähigkeit, einer geringeren Vitalität sowie einem reduzierten psychischen Wohlbefinden signifikant assoziiert. Des Weiteren zeigten sich signifikante Zusammenhänge mit einer reduzierten körperlichen Funktionsfähigkeit sowie Rollenfunktion, vermehrten körperlichen Schmerzen und einer geringeren subjektiven Allgemeingesundheit. Eine Übersicht der Befunde zeigt Tabelle 18.



**Tabelle 18: Querschnittliche Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und gesundheitsbezogener Lebensqualität in bivariaten und multivariaten Regressionsanalysen**

Abhängige Variablen	Korrelationskoeffizienten	
	Bivariate Analysen	Multivariate Analyse <sup>a</sup>
Körperliche Funktionsfähigkeit	-0.30‡	-0.29‡
Körperliche Rollenfunktion	-0.46‡	-0.48‡
Körperliche Schmerzen	-0.38‡	-0.38‡
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	-0.47‡	-0.47‡
Vitalität	-0.70‡	-0.69‡
Soziale Funktionsfähigkeit	-0.68‡	-0.67‡
Emotionale Rollenfunktion	-0.60‡	-0.59‡
Psychisches Wohlbefinden	-0.82‡	-0.82‡

Daten sind bivariate und partielle Produkt-Moment-Korrelationen (adjustiert für Diabetes-Typ und alle übrigen Kovariaten, s. u.).

BMI, Body-Mass-Index; DFS, diabetisches Fußsyndrom; KHK, koronare Herzkrankheit; AVK, arterielle Verschlusskrankheit.

Angabe des Signifikanzniveaus (*p*-Wert): \*, < 0.05; †, < 0.01; ‡, < 0.001.

<sup>a</sup> adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Diabetesdauer, Diabetesbehandlung (medikamentös kombinierte Insulintherapie, andere medikamentöse Therapie), diabetische Folgekrankheiten (Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie, DFS, KHK, AVK) (ja).

### 11.3.2 Querschnittliche Befunde zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Diabetespatienten ohne versus mit erhöhter depressiver Stimmung

Wurden Diabetespatienten mit erhöhter depressiver Stimmung (ADS-Wert  $\geq 22$ ,  $n = 142$ ) mit Patienten ohne erhöhte depressive Stimmung (ADS-Wert  $< 22$ ,  $n = 185$ ) hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verglichen, so zeigten sich in allen untersuchten Bereichen der Lebensqualität (vgl. Kap. 6.2.1.5) signifikante Unterschiede (alle  $p < 0.001$ ). Demnach zeigten Patienten mit erhöhter depressiver Stimmung eine gegenüber der Vergleichspersonen um 9.2 Skalenpunkte geringere körperliche Funktionsfähigkeit, eine um 30.1 Skalenpunkte geringere körperliche Rollenfunktion, und eine um 14.3 Skalenpunkte geringere Lebensqualität aufgrund körperlicher Schmerzen. Die subjektive Allgemeingesundheit war um 13.7 Skalenpunkte reduziert. Im Bereich der primär psychischen Funktionen der gesundheits-bezogenen Lebensqualität berichteten Patienten mit erhöhter depressiver Stimmung eine um 24.9 Skalenpunkte geringere Vitalität, eine um 30.5 Skalenpunkte geringere soziale Funktionsfähigkeit, eine um 41.0 Skalenpunkte geringere emotionale Rollenfunktion und ein um 27.1 Skalenpunkte geringeres psychisches Wohlbefinden. Die Ergebnisse sind detailliert in Tabelle 19 dargestellt.



**Tabelle 19: Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Diabetespatienten ohne versus mit erhöhter depressiver Stimmung im varianzanalytischen Vergleich**

<b>Abhängige Variablen</b>	<b>Keine erhöhte depressive Stimmung (ADS-Wert &lt; 22)</b>	<b>Erhöhte depressive Stimmung (ADS-Wert ≥ 22)</b>	<b>Adjustierte Differenz<sup>a</sup></b>
Körperliche Funktionsfähigkeit	84.6 ± 20.6	72.6 ± 26.0	9.2‡
Körperliche Rollenfunktion	75.5 ± 34.8	44.6 ± 39.1	30.1‡
Körperliche Schmerzen	75.6 ± 25.7	59.0 ± 29.4	14.3‡
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	56.9 ± 18.4	42.6 ± 18.7	13.7‡
Vitalität	56.5 ± 19.7	30.9 ± 16.0	24.9‡
Soziale Funktionsfähigkeit	80.4 ± 22.3	48.8 ± 21.9	30.5‡
Emotionale Rollenfunktion	76.8 ± 33.6	35.1 ± 36.4	41.0‡
Psychisches Wohlbefinden	69.7 ± 15.8	42.2 ± 13.7	27.1‡

Daten M ± SD und adjustierte Differenz.

ADS, Allgemeine Depressionsskala; M, Mittelwert; SD, Standardabweichung; BMI, Body-Mass-Index; DFS, diabet. Fußsyndrom; KHK, koronare Herzkrankheit; AVK, arterielle Verschlusskrankh.

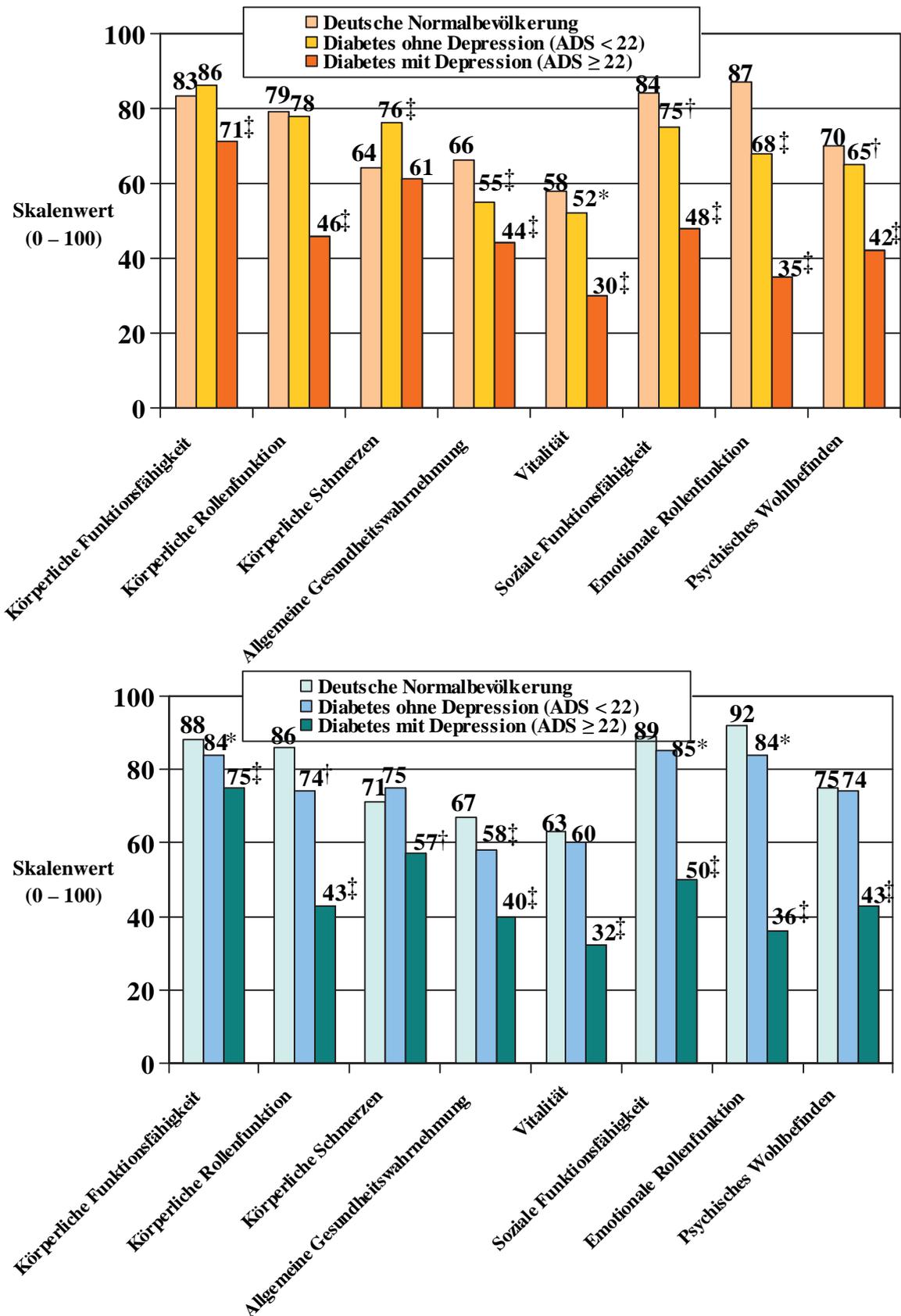
Angabe des Signifikanzniveaus (*p*-Wert): \*, < 0.05; †, < 0.01; ‡, < 0.001.

<sup>a</sup> adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Diabetes-Typ (Typ-1), Diabetesdauer, Diabetesbehandlung (medikamentös kombinierte Insulintherapie, andere medikamentöse Therapie), diabetische Folgekrankheiten (Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie, DFS, KHK, AVK) (ja).

### 11.3.3 Querschnittliche Befunde zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Diabetespatienten ohne versus mit erhöhter depressiver Stimmung im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung

Wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Diabetespatienten ohne sowie mit erhöhter depressiver Stimmung mit geschlechtsspezifischen Normwerten der deutschen Normalbevölkerung (Ellert et al., 1999; vgl. Kap. 6.2.1.5) verglichen, so zeigten sich folgende (aufgrund der inferenzstatistischen Absicherung mittels Einstichproben-*t*-Test nicht für Kovariaten adjustierte) Ergebnisse, welche in Abbildung 6 dargestellt sind:

Personen mit Diabetes aber *ohne* erhöhte depressive Stimmung (ADS < 22, *n* = 185, ♀ = 85, ♂ = 100) schätzten ihre allgemeine Gesundheit signifikant niedriger ein als die Normalbevölkerung (♀ und ♂: beide *p* < 0.001). Darüber hinaus berichteten sie eine signifikant geringere soziale Funktionsfähigkeit (♀: *p* = 0.002, ♂: *p* = 0.040) sowie emotionale Rollenfunktion (♀: *p* < 0.001, ♂: *p* = 0.013). Eine signifikant geringere körperliche Funktionsfähigkeit (*p* = 0.048) sowie körperliche Rollenfunktion (*p* = 0.002) wurde nur von männlichen Patienten dieser Gruppe angegeben. Weibliche Diabetespatienten ohne erhöhte depressive Stimmung berichteten dagegen allerdings eine im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant geringere Vitalität (*p* = 0.012) sowie



**Abbildung 6: Gesundheitsbezogene Lebensqualität von weiblichen (oben) und männlichen (unten) Diabetespatienten ohne versus mit erhöhter depressiver Stimmung im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung<sup>a</sup>**

Daten sind Gruppenmittelwerte (Signifikanzen der Vergleiche gemäß Einstichproben-*t*-Tests). Angabe des Signifikanzniveaus (*p*-Wert): \*, < 0.05; †, < 0.01; ‡, < 0.001 (nicht adjustiert).

<sup>a</sup> Referenzwerte entstammen dem Bundes-Gesundheitssurvey 1998 (Ellert et al., 1999).



ein geringeres psychisches Wohlbefinden ( $p = 0.007$ ). Interessanterweise wies diese Gruppe allerdings eine signifikant bessere Lebensqualität hinsichtlich körperlicher Schmerzen auf als der Bevölkerungsdurchschnitt ( $p < 0.001$ ).

Personen mit Diabetes *und* erhöhter depressiver Stimmung ( $ADS \geq 22$ ,  $n = 142$ , ♀ = 85, ♂ = 57) wiesen unabhängig vom Geschlecht in allen Bereichen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der Normalbevölkerung signifikante Einbußen auf (alle  $p \leq 0.001$ ). Die einzige Ausnahme stellte der Aspekt körperliche Schmerzen dar, in welchem Frauen mit Diabetes und erhöhter depressiver Stimmung sich nicht signifikant von der deutschen Norm unterschieden ( $p = 0.314$ ). Nichtsdestotrotz kann die Gesamtbefundlage so zusammengefasst werden, dass bei Diabetespatienten mit komorbider depressiver Stimmung grundsätzlich eine geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität festzustellen war (vgl. Abb. 6).

#### 11.3.4 Prospektive Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und gesundheitsbezogener Lebensqualität

In den prospektiven Analysen der Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und Lebensqualität wurden Veränderungen der Depressionswerte zwischen Baseline und Follow-Up (vgl. Kap. 10.1) mit ebensolchen Veränderungen der Lebensqualitätswerte mittels Regressionsanalyse in Bezug gesetzt und es wurden Patienten mit signifikanter Besserung depressiver Stimmung (Baseline-FU-Diff.  $> 9.30$ ,  $n = 68$ ) versus ohne solche Besserung (Baseline-FU-Diff.  $\leq 9.30$ ,  $n = 146$ ) hinsichtlich durchschnittlicher Veränderungen der Lebensqualität mittels Kovarianzanalyse verglichen. Vollständige Daten lagen von 214 Patienten vor.

Die bivariaten Regressionsanalysen zeigten, dass zwischen Veränderungen der Depressivität und Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in allen untersuchten Bereichen (vgl. Kap. 6.2.1.5) signifikante negative Assoziationen bestanden (alle  $p < 0.001$ ). Demnach gingen Verringerungen depressiver Stimmung durchweg mit Steigerungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher. Eine Adjustierung für demografische und diabetesbezogene Kovariaten bestätigte die Unabhängigkeit der Befunde; es ergaben sich weder bezüglich Effektgrößen noch Signifikanzen relevante Veränderungen. Eine Übersicht der Ergebnisse zeigt Tabelle 20.



**Tabelle 20: Assoziationen zwischen Veränderungen depressiver Stimmung und Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen Baseline und Follow-Up in bivariaten und multivariaten Regressionsanalysen**

Abhängige Variablen	Korrelationskoeffizienten	
	Bivariate Analysen	Multivariate Analyse <sup>a</sup>
Körperliche Funktionsfähigkeit	-0.34‡	-0.34‡
Körperliche Rollenfunktion	-0.34‡	-0.34‡
Körperliche Schmerzen	-0.26‡	-0.26‡
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	-0.45‡	-0.46‡
Vitalität	-0.62‡	-0.63‡
Soziale Funktionsfähigkeit	-0.60‡	-0.61‡
Emotionale Rollenfunktion	-0.44‡	-0.44‡
Psychisches Wohlbefinden	-0.76‡	-0.77‡

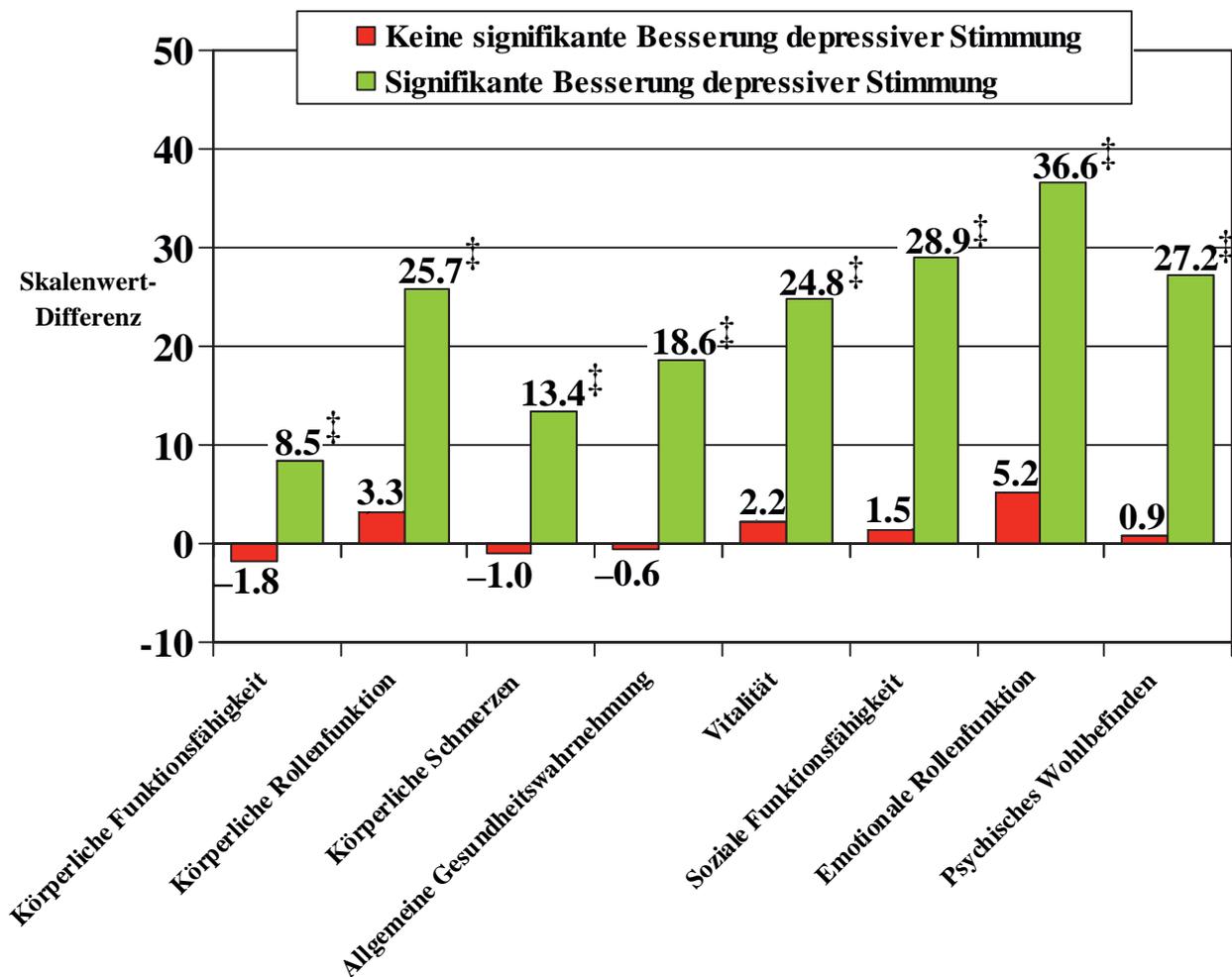
Daten sind bivariate und partielle Produkt-Moment-Korrelationen (adjustiert für Diabetes-Typ und alle übrigen Kovariaten, s. u.).

BMI, Body-Mass-Index; DFS, diabetisches Fußsyndrom; KHK, koronare Herzkrankheit; AVK, arterielle Verschlusskrankheit.

Angabe des Signifikanzniveaus (*p*-Wert): \*, < 0.05; †, < 0.01; ‡, < 0.001.

<sup>a</sup> adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Diabetes-Typ (Typ-1), Diabetesdauer, Diabetesbehandlung (medikamentös kombinierte Insulintherapie, andere medikamentöse Therapie), diabetische Folgekrankheiten (Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie, DFS, KHK, AVK) (ja).

Die Untersuchung der mittleren Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Personen ohne versus mit signifikanter Besserung depressiver Stimmung mittels Kovarianzanalyse ergab folgende Ergebnisse: Während bei Personen ohne relevante Veränderung der Depressivität auch keine substantiellen Veränderungen der Lebensqualität zu beobachten waren, berichteten Personen mit Besserung der Depressivität signifikante Steigerungen der Lebensqualität in allen untersuchten Bereichen (alle  $p < 0.001$ ). Die Verbesserungen lagen zwischen 8.5 (adjustierte Differenz: 10.5) und 36.6 (adjustierte Differenz: 29.6) SF-36-Skalenpunkten (vgl. Kap. 6.2.1.5) und entsprachen Effektgrößen nach Cohen zwischen 0.61 und 1.64 Standardabweichungen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 7 dargestellt.



**Abbildung 7: Veränderungen<sup>a</sup> der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten ohne versus mit signifikanter Besserung depressiver Stimmung zwischen Baseline und Follow-Up im varianzanalytischen Vergleich**

Daten sind Baseline-FU-Differenzen (Vorzeichen invertiert).

FU, Follow-Up; BMI, Body-Mass-Index; DFS, diabetisches Fußsyndrom; KHK, koronare Herzkrankheit; AVK, arterielle Verschlusskrankheit.

Signifikanzen adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Diabetes-Typ (Typ-1), Diabetesdauer, Diabetesbehandlung (medikamentös kombinierte Insulintherapie, andere medikamentöse Therapie), diabetische Folgekrankheiten (Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie, DFS, KHK, AVK) (ja).

Angabe des Signifikanzniveaus ( $p$ -Wert): \*, < 0.05; †, < 0.01; ‡, < 0.001.

<sup>a</sup> positive Werte zeigen Steigerungen, negative Verringerungen der Lebensqualität an.





## 12 Integration der Befunde zu Risikofaktoren und Auswirkungen in linearen Strukturgleichungsmodellen

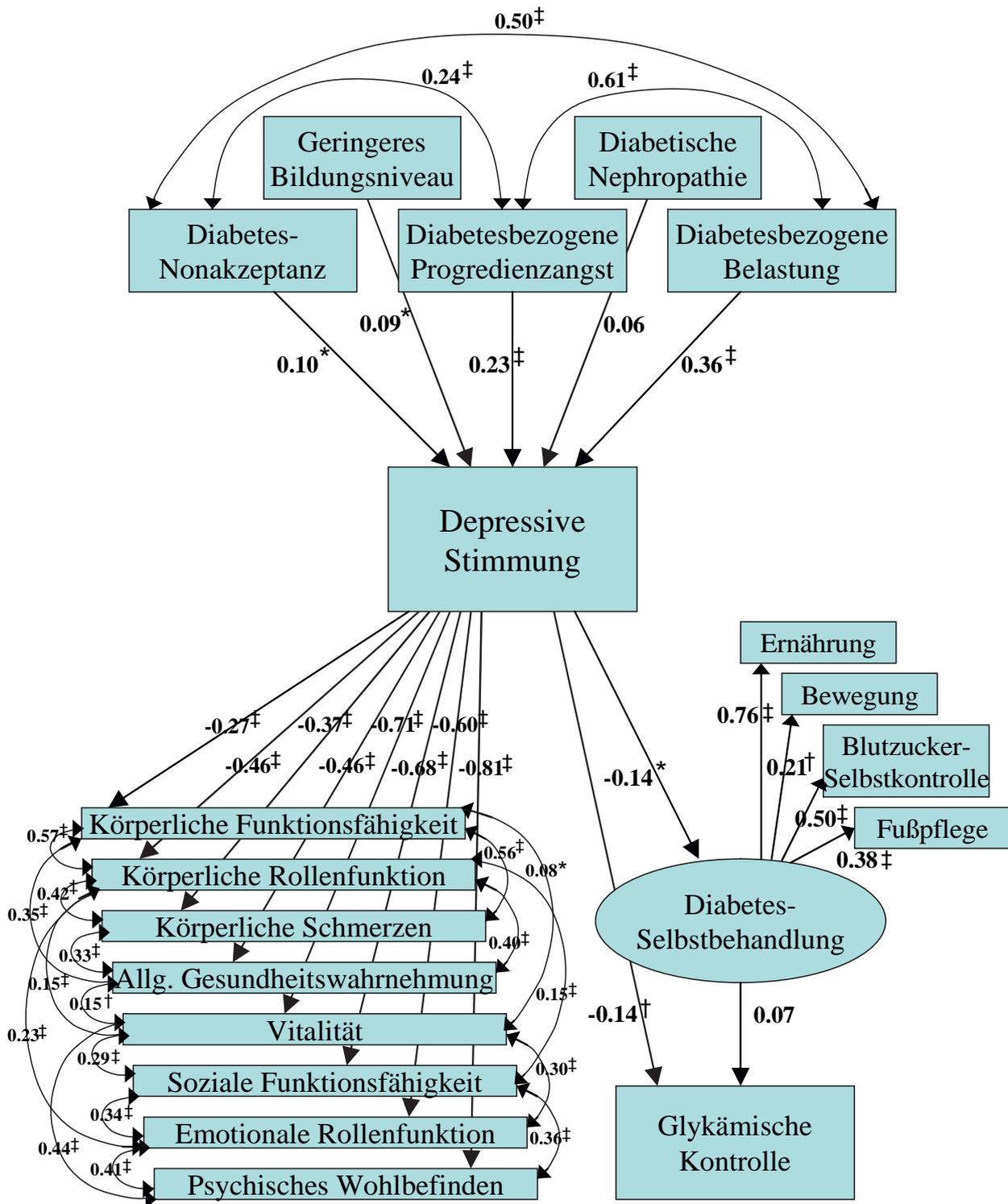
Im vorliegenden Kapitel werden die in den Kapiteln 9 bis 11 dargestellten Untersuchungsergebnisse über Risikofaktoren depressiver Stimmung sowie deren Auswirkungen auf Diabetes-Selbstbehandlung, glykämische Kontrolle und gesundheitsbezogene Lebensqualität in querschnittlichen (vgl. Kap. 12.1) und prospektiven (vgl. Kap. 12.2) linearen Strukturgleichungsmodellen integriert.

### 12.1 Strukturmodell der Risikofaktoren und Auswirkungen depressiver Stimmung bei Diabetes

In das querschnittliche Strukturmodell wurden alle Prädiktorvariablen, welche sich in der multiplen linearen Regressionsanalyse als signifikante Risikofaktoren depressiver Stimmung bei Diabetes erwiesen hatten (vgl. Kap. 9), sowie die Outcomevariablen, auf welche depressive Stimmung bei Diabetes signifikante negative Auswirkungen gezeigt hatte (vgl. Kap. 11), integriert. Allerdings wurde dabei die Variable Diabetes-Selbstbehandlung über die einzelnen Selbstbehandlungsverhaltensweisen nach SDSCA (vgl. Kap. 6.2.1) statt dessen Summenwert operationalisiert, um das Konstrukt zuverlässig abzubilden (Die Variablenoperationalisierung über mehrere manifeste Messwerte ist bei Strukturgleichungsanalysen vorzuziehen (Fuchs, 2011)). Vollständige Daten lagen von 325 Patienten (Baseline-Messung) vor. Das Modell ist in Abbildung 8 dargestellt.

Die Modellspezifikation wurde unter Zulassung korrelativer Zusammenhänge zwischen den unabhängigen beziehungsweise abhängigen Variablen untereinander durchgeführt. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Diabetes-Nonakzeptanz und Progredienzangst ( $p < 0.001$ ). Die diabetesbezogene Belastung war sowohl mit Diabetes-Nonakzeptanz als auch Progredienzangst signifikant korreliert (beide  $p < 0.001$ ). Des Weiteren ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen den meisten Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (alle  $p \leq 0.035$ ). Das Modell zeigte angemessenen Modellfit. Der CFI betrug 0.90, der RMSEA 0.075.

Die Analyse der Risikofaktoren depressiver Stimmung im Strukturmodell bestätigte die wesentlichen Befunde der multivariaten Regressionsanalyse (vgl. Kap. 9.2): Signifikante Risikofaktoren waren ein niedrigeres (durchschnittliches) Bildungsniveau ( $p = 0.043$ ), höhere Diabetes-Nonakzeptanz ( $p = 0.042$ ), höhere Progredienzangst ( $p < 0.001$ ) und höhere diabetesbezogene Belastung ( $p < 0.001$ ). Dass es sich bei der Nephropathie um einen signifikanten Risikofaktor depressiver Störung handelt, bestätigte



**Abbildung 8: Strukturmodell der Risikofaktoren und Auswirkungen depressiver Stimmung bei Diabetes**

Daten sind standardisierte Regressionskoeffizienten (Kausalpfeile) sowie partielle Korrelationskoeffizienten (doppelseitige Pfeile), adjustiert für alle Modellvariablen.

Rechtecke zeigen direkt erfasste Variablen, Ovale indirekt erfasste Variablen an.

Risikofaktoren besitzen Kausalpfeile in Richtung depressive Stimmung, Auswirkungen erhalten Kausalpfeile von depressiver Stimmung.

Angabe des Signifikanzniveaus ( $p$ -Wert): \*, < 0.05; †, < 0.01; ‡, < 0.001.



sich in dieser Analyse (bei fehlender Adjustierung für alle Kovariaten der multiplen Regression, vgl. Kap. 9.2) allerdings nicht ( $p = 0.174$ ).

Die Analyse der Auswirkungen depressiver Stimmung bestätigte alle Befunde der multiplen Regressionsanalysen (vgl. Kap. 11.1 – 11.3): Depressive Stimmung zeigte signifikante negative Auswirkungen auf die Diabetes-Selbstbehandlung ( $p = 0.040$ ), die glykämische Kontrolle ( $p = 0.008$ ) sowie alle untersuchten Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (alle  $p < 0.001$ ). Bemerkenswerterweise wurde der negative Effekt von Depressivität auf die glykämische Kontrolle allerdings nicht über die reduzierte Selbstbehandlung vermittelt ( $p = 0.280$ ), sondern es zeigte sich ein direkter negativer Effekt unabhängig vom Selbstbehandlungsverhalten (vgl. Abb. 8).



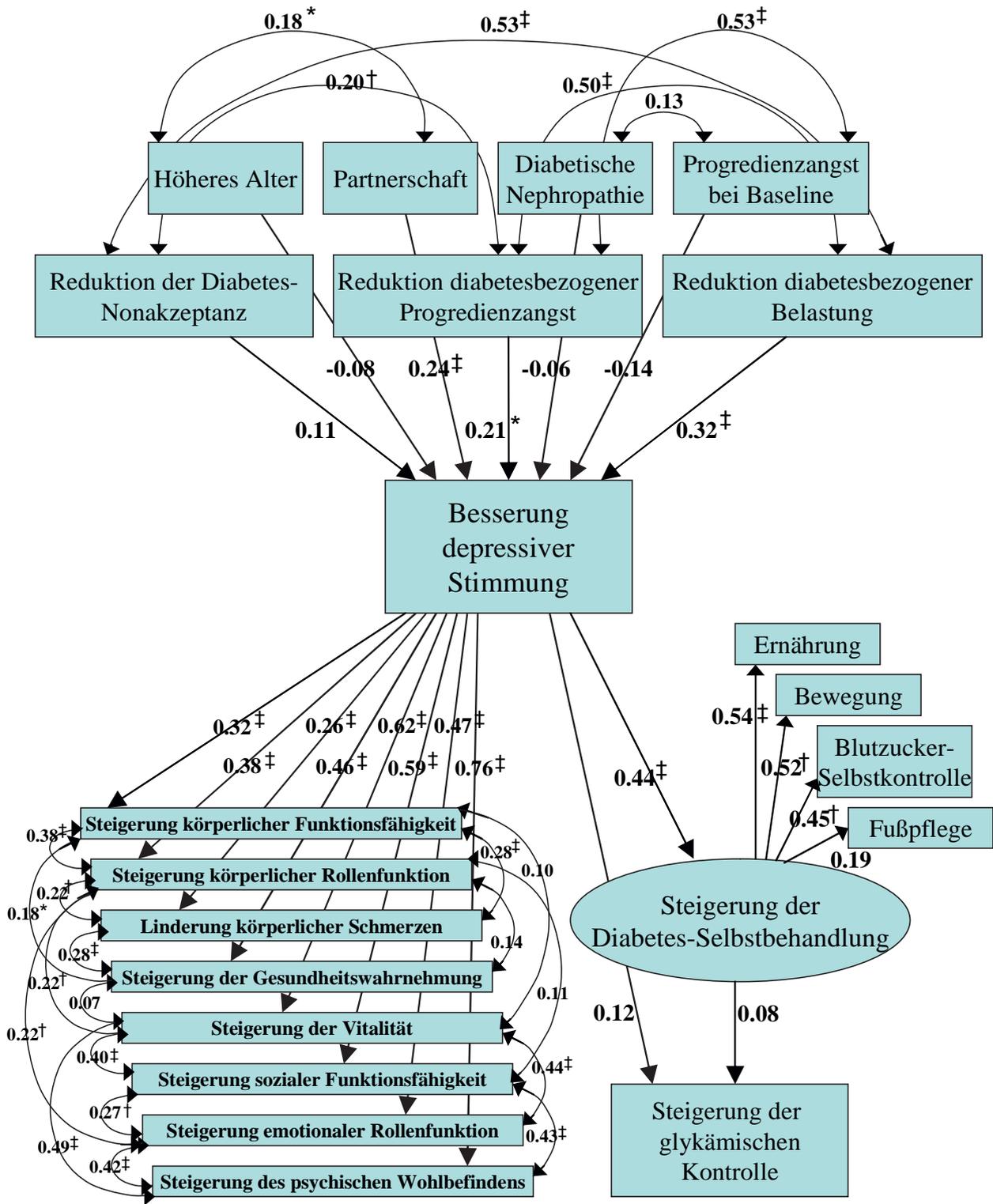
## 12.2 Strukturmodell der Veränderung depressiver Stimmung bei Diabetes unter Veränderungen der Risikofaktoren und Auswirkungen

In das prospektive Strukturmodell wurden alle Variablen, welche sich in der multiplen logistischen Regressionsanalyse als signifikante Prädiktoren der Besserung depressiver Stimmung bei Diabetes erwiesen hatten (vgl. Kap. 10), sowie die Outcomevariablen, auf welche die Besserung depressiver Stimmung signifikante positive Auswirkungen gezeigt hatte (vgl. Kap. 11), integriert. Das Selbstbehandlungsverhalten wurde wie im querschnittlichen Modell über die einzelnen Selbstbehandlungsverhaltensweisen nach SDSCA operationalisiert (vgl. Kap. 12.1). Als Datengrundlage zur Bewertung von Veränderungen dienten Differenzen der Variablenwerte zwischen Baseline- und Follow-Up-Messung. Vollständige Daten lagen von 162 Personen vor. Das Modell ist in Abbildung 9 dargestellt.

Die Modellspezifikation zeigte signifikante Korrelationen zwischen allen Veränderungen psychologischer Risikofaktoren (alle  $p \leq 0.007$ ). Demnach waren Verbesserungen in einem psychologischen Risikofaktor mit Verbesserungen in den anderen assoziiert. Des Weiteren zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Veränderung der Progredienzangst und dem Progredienzangstwert bei Baseline ( $p < 0.001$ ). Schließlich waren die Faktoren Alter und Partnerschaft signifikant positiv korreliert ( $p = 0.024$ ). Ein Zusammenhang zwischen Bestehen einer Nephropathie und Progredienzangst bei Baseline erreichte keine Signifikanz ( $p = 0.054$ ). Wie auch im querschnittlichen Strukturmodell bestanden diverse signifikante Korrelationen zwischen den verschiedenen Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (vgl. Abb. 9). Das Modell zeigte angemessenen Modelfit: Der CFI betrug erneut 0.90, der RMSEA 0.060. Es zeigten sich folgende Ergebnisse:

Als signifikante positive Prädiktoren der Veränderung depressiver Stimmung im Follow-Up-Zeitraum erwiesen sich Veränderungen der diabetesbezogenen Progredienzangst ( $p = 0.011$ ) und der diabetesbezogenen Belastung ( $p < 0.001$ ) sowie das Bestehen einer Partnerschaft ( $p < 0.001$ ). Veränderungen der Diabetes-Nonakzeptanz waren mit Veränderungen depressiver Stimmung dagegen nicht signifikant assoziiert ( $p = 0.159$ ). Die Merkmale Alter und Bestehen einer Nephropathie erwiesen sich in dieser Analyse ebenfalls nicht als signifikante Prädiktoren der Veränderung depressiver Stimmung (alle  $p \geq 0.209$ ). Der Progredienzangstwert bei Baseline allerdings zeigte einen Trend zur Signifikanz ( $p = 0.051$ ) bei negativem Regressionskoeffizienten, das heißt höhere Baseline-Progredienzangst war mit tendenziell geringeren Veränderungen depressiver Stimmung über die Zeit assoziiert.

Verbesserungen der depressiven Stimmung im Follow-Up-Zeitraum waren mit signifikanten Steigerungen aller Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert (alle  $p < 0.001$ ). Außerdem zeigte sich ein signifikanter positiver Effekt auf das Diabetes-Selbstbehandlungsverhalten ( $p < 0.001$ ). Ein ebenfalls positiver Zusam-



**Abbildung 9: Strukturmodell der Veränderung depressiver Stimmung unter Veränderung<sup>a</sup> ihrer Risikofaktoren und Auswirkungen**

Daten sind standardisierte Regressionskoeffizienten (Kausalpfeile) sowie partielle Korrelationskoeffizienten (doppelseitige Pfeile), adjustiert für alle Modellvariablen.

Rechtecke zeigen direkt erfasste Variablen, Ovale indirekt erfasste Variablen an.

Risikofaktoren besitzen Kausalpfeile in Richtung depressive Stimmung, Auswirkungen erhalten Kausalpfeile von depressiver Stimmung;

Angabe des Signifikanzniveaus ( $p$ -Wert): \*, < 0.05; †, < 0.01; ‡, < 0.001.

<sup>a</sup> Veränderungen sind zwecks Interpretierbarkeit als Reduktion, Steigerung oder Besserung formuliert.



menhang zwischen der Verbesserung depressiver Stimmung und der Verbesserung der glykämischen Kontrolle zeigte allerdings keine Signifikanz ( $p = 0.222$ ). Interessanterweise ergab auch das prospektive Strukturmodell keine Hinweise auf eine Mediation des Zusammenhangs zwischen depressiver Stimmung und reduzierter glykämischer Kontrolle durch ein schlechteres Selbstbehandlungsverhalten ( $p = 0.528$ ). Die Ergebnisse sind in Abbildung 9 dargestellt.



## **IV. Diskussion und Fazit**





## **13 Diskussion der Untersuchungsergebnisse und Integration in den Stand der Forschung**

Im vorliegenden Kapitel werden die Ergebnisse der Arbeit vor dem wissenschaftlichen Hintergrund bewertet und der Stand der Forschung aufgrund der neuen Erkenntnisse aktualisiert.

### **13.1 Zusammenfassung der Zielsetzungen und Bewertung der Zielerreichung der Untersuchung**

Die Untersuchung zielte darauf, die Bedeutung komorbider depressiver Störungen bei Menschen mit Diabetes mellitus zu bewerten. Konkrete Ziele der Untersuchung waren 1.) die Bestimmung der Prävalenzen depressiver Störungen bei Diabetes sowie Analyse, ob diese im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht sind (vgl. Kap. 5.1), 2.) die Ermittlung diabetesspezifischer Risikofaktoren depressiver Stimmung sowie von Prädiktoren für deren Aufrechterhaltung versus Besserung (vgl. Kap. 5.2) und 3.) die Analyse vermutlicher negativer Auswirkungen depressiver Stimmung bei Diabetes auf wichtige diabetesbezogene Gesundheitsoutcomes (vgl. Kap. 5.3).

Alle drei Vorhabensziele wurden erreicht und es wurden aussagekräftige Ergebnisse hinsichtlich Prävalenzen (vgl. Kap. 8), Risikofaktoren (vgl. Kap. 9) und Prädiktoren des Verlaufs (vgl. Kap. 10) sowie negativen Auswirkungen (vgl. Kap. 11) depressiver Störungen bei Diabetes ermittelt. Darüber hinaus wurden die relevanten Befunde in anschaulichen übergreifenden Strukturmodellen integriert (vgl. Kap. 12).



## 13.2 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Prävalenzen depressiver Störungen bei Diabetes und Bewertung vor dem bestehenden wissenschaftlichen Hintergrund

In Übereinstimmung mit den aus der internationalen Literatur zu Prävalenzen depressiver Störungen bei Diabetes abgeleiteten Hypothesen (vgl. Kap. 5.1) wurden bei den hier untersuchten Diabetespatienten signifikant höhere Prävalenzen von Major Depression und subklinischer Depression festgestellt, als aufgrund der aktuellen Schätzungen der DEGS1-MH (Jacobi et al., 2014) sowie des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 (Baumeister et al., 2008) für die deutsche Normalbevölkerung zu erwarten wäre.

### 13.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Prävalenz der Major Depression

Für die Major Depression zeigte sich auf Stichprobenebene eine Gesamtprävalenz von 12,1%, was eine gegenüber der Normalbevölkerung annähernd verdoppelte Prävalenz bedeutet. Nach Standardisierung der Stichprobendaten hinsichtlich Geschlecht und Alter auf die deutsche Normalbevölkerung betrug die Prävalenzschätzung 11,3%, was eine um den Faktor 1.88 gesteigerte Depressionsprävalenz bedeutet. Aufgrund des überproportional hohen Prozentsatzes von Typ-1-Diabetes in der Stichprobe (vgl. Kap. 14.1.3) sollten diese Prävalenzen allerdings primär auf den tertiären Versorgungssektor generalisiert werden, wo eine solche Verteilung typisch ist – für den primär- und sekundärärztlichen Sektor mit circa 90% Typ-2-Diabetes (vgl. Kap. 2.2) legen die typenspezifischen Prävalenzschätzungen ein möglicherweise noch höheres Vorkommen depressiver Störungen nahe (s. u.).

Sowohl Patienten des Typs 1 als auch Typs 2 wiesen im Vergleich zur 12-Monats-Prävalenz der Normalbevölkerung von 6,0% signifikant erhöhte Major Depression-Prävalenzen auf. Für Patienten mit Typ-1-Diabetes zeigte sich auf Stichprobenebene eine Punktprävalenz von 10,0%. Nach Alters- und Geschlechtsstandardisierung auf die deutsche Normalbevölkerung (vgl. Anhang B1) betrug die Prävalenzschätzung 8,7%. Die Ergebnisse sprechen für eine Prävalenzsteigerung bei Typ-1-Diabetes gegenüber der 12-Monats-Prävalenz der Normalbevölkerung um mindestens 2,7%-Punkte beziehungsweise den Faktor 1.45. Bezüglich dieser relativen Bewertung muss betont werden, dass die *Punktprävalenz* der Major Depression wahrscheinlich niedriger liegt als ihre 12-Monats-Prävalenz (vgl. Kap. 1.1.1), sodass der reale Unterschied hier vermutlich unterschätzt wird (vgl. Kap. 5.1).

Patienten mit Typ-2-Diabetes zeigten auf Stichprobenebene eine Punktprävalenz der Major Depression von 14,1%. Nach Alters- und Geschlechtsstandardisierung auf die deutsche Normalbevölkerung (vgl. Anhang B1) betrug die Prävalenzschätzung 15,8%, was einer Steigerung gegenüber der 12-Monats-Prävalenz der Normalbevölke-



runge um 9,8%-Punkte beziehungsweise den Faktor 2.63 entspricht. Aufgrund der zu erwartenden Unterschiede zwischen Punkt- und 12-Monatsprävalenzwerten (s. o.), stellt jedoch auch diese relative Bewertung vermutlich eine Unterschätzung des realen Unterschiedes dar.

Erwartungsgemäß zeigten sich die in der Literatur beschriebenen Geschlechtsunterschiede mit höheren Major Depression-Prävalenzen beim weiblichen Geschlecht (vgl. Kap. 4.2.2.1). Das ermittelte Geschlechtsmissverhältnis lag dabei bei circa 1.6 – 2 : 1 zu Ungunsten der Frauen.

### 13.2.2 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Prävalenz subklinischer Depression

Für subklinische Depression, definiert als erhöhter Depressionswert ( $\geq 22$ ) in der ADS ohne Bestehen einer Major Depression, ergaben sich auf Stichprobenebene eine Gesamtprävalenz von 19,6% sowie typenspezifische Prävalenzen von 20,4% für Typ-1-Diabetes und 19,0% für Typ-2-Diabetes. Nach Alters- und Geschlechtsstandardisierung auf die deutsche Normalbevölkerung (vgl. Anhang B2) betrug die Prävalenzschätzung subklinischer Depression 20,3% aller Diabetespatienten im tertiären Versorgungssektor. Dabei kann für deutsche Patienten mit Typ-1-Diabetes eine Punktprävalenz von 19,1% und für solche mit Typ-2-Diabetes eine Punktprävalenz von 22,2% angesetzt werden. Gegenüber der von Baumeister et al. (2008) berichteten Schätzung der 12-Monats-Prävalenz auf maximal 6,8% der deutschen Normalbevölkerung zeigten sich damit durchweg signifikant höhere Prävalenzen subklinischer Depression. Die Befunde weisen insgesamt darauf hin, dass subklinische Depressionsformen nach den hier definierten Kriterien (s. o.) bei Diabetespatienten mindestens 2.81- bis 3.26-mal häufiger vorkommen als in der Normalbevölkerung. Zusätzlich kann von um 26 bis 58% höheren Prävalenzwerten bei Patienten weiblichen Geschlechts im Vergleich zu männlichen Patienten ausgegangen werden.

Es ist allerdings zu bemerken, dass im Rahmen der gewählten Operationalisierung subklinischer Depression (s. o.) Patienten mit ADS-Werten  $< 22$  außer Acht gelassen wurden, weshalb leichte Formen subklinischer Depressivität vermutlich nicht vollständig beachtet sind. Immerhin zeigten 16,0% der Patienten in der Querschnittsstichprobe ADS-Werte zwischen 16, dem Screening-Cut-Off-Wert der ADS für depressive Symptome, und 21; diese wurden in der vorliegenden Untersuchung jedoch als unauffällig bewertet. Es ist derzeit noch weitgehend unklar, welche Kriterien zur Klassifikation leichter depressiver Symptome angesetzt werden sollten. Auch kann nicht beurteilt werden, inwieweit sich leichte und ausgeprägte depressive Symptome hinsichtlich möglicher negativer Auswirkungen im Rahmen körperlicher Krankheiten unterscheiden. Als Grundlage zukünftiger Forschung ist daher eine einheitliche und trennscharfe Definition des Konzepts *subklinische Depression* anzustreben.



### 13.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Prävalenzen depressiver Störung bei Patienten mit anderen spezifischen Diabetes-Typen

Neben Patienten der Diabetes-Typen 1 und 2 konnte auch eine kleine Stichprobe von 33 Patienten mit anderen spezifischen Diabetes-Typen untersucht werden. Obwohl die zahlenmäßig geringe Größe dieser Patientengruppe hinsichtlich der Bewertung der Befunde Vorsicht gebietet, so ist dennoch festzustellen, dass die Ergebnisse auch für diese Gruppe erhöhte Prävalenzen klinischer und subklinischer Depression nahelegen. Weitergehende Forschung ist diesbezüglich angezeigt.

### 13.2.4 Bewertung der Erkenntnisse und Integration in den aktuellen Forschungsstand

Die Befunde stellen eine der ersten differenzierten Schätzungen der Depressionsprävalenz mit typenspezifischen Schätzwerten für Diabetespatienten in Deutschland dar. In Übereinstimmung mit den wenigen vorangehenden Studien mit deutschen Patienten (Hermanns et al., 2005; Krille et al., 2008; Kruse et al., 2003) wurden signifikant erhöhte Prävalenzen der untersuchten Störungen festgestellt. Die Befunde stehen im Widerspruch zu einem Ergebnis von Icks et al. (2008), wonach kein gesteigertes Vorkommen erhöhter depressiver Symptome bei Diabetes festzustellen war, und es stellt sich die Frage nach erklärenden Charakteristika dieser Stichprobe. Da die Studien von Hermanns et al. (2005) und Krille et al. (2008) ebenso wie die vorliegende Untersuchung Diabetespatienten im tertiären Versorgungssektor (vgl. Kap. 6.1) untersuchten, während in der Studie von Icks et al. (2008) eine Populationsstichprobe analysiert wurde, könnte angenommen werden, dass ein relevanter Unterschied im Versorgungsetting der Patienten zu suchen sei. Allerdings besteht derzeit keine Evidenz dafür, dass sich deutsche Patienten in unterschiedlichen Versorgungsstrukturen psychologisch systematisch unterscheiden. Wohl fand eine holländische Untersuchung beim Vergleich von Diabetespatienten in ambulanten Praxen versus Versorgungskliniken stärkere diabetesbezogene Belastung im stationären Bereich, was die Hypothese affektiver Unterschiede zwischen diesen Populationen bekräftigen könnte (Stoop et al., 2014). Andererseits sprechen die bevölkerungsrepräsentativen Ergebnisse von Kruse et al. (2003) aufgrund des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 dafür, dass die Prävalenzen affektiver Störungen bei Diabetespatienten in Deutschland generell höher liegen als in der deutschen Normalbevölkerung. Daher erscheint die Variable *Diabetes* als Prädiktor eines höheren Depressionsrisikos bedeutender zu sein als die Variable *Versorgungssektor*. Zur Klärung der Befunde ist zu bemerken, dass die Populationsstichprobe von Icks et al. (2008) die vergleichsweise geringe Anzahl von 352 Personen mit (bekanntem) Diabetes beinhaltete, von denen 47 erhöhte depressive Symptome berichteten. Auch zeigten zumindest weibliche Patienten mit (bekanntem) Diabetes in dieser



Studie eine um den Faktor 1.48 (95%-KI: 0.98–2.24) höhere Depressionsrate, als Personen ohne Diabetes, das Ergebnis war jedoch nicht signifikant. Diese Aspekte legen nahe, dass der widersprüchliche Befund durch eine zu geringe Teststärke zur Identifikation signifikant erhöhter Depressionsraten zu erklären sein könnte. Zusätzlich ist der in dieser Studie verwendete Cut-Off-Wert für erhöhte depressive Symptome von  $\geq 15$  in der ADS relativ niedrig angesetzt, weshalb eine geringe Spezifität der Identifikation depressiver Störungen zu anzunehmen ist (Hautzinger et al., 2012; Schmitt et al., 2013c). Insgesamt sprechen diese Überlegungen dafür, dass Icks et al. (2008) möglicherweise aufgrund von Limitationen des Studiendesigns und der Variablenoperationalisierung zu dem inkonsistenten Ergebnis kamen. Jedenfalls lassen sich die Befunde dieser Untersuchung gut mit den übrigen deutschen Ergebnissen (Hermanns et al., 2005; Krille et al., 2008; Kruse et al., 2003) integrieren, was für die Gültigkeit der Schlussfolgerung erhöhter Prävalenzen depressiver Störungen bei deutschen Diabetespatienten – auch über den tertiären Versorgungssektor hinaus – spricht. Nichtsdestotrotz sind weitere Studien anzustreben, um die Befundlage weiter zu differenzieren.

Die Ergebnisse lassen sich insgesamt gut in die internationale metaanalytische Befundlage einordnen, wonach die Prävalenz der in klinischen Interviews diagnostizierten Major Depression bei Diabetes zwischen 11,4 und 14,0% liegen dürfte und zusätzlich etwa 18 – 20% aller Diabetespatienten erhöhte Depressionswerte in Selbstberichtsskalen aufweisen (Anderson et al., 2001; Gavard et al., 1993). Zwar liegen die typenspezifischen Prävalenzen (und standardisierten Prävalenzschätzungen) der Major Depression mit 10,0% (8,7) bei Typ-1- und 14,1% (15,8) bei Typ-2-Diabetes in dieser Untersuchung im unteren Durchschnittsbereich der metaanalytischen Befunde, welche die *Depressionsprävalenz* insgesamt auf 12,0 – 21,3% bei Typ-1-Diabetes und 17,6 – 27,0% bei Typ-2-Diabetes beziffern (Ali et al., 2006; Anderson et al., 2001; Barnard et al., 2006; Roy et al., 2012). Letztere Zahlen schließen jedoch auch „Depressionsdiagnosen“ aufgrund erhöhter Werte in Selbstberichtsskalen (z. B. ADS, PHQ-9) mit ein und sind daher hinsichtlich der Prävalenzschätzung für klinische Depression weniger konservativ. Die auf den DSM-IV-Diagnosekriterien basierenden Prävalenzschätzungen dieser Untersuchung fallen daher erwartungsgemäß niedriger aus und stellen vermutlich die zuverlässigere Evidenz dar. So passen die vorliegenden Ergebnisse auch gut zu einer Studie von Fischer et al. (2008), welche erhöhte depressive Symptome bei 22,6% und eine Major Depression bei 10,7% einer Stichprobe von 506 Typ-2-Diabetespatienten fand. Für die Integrierbarkeit mit der internationalen Befundlage spricht schließlich auch, dass bei Summierung der hier ermittelten Prävalenzen klinischer *und* subklinischer Depression Schätzwerte resultieren, welche den metaanalytischen Depressionsraten ohne solche Differenzierung depressiver Störungen durchaus nahe kommen.

Insgesamt sprechen die vorliegenden Ergebnisse zusammen mit den internationalen Befunden dafür, dass depressive Störungen und erhöhte depressive Stimmung bei Menschen mit Diabetes wesentlich häufiger vorkommen als in der Normalbevölkerung



– bei Typ-1-Diabetes rund 1.5-mal und bei Typ-2-Diabetes rund 2.5-mal so oft wie in der Normalbevölkerung. Dieses Ergebnis legt nahe, dass die Krankheit Diabetes mit einem signifikant erhöhten Depressionsrisiko assoziiert ist, wobei Patienten mit Typ-2-Diabetes noch wesentlich häufiger betroffen sind als solche des Typs 1.



### **13.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Risikofaktoren depressiver Störungen bei Diabetes und Bewertung vor dem bestehenden wissenschaftlichen Hintergrund**

In Übereinstimmung mit den aus der internationalen Literatur abgeleiteten Hypothesen (vgl. Kap. 5.2) erwiesen sich in dieser Untersuchung als Risikofaktoren depressiver Stimmung ein niedrigeres Bildungsniveau, das Bestehen einer diabetischen Nephropathie, stärkere Diabetes-Nonakzeptanz, ausgeprägtere diabetesbezogene Progredienzangst und höhere diabetesbezogene Belastung (vgl. Kap. 9.2). Die Befunde wurden zusätzlich durch Ergebnisse der prospektiven Regressionsanalyse bekräftigt, welche zeigte, dass eine Nephropathie sowie die psychologischen Merkmale Diabetes-Nonakzeptanz, Progredienzangst und diabetesbezogene Belastung mit Veränderungen depressiver Stimmung über die Zeit in Verbindung gebracht werden können (vgl. Kap. 10.2) und insbesondere die Reduktion psychologischer Risikofaktoren mit signifikanten Verbesserungen der Depressivität einherging (vgl. Kap. 10.2.3).

Entgegen der hypothetischen Erwartungen (vgl. Kap. 5.2) konnten weder in querschnittlichen noch prospektiven Analysen signifikante Zusammenhänge von schweren Stoffwechsellentgleisungen oder anderen diabetischen Folgekrankheiten als der diabetischen Nephropathie mit depressiver Stimmung gefunden werden, was vor dem theoretischen Hintergrund (vgl. Kap. 4.2.2.2) überraschend erscheint. Auch zeigte sich unter Adjustierung für demografische und diabetesbezogene Kovariaten kein Zusammenhang zwischen einem weiblichen Geschlecht und depressiver Stimmung, was im Widerspruch zur allgemeinen Literatur (vgl. Kap. 4.2.2.1) sowie den hier ermittelten geschlechtsspezifischen Prävalenzunterschieden depressiver Störungen (vgl. Kap. 8.1.2, 8.2.2) steht. Die Ergebnisse können im Einzelnen folgendermaßen bewertet werden:

#### **13.3.1 Bewertung der Ergebnisse zum weiblichen Geschlecht als Risikofaktor depressiver Störungen**

Obwohl in dieser Arbeit ausschließlich diabetesspezifische Risikofaktoren depressiver Störungen untersucht werden sollen und die Bewertung des geschlechtsspezifischen Depressionsrisikos nicht zu den Zielen dieser Arbeit gehört, stellt das weibliche Geschlecht doch einen prominenten Risikofaktor depressiver Störungen dar, weshalb die teilweise kontraintuitiven Ergebnisse in diesem Zusammenhang in Folgenden klärend diskutiert werden sollen. Zwar zeigten sich – in Übereinstimmung mit der Literatur, welche das weibliche Geschlecht als depressogenen Faktor beschreibt – in der Querschnittsstichprobe signifikant höhere Prävalenzen depressiver Störungen bei weiblichen Patienten und eine post hoc-Analyse der Daten der Kohortenstichprobe



ergab auch hier eine signifikant höhere Rate erhöhter Depressivität (ADS-Wert  $\geq 22$ ) bei Frauen gegenüber Männern (50,3% versus 36,3%,  $p = 0.011$ ). Jedoch erwies sich die Variable weibliches Geschlecht ausschließlich in der bivariaten Regressionsanalyse als Prädiktor depressiver Stimmung (vgl. Kap. 9.1), während sich in der multivariaten Analyse kein Zusammenhang ergab (vgl. Kap. 9.2). Der signifikante Zusammenhang ging bei Aufnahme der Variable diabetesbezogene Progredienzangst in Modell 6 verloren und die partielle Korrelation zwischen Geschlecht und depressiver Stimmung schrumpfte bei Aufnahme der Variable diabetesbezogene Belastung noch weiter. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass der Zusammenhang zwischen weiblichem Geschlecht und depressiver Stimmung durch diese psychologischen Merkmale mediiert wird. Demnach ist nicht das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für depressive Stimmung zu bewerten, sondern die bei Frauen womöglich stärker ausgeprägten Angst- und Belastungsreaktionen in Bezug auf negative Lebensereignisse – hier den Diabetes. Da in klassischen Analysen depressogener Risikofaktoren eine statistische Kontrolle solcher psychologischen Prozesse in der Regel fehlt (Cole et al., 2003; Engum et al., 2005), erscheint primär das Geschlecht als Risikofaktor, weshalb sich die hier gefundene Evidenz diskrepant darstellt – was sie jedoch nicht ist.

### **13.3.2 Bewertung der Ergebnisse zu schweren Stoffwechselentgleisungen als Risikofaktoren depressiver Störungen**

Schwere Stoffwechselentgleisungen stellen gravierende medizinische Notfallereignisse dar und werden daher als mögliche Ursachen depressiver Stimmung bei Diabetes diskutiert (Hewer, 2007). Tatsächlich bekräftigen einige Studien die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen schweren Hypoglykämieereignissen und Depressivität (Barendse et al., 2012; Green et al., 2012; Hermanns et al., 2005a). Entgegen dieser Literatur konnte in der vorliegenden Untersuchung jedoch weder das Auftreten schwerer hypoglykämischer noch hyperglykämischer Stoffwechselentgleisungen in der 6-Monats-Anamnese mit Ausprägung und Verlauf depressiver Stimmung in signifikanten Zusammenhang gebracht werden. Da der Zeitabstand zwischen einer möglichen Entgleisung im vorangegangenen Halbjahr und dem Zeitpunkt der Stimmungsmessung nicht erfasst wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass größere Zeitabstände zwischen den Ereignissen und der aktuellen Stimmung bestanden. Der Fakt, dass bei insgesamt 20 Patienten, welche in der 6-Monats-Anamnese hypoglykämische Entgleisungen mit Fremdhilfe erlebt hatten (5,9% der Stichprobe), und 26 Patienten, welche in dieser Zeit hyperglykämische Entgleisungen mit Arztbehandlung hatten (7,7% der Stichprobe), im Mittel „nur“  $1.9 \pm 1.6$  beziehungsweise  $1.2 \pm 0.6$  Entgleisungen aufgetreten waren, mag diese Möglichkeit bekräftigen. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass mögliche Effekte schwerer Stoffwechselentgleisungen auf das Depressionsrisiko aufgrund geringer Fallzahl, das heißt einer zu geringen Teststärke, nicht gefunden



wurden. Andererseits sprechen die ermittelten Korrelationskoeffizienten zwischen dem Auftreten schwerer hypo- und hyperglykämischer Stoffwechselentgleisungen und depressiver Stimmung (vgl. Tab. 15) eher dagegen, dass relevante Effekte aufgrund zu geringer Teststärke nicht signifikant wurden.

Auch die Befunde von Kubiak et al. (2006) und Hermanns et al. (2007a), dass spezielle Schulungsmaßnahmen eine erfolgreiche Reduktion von Hypoglykämieproblemen aber keine Verbesserungen hinsichtlich depressiver Stimmung erzielten, sprechen eher gegen einen relevanten Zusammenhang zwischen Stoffwechselentgleisungen und Depression. Auch eine neuere Untersuchung von Kuniß et al. (2014) mit 785 ambulanten Diabetespatienten (Typ-2 und Typ-1) ergab keine Hinweise darauf, dass schwere oder leichte Hypoglykämien mit stärkeren diabetesbezogenen Belastungsgefühlen oder einem höheren Depressionsrisiko assoziiert sind.

Die Befundlage stellt sich somit insgesamt uneinheitlich dar und eine eindeutige Schlussfolgerung ist schwierig. Möglicherweise führen schwere Stoffwechselentgleisungen in manchen Fällen durchaus zu depressiver Stimmung. Die hier ermittelten Befunde lassen es jedoch unwahrscheinlich erscheinen, dass dies typischerweise der Fall ist.

Schließlich könnte ein erklärender Aspekt in dem Unterschied zwischen dem Auftreten von Stoffwechselentgleisungen und der *Angst vor Stoffwechselentgleisungen* bestehen. Diese emotionale Komponente kann unabhängig von dem tatsächlichen Auftreten hoch oder niedrig ausgeprägt sein und stellt vermutlich einen stärkeren Risikofaktor depressiver Stimmung dar, wie ein Befund von Green et al. (2012) nahelegt. Für diese Interpretation spricht auch eine Studie von Hermanns, Kulzer, Kubiak und Haak (2005b) an 162 Patienten mit Typ-1-Diabetes, die fand, dass Störungen der Hypoglykämiewahrnehmung und eine daraus resultierende erhöhte Ängstlichkeit vor Hypoglykämien einen stärkeren Belastungsfaktor darstellten als das tatsächliche Auftreten leichter oder schwerer Hypoglykämien.

### **13.3.3 Bewertung der Ergebnisse zu diabetischen Folgekrankheiten als Risikofaktoren depressiver Störungen**

Die bivariaten Regressionsanalysen ergaben keinerlei Hinweise auf Zusammenhänge zwischen diabetischen Folgekrankheiten und depressiver Stimmung (vgl. Kap. 9.1.2) und ein signifikanter Zusammenhang wurde einzig für das Bestehen einer diabetischen Nephropathie in der multivariaten Analyse gefunden (vgl. Kap. 9.2.2). Dass die Assoziation zwischen Nephropathie und Depressivität erst nach Adjustierung für demografische und diabetesspezifische Kovariaten manifest wurde, weist auf einen verdeckten Zusammenhang hin. Demnach war die bivariate „Nullkorrelation“ vermutlich das Resultat konfundierender Störeinflüsse und die tatsächliche Assoziation wurde erst durch deren statistische Kontrolle sichtbar. Zwar konnte eine signifikante Assozia-



tion zwischen Nephropathie und depressiver Stimmung im Strukturgleichungsmodell nicht nachgewiesen werden (vgl. Kap. 12.1), dieses Ergebnis steht jedoch im Einklang mit der bivariaten Befundlage und ist durch die fehlende Adjustierung für die konfundierenden Variablen der multiplen Regression zu erklären. Darüber hinaus erwies sich das Bestehen einer Nephropathie in der prospektiven Regressionsanalyse als negativer Prognosefaktor der Besserung depressiver Stimmung und war mit einer um 94% reduzierten Besserungswahrscheinlichkeit assoziiert (vgl. Kap. 10.2.1). Insgesamt weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass zwischen dem Bestehen einer diabetischen Nephropathie und depressiver Stimmung sehr wohl ein relevanter Zusammenhang besteht.

Eine post hoc-Analyse anhand der querschnittlichen Daten der 217 Patienten zum Follow-Up-Messzeitpunkt bestätigte die Assoziation zwischen Nephropathie und depressiver Stimmung in bivariaten und multiplen Regressionen und auch bei den 1172 Patienten der Querschnittsstichprobe ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Nephropathie und Depression nachweisen. Diese zusätzlichen Befunde bekräftigen die vorstehende Schlussfolgerung.

Es ist bemerkenswert, dass hinsichtlich der übrigen untersuchten Folgekrankheiten, das heißt der diabetischen Retinopathie, diabetischen Neuropathie, des diabetischen Fußsyndrom, der koronaren Herzkrankheit und arteriellen Verschlusskrankheit, weder in querschnittlichen noch prospektiven Analysen signifikante Assoziationen mit depressiver Stimmung festzustellen waren. Auch zusätzliche post hoc-Analysen anhand des Follow-Up-Datensatzes der Kohortenstichprobe und anhand der Querschnittsstichprobe ergaben keine signifikanten Zusammenhänge zwischen diesen Folgekrankheiten und Depressivität. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zur bestehenden Primär- (Pan et al., 2012; Steenbergen-Weijenburg et al., 2011) und metaanalytischen Literatur (de Groot et al., 2001) sowie der Auffassung, dass schwere Krankheiten und Behinderungen das Risiko depressiver Störungen im Allgemeinen steigern (Cole et al., 2003).

Die Bedeutung dieser Befundlage ist uneindeutig: Zwar wurde auch in einer anderen Studie der diabetischen Nephropathie als besonders schwerwiegender Folgekrankheit eine vorrangige Rolle mit Blick auf Depression zugesprochen (Steenbergen-Weijenburg et al., 2011), die metaanalytischen Ergebnisse von de Groot et al. (2001) weisen jedoch auf vergleichsweise stärkere Zusammenhänge mit depressiver Stimmung bei der Retinopathie und Neuropathie hin, was eher gegen die Auffassung einer Sonderrolle spricht. In der Literatur findet sich auch Evidenz für die Hypothese, dass weniger einzelne Folgekrankheiten als mehr die Vielzahl von Komplikationen Depressionen begünstigen kann und insbesondere „multimorbide“ Patienten eine Hochrisikogruppe darstellen (Steenbergen-Weijenburg et al., 2011). Demgegenüber zeigten zusätzliche Analysen der vorliegenden Daten jedoch keinerlei Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Anzahl von Folgekrankheiten und depressiver Stimmung oder Depression. Und auch die metaanalytischen Befunde sprechen eher gegen einen relevanten Unterschied zwischen dem Bestehen einer einzelnen gegenüber mehreren



Folgekrankheiten hinsichtlich des Depressionsrisikos (de Groot et al., 2001). Insgesamt ist auch zu bemerken, dass selbst in Studien, welche signifikante Assoziationen zwischen Folgekrankheiten und Depressivität fanden, die dadurch aufgeklärte Depressionsvarianz vergleichsweise gering ausfällt (ebd.).

Eine sinnvolle Erklärung für die heterogene Befundlage könnte darin bestehen, dass weniger die Krankheiten selbst als vielmehr damit verbundene psychologische Aspekte, beispielsweise Ängste hinsichtlich der Krankheitsprogredienz und daraus resultierenden beruflichen und sozialen Konsequenzen (vgl. Strachan, 2005), depressive Stimmung fördern. Diese Erklärung ist konsistent mit den hier vorliegenden Befunden, dass diabetesbezogene Progredienzangst einen signifikanten Risikofaktor depressiver Stimmung darstellt und eine stärkere Assoziation mit Depressivität besitzt als tatsächlich bestehende Folgekrankheiten. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese zeigte eine Studie von Taylor et al. (2005) signifikante Zusammenhänge zwischen diabetesbezogener Progredienzangst und psychiatrischen Maßen von Ängstlichkeit und Depression. Dagegen fiel die Korrelation zwischen Progredienzangst und dem tatsächlichen Bestehen einer Folgekrankheit in dieser Studie zwar ebenfalls signifikant, mit einem Korrelationskoeffizienten von 0.17 jedoch eher gering aus.

Schließlich ist zu bedenken, dass die hier untersuchten Stichproben vergleichsweise hohe Prävalenzen diabetischer Folgekrankheiten aufwiesen, was einen möglichen Unterschied zu Populationen des primären Versorgungsektors darstellen könnte. Es wäre möglich, dass bei Patienten mit fortgeschrittenen Komplikationen des Diabetes dieser Aspekt an relativer Bedeutung hinsichtlich negativer Stimmung verliert, während andere Faktoren in den Vordergrund treten. In jedem Fall erscheint die Hypothese schlüssig, dass psychologische Merkmale wie die Angst vor Folgekrankheiten eine größere Nähe zu einer depressiven Affektivität besitzen als das weniger erlebensnahe Merkmal „Bestehen somatischer Symptome“.

#### **13.3.4 Bewertung der Ergebnisse zu Diabetes-Nonakzeptanz als Risikofaktor depressiver Störungen**

Reduzierte Krankheitsakzeptanz bezüglich des Diabetes wurde in dieser Arbeit beschrieben als Unfähigkeit, das eigene Leben mit dem Bestehen sowie den Anforderungen des Diabetes in einen angemessenen emotionalen und verhaltensmäßigen Zusammenhang zu bringen (vgl. Kap. 3.2). Gemäß der Self-Discrepancy-Theory ist eine Diskrepanz zwischen dem idealen und tatsächlichen Selbstbild ein bedeutender Risikofaktor für Depression (Higgins, 1987). Es ist daher naheliegend, dass Menschen, welche den Diabetes als „Fremdkörper“ erleben und mit ihrem Selbstbild nicht angemessen vereinbaren können, ein höheres Risiko für depressive Stimmung aufweisen. Im Einklang mit dieser Hypothese erwies sich Diabetes-Nonakzeptanz, erfasst mit dem AADQ, in allen Analysen der vorliegenden Untersuchung als signifikanter Prädiktor



depressiver Stimmung. Höhere Diabetes-Nonakzeptanz zeigte eine bivariate Korrelation mit depressiver Stimmung von 0.40. Zwar reduzierte die Adjustierung für die außerdem untersuchten psychologischen Variablen diabetesbezogene Progredienzangst und diabetesbezogene Belastung den Zusammenhang final auf 0.13, die Assoziation blieb jedoch signifikant. Außerdem ist der „korrigierte“ Zusammenhang auch insofern mit Vorsicht zu bewerten, als dass die Variablen Diabetes-Nonakzeptanz und diabetesbezogene Belastung sich partiell überschneiden, wie die Korrelation von 0.50 im Strukturmodell (vgl. Abb. 8) belegt. Die für die diabetesbezogene Belastung adjustierte Korrelation zwischen Diabetes-Nonakzeptanz und depressiver Stimmung stellt daher vermutlich eine konservative Effektschätzung dar. In jedem Fall scheint das Merkmal Diabetes-Nonakzeptanz einen Teil der Varianz depressiver Stimmung aufzuklären, der durch die psychologischen Belastungsfaktoren Progredienzangst und Diabetesbelastung nicht vollständig erklärt wird. Dieses Ergebnis spricht für die Unabhängigkeit des depressogenen Risikofaktors Diabetes-Nonakzeptanz.

Da die psychosoziale Forschung bei Diabetes dem Aspekt Krankheitsakzeptanz weniger Aufmerksamkeit geschenkt hat als psychischen Störungen und depressiver Stimmung, stellt sich der wissenschaftliche Kenntnisstand noch relativ begrenzt dar. Obwohl sich sehr viele Untersuchungen dem Thema Depression bei Diabetes widmen, wurde bislang nur in wenigen Studien ein Zusammenhang zwischen depressiver Stimmung und Diabetesakzeptanz hergestellt (Lewko et al., 2012; Schmitt et al., 2013a; 2014a). Allerdings ergab eine neuere Studie faktorenanalytische Evidenz für die Unabhängigkeit des Konstrukts Diabetes-Nonakzeptanz von diabetesbezogener Belastung und depressiver Stimmung und fand eine signifikante Korrelation zwischen Diabetes-Nonakzeptanz und Depressivität von 0.36 (Schmitt et al., 2014b). Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung weisen nicht nur als erste eine von konfundierenden Einflüssen bereinigte Assoziation zwischen Diabetes-Nonakzeptanz und depressiver Stimmung nach, sie gliedern das Merkmal auch in ein nomologisches Netz diabetesspezifischer Belastungsfaktoren sinnvoll ein und zeigen Evidenz für eine Wirkbeziehung von Nonakzeptanz auf Depressivität. Die vorliegenden Befunde sprechen dafür, dass Diabetes-Nonakzeptanz ein unabhängiger Risikofaktor für depressive Stimmung ist.

### **13.3.5 Bewertung der Ergebnisse zu diabetesbezogener Progredienzangst als Risikofaktor depressiver Störungen**

Diabetesbezogene Progredienzangst erwies sich in dieser Untersuchung als einer der wichtigsten Prädiktoren depressiver Stimmung. Die bivariate Korrelation betrug 0.48 und nach Adjustierung für alle demografischen und diabetesbezogenen Kovariaten in der multiplen Regression zeigte sich eine Partialkorrelation von 0.20 (vgl. Tab. 15). Demnach konnten mindestens 4,0% der depressiven Symptome bei den unter-



suchten Patienten durch die Angst vor diabetischen Folgekrankheiten erklärt werden. Diese Varianzschätzung ist aufgrund der partiellen Überschneidung von Progredienzangst mit der im finalen Regressionsmodell statistisch kontrollierten Kovariate diabetesbezogene Belastung allerdings vermutlich als eher konservativ zu bewerten. Dafür spricht auch die beobachtete Steigerung der Varianzaufklärung bei Aufnahme der Progredienzangst in der schrittweisen Regressionsanalyse um 11,7% (vgl. Abb. 4). Die Strukturgleichungsanalyse bestätigte den Befund einer signifikanten Assoziation zwischen Progredienzangst und depressiver Stimmung und beschreibt darüber hinaus die Rolle von Progredienzangst im Verbund der Risikofaktoren und Auswirkungen depressiver Stimmung bei Diabetes (vgl. Kap. 12.1). Zusätzlich weisen die Ergebnisse der Regression signifikanter Besserung depressiver Stimmung darauf hin, dass ausgeprägte diabetesbezogene Progredienzangst der Besserung von Depressivität bei Diabetes entgegensteht und dass der Abbau von Progredienzangst eine signifikante Besserung der Depressivität begünstigen kann (vgl. Kap. 10.2.2 – 10.2.3).

Die Befunde werden unterstützt durch mehrere Studien, welche signifikante Zusammenhänge zwischen Fragebogenmaßen diabetesbezogener Progredienzangst und depressiven Symptomen fanden (Herschbach et al., 2001; Taylor et al., 2005). Entgegen dieser wichtigen Evidenz wurde der Bedeutung von Progredienzangst für das Risiko depressiver Störungen bislang kaum Aufmerksamkeit geschenkt. Es besteht zwar eine größere Anzahl von Untersuchungsbefunden über signifikante querschnittliche (de Groot et al., 2001; van Steenbergen-Weijenburg et al., 2011) und prospektive Assoziationen (Pan et al., 2012; Katon et al., 2009a) zwischen Folgekrankheiten und Depression, jedoch richteten diese Untersuchungen das Augenmerk nicht auf vermittelnde kognitive und emotionale Mechanismen. Demgegenüber zeigen Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Herschbach, dass die Behandlung von Progredienzangst bei verschiedenen chronischen Krankheiten positive Effekte hinsichtlich depressiver Symptome haben kann (Herschbach et al., 2010), was die Bedeutung dieses Aspekts als depressogener Risikofaktor bekräftigt.

Insgesamt ist die empirische Literatur über die Bedeutung diabetesbezogener Progredienzangst als unzureichend zu bewerten. Besonders vor diesem Hintergrund ist es wichtig, dass die Ergebnisse dieser Arbeit diabetesbezogene Progredienzangst als unabhängigen und wichtigen Risikofaktor für depressive Stimmung bei Diabetes ausweisen. Sie legen außerdem nahe, dass Angst vor Folgekrankheiten möglicherweise eine größere Bedeutung für die Entstehung depressiver Störungen besitzt als das Bestehen solcher Krankheiten selbst (vgl. Kap. 13.3.3). Da diabetesbezogene Progredienzangst einen gut geeigneten Ansatzpunkt für Präventions- und Behandlungsmaßnahmen depressiver Stimmung darstellen kann – eine Verringerung der Progredienzangst zwischen Baseline und Follow-Up um einen Punkt (entspricht 0.29 Standardabweichungen) auf der verwendeten Messskala (vgl. Kap. 6.2.1.3) steigerte die Wahrscheinlichkeit einer signifikanten Besserung depressiver Stimmung um gut 42% (vgl. Kap.



10.2.3) – erscheint eine Ausweitung der Forschungsbemühungen in diesem wichtigen Bereich sehr sinnvoll.

### **13.3.6 Bewertung der Ergebnisse zu diabetesbezogener Belastung als Risikofaktor depressiver Störungen**

Diabetesbezogene Belastung ist ein prominentes Konstrukt innerhalb der psychologischen und sozialwissenschaftlichen Erforschung des Diabetes. Allerdings handelt es sich um ein heterogenes Merkmal, welches verschiedene emotionale Probleme aufgrund des Diabetes umfasst (Schmitt et al., 2015b). Die in der vorliegenden Untersuchung zur Erfassung diabetesbezogener Belastung verwendete DDS reflektiert demnach insbesondere Probleme der emotionalen Bewältigung, Probleme der Umsetzung der Anforderungen des Diabetes im eigenen Leben, Probleme mangelnder sozialer Unterstützung bezüglich des Diabetes und Probleme in Bezug auf Ärzte und Behandler. Diese Differenzierung des Konstrukts ist konsistent mit früheren Studien über die Messeigenschaften der Diabetesbelastungsskalen (Polonsky et al., 2005; Snoek et al., 2000). Es ist daher zu betonen, dass es wohl weniger *die* diabetesbezogene Belastung gibt als vielmehr eine Reihe von Belastungen, welche von den relevanten Skalen in der Summe reflektiert werden.

Dieser Hintergrund ist für die Interpretation der Ergebnisse insofern von Bedeutung, als dass die erfasste diabetesbezogene Belastung eine partielle Überschneidung mit dem Merkmal diabetesbezogene Progredienzangst besitzt; eine partielle Überschneidung mit Diabetes-Nonakzeptanz ist ebenfalls wahrscheinlich. Dafür sprechen unter anderem die hohen Korrelationen zwischen den Konstrukten, welche die lineare Strukturanalyse ergab (vgl. Abb. 8). Es ist davon auszugehen, dass Krankheitsakzeptanz und Progredienzangst spezifischere Merkmale sind, während die globale diabetesbezogene Belastung diese Aspekte beinhalten kann.

Aufgrund der bestehenden Literatur wurde erwartet, dass diabetesbezogene Belastung einen Risikofaktor depressiver Stimmung darstellen würde (vgl. Kap. 5.2.5). In Übereinstimmung mit dieser Hypothese zeigten bivariate und multiple Regressionsmodelle signifikante Assoziationen zwischen diabetesbezogener Belastung und depressiver Stimmung (vgl. Kap. 9.1.3, 9.2.3). Die bivariate Korrelation betrug 0.55. Nach Adjustierung für alle demografischen und diabetesbezogenen Kovariaten sowie die Variablen Diabetes-Nonakzeptanz und diabetesbezogene Progredienzangst zeigte sich eine Partialkorrelation von 0.27, welche einer Varianzaufklärung von 7,3% entspricht. Allerdings ist auch hinsichtlich dieser Varianzschätzung anzumerken, dass es sich am ehesten um eine konservative Schätzung handelt (vgl. obige Ausführungen zur Überschneidung der psychologischen Risikomerkmale). Darüber hinaus weisen die Befunde zum Verlauf depressiver Stimmung darauf hin, dass eine Verringerung diabetesbezogener Belastung mit einer Besserung der Depressivität assoziiert ist. Eine Re-



duktion des Diabetesbelastungswertes um einen Punkt in der DDS (entspricht 1.1 Standardabweichungen) steigerte die Wahrscheinlichkeit einer signifikanten Besserung depressiver Stimmung auf das mehr als Neunfache; bei gleichzeitiger Analyse der Faktoren Diabetes-Nonakzeptanz und diabetesbezogene Progredienzangst war die Reduktion um einen DDS-Punkt mit einer um das rund Dreifache gesteigerten Besserungswahrscheinlichkeit assoziiert. Schließlich ordnen die Strukturgleichungsanalysen das Merkmal diabetesbezogene Belastung in ein schlüssiges Netzwerk von Risikofaktoren und Auswirkungen depressiver Stimmung bei Diabetes ein und erklären die mögliche Wirkbeziehung zwischen Diabetesbelastung und Depressivität (vgl. Kap. 12.1 – 12.2). Insgesamt weisen die Ergebnisse darauf hin, dass es sich bei diabetesbezogener Belastung um den umfassendsten und daher auch stärksten der hier untersuchten Risikofaktoren depressiver Stimmung handelt.

Die Ergebnisse sind konsistent mit internationalen Befunden über querschnittliche Assoziationen zwischen diabetesbezogener Belastung und depressiver Stimmung (Fisher et al., 2010a; Fisher et al., 2010b; Gonzalez et al., 2008a; Pouwer et al., 2005) oder Major Depression (Hermanns et al., 2006; Kokoszka et al., 2009). Einige neuere prospektive Analysen der Arbeitsgruppe um Hermanns weisen zusätzlich darauf hin, dass Personen mit starker diabetesbezogener Belastung eine gesteigerte Depressionsinzidenz sowie ein erhöhtes Risiko zur Chronifizierung depressiver Symptome aufweisen (Ehrmann, Hermanns, Haak & Kulzer, 2014; Ehrmann, Kulzer, Haak & Hermanns, 2015; Hermanns, Kulzer & Haak, 2012). Diese und die hier gefundenen Ergebnisse stellen eine wichtige Erweiterung des Kenntnisstandes dar: Sie belegen die zentrale Bedeutung diabetesspezifischer Belastungsfaktoren für das Risiko depressiver Störungen bei Diabetes. Gleichzeitig kennzeichnen sie einen vielversprechenden Ansatzpunkt für die psychologische Prävention und Behandlung depressiver Störungen, da die Reduktion diabetesbezogener Belastungen in Interventionsstudien positive Wirkungen auf die depressive Symptomatik zeigt (Hermanns et al., 2015; Kulzer, Schmitt, Gahr, Haak & Hermanns, 2014). Zusätzlich bestärken die Befunde die Auffassung, dass diabetesbezogene Belastung einen wertvollen Ansatzpunkt für das Screening von Diabetes-Risikopopulationen auf affektive Probleme darstellen kann (Hermanns et al., 2006; Reimer et al., 2014).

### **13.3.7 Zusammenfassende Bewertung der Erkenntnisse und Aktualisierung des Forschungsstands**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit (zusammen mit der relevanten Literatur) bekräftigen die wichtige Rolle diabetesspezifischer Risikomerkmale für die Entstehung und Aufrechterhaltung depressiver Störungen bei Diabetes. Unter verschiedenen möglichen Risikofaktoren (vgl. Kap. 4.2.2.2) weist diese Untersuchung vor allem eine unzureichende Krankheitsakzeptanz, erhöhte Angst vor Folgekrankheiten und



eine erhöhte emotionale Belastung aufgrund des Diabetes als wichtige Merkmale aus. Die Befunde sprechen außerdem dafür, dass subjektive Belastungen und Ängste in Bezug auf die Krankheit weitgehend losgelöst sein können von der tatsächlichen medizinischen Verfassung und womöglich stärkere Bedeutung für die Entstehung und Aufrechterhaltung depressiver Störungen haben als objektive Krankheitsmerkmale. Diese Schlussfolgerung eröffnet gleichzeitig wertvolle Handlungsspielräume für die Prävention und Therapie depressiver Störungen bei Diabetespatienten, da dysfunktionale Gedanken und Bewertungen oder übertriebene Ängste bezüglich des Diabetes leichter veränderbar ist als gegebene medizinische Anforderungen und tatsächliche körperliche Folgen.



## **13.4 Zusammenfassung der Ergebnisse zu negativen Auswirkungen depressiver Störungen bei Diabetes und Bewertung vor dem bestehenden wissenschaftlichen Hintergrund**

In Übereinstimmung mit den aus der internationalen Literatur über negative Auswirkungen depressiver Störungen bei Diabetes abgeleiteten Hypothesen (vgl. Kap. 5.3) zeigte diese Untersuchung, dass depressive Stimmung bei Diabetes mit einer reduzierten Selbstbehandlung und glykämischen Kontrolle sowie einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert ist (vgl. Kap. 11.1 – 11.3). Die Analyse der Assoziationen im Strukturgleichungsmodell bestätigte die Befunde und beschrieb zusätzlich die möglichen Wirkbeziehungen zwischen Depressivität und diesen Outcomes in einem Netzwerk von Risikofaktoren und Auswirkungen depressiver Stimmung bei Diabetes (vgl. Kap. 12.1). Schließlich weisen die prospektiven Ergebnisse der Untersuchung darauf hin, dass die Remission depressiver Stimmung mit Verbesserungen in allen untersuchten Outcomemaßen einhergeht (vgl. Kap. 11.1.2, 11.2.2, 11.3.4), was im Strukturmodell der Veränderung depressiver Stimmung weitgehend bestätigt werden konnte (vgl. Kap. 12.2). Die Ergebnisse sind im Einzelnen wie folgt zu bewerten:

### **13.4.1 Bewertung der Ergebnisse zu negativen Auswirkungen depressiver Störungen auf die Diabetes-Selbstbehandlung**

Die Untersuchung ergab Evidenz dafür, dass depressive Stimmung bei Diabetespatienten mit einem signifikant reduzierten Selbstbehandlungsverhalten assoziiert ist. Nach Kontrolle sämtlicher Kovariaten zeigte sich eine negative Korrelation von  $-0.13$  zwischen Depressivität und Selbstbehandlungsverhalten gemäß SDSCA. Dabei schienen insbesondere die Verhaltensweisen diabetesgerechte Ernährung und körperliche Aktivität unter depressiver Stimmung beeinträchtigt zu sein, während allerdings das Blutzucker-Selbstkontrollverhalten aufrecht erhalten blieb (vgl. Kap. 11.1.1); da die aktuelle Fassung des SDSCA keine Items zur Adhärenz der Medikamenteneinnahme beinhaltet (vgl. Kap. 6.3.1), konnte dieser Aspekt hier nicht untersucht werden. Die Befunde wurden bekräftigt durch die Strukturgleichungsanalyse, welche einen negativen Effekt depressiver Stimmung auf die Selbstbehandlung von  $-0.14$  zeigte (vgl. Kap. 12.2). Darüber hinaus zeigten die prospektiven Analysen signifikante Verbesserungen der Diabetes-Selbstbehandlung bei Reduktion der depressiven Stimmung im Follow-Up-Zeitraum (vgl. Kap. 11.1.2). In der Strukturgleichungsanalyse der Veränderung depressiver Stimmung zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Besserung der Depressivität und der Steigerung der Selbstbehandlung von  $0.44$  (vgl. Kap. 12.3). Insgesamt bekräftigen diese Ergebnisse die bestehende internationale Evidenz über Beeinträchtigungen der Selbstbehandlung bei depressiven Diabetespatienten



(Browne, Nefs, Pouwer & Speight, 2014; Egede et al., 2010; Gonzalez et al., 2008b; Katon et al., 2009; Lloyd et al., 2010) und sprechen dafür, dass derartige Effekte auch in deutschen Populationen zu erwarten sind. Die internationale Literatur beinhaltet auch Hinweise darauf, dass bereits subklinische Depression mit einer reduzierten Selbstbehandlung assoziiert sein kann (Gonzalez et al., 2007). Die Befunde der vorliegenden Untersuchung korrespondieren mit dieser Auffassung, da hier ebenfalls depressive Stimmung – im Gegensatz zu klinischer Depression – mit der Diabetes-Selbstbehandlung in signifikanten negativen Bezug gesetzt wurde. Differentielle Analysen, welche zwischen subklinischer und klinischer Depression unterscheiden, könnten ein besseres Verständnis, welcher dieser Aspekte für die Beeinträchtigung der Selbstbehandlung stärker ausschlaggebend ist, fördern.

Bemerkenswert ist, dass kein konsistentes Befundmuster für die verschiedenen einzelnen Selbstbehandlungsverhaltensweisen, welche das SDSCA erfasst, nachgewiesen werden konnte (vgl. Kap. 11.1.1). Demnach war depressive Stimmung zwar mit einer reduzierten diabetesgerechten Ernährung und körperlichen Aktivität assoziiert, aber es ergaben sich keine Hinweise auf verringerte Frequenzen von Blutzucker-Selbstkontrolle und Fußpflege. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zur internationalen metaanalytischen Literatur (Egede, 2005; Gonzalez et al., 2008b). Da allerdings bislang kaum deutsche Studien zu Effekten von Depression auf die Diabetes-Selbstbehandlung bestehen, sind diese uneindeutigen Befunde schwierig zu bewerten. Zwar zeigen insgesamt auch die wenigen deutschsprachigen Untersuchungen Hinweise auf negative Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und Selbstbehandlung (Dirmaier et al., 2010; Schmitt et al., 2014a; 2014e; 2015a), jedoch meist ohne Differenzierung einzelner Verhaltensweisen. Lediglich eine deutsche Studie von Schmitt et al. (2014a) weist differenzierte Zusammenhänge depressiver Stimmung mit einzelnen Selbstbehandlungsverhaltensweisen (Adhärenz der Blutzucker-Selbstkontrolle und Medikamenteneinnahme, diabetesgerechte Ernährung, körperliche Aktivität und Arztkontakt) nach (s. u.).

Schmitt et al. (2013b) diskutierten im Rahmen einer Studie zu Selbstberichtsskalen des Diabetes-Selbstbehandlungsverhaltens mögliche psychometrische Limitationen des SDSCA. Dabei zeigten sich die Verhaltensmaße des SDSCA signifikant weniger stark assoziiert mit der glykämischen Kontrolle als vergleichbare Maße eines parallelen Fragebogens. Bereits die initialen Evaluationen der englischsprachigen Originalfassung wiesen auf eher akzeptable als erstklassige Assoziationen mit Kriterien realen Verhaltens hin (Toobert et al., 1994; 2000). Die deutsche Evaluation von Kamradt et al. (2014) ergab darüber hinaus Hinweise auf eine suboptimale Reliabilität einiger Skalen (vgl. auch Kap. 6.2.1). Eine mögliche Ursache für die eher geringen Effektgrößen und die fehlenden Assoziationen hinsichtlich Blutzucker-Selbstkontrolle und Fußpflege könnte daher in psychometrischen Limitationen dieses Fragebogens vermutet werden. Beispielsweise weisen die Befunde von Schmitt et al. (2014a) unter Gebrauch eines neueren Selbstbehandlungsfragebogens durchweg signifikante und vergleichs-



weise stärkere Assoziationen zwischen Depressivität und den erfassten Verhaltensweisen (Selbstkontroll- und Medikamentenadhärenz:  $-0.22$ ; diabetesgerechte Ernährung  $-0.24$ ; körperliche Aktivität:  $-0.36$ ; Arztkontakt bzgl. Diabetes  $-0.18$ ) nach. Vor dem Hintergrund der fraglichen Limitationen des SDSCA sollten zukünftige Studien die Vor- und Nachteile verfügbarer Fragebögen mit Blick auf die jeweiligen Untersuchungsziele abwägen und eine begründete Entscheidung treffen.

Mögen die hier gefundenen Ergebnisse hinsichtlich negativen Effekten depressiver Stimmung auf Diabetes-Selbstbehandlungsverhaltensweisen auch durch die beschriebenen methodischen Probleme limitiert sein, so lassen sie sich nichtsdestotrotz insgesamt gut in den Forschungsstand integrieren (s. o.). Zusammen mit der bestehenden Evidenz weisen die Befunde darauf hin, dass depressive Störungen auch bei deutschen Diabetespatienten mit signifikanten Beeinträchtigungen der Diabetes-Selbstbehandlung assoziiert sind.

Die prospektiven Befunde dieser Untersuchung weisen darauf hin, dass eine Reduktion depressiver Stimmung mit Verbesserungen der Selbstbehandlung einhergehen kann (vgl. Kap. 11.1.2). Diese Befunde sind konsistent mit Ergebnissen von Gonzalez et al. (2008c) sowie Dirmaier et al. (2012), welche ebenfalls prospektive Beziehungen zwischen Depression und Selbstbehandlung herstellen konnten. Die Datenlage legt nahe, dass behaviorale Maßnahmen zur Behandlung depressiver Störungen auch positive Effekte auf das Selbstbehandlungsverhalten haben könnten, was wünschenswert wäre. Dafür spricht auch eine neue Therapiestudie von Safren et al. (2014), welche tatsächlich signifikante Effekte einer kognitiv-behavioralen Behandlung auf die Diabetes-Selbstbehandlung feststellte. Allerdings wurden in vergleichbaren Studien auch Ergebnisse gefunden, welche gegen diese Hypothese sprechen (Lin et al., 2006). Interventionen, welche nicht nur eine Reduktion depressiver Symptome sondern auch eine Verbesserung der Selbstbehandlung erzielen sollen, könnten womöglich davon profitieren, dass ein stärkerer Fokus auf die zwischen Depression und Selbstbehandlung vermittelnden psychologischen Faktoren (z. B. motivationale Defizite [Egede et al., 2010], die diabetesbezogene Selbstwirksamkeit [Wagner, Tennen & Osborn, 2010] oder diabetesbezogene Akzeptanzprobleme [Schmitt et al., 2014a]) gelegt wird. Weiterführende Studien sind zur Klärung dieser Fragen angezeigt.

### **13.4.2 Bewertung der Ergebnisse zu negativen Auswirkungen depressiver Störungen auf die glykämische Kontrolle**

Die Ergebnisse dieser Untersuchung belegen, dass depressive Stimmung bei Diabetes mit einer schlechteren glykämischen Kontrolle assoziiert ist. Die adjustierte Korrelation zwischen depressiver Stimmung und HbA<sub>1c</sub>-Wert als dem Maß der glykämischen Kontrolle betrug  $0.15$  (vgl. Kap. 11.2.1). Zwar zeigte sich mit diesem Wert ein eher kleiner Effekt. Nichtsdestotrotz ist die Effektgröße konsistent mit der metaanaly-



tischen Literatur, welche zwischen Fragebogenmaßen für depressive Stimmung und HbA<sub>1c</sub>-Wert ebenfalls eine Korrelation von 0.15 fand (Lustman et al., 2000). Allerdings weist diese Metaanalyse auch darauf hin, dass im Rahmen klinischer depressiver Störungen (nach diagnostischem Interview) weitaus stärkere negative Assoziationen mit der glykämischen Kontrolle möglich sind (vgl. Abb. 2), was die Relevanz des Sachverhalts verdeutlicht. Zusätzlich zeigte der Vergleich von Patienten mit erhöhten Depressionswerten gegenüber nicht erhöhter Depressivität in der vorliegenden Untersuchung einen mittleren HbA<sub>1c</sub>-Wert-Unterschied von 0.54 HbA<sub>1c</sub>-Prozentpunkten (vgl. Kap. 11.2.1), was zeigt, dass der Zusammenhang zwischen Depressivität und glykämischer Kontrolle nicht nur Signifikanz sondern auch klinische Relevanz besitzt.

Darüber hinaus wiesen auch die prospektiven Analysen eine signifikante Bedeutung depressiver Stimmung für die glykämische Kontrolle nach (vgl. Kap. 11.2.2). Demnach zeigte sich nicht nur eine positive lineare Beziehung zwischen der Besserung der Depressivität und der Steigerung der glykämischen Kontrolle, es wurde auch eine signifikant stärkere Steigerung der glykämischen Kontrolle zwischen Baseline und Follow-Up bei Patienten mit einer signifikanten Besserung der Depressivität beobachtet. Eine überzufällige Besserung der depressiven Stimmung ging dabei mit einer um rund 67% größeren Verbesserung der Blutzuckereinstellung im Vergleich zu Personen ohne Besserung der Depressivität einher.

Obwohl die Hypothese negativer Auswirkungen von Depression bei Diabetes hinsichtlich der glykämischen Kontrolle durchaus in Frage gestellt wurde (Fisher et al., 2010a; 2010b), weisen auch neuere Studien immer wieder signifikante Zusammenhänge zwischen depressiver Stimmung und einem erhöhten HbA<sub>1c</sub>-Wert nach (Bot et al., 2013; Melin, Thunander, Svensson, Landin-Olsson & Thulesius, 2013; Papelbaum et al., 2011; Reimer et al., 2014; Schmitt et al., 2011b; 2014c; 2015c). Fischer et al. (2010b) weisen darauf hin, dass weniger depressive Stimmung als vielmehr diabetesbezogene Belastung mit einer reduzierten glykämischen Kontrolle assoziiert sein könnte. Demgegenüber zeigt eine Studie von Bot et al. (2013) signifikante Assoziationen einer geringeren glykämischen Kontrolle mit einer Reihe spezifischer Depressionssymptome, was eher gegen diese Hypothese spricht. Auch legen mehrere Studien nahe, dass zwischen Depression und diabetesbezogener Belastung eine Wechselwirkung bestehen könnte, welche sich negativ auf die glykämische Kontrolle auswirkt (Pibernik-Okanovic et al., 2008b; Schmitt et al., 2014c; van Bastelaar et al., 2010). Allerdings weist eine noch unveröffentlichte Studie von Schmitt et al. (2015c) darauf hin, dass depressive Stimmung unabhängig von diabetesbezogener Belastung und Diabetesakzeptanzproblemen eine signifikante negative Assoziation mit der Blutzuckereinstellung aufweist. Die vorliegenden Ergebnisse sind konsistent mit dieser Befundlage und sprechen ebenfalls für die negative Relevanz depressiver Stimmung hinsichtlich der glykämischen Kontrolle bei Diabetes.

Klinische Interventionsstudien zu antidepressiven Behandlungen bei Diabetes haben nicht selten auch Effekte auf Blutzuckeroutcomes untersucht. Sie folgten damit



der Hypothese, dass die Reduktion depressiver Symptome die Blutzuckereinstellung verbessern sollte. Eine deutsche Therapiestudie analysierte sogar die Effekte antidepressiver Therapiemethoden bei depressiven Diabetespatienten auf die glykämische Kontrolle als primäres Outcomemaß (Petрак et al., 2013). Tatsächlich fand die Mehrheit dieser Studien jedoch keine signifikanten Effekte der Depressionstherapie auf die Blutzuckereinstellung, wie die metaanalytische Literatur zusammenfassend feststellt (Baumeister, Hutter & Bengel, 2012; Petрак & Herpertz, 2009; van der Feltz-Cornelis et al., 2010). So kam auch die Studie von Petрак et al. zu dem Ergebnis, dass weder eine kognitiv-behaviorale noch eine pharmakologische Depressionsbehandlung substantielle Effekte auf die Blutzuckereinstellung besaß (Petрак et al., 2011; 2015). Und auch einige neue Therapiestudien zu Depression bei Diabetes, welche erst nach den Metaanalysen/ Reviews publiziert wurden, konnten zwar Verbesserungen der depressiven Symptomatik, nicht jedoch der glykämischen Kontrolle nachweisen (Hermanns et al., 2015; Nobis et al., 2015; van Bastelaar, Pouwer, Cuijpers, Riper & Snoek, 2011). Eine der wenigen Ausnahmen stellt eine Studie von Safren et al. (2014) dar, welche kognitiv-behaviorale Therapie bei depressiven Patienten mit Typ-2-Diabetes untersuchte. Diese fand signifikante und zeitlich stabile positive Effekte der antidepressiven Therapie auf den HbA<sub>1c</sub>-Wert, was vor dem Hintergrund der Gesamtbefundlage bemerkenswert ist. Einige Besonderheiten der untersuchten Stichprobe lagen in einer schlechten Ausgangsblutzuckereinstellung, einer geringen Adhärenz bei der Einnahme antidiabetischer Medikamente sowie der Ausrichtung der Therapieinhalte auf diabetesbezogene Selbstbehandlungsziele. Es ist daher möglich, dass weniger die Reduktion depressiver Stimmung als mehr die direkt verhaltensbezogenen Interventionen bezüglich Medikamentenadhärenz und Selbstbehandlung für die glykämische Verbesserung ausschlaggebend waren. Diese Auffassung ist konsistent mit der Schlussfolgerung von van der Feltz-Cornelis et al. (2010), dass Depressionstherapie bei Diabetes womöglich nur dann positive Effekte auf glykämische Outcomes erzielt, wenn die Behandlung auch diabetesspezifische Probleme und Ziele miteinschließt. Hierfür sprechen auch Studien mit antidepressiver Pharmakotherapie bei Diabetes, welche regelmäßig keine Effekte auf die Blutzuckereinstellung fanden (Derijks et al., 2009; Knol et al., 2008; Lustman et al., 1997; Lustman, Freedland, Griffith, & Clouse, 2000).

Vor diesem Hintergrund sind die hier gefundenen Assoziationen zwischen der Reduktion depressiver Symptome und der Steigerung der glykämischen Kontrolle als bemerkenswert zu bewerten und es stellt sich die Frage, welche Mechanismen diese Zusammenhänge vermitteln. Die Ergebnisse der Strukturgleichungsanalysen (vgl. Kap. 12) weisen darauf hin, dass es nicht die Verbesserung der erfassten Selbstbehandlungsverhaltensweisen war (obwohl in diesem Zusammenhang auch Limitationen des Messinstruments hinsichtlich Assoziationen mit glykämischen Outcomes festzustellen sind (vgl. Kap. 13.4.1)). Zwei Befunde dieser Untersuchung können Anhaltspunkte zur Erklärung des Ergebnisses geben: Erstens bestand bei den untersuchten Patienten zum Baseline-Messzeitpunkt eine überwiegend schlechte Blutzuckereinstellung, wie der



mittlere HbA<sub>1c</sub>-Wert von  $8.8 \pm 1.8\%$  zeigt (vgl. Tab. 13). Dies könnte dafür sprechen, dass die Ausgangslage für Verbesserungen der Blutzuckereinstellung überdurchschnittlich gut war, sodass in dieser Stichprobe die Reduktion depressiver Symptome tatsächlich mit Verbesserungen im HbA<sub>1c</sub>-Wert assoziiert werden konnte. Zweitens weisen die Ergebnisse zur Prädiktion signifikanter Besserung der depressiven Stimmung im Follow-Up-Zeitraum eine synchrone Reduktion der diabetesbezogenen Belastung nach (vgl. Kap. 10.2.3). Da einige Evidenz darauf hinweist, dass negative Effekte depressiver Stimmung auf die glykämische Kontrolle insbesondere dann zu erwarten sind, wenn gleichzeitig starke diabetesspezifische Belastung besteht (Fisher et al., 2010b; Pibernik-Okanovic et al., 2008b; Schmitt et al., 2014c; van Bastelaar et al., 2010), könnte die Verbesserung der Blutzuckereinstellung auf der synchronen Besserung depressiver Stimmung und diabetesbezogener Belastung beruhen. Letztendlich ist diese Interpretation jedoch spekulativer Natur und die Klärung der inkonsistenten Befunde erfordert ein besseres Verständnis der Art und Weise, wie die negative Assoziation zwischen depressiver Stimmung und glykämischer Kontrolle vermittelt wird.

Wie in Kapitel 4.3.3 dargestellt, werden neben depressionsbedingten Veränderungen von Diabetes-Selbstbehandlungsverhaltensweisen mit einer daraus resultierenden schlechteren Blutzuckereinstellung (behaviorale Hypothese) auch biologische Prozesse, zum Beispiel eine gesteigerte inflammatorische Aktivität (somatische Hypothese), als vermittelnde Mechanismen diskutiert. Die Strukturgleichungsanalyse (vgl. Kap. 12.1) erlaubt diesbezüglich einige Rückschlüsse: Den Ergebnissen zufolge war depressive Stimmung zwar sowohl mit einer reduzierten Selbstbehandlung als auch einer schlechteren Blutzuckereinstellung assoziiert, eine signifikante vermittelnde Funktion der Selbstbehandlung auf die Blutzuckereinstellung zeigte sich jedoch nicht (vgl. Abb. 8). Dieser Befund spricht eher gegen die behaviorale Hypothese, was eine größere Relevanz somatischer Prozesse nahelegen könnte. Er ist außerdem konsistent mit den Ergebnissen von Lustman et al. (2005), welche ebenfalls keine Mediation des negativen Zusammenhangs von Depression und glykämischer Kontrolle durch eine reduzierte Selbstbehandlung fanden. Zwar wurden psychometrische Limitationen des in beiden Studien verwendeten SDSCA als mögliche Fehlerquelle bereits angesprochen (vgl. Kap. 13.4.1, 13.4.2). Allerdings sprechen die Ergebnisse einer aktuellen Studie unter Einsatz eines anderen Messinstruments zur Selbstbehandlung ebenfalls nicht dafür, dass der Effekt depressiver Stimmung auf die glykämische Kontrolle primär durch das Selbstbehandlungsverhalten vermittelt wird (Schmitt et al., 2015c).

Insgesamt spricht die aktuelle Befundlage dafür, dass depressive Stimmung bei Diabetes negative Effekte auf die glykämische Kontrolle hat – möglicherweise insbesondere bei Patienten mit hoher diabetesbezogener Belastung – und somatische Mechanismen dabei womöglich größere Bedeutung besitzen als verhaltensmäßige. Die Kenntnis von Faktoren, welche gewährleisten, dass die Reduktion depressiver Stimmung in eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle umschlägt, wäre von großer klinischer Bedeutung. Entsprechende Studien sind daher dringend angezeigt.



### 13.4.3 Bewertung der Ergebnisse zu negativen Auswirkungen depressiver Störungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse dieser Untersuchung bekräftigen, dass depressive Stimmung bei Diabetes mit starken Einbußen an gesundheitsbezogener Lebensqualität einhergeht (vgl. Kap. 11.3). Zum einen zeigten die querschnittlichen Analysen starke negative Assoziationen depressiver Stimmung mit allen untersuchten Bereichen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (vgl. Kap. 11.3.1 – 11.3.3). Zum anderen weisen die prospektiven Analysen darauf hin, dass die Reduktion depressiver Symptome mit substantiellen Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht (vgl. Kap. 11.3.4). Zusätzlich ordnen die Strukturmodelle die negative Assoziation zwischen Depressivität und Lebensqualität in ein schlüssiges Netzwerk ausschlaggebender Variablen und Wirkzusammenhänge ein (vgl. Kap. 12.1 – 12.2).

Vergleiche der Lebensqualität mit Normwerten für die deutsche Normalbevölkerung zeigen (vgl. Kap. 11.3.3), dass bereits nichtdepressive Diabetespatienten in wesentlichen Bereichen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedeutende Einbußen aufweisen. Dieser Befund ist konsistent mit der nationalen (Schunk et al., 2012) und internationalen Literatur (Maddigan, Feeny & Johnson, 2005; Moussavi et al., 2007; Neumann et al., 2014). Besteht zusätzlich zum Diabetes eine depressive Symptomatik, so resultieren noch deutlich stärkere Einbußen, welche sämtliche Bereiche der Lebensqualität (sowohl primär psychische als auch primär körperliche) betreffen (vgl. Kap. 11.3.3). Dieser Befund stimmt mit den Ergebnissen der Studien von Goldney et al. (2004) und Moussavi et al. (2007) überein.

Die Untersuchung von Moussavi et al. weist die Komorbidität von Diabetes und Depression hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als besonders gravierend aus – assoziiert mit signifikant stärkeren Lebensqualitätseinbußen als bei alleinstehender Depression, alleinstehendem Diabetes, der Komorbidität mehrerer chronischer Krankheiten und der Komorbiditäten mehrerer weiterer chronischer Krankheiten (Angina pectoris, Arthritis und Asthma) mit Depression. Zusätzlich weisen die Befunde von Goldney et al. darauf hin, dass das gleichzeitige Bestehen von Diabetes und Depression mit stärkeren Einbußen in primär körperlichen Bereichen der Lebensqualität einhergeht, als die Summation der Einzeleffekte dieser Krankheitsfaktoren rechtfertigen würde. Für den deutschen Sprachraum liegen leider keine repräsentativen Vergleichswerte von (stoffwechselgesunden) Patienten mit depressiver Stimmung vor, weshalb eine Analyse solcher möglicher Interaktionseffekte der Krankheitsfaktoren nicht möglich war. Nichtsdestotrotz lassen sich die bestehenden Befundmuster im Vergleich depressiver und nichtdepressiver Diabetespatienten mit der Normalbevölkerung (vgl. Abb. 6) gut mit den äquivalenten Daten von Goldney et al. verbinden – es zeigt sich auch eine ähnliche Größe der Effekte – was für die Validität der Befunde spricht. Darüber hinaus legt der Fakt, dass beide Studien subklinische depressive Stimmung in die Analysen miteinschlossen, nahe, dass klinische depressive Störungen



als Komorbidität des Diabetes womöglich noch stärkere Beeinträchtigungen der Lebensqualität hervorrufen können, als die hier gefundenen Effektgrößen von etwa 0.4 – 0.8 Standardabweichungen in primär körperlichen und 1.2 – 1.8 Standardabweichungen in primär psychischen Lebensqualitätsbereichen (vgl. Tab. 19) nahelegen.

Die Befunde der prospektiven Analysen belegen, dass eine Remission depressiver Symptome mit deutlichen Verbesserungen in sämtlichen Lebensqualitätsbereichen (0.6 bis 1.6 Standardabweichungen, vgl. Kap. 11.3.4) einhergeht. Diese ausgeprägten Effekte sprechen für einen großen persönlichen Nutzen effektiver Depressionstherapie bei depressiven Diabetespatienten. Dabei müssen solche Therapiemaßnahmen nicht zwingend die Form einer zeit- und kostenaufwändigen Einzelpsychotherapie besitzen – Ergebnisse aktueller Interventionsstudien belegen, dass komorbide depressive Störungen bei Diabetes mittels einer fünf bis zehnstündigen kognitiv-behavioralen Gruppenbehandlung (Hermanns et al., 2015) oder eines internetbasierten strukturierten Einzeltherapieprogramms in vergleichbarem Umfang (Nobis et al., 2015; van Bastelaar et al., 2011) effektiv behandelt werden können. Vorteilhaft kann dabei allerdings der Einschluss diabetesspezifischer Interventionen sein (das heißt, dass die Behandlung depressiver Symptome bei Diabetes auch auf krankheitsspezifische Belastungsfaktoren fokussieren sollte), wie Schmitt et al. (2012b) vorschlagen.

Obwohl eine umfangreiche querschnittliche Literatur negative Assoziationen zwischen Depression und Lebensqualität bei Diabetespatienten belegt, liegen insgesamt nur wenige prospektive Studien vor, welche Veränderungen der depressiven Symptomatik mit Veränderungen der Lebensqualität in Bezug setzen, wie ein Review von Baumeister et al. (2012) zeigt. Immerhin weist eine kleinere Längsschnittstudie mit chinesischen Patienten mit Typ-1-Diabetes darauf hin, dass die Zunahme depressiver Symptome mit einer Abnahme der Lebensqualität assoziiert ist (Guo et al., 2014). Zusätzlich spricht eine Pharmakotherapiestudie mit depressiven Patienten mit Typ-2-Diabetes dafür, dass die Remission der Depression positive Effekte auf die Lebensqualität besitzen kann (Nicolau, Rivera, Francés, Chacártegui & Masmiquel, 2013). Die vorliegende Untersuchung belegt, dass die Besserung komorbider depressiver Symptome bei Diabetes mit einer Steigerung in sämtlichen Bereichen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht. Vor dem Hintergrund der wenigen prospektiven Studien in diesem Bereich ist diese confirmatorische Evidenz als äußerst relevant zu bewerten.



## 14 Methodische Limitationen und Stärken der Untersuchung

Das vorliegende Kapitel stellt die methodischen Limitationen (vgl. Kap. 14.1) und Stärken (vgl. Kap. 14.2) der Untersuchung heraus und diskutiert diese als Bewertungsgrundlage für die Zuverlässigkeit der Befunde und die Gültigkeit der gezogenen Schlussfolgerungen.

### 14.1 Methodische Limitationen der Untersuchung

Folgende methodische Limitationen der Untersuchung stellen mögliche Einschränkungen der Zuverlässigkeit der Befunde oder Gültigkeit der Schlussfolgerungen dar.

#### 14.1.1 Allgemeine Limitationen hinsichtlich der Datenerhebung

Eine grundlegende Limitation der Datengewinnung besteht in der Verwendung von Selbstberichtsskalen, welche mit typischen Antworttendenzen und Verzerrungen assoziiert sind. Da viele der erfassten Merkmale negativ besetzt sind (z. B. depressive Stimmung, Diabetes-Nonakzeptanz), könnte eine Tendenz in Richtung sozial erwünschter Antworten bestehen. Darüber hinaus erfassen die Selbstberichtsskalen Erlebens- und Verhaltensinhalte überwiegend anhand eines Rückblicks auf die vorangegangenen ein bis vier Wochen. Damit bestehen zwar insgesamt überschaubare Zeiträume für die retrospektive Selbstbewertung, Verzerrungen durch ungenaue oder selektive Erinnerungen sind jedoch nicht auszuschließen.

Eine zusätzliche Limitation hinsichtlich der Datengewinnung könnte in der für diese Arbeit neu entwickelten Skala zur Erfassung diabetesbezogener Progredienzanxiety aus Items der PAID und DDS gesehen werden. Obwohl die zugrundeliegenden Fragebögen hohe Reliabilität und Validität aufweisen (vgl. Kap. 6.2.1.2, 6.2.1.3) und auch die neu gebildete Skala eine gute interne Reliabilität zeigte (vgl. Kap. 6.2.1.3), wurde diese bislang nicht an relevanten Außenkriterien validiert. Allerdings weisen die Untersuchungsergebnisse die Abgrenzbarkeit des erfassten Konstrukts von anderen bei Diabetespatienten relevanten psychischen Merkmalen wie Depressivität, Diabetesbelastung und Diabetes-Nonakzeptanz nach (vgl. Kap. 9.2, 12.1), was auf dessen faktorielle Validität hinweist. Zusätzlich stellen sich die verwendeten Items mit Blick auf das Merkmal diabetesbezogene Progredienzanxiety inhaltlich valide dar (vgl. Kap. 6.2.1.3), sodass eine ungenügende Validität der Messung eher unwahrscheinlich erscheint.



### 14.1.2 Allgemeine Limitationen hinsichtlich der Datenauswertung

Eine grundlegende Limitation hinsichtlich der Datenauswertung besteht darin, dass aufgrund fehlender Daten nicht alle statistischen Auswertungen anhand derselben Personen beziehungsweise Personenzahl durchgeführt werden konnten. In der Regel handelte es sich um Personen, welche einzelne Fragebögen ausgelassen hatten, deren Daten jedoch für die meisten Auswertungen geeignet waren (aus diesem Grund werden alle Ergebnisse unter Angabe der jeweiligen Fallzahl berichtet). Ein hervorzuhebender Aspekt besteht allerdings darin, dass innerhalb der Kohortenstichprobe 38% der Teilnehmer keine Follow-Up-Daten zur Verfügung stellten und HbA<sub>1c</sub>-Werte zum Follow-Up-Messzeitpunkt nur bei 167 der 217 prospektiv untersuchten Personen (23% fehlende Werte) gewonnen werden konnten (50 Teilnehmer waren nicht bereit oder nicht in der Lage, das Studienzentrum zwecks Follow-Up-Untersuchung zu besuchen, stellten zwar Fragebogendaten postalisch zur Verfügung, die Einsendung einer Blutprobe zwecks HbA<sub>1c</sub>-Bestimmung wurde jedoch verweigert.). Daher basieren die prospektiven Analysen auf geringeren Stichprobengrößen als die querschnittlichen, was eine Gefährdung der Zuverlässigkeit der Ergebnisse darstellen könnte (detaillierte Erläuterungen zum Teilnehmer-Dropout folgen in Kapitel 14.1.4).

Darüber hinaus wurden die Prävalenzschätzungen einerseits und die Ergebnisse zu Risikofaktoren und negativen Auswirkungen depressiver Stimmung bei Diabetes andererseits an verschiedenen, unterschiedlich großen Stichproben ermittelt (vgl. Kap. 7). Insgesamt ergeben sich aus diesen und den vorstehenden Aspekten Einschränkungen der Teststärke, welche eine allgemeine methodische Limitation darstellen.

### 14.1.3 Eingeschränkte Repräsentativität der Stichproben

Hinsichtlich der Repräsentativität der untersuchten Stichproben sind mehrere Limitationen zu bemerken: Alle Untersuchungsteilnehmer wurden in einer Einrichtung zur stationären Schulung und Behandlung von Diabetespatienten (tertiärer Versorgungssektor) gewonnen, welche hauptsächlich dann behandlungsrelevant wird, wenn die primäre Versorgung durch den Hausarzt und die sekundäre Versorgung durch den diabetologischen Facharzt keine befriedigenden Ergebnisse erbringen. Die Klinik betreut sowohl privat (ca. 15%) als auch gesetzlich Versicherte (ca. 85%), sodass sich diesbezüglich keine Besonderheit der Stichproben ergibt. Allerdings entstammen die Besucher der in Baden-Württemberg gelegenen Klinik häufiger westdeutschen Bundesländern und das Einzugsgebiet umfasst (einer Schätzung im Rahmen der DIAMOS-Studie zufolge) durchschnittlich etwa 220 km bei einzelnen Anreisestrecken bis zu 600 km. Wichtig zu beachten sind einige diabetesbezogene Charakteristika der typischen Klinikpopulation, welche diese von der Grundgesamtheit deutscher Diabetespatienten abheben: Erstens besteht bei einem Verhältnis von mindestens 1 : 1 der Diabetes-



Typen 1 und 2 eine Überrepräsentation des Typ-1-Diabetes, während in der Grundgesamtheit der Typ-2-Diabetes mit rund 90% aller Diabetesdiagnosen (vgl. Kap. 2.2) der weitaus häufigere ist. Zweitens sind in der Klinikpopulation insulinbehandelte Typ-2-Diabetespatienten mit circa 75% der Patienten dieses Typs überrepräsentiert, während medikamentöse Therapien ohne Insulin (orale Antidiabetika, Inkretinmimetika) weniger oft vorkommen (ca. 20%) und nicht-medikamentöse Therapien (Diät und Bewegung) eher selten sind (ca. 5%). Drittens weist der größere Teil der Klinikpopulation eine suboptimale Blutzuckereinstellung auf und die Prävalenzen diabetischer Folgekrankheiten sind entsprechend hoch. Schließlich schließen die untersuchten Stichproben aus rechtlichen Gründen ausschließlich erwachsene Personen ein, was Rückschlüsse speziell auf das Kindes- und Jugendalter erschwert.

Neben den vorstehenden besitzt die Kohortenstichprobe einige weitere Charakteristika, welche ihre Repräsentativität limitieren: Rund zwei Drittel der Stichprobe wurden im Rahmen einer klinischen Interventionsstudie gewonnen und insbesondere danach ausgewählt, dass bei den Patienten depressive Symptome (jedoch keine klinische Depression) bestanden. Obwohl in einer supplementären Erhebung Vergleichspersonen ohne depressive Symptome (30,5% der Gesamtstichprobe) sowie mit klinischer Depression (6,5% der Gesamtstichprobe) ergänzt wurden, um die Repräsentativität der Stichprobe zu steigern, ist trotzdem der proportionale Anteil der Patienten mit leicht erhöhter Depressionssymptomatik mit 63% überrepräsentiert. Zusätzlich galten hinsichtlich der Teilnahmeeignung spezielle Ausschlussbedingungen, vor allem in Bezug auf schwerwiegende psychische Störungen und körperliche Erkrankungen (vgl. Kap. 6.2.2). Schließlich stellt die Selbstselektion der Untersuchungsteilnehmer einen möglichen Störfaktor hinsichtlich der Repräsentativität der Kohortenstichprobe dar (vgl. Kap. 14.1.4).

Diese Charakteristika der untersuchten Stichproben limitieren die direkte Generalisierung der Ergebnisse auf die Grundgesamtheit der Diabetespatienten. Allerdings dient die Untersuchung auch weniger der „induktiven“ Generalisierung als vielmehr der Prüfung der aus der relevanten diabetesbezogenen Literatur abgeleiteten Hypothesen, deren Gültigkeit für alle Personen mit Diabetes angenommen wird. Dass die hier untersuchten Stichproben nur einen Teil dieser Grundgesamtheit repräsentieren können, widerspricht nicht der Annahme der Gültigkeit derjenigen Hypothesen, welche durch die vorliegende Evidenz bekräftigt werden. Aus diesem Grund sind trotz der eingeschränkten Repräsentativität der Stichproben anhand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse durchaus übergreifende Schlussfolgerungen zulässig.



### 14.1.4 Selbstselektion und Dropout bei der Kohortenstichprobe

Wie in den Kapiteln 6.2.1 – 6.2.3 dargestellt, wurde die Querschnittsstichprobe im Rahmen eines systematischen Depressionsscreenings bei Erwachsenen in der Diabetesambulanz gewonnen. Da die Besucher der Klinik gebeten wurden, sich an dieser Routine-Kontrollmaßnahme zu beteiligen und Verweigerungen eher die Ausnahmen waren, kann davon ausgegangen werden, dass die Bedeutung von Selbstselektion bei der Gewinnung der Querschnittsstichprobe vernachlässigbar ist. Im Gegensatz dazu wurden die Patienten der Kohortenstichprobe über die Studienziele und -prozeduren der DIAMOS-Studie beziehungsweise der supplementären Erhebung aufgeklärt und die Teilnahme geschah infolge einer informierten Einwilligung (vgl. Kap. 6.2.1). Circa ein Drittel aller teilnahmegeeigneten Personen willigte tatsächlich zur Studienteilnahme ein; zwei Drittel verweigerten die Teilnahme oder konnten aus technischen Gründen (z. B. Zeitprobleme) nicht teilnehmen. Ein Vergleich von Teilnehmern und Nichtteilnehmern weist darauf hin, dass erstere signifikant jünger waren, häufiger einen Typ-1-Diabetes hatten, einen niedrigeren BMI aufwiesen und seltener eine diabetische Nephropathie hatten. Unterschiede hinsichtlich Diabetesdauer, Diabetesbehandlung, HbA<sub>1c</sub>-Wert oder anderen Folgekrankheiten zeigten sich nicht. Demnach ist davon auszugehen, dass bei der Gewinnung der Kohortenstichprobe Selbstselektionsprozesse eine Rolle spielten und jüngere Patienten mit Typ-1-Diabetes vermutlich eine größere Bereitschaft zu Studienteilnahme zeigten.

Eine weitere Limitation besteht in dem Ausfall von 36% der Patienten der Kohortenstichprobe zum Follow-Up-Messzeitpunkt. Dieser relativ „hohe“ Dropout ist großteils darauf zurückzuführen, dass die supplementäre Erhebung (vgl. Kap. 6.2) ursprünglich querschnittlich konzipiert worden war und die Bereitschaft der Patienten, sich nachträglich an einer Follow-Up-Untersuchung zu beteiligen, entsprechend geringer ausfiel. Eine Dropout-Analyse ergab, dass die ausgefallenen Teilnehmer signifikant jünger und häufiger männlich waren, einen niedrigeren BMI aufwiesen, häufiger einen Typ-1-Diabetes und seltener eine diabetische Neuropathie hatten. Darüber hinaus zeigten sie im Mittel niedrigere Baseline-ADS-Werte. Unterschiede hinsichtlich Diabetesdauer, Diabetesbehandlung, HbA<sub>1c</sub>-Wert und anderen Folgekrankheiten zeigten sich nicht. Demnach ist davon auszugehen, dass insbesondere jüngere, männliche Personen mit Typ-1-Diabetes und geringerer Ausgangsdepressivität die Studienteilnahme abbrachen.

Darüber hinaus konnten von 50 der 217 Follow-Up-Teilnehmer zwar Befragungsdaten jedoch keine Blutproben zur HbA<sub>1c</sub>-Bestimmung gewonnen werden, wie in Kapitel 14.1.2 dargestellt. Ein Vergleich dieser Teilnehmer mit solchen, welche Follow-Up-Blutproben zur Verfügung stellten, zeigte, dass die 50 Personen ohne HbA<sub>1c</sub>-Daten signifikant jünger waren, einen niedrigeren BMI hatten und seltener eine diabetische Neuropathie aufwiesen; ferner zeigte sich tendenziell, dass es sich häufiger um Patien-



ten des Typs 1 handelte. Die Ausgangs-ADS-Werte waren im Mittel signifikant geringer. Es ist auch hier davon auszugehen, dass insbesondere jüngere Patienten mit Typ-1-Diabetes und geringerer Ausgangsdepressivität häufiger die Studienteilnahme abbrachen beziehungsweise unvollständige Daten zur Verfügung stellten.

### 14.1.5 Eingeschränkte Möglichkeit kausaler Schlussfolgerung

Ein wesentlicher Teil der Untersuchungsergebnisse beschreibt anhand querschnittlicher Daten ermittelte Assoziationen von Merkmalen, welche als Risikofaktoren (vgl. Kap. 9) oder Auswirkungen (vgl. Kap. 11) depressiver Störungen bei Diabetes interpretiert werden, mit depressiver Stimmung. Selbstverständlich gewährleistet eine querschnittliche Datenbasis keine kausale Schlussfolgerung hinsichtlich dieser hypothetischen Variablenzusammenhänge. Obwohl die Prädiktoren („Risikofaktoren“) zwar eine statistische Prädiktion bestehender depressiver Stimmung ermöglichen, kann daraus nicht geschlossen werden, dass es sich tatsächlich um Risikofaktoren für die Entwicklung depressiver Störungen handelt. Ebenso ist unklar, ob die querschnittlichen Assoziationen zwischen depressiver Stimmung und den Outcomevariablen Diabetes-Selbstbehandlung, glykämische Kontrolle und gesundheitsbezogene Lebensqualität echte Auswirkungen der Depressivität widerspiegeln. Die Analyse dieser Assoziationen in einem Strukturgleichungsmodell mit pfadanalytischen Methoden (vgl. Kap. 12.1) stellt zwar einen Test der hypothetischen Wirkbeziehungen zwischen den Variablen dar (welcher konfirmatorische Evidenz ergab), ein Nachweis von Kausalität ist damit jedoch nicht erbracht. Schließlich wurden die vermuteten „Risikofaktoren“ und „Auswirkungen“ depressiver Stimmung in prospektiven Analysen mit Veränderungen der Depressivität in Bezug gesetzt und es wurde konfirmatorische Evidenz gefunden (vgl. Kap. 10, 11.1.2, 11.2.2, 11.3.4). Diese Evidenz bekräftigt zwar durchaus die kausalen Hypothesen, *kausale Evidenz* besteht damit jedoch nicht.

### 14.1.6 Recall-Bias bei der Erfassung von Stoffwechsellentgleisungen

In Kapitel 14.1.1 wurde bereits auf eine mögliche Gefährdung der Zuverlässigkeit von Fragebogendaten durch Erinnerungsfehler hingewiesen. Während jedoch die retrospektive Selbstbewertung bei den verwendeten Fragebögen Zeiträume zwischen ein und vier Wochen einschloss, wurden akute Stoffwechsellentgleisungen retrospektiv aufgrund der vorangehenden sechs Monate erfasst (Interview). In dem relativ langen Recall-Zeitraum ist eine mögliche Limitation der Datenzuverlässigkeit zu sehen, was bei der Bewertung von Stoffwechsellentgleisungen als möglichen Risikofaktoren depressiver Störungen (vgl. Kap. 13.3.2) zu beachten ist. Andererseits traten solche Akutereignisse bei den Studienteilnehmern insgesamt selten auf (vgl. Kap. 13.3.2),



weshalb sie als distinkte Ereignisse meist gut erinnert wurden. Außerdem besitzen schwere Stoffwechsellentgleisungen den Erlebniswert eines Notfalls, was die Zuverlässigkeit der Erinnerung in der Regel ebenfalls begünstigt.



## 14.2 Methodische Stärken der Untersuchung

Die Untersuchung zeichnet sich durch mehrere methodische Stärken aus, welche die Zuverlässigkeit der Befunde und die Gültigkeit gezogener Schlussfolgerungen bekräftigen.

### 14.2.1 Hinreichende Teststärke und geringe Wahrscheinlichkeit von Fehlern zweiter Art

Wie in Kapitel 6.4 erläutert wurden in dieser Untersuchung Teststärkeanalysen zur Bestimmung der  $\beta$ -Fehlerwahrscheinlichkeit post hoc durchgeführt. Entsprechend der bei den durchgeführten Analysen jeweils bestehenden statistischen Rahmenbedingungen – Stichprobenumfang,  $\alpha$ -Fehlerwahrscheinlichkeit  $< 0.05$ , verwendeter statistischer Test (zweiseitig) und beobachtete Effektgröße – wurde die jeweils erreichte Teststärke  $1 - \beta$  ermittelt und im Ergebnisteil (vgl. Kap. 9, 10.2, 11.1, 11.2, 11.3) berichtet. Die ermittelten Teststärkewerte weisen insgesamt befriedigende bis sehr gute Teststärken der statistischen Analysen nach. Darüber hinaus wurde auf eine Anpassung des  $\alpha$ -Niveaus (Bonferroni-Korrektur) im Rahmen multipler Analysen verzichtet, sodass eine höhere Teststärke zur Identifikation der hypothetischen Effekte bestand. Aus diesen Gründen ist das Risiko, dass aufgrund von Fehlern zweiter Art ( $\beta$ -Fehlern) tatsächlich bestehende Populationseffekte übersehen wurden, insgesamt als eher gering einzustufen ist.

### 14.2.2 Hohe interne Validität durch Untersuchung in einem standardisierten Setting

Die Untersuchung der Studienteilnehmer geschah während ihres stationären Aufenthalts in einer tertiären Versorgungseinrichtung für Diabetes, was ein weitgehend konstantes Untersuchungssetting bedeutet. Demnach bestanden für alle Teilnehmer ähnliche lokale, strukturelle und psychosoziale Rahmenbedingungen und es war gewährleistet, dass die Daten unter kontrollierten zeitlichen und räumlichen Bedingungen erhoben wurden. Ferner wurde die Erhebung von denselben Untersuchern unter weitgehend identischen situativen Rahmenbedingungen und mithilfe derselben Befragungsmaterialien durchgeführt. Diese Durchführungsbedingungen garantieren eine hohe zeitliche Koinzidenz und Standardisierung der psychometrischen, medizinischen und labortechnischen Messungen, wie sie in klinischen Studien selten erreicht werden. Der Vergleich dieser Untersuchungsbedingungen mit denen ähnlicher Studien, welche psychometrische Daten häufig postalisch, telefonisch oder mithilfe von Online-



Befragungssystemen und labormedizinische Parameter nicht selten anhand des Selbstberichts von Ergebnissen aus individuellen Labors (erzeugt apparateabhängige Fehlervarianz, sog. „Gerätebias“) erfassen, verdeutlicht, dass die vorliegende Untersuchung in einem relativ standardisierten Setting durchgeführt wurde, was für eine hohe interne Validität spricht.

### **14.2.3 Positive externe Validität trotz eingeschränkter Repräsentativität der Stichproben**

Obwohl, wie in Kapitel 14.1.3 ausgeführt, die Stichprobenszusammensetzung nicht als repräsentativ für die Grundgesamtheit der Menschen mit Diabetes gelten kann, gibt es doch einige Punkte, welche für die externe Validität der Untersuchung sprechen können. Zunächst ist zu bemerken, dass es sich bei den untersuchten Personen um reale Patienten handelt, welche die interessierenden depressiven Störungen und relevanten Merkmale tatsächlich aufwiesen. Darüber hinaus ist wichtig, dass die Studienteilnehmer nicht in einem wissenschaftlichen „Labor“ sondern unter realen Lebensbedingungen untersucht wurden. Obwohl die Untersuchungsumgebung in der stationären Diabetesklinik ein vergleichsweise standardisiertes Setting darstellt und daher eine hohe interne Validität gewährleistet (vgl. Kap. 14.2.2), war diese Umgebung doch auch die „normale“ Lebensumgebung der Patienten zur Zeit der Untersuchung. Dadurch dass „echte Patienten“ unter „echten Lebensbedingungen“ untersucht wurden, ist eine höhere Realitätsnähe und bessere Generalisierbarkeit der Ergebnisse gewährleistet.

### **14.2.4 Hoher diagnostischer Standard**

Die vorstehenden Kapitel weisen verschiedene methodische Stärken der Untersuchung mit Blick auf ihre interne und externe Validität aus. Für die Validität der Untersuchungsinhalte spricht darüber hinaus der hohe diagnostische Standard: Die Diagnostik der Major Depression geschah anhand des „diagnostischen Goldstandards“, dem strukturierten klinischen Interview, basierte auf den einschlägigen Diagnosekriterien des DSM-IV und wurde von geschulten Psychologen durchgeführt. Die zentralen Konstrukte wurden mittels validierter, international anerkannter psychometrischer Fragebögen erfasst. Ferner belegt die anhand der untersuchten Patienten ermittelte interne Konsistenz der Messinstrumente eine gute Zuverlässigkeit der Messungen, sodass systematische Messfehler eher unwahrscheinlich sind. Interviews zur Erfassung demografischer und diabetesbezogener Variablen (vgl. Tab. 10) wurden anhand eines strukturierten Leitfadens geführt, dessen Objektivität und Reliabilität anhand von Maßen der Raterübereinstimmung innerhalb einer Pilotstudie sichergestellt worden war.



Die Wahrscheinlichkeit von Interviewer-basierten Verzerrungen bei der Datenerhebung kann als gering eingeschätzt werden, da die Befragungen von „nur“ zwei geschulten Studienpsychologen durchgeführt wurden. Die Diagnostik von Folgekrankheiten geschah durch gut ausgebildete Ärzte der Diabetes-Klinik anhand international anerkannter Diagnosekriterien. Die labormedizinische HbA<sub>1c</sub>-Analyse wurde mittels homogener Bestimmungsmethodik im zentralen Kliniklabor durchgeführt, weshalb das Risiko von „Gerätebias“ (vgl. Kap. 14.2.2) ist ebenfalls gering ist. Zusätzlich galten für alle Fachkräfte, welche an der Datenerhebung beteiligt waren (psychologisches Studienpersonal, ärztliches Klinikpersonal, pflegerisches Fachpersonal (bei Blutabnahmen) und labormedizinisches Fachpersonal), verbindliche und schriftlich vorgegebene *Standard Operation Procedures*, welche die studienbezogenen Arbeitsabläufe genau definierten, um die Risiken systematischer Fehler bei der Datenerhebung gering zu halten.

### 14.2.5 Statistische Kontrolle potenzieller Confounder

Ein wichtiges Gütekriterium der vorliegenden Untersuchung besteht in der statistischen Kontrolle wichtiger demografischer und diabetesbezogener Confounder in allen Analysen, welche eine solche Kontrolle gewährleisteten (d. h. linearen und logistischen Regressionen sowie Kovarianzanalysen). Zu den Kovariaten zählten dabei demografische Merkmale wie Alter, Geschlecht und BMI sowie zentrale diabetesbezogene Charakteristika wie Diabetes-Typ, Diabetesdauer und Art der Diabetesbehandlung. Durch die Adjustierung der Analysen, insbesondere für die Variable Diabetes-Typ, wird eine höhere Zuverlässigkeit und bessere Generalisierbarkeit der Ergebnisse gewährleistet.

Eine Fehlerquelle bezüglich der prospektiven Analysen besteht darin, dass ein Teil der untersuchten Personen im Rahmen der DIAMOS-Studie an einer kognitiv-behavioralen Intervention teilgenommen hatte. Um die interventionsbedingte Störvarianz zu kontrollieren, wurden alle prospektiven Analysen für die Variable Therapiegruppenzugehörigkeit adjustiert.

Somit zeichnen sich die vorgenommenen statistischen Analysen durch ein hohes Maß an Standardisierung und statistischer Kontrolle aus, was die Zuverlässigkeit und Generalisierbarkeit der Untersuchungsergebnisse erhöht.

### 14.2.6 Umfangreiche Repräsentation der beiden häufigsten Diabetes-Typen gewährleistet zuverlässige typenspezifische Schlussfolgerungen

Wie in Kapitel 14.1.3 ausgeführt weicht die Verteilung der Diabetes-Typen 1 und 2 in den untersuchten Stichproben deutlich von deren Verteilung in der Grundgesamt-



heit ab, da die Klinikstichproben einen wesentlich höheren Prozentsatz des Typ-1-Diabetes einschließen. Allerdings besteht hierin ein wichtiger Vorteil, denn die umfangreiche Repräsentation der beiden häufigsten Diabetes-Typen ist die Grundlage dafür, dass Schlussfolgerungen gezogen werden können, welche vermutlich sowohl für Patienten mit Typ-2- als auch Typ-1-Diabetes gültig sind. Darüber hinaus wurden hierdurch typenspezifische Prävalenzschätzungen depressiver Störungen gewährleistet, welche in dieser Form selbst bei bevölkerungsbasierten Stichproben von mehreren Tausend Personen Umfang kaum möglich wären.

### **14.2.7 Querschnittsstichprobe ohne Selbstselektion und Bevölkerungsstandardisierung der Prävalenzdaten gewährleisten zuverlässige Prävalenzschätzungen**

Schließlich besteht eine Stärke der Untersuchung darin, dass die Prävalenzen depressiver Störungen anhand einer Querschnittsstichprobe ermittelt wurden, welche – soweit erkenntlich – ohne nennenswerte Selbstselektionsprozesse gewonnen worden war. Zusätzlich wurden die Stichprobeneigenschaften hinsichtlich der Verteilung von Alter und Geschlecht auf die Normalbevölkerung standardisiert, was die Zuverlässigkeit der Prävalenzdaten erhöht. Die Zufallsauswahl der Patienten einerseits und die Standardisierung der Daten auf die Normalbevölkerung andererseits legen eine relativ zuverlässige Schätzung der Depressionsprävalenzen nahe.



## 15 Fazit und Ausblick

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass es sich bei depressiven Störungen um eine gravierende Komorbidität des Diabetes mellitus handelt, da sie bei Diabetespatienten überzufällig häufig vorkommen, in ihrer Genese vermutlich durch die besonderen medizinischen und psychologischen Belastungen aufgrund des Diabetes begünstigt werden und schwerwiegende negative Auswirkungen auf die Gesundheit und Lebensqualität der Betroffenen haben. Neue Erkenntnisse dieser Arbeit bestehen vor allem darin, dass

- (vergleichbar mit Befunden des primär englischen Sprachraums) depressive Störungen auch bei deutschen Diabetespatienten (aller untersuchten Typen) signifikant häufiger vorkommen als in der deutschen Normalbevölkerung (vgl. Kap. 13.2),
- das schwerere Störungsbild der Major Depression insbesondere bei Typ-2-Diabetes hochprävalent ist und im Vergleich zu Patienten mit Typ-1-Patienten etwa 1.5-mal beziehungsweise zur Normalbevölkerung etwa 2.5-mal häufiger vorkommt (vgl. Kap. 13.2.1),
- diabetesbezogene psychologische Belastungsfaktoren – Diabetes-Nonakzeptanz, diabetesbezogene Progredienzangst und diabetesbezogene Belastung – wichtige Prädiktoren depressiver Störungen darstellen, welche bestehende Depressivität besser erklären können als die somatischen Belastungsfaktoren Folgekrankheiten und Stoffwechsellentgleisungen (vgl. Kap. 13.3),
- zwischen der Reduktion dieser psychischen Belastungsfaktoren und der Besserung depressiver Symptome eine lineare Beziehung besteht, was mögliche Ansatzpunkte für Prävention und Behandlung nahelegt (vgl. Kap. 13.3) und
- depressive Störungen mit einer reduzierten Selbstbehandlung und Kontrolle des Diabetes sowie einer reduzierten Lebensqualität in Zusammenhang stehen und diese vermutlichen Auswirkungen der Depressivität durch deren Remission reduziert werden können (vgl. Kap. 13.4).

Gleichzeitig wurden wichtige Fragen aufgeworfen, welche von hieran anknüpfenden Forschungsvorhaben aufgegriffen werden sollten:

Die Untersuchung legt nahe, dass selbst schwerwiegende Stoffwechsellentgleisungen möglicherweise nur geringe Bedeutung für die Genese und Aufrechterhaltung depressiver Stimmung besitzen (vgl. Kap. 13.3.2). Obwohl im ambulanten Versorgungsbereich konsistente Evidenz gefunden wurde, sollte dieses Ergebnis überprüft werden.



Ähnliches gilt für die Schlussfolgerung, dass diabetische Folgekrankheiten für das Depressionsrisiko zwar relevant sein können, die Angst vor Krankheitsprogredienz jedoch ein wichtigerer Risikofaktor zu sein scheint als das tatsächliche Bestehen diabetischer Krankheitsfolgen (vgl. Kap. 13.3.3). Obwohl psychologische Merkmale wie die Progredienzangst in früheren Studien nicht kontrolliert wurden, steht das Untersuchungsergebnis doch im Widerspruch zur Mehrzahl der Befunde und es stellt sich die Frage, ob spezifische Charakteristika der hier untersuchten Stichproben das abweichende Ergebnis begünstigt haben könnten.

Die diabetesbezogene Belastung erwies sich in dieser Untersuchung als stärkster Prädiktor depressiver Stimmung. Andererseits handelt es sich dabei auch um das übergreifendste und am wenigsten differenzierte psychologische Konstrukt, wie in Kapitel 13.3.6 erläutert wurde. Es ist zu vermuten, dass bei Differenzierung der zugrundeliegenden emotionalen Probleme – diabetesspezifischen Ängsten, Behandlungsproblemen, Entmutigung und negativen Gefühlen bezüglich des Lebens mit Diabetes, mangelnder sozialer Unterstützung und auch Akzeptanzproblemen und Progredienzangst – ein besseres Verständnis davon erzielt werden könnte, welche diabetesspezifischen Belastungsfaktoren hinsichtlich der Genese und Chronifizierung depressiver Störungen die bedeutendsten sind. Eine solche Differenzierung ist daher anzustreben.

Hinsichtlich der bestehenden Evidenz über negative Auswirkungen depressiver Stimmung auf Selbstbehandlungsverhalten und glykämische Kontrolle ist ein besseres Verständnis der vermittelnden Mechanismen wichtig. In Bezug auf das Selbstbehandlungsverhalten stellt sich die Frage nach vermittelnden psychologischen Mechanismen (vgl. Kap. 13.4.1, letzter Absatz). Bezüglich der glykämischen Kontrolle besteht weiterhin die Frage nach der relativen Bedeutung behavioraler und somatischer Mechanismen – denn obwohl die vorliegenden Befunde eine behaviorale Verbindung zwischen Depression und Blutzuckereinstellung, vermittelt über die Selbstbehandlung nicht unterstützen (vgl. Kap. 14.4.2), ist dadurch eine somatische Vermittlung ebensowenig belegt.

Darüber hinaus bleiben einige Fragen offen, die im Rahmen dieser Studie nicht beantwortet werden konnten:

Aufgrund des besonderen Versorgungssettings, in dem die Patienten untersucht wurden, stellt sich die Frage, ob die hier gefundenen Prävalenzen depressiver Störungen tatsächlich uneingeschränkt auf den primären und sekundären Versorgungssektor zu verallgemeinern sind. In diesem Zusammenhang wären repräsentative Daten aus der ambulanten Patientenversorgung wünschenswert.

Darüber hinaus konzentrierte sich diese Studie hauptsächlich auf die Major Depression sowie Symptommuster, welche zusammenfassend als *subklinische Depression* bewertet wurden. Andere spezifische Depressionen, für welche eigene Diagnosekriterien vorliegen – nach DSM-5 insbesondere die *Persistierende Depressive Störung* sowie näher beschriebene Symptommuster aus dem „subklinischen Cluster“ der *Anderen Näher Bezeichneten Depressiven Störung* – konnten aufgrund der bestehenden



Daten nicht untersucht werden. In diesem Zusammenhang wäre es wünschenswert, Prävalenzschätzungen für alle spezifischen Depressionsformen anzustellen.

Die aufgeworfenen Fragestellungen belegen den Bedarf weitergehender Forschung in dem wichtigen Feld von Diabetes und Depression. Aufgrund des potenziellen Nutzens der Erkenntnisse für die Prävention und Behandlung dieser häufigen und gravierenden Komorbidität, ist eine Fortsetzung und Vertiefung der Forschungsaktivitäten dringend angezeigt.





## Literaturverzeichnis

- Adler, A. I., Stevens, R. J., Manley, S. E., Bilous, R. W., Cull, C. A., Holman, R. R.; UKPDS GROUP (2003). Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney International*, 63 (1), 225-232.
- Adriaanse, M. C., Dekker, J. M., Spijkerman, A. M., Twisk, J. W., Nijpels, G., van der Ploeg, H. M. et al. (2004a). Health-related quality of life in the first year following diagnosis of Type 2 diabetes: newly diagnosed patients in general practice compared with screening-detected patients. The Hoorn Screening Study. *Diabetic Medicine*, 21 (10), 1075-1081.
- Adriaanse, M. C., Snoek, F. J., Dekker, J. M., Spijkerman, A. M., Nijpels, G., Twisk, J. W. et al. (2004b). No substantial psychological impact of the diagnosis of Type 2 diabetes following targeted population screening: The Hoorn Screening Study. *Diabetic Medicine*, 21 (9), 992-998.
- Aikens, J. E. (2012). Prospective associations between emotional distress and poor outcomes in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 35 (12), 2472-2478.
- Aikens, J. E., Perkins, D. W., Lipton, B. & Piette, J. D. (2009). Longitudinal analysis of depressive symptoms and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 32 (7), 1177-1181.
- Aikens, J. E., Perkins, D. W., Piette, J. D. & Lipton, B. (2008). Association between depression and concurrent Type 2 diabetes outcomes varies by diabetes regimen. *Diabetic Medicine*, 25 (11), 1324-1329.
- Air, E. L. & Kissela, B. M. (2007). Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke: epidemiology and possible mechanisms. *Diabetes Care*, 30 (12), 3131-3140.
- Ali, S., Stone, M. A., Peters, J. L., Davies, M. J. & Khunti, K. (2006). The prevalence of comorbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*, 23 (11), 1165-1173.
- Allgaier, A. K., Liwowsky, I., Kramer, D., Mergl, R., Fejtkova, S. & Hegerl, U. (2011). Screening for depression in nursing homes: validity of the WHO (Five) Well-Being Index. *Neuropsychiatrie*, 25 (4), 208-215.
- Altwein, J. E. & Keuler, E (2003). Sexuelle Dysfunktion. In H. Mehnert, E. Standl, K.-H. Usadel & H.-U. Häring (Hrsg.), *Diabetologie in Klinik und Praxis* (5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage) (S. 624-639). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia (2005). Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes: A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*, 28 (5), 1245-1249.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5®: Deutsche Ausgabe herausgegeben von Peter Falkai und Hans-Ulrich Wittchen, mitherausgegeben von Manfred Döpfner, Wolfgang Gaebel, Wolfgang Maier, Winfried Rief, Henning Saß und Michael Zaudig*. Göttingen: Hogrefe.



- American Psychiatric Association (2010). *DSM-V Development: Recommended Changes in 'Depressive Disorder Not Otherwise Specified' (code 311)*. Zugriff am 26.01.2013 unter <http://www.dsm5.org/Documents/Mood%20Disorders%20Work%20Group/Subdividing%20the%20NOS%20Depressive%20Dx.2JAN2010.pdf>
- Amori, R. E., Lau, J. & Pittas, A. G. (2007). Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, 298 (2), 194-206.
- Anderbro, T., Amsberg, S., Adamson, U., Bolinder, J., Lins, P. E., Wredling, R. et al. (2010). Fear of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*, 27 (10), 1151-1158.
- Anderson, R. J., Freedland, K. E., Clouse, R. E. & Lustman, P. J. (2001). The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 24 (6), 1069-1078.
- Asmar, M., Højberg, P. V., Deacon, C. F., Hare, K., Holst, J. J. & Madsbad, S. (2010). Pancreatic beta-cell responses to GLP-1 after near-normalization of blood glucose in patients with type 2 diabetes. *Regulatory Peptides*, 160 (1-3), 175-180.
- Asvold, B. O., Sand, T., Hestad, K. & Bjørngaas, M. R. (2010). Cognitive function in type 1 diabetic adults with early exposure to severe hypoglycemia: a 16-year follow-up study. *Diabetes Care*, 33 (9), 1945-1947.
- Atlantis, E., Vogelzangs, N., Cashman, K. & Penninx, B. J. (2012). Common mental disorders associated with 2-year diabetes incidence: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Journal of Affective Disorders*, 142 Suppl., 30-35.
- Aung, P. P., Strachan, M. W., Frier, B. M., Butcher, I., Deary, I. J. & Price, J.F.; Edinburgh Type 2 Diabetes Study Investigators (2012). Severe hypoglycaemia and late-life cognitive ability in older people with Type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetic Medicine*, 29 (3), 328-336.
- Bair, M. J., Brizendine, E. J., Ackermann, R. T., Shen, C., Kroenke, K., Marrero, D. G. (2010). Prevalence of pain and association with quality of life, depression and glycaemic control in patients with diabetes. *Diabetic Medicine*, 27 (5), 578-584.
- Bali, S. & Jiloha, R. C. (2008). Subsyndromal Depression – A Review. *Delhi Psychiatry Journal*, 11 (1), 43-47.
- Barendse, S., Singh, H., Frier, B. M. & Speight, J. (2012). The impact of hypoglycaemia on quality of life and related patient-reported outcomes in Type 2 diabetes: a narrative review. *Diabetic Medicine*, 29 (3), 293-302.
- Barnard, K. D., Skinner, T. C. & Peveler, R. (2006). The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 1 diabetes: systematic literature review. *Diabetic Medicine*, 23 (4), 445-448.
- Baron, R. M. & Kenny, D. A. (1986). The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of Personality and Social Psychology*, 51 (6), 1173-1182.

- Barone, B. B., Yeh, H. C., Snyder, C. F., Peairs, K. S., Stein, K. B., Derr, R. L. et al. (2008). Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, 300 (23), 2754-2764.
- Barth, J., Schumacher, M. & Herrmann-Lingen, C. (2004). Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 66 (6), 802-813.
- Baumeister, H., Höfler, M., Jacobi, F., Wittchen, H.-U., Bengel, J. & Härter, M. (2004). Psychische Störungen bei Patienten mit muskuloskelettalen und kardiovaskulären Erkrankungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. *Zeitschrift für klinische Psychologie und Psychotherapie*, 33 (1), 33-41.
- Baumeister, H., Hutter, N. & Bengel, J. (2012). Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with diabetes mellitus and depression. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12, CD008381.
- Baumeister, H. & Morar, V. (2008). The impact of clinical significance criteria on subthreshold depression prevalence rates. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118 (6), 443-450.
- Baune, B. T., Adrian, I. & Jacobi, F. (2007). Medical disorders affect health outcome and general functioning depending on comorbid major depression in the general population. *Journal of Psychosomatic Research*, 62 (2), 109-118.
- Bech, P., Olsen, R. L., Kjoller, M. & Rasmussen, N. K. (2003). Measuring well-being rather than the absence of distress symptoms: a comparison of the SF-36 Mental Health subscale and the WHO-Five Well-Being Scale. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 12 (2), 85-91.
- Bendik, C. F., Keller, U., Moriconi, N., Gessler, A., Schindler, Ch., Zulewski, H. et al. (2009). Training in flexible intensive insulin therapy improves quality of life, decreases the risk of hypoglycaemia and ameliorates poor metabolic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 83 (3), 327-333.
- Benroubi, M. (2011). Fear, guilt feelings and misconceptions: barriers to effective insulin treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 93 (Suppl. 1), S97-99.
- Berg, J. M., Tymoczko, J. L. & Stryer, L. (2007). *Stryer Biochemie (6. Auflage)*. Spektrum Akademischer Verlag
- Berg, P., Book, K., Dinkel, A., Henrich, G., Marten-Mittag, B., Mertens, D. et al. (2011). Progredienzangst bei chronischen Erkrankungen. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 61, 32-37
- Birrer, M. (2001). Makroangiopathie bei Diabetes mellitus. *Vasa*, 30 (3), 168-174.
- Black, P. H. (2006). The inflammatory consequences of psychologic stress: relationship to insulin resistance, obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus, type II. *Medical Hypotheses*, 67 (4), 879-891.



- Black, S. A., Markides, K. S. & Ray, L. A. (2003). Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26 (10), 2822-2828.
- Blanco, C., Okuda, M., Markowitz, J. C., Liu, S. M., Grant, B. F. & Hasin, D. S. (2010). The epidemiology of chronic major depressive disorder and dysthymic disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71 (12), 1645-1656.
- Blasetti, A., Chiuri, R. M., Tocco, A. M., Di Giulio, C., Mattei, P. A., Ballone, E. et al. (2011). The effect of recurrent severe hypoglycemia on cognitive performance in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Journal of Child Neurology*, 26 (11), 1383-1391.
- Bodenmann, G. (1998). *Dyadisches Coping: Eine systemisch-prozessuale Sicht der Stressbewältigung in Partnerschaften: Theoretischer Ansatz und empirische Befunde*. Unveröffentlichte Habilitationsschrift, Universität Fribourg.
- Bodenmann, G., Schwerzmann, S. & Cina, A. (2000). Kritische Lebensereignisse und Alltagsstress bei Depressiven und Remittierten. *Zeitschrift für Klinische Psychologie, Psychiatrie und Psychotherapie*, 48, 1-17.
- Boeger, A., Seiffge-Krenke, I. & Roth, M. (1996). Psychopathology, self concept and developmental delay in healthy and chronically ill adolescents. Results of a 4 1/2 year longitudinal study. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 24 (4), 231-239.
- Böhm, B. O., Dreyer, M., Fritsche, A., Füchtenbusch, M., Götz, S. & Martin, S. (2011). *S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes – Version 1.0; September / 2011*. Zugriff am 17.08.2013 unter [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes\\_1\\_20120319\\_TL.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes_1_20120319_TL.pdf)
- Bojunga, J., Badenhop, K., Althoff, P.-H. & Usadel, K.-H. (2003). Diabetische Ketoazidose und hyperosmolares hyperglykämisches Syndrom. In H. Mehnert, E. Standl, K.-H. Usadel & H.-U. Häring (Hrsg.), *Diabetologie in Klinik und Praxis* (5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage) (S. 376-390). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Bonds, D. E., Miller, M. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Byington, R. P., Cutler, J. A. et al. (2012). The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *British Medical Journal*, 340, b4909.
- Bot, M., Pouwer, F., de Jonge, P., Tack, C. J., Geelhoed-Duijvestijn, P. H. & Snoek, F. J. (2013). Differential associations between depressive symptoms and glycaemic control in outpatients with diabetes. *Diabetic Medicine*, 30 (3), 115-122.
- Brändle, M., Lehmann, R. & Spinass, G. A. (2001). Epidemiologie, Diagnostik und Prophylaxe der koronaren Herzkrankheit beim Diabetes mellitus Typ 2. *Schweizerisches Medizinforum*, 21, 545-549.



- Brod, M., Kongsø, J. H., Lessard, S. & Christensen, T. L. (2009). Psychological insulin resistance: patient beliefs and implications for diabetes management. *Quality of Life Research*, 18 (1), 23-32.
- Browne, J. L., Nefs, G., Pouwer, F. & Speight, J. (2014). Depression, anxiety and self-care behaviours of young adults with Type 2 diabetes: results from the international Diabetes Management and Impact for Long-term Empowerment and Success (MILES) Study. *Diabetic Medicine*, 32 (1), 133-140.
- Browne, J. L., Ventura, A., Mosely, K. & Speight, J. (2013). 'I call it the blame and shame disease': a qualitative study about perceptions of social stigma surrounding type 2 diabetes. *BMJ Open*, 3 (11), e003384.
- Browne, J. L., Ventura, A., Mosely, K. & Speight, J. (2014). 'I'm not a druggie, I'm just a diabetic': a qualitative study of stigma from the perspective of adults with type 1 diabetes. *BMJ Open*, 4 (7), e005625.
- Bruce, M. L., Seeman, T. E., Merrill, S. S. & Blazer, D. G. (1994). The impact of depressive symptomatology on physical disability: MacArthur Studies of Successful Aging. *American Journal of Public Health*, 84, 1796-1799.
- Bschor, T., Bauer, M. & Adli, M. (2014). Chronische und therapieresistente Depression – Diagnostik und Stufentherapie. *Deutsches Ärzteblatt International*, 111 (45), 766-776.
- Rubio, J. M., Markowitz, J. C., Alegría, A., Pérez-Fuentes, G., Liu, S. M., Lin, K. H. et al. (2011). Epidemiology of chronic and nonchronic major depressive disorder: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Depression and Anxiety*, 28 (8), 622-631.
- Bullinger, M. (1995). German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *Social Science & Medicine*, 41 (10), 1359-1366.
- Bullinger, M. (1996). Assessment of health related quality of life with the SF-36 Health Survey. *Die Rehabilitation*, 35 (3), 17-27.
- Bullinger, M., Kirchberger, I. & Ware, J. (1995). The German SF-36 health survey translation and psychometric testing of a generic instrument for the assessment of health-related quality of life. *Journal of Public Health*, 3 (1), 21-36.
- Bunck, M. C., Cornér, A., Eliasson, B., Heine, R. J., Shaginian, R. M., Taskinen, M. R. et al. (2011). Effects of exenatide on measures of  $\beta$ -cell function after 3 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 34 (9), 2041-2047.
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2013). *Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter (Langfassung, 1. Auflage, Version 5, 2010, zuletzt verändert: Mai 2013)*. Zugriff am 20.09.2013 unter [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_nephro/pdf/nvl-dm-nephro-lang-5.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_nephro/pdf/nvl-dm-nephro-lang-5.pdf)
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2013). *Natio-*



- nale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 3. 2013.* Zugriff am 07.01.2015 unter [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/NVL\\_Typ-2\\_Therapie-lang\\_Apr\\_2014.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL_Typ-2_Therapie-lang_Apr_2014.pdf)
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter (Langfassung, Version 1.2, 2011).* Zugriff am 20.09.2013 unter [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-001-el\\_S3\\_Neuropathie\\_bei\\_Diabetes\\_2011-11.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001-el_S3_Neuropathie_bei_Diabetes_2011-11.pdf)
- Burton, C., McKinstry, B., Szentagotai Tătar, A., Serrano-Blanco, A., Pagliari, C. & Wolters, M. (2013). Activity monitoring in patients with depression: a systematic review. *Journal of Affective Disorders, 145* (1), 21-28.
- Busch, P., Hammes, H.-P., Kerner, W., Kern, W., Dapp, A., Grabert, M. et al. (2006). Rauchen als Risikofaktor für mikroangiopathische Veränderungen bei erwachsenen Patienten mit Typ 1 Diabetes: Eine multizentrische Feldstudie. *Diabetologie und Stoffwechsel, 1* (5), 305-310.
- Busch, M. A., Maske, U. E., Ryl, L., Schlack, R. & Hapke, U. (2013). Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, 56* (5/6), 733-739
- Campayo, A., de Jonge, P., Roy, J. F., Saz, P., de la Cámara, C., Quintanilla, M. A. et al.; ZARADEMP Project. (2010). Depressive disorder and incident diabetes mellitus: the effect of characteristics of depression. *American Journal of Psychiatry, 167* (5), 580-588.
- Carper, M. M., Traeger, L., Gonzalez, J. S., Wexler, D. J., Psaros, C. & Safren, S. A. (2013). The differential associations of depression and diabetes distress with quality of life domains in type 2 diabetes. *Journal of Behavioral Medicine, 37* (3), 501-510.
- Castelnau, C., Olie, J. P. & Loo, H. (1998). [Subthreshold depressive disorders: description and importance for secondary prevention in psychiatry]. [Article in French]. *Encephale, 24* (5), 405-414.
- Cebulla, U. Kulzer, B. & Inhof, P. (1992). Entwicklung und empirische Prüfung eines Inventars zur Erfassung der Angst vor Hypoglykämie und deren Behandlungsvariablen bei Typ 1-Diabetikern. *Praxis der Klinischen Verhaltensmedizin und Rehabilitation, 5*, 43-46.
- Champaneri, S., Wand, G. S., Malhotra, S. S., Casagrande, S. S. & Golden, S. H. (2010). Biological basis of depression in adults with diabetes. *Current Diabetes Reports, 10* (6), 396-405.
- Chantelau, E. (1999). Zur Pathogenese der diabetischen Podopathie. *Der Internist, 40* (10), 994-1001.
- Charmaz, K. (1987). Struggling for a self: identity levels of the chronically ill. *Research in the Sociology of Health Care, 6*, 283-321.



- Chen, P. C., Chan, Y. T., Chen, H. F., Ko, M. C. & Li, C. Y. (2013). Population-based cohort analyses of the bidirectional relationship between type 2 diabetes and depression. *Diabetes Care*, 36 (2), 376-382.
- Chernyak, N., Kulzer, B., Hermanns, N., Schmitt, A., Gahr, A., Haak, T. et al. (2010). Within-trial economic evaluation of diabetes-specific cognitive behaviour therapy in patients with type 2 diabetes and subthreshold depression. *BMC Public Health*, 10, 625.
- Chernyak, N., Petrak, F., Plack, K., Hautzinger, M., Müller, M. J., Giani, G. et al. (2009). Cost-effectiveness analysis of cognitive behaviour therapy for treatment of minor or mild-major depression in elderly patients with type 2 diabetes: study protocol for the economic evaluation alongside the MIND-DIA randomized controlled trial (MIND-DIA CEA). *BMC Geriatrics*, 9, 25.
- Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita, K., van der Velde, M., Astor, B. C., Woodward, M., Levey, A. S., de Jong, P. E. et al. (2010). Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet*, 375 (9731), 2073-2081.
- Cline, G. D., Schwartz, D. D., Axelrad, M. E. & Anderson, B. (2011). A pilot study of acute stress symptoms in parents and youth following diagnosis of type I diabetes. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 18 (4), 416-422.
- Cole, M. G. & Dendukuri, N. (2003). Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 160 (6), 1147-1156.
- Coleman, S. M., Katon, W., Lin, E. & Von Korff, M. (2013). Depression and death in diabetes; 10-year follow-up of all-cause and cause-specific mortality in a diabetic cohort. *Psychosomatics*, 54 (5), 428-436.
- Corbin, J. & Strauss, A. L. (1987). Accompaniments of chronic illness: changes in body, self, biography, and biographical time. *Research in the Sociology of Health Care*, 6, 249-281.
- Cox, D. J., Irvine, A., Gonder-Frederick, L., Nowacek, G. & Butterfield, J. (1987). Fear of hypoglycaemia: quantification, validation and utilization. *Diabetes Care*, 10 (5), 617-621.
- Crook, M. (2004). Type 2 diabetes mellitus: a disease of the innate immune system? An update. *Diabetic Medicine*, 21 (3), 203-207.
- Cryer, P. E. (2012). Severe hypoglycemia predicts mortality in diabetes. *Diabetes Care*, 35 (9), 1814-1816.
- Cuijpers, P. & Smit, F. (2004). Subthreshold depression as a risk indicator for major depressive disorder: a systematic review of prospective studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 109 (5), 325-331.
- Cuijpers, P. & Smit, F. (2008) [Subclinical depression: a clinically relevant condition?]. [Article in Dutch] *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 50 (8), 519-528.
- Cuijpers, P., Beekman, A., Smit, F. & Deeg, D. (2006). Predicting the onset of major depressive disorder and dysthymia in older adults with subthreshold depression: a community based study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21 (9), 811-818.



- Cuijpers, P., Koole, S. L., van Dijke, A., Roca, M., Li, J. & Reynolds III, C. F. (2012). Psychotherapy for subclinical depression: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 205, 268-274.
- Daley, S. E., Hammen, C. & Rao, U. (2000). Predictors of first onset and recurrence of major depression in young women during the 5 years following high school graduation. *Journal of Abnormal Psychology*, 109 (3), 525-533.
- Dankert, A., Duran, G., Engst-Hastreiter, U., Keller, M., Waadt, S., Henrich, G. et al. (2003). Fear of progression in patients with cancer, diabetes mellitus and chronic arthritis. *Die Rehabilitation*, 42 (3), 155-163.
- Davydow, D. S., Hough, C. L., Russo, J. E., Von Korff, M., Ludman, E., Lin, E. H. et al. (2012). The association between intensive care unit admission and subsequent depression in patients with diabetes. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 27 (1), 22-30.
- Davydow, D. S., Katon, W. J., Lin, E. H., Ciechanowski, P., Ludman, E., Oliver, M. et al. (2013). Depression and risk of hospitalizations for ambulatory care-sensitive conditions in patients with diabetes. *Journal of General Internal Medicine*, 28 (7), 921-929.
- Debono, M. & Cachia, E. (2007). The impact of diabetes on psychological well being and quality of life. The role of patient education. *Psychology, Health and Medicine*, 12 (5), 545-555.
- de Groot, M., Anderson, R., Freedland, K. E., Clouse, R. E. & Lustman, P. J. (2001). Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 63 (4), 619-630.
- de Groot, M., Jacobson, A. M., Samson, J. A. & Welch, G. (1999). Glycemic control and major depression in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Psychosomatic Research*, 46 (5), 425-435.
- de Jonge, P., Roy, J. F., Saz, P., Marcos, G. & Lobo, A.; ZARADEMP Investigators (2006). Prevalent and incident depression in community-dwelling elderly persons with diabetes mellitus: results from the ZARADEMP project. *Diabetologia*, 49 (11), 2627-2633.
- DeLongis, A., Folkman, S. & Lazarus, R. S. (1988). The impact of daily stress on health and mood: Psychological and social resources as mediators. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54, 486-495.
- Derijks, H. J., Janknegt, R., Heerdink, E. R., De Koning, F. H., Krekels, M. M., Looij, B. J. et al. 2009. Influence of antidepressant use on glycemic control in patients with diabetes mellitus: an open-label comparative study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 29 (4), 405-408.
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Graubner, B. (Hrsg.) (2008). *ICD-10-GM 2009 - Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - 10. Revision - German Modification*. Deutscher Ärzte-Verlag.
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression (2009). S3-



- Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression-Langfassung, 1. Auflage 2009.* DGPPN, ÄZQ, AWMF - Berlin, Düsseldorf.
- diabetesDE (2013). *Diabetes in Zahlen*. Zugriff am 06.09.2013 unter [http://www.diabetesde.org/ueber\\_diabetes/was\\_ist\\_diabetes/diabetes\\_in\\_zahlen/](http://www.diabetesde.org/ueber_diabetes/was_ist_diabetes/diabetes_in_zahlen/)
- Diehm, C. (2013). Schlaganfall bei Diabetes. In diabetesDE (Hrsg.), *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2013* (S. 65-75). Mainz: Kirchheim & Co GmbH.
- DiMatteo, M. R., Lepper, H. S., & Croghan, T. W. (2000). Depression is a risk factor for non-compliance with medical treatment: a meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Archives of Internal Medicine*, 160 (14), 2101-2107.
- Diniz, B. S., Butters, M. A., Albert, S. M., Dew, M. A. & Reynolds, C. F., 3rd (2013). Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *The British Journal of Psychiatry*, 202 (5), 329-335.
- Dinkel, A. (2013). *Progredienzangst bei unheilbaren Krankheiten*. Zugriff am 06.09.2013 unter [http://www.lptw.de/archiv/vortrag/2013/dinkel\\_13.pdf](http://www.lptw.de/archiv/vortrag/2013/dinkel_13.pdf)
- Dirmaier, J., Watzke, B., Koch, U., Schulz, H., Lehnert, H., Pieper, L. et al. (2010). Diabetes in primary care: prospective associations between depression, nonadherence and glycemic control. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 79 (3), 172-178.
- Dlugosch, G., Nord-Rüdiger, D. & Tost, S. (2002). Diabetesakzeptanz: zwischen Eigenverantwortung und Abhängigkeit. In K. Lange & A. Hirsch (Hrsg.), *Psychodiabetologie: Personenzentriert beraten und behandeln* (S. 150-161). Mainz: Kirchheim Verlag.
- Doering, L. V., Moser, D. K., Riegel, B., McKinley, S., Davidson, P., Baker, H., Meischke, H. & Dracup, K. (2010). Persistent comorbid symptoms of depression and anxiety predict mortality in heart disease. *International Journal of Cardiology*, 145 (2), 188-192.
- Donnelly, L. A., Morris, A. D., Frier, B. M., Ellis, J. D., Donnan, P. T., Durrant, R., et al. (2005). Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetic Medicine*, 22 (6), 749-755.
- Egede, L. E. (2005). Effect of depression on self-management behaviors and health outcomes in adults with type 2 diabetes. *Current Diabetes Reviews*, 1 (3), 235-243.
- Egede, L. E. (2007). Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and associations with health utilization, lost productivity and functional disability. *General Hospital Psychiatry*, 29 (5), 409-416.
- Egede, L. E., Nietert, P. J. & Zheng, D. (2005). Depression and all-cause and coronary heart disease mortality among adults with and without diabetes. *Diabetes Care*, 28 (6), 1339-1345.
- Egede, L. E. & Osborn, C. Y. (2010). Role of motivation in the relationship between depression, self-care, and glycemic control in adults with type 2 diabetes. *The Diabetes Educator*, 36 (2), 276-283.
- Eehalt, S., Dietz, K., Willasch, A. M. & Neu, A.; Baden-Württemberg Diabetes Incidence Registry (DIARY) Group. (2010). Epidemiological perspectives on type 1 diabetes in



- childhood and adolescence in Germany: 20 years of the Baden-württemberg Diabetes Incidence Registry (DIARY). *Diabetes Care*, 33 (2), 338-340.
- Ehrmann, D., Hermanns, N., Haak, T. & Kulzer B. (2014). *The Influence of Diabetes-related Distress on Depression*. Zugriff am 01.12.2014 unter [http://www.fidam.de/fileadmin/fidam/media/Downloads/ADA\\_2014/ehrmann\\_distress.pdf](http://www.fidam.de/fileadmin/fidam/media/Downloads/ADA_2014/ehrmann_distress.pdf)
- Ehrmann, D., Kulzer, B., Haak, T. & Hermanns, N. (2015). Longitudinal relationship of diabetes-related distress and depressive symptoms: Analysing incidence and persistence. *Diabetic Medicine*. In press.
- Ellert, U. & Bellach, B.-M. (1999). Der SF-36 im Bundes-Gesundheitssurvey – Beschreibung einer aktuellen Normstichprobe. *Gesundheitswesen*, 61 (2), 184-190.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai, S. R., Kaptoge, S., Thompson, A., Di Angelantonio, E., Gao, P., Sarwar, N. et al. (2011). Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *New England Journal of Medicine*, 364 (9), 829-841.
- Engum, A., Mykletun, A., Midthjell, K., Holen, A. & Dahl, A. A. (2005). Depression and diabetes: a large population-based study of sociodemographic, lifestyle, and clinical factors associated with depression in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28 (8), 1904-1909.
- Esposito, K., Mosca, C., Brancario, C., Chiodini, P., Ceriello, A. & Giugliano, D. (2011). GLP-1 receptor agonists and HBA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*, 27 (8), 1519-1528.
- Evans, C., Margison, F. & Barkham, M. (1998). The contribution of reliable and clinically significant change methods to evidence-based mental health. *Evidence Based Mental Health*, 1, 70-72.
- Even, C., Friedman, S., Dardennes, R., Zuber, M., Guelfi, J. D. (2004). [Prevalence of depression in multiple sclerosis: a review and meta-analysis] [Artikel auf Französisch]. *Revue Neurologique*, 160 (10), 917-925.
- Fan, V. S., Ramsey, S. D., Giardino, N. D., Make, B. J., Emery, C. F., Diaz, P. T. et al.; National Emphysema Treatment Trial (NETT) Research Group (2007). Sex, depression, and risk of hospitalization and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of Internal Medicine*, 167 (21), 2345-2353.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G. & Buchner, A. (2007). G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39, 175-191.
- First, M. B., Frances, A. & Pincus, H. A. (2004). *DSM-IV-TR Guidebook*. Washington, DC: American Psychiatric Pub.
- Fisher, L., Glasgow, R. E., Mullan, J. T., Skaff, M. M., Polonsky, W. H. (2008). Development of a brief diabetes distress screening instrument. *Annals of Family Medicine*, 6 (3), 246-252.



- Fisher, L., Glasgow, R. E. & Strycker, L. A. (2010a). The relationship between diabetes distress and clinical depression with glycemic control among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 33 (5), 1034-1036.
- Fisher, L., Gonzalez, J. S. & Polonsky, W. H. (2014). The confusing tale of depression and distress in patients with diabetes: a call for greater clarity and precision. *Diabetic Medicine*, 31 (7), 764-772.
- Fisher, L., Hessler, D. M., Polonsky, W. H. & Mullan, J. (2012). When is diabetes distress clinically meaningful?: establishing cut points for the Diabetes Distress Scale. *Diabetes Care*, 35 (2), 259-264.
- Fisher, L., Mullan, J. T., Arean, P., Glasgow, R. E., Hessler, D. & Masharani, U. (2010b). Diabetes distress but not clinical depression or depressive symptoms is associated with glycemic control in both cross-sectional and longitudinal analyses. *Diabetes Care*, 33 (1), 23-28.
- Fisher, L., Skaff, M. M., Mullan, J. T., Arean, P., Mohr, D., Masharani, U. et al. (2007). Clinical depression versus distress among patients with type 2 diabetes: not just a question of semantics. *Diabetes Care*, 30 (3), 542-548.
- Fuchs, A. (2011). Methodische Aspekte linearer Strukturgleichungsmodelle. Ein Vergleich von kovarianz- und varianzbasierten Kausalanalyseverfahren. In M. Meyer (Hrsg.), *Research Papers on Marketing Strategy 2 / 2011*. Lehrstuhl für BWL und Marketing Julius-Maximilians-Universität Würzburg.
- Gabriëls, G. (2009). *Die diabetische Nephropathie*. Zugriff am 20.09.2013 unter [http://www.klinikum.uni-muenster.de/fileadmin/ukminternet/daten/kliniken/medd/Z\\_Alte\\_Dateien/Standards/Diabetische Nephropathie.pdf](http://www.klinikum.uni-muenster.de/fileadmin/ukminternet/daten/kliniken/medd/Z_Alte_Dateien/Standards/Diabetische_Nephropathie.pdf)
- Gahr, A., Schmitt, A., Kulzer, B., Hermanns, N. & Haak, T. (2010). In wie weit eignet sich die „Center for Epidemiologic Studies Depression Scale“ (CES-D) zum Depressionscreening bei Diabetikern? (Abstract). *Diabetologie und Stoffwechsel*, 5 (Suppl. 1), 6. DOI: 10.1055/s-0030-1253744
- Gale, C. R., Kivimaki, M., Lawlor, D. A., Carroll, D., Phillips, A. C., Batty, G. D. (2010). Fasting glucose, diagnosis of type 2 diabetes, and depression: the Vietnam experience study. *Biological Psychiatry*, 67 (2), 189-192.
- Garay-Sevilla, M. E., Malacara, J. M., Gutiérrez-Roa, A. & González, E. (1999). Denial of disease in Type 2 diabetes mellitus: its influence on metabolic control and associated factors. *Diabetic Medicine*, 16 (3), 238-244.
- Garcia, C. S. (2012). Depression in temporal lobe epilepsy: a review of prevalence, clinical features, and management considerations. *Epilepsy Research and Treatment*, 2012: 809843.
- Garg, R., Hurwitz, S., Turchin, A. & Trivedi, A. (2013). Hypoglycemia, with or without insulin therapy, is associated with increased mortality among hospitalized patients. *Diabetes Care*, 36 (5), 1107-1110.



- Gask, L., Macdonald, W. & Bower, P. (2011). What is the relationship between diabetes and depression? a qualitative meta-synthesis of patient experience of co-morbidity. *Chronic Illness*, 7 (3), 239-252.
- Gastaldelli, A., Brodows, R. G. & D'Alessio, D. (2013). The Effect of chronic twice daily exenatide treatment on  $\beta$ -cell function in new onset type 2 diabetes. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 80 (4), 545-553.
- Gavard, J. A., Lustman, P. J. & Clouse, R. E. (1993). Prevalence of depression in adults with diabetes. An epidemiological evaluation. *Diabetes Care*, 16 (8), 1167-1178.
- Gehi, A., Haas, D., Pipkin, S. & Whooley, M. A. (2005). Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Archives of Internal Medicine*, 165 (21), 2508-2513.
- Gendelman, N., Snell-Bergeon, J. K., McFann, K., Kinney, G., Paul Wadwa, R., Bishop, F. et al. (2009). Prevalence and correlates of depression in individuals with and without type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 32 (4), 575-579.
- Giani, G., Janka, H. U., Hauner, H., Standl, E., Schiel, R., Neu, A. et al. (2004). Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. In W. A. Scherbaum & W. Kiess (Hrsg.), *Evidenzbasierte Leitlinien DDG – Aktualisierung 05/2004* (S. 1-12). Zugriff am 18.08.2013 unter [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/EBL\\_Epidemiologie\\_Update\\_2004.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Epidemiologie_Update_2004.pdf)
- Gillin, J. C. (1998). Are sleep disturbances risk factors for anxiety, depressive and addictive disorders? *Acta Psychiatrica Scandinavica Suppl.*, 393, 39-43.
- Golden, S. H., Lazo, M., Carnethon, M., Bertoni, A. G., Schreiner, P. J., Diez Roux, A. V. et al. (2008). Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *Journal of the American Medical Association*, 299 (23), 2751-2759.
- Goldney, R. D., Phillips, P. J., Fisher, L. J. & Wilson, D. H. (2004). Diabetes, depression, and quality of life: a population study. *Diabetes Care*, 27 (5), 1066-1070.
- Gonder-Frederick, L. A., Cox, D. J., Bobbitt, S. A. & Pennebaker, J. W. (1989). Mood changes associated with blood glucose fluctuations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Health Psychology*, 8 (1), 45-59.
- Gonzalez, J. S., Delahanty, L. M., Safren, S. A., Meigs, J. B. & Grant, R. W. (2008a). Differentiating symptoms of depression from diabetes-specific distress: relationships with self-care in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 51 (10), 1822-1825.
- Gonzalez, J. S., Peyrot, M., McCarl, L. A., Collins, E. M., Serpa, L., Mimiaga, M. J. et al. (2008b). Depression and diabetes treatment nonadherence: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 31 (12), 2398-2403.
- Gonzalez, J. S., Safren, S. A., Cagliero, E., Wexler D. J., Delahanty, L., Wittenberg, E. et al. (2007). Depression, self-care, and medication adherence in type 2 diabetes: relationships across the full range of symptom severity. *Diabetes Care*, 30 (9), 2222-2227.



- Gonzalez, J. S., Safren, S. A., Delahanty, L. M., Cagliero, E., Wexler, D. J., Meigs, J. B. et al. (2008c). Symptoms of depression prospectively predict poorer self-care in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, 25 (9), 1102-1107.
- Görlitz, N., Keller, M. & Ziegler, A. G. (2008). Auswertung des Disease Management Programms Typ-2-Diabetes in Bayern - Prävalenzen von Folgeerkrankungen. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 3, A234.
- Green, A. J., Fox, K. M. & Grandy, S.; SHIELD Study Group (2012). Self-reported hypoglycemia and impact on quality of life and depression among adults with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 96 (3), 313-318.
- Gregg, J. A., Callaghan, G. M., Hayes, S. C. & Glenn-Lawson, J. L. (2007). Improving diabetes self-management through acceptance, mindfulness, and values: a randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 75 (2), 336-343.
- Grigsby, A. B., Anderson, R. J., Freedland, K. E., Clouse, R. E., Lustman, P. J. (2002). Prevalence of anxiety in adults with diabetes: a systematic review. *Journal of Psychosomatic Research*, 53 (6), 1053-1060.
- Grimaldi, A. & Heurtier, A. (1999). Epidemiology of cardio-vascular complications of diabetes. *Diabetes and Metabolism*, 25 (Suppl. 3), 12-20.
- Gump, B. B., Matthews, K. A., Eberly, L. E. & Chang, Y. F.; MRFIT Research Group (2005). Depressive symptoms and mortality in men: results from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Stroke*, 36 (1), 98-102.
- Guo, J., Whittemore, R., Jeon, S., Grey, M., Zhou, Z. G., He, G. et al. (2014). Diabetes self-management, depressive symptoms, metabolic control and satisfaction with quality of life over time in Chinese youth with type 1 diabetes. *Journal of Clinical Nursing*, 24 (9-10), 1258-1268.
- Hadlandsmyth, K., White, K. S., Nesin, A. E. & Greco, L. A. (2013). Proposing an Acceptance and Commitment Therapy Intervention to Promote Improved Diabetes Management in Adolescents: A Treatment Conceptualization. *International Journal of Behavioural Consultation and Therapy*, 7 (4), 12-15.
- Halen, N. V., Cukor, D., Constantiner, M. & Kimmel, P. L. (2012). Depression and mortality in end-stage renal disease. *Current Psychiatry Reports*, 14 (1), 36-44.
- Hammes, H. P. & Lemmen, K. D. (2008). Diabetische Retinopathie und Makulopathie. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 3, 147-150.
- Hanel, W., Ambrosch, A. & Lobmann, R. (2009). Das diabetische Fußsyndrom. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 4 (3), 33-52.
- Hardt, J., Petrak, F., Egle, U. T., Kappis, B., Schulz, G. & Küstner, E. (2003). Was misst der FKV? Eine Überprüfung des Freiburger Fragebogens zur Krankheitsverarbeitung bei Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*, 32 (1), 41-50.
- Harris, M. D. (2003). Psychosocial aspects of diabetes with an emphasis on depression. *Current Diabetes Reports*, 3 (1), 49-55.



- Härter, M. & Baumeister, H. (2007a). Ätiologie psychischer Störungen bei chronischen körperlichen Erkrankungen. In M. Härter, H. Baumeister & J. Bengel (Hrsg.), *Psychische Störungen bei körperlichen Erkrankungen* (S. 1-14). Berlin: Springer.
- Härter, M., Baumeister, H., Reuter, K., Jacobi, F., Höfler, M., Bengel, J. et al. (2007b). Increased 12-month prevalence rates of mental disorders in patients with chronic somatic disease. *Psychotherapy and psychosomatics*, 76 (6), 354-360.
- Härter, M., Baumeister, H., Reuter, K., Wunsch, A. & Bengel, J. (2002). Epidemiologie komorbider psychischer Störungen bei Rehabilitanden mit muskuloskelettalen und kardiovaskulären Erkrankungen. *Rehabilitation*, 41 (6), 367-374.
- Hasslacher, C. (2008). Nephropathien bei Stoffwechselstörungen – Diabetische Nephropathie. In W. Domschke, M. Berger, W. Hohenberger, T. Meinertz, K. Possinger, D. Reinhardt (Hrsg.), *Therapie-Handbuch* (5. Aufl.) (H 6.2., 1-4), München: Urban & Fischer.
- Hauner, H. (2013). Diabetesepidemie und Dunkelziffer. In diabetesDE (Hrsg.), *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2013* (S. 10-16). Mainz: Kirchheim & Co GmbH.
- Hauner, H., Hanisch, J., Bramlage, P., Steinhagen-Thiessen, E., Schunkert, H., Jöckel, K. H. et al. (2008). Prevalence of undiagnosed Type-2-diabetes mellitus and impaired fasting glucose in German primary care: data from the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 116 (1), 18-25.
- Haupt, E. & Bojunga, J. (2003). Diabetes mellitus und Infektionskrankheiten. In H. Mehnert, E. Standl, K.-H. Usadel & H.-U. Häring (Hrsg.), *Diabetologie in Klinik und Praxis* (5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage) (S. 651-655). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Haupt, E., Standl, E., & Mehnert, H. (2003). Behandlung mit insulinotropen oralen Antidiabetika. In H. Mehnert, E. Standl, K.-H. Usadel & H.-U. Häring (Hrsg.), *Diabetologie in Klinik und Praxis* (5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage) (S. 156-191). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Hautzinger, M. & Bailer, M. (1991). Allgemeine Depressionsskala (ADS). Die deutsche Version des CES-D. Beltz: Weinheim.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Hofmeister, D. & Keller, F. (2012). ADS: Allgemeine Depressionsskala (2. überarbeitete, neu normierte Auflage). Göttingen: Hogrefe.
- Heidemann, C., Du, Y. & Scheidt-Nave, C. (2011). Diabetes mellitus in Deutschland. In Robert Koch-Institut (Hrsg.), *GBE kompakt 2* (3). Berlin: RKI.
- Heidemann, C., Du, Y., Schubert, I., Rathmann, W. & Scheidt-Nave, C. (2013). Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56 (5/6), 668-677.
- Henkel, V., Mergl, R., Kohlen, R., Maier, W., Möller, H. J. & Hegerl, U. (2003). Identifying depression in primary care: a comparison of different methods in a prospective cohort study. *British Medical Journal*, 326 (7382), 200-201.



- Hemmelgarn, B. R., Manns, B. J., Lloyd, A., James, M. T., Klarenbach, S., Quinn, R. R. et al.; Alberta Kidney Disease Network (2010). Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *Journal of the American Medical Association*, 303 (5), 423-429.
- Hepp, K. D. & Häring, H.-U. (2003). Einführung in die Biochemie und Pathophysiologie des Stoffwechsels. In H. Mehnert, E. Standl, K.-H. Usadel & H.-U. Häring (Hrsg.), *Diabetologie in Klinik und Praxis* (5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage) (S. 28-40). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Hermanns, N. (2011). Diabetes und Depression. *Der Diabetologe*, 7 (1), 31-32.
- Hermanns, N., Kulzer, B. & Haak, T. (2012). *Is Diabetes related distress a risk factor for depression in Diabetes?* Zugriff am 01.12.2014 unter [http://www.fidam.de/fileadmin/fidam/media/Downloads/ADA/diabetes\\_related\\_distress.pdf](http://www.fidam.de/fileadmin/fidam/media/Downloads/ADA/diabetes_related_distress.pdf)
- Hermanns, N., Kulzer, B., Krichbaum, M., Kubiak, T. & Haak, T. (2005a). Affective and anxiety disorders in a German sample of diabetic patients: prevalence, comorbidity and risk factors. *Diabetic Medicine*, 22 (3), 293-300.
- Hermanns, N., Kulzer, B., Krichbaum, M., Kubiak, T. & Haak, T. (2006). How to screen for depression and emotional problems in patients with diabetes: comparison of screening characteristics of depression questionnaires, measurement of diabetes-specific emotional problems and standard clinical assessment. *Diabetologia*, 49 (3), 469-477.
- Hermanns, N., Kulzer, B., Kubiak, T. & Haak, T. (2005b). Lebensqualität, psychische Befindlichkeit und Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen bei Typ 1 Diabetikern mit Hypoglykämieproblemen. *Diabetes und Stoffwechsel*, 14 (Suppl. 1), 186-187.
- Hermanns, N., Kulzer, B., Kubiak, T., Krichbaum, M. & Haak, T. (2007a). The effect of an education programme (HyPOS) to treat hypoglycaemia problems in patients with type 1 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 23 (7), 528-538.
- Hermanns, N., Scheff, C., Kulzer, B. & Haak, T. (2009). Validierung eines Fragebogens zur Erfassung von diabetesbezogenen Belastungen (Diabetes Distress Scale - DDS). *Diabetologie und Stoffwechsel*, 4 - P\_100. DOI: 10.1055/s-0029-1221905
- Hermanns, N., Scheff, C., Kulzer, B., Weyers, P., Pauli, P., Kubiak, T. et al. (2007b). Association of glucose levels and glucose variability with mood in type 1 diabetic patients. *Diabetologia*, 50 (5), 930-933.
- Hermanns, N., Schmitt, A., Gahr, A., Herder, C., Nowotny, B., Roden, M. et al. (2015). The Effect of a Diabetes-Specific Cognitive Behavioral Treatment Program (DIAMOS) for Patients With Diabetes and Subclinical Depression: Results of a Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*, 38 (4), 551-560.
- Herschbach, P., Berg, P., Dankert, A., Duran, G., Engst-Hastreiter, U., Waadt, S. et al. (2005). Fear of progression in chronic diseases: psychometric properties of the Fear of Progression Questionnaire. *Journal of Psychosomatic Research*, 58 (6), 505-511.



- Herschbach, P., Berg, P., Waadt, S., Duran, G., Engst-Hastreiter, U., Henrich, G. et al. (2010). Group Psychotherapy of Dysfunctional Fear of Progression in Patients with Chronic Arthritis or Cancer. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 79, 31-38.
- Herschbach, P., Dankert, A., Duran-Atzinger, G., Waadt, S., Engst-Hastreiter, U., Keller, M. et al. (2001). *Diagnostik von Progredienzangst – Entwicklung eines Fragebogens zur Erfassung von Progredienzangst bei Patienten mit Krebserkrankungen, Diabetes mellitus und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in der Rehabilitation*. Zugriff am 06.09.2013 unter <http://forschung.deutsche-rentenversicherung.de/ForschPortalWeb/rehaDoc.pdf?rehaid=82EF8B8F899B55CEC1256E6A003B729D>
- Hewer, W. (2007). Psychische Symptome bei somatischen Erkrankungen: Schilddrüse und Diabetes. In M. Teising, L. M. Drach, H. Gutzmann, M. Haupt, R. Kortus & D. K. Wolter (Hrsg.), *Alt und psychisch krank. Diagnostik, Therapie und Versorgungsstrukturen im Spannungsfeld von Ethik und Ressourcen* (S. 283-292). Stuttgart: Kohlhammer.
- Higgins, E. T. (1987). Self-discrepancy: A theory relating self and affect. *Psychological Review*, 94 (3), 319-340.
- Hinz, A., Kohlmann, T., Stöbel-Richter, Y., Zenger, M. & Brähler, E. (2014). The quality of life questionnaire EQ-5D-5L: psychometric properties and normative values for the general German population. *Quality of Life Research*, 23 (2), 443-447.
- Hirsch, A. (2002). Burn-out bei Diabetes: wenn die Kraft schwindet. In K. Lange & A. Hirsch (Hrsg.), *Psychodiabetologie: Personenzentriert beraten und behandeln* (S. 162-177). Mainz: Kirchheim Verlag.
- Hofmann, M., Köhler, B., Leichsenring, F. & Kruse, J. (2013). Depression as a risk factor for mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*, 8 (11), e79809.
- Holden, S. H., Barnett, A. H., Peters, J. R., Jenkins-Jones, S., Poole, C. D., Morgan et al. (2013). The incidence of type 2 diabetes in the United Kingdom from 1991 to 2010. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15 (9), 844-852.
- Holmes, T. & Rahe, R. (1967). Social Readjustment Rating Scale. *Journal of Psychosomatic Research*, 11 (2), 213-218.
- Horwath, E., Johnson, J., Klerman, G. L. & Weissman, M. M. (1992). Depressive symptoms as relative and attributable risk factors for first-onset major depression. *Archives of General Psychiatry*, 49 (10), 817-823.
- Hotopf, M., Chidgey, J., Addington-Hall, J. & Ly, K. L. (2002). Depression in advanced disease: a systematic review Part 1. Prevalence and case finding. *Palliative Medicine*, 16 (2), 81-97.
- Howren, M. B., Lamkin, D. M. & Suls, J. (2009). Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 71 (2), 171-186.
- Hsu, P. F., Sung, S. H., Cheng, H. M., Yeh, J. S., Liu, W. L., Chan, W. L. et al. (2013). Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortal-



- ity in type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Diabetes Care*, 36 (4), 894-900.
- Hunger-Dathe, W., Braun, A., Müller, U. A., Schiel, R., Femerling, M. & Risse, A. (2003). Insulin pump therapy in patients with Type 1 diabetes mellitus: results of the Nationwide Quality Circle in Germany (ASD) 1999-2000. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 111 (7), 428-434.
- Huppertz, E., Pieper, L., Klotsche, J., Pittrow, D., Böhler, S., Lehnert, H., Wittchen, H.-U. (2009). Quality of glycemic control as re-lected by HbA1c - diabetes mellitus in German primary care: Results of the DETECT study. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 117 (1), 6-14.
- Icks, A., Albers, B., Haastert, B., Pechlivanis, S., Bokhof, B., Slomiany, U. et al.; for the Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group and the German BMBF Competence Network for Diabetes Mellitus (2013b). Diabetes incidence does not differ between subjects with and without high depressive symptoms-5-year follow-up results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Diabetic Medicine*, 30 (1), 65-69.
- Icks, A., Albers, B., Haastert, B., Pechlivanis, S., Pundt, N., Slomiany, U. et al. (2013a). Risk for high depressive symptoms in diagnosed and previously undetected diabetes: 5-year follow-up results of the Heinz Nixdorf Recall study. *PLoS One*, 8 (2), e56300.
- Icks, A., Kruse, J., Dragano, N., Broecker-Preuss, M., Slomiany, U., Mann, K. et al.; Heinz Nixdorf Recall Study Investigator Group (2008). Are symptoms of depression more common in diabetes? Results from the Heinz Nixdorf Recall study. *Diabetic Medicine*, 25 (11), 1330-1136.
- International Diabetes Federation (2012). *Diabetes Atlas* (Fifth Edition). Zugriff am 18.08.2013 unter <http://www.idf.org/diabetesatlas>
- IPA Gruppe Düsseldorf (2010). *Insulin Pumpen Antrag. Empfehlung für Kostenübernahmeanträge von Insulinpumpen zur Vorlage bei der Krankenkasse – Konsensus für Nordrhein*. Zugriff am 01.09.2013 unter <http://www.diabetes-technologie.de/download/Empfehlungen-InsulinPumpenAntrag.pdf>
- Ismail, K., Winkley, K., Stahl, D., Chalder, T. & Edmonds, M. (2007). A cohort study of people with diabetes and their first foot ulcer: the role of depression on mortality. *Diabetes Care*, 30 (6), 1473-1479.
- Jacobi, F. (2007). Psychische Störungen bei Patienten mit muskuloskelettalen, Herz-Kreislauf-, Tumor-, Atemwegs- und Stoffwechselerkrankungen aus der Allgemeinbevölkerung. In M. Härter, H. Baumeister & J. Bengel (Hrsg.), *Psychische Störungen bei körperlichen Erkrankungen* (S. 45-54). Berlin: Springer.
- Jacobi, F., Höfler, M., Siegert, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L., Busch, M. A., Hapke, U., Maske, U., Seiffert, I., Gaebel, W., Maier, W., Wagner, M., Zielasek, J. & Wittchen, H.-U. (2014). Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH). *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 23 (3), 304-319.



- Jacobson, N. S. & Truax, P. (1991). Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 59 (1), 12-19.
- Janka, H. U. (1986). Arterielle Verschlusskrankheit bei Diabetes mellitus. In U. Gleichmann & H. Sauer (Hrsg.), *Herz und Diabetes* (S. 1-8). Darmstadt: Steinkopff-Verlag.
- Janka, H. U., Redaelli, M., Gandjour, A., Giani, G., Hauner, H., Michaelis, D. et al. (2000). *Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG*. Zugriff am 18.08.2013 unter <http://buster.zibmt.uni-ulm.de/ftp/leitlin/DDGEpid.pdf>
- Janzen Claude, J. A., Hadjistavropoulos, H. D. & Friesen, L. (2013). Exploration of Health Anxiety among Individuals with Diabetes: Prevalence and Implications. *Journal of Health Psychology*, 19 (2), 312-322.
- Joost, H. G., Giesen, K., Kluge, R., Ortlepp, J. & Plum, L. (2000). Insulinresistenz und metabolisches Syndrom. *Zeitschrift für Kardiologie*, 89 (5), 377-382.
- Joussen, A.M., Fauser, S., Krohne, T. U., Lemmen, K.-D., Lang, G. E. & Kirchhof B. (2003). Diabetische Retinopathie. *Der Ophthalmologe*, 100 (5), 363-370.
- Judd, L. L., Akiskal, H. S. & Paulus, M. P. (1997). The role and clinical significance of subsyndromal depressive symptoms (SSD) in unipolar major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 45 (1-2), 5-17.
- Judd, L. L., Paulus, M. P., Wells, K. B. & Rapaport, M. H. (1996). Socioeconomic burden of subsyndromal depressive symptoms and major depression in a sample of the general population. *The American Journal of Psychiatry*, 153 (11), 1411-1417.
- Judd, L. L., Schettler, P. J. & Akiskal, H. S. (2002). The prevalence, clinical relevance, and public health significance of subthreshold depressions. *The Psychiatric Clinics of North America*, 25 (4), 685-698.
- Kakleas, K., Kandyla, B., Karayianni, C. & Karavanaki, K. (2009). Psychosocial problems in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolism*, 35 (5), 339-350.
- Kamradt, M., Bozorgmehr, K., Krisam, J., Freund, T., Kiel, M., Qreini, M. et al. (2014). Assessing self-management in patients with diabetes mellitus type 2 in Germany: validation of a German version of the Summary of Diabetes Self-Care Activities measure (SDSCA-G). *Health and Quality of Life Outcomes*, 12 (1), 185.
- Katerndahl, D., Calmbach, W. L. & Becho, J. (2012). Effect of comorbid depression on outcomes in diabetes and its relationship to quality of care and patient adherence: a statewide primary care ambulatory research and resources consortium study. *The Primary Care Companion to CNS Disorders*, 14 (3), PCC.11m01269.
- Katon, W. J. (2003). Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biological Psychiatry*, 54 (3), 216-226.
- Katon, W. J. (2011). Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 13 (1), 7-23.

- Katon, W. J., Fan, M. Y., Unutzer, J., Taylor, J. T., Pincus, H. & Schoenbaum, M. (2008). Depression and diabetes: A potentially lethal combination. *Journal of Internal Medicine*, 23 (10), 1571-1575.
- Katon, W. J., Lin, E., Russo, J. & Unutzer, J. (2003). Increased medical costs of a population-based sample of depressed elderly patients. *Archives of General Psychiatry*, 60 (9), 897-903.
- Katon, W. J., Lin, E. H., Williams, L. H., Ciechanowski, P., Heckbert, S. R., Ludman, E. et al. (2010a). Comorbid depression is associated with an increased risk of dementia diagnosis in patients with diabetes: a prospective cohort study. *Journal of General Internal Medicine*, 25 (5), 423-429.
- Katon, W. J., Russo, J. E., Heckbert, S. R., Lin, E. H., Ciechanowski, P., Ludman, E. et al. (2010b). The relationship between changes in depression symptoms and changes in health risk behaviors in patients with diabetes. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25 (5), 466-475.
- Katon, W., Russo, J., Lin, E. H., Heckbert, S. R., Ciechanowski, P., Ludman, E. J. et al., (2009a). Depression and diabetes: factors associated with major depression at five-year follow-up. *Psychosomatics*, 50 (6), 570-579.
- Katon, W., Russo, J., Lin, E. H., Heckbert, S. R., Karter, A. J., Williams, L. H. et al. (2009b). Diabetes and poor disease control: is comorbid depression associated with poor medication adherence or lack of treatment intensification? *Psychosomatic Medicine*, 71 (9), 965-972.
- Katon, W. J., Rutter, C., Simon, G., Lin, E. H., Ludman, E., Ciechanowski, P. et al. (2005). The association of comorbid depression with mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28 (11), 2668-2672.
- Kaufmann, R. (2003). Hautkrankheiten. In H. Mehnert, E. Standl, K.-H. Usadel & H.-U. Häring (Hrsg.), *Diabetologie in Klinik und Praxis* (5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage) (S. 606-623). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Kellerer, M. & Häring, H-U. (2003). Epidemiologie, Klinik, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In H. Mehnert, E. Standl, K.-H. Usadel & H.-U. Häring (Hrsg.), *Diabetologie in Klinik und Praxis* (5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage) (S. 68-80). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Kerner, W. & Brückel, J. (2011). Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. In M. Kellerer, S. Matthaei im Auftrag der DDG (Hrsg.), *Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (Aktualisierte Version 2011)*. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 6 (Supplement 2), S107-S110.
- Khaled, S. M., Bulloch, A. G., Williams, J. V., Lavorato, D. H. & Patten, S. B. (2011). Major depression is a risk factor for shorter time to first cigarette irrespective of the number of cigarettes smoked per day: evidence from a National Population Health Survey. *Nicotine and Tobacco Research*, 13 (11), 1059-1067.



- Kissela, B. M., Khoury, J., Kleindorfer, D., Woo, D., Schneider, A., Alwell, K. et al. (2005). Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care*, 28 (2), 355-359.
- Klein, J. P. & Belz, M. (2014). *Psychotherapie chronischer Depression. Praxisleitfaden CBASP*. Göttingen: Hogrefe.
- Klesse, C., Baumeister, H., Bengel, J. & Härter, M. (2008). Somatische und psychische Komorbidität. *Psychotherapeut*, 53 (1), 49-62.
- Knol, M. J., Derijks, H. J., Geerlings, M. I., Heerdink, E. R., Souverein, P. C., Gorter, K. J. et al. (2008). Influence of antidepressants on glycaemic control in patients with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 17 (6), 577-586.
- Knol, M. J., Heerdink, E. R., Egberts, A. C., Geerlings, M. I., Gorter, K. J., Numans, M. E. et al. (2007). Depressive symptoms in subjects with diagnosed and undiagnosed type 2 diabetes. *Psychosomatic Medicine*, 69 (4), 300-305.
- Knol, M. J., Twisk, J. W., Beekman, A. T., Heine, R. J., Snoek, F. J. & Pouwer, F. (2006). Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia*, 49 (5), 837-845.
- Köbberling, J. (1969). Untersuchungen zur Genetik des Diabetes mellitus. Eine geeignete Methode zur Durchführung von Alterskorrekturen. *Diabetologia* 5 (6), 392-396.
- Köbberling, J. (1971). Studies on the genetic heterogeneity of diabetes mellitus. *Diabetologia*, 7 (1), 46-49.
- Kokoszka, A., Pouwer, F., Jodko, A., Radzio, R., Mućko, P., Bieńkowska, J. et al. (2009). Serious diabetes-specific emotional problems in patients with type 2 diabetes who have different levels of comorbid depression: a Polish study from the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. *European Psychiatry*, 24 (7), 425-430.
- Köster, I., Schubert, I. & Huppertz, E. (2012). Fortschreibung der KoDiM-Studie: Kosten des Diabetes mellitus 2000–2009. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 137, 1013-1016.
- Kothari, V., Stevens, R. J., Adler, A. I., Stratton, I. M., Manley, S. E., Neil, H. A. et al. (2002). UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke*, 33, 1776-1781.
- Kouwenhoven, S. E., Kirkevold, M., Engedal, K. & Kim, H. S. (2011). Depression in acute stroke: prevalence, dominant symptoms and associated factors. A systematic literature review. *Disability and Rehabilitation*, 33 (7), 539-556.
- Krille, S., Kulzer, B., Reinecker, H., Haak, T. & Hermanns, N. (2008). Einflüsse von Psyche und Verhalten auf den Krankheitsverlauf (F54) bei Diabetes mellitus: Prävalenz und Screeningmethoden. *Verhaltenstherapie und Verhaltensmedizin*, 29 (4), 323-335.
- Kruse, J. (2010). Diabetes und Depression – eine folgenschwere Interaktion. *Ärztliche Psychotherapie und Psychosomatische Medizin*, 2, 95-100.
- Kruse, J., Petrak, F., Herpertz, S., Albus, C., Lange, K., Kulzer, B. (2006). Diabetes mellitus und Depression – eine lebensbedrohliche Interaktion. *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie*, 52, 289-309.



- Kruse, J., Schmitz, N. & Thefeld, W.; German National Health Interview and Examination Survey. (2003). On the association between diabetes and mental disorders in a community sample: results from the German National Health Interview and Examination Survey. *Diabetes Care*, 26 (6), 1841-1846.
- Kubiak, T., Hermanns, N., Schreckling, H.-J., Kulzer, B. & Haak, T. (2006). Evaluation of a self-management-based patient education program for the treatment and prevention of hypoglycemia-related problems in type 1 diabetes. *Patient Education and Counseling*, 60 (2), 228-234.
- Kulzer, B. (1996). Angst vor Unterzuckerungen. In C. W. Kohlmann & B. Kulzer (Hrsg.), *Diabetes und Psychologie* (S. 64-80). Bern: Huber.
- Kulzer, B., Albus, C., Herpertz, S., Kruse, J., Lange, K., Lederbogen, F. & Petrak F. (2013). Psychosoziales und Diabetes (Teil 1). S2-Leitlinie Psychosoziales und Diabetes – Langfassung. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 4 (3), 198-242.
- Kulzer, B., Schmitt, A., Gahr, A., Haak, T. & Hermanns, N. (2014). The effect of a diabetes-specific cognitive behavioural treatment programme (DIAMOS) for people with diabetes and subthreshold depression (Abstract). *Diabetologia*, 57 (Suppl. 1), S1-S564.
- Kulzer, B., Schmitt, A., Gahr, A., Haak, T., Kruse, J. & Hermanns, N. (2012). „Stepped Care-Ansatz“ zur Behandlung von Depressionen bei Menschen mit Diabetes. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*, 21, 241-244.
- Kuniß, N., Kramer, G., Müller, N., Kloos, C., Wolf, G., Müller, U. A. (2014). Wie wirken sich Hypoglykämien auf die Prävalenz diabetesbezogener Belastungen aus? (Abstract). *Diabetologie und Stoffwechsel*, 9 – P256.
- Kuttner, M. J., Delamater, A. M. & Santiago, J. V. (1990). Learned helplessness in diabetic youths. *Journal of Pediatric Psychology*, 15 (5), 581-594.
- Ladwig, K. H., Emeny, R. T., Häfner, S. & Lacruz, M. E. (2011). Die Bedeutung der Depression als Risikofaktor bei der Entstehung und Progression der koronaren Herzerkrankung (KHK). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 54 (1), 59-65.
- Lammi, N., Blomstedt, P. A., Moltchanova, E., Eriksson, J. G., Tuomilehto, J. & Karvonen, M. (2008). Marked temporal increase in the incidence of type 1 and type 2 diabetes among young adults in Finland. *Diabetologia*, 51 (5), 897-899.
- Lammi, N., Taskinen, O., Moltchanova, E., Notkola, I. L., Eriksson, J. G., Tuomilehto, J. et al. (2007). A high incidence of type 1 diabetes and an alarming increase in the incidence of type 2 diabetes among young adults in Finland between 1992 and 1996. *Diabetologia*, 50 (7), 1393-1400.
- Langewitz, W., Wössmer, B., Iseli, J. & Berger, W. (1997). Psychological and metabolic improvement after an outpatient teaching program for functional intensified insulin therapy (FIT). *Diabetes Research and Clinical Practice*, 37 (3), 157-164.
- Languren, G., Montiel, T., Julio-Amilpas, A. & Massieu, L. (2013). Neuronal damage and cognitive impairment associated with hypoglycemia: An integrated view. *Neurochemistry International*, 63 (4), 331-343.



- Larsen, C. M., Faulenbach, M., Vaag, A., Volund, A., Eshes, J. A., Seifert, B. et al. (2007). Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*, 356 (15), 1517-1526.
- Laube, M. & Mehnert, H. (2003). Ernährungstherapie. In H. Mehnert, E. Standl, K.-H. Usadel & H.-U. Häring (Hrsg.), *Diabetologie in Klinik und Praxis* (5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage) (S. 156-191). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Lawall, H. (2013). Diabetes und Fußerkkrankungen. In diabetesDE (Hrsg.), *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2013* (S. 86-120). Mainz: Kirchheim & Co GmbH.
- Lazarus, R. (1981). Stress und Stressbewältigung – ein Paradigma. In S. Filipp (Hrsg.), *Kritische Lebensereignisse* (S. 198-232). München: Urban und Schwarzenberg.
- Leal, J., Gray, A. M. & Clarke, P. M. (2009). Development of life-expectancy tables for people with type 2 diabetes. *European Heart Journal*, 30 (7), 834-839.
- Lett, H. S., Blumenthal, J. A., Babyak, M. A., Sherwood, A., Strauman, T., Robins, C. & Newman, M. F. (2004). Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosomatic Medicine*, 66 (3), 305-315.
- Leung, Y. W., Flora, D. B., Gravely, S., Irvine, J., Carney, R. M. & Grace, S. L. (2012). The impact of premorbid and postmorbid depression onset on mortality and cardiac morbidity among patients with coronary heart disease: meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 74 (8), 786-801.
- Lewko, J., Polityńska, B., Kochanowicz, J., Zarzycki, W., Okruszko, A., Sierakowska, M. et al. (2007). Quality of life and its relationship to the degree of illness acceptance in patients with diabetes and peripheral diabetic neuropathy. *Advances in Medical Sciences*, 52 (Suppl. 1), 144-146.
- Lewko, J., Zarzycki, W. & Krajewska-Kulak, E. (2012). Relationship between the occurrence of symptoms of anxiety and depression, quality of life, and level of acceptance of illness in patients with type 2 diabetes. *Saudi Medical Journal*, 33 (8), 887-894.
- Lin, E. H., Katon, W., Von Korff, M., Tang, L., Williams, J. W. Jr., Kroenke, K. et al. (2003). Effect of improving depression care on pain and functional outcomes among older adults with arthritis: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 290 (18), 2428-2429.
- Lin, E. H., Rutter, C. M., Katon, W., Heckbert, S. R., Ciechanowski, P., Oliver, M. M. et al. (2010). Depression and advanced complications of diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care*, 33 (2), 264-269.
- Lin, E. H., Katon, W., Rutter, C., Simon, G. E., Ludman, E. J., Von Korff, M. et al. (2006). Effects of enhanced depression treatment on diabetes self-care. *Annals of Family Medicine*, 4 (1), 46-53.
- Linkeschova, R., Raoul, M., Bott, U., Berger, M. & Spraul, M. (2002). Less severe hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in Type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years. *Diabetic Medicine*, 19 (9), 746-751.

- Lippmann-Grob, B. (2009). Indikationen/Kontraindikationen–Vor-und Nachteile der Insulinpumpentherapie. *Der Diabetologe*, 5, 253-257.
- Lippmann-Grob, B. (2012). Rational begründete HbA1c-Werte. In T. Haak & K.-D. Palitzsch, *Diabetologie für die Praxis: Fallorientierte Darstellung - Diagnostik und Therapie* (S. 46-48). Stuttgart: Thieme Verlag.
- Lloyd, C. E., Pambianco, G. & Orchard, T. J. (2010). Does diabetes-related distress explain the presence of depressive symptoms and/or poor self-care in individuals with Type 1 diabetes? *Diabetic Medicine*, 27 (2), 234-237.
- Lloyd, C. E., Roy, T., Nouwen, A. & Chauhan, A. M. (2012). Epidemiology of depression in diabetes: international and cross-cultural issues. *Journal of Affective Disorders*, 142 (Supplement), S22-S29.
- Lobmann, R. & Lehnert, H. (2003). Hypoglykämie – Klassifikation, Therapie und vermeidbare Fehler. *Der Internist*, 44, 1275-1281.
- Lossnitzer, N., Herzog, W., Störk, S., Wild, B., Müller-Tasch, T., Lehmkuhl, E. et al.; Competence Network Heart Failure (2013). Incidence rates and predictors of major and minor depression in patients with heart failure. *International Journal of Cardiology*, 167 (2), 502-507.
- Luckie, R., Leese, G., McAlpine, R., MacEwen, C. J., Baines, P. S., Morris, A. D., et al.; DARTS/MEMO Collaboration (2007). Fear of visual loss in patients with diabetes: results of the prevalence of diabetic eye disease in Tayside, Scotland (P-DETS) study. *Diabetic Medicine*, 24 (10), 1086-1092.
- Ludman, E. J., Katon, W., Russo, J., Von Korff, M., Simon, G., Ciechanowski, P. et al. (2004). Depression and diabetes symptom burden. *General Hospital Psychiatry*, 26 (6), 430-436.
- Lustman, P. J., Anderson, R. J., Freedland, K. E., de Groot, M., Carney, R. M. & Clouse, R. E. (2000a). Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care*, 23 (7), 934-942.
- Lustman, P. J., Clouse, R. E., Ciechanowski, P. S., Hirsch, I. B. & Freedland, K. E. (2005). Depression-related hyperglycemia in type 1 diabetes: a mediational approach. *Psychosomatic Medicine*, 67 (2), 195-199.
- Lustman, P. J., Freedland, K. E., Griffith, L. S. & Clouse, R. E. (2000b). Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care*, 23 (5), 618-623.
- Lustman, P. J., Griffith, L. S., Clouse, R. E., Freedland, K. E., Eisen, S. A., Rubin, E. H. et al. (1997). Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosomatic Medicine*, 59 (3), 241-250.
- Lyketsos, C. G. & Lee, H. B. (2004). Diagnosis and treatment of depression in Alzheimer's disease. A practical update for the clinician. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17 (1-2), 55-64.



- Lyness, J. M., Kim, J., Tang, W., Tu, X., Conwell, Y., King, D. A. et al. (2007). The clinical significance of subsyndromal depression in older primary care patients. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 15 (3), 214-223.
- Lyness, J. M., Yu, Q., Tang, W., Tu, X. & Conwell, Y. (2009). Risks for depression onset in primary care elderly patients: potential targets for preventive interventions. *American Journal of Psychiatry*, 166 (12), 1375-1383.
- Maddigan, S. L., Feeny, D. H. & Johnson, J. A. (2005). Health-related quality of life deficits associated with diabetes and comorbidities in a Canadian National Population Health Survey. *Quality of Life Research*, 14 (5), 1311-1320.
- Mai, K. & Bobbert, T. (2009). *Diabetische Nephropathie*. Zugriff am 20.09.2013 unter [http://www22.univadis.de/cps\\_media/academia/casestudies/Diabetische\\_Nephropathie\\_Mikroalbuminurie\\_PDF.pdf](http://www22.univadis.de/cps_media/academia/casestudies/Diabetische_Nephropathie_Mikroalbuminurie_PDF.pdf)
- Maier, B. (2002). Ängste vor Unterzuckerungen: zwischen nützlicher Vorsicht und ständiger Angst. In K. Lange & A. Hirsch (Hrsg.), *Psychodiabetologie: Personenzentriert beraten und behandeln* (S. 216-233). Mainz: Kirchheim Verlag.
- Margraf, J. & Milenkovic, N. (2009). Klassifikation psychischer Störungen. In J. Margraf & S. Schneider (Hrsg.), *Lehrbuch der Verhaltenstherapie: Band 1: Grundlagen, Diagnostik, Verfahren, Rahmenbedingungen* (S. 181-200). Heidelberg: Springer.
- Marrero, D., Pan, Q., Barrett-Connor, E., de Groot, M., Zhang, P., Percy, C. et al.; the DPPOS Research Group (2013). Impact of diagnosis of diabetes on health-related quality of life among high risk individuals: the Diabetes Prevention Program outcomes study. *Quality of Life Research*, 23 (1), 75-88.
- Martin, A., Rief, W., Klaiberg, A. & Braehler, E. (2006). Validity of the Brief Patient Health Questionnaire Mood Scale (PHQ-9) in the general population. *General Hospital Psychiatry*, 28 (1), 71-77.
- Martínez Chamorro, M. J., Lastra Martínez, I. & Luzuriaga Tomás, C. (2001). Psychosocial characteristics of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Anales Españoles de Pediatría*, 55 (5), 406-412.
- Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., Gallwitz, B., Häring, H.-U., Joost et al. (2011). Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. In M. Kellerer, S. Matthaei im Auftrag der DDG (Hrsg.), *Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (Aktualisierte Version 2011)*. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 6 (Supplement 2), S131-S136.
- Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., Gallwitz, B., Häring, H.-U., Joost, H.-G et al. (2009). Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 4, 32-64.
- McCollum, M., Ellis, S. L., Regensteiner, J. G., Zhang, W. & Sullivan, P. W. (2007). Minor depression and health status among US adults with diabetes mellitus. *American Journal of Managed Care*, 13 (2), 65-72.
- McCrimmon, R. J. & Frier, B. M. (1994). Hypoglycaemia, the most feared complication of insulin therapy. *Diabetes Metabolism*, 20 (6), 503-512.

- Meeks, T. W., Vahia, I. V., Lavretsky, H., Kulkarni, G. & Jeste, D. V. (2011). A tune in "a minor" can "b major": a review of epidemiology, illness course, and public health implications of subthreshold depression in older adults. *Journal of Affective Disorders*, 129 (1-3), 126-142.
- Mehnert, H. (2008). Volkskrankheit Typ-2-Diabetes: Epidemiologie, Prävention, Therapie. *Ernährung & Medizin*, 23 (3), 114-116.
- Meisinger, C., Strassburger, K., Heier, M., Thorand, B., Baumeister, S. E., Giani, G. et al. (2010). Prevalence of undiagnosed diabetes and impaired glucose regulation in 35-59-year-old individuals in Southern Germany: the KORA F4 Study. *Diabetic Medicine*, 27 (3), 360-362.
- Melin, E., Thunander, M., Svensson, R., Landin-Olsson, M. & Thulesius, H. (2013). Depression, obesity, and smoking were independently associated with inadequate glycemic control in patients with type 1 diabetes. *European Journal of Endocrinology*, 168 (6), 861-869.
- Meltzer, D. & Egleston, B. (2000). How patients with diabetes perceive their risk for major complications. *Effective Clinical Practice*, 3 (1), 7-15.
- Meyer, C., Rumpf, H.-J., Hapke, U., Dilling, H., John, U. (2004). Lebenszeitprävalenz psychischer Störungen in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung. Ergebnisse der TACOS-Studie. *Der Nervenarzt*, 71 (7), 535-542.
- Mezuk, B., Eaton, W. W., Albrecht, S. & Golden, S. H. (2008). Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 31 (12), 2383-2390.
- Mezuk, B., Johnson-Lawrence, V., Lee, H., Rafferty, J. A., Abdou, C. M., Uzogara, E. E. et al. (2013). Is ignorance bliss? Depression, antidepressants, and the diagnosis of prediabetes and type 2 diabetes. *Health Psychology*, 32 (3), 254-263.
- Misra, R. & Lager, J. (2008). Predictors of quality of life among adults with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 22 (3), 217-223.
- Mitrakou, A., Ryan, C., Veneman, T., Mookan, M., Jenssen, T., Kiss, I. et al. (1991). Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *American Journal of Physiology*, 260 (1 Pt 1), E67-74.
- Mittlmeier, T., Klaue, K., Haar, P. & Beck, M. (2008). Charcot-Fuß. *Der Unfallchirurg*, 111 (4), 218-231.
- Morbach, S., Müller, E., Reike, H., Risse, A., Rümenapf, G. & Spraul, M. (2008). *Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft: Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms*. Zugriff am 20.09.2013 unter [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/EBL\\_Fusssyndrom\\_Update\\_2008.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Fusssyndrom_Update_2008.pdf)
- Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V. & Ustun, B. (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *The Lancet*, 370 (9590), 851-858.



- Müller, J., Hess, J. & Hager, A. (2012). Minor symptoms of depression in patients with congenital heart disease have a larger impact on quality of life than limited exercise capacity. *International Journal of Cardiology*, 154 (3), 265-269.
- Muthny, F. A. (1989). *Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung, FKV-Manual*. Weinheim: Beltz Test.
- Nagelkerk, J., Reick, K. & Meengs, L. (2006). Perceived barriers and effective strategies to diabetes self-management. *Journal of Advanced Nursing*, 54 (2), 151-158.
- Nardi, L., Zucchini, S., D'Alberton, F., Salardi, S., Maltoni, G., Bisacchi, N. et al. (2008). Quality of life, psychological adjustment and metabolic control in youths with type 1 diabetes: a study with self- and parent-report questionnaires. *Pediatric Diabetes*, 9 (5), 496-503.
- Narres, M., Albers, B., Kruse, J., Haastert, B., Moebus, S., Pechlivanis, S. et al., on behalf of the Heinz Nixdorf Recall Study Group and the BMBF Competence Network Diabetes mellitus (2011). Diabetes and depression – several open questions. *Diabetologie & Stoffwechsel*, 6, S4.
- Nauck, M. A., Fritsche, A. & Siegel, E. (2012). *Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft zur ICD-Kodierung bei Hypoglykämie, Diabetesentgleisungen, Multikausalen Bedingungen von Diabetesmanifestationen/-komplikationen*. Zugriff am 01.09.2013 unter [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/ICD-Kodierung\\_010312\\_Positionspapiere\\_DDG\\_DRG.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/ICD-Kodierung_010312_Positionspapiere_DDG_DRG.pdf)
- Neumann, A., Schoffer, O., Norström, F., Norberg, M., Klug, S. J. & Lindholm, L. (2014). Health-related quality of life for pre-diabetic states and type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study in Västerbotten Sweden. *Health and Quality of Life Outcomes*, 12 (1), 150.
- Nicolau, J., Rivera, R., Francés, C., Chacártegui, B. & Masmiquel, L. (2013). Treatment of depression in type 2 diabetic patients: effects on depressive symptoms, quality of life and metabolic control. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 101 (2), 148-152.
- Nicolucci, A., Kovacs Burns, K., Holt, R. I., Comaschi, M., Hermanns, N., Ishii, H. et al.; DAWN2 Study Group (2013). Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes. *Diabetic Medicine*, 30 (7), 767-777.
- Nobis, S., Lehr, D., Ebert, D. D., Baumeister, H., Snoek, F., Riper, H. et al. (2015). Efficacy of a web-based intervention with mobile phone support in treating depressive symptoms in adults with type 1 and type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 38 (5), 776-783.
- Noto, H., Tsujimoto, T., Sasazuki, T. & Noda, M. (2011). Significantly increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine Practice*, 17 (4), 616-628.
- Nouwen, A., Nefs, G., Caramlau, I., Connock, M., Winkley, K., Lloyd, C. E. et al.; European Depression in Diabetes Research Consortium (2011). 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*, 34 (3), 752-762.
- Nouwen, A., Winkley, K., Twisk, J., Lloyd, C. E., Peyrot, M., Ismail, K., et al.; European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium (2010). Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 53 (12), 2480-2486.
- Nuechterlein, K. H. (1987). Vulnerability Models for Schizophrenia. State of the Art. In: H. Häfner, W. Gattaz & W. Janzarik (Eds.), *Search for the Causes of Schizophrenia* (S. 297-316). Springer, New York.
- Nuechterlein, K. H., Dawson, M. E., Gitlin, M., Ventura, J., Goldstein, M. J., Snyder, K. S. et al. (1992). Developmental Processes in Schizophrenic Disorders: longitudinal studies of vulnerability and stress. *Schizophrenia bulletin*, 18 (3), 387-425.
- Oerter, R. & Dreher, E. (2002). Identität: das zentrale Thema des Jugendalters. In R. Oerter & L. Montada (Hrsg.), *Entwicklungspsychologie* (5., vollständig überarbeitete Auflage) (S. 290-304). Weinheim: Beltz PVU.
- Onkamo, P., Väänänen, S., Karvonen, M. & Tuomilehto, J. (1999). Worldwide increase in incidence of Type I diabetes--the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia*, 42 (12), 1395-1403.
- Ormel, J., Rijdsdijk, F. V., Sullivan, M., van Sonderen, E. & Kempen, G. I. (2002). Temporal and reciprocal relationship between IADL/ADL disability and depressive symptoms in late life. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 57 (4), 338-347.
- Ownby, R. L., Crocco, E., Acevedo, A., John, V. & Loewenstein, D. (2006). Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Archives of General Psychiatry*, 63 (5), 530-538.
- Palmér, R., Nyman, E., Penney, M., Marley, A., Cedersund, G. & Agoram, B. (2014). Effects of IL-1 $\beta$ -Blocking Therapies in Type 2 Diabetes Mellitus: A Quantitative Systems Pharmacology Modeling Approach to Explore Underlying Mechanisms. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 3, e118.
- Palmer, S., Vecchio, M., Craig, J. C., Tonelli, M., Johnson, D. W., Nicolucci, A. et al. (2013). Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Kidney International* 84 (1), 179-191.
- Pan, A., Lucas, M., Sun, Q., van Dam, R. M., Franco, O. H., Manson, J. E. et al. (2010). Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women. *Archives of Internal Medicine*, 170 (21), 1884-1891.
- Pan, A., Lucas, M., Sun, Q., van Dam, R. M., Franco, O. H., Willett, W. C. et al. (2011). Increased mortality risk in women with depression and diabetes mellitus. *Archives of General Psychiatry*, 68 (1), 42-50.
- Pan, H. H., Li, C. Y., Chen, P. C., Lee, M. D., Liang, C. Y., Hou, W. H. et al. (2012). Contributions of diabetic macro-vascular complications and hip fracture to depression onset in



- elderly patients with diabetes: an 8-year population-based follow-up study. *Journal of Psychosomatic Research*, 73 (3), 180-184.
- Panzram, G. (1984). Epidemiologic data on excess mortality and life expectancy in insulin-dependent diabetes mellitus--critical review. *Experimental and Clinical Endocrinology*, 83 (1), 93-100.
- Papelbaum, M., Moreira, R. O., Coutinho, W., Kupfer, R., Zagury, L., Freitas, S. et al. (2011). Depression, glycemic control and type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 3 (1), 26.
- Park, M., Katon, W. J. & Wolf, F. M. (2013). Depression and risk of mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis and systematic review. *General Hospital Psychiatry*, 35 (3), 217-225.
- Parsaik, A. K., Carter, R. E., Myers, L. A., Basu, A. & Kudva, Y. C. (2013). Hypoglycemia requiring ambulance services in patients with type 2 diabetes is associated with increased long-term mortality. *Endocrine Practice*, 19 (1), 29-35.
- Patel, A. (2013). Review: the role of inflammation in depression. *Psychiatria Danubina*, 25 (Suppl. 2), S216-223.
- Petrak, F., Hardt, J., Wittchen, H.-U., Kulzer, B., Hirsch, A., Hentzelt, F. et al. (2003). Prevalence of psychiatric disorders in an onset cohort of adults with type 1 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 19 (3), 216-222.
- Petrak, F. & Herpertz, S. (2009). Treatment of depression in diabetes: an update. *Current Opinion in Psychiatry*, 22 (2), 211-217.
- Petrak, F., Herpertz, S., Albus, C., Hermanns, N., Hiemke, C., Hiller, W. et al. (2013). Study protocol of the Diabetes and Depression Study (DAD): a multi-center randomized controlled trial to compare the efficacy of a diabetes-specific cognitive behavioral group therapy versus sertraline in patients with major depression and poorly controlled diabetes mellitus. *BMC Psychiatry*, 13, 206.
- Petrak, F., Herpertz, S., Albus, C., Hermanns, N., Kronfeld, K., Kruse, J. et al. (2011). Kognitive Verhaltenstherapie vs. Sertralin bei depressiven Patienten mit Diabetes mellitus: Ergebnisse der Diabetes-Depressions-Studie (DAD-Studie). *Diabetologie und Stoffwechsel*, 6 - FV61. DOI: 10.1055/s-0031-1277332
- Petrak, F., Herpertz, S., Albus, C., Hermanns, N., Hiemke, C., Hiller, W. et al. (2015). Cognitive Behavioral Therapy versus Sertraline in Patients with Depression and Poorly Controlled Diabetes mellitus. The Diabetes and Depression (DAD) Study - A Randomized Controlled Multicenter Trial. *Diabetes Care*, 38 (5), 767-775.
- Peyrot, M. & Rubin, R. R. (1997). Levels and Risks of Depression and Anxiety Symptomatology Among Diabetic Adults. *Diabetes Care*, 20 (4), 585-590.
- Peyrot, M., Rubin, R. R., Lauritzen, T., Skovlund, S. E., Snoek, F. J., Matthews, D. R. et al.; International DAWN Advisory Panel (2005). Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care*, 28 (11), 2673-2679.



- Pibernik-Okanović, M., Ajduković, D., Lovrenčić, M. V. & Hermanns, N. (2011). Does treatment of subsyndromal depression improve depression and diabetes related outcomes: protocol for a randomised controlled comparison of psycho-education, physical exercise and treatment as usual. *Trials*, 12, 17.
- Pibernik-Okanovic, M., Begic, D., Peros, K., Szabo, S. & Metelko, Z.; European Depression in Diabetes Research Consortium (2008a). Psychosocial factors contributing to persistent depressive symptoms in type 2 diabetic patients: a Croatian survey from the European Depression in Diabetes Research Consortium. *Journal of Diabetes and its Complications*, 22 (4), 246-253.
- Pibernik-Okanovic, M., Grgurevic, M., Begic, D., Szabo, S. & Metelko, Z. (2008b). Interaction of depressive symptoms and diabetes-related distress with glycaemic control in Type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine*, 25 (10), 1252-1254.
- Pickup, J. C. (2006). Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27 (3), 813-823.
- Pieper, L., Schulz, H., Klotsche, J., Eichler, T. & Wittchen, H.-U. (2008). Depression als komorbide Störung in der primär-ärztlichen Versorgung. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*, 51, 411-421.
- Polonsky, W. H., Fisher, L., Earles, J., Dudl, R. J., Lees, J., Mullan, J et al. (2005). Assessing psychosocial distress in diabetes: development of the diabetes distress scale. *Diabetes Care*, 28 (3), 626-631.
- Polonsky, W. H., Hajos, T. R., Dain, M. P. & Snoek, F. J. (2011). Are patients with type 2 diabetes reluctant to start insulin therapy? An examination of the scope and underpinnings of psychological insulin resistance in a large, international population. *Current Medical Research and Opinion*, 27 (6), 1169-1174.
- Pouwer, F., Kupper, N. & Adriaanse, M. C. (2010). Does emotional stress cause type 2 diabetes mellitus? A review from the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. *Discovery Medicine*, 9 (45), 112-1128.
- Pouwer, F., Skinner, C. T., Pibernik-Okanovic, M., Beekman, A., Cradock, S., Szabo, S. et al. (2005). Serious diabetes-specific problems and depression in a Croatian–Dutch–English Survey from the European Depression in Diabetes [EDID] Research Consortium. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 70 (2), 166-173.
- Pouwer, F. & Snoek, F. J. (2001). Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. *Diabetic Medicine*, 18 (7), 595-598.
- Poynter, B., Shuman, M., Diaz-Granados, N., Kapral, M., Grace, S. L. & Stewart, D. E. (2009). Sex differences in the prevalence of post-stroke depression: a systematic review. *Psychosomatics*, 50 (6), 563-569.
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D Scale. A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement* 1 (3), 385-401.
- Rana, J. S., Dunning, A., Achenbach, S., Al-Mallah, M., Budoff, M. J., Cademartiri, F. et al. (2012). Differences in prevalence, extent, severity, and prognosis of coronary artery disease among patients with and without diabetes undergoing coronary computed tomogra-



- phy angiography: results from 10,110 individuals from the CONFIRM (COronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes): an InteRnational Multicenter Registry. *Diabetes Care*, 35 (8), 1787-1794.
- Rathmann, W., Haastert, B., Icks, A., Löwel, H., Meisinger, C., Holle, R. et al. (2003). High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia*, 46 (2), 182-189.
- Rathmann, W., Scheidt-Nave, C., Roden, M. & Herder, C. (2013). Typ-2-Diabetes: Prävalenz und Relevanz angeborener und erworbener Faktoren für die Prädiktion. *Deutsches Ärzteblatt International*, 110 (19), 331-337.
- Rathmann, W., Strassburger, K., Heier, M., Holle, R., Thorand, B., Giani, G. et al. (2009). Incidence of Type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors: KORA S4/F4 cohort study. *Diabetic Medicine*, 26 (12), 1212-1219.
- Ray, K. K., Seshasai, S. R., Wijesuriya, S., Sivakumaran, R., Nethercott, S., Preiss, D. et al. (2009). Effect of intensive control of glucose on cardio-vascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*, 373 (9677), 1765-1772.
- Reichel, G. & Neundörfer, B. (1996). Pathogenese und Therapie der peripheren diabetischen Polyneuropathien. *Deutsches Ärzteblatt*, 93 (15), 963-968.
- Reijnders, J. S., Ehrt, U., Weber, W. E., Aarsland, D. & Leentjens, A. F. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23 (2), 183-189.
- Reimer, A., Schmitt, A., Hermanns, N., Kulzer, B. & Haak, T. (2014). Effektivität eines systematischen Depressions-Screenings bei Diabetespatienten. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 9 - P88. DOI: 10.1055/s-0034-1374945
- Renn, B. N., Feliciano, L. & Segal, D. L. (2011). The bidirectional relationship of depression and diabetes: a systematic review. *Clinical Psychology Reviews*, 31 (8), 1239-1246.
- Resl, M. & Clodi, M. (2010). Diabetes und kardiovaskuläre Komplikationen. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 160 (1-2), 3-7.
- Richardson, A., Adner, N. & Nordström, G. (2001). Persons with insulin-dependent diabetes mellitus: acceptance and coping ability. *Journal of Advanced Nursing*, 33 (6), 758-763.
- Richardson, L. K., Egede, L. E., Mueller, M., Echols, C. L. & Gebregziabher, M. (2008). Longitudinal effects of depression on glycemic control in veterans with Type 2 diabetes. *General Hospital Psychiatry*, 30 (6), 509-514.
- Richter, W. O. (2005). Adipositas und arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II, Fettstoffwechselstörungen-Therapie mit Sibutramin. *Journal für Hypertonie*, 7 (4), 20-30.
- Rieckmann, N., Gerin, W., Kronish, I. M., Burg, M. M., Chaplin, W. F., Kong, G. et al. (2006). Course of depressive symptoms and medication adherence after acute coronary syndromes: an electronic medication monitoring study. *Journal of the American College of Cardiology*, 48 (11), 2218-2222.



- Riedel-Heller, S. G., Luppá, M. & Angermeyer, M. C. (2004). Psychiatrische Epidemiologie in Deutschland - Stand der Forschung. *Psychiatrische Praxis*, 31, 288-297.
- Rief, W., Nanke, A., Klaiberg, A. & Braehler, E. (2004). Base rates for panic and depression according to the Brief Patient Health Questionnaire: a population-based study. *Journal of Affective Disorders*, 82 (2), 271-276.
- Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2012). *Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2010“*. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: RKI.
- Roden, M. (2004). Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation und Diagnose. *Acta Medica Austriaca*, 31 (5), 156-157.
- Rodríguez, M. R., Nuevo, R., Chatterji, S. & Ayuso-Mateos, J. L. (2011). Definitions and factors associated with subthreshold depressive conditions: a systematic review. *BMC Psychiatry*, 12, 181.
- Rohrer, T. (2009). *Die Inzidenz von Typ 1 und Typ 2 Diabetes wird in den nächsten Jahren bei Kindern weiter ansteigen*. Zugriff am 23.08.2013 unter [http://www.contoo.de/de\\_DE/congress/paper/id/605/c\\_cult/de\\_DE/lyt/c](http://www.contoo.de/de_DE/congress/paper/id/605/c_cult/de_DE/lyt/c)
- Rosenthal Asher, D., Ver Halen, N. & Cukor, D. (2012). Depression and nonadherence predict mortality in hemodialysis treated end-stage renal disease patients. *Hemodialysis International*, 16 (3), 387-393.
- Rotella, F. & Mannucci, E. (2013a). Diabetes mellitus as a risk factor for depression. A meta-analysis of longitudinal studies. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 99 (2), 98-104.
- Rotella, F. & Mannucci, E. (2013b). Depression as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of Clinical Psychiatry*, 74 (1), 31-37.
- Roy, T. & Lloyd, C. E. (2012). Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 142 (Supplement), S8-S21.
- Rubin, R. R. & Peyrot, M. (2002). Was Willis right? Thoughts on the interaction of depression and diabetes. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, 18 (3), 173-175.
- Rümenapf, G. & Lang, W. (2003). Diabetische neuropathische Osteoarthropathie (Charcot-Fuß). *Zentralblatt für Chirurgie*, 128 (9), 734-739.
- Rumsfeld, J. S., Havranek, E., Masoudi, F. A., Peterson, E. D, Jones, P., Tooley, J. F. et al. (2003). Depressive symptoms are the strongest predictors of short-term declines in health status in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 42 (10), 1811-1817.
- Rutledge, T., Reis, V. A., Linke, S. E., Greenberg, B. H., Mills, P. J. (2006). Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 48 (8), 1527-1537.
- Sacco, W. P. & Bykowski, C. A. (2010). Depression and hemoglobin A1c in type 1 and type 2 diabetes: the role of self-efficacy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 90 (2), 141-146.



- Safren, S. A., Gonzalez, J. S., Wexler, D. J., Psaros, C., Delahanty, L. M., Blashill, A. J. et al. (2014). A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for adherence and de-pression (CBT-AD) in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 37 (3), 625-633.
- Sämman, A., Mühlhauser, I., Bender, R., Kloos, Ch. & Müller, U. A. (2005). Glycaemic control and severe hypoglycaemia following training in flexible, intensive insulin therapy to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: a prospective implementation study. *Diabetologia*, 48 (10), 1965-1970.
- Samuelsson, G., McCamish-Svensson, C., Hagberg, B., Sundström, G. & Dehlin, O. (2005). Incidence and risk factors for depression and anxiety disorders: results from a 34-year longitudinal Swedish cohort study. *Aging and Mental Health*, 9 (6), 571-575.
- Sandén-Eriksson, B. (2000). Coping with type-2 diabetes: the role of sense of coherence compared with active management. *Journal of Advanced Nursing*, 31 (6), 1393-1397.
- Saß, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Houben, I. (2003). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen – Textrevision – DSM-IV-TR*. Göttingen: Hogrefe.
- Satin, J. R., Linden, W. & Phillips, M. J. (2009). Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis. *Cancer*, 115 (22), 5349-5361.
- Schabert, J., Browne, J. L., Mosely, K. & Speight, J. (2013). Social stigma in diabetes: a framework to understand a growing problem for an increasing epidemic. *The Patient*, 6 (1), 1-10.
- Scheff, C. (2012). *Assoziation von diabetesbezogener Belastung und Depressivität in Querschnitt- und Longitudinalanalysen. Relevanz diabetesbezogener Belastung für die Inzidenz und Persistenz von Depressivität bei Diabetes mellitus*. Inaugural-Dissertation an der Universität Bamberg.
- Schipf, S., Werner, A., Tamayo, T., Holle, R., Schunk, M., Maier, W. et al. (2012). Regional differences in the prevalence of known type 2 diabetes mellitus in 45–74 years old individuals: Results from six population-based studies in Germany (DIAB-CORE Consortium). *Diabetic Medicine*, 29, 88-95.
- Schmitt, A. (2010). Diabetesbelastungen und ihre Effekte. *Diabetesforum*, 7/8, 22-25.
- Schmitt, A., Gahr, A., Hermanns, N., Kulzer, B. & Haak, T. (2013a). Evaluation der deutschen Fassung des Fragebogens AADQ zur Diabetesakzeptanz. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*, 22, 9-15.
- Schmitt, A., Gahr, A., Hermanns, N., Kulzer, B. & Haak, T. (2011a). Klinische Bedeutung von Depressivität und diabetesspezifischer Belastung bei Diabetes. *Verhaltenstherapie & Verhaltensmedizin*, 32 (4), 376-389.
- Schmitt, A., Gahr, A., Hermanns, N., Kulzer, B. & Haak, T. (2012a). Einfluss von Depressivität und diabetesbezogener emotionaler Belastung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Abstract). *Diabetologie und Stoffwechsel*, 7 (S01), S69. DOI: 10.1055/s-0032-1314632

- Schmitt, A., Gahr, A., Hermanns, N., Kulzer, B., Huber, J. & Haak, T. (2013b). The Diabetes Self-Management Questionnaire (DSMQ): Psychometric Evaluation of a new instrument to measure the quality of diabetes self-care. *Health and Quality of Life Outcomes*, 11, 138.
- Schmitt, A., Gahr, A., Hermanns, N., Haak, T., Kruse, J. & Kulzer B. (2012b). Behandlung von Depressivität bei Diabetes: Therapieprogramm „DIAMOS – Diabetesmotivation stärken“. *Die Medizinische Welt*, 63, 271-274.
- Schmitt, A., Hermanns, N., Kulzer, B., Gahr, A. & Haak, T. (2013c). Depressionsscreening mit der Allgemeinen Depressionsskala (ADS) bei Diabetespatienten im stationären Setting (Abstract). *Diabetologie und Stoffwechsel*, 8 (Suppl. 1), 77. DOI: 10.1055/s-0033-1341892
- Schmitt, A., Hermanns, N., Reimer, A., Haak, T. & Kulzer, B. (2014d). Mangelnde Diabetesakzeptanz ist ein stärkerer Prädiktor einer schlechten Diabetes-Selbstbehandlung und glykämischen Kontrolle als depressive Stimmung oder diabetesbezogene Belastung in querschnittlichen und längsschnittlichen Analysen (Abstract). *Diabetologie und Stoffwechsel*, 9, S2-S3. DOI: 10.1055/s-0034-1374861
- Schmitt, A., Gahr, A., Kulzer, B., Haak, T. & Hermanns, N. (2011b). Zusammenhang von glykämischer Kontrolle und Depressivität (Abstract). *Diabetologie und Stoffwechsel*, 6 (Suppl. 1), S25. DOI: 10.1055/s-0031-1277331
- Schmitt, A., Reimer, A., Ehrmann, D., Kulzer, B., Haak, T. & Hermanns, N. (2015d). Entwicklung und erste Evaluation eines Fragebogens zur Erfassung von Abwehr/Vermeidung versus Akzeptanz/Integration des Diabetes: „Denial versus Integration of Diabetes Scale (DIDS)“ (Abstract). *Diabetologie und Stoffwechsel*, 10. Eingereicht zur Publikation.
- Schmitt, A., Reimer, A., Hermanns, N., Haak, T., Kulzer, B. (2014a). Negative Effekte von Depression auf die Diabetes-Selbstbehandlung werden möglicherweise durch eine reduzierte Krankheitsakzeptanz vermittelt (Abstract). *Diabetologie und Stoffwechsel*, 9 - P253. DOI: 10.1055/s-0034-1375110
- Schmitt, A., Reimer, A., Hermanns, N., Kulzer, B., Krichbaum, M., Gahr, A. et al. (2013d). Was ist Diabetesakzeptanz und welche Bedeutung hat sie für die Therapie? (Abstract). *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 11, 1093. DOI: 10.1007/s00112-013-2994-4
- Schmitt, A., Reimer, A., Hermanns, N., Schall, S., Haak, T. & Kulzer, B. (2014e). Der Diabetes Self-Management Questionnaire (DSMQ) identifiziert Diabetespatienten mit hohem Risiko einer negativen Prognose (Abstract). *Diabetologie und Stoffwechsel*, 9 - P301. DOI: 10.1055/s-0034-1375158
- Schmitt, A., Reimer, A., Kulzer, B., Haak, T., Gahr, A. & Hermanns, N. (2014b). Assessment of diabetes acceptance can help identify patients with ineffective diabetes self-care and poor diabetes control. *Diabetic Medicine*, 31 (11), 1446-1451.
- Schmitt, A., Reimer, A., Kulzer, B., Haak, T. & Hermanns, N. (2014c). Negative association between depression and diabetes control only when accompanied by diabetes-specific distress. *Journal of Behavioral Medicine*. [Epub ahead of print]
- Schmitt, A., Reimer, A., Kulzer, B., Haak, T., Huber, J., Ehrmann, D. et al. (2015a). The Diabetes Self-Management Questionnaire (DSMQ) can facilitate the detection of patients



- with poor metabolic control due to inadequate self-care practices. *Diabetes Research and Clinical Practice*. Eingereicht zur Publikation.
- Schmitt, A., Reimer, A., Kulzer, B., Haak, T. & Hermanns, N. (2015b). How to assess diabetes distress: Comparison of the Problem Areas in Diabetes Scale (PAID) and the Diabetes Distress Scale (DDS). *Journal of Psychosomatic Research*. Eingereicht zur Publikation.
- Schmitt, A., Reimer, A., Kulzer, B., Haak, T., Ehrmann, D. & Hermanns, N. (2015c). Diabetes non-acceptance is a stronger predictor of poor glycaemic control than depressive symptoms or diabetes-related distress and its effect is mediated by reduced diabetes self-care. In Vorbereitung.
- Schmitz, N., Gariépy, G., Smith, K. J., Clyde, M., Malla, A., Boyer, R. et al. (2014). Recurrent subthreshold depression in type 2 diabetes: an important risk factor for poor health outcomes. *Diabetes Care*, 37 (4), 970-978.
- Schram, M. T., Baan, C. A. & Pouwer, F. (2009). Depression and quality of life in patients with diabetes: a systematic review from the European depression in diabetes (EDID) research consortium. *Current Diabetes Reviews*, 5 (2), 112-119.
- Schulenburg, J. M., Claes, C., Greiner, W. & Uber, A. (1998). Die deutsche Version des EuroQol-Fragebogens. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften*, 6, 3-20.
- Schunk, M., Reitmeir, P., Schipf, S., Völzke, H., Meisinger, C., Thorand, B. et al. (2012). Health-related quality of life in subjects with and without Type 2 diabetes: pooled analysis of five population-based surveys in Germany. *Diabetic Medicine*, 29 (5), 646-653.
- Schurgin, S., Rich, S. & Mazzone, T. (2001). Increased prevalence of significant coronary artery calcification in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 24 (2), 335-338.
- Seligman, M. E. P. (2008). *Erlernte Hilflosigkeit. 5., korrigierte Auflage erweitert um: Franz Petermann Neue Konzepte*. Vaduz: PsychologieVerlagsUnion.
- Shah, A. J., Veledar, E., Hong, Y., Bremner, J. D. & Vaccarino, V. (2011). Depression and history of attempted suicide as risk factors for heart disease mortality in young individuals. *Archives of General Psychiatry*, 68 (11), 1135-1142.
- Shikata, K., Ninomiya, T. & Kiyohara, Y. (2013). Diabetes mellitus and cancer risk: review of the epidemiological evidence. *Cancer Science*, 104 (1), 9-14.
- Shimoda, M., Kanda, Y., Hamamoto, S., Tawaramoto, K., Hashiramoto, M., Matsuki, M. et al. (2011). The human glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide preserves pancreatic beta cells via regulation of cell kinetics and suppression of oxidative and endoplasmic reticulum stress in a mouse model of diabetes. *Diabetologia*, 54 (5), 1098-1108.
- Shobhana, R., Rama Rao, P., Lavanya, A., Padma, C., Vijay, V. & Ramachandran, A. (2003). Quality of life and diabetes integration among subjects with type 2 diabetes. *Journal of Association of Physicians of India Physicians India*, 51, 363-365.
- Shyangdan, D. S., Royle, P., Clar, C., Sharma, P., Waugh, N. & Snaith, A. (2011). Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10, CD006423.



- Skinner, T. C., Carey, M. E., Craddock, S., Dallosso, H. M., Daly, H., Davies, M. J. et al.; DESMOND Collaborative. (2010). Depressive symptoms in the first year from diagnosis of Type 2 diabetes: results from the DESMOND trial. *Diabetic Medicine*, 27 (8), 965-967.
- Smith, K. J., Béland, M., Clyde, M., Gariépy, G., Pagé, V., Badawi, G. et al. (2013). Association of diabetes with anxiety: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*, 74 (2), 89-99.
- Snoek, F. J. (2002). Breaking the barriers to optimal glycaemic control--what physicians need to know from patients' perspectives. *International Journal of Clinical Practice. Supplement* (129), 80-84.
- Snoek, F. J., Pouwer, F., Welch, G. W. & Polonsky, W. H. (2000). Diabetes-related emotional distress in Dutch and U.S. diabetic patients: cross-cultural validity of the problem areas in diabetes scale. *Diabetes Care*, 23 (9), 1305-1309.
- Sobel, R. M. & Markov, D. (2005). The impact of anxiety and mood disorders on physical disease: the worried not-so-well. *Current Psychiatry Reports*, 7 (3), 206-212.
- Sommerfield, A. J., Deary, I. J. & Frier, B. M. (2004). Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27 (10), 2335-2340.
- Spiegel, D. & Giese-Davis, J. (2003). Depression and cancer: mechanisms and disease progression. *Biological Psychiatry*, 54 (3), 269-282.
- Standl, E., Janka, H.-U. & Mehnert, H. (2003). Behandlung mit nichtinsulinotropen oralen Antidiabetika. In H. Mehnert, E. Standl, K.-H. Usadel & H.-U. Häring (Hrsg.), *Diabetologie in Klinik und Praxis* (5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage) (S. 156-191). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Stenzel, A. (2012). *Diabetes akzeptieren und Motivation gewinnen. Selbsthilfe mit der Diabetes-Akzeptanz- und Commitment-Therapie (DACT)*. Mainz: Kirchheim.
- Stoop, C. H., Nefs, G., Pop, V. J., Wijnands-van Gent, C. J., Tack, C. J., Geelhoed-Duijvestijn, P. H., Diamant, M., Snoek, F. J. & Pouwer, F. (2014). Diabetes-specific emotional distress in people with Type 2 diabetes: a comparison between primary and secondary care. *Diabetic Medicine*, 31 (10), 1252-1259.
- Strachan, M. W. (2005). Fear of diabetes complications. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 21 (3), 262-263.
- Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A., Matthews, D. R., Manley, S. E., Cull, C. A. et al. (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *British Medical Journal*, 321 (7258), 405-412.
- Stuart, M. J. & Baune, B. T. (2012). Depression and type 2 diabetes: inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36 (1), 658-876.
- Sullivan, L. E., Fiellin, D. A. & O'Connor, P. G. (2005). The prevalence and impact of alcohol problems in major depression: a systematic review. *American Journal of Medicine*, 118 (4), 330-341.



- Sullivan, M. D., LaCroix, A. Z., Baum, C., Grothaus, L. C. & Katon, W. J. (1997). Functional status in coronary artery disease: a one-year prospective study of the role of anxiety and depression. *The American journal of medicine*, 103 (5), 348-356.
- Sullivan, M., Levy, W. C., Russo, J. E. & Spertus, J. A. (2004). Depression and health status in patients with advanced heart failure: a prospective study in tertiary care. *Journal of Cardiac Failure*, 10 (5), 390-396.
- Suzuki, T., Amata, M., Sakaue, G., Nishimura, S., Inoue, T., Shibata, M. et al. (2007). Experimental neuropathy in mice is associated with delayed behavioral changes related to anxiety and depression. *Anesthesia and Analgesia*, 104 (6), 1570-1577.
- Swift, C. R., Seidman, F. & Stein, H. (1967). Adjustment Problems in Juvenile Diabetes. *Psychosomatic Medicine*, 29 (6), 555-571.
- Swinnen, S. G., Mullins, P., Miller, M., Hoekstra, J. B. & Holleman, F. (2009). Changing the glucose cut-off values that define hypoglycaemia has a major effect on reported frequencies of hypoglycaemia. *Diabetologia*, 52, 38-41.
- Tak-Ying Shiu, A., Kwan, J. J. & Wong, R. Y. (2003). Social stigma as a barrier to diabetes self-management: implications for multi-level interventions. *Journal of Clinical Nursing*, 12 (1), 149-150.
- Tanenbaum, M. L., Ritholz, M. D., Binko, D. H., Baek, R. N., Shreck, M. S. & Gonzalez, J. S. (2013). Probing for depression and finding diabetes: a mixed-methods analysis of depression interviews with adults treated for type 2 diabetes. *Journal of Affective Disorders*, 150 (2), 533-539.
- Taylor, E. P., Crawford, J. R. & Gold, A. E. (2005). Design and development of a scale measuring fear of complications in type 1 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 21 (3), 264-270.
- Teixeira, M.E. & Budd, G. M. (2010). Obesity stigma: a newly recognized barrier to comprehensive and effective type 2 diabetes management. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 22 (10), 527-533.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (2008). Effect of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 358, 2545-2559.
- The ADVANCE Collaborative Group (2008). Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 358, 2560-2572.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (2002). Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 25 (Supplement 1), S5-S20.
- Tilden, B., Charman, D., Sharples, J. & Fosbury, J. (2005). Identity and adherence in a diabetes patient: transformations in psychotherapy. *Qualitative Health Research*, 15 (3), 312-324.
- Ting, R. Z., Lau, E. S., Ozaki, R., Lau, W. W., Kong, A. P., Luk, A. O. et al. (2013). High risk for cardiovascular disease in Chinese type 2 diabetic patients with major depression--



- a 7-year prospective analysis of the Hong Kong Diabetes Registry. *Journal of Affective Disorders*, 149 (1-3), 129-135.
- Toobert, D. J. & Glasgow, R. E. (1994). Assessing diabetes self-management: the summary of diabetes self-care activities questionnaire. In C. Bradley (Ed.), *Handbook of Psychology and Diabetes* (S. 351-375), Chur, Switzerland: Harwood Academic.
- Toobert, D. J., Hampson, S. E. & Glasgow, R. E. (2000). The summary of diabetes self-care activities measure: results from 7 studies and a revised scale. *Diabetes Care*, 23 (7), 943-950.
- Tschöpe, D. (2013). Diabetes mellitus und Herzerkrankungen. In diabetesDE (Hrsg.), *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2013* (S. 65-75). Mainz: Kirchheim & Co GmbH.
- Turnbull, F. M., Abraira, C., Anderson, R. J., Byington, R. P., Chalmers, J. P., Duckworth, W. C. et al. (2009). Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 52 (11), 2288-2298.
- van Bastelaar, K. M., Pouwer, F., Cuijpers, P., Riper, H. & Snoek, F. J. (2011). Web-based depression treatment for type 1 and type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care*, 34 (2), 320-325.
- van Bastelaar, K. M., Pouwer, F., Geelhoed-Duijvestijn, P. H., Tack, C. J., Bazelmans, E., Beekman, A. T. et al. (2010). Diabetes-specific emotional distress mediates the association between depressive symptoms and glycaemic control in Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, 27 (7), 798-803.
- van der Feltz-Cornelis, C. M., Nuyen, J., Stoop, C., Chan, J., Jacobson, A. M., Katon, W. et al. (2010). 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*, 32 (4), 380-395.
- van Dooren, F. E., Nefs, G., Schram, M. T., Verhey, F. R., Denollet, J. & Pouwer, F. (2013). Depression and risk of mortality in people with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 8 (3), e57058.
- van Ede, L., Yzermans, C. J. & Brouwer, H. J. (1999). Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax*, 54 (8), 688-692.
- van Steenberg-Weijnenburg, K. M., van Puffelen, A. L., Horn, E. K., Nuyen, J., van Dam, P.S., van Benthem, T. B. et al. (2011). More co-morbid depression in patients with Type 2 diabetes with multiple complications. An observational study at a specialized outpatient clinic. *Diabetic Medicine*, 28 (1), 86-89.
- Verger, P., Lions, C. & Ventelou, B. (2009). Is depression associated with health risk-related behaviour clusters in adults? *European Journal of Public Health*, 19 (6), 618-624.
- Vilsbøll, T., Christensen, M., Junker, A. E., Knop, F. K. & Gluud, L. L. (2012). Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *British Medical Journal*, 344, d7771.
- Wagner, J. A., Tennen, H. & Osborn, C. Y. (2010). Lifetime depression and diabetes self-management in women with Type 2 diabetes: a case-control study. *Diabetic Medicine*, 27 (6), 713-717.



- Walker, J., Holm Hansen, C., Martin, P., Sawhney, A., Thekkumpurath, P., Beale, C. et al. (2013). Prevalence of depression in adults with cancer: a systematic review. *Annals of Oncology*, 24 (4), 895-900.
- Wang, Y., Li, L., Yang, M., Liu, H., Boden, G., & Yang, G. (2011). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus insulin in inadequately controlled patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 13 (11), 972-981.
- Wild, D., von Maltzahn, R., Brohan, E., Christensen, T., Clauson, P. & Gonder-Frederick, L. (2007). A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. *Patient Education and Counselling*, 68 (1), 10-15.
- Wilke, T., Ahrendt, P., Schwartz, D., Linder, R., Ahrens, S. & Verheyen, F. (2013). Incidence and prevalence of type 2 diabetes mellitus in Germany: an analysis based on 5.43 million patients. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 138 (3), 69-75.
- Wing, R. R., Phelan, S. & Tate, D. (2002). The role of adherence in mediating the relationship between depression and health outcomes. *Journal of Psychosomatic Research*, 53 (4), 877-881.
- Wittchen, H.-U. (2006). Diagnostische Klassifikation psychischer Störungen. In H.-U. Wittchen & J. Hoyer (Hrsg.), *Klinische Psychologie und Psychotherapie* (S. 25-52). Berlin: Springer.
- Wittchen, H.-U. & Jacobi, F. (2001). Die Versorgungssituation psychischer Störungen in Deutschland. Eine klinisch-epidemiologische Abschätzung anhand des Bundes-Gesundheitssurveys 1998. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 44 (10), 993-1000.
- Wittchen, H.-U. & Jacobi, F. (2005). Size and burden of mental disorders in Europe - a critical review and appraisal of 27 studies. *European Neuropsychopharmacology*, 15 (4), 357-376.
- Wittchen, H.-U. & Jacobi, F. (2012). *Was sind die häufigsten psychischen Störungen in Deutschland?* Zugriff am 14.11.2014 unter [http://www.psychotherapie-roland-hartmann.de/honorar\\_2012/degs\\_psychische\\_stoerungen.pdf](http://www.psychotherapie-roland-hartmann.de/honorar_2012/degs_psychische_stoerungen.pdf)
- Wittchen, H.-U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B. et al. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European College of Neuropsychopharmacology*, 21 (9), 655-679.
- Wittchen, H.-U., Müller, N. & Storz, S. (1998). Psychische Störungen: Häufigkeit, psychosoziale Beeinträchtigungen und Zusammenhänge mit körperlichen Erkrankungen. *Gesundheitswesen*, 60, 85-100.
- Wittchen, H.-U., Pieper, L., Eichler, T. & Klotsche, J. (2008). Prävalenz und Versorgung von Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen: DETECT — eine bundesweite Versorgungsstudie an über 55.000 Hausarztpatienten. In Kirch, W., Badura, B. & Pfaff, H. (Hrsg.), *Prävention und Versorgungsforschung* (S. 315-328). Berlin: Springer.



- World Health Organisation, Department of Noncommunicable Disease Surveillance Geneva (1999). *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Zugriff am 09.08.2013. Verfügbar unter [http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO\\_NCD\\_NCS\\_99.2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf)
- Wulsin, L. R. (2004). Is depression a major risk factor for coronary disease? A systematic review of the epidemiologic evidence. *Harvard Review of Psychiatry*, 12 (2), 79-93.
- Zafiroopoulos, G.-G. (2012). Parodontitis und Diabetes mellitus. *Der Diabetologe*, 8 (3), 239-249.
- Zhang, J., Xu, C. P., Wu, H. X., Xue, X. J., Xu, Z. J., Li, Y. et al. (2013). Comparative study of the influence of diabetes distress and depression on treatment adherence in Chinese patients with type 2 diabetes: a cross-sectional survey in the People's Republic of China. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 1289-1294.
- Ziegelstein, R. C., Fauerbach, J. A., Stevens, S. S., Romanelli, J., Richter, D. P. & Bush, D. E. (2000). Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction. *Archives of Internal Medicine*, 160 (12), 1818-1823.
- Ziegler, A.-G., Hummel, M. & Scherbaum, W. A. (2003). Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-1-Diabetes. In H. Mehnert, E. Standl, K.-H. Usadel & H.-U. Häring (Hrsg.), *Diabetologie in Klinik und Praxis* (5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage) (S. 53-67). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Ziegler, D. (2013). Diabetes und Nervenerkrankungen. In diabetesDE (Hrsg.), *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2013* (S. 114-120). Mainz: Kirchheim & Co GmbH.
- Ziegler, D. & Gries, F. A. (1996). Diabetische Neuropathie. In W. K. Waldhäusl, F. A. Gries & W. A. Scherbaum (Hrsg.), *Diabetes in der Praxis* (S. 342-356). Berlin, Heidelberg: Springer.





## Anhang A. Verwendete psychometrische Fragebögen

### Allgemeine Depressionsskala (ADS)

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Antworten an, die ihrem Befinden **während der letzten Woche** entsprechen.

Antworten:	0	selten oder überhaupt nicht	weniger als 1 Tag
	1	manchmal	1 - 2 Tage lang
	2	öfters	3 - 4 Tage lang
	3	meistens	5 - 7 Tage lang

Während der letzten Woche...	selten	manchmal	öfters	meistens
1. ...haben mich Dinge beunruhigt, die mir sonst nichts ausmachen.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
2. ...hatte ich kaum Appetit.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
3. ...konnte ich meine trübsinnige Laune nicht loswerden (auch wenn meine Freunde/ Familie versuchte(n), mich aufzumuntern).	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
4. ...kam ich mir genauso gut vor wie andere.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
5. ...hatte ich Mühe mich zu konzentrieren.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
6. ...war ich deprimiert/ niedergeschlagen.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
7. ...war alles anstrengend für mich.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
8. ...dachte ich voller Hoffnung an die Zukunft.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
9. ...dachte ich, mein Leben ist ein Fehlschlag.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
10. ...hatte ich Angst.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
11. ...habe ich schlecht geschlafen.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
12. ...war ich fröhlich gestimmt.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
13. ...habe ich weniger als sonst geredet.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
14. ...fühlte ich mich einsam.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
15. ...waren die Leute unfreundlich zu mir.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
16. ...habe ich das Leben genossen.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
17. ...musste ich weinen.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
18. ...war ich traurig.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
19. ...hatte ich das Gefühl, dass mich die Leute nicht leiden können.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
20. ...konnte ich mich zu nichts aufraffen.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3



## Diabetes Distress Scale (DDS)

In diesem Fragebogen sind verschiedene Probleme aufgeführt, die häufig bei Diabetes auftreten können. Bitte schätzen Sie für jedes dieser Probleme ein, wie sehr dieses für Sie während der **letzten 4 Wochen** zutreffend war.

Haben Sie es in den letzten 4 Wochen als Problem empfunden,...	kein Problem	mittleres Problem	ernstes Problem
1. ...dass Ihr Leben mit dem Diabetes im Alltag zu viel Kraft kostet?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6
2. ...dass Ihr Arzt nicht genug über den Diabetes und seine Behandlung weiß?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6
3. ...dass Sie ärgerlich, ängstlich oder niedergeschlagen waren, wenn Sie daran dachten, mit dem Diabetes leben zu müssen?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6
4. ...dass Ihnen Ihr Arzt nicht klar genug vorgibt, wie Sie Ihren Diabetes behandeln sollen?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6
5. ...dass Sie Ihren Blutzucker nicht häufig genug getestet haben?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6
6. ...dass Sie sich nicht häufig genug um Ihre Diabetesbehandlung gekümmert haben?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6
7. ...dass andere Menschen Sie verleiten, sich bezüglich des Diabetes nachteilig zu verhalten (z. B. Sie zum Verzehr problematischer Lebensmittel ermuntern)?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6
8. ...dass der Diabetes Ihr Leben kontrolliert?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6
9. ...dass Ihr Arzt Ihre Sorgen nicht ernst genug nimmt?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6
10. ...dass Sie sich im alltäglichen Umgang mit dem Diabetes unsicher fühlen?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6
11. ...dass Sie schwere Diabeteskomplikationen bekommen könnten, obwohl Sie Ihren Diabetes gut behandeln?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6
12. ...dass Sie sich nicht optimal ernähren?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6
13. ...dass andere Menschen nicht anerkennen, wie schwierig es sein kann, mit Diabetes zu leben?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6
14. ...dass Sie der Diabetes im Alltag überfordert?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6
15. ...dass Sie keinen Arzt haben, den Sie speziell wegen Ihres Diabetes aufsuchen können?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6
16. ...dass Sie sich nicht motivieren konnten, sich gut um Ihren Diabetes zu kümmern?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6
17. ...dass Ihre Freunde und Familie Ihnen nicht die Unterstützung geben, die Sie gerne hätten?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6



## Problem Areas in Diabetes Scale (PAID)

Welche der folgenden Bereiche Ihres Diabetes bzw. Ihrer Diabetesbehandlung sind **derzeit** ein Problem für Sie? Kreuzen Sie bitte bei jeder Antwort die Zahl an, die am ehesten für Sie zutrifft. Bitte beantworten Sie alle Fragen.

Ist es derzeit für Sie ein Problem,...	kein Problem	geringes Problem	mittleres Problem	größeres Problem	großes Problem
1. ...dass Sie keine eindeutigen und klaren Ziele für Ihre Diabetesbehandlung haben?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
2. ...dass Sie sich im Hinblick auf Ihre Diabetesbehandlung entmutigt fühlen?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
3. ...dass Sie der Gedanke, mit dem Diabetes leben zu müssen, ängstigt?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
4. ...dass es im Zusammenhang mit Ihrem Diabetes unangenehme soziale Situationen gibt (z.B. wenn Ihnen jemand sagt, was Sie essen sollen)?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
5. ...dass Sie sich im Hinblick auf Nahrungsmittel und Mahlzeiten eingeschränkt fühlen?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
6. ...dass Sie sich beim Gedanken, mit dem Diabetes leben zu müssen, depressiv fühlen?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
7. ...dass Sie sich unsicher sind, inwieweit Ihre Stimmungen/ Gefühle mit dem Diabetes zusammenhängen?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
8. ...dass Sie sich durch die Diabetesbehandlung überfordert fühlen?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
9. ...dass Sie sich Sorgen über Unterzuckerungen machen?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
10. ...dass Sie sich bei dem Gedanken, mit dem Diabetes leben zu müssen, ärgerlich fühlen?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
11. ...dass Sie sich ständig gedanklich mit Essen oder mit Nahrungsmitteln beschäftigen?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
12. ...dass Sie sich Sorgen über die Zukunft und über mögliche ernste Folgeerkrankungen machen?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
13. ...dass Sie sich schuldig oder ängstlich fühlen, wenn Sie Ihre Diabetesbehandlung vernachlässigen?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
14. ...dass Sie Ihren Diabetes nicht akzeptieren können?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
15. ...dass Sie mit Ihrem behandelnden Arzt unzufrieden sind?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
16. ...dass Sie das Gefühl haben, dass der Diabetes Ihnen täglich zu viel geistige/ körperliche Kraft raubt?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
17. ...dass Sie sich mit dem Diabetes allein gelassen fühlen?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
18. ...dass Sie sich von Ihren Freunden und Ihrer Familie bei der Diabetesbehandlung nicht genügend unterstützt fühlen?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
19. ...dass Sie Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Folgeerkrankungen haben?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
20. ...dass Sie sich durch die ständigen Anforderungen der Diabetesbehandlung „ausgebrannt“ fühlen?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4



## Acceptance and Action Diabetes Questionnaire (AADQ)

Bitte geben Sie im Folgenden an, wie oft Sie sich bezüglich Ihres Diabetes in dieser Art verhalten.

	nie- mals	selten	manch- mal	häufig	fast immer
1. Ich vermeide es, an meinen Diabetes zu denken.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
2. Ich habe belastende Gedanken und Gefühle dazu, dass ich Diabetes habe.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
3. Ich kümmere mich nicht um meinen Diabetes, weil es mich daran erinnert, dass ich Diabetes habe.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
4. Wenn mich der Drang überwältigt, esse ich Dinge, die ich nicht essen sollte.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
5. Wenn ich unangenehme Gefühle oder Gedanken in Bezug auf meinen Diabetes habe, versuche ich, diese zu verdrängen.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
6. Ich vermeide oder vergesse meine Diabetesmedikamente, weil sie mich daran erinnern, dass ich Diabetes habe.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
7. Ich reagiere auf Stress oder versuche diesen abzubauen, indem ich Dinge esse, die ich nicht essen sollte.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
8. Ich leugne vor mir selbst, was der Diabetes an meinem Körper „anrichten“ kann.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
9. Ich mache wenig Sport, weil er mich daran erinnert, dass ich Diabetes habe.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
10. Ich vermeide, daran zu denken, was mir aufgrund meines Diabetes alles passieren könnte.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
11. Ich vermeide es, an den Diabetes zu denken, weil jemand, den ich kannte, infolge eines Diabetes verstorben ist.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5



## Short Form-36 Health Survey (SF-36)

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes in den letzten **vier Wochen**. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie **jede Frage**, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

	Derzeit viel besser	Derzeit etwas besser	Etwa wie vor 1 Jahr	Derzeit etwas schlechter	Derzeit viel schlechter
2. <b>Im Vergleich zum vergangenen Jahr</b> , wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.			
3. <b>Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand</b> bei diesen Tätigkeiten <b>eingeschränkt</b> ? Wenn ja, wie stark?	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
3.a <b>anstrengende Tätigkeiten</b> , z. B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
3.b <b>mittelschwere Tätigkeiten</b> , z. B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
3.c Einkaufstaschen heben oder tragen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
3.d mehrere Treppenabsätze steigen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
3.e einen Treppenabsatz steigen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
3.f sich beugen, knien, bücken	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
3.g mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
3.h mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
3.i eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
3.j sich baden oder anziehen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3



Hatten Sie in den <b>vergangenen 4 Wochen</b> aufgrund Ihrer <b>körperlichen Gesundheit</b> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?	Ja	Nein
4.a Ich konnte nicht <b>so lange</b> wie üblich tätig sein	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
4.b Ich habe <b>weniger geschafft</b> , als ich wollte	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
4.c Ich konnte <b>nur bestimmte Dinge</b> tun	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
4.d Ich hatte <b>Schwierigkeiten</b> bei der Ausführung	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

Hatten Sie in den <b>vergangenen 4 Wochen</b> aufgrund <b>seelischer Probleme</b> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?	Ja	Nein
5.a Ich konnte nicht <b>so lange</b> wie üblich tätig sein	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
5.b Ich habe <b>weniger geschafft</b> , als ich wollte	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
5.c Ich konnte nicht so <b>sorgfältig</b> wie üblich arbeiten	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

	Überhaupt nicht	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Sehr
6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den <b>vergangenen 4 Wochen</b> Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

	Keine Schmerzen	Sehr leicht	Leicht	Mäßig	Stark	Sehr stark
7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den <b>vergangenen 4 Wochen</b> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

	Überhaupt nicht	Ein bisschen	Mäßig	Ziemlich	Sehr
8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den <b>vergangenen 4 Wochen</b> bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5



In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den <b>vergangenen 4 Wochen</b> gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).  Wie oft waren Sie in den <b>vergangenen 4 Wochen</b> ...	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
9.a ...voller Schwung?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
9.b ...sehr nervös?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
9.c ...so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
9.d ...ruhig und gelassen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
9.e ...voller Energie?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
9.f ...entmutigt und traurig?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
9.g ...erschöpft?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
9.h ...glücklich?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
9.i ...müde?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den <b>vergangenen 4 Wochen</b> Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten, usw.) beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Inwieweit trifft <b>jede</b> der folgenden Aussagen auf Sie zu?	trifft ganz zu	trifft weitgehend zu	weiß nicht	trifft weitgehend nicht zu	trifft überhaupt nicht zu
11.a Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
11.b Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
11.c Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
11.d Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5



## Summary of Diabetes Self-Care Activities Measure (SDSCA)

Die unten stehenden Fragen beziehen sich auf Ihr diabetesbezogenes Verhalten während der **letzten 7 Tage**. Bitte denken Sie an die letzten 7 Tage zurück und kreuzen Sie das an, was am ehesten auf Sie zutrifft.

### Ernährung

1. An wie vielen Tagen innerhalb **der letzten Woche** haben Sie sich an einen Plan für gesunde Ernährung gehalten? 0 1 2 3 4 5 6 7
2. An wie vielen Tagen pro Woche haben Sie durchschnittlich innerhalb **des letzten Monats** Ihren Ernährungsplan eingehalten? 0 1 2 3 4 5 6 7
3. An wie vielen Tagen innerhalb **der letzten Woche** haben Sie 5 oder mehr Portionen an Obst oder Gemüse gegessen? 0 1 2 3 4 5 6 7
4. An wie vielen Tagen innerhalb **der letzten Woche** haben Sie fettreiche Nahrungsmittel wie z.B. rotes Fleisch oder Milchprodukte mit hohem Fettanteil zu sich genommen? 0 1 2 3 4 5 6 7

### Sport/Bewegung

5. An wie vielen Tagen innerhalb **der letzten Woche** haben Sie sich mindestens 30 Minuten lang körperlich betätigt (gemeint ist: kontinuierliche Bewegung, einschließlich Spaziergehen)? 0 1 2 3 4 5 6 7
6. An wie vielen Tagen innerhalb **der letzten Woche** haben Sie sich sportlich betätigt (z.B. Schwimmen, Joggen, Fahrradfahren, etc.) (gemeint ist: sportliche Betätigung außerhalb Ihrer alltäglichen Bewegung z.B. Sachen im Haushalt erledigen, etc.)? 0 1 2 3 4 5 6 7

### Blutzucker-Selbstkontrolle

7. An wie vielen Tagen innerhalb **der letzten Woche** haben Sie Ihren Blutzucker gemessen? 0 1 2 3 4 5 6 7
8. An wie vielen Tagen innerhalb **der letzten Woche** haben Sie Ihren Blutzucker so oft gemessen, wie es Ihnen von Ihrem Arzt empfohlen wurde? 0 1 2 3 4 5 6 7

### Fußpflege

9. An wie vielen Tagen innerhalb **der letzten Woche** haben Sie Ihre Füße kontrolliert? 0 1 2 3 4 5 6 7
10. An wie vielen Tagen innerhalb **der letzten Woche** haben Sie die Innenseite Ihrer Schuhe kontrolliert? 0 1 2 3 4 5 6 7

### Rauchen

11. Haben Sie innerhalb **der letzten Woche** eine Zigarette geraucht oder an einer Zigarette gezogen?

Nein

Ja Falls ja: Wie viele Zigaretten haben Sie durchschnittlich **pro Tag** geraucht? \_\_\_\_\_



## Anhang B1. Alters- und Geschlechtsstandardisierung der MD-Prävalenzen auf die deutsche Normalbevölkerung

### Weiblich

Altersbereich (Jahre)	Grundbevölkerung weibl. <sup>a</sup> N = 41.073754	Stichprobe: weibl. u. MD/ weibl.	Rel. Häuf. d. MD (gerundet)	Erwartete Prävalenz d. MD in Grundbevölkerung: Rel. Häuf. x Grundbevölkerung
<i>Unter 10<sup>b</sup></i>	<i>(3.340829)<sup>c</sup></i>	-	-	-
10 – 19	3.875986	1 / 14	0,071	276856,1
20 – 29	4.788355	5 / 67	0,075	357339,9
30 – 39	4.731444	9 / 57	0,157	747070,1
40 – 49	6.594133	20 / 88	0,227	1.498666,6
50 – 59	5.843305	23 / 123	0,187	1.092650,5
60 – 69	4.577976	20 / 110	0,182	832359,3
70 – 79	4.470445	2 / 43	0,047	207927,7
<i>80 und älter<sup>b</sup></i>	<i>(2.851281)<sup>c</sup></i>	<i>(0 / 3)<sup>c</sup></i>	<i>(0)<sup>c</sup></i>	<i>(0)<sup>c</sup></i>
Gesamt 10 – 79	34.881644	(80 / 502) <sup>c</sup>	(0,159) <sup>c</sup>	(5.558827,7) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Daten nach Zensus 2011 des statistischen Bundesamtes.

<sup>b</sup> Altersbereich aufgrund mangelnder Repräsentanz in der Stichprobe aus Berechnung ausgeschlossen.

<sup>c</sup> für Berechnung irrelevante Information.

### Bevölkerungsstandardisierte Prävalenz für MD bei Frauen mit Diabetes:

Summe erw. Prävalenzen / Grundbevölkerung =  $5.012870,2 / 34.881644 = 0,1437 = 14,4\%$

### Männlich

Altersbereich (Jahre)	Grundbevölkerung männl. <sup>a</sup> N = 39.145941	Stichprobe: männl. u. MD/ männl.	Rel. Häuf. d. MD (gerundet)	Erwartete Prävalenz d. MD in Grundbevölkerung: Rel. Häuf. x Grundbevölkerung
<i>Unter 10<sup>b</sup></i>	<i>(3.523896)<sup>c</sup></i>	-	-	-
10 – 19	4.078460	0 / 16	0	0
20 – 29	4.919817	4 / 52	0,077	378447,5
30 – 39	4.763360	7 / 73	0,096	456760,5
40 – 49	6.756735	17 / 136	0,125	844591,9
50 – 59	5.782439	18 / 184	0,098	565673,4
60 – 69	4.298190	14 / 140	0,100	429819,0
70 – 79	3.661077	2 / 61	0,033	120035,3
<i>80 und älter<sup>b</sup></i>	<i>(1.361967)<sup>c</sup></i>	<i>(0 / 5)<sup>c</sup></i>	<i>(0)<sup>c</sup></i>	<i>(0)<sup>c</sup></i>
Gesamt 10 – 79	34.260078	(62 / 662) <sup>c</sup>	(0,094) <sup>c</sup>	(3.208647,8) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Daten nach Zensus 2011 des statistischen Bundesamtes.

<sup>b</sup> Altersbereich aufgrund mangelnder Repräsentanz in der Stichprobe aus Berechnung ausgeschlossen.

<sup>c</sup> für Berechnung irrelevante Information.

### Bevölkerungsstandardisierte Prävalenz für MD bei Männern mit Diabetes:

Summe erw. Prävalenzen / Grundbevölkerung =  $2.795327,6 / 34.260078 = 0,0816 = 8,2\%$

### Bevölkerungsstandardisierte Prävalenz für MD bei Diabetes, Frauen und Männer:

$(5.012870,2 + 2.795327,6) / (34.881644 + 34.260078) = 7.808197,8 / 69.141722 = 0,1129 = 11,3\%$



## Alters- und Geschlechtsstandardisierung der Major Depression-Prävalenz bei Typ-1-Diabetes

### Weiblich

Altersbereich (Jahre)	Grundbevölkerung Frauen <sup>a</sup> N = 41.073754	Stichprobe: weibl. u. MD/ weibl.	Rel. Häuf. d. MD (gerundet)	Erwartete Prävalenz d. MD in Grundbevölkerung: Rel. Häuf. x Grundbevölkerung
Unter 10 <sup>b</sup>	(3.340829) <sup>c</sup>	-	-	-
10 – 19	3.875986	1 / 14	0,071	276856,1
20 – 29	4.788355	5 / 64	0,078	374090,2
30 – 39	4.731444	7 / 50	0,140	662402,2
40 – 49	6.594133	16 / 68	0,235	1.551560,7
50 – 59	5.843305	7 / 54	0,123	757465,5
60 – 69	4.577976	3 / 32	0,094	429185,3
70 – 79	4.470445	0 / 14	0	0
80 und älter <sup>b</sup>	(2.851281) <sup>c</sup>	(0 / 0) <sup>c</sup>	-	-
Gesamt 10 – 79	34.881644	(39 / 296) <sup>c</sup>	(0,132) <sup>c</sup>	(4.595892,3) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Daten nach Zensus 2011 des statistischen Bundesamtes.

<sup>b</sup> Altersbereich aufgrund mangelnder Repräsentanz in der Stichprobe aus Berechnung ausgeschlossen.

<sup>c</sup> für Berechnung irrelevante Information.

### Bevölkerungsstandardisierte Prävalenz für MD bei Frauen mit T1DM:

Summe erw. Prävalenzen / Grundbevölkerung = 4.051560,0 / 34.881644 = 0,1162 = 11,6%

### Männlich

Altersbereich (Jahre)	Grundbevölkerung männl. <sup>a</sup> N = 39.145941	Stichprobe: männl. u. MD/ männl.	Rel. Häuf. d. MD (gerundet)	Erwartete Prävalenz d. MD in Grundbevölkerung: Rel. Häuf. x Grundbevölkerung
Unter 10 <sup>b</sup>	(3.523896) <sup>c</sup>	-	-	-
10 – 19	4.078460	0 / 16	0	0
20 – 29	4.919817	4 / 50	0,080	393585,4
30 – 39	4.763360	6 / 59	0,102	484409,5
40 – 49	6.756735	5 / 71	0,070	475826,4
50 – 59	5.782439	3 / 62	0,048	279795,4
60 – 69	4.298190	2 / 27	0,074	318384,4
70 – 79	3.661077	0 / 10	0	0
80 und älter <sup>b</sup>	(1.361967) <sup>c</sup>	(0 / 1) <sup>c</sup>	(0) <sup>c</sup>	(0) <sup>c</sup>
Gesamt 10 – 79	34.260078	(20 / 295) <sup>c</sup>	(0,068) <sup>c</sup>	(2.322717,2) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Daten nach Zensus 2011 des statistischen Bundesamtes.

<sup>b</sup> Altersbereich aufgrund mangelnder Repräsentanz in der Stichprobe aus Berechnung ausgeschlossen.

<sup>c</sup> für Berechnung irrelevante Information.

### Bevölkerungsstandardisierte Prävalenz für MD bei Männern mit T1DM:

Summe erw. Prävalenzen / Grundbevölkerung = 1.952001,1 / 34.260078 = 0,0570 = 5,7%

### Bevölkerungsstandardisierte Prävalenz für MD bei T1DM, Frauen und Männer:

$(4.051560,0 + 1.952001,1) / (34.881644 + 34.260078) = 6.003561,1 / 69.141722 = 0,0868 = 8,7\%$



## Alters- und Geschlechtsstandardisierung der Major Depression-Prävalenz bei Typ-2-Diabetes

### Weiblich

Altersbereich (Jahre)	Grundbevölkerung weibl. <sup>a</sup> N = 41.073754	Stichprobe: weibl. u. MD/ weibl.	Rel. Häuf. d. MD (gerundet)	Erwartete Prävalenz d. MD in Grundbevölkerung: Rel. Häuf. x Grundbevölkerung
Unter 10 <sup>b</sup>	(3.340829) <sup>c</sup>	-	-	-
10 – 19 <sup>b</sup>	(3.875986) <sup>c</sup>	-	-	-
20 – 29 <sup>b</sup>	(4.788355) <sup>c</sup>	(0 / 3) <sup>c</sup>	(0) <sup>c</sup>	(0) <sup>c</sup>
30 – 39	4.731444	2 / 7	0,286	1.351841,1
40 – 49	6.594133	3 / 17	0,176	1.163670,5
50 – 59	5.843305	14 / 65	0,215	1.258558,0
60 – 69	4.577976	17 / 78	0,218	997764,0
70 – 79	4.470445	2 / 28	0,071	319317,5
80 und älter <sup>b</sup>	(2.851281) <sup>c</sup>	(0 / 3) <sup>c</sup>	(0) <sup>c</sup>	(0) <sup>c</sup>
Gesamt 30 – 79	26.217303	(38 / 195) <sup>c</sup>	(0,195) <sup>c</sup>	(5.109012,9) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Daten nach Zensus 2011 des statistischen Bundesamtes.

<sup>b</sup> Altersbereich aufgrund mangelnder Repräsentanz in der Stichprobe aus Berechnung ausgeschlossen.

<sup>c</sup> für Berechnung irrelevante Information.

26217303

### Bevölkerungsstandardisierte Prävalenz für MD bei Frauen mit T2DM:

Summe erw. Prävalenzen / Grundbevölkerung = 5.091151,1 / 26.217303 = 0,1942 = 19,4%

### Männlich

Altersbereich (Jahre)	Grundbevölkerung männl. <sup>a</sup> N = 39.145941	Stichprobe: männl. u. MD/ männl.	Rel. Häuf. d. MD (gerundet)	Erwartete Prävalenz d. MD in Grundbevölkerung: Rel. Häuf. x Grundbevölkerung
Unter 10 <sup>b</sup>	(3.523896) <sup>c</sup>	-	-	-
10 – 19 <sup>b</sup>	(4.078460) <sup>c</sup>	-	-	-
20 – 29 <sup>b</sup>	(4.919817) <sup>c</sup>	(0 / 1) <sup>c</sup>	(0) <sup>c</sup>	(0) <sup>c</sup>
30 – 39	4.763360	1 / 12	0,833	396946,7
40 – 49	6.756735	11 / 54	0,204	1.376371,9
50 – 59	5.782439	14 / 116	0,121	697880,6
60 – 69	4.298190	11 / 109	0,101	433762,3
70 – 79	3.661077	2 / 50	0,040	146443,1
80 und älter <sup>b</sup>	(1.361967) <sup>c</sup>	(0 / 4) <sup>c</sup>	(0) <sup>c</sup>	(0) <sup>c</sup>
Gesamt 30 – 79	25.261801	(39 / 341) <sup>c</sup>	(0,114) <sup>c</sup>	(2.912336,4) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Daten nach Zensus 2011 des statistischen Bundesamtes.

<sup>b</sup> Altersbereich aufgrund mangelnder Repräsentanz in der Stichprobe aus Berechnung ausgeschlossen.

<sup>c</sup> für Berechnung irrelevante Information.

### Bevölkerungsstandardisierte Prävalenz für MD bei Männern mit T2DM:

Summe erw. Prävalenzen / Grundbevölkerung = 3.051404,6 / 25.261801 = 0,1208 = 12,1%

### Bevölkerungsstandardisierte Prävalenz für MD bei T2DM, Frauen und Männer:

(5.091151,1 + 3.051404,6) / (26.217303 + 25.261801) = 8.142555,7 / 51.479104 = 0,1582 = 15,8%



## Anhang B2. Alters- und Geschlechtsstandardisierung der SKD-Prävalenzen auf die dt. Normalbevölkerung

### Weiblich

Altersbereich (Jahre)	Grundbevölkerung weibl. <sup>a</sup> N = 41.073754	Stichprobe: weibl. u. SKD/ weibl.	Rel. Häuf. d. SKD (gerundet)	Erwartete Prävalenz d. SKD in Grundbevölkerung: Rel. Häuf. x Grundbevölkerung
<i>Unter 10<sup>b</sup></i>	<i>(3.340829)<sup>c</sup></i>	-	-	-
10 – 19	3.875986	3 / 14	0,214	830568,4
20 – 29	4.788355	21 / 67	0,313	1.500827,7
30 – 39	4.731444	16 / 57	0,281	1.328124,6
40 – 49	6.594133	17 / 88	0,193	1.273866,6
50 – 59	5.843305	30 / 123	0,244	1.425196,3
60 – 69	4.577976	23 / 110	0,209	957213,2
70 – 79	4.470445	9 / 43	0,209	935674,5
<i>80 und älter<sup>b</sup></i>	<i>(2.851281)<sup>c</sup></i>	<i>(0 / 3)<sup>c</sup></i>	<i>(0)<sup>c</sup></i>	<i>(0)<sup>c</sup></i>
Gesamt 10 – 79	34.881644	(119 / 502) <sup>c</sup>	(0,236) <sup>c</sup>	(8.219634,9) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Daten nach Zensus 2011 des statistischen Bundesamtes.

<sup>b</sup> Altersbereich aufgrund mangelnder Repräsentanz in der Stichprobe aus Berechnung ausgeschlossen.

<sup>c</sup> für Berechnung irrelevante Information.

### Bevölkerungsstandardisierte Prävalenz für SKD bei Frauen mit Diabetes:

Summe erw. Prävalenzen / Grundbevölkerung  $8.251471,3 / 34.881644 = 0,2366 = 23,7\%$

### Männlich

Altersbereich (Jahre)	Grundbevölkerung männl. <sup>a</sup> N = 39.145941	Stichprobe: männl. u. SKD/ männl.	Rel. Häuf. d. SKD (gerundet)	Erwartete Prävalenz d. SKD in Grundbevölkerung: Rel. Häuf. x Grundbevölkerung
<i>Unter 10<sup>b</sup></i>	<i>(3.523896)<sup>c</sup></i>	-	-	-
10 – 19	4.078460	3 / 16	0,189	764711,3
20 – 29	4.919817	6 / 52	0,115	567671,2
30 – 39	4.763360	13 / 73	0,178	848269,6
40 – 49	6.756735	31 / 136	0,228	1.540138,1
50 – 59	5.782439	28 / 184	0,152	879936,4
60 – 69	4.298190	19 / 140	0,136	583325,8
70 – 79	3.661077	10 / 61	0,164	600176,6
<i>80 und älter<sup>b</sup></i>	<i>(1.361967)<sup>c</sup></i>	<i>(1 / 5)<sup>c</sup></i>	<i>(0,200)<sup>c</sup></i>	<i>(272393,2)<sup>c</sup></i>
Gesamt 10 – 79	34.260078	(110 / 662) <sup>c</sup>	(0,166) <sup>c</sup>	(5.692762,2) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Daten nach Zensus 2011 des statistischen Bundesamtes.

<sup>b</sup> Altersbereich aufgrund mangelnder Repräsentanz in der Stichprobe aus Berechnung ausgeschlossen.

<sup>c</sup> für Berechnung irrelevante Information.

### Bevölkerungsstandardisierte Prävalenz für SKD bei Männern mit Diabetes:

Summe erw. Prävalenzen / Grundbevölkerung  $= 5.784229,0 / 34.260078 = 0,1688 = 16,9\%$

### Bevölkerungsstandardisierte Prävalenz für SKD bei Diabetes, Frauen und Männer:

$(8.251471,3 + 5.784229,0) / (34.881644 + 34.260078) = 14.035700,3 / 69.141722 = 0,2030 = 20,3\%$



## Alters- und Geschlechtsstandardisierung der Prävalenz subklinischer Depression bei Typ-1-Diabetes

### Weiblich

Altersbereich (Jahre)	Grundbevölkerung Frauen <sup>a</sup> N = 41.073754	Stichprobe: weibl. u. SKD/ weibl.	Rel. Häuf. d. SKD (gerundet)	Erwartete Prävalenz d. SKD in Grundbevölkerung: Rel. Häuf. x Grundbevölkerung
<i>Unter 10<sup>b</sup></i>	<i>(3.340829)</i>	-	-	-
10 – 19	3.875986	3 / 14	0,214	830568,4
20 – 29	4.788355	19 / 64	0,297	1.421542,9
30 – 39	4.731444	13 / 50	0,260	1.230175,4
40 – 49	6.594133	14 / 68	0,206	1.357615,6
50 – 59	5.843305	13 / 54	0,241	1.406721,6
60 – 69	4.577976	6 / 32	0,188	858370,5
70 – 79	4.470445	1 / 14	0,071	319317,5
<i>80 und älter<sup>b</sup></i>	<i>(2.851281)</i>	<i>(0 / 0)</i>	-	-
Gesamt 10 – 79	34.881644	(69 / 296) <sup>c</sup>	(0,233) <sup>c</sup>	(8.131194,0) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Daten nach Zensus 2011 des statistischen Bundesamtes.

<sup>b</sup> Altersbereich aufgrund mangelnder Repräsentanz in der Stichprobe aus Berechnung ausgeschlossen.

<sup>c</sup> für Berechnung irrelevante Information.

### Bevölkerungsstandardisierte Prävalenz für SKD bei Frauen mit T1DM:

Summe erw. Prävalenzen / Grundbevölkerung = 7.424311,9 / 34.881644 = 0,2128 = 21,3%

### Männlich

Altersbereich (Jahre)	Grundbevölkerung männl. <sup>a</sup> N = 39.145941	Stichprobe: männl. u. SKD/ männl.	Rel. Häuf. d. SKD (gerundet)	Erwartete Prävalenz d. SKD in Grundbevölkerung: Rel. Häuf. x Grundbevölkerung
<i>Unter 10<sup>b</sup></i>	<i>(3.523896)</i>	-	-	-
10 – 19	4.078460	3 / 16	0,188	764711,3
20 – 29	4.919817	6 / 50	0,120	590378,0
30 – 39	4.763360	10 / 59	0,169	807349,2
40 – 49	6.756735	14 / 71	0,197	1.332313,9
50 – 59	5.782439	12 / 62	0,194	1.119181,7
60 – 69	4.298190	5 / 27	0,185	795961,1
70 – 79	3.661077	2 / 19	0,105	385376,5
<i>80 und älter<sup>b</sup></i>	<i>(1.361967)</i>	<i>(0 / 1)</i>	<i>(0)</i>	<i>(0)</i>
Gesamt 10 – 79	34.260078	(52 / 295) <sup>c</sup>	(0,176) <sup>c</sup>	(6.039064,6) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Daten nach Zensus 2011 des statistischen Bundesamtes.

<sup>b</sup> Altersbereich aufgrund mangelnder Repräsentanz in der Stichprobe aus Berechnung ausgeschlossen.

<sup>c</sup> für Berechnung irrelevante Information.

### Bevölkerungsstandardisierte Prävalenz für SKD bei Männern mit T1DM:

Summe erw. Prävalenzen / Grundbevölkerung = 5.795271,7 / 34.260078 = 0,1692 = 16,9%

### Bevölkerungsstandardisierte Prävalenz für SKD bei T1DM, Frauen und Männer:

$(7.424311,9 + 5.795271,7) / (34.881644 + 34.260078) = 13.219583,6 / 69.141722 = 0,1912 = 19,1\%$



## Alters- und Geschlechtsstandardisierung der Prävalenz subklinischer Depression bei Typ-2-Diabetes

### Weiblich

Altersbereich (Jahre)	Grundbevölkerung weibl. <sup>a</sup> N = 41.073754	Stichprobe: weibl. u. SKD/ weibl.	Rel. Häuf. d. SKD (gerundet)	Erwartete Prävalenz d. SKD in Grundbevölkerung: Rel. Häuf. x Grundbevölkerung
Unter 10 <sup>b</sup>	(3.340829)	-	-	-
10 – 19 <sup>b</sup>	(3.875986) <sup>c</sup>	-	-	-
20 – 29 <sup>b</sup>	(4.788355) <sup>c</sup>	(2 / 3) <sup>c</sup>	(0,667) <sup>c</sup>	(3.192236,7) <sup>c</sup>
30 – 39	4.731444	3 / 7	0,429	2.027761,7
40 – 49	6.594133	3 / 17	0,176	1.163670,5
50 – 59	5.843305	17 / 65	0,262	1.528149,0
60 – 69	4.577976	17 / 78	0,218	997764,0
70 – 79	4.470445	8 / 28	0,286	1.277270,0
80 und älter <sup>b</sup>	(2.851281) <sup>c</sup>	(0 / 3) <sup>c</sup>	(0) <sup>c</sup>	(0) <sup>c</sup>
Gesamt 30 – 79	26.217303	(48 / 195) <sup>c</sup>	(0,246) <sup>c</sup>	(6.453490,0) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Daten nach Zensus 2011 des statistischen Bundesamtes.

<sup>b</sup> Altersbereich aufgrund mangelnder Repräsentanz in der Stichprobe aus Berechnung ausgeschlossen.

<sup>c</sup> für Berechnung irrelevante Information.

### Bevölkerungsstandardisierte Prävalenz für SKD bei Frauen mit T2DM:

Summe erw. Prävalenzen / Grundbevölkerung = 6.994615,2 / 26.217303 = 0,2668 = 26,7%

### Männlich

Altersbereich (Jahre)	Grundbevölkerung männl. <sup>a</sup> N = 39.145941	Stichprobe: männl. u. SKD/ männl.	Rel. Häuf. d. SKD (gerundet)	Erwartete Prävalenz d. SKD in Grundbevölkerung: Rel. Häuf. x Grundbevölkerung
Unter 10 <sup>b</sup>	(3.523896) <sup>c</sup>	-	-	-
10 – 19 <sup>b</sup>	(4.078460) <sup>c</sup>	-	-	-
20 – 29 <sup>b</sup>	(4.919817) <sup>c</sup>	(0 / 1) <sup>c</sup>	(0) <sup>c</sup>	(0) <sup>c</sup>
30 – 39	4.763360	2 / 12	0,167	793893,3
40 – 49	6.756735	14 / 54	0,259	1.751746,1
50 – 59	5.782439	15 / 116	0,129	747729,2
60 – 69	4.298190	14 / 109	0,128	552061,1
70 – 79	3.661077	8 / 50	0,160	585772,3
80 und älter <sup>b</sup>	(1.361967)	(1 / 4)	(0,250)	(340491,8) <sup>c</sup>
Gesamt 30 – 79	25.261801	(53 / 341) <sup>c</sup>	(0,155) <sup>c</sup>	(3.926321,0) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Daten nach Zensus 2011 des statistischen Bundesamtes.

<sup>b</sup> Altersbereich aufgrund mangelnder Repräsentanz in der Stichprobe aus Berechnung ausgeschlossen.

<sup>c</sup> für Berechnung irrelevante Information.

### Bevölkerungsstandardisierte Prävalenz für SKD bei Männern mit T2DM:

Summe erw. Prävalenzen / Grundbevölkerung = 4.431202,0 / 25.261801 = 0,1754 = 17,5%

### Bevölkerungsstandardisierte Prävalenz für SKD bei T2DM, Frauen und Männer:

(6.994615,2 + 4.431202,0) / (26.217303 + 25.261801) = 11.425817,2 / 51.479104 = 0,2220 = 22,2%



