

Positionspapier

Psychische Erkrankungen und Diabetes mellitus

Heidemarie Abrahamian¹, Alexandra Kautzky-Willer², Peter Fasching³, Peter Hofmann⁴, Hermann Toplak⁵

¹ Internistisches Zentrum, Otto-Wagner-Spital, SMZ Baumgartner Höhe der Stadt Wien

² Klinische Abteilung für Endokrinologie & Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

³ 5. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital der Stadt Wien

⁴ Univ.-Klinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Graz

⁵ Lipidstoffwechselambulanz, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Allgemeines

Menschen mit somatischer Morbidität in Kombination mit einer schweren psychischen Erkrankung weisen eine signifikant kürzere Lebenserwartung und eine 2- bis 3-fach erhöhte Mortalitätsrate im Vergleich zu mental gesunden, nur somatisch erkrankten PatientInnen auf¹. Die Diskussion um eine erhöhte Prävalenz von psychischen Erkrankungen bei PatientInnen mit Diabetes mellitus bezieht sich vor allem auf Depressionen, Angststörungen und Essstörungen. Die erhöhte Inzidenz von Diabetes mellitus bei PatientInnen mit Schizophrenie, schizotypen und wahnhaften Störungen ergibt sich aus charakteristischen Besonderheiten der psychischen Komorbidität in Kombination mit potenziellen Nebeneffekten von bestimmten Psychopharmaka (*siehe weiter unten*)^{1,2,3}.

Die Häufigkeit des Auftretens von psychischen Komorbiditäten ist bei Diabetes mellitus Typ 1 und Diabetes mellitus Typ 2 unterschiedlich und hängt unter anderem auch mit den jeweiligen pathophysiologischen und psychopathologischen Hintergründen zusammen.

Der Einfluss psychischer Erkrankungen auf die Qualität der Stoffwechselkontrolle bzw. auf kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Diabetes mellitus ist in der Regel ungünstig und signifikant und beeinflusst die Entwicklung von mikro- und makroangiopathischen Spätschäden^{1,4,5}.

Ziel dieses Positionspapieres ist die Intensivierung der komplexen therapeutischen Interventionen bei PatientInnen mit der Koinzidenz von Diabetes mellitus und psychischer Erkrankung und die konsekutive Reduktion von Spätfolgen, insbesondere der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität.

Psychische Erkrankungen bei PatientInnen mit Diabetes mellitus

Depression

Die Beziehung zwischen Depression und Diabetes mellitus ist bidirektional und bildet damit eine Schnittstelle zwi-

schen den medizinischen Fachdisziplinen^{1, 6, 7}. Nach der ICD-10-Klassifikation unterscheidet man bei PatientInnen mit depressiven Symptomen leichte, mittelgradige und schwere depressive Episoden, weiters rezidivierende depressive Störungen, anhaltende affektive Störungen und andere seltenere affektive Störungen.

Das Risiko für das Erkranken an einer Depression ist für PatientInnen mit Diabetes mellitus etwa doppelt so hoch im Vergleich zu einer nichtdiabetischen Kontrollgruppe⁸. In einer Metaanalyse wird die Häufigkeit der Depression bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit 17,6 % angegeben. Das entspricht einer deutlich höheren Prävalenzrate als bei PatientInnen ohne Diabetes mellitus (9,8 %) ⁷. Wie auch in der nichtdiabetischen Population sind Frauen häufiger betroffen als Männer (23,8 % versus 12,8 %).

Als ursächlich werden neben der psychischen Belastung durch das Bestehen einer chronischen Erkrankung (psychogener Stress durch Diagnose und Behandlung) gemeinsame pathophysiologische Mechanismen wie z. B. subklinische Inflammation und Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HHN) -Achse bzw. des sympathischen Nervensystems als kausal diskutiert^{4,5,8}.

Die Interferenz mit der Qualität der Stoffwechseleinstellung dürfte von der Anzahl und Schwere der Depressionssymptome linear abhängig sein⁹. Die Anforderungen, die sich durch die Stoffwechselstörung Diabetes mellitus ergeben, wie Umsetzung von Lebensstilmaßnahmen, konsequente Überprüfung der Blutzuckerwerte und regelmäßige Einnahme von Medikamenten, können von PatientInnen mit schwerwiegenden Depressionssymptomen nur partiell oder gar nicht erfüllt werden. Daraus resultiert häufig eine schlechte metabolische Kontrolle und in der Folge eine erhöhte Prävalenz von diabetischen Spätschäden⁹.

Ein Screening auf das Vorliegen einer Depression ist insbesondere bei PatientInnen mit problematischer Diabetes-einstellung sinnvoll und zielführend. Die Diagnostik der

Depression kann im ersten Schritt zur Vereinfachung des *Procedere* mit dem Zwei-Fragen-Test erfolgen¹⁰:

1. Gab es in den letzten vier Wochen eine Zeitspanne, während der Sie sich nahezu jeden Tag niedergeschlagen, traurig und hoffnungslos fühlten?
2. Gab es in den letzten vier Wochen eine Zeitspanne, während der Sie das Interesse an Tätigkeiten verloren haben, die Ihnen sonst Freude machten?

Werden beide Fragen bejaht und wird ein Zeitraum von mindestens zwei Wochen angegeben, spricht dies für das Vorliegen einer behandlungsbedürftigen Depression. Allerdings ist zu beachten, dass zwar die Sensitivität dieses Screening-Tests hoch, jedoch die Spezifität bei positivem Ergebnis niedrig ist, sodass eine weiterführende Diagnostik, z. B. mittels Beck Depression Inventory, sinnvoll ist.

Therapeutisch empfiehlt sich neben psychotherapeutischen Maßnahmen, wobei insbesondere die kognitive Verhaltenstherapie erfolversprechend ist, die Verordnung von antidepressiver Medikation¹¹. Die Nebenwirkung der sexuellen Dysfunktion begrenzt den Einsatz von selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI). Eine Studie mit dem selektiven Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor (SNRI) Milnacipran zeigte gute Effekte sowohl auf die depressive Symptomatik, als auch sekundär auf Stoffwechselfparameter ohne Verschlechterung der sexuellen Dysfunktion⁵. Auch für Bupropion und Duloxetin liegen mittlerweile gute Daten vor¹².

Angststörungen

Angststörungen werden nach ICD-10-Klassifikation in Agoraphobie mit und ohne Panikstörung, soziale Phobie, spezifische Phobien wie z. B. Nadelphobie, Panikstörung, generalisierte Angststörung, Zwangsstörung und andere eingeteilt.

Angststörungen treten bei diabetischen PatientInnen häufiger auf als in der nichtdiabetischen Population, wobei lediglich für generalisierte Angststörungen und für Panikstörungen Daten vorliegen^{11, 13-15}. Speziell diabetesbezogene Angststörungen (Ängste) wie verstärkte und übermäßige Angst vor Hypoglykämien und vor Spätschäden müssen in der Anamnese berücksichtigt werden, da sie zu ungünstigen Auswirkungen auf die metabolische Kontrolle führen können. Die Diagnostik der Angststörungen ist komplex und erfordert die Anwendung strukturierter klinischer Interviews und psychometrischer Fragebögen. Therapeutische Ansätze umfassen psychotherapeutische Interventionen und medikamentöse Therapien mittels Benzodiazepinen und bestimmten Antidepressiva¹¹.

Essstörungen

Die Klassifikation von Essstörungen erfolgt nach dem ICD-10-Code in Anorexia nervosa, Bulimia nervosa, Essattacken

bei anderen psychischen Störungen, nicht näher bezeichnete Essstörungen und andere.

Die häufig diskutierte Annahme der erhöhten Prävalenz von Anorexie und Bulimie konnte bei Diabetes mellitus Typ 1 bis dato in Studien nicht bestätigt werden. Allerdings scheint gestörtes Essverhalten in Kombination mit Diabetes mellitus Typ 1 häufiger vorzukommen als in der nicht-diabetischen Population¹⁶.

Für Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 2 liegen in der Literatur Hinweise vor, die auf ein vermehrtes Auftreten von Bulimie, Binge Eating Disorder und andere Essstörungen wie Night Eating Disorder schließen lassen. Allerdings ist die Datenlage inkonsistent^{11, 16}.

Bei den im klinischen Alltag suspektierten Essstörungen bei diabetischen PatientInnen handelt es sich häufig um pathologisches Essverhalten, ohne dass die Kriterien einer Essstörung voll erfüllt werden. Zu beachten ist in jedem Fall, dass die Komorbidität Essstörung zu einer Verschlechterung der Stoffwechselsituation, vermehrten Auftreten von Retinopathie und Neuropathie und erhöhter Frequenz von Krankenhausaufenthalten wegen diabetischer Ketoazidose führt¹⁶.

Insbesondere bei jüngeren PatientInnen mit instabiler Metabolik wie signifikanten Gewichtsschwankungen und/oder chronischer Hyperglykämie sollte an Bulimie, Binge-Eating-Störung oder Insulin Purgings, das als Mittel zur Gewichtsreduktion eingesetzt wird, gedacht werden.

Die Diagnostik erfolgt mittels Fragebögen oder strukturierter klinischer Interviews bzw. gibt es für PatientInnen mit Diabetes mellitus adaptierte diagnostische Instrumente^{16, 17}. Die Therapie der Wahl bei Essstörungen besteht in psychotherapeutischen Interventionen.

Metabolische Störungen bei PatientInnen mit psychischen Erkrankungen

Die erhöhte Prävalenz von Diabetes mellitus bei PatientInnen mit schizophrenen Störungen ist Ausdruck eines multifaktoriellen Geschehens, wobei die Komponenten Genetik, Umweltfaktoren und Lebensstil sowie krankheitsspezifische Effekte als kausal diskutiert werden¹. Der sozioökonomische Status und seine Auswirkungen auf den Lebensstil spielen bei psychisch kranken Menschen eine wesentliche Rolle. Dies ist auch in mehreren Studien beschrieben^{1, 18, 19}. Ungünstige Verhaltensmuster beinhalten neben dem Rauchen vor allem ungesunde Ernährung und wenig Bewegung und führen zur Kumulation kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Adipositas, Dyslipidämie, metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus. In den *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE)* wurde gezeigt, dass ein Drittel der Patienten mit Schizophrenie signifikante metabolische und kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen, die nicht behandelt waren¹⁸.

Generell liegt ausreichende Evidenz für den Zusammenhang zwischen antipsychotischen Medikamenten und

Substanz	Gewichtszunahme	Diabetesrisiko	Dyslipidämie
Clozapin	+++ /5,0	+	+
Olanzapin	+++	+	+
Risperidon	++/2,0	D	D
Quetiapin	++	D	D
Aripiprazol	+/-	-	-
Ziprasidon	+/-/0,6	-	-

D = diskrepante Ergebnisse

Tab. 1: Psychopharmaka-Gruppen²⁰

	Therapiebeginn	Woche 6	Woche 12	Jährlich
Vorerkrankungen	X			
Familienanamnese	X			
Bewegung	X			X
Ernährung	X			X
Nikotin	X			X
Beratung RF	X	X	X	X
Gewicht	X	X	X	X
Bauchumfang	X	X	X	X
Blutdruck	X	X	X	X
Blutzucker nüchtern	X	X	X	X
Lipide	X	(X)	X	X

Tab. 2: Monitoring von Risikofaktoren (RF)¹

	Therapiebeginn	Woche 6	Woche 12	Jährlich
Prolaktin	X		X	X
EKG (Herzfrequenz), QTc	X	X	X	X
FSH, LH, Testosteron, Östrogen			X	X
Hepatitis-Serologie	X			
Anamnese sexuelle Dysfunktion	X			
Zahnstatus	X			

Tab. 3: Optionales Monitoring bei entsprechender Exposition¹

erhöhten Risiko für Diabetes mellitus vor, aber dieses Risiko ist im Vergleich zu den traditionellen Diabetesrisikofaktoren klein. In einer rezenten Metaanalyse wurde das Diabetesrisiko durch die atypischen im Vergleich zu den konventionellen Antipsychotika mit 1,32 (95% CI: 1,15–15,1) angegeben². Die Evidenz für einen unterschiedlichen Effekt der verschiedenen atypischen Antipsychotika ist weniger konklusiv, wobei das Ausmaß der Gewichtszunahme

meine Rolle spielen dürfte (**Tabelle 1**)²⁰. In der aktuellen Literatur finden sich nur wenige prospektive Studien zu diesem Thema. In einem systematischen Review der vorhandenen prospektiven randomisierten Studien zu der Frage „Blutzucker und Schizophrenie“ finden sich keine konsistenten signifikanten Unterschiede²¹. Die kritische Frage „Welcher Teil des Risikos für metabolische Störungen ist den Medikamenten zuzuordnen?“ kann bis dato nicht zufriedenstellend beantwortet werden. Die einseitige Assoziation zwischen kurzfristiger Gewichtszunahme unter Therapie mit atypischen Antipsychotika und dem Diabetesrisiko ignoriert alle anderen Ursachen von Gewichtszunahme bei PatientInnen mit schizophrenen Störungen wie Umgebungsfaktoren, spezielle Verhaltensmuster und Genetik (*siehe oben*). Weiters sind in den meisten Studien häufige Komorbiditäten der schizophrenen Störungen wie Alkoholismus, Drogensucht und Depression nicht in die Überlegungen einbezogen^{22,23}.

Empfehlungen

1. Alle PatientInnen mit Diabetes mellitus sollten einmal jährlich auf die Komorbidität einer psychischen Erkrankung gescreent werden. Bei Verdacht auf depressive Störung ist die Anwendung des Zwei-Fragen-Tests aufgrund der Einfachheit zu empfehlen. Allerdings ist die niedrige Spezifität zu beachten und bei positivem Ergebnis ein evaluiertes Testverfahren wie Beck Depression Inventory anzuschließen oder ein Facharzt für Psychiatrie beizuziehen.
2. Die Erhebung kardiovaskulärer und metabolischer Risikofaktoren bei PatientInnen mit antipsychotischer Therapie ist nach folgender Screening- und Monitoring-Empfehlung zielführend: Zumindest einmal jährliches Screening in Hinblick auf die Risikofaktoren Diabetes mellitus, Dyslipidämie, viszerale Adipositas und Hypertonie. Messungen von Nüchternblutzucker, Blutdruck und Bauchumfang sollten einen Monat nach Beginn der Therapie und anschließend in Abständen von 3 bis 6 Monaten erhoben werden (**Tabelle 2, 3**).
3. Diese Screening- und Monitor-Leitlinie kann in interdisziplinärer Kooperation zwischen Psychiater, Internisten/Endokrinologen und Allgemeinmediziner umgesetzt werden.
4. Therapeutische Interventionen wie Umstellung der Ernährung, regelmäßige körperliche Bewegung, Nikotin- und Alkohol-Stopp können aufgrund der mitunter schwierigen Arzt-Patienten-Beziehungen und der niedrigen Adhärenz häufig nur im interdisziplinären Setting umgesetzt werden.
5. Die Aufmerksamkeit für metabolische Nebenwirkungen von manchen antipsychotischen und antidepressiven Substanzen muss sowohl seitens der behandelnden Ärzte als auch seitens der betroffenen PatientInnen erhöht werden.

Die Mechanismen, durch welche Antipsychotika Gewichtszunahme induzieren, sind tatsächlich weitgehend ungeklärt. Zahlreiche Hypothesen beschäftigen sich mit Effekten auf den Hypothalamus, einen Antihistamineffekt, einen sedierenden Effekt der Psychopharmaka mit Tagesmüdigkeit und daraus resultierender verminderter körperlicher Bewegung, einen Effekt auf die Leptinkonzentration und andere².

Ein erhöhtes Risiko für Übergewicht, Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 wurde auch in klinischen Populationen mit affektiven Störungen beobachtet. Dysregulation der HHN-Achse und immunologische Besonderheiten wie veränderte Zytokinexpression scheinen dabei eine kausale Rolle zu spielen. Inwiefern auch hier die psychiatrische Medikation in den Prozess involviert ist, ist nicht geklärt^{1,6}. Um bei PatientInnen mit der Koinzidenz somatische und psychische Morbidität das metabolische und kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren, sollten definierte Screening- und Monitormaßnahmen wahrgenommen werden^{1,24}.

Dieses Positionspapier dient als Basis für die Etablierung eines optimalen interdisziplinären Behandlungskonzeptes für betroffene PatientInnen und soll in Kooperation mit der Österreichischen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie zu einer Leitlinie weiterentwickelt werden.

- 1 De Hert M et al., Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry* 10:138-151, 2011
- 2 De Hert M et al., Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* 26:144-158, 2011
- 3 Smith M et al., First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and metaanalysis. *Br J Psychiatry* 192:406-411, 2008
- 4 Katon W et al., Depression and Diabetes: A Potentially Lethal Combination. *J Gen Intern Med* 23:1571-1575, 2008
- 5 Abrahamian H et al., Diabetes mellitus and co-morbid depression: treatment with milnacipran results in significant improvement of both diseases (results from the Austrian MDDM study group). *Neuropsychiatr Dis Treat* 5:261-266, 2009

- 6 Knol MJ et al., Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* 49:837-845, 2006
- 7 Ali S et al., The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 23:1165-1173, 2006
- 8 Anderson RJ et al., The prevalence of Comorbid Depression in Adults with Diabetes. *Diabetes Care* 24:1069-1078, 2001
- 9 Gonzalez JS et al., Differentiating symptoms of depression from diabetes-specific distress: relationships with self-care in type 2 diabetes; *Diabetologia* 51:1822-1825, 2008
- 10 Whooley MA et al. Case-Finding Instrument for Depression. *J Gen Intern Med* 12:439-445, 1997
- 11 Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Deutsches Kollegium Psychosomatische Medizin, Evidenzbasierte Leitlinie - Psychosoziales und Diabetes mellitus. <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de>, 2003
- 12 Sayuk GS et al., Improvement in sexual functioning in patients with type 2 diabetes and depression treated with bupropion. *Diabetes Care* 34:332-334, 2011
- 13 Collins MM et al., Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes. *Diabet Med* 26:153-161, 2009
- 14 Ludman E et al., Panic episodes among patients with diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 28:475-481, 2006
- 15 Lustman PJ et al., Psychiatric illness in diabetes mellitus. Relationship to symptoms and glucose control. *J Nerv Ment Dis* 174: 736-742, 1986
- 16 Young-Hyman DL, Davis CL. Disordered Eating Behavior in Individuals with Diabetes. *Diabetes Care* 33:683-689, 2010
- 17 Markowitz JT et al., Brief Screening Tool for disordered eating in diabetes: internal consistency and external validity in a contemporary sample of pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 33:495-500, 2010
- 18 Goff DC et al., A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res* 80:45-53, 2005
- 19 Jones BJ et al., Obstetrical complications, social class and type of schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 5:33-39, 2011
- 20 Casey DE, Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am J Med* 118(Suppl 2):15S-22S, 2005
- 21 Bushe CJ et al., Blood glucose and schizophrenia – a systematic review of prospective randomized clinical trials. *J Clin Psychiatry* 68:1682-1690, 2007
- 22 Prisciandaro JJ et al., Impact of psychiatric comorbidity on mortality in veterans with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 13:73-78, 2011
- 23 Saha S et al., A systematic Review of Mortality in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 46:1123-1131, 2007
- 24 National Institute for Health and Clinical Excellence, Schizophrenia Core intervention in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. <http://guidance.nice.org.uk/CG82>, 2009

Version: 17. November 2011. © Österreichische Diabetes Gesellschaft; www.oedg.org