

Affektive Störungen bei Diabetes

Bessern Antidepressiva die Blutzuckereinstellung?

VON H. HIMMERICH UND L. SCHAAF

Diabetiker haben ein hohes Risiko, eine depressive Phase zu erleiden und depressive Patienten ein erhöhtes Risiko, an einem Diabetes zu erkranken. Daran sollten Sie immer denken und bei Diabetikern regelmäßig ein Depressionsscreening und bei Depressiven Gewichts- und Blutzuckerkontrollen durchführen. Interessant ist auch die Frage, ob Antidepressiva die Blutzuckereinstellung verbessern können, obwohl viele erstmal zu einer Gewichtszunahme führen.

FACHKOMMISSION
DIABETES IN BAYERN E.V.MMW-Fortbildungsinitiative:
Diabetologie für den HausarztRegelmäßiger Sonderteil der
MMW-Fortschritte der Medizin

Herausgeber:

Fachkommission Diabetes in Bayern –
Landesverband der Deutschen Diabetes-
Gesellschaft,
Prof. Dr. Peter Bottermann (1. Vorsitzender)
August-Macke-Weg 8
81477 München

Redaktion:

Dr. med. Miriam Friske (Koordination);
Prof. Dr. L. Schaaf (wissenschaftliche
Leitung); Prof. Dr. P. Bottermann; Prof. Dr.
M. Haslbeck; alle München.

Dr. med. Hubertus
Himmerich

Max-Planck-
Institut für
Psychiatrie,
München



stanzmissbrauch assoziiert, die die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes und seiner Komplikationen fördern.

Gewichtszunahme bis zu 20 kg
unter manchen Psychopharmaka

Wird ein Patient, der an einer affektiven Störung leidet, mit einem Antidepressivum oder Neuroleptikum behandelt, nimmt er möglicherweise medikamenteninduziert an Gewicht zu und erhöht damit weiter sein individuelles Diabetesrisiko. Die Mehrheit der psychopharmakologisch wirksamen Substanzen führt zu Gewichtszunahme, z. T. bis zu 20 kg bei einer Behandlung über mehrere Monate. Häufig wird die Medikation deshalb abgesetzt, auch wenn sie wirksam ist. Dies führt zu einem erhöhten Rückfallrisiko oder verhindert eine weitere Verbesserung der psychischen Beschwerden [7].

Unter den Antidepressiva sind die Trizyklika wie Amitriptylin, Doxepin und Trimipramin für die Induktion einer Gewichtszunahme bekannt. Unter den neueren Antidepressiva hat Mirtazapin die höchste Wahrscheinlichkeit, zur Gewichtszunahme zu führen. Auch die Phasenprophylaktika Lithium, Val-

► **Wahrscheinlichkeit einer klinisch bedeutsamen Gewichtszunahme innerhalb der ersten drei Monate einer psychopharmakologischen Behandlung (mod. nach [7]). Eine „deutliche Gewichtszunahme“ entspricht einem Anstieg von mindestens 7% des Ausgangsgewichts bei mehr als 10% der Patienten.**

proat und Carbamazepin können das Körpergewicht erhöhen (s. Tabelle 1).

Bei der Lithiumeinnahme kann es auch zu einer Dysregulation der Schilddrüsenhormonsekretion mit der seltenen Folge einer Hypothyreose kommen. Sie kann überdies die Entwicklung einer Struma in Jodmangelgebieten fördern. Eine regelmäßige Kontrolle der Schilddrüsenfunktion durch ein TSH-Screening ist daher angezeigt.

Der Effekt psychotroper Substanzen auf das Körpergewicht ist von Individu-

Tabelle 1

Wahrscheinlichkeit
einer Gewichtszunahme
unter Psychopharmaka

	Antidepressiva	Phasenprophylaktika
Hoch	Amitriptylin Doxepin Maprotilin Mirtazapin Trimipramin	Lithium Valproat
Mässig	Clomipramin Imipramin Nortriptylin	Carbamazepin
Gering	Citalopram Fluoxetin Fluvoxamin Moclobemid Reboxetin Sertralin Tranylcypromin Venlafaxin	Lamotrigin Gabapentin Topiramid

— Affektive Störungen sind durch depressive oder manische Episoden oder länger anhaltende und weniger stark ausgeprägte affektive Zustände gekennzeichnet. Unter den affektiven Störungen sind depressive Episoden am häufigsten. Sie haben eine Lebenszeitprävalenz von etwa 10%. Im Folgenden werden wir uns vor allem auf die Depression konzentrieren.

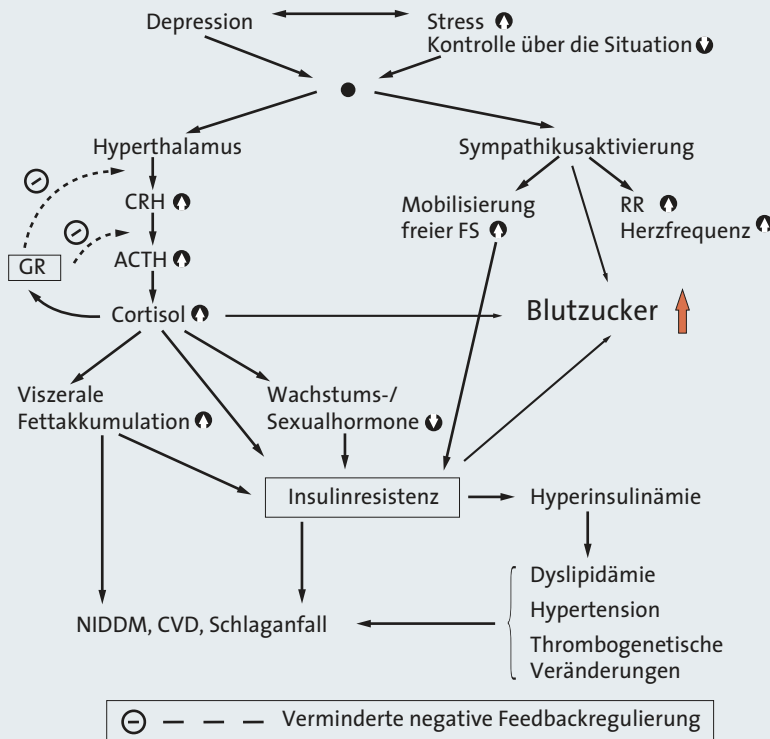
Besteht ein Zusammenhang
zwischen Depression und Diabetes?

Zwischen der Depression und dem Diabetes mellitus ist eine Assoziation seit den 1980er Jahren bekannt. Zum einen bringt die Erkrankung an einem Typ-1- oder Typ-2-Diabetes ein hohes Risiko mit sich, eine depressive Phase zu erleiden. Zum anderen weisen Kohortenstudien darauf hin, dass für Patienten mit affektiven Störungen ein erhöhtes Risiko besteht, an einem Diabetes mellitus zu erkranken.

Die Depression ist mit verschiedenen Faktoren wie körperlicher Inaktivität, Übergewicht, Incompliance bei der Einnahme von Medikamenten für körperliche Erkrankungen und Sub-

Abbildung 1

Mögliche Zusammenhänge zwischen Depressionen und einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels



um zu Individuum verschieden. Individuelle Prädiktoren sind jedoch wenig bekannt. Man weiß nur, dass die Gewichtszunahme innerhalb der ersten Behandlungswoche hoch signifikant mit der Gewichtszunahme in den weiteren Therapiewochen korreliert [6].

Haben Diabetes und Depressionen eine gemeinsame Ursache?

Es könnte sein, dass nicht nur eine affektive Erkrankung einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus darstellt und umgekehrt, sondern dass beiden Erkrankungen eine gemeinsame Ursache zugrunde liegt. Hinweise hierfür ergeben sich aus genetischen Untersuchungen zum Angiotensin-I-Converting-Enzyme (ACE) und G-Protein-gekoppelten Angiotensinrezeptoren. Sie zeigen, dass bestimmte Allelkombinationen sowohl zu metabolischen Erkrankungen als auch zu depressiven Episoden prädisponieren [3].

Ein mehrfach belegter neuroendokriner Befund bei depressiven Patienten

ist eine Überaktivität der Stresshormonachse, die dazu führt, dass vom Hypothalamus zu viel Corticotropin-releasing Hormon (CRH) und Vasopressin (Antidiuretisches Hormon) ausgeschüttet werden. CRH bewirkt in der Hypophyse die Freisetzung von Adreno-Corticotropem Hormon (ACTH), das wiederum die Cortisolbildung in der Nebennierenrinde stimuliert.

Bei Depressiven kommt es also wegen der Überaktivität dieser Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse zu einer vermehrten Ausschüttung von CRH, ACTH und Cortisol. Cortisol hebt als Glukokortikoid den Blutzuckerspiegel, führt aber auch noch über Umwege – die viszerale Fettakkumulation und die Insulinresistenz – zur Erhöhung des Blutzuckerspiegels [11] (s. Abb. 1).

Antidepressiva können die Glukosetoleranz verbessern

Da die Depression ein Risikofaktor für die Entstehung eines Typ-2-Diabetes ist, stellt sich die Frage, ob eine antide-

pressive Behandlung dieses Risiko abschwächt oder verstärkt. Einerseits wird durch Antidepressiva die Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse aufgehoben, andererseits führen einige Antidepressiva zu für den Glukosestoffwechsel ungünstigen Gewichtsveränderungen.

Die Arbeitsgruppe Pollmächer am Max-Planck-Institut für Psychiatrie untersuchte mit oralen Glukosetoleranztests Patienten, die mit dem Antidepressivum Mirtazapin behandelt wurden [5]. Sie nahmen im Durchschnitt ca. 2 kg Körpergewicht innerhalb von 2–6 Wochen zu. Trotzdem verbesserten sich ihre Nüchternglukosewerte und ihre Glukosetoleranz im oralen Glukosetoleranztest (OGTT) (Abb. 2).

Eine ähnliche Studie zeigte ein vergleichbares Ergebnis. Okamura et al. [10] untersuchten mit OGTTs die Glukosetoleranz bei depressiven Patienten, die mit Trizyklika behandelt wurden. Auch sie fanden eine Verbesserung der Glukosetoleranz und eine signifikante Reduktion der Insulinausschüttung 120 Minuten nach Glukoseaufnahme.

In Studien von Lustman et al. [9] verbesserte Fluoxetin bei Patienten mit Diabetes und einer depressiven Störung nicht nur Letzteres, sondern verbesserte auch die Blutzuckerwerte. Unabhängig von der verwendeten antidepressiven Substanz scheint also eine Therapie mit einem Antidepressivum bei depressiven Patienten den Glukosemetabolismus günstig zu beeinflussen.

Was bringt die kognitive Verhaltenstherapie? Auch die kognitive Verhaltenstherapie führte bei Depressiven mit Typ-2-Diabetes zu einer Verbesserung des HbA_{1c}-

Was bringt die kognitive Verhaltenstherapie?

Auch die kognitive Verhaltenstherapie führte bei Depressiven mit Typ-2-Diabetes zu einer Verbesserung des HbA_{1c}-

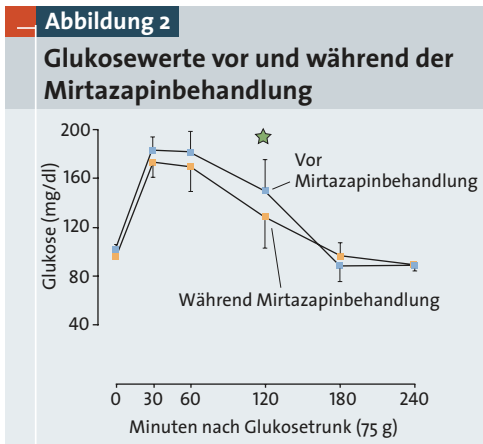


Abb. 2 Mittlere Glukosewerte (\pm SEM) während des oralen Glukosetoleranztestes (OGTT) vor und während der Mirtazapintherapie. Die AUC-Werte für die Glukose (32217 ± 11186 mg/dl \cdot min vs. 30353 ± 10471 mg/dl \cdot min; $p = 0,028$) und der wichtige 120-Minuten-Wert im OGTT (150 ± 83 mg/dl vs. 128 ± 83 mg/dl; $p = 0,048$) unterscheiden sich signifikant. Mirtazapin scheint zu einer Verbesserung der Glukosetoleranz zu führen [5].

Wertes. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Depression und Diabetes, die an einer Diabetikerschulung mit kognitiver Verhaltenstherapie teilnahmen, bessere HbA_{1c}-Werte aufwiesen als Patienten, die lediglich die Diabetikerschulung absolvierten. Möglicherweise führt die Normalisierung der Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse durch Antidepressiva oder Verhaltenstherapie zu einer Verbesserung des Glukosestoffwechsels.

Atypische Neuroleptika und Diabetesrisiko

Neuroleptika – auch Antipsychotika genannt – gewinnen zunehmend Raum in der Behandlung affektiver Störungen. Sie werden immer öfter als Augmentationsstrategie bei der antidepressiven Behandlung, als Phasenprophylaktikum oder als Antimanikum eingesetzt.

Eine neue Generation dieser Medikamente, die „atypischen Neuroleptika“ oder „Neuroleptika der zweiten Generation“, sind mit einem gegenüber den älteren Neuroleptika geringerem Risiko für das Auftreten von extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen behaftet und deshalb ein wichtiger Fortschritt in der Behandlung schizophrener Störungen.

Unglücklicherweise induzieren einige von ihnen jedoch eine exzessive Gewichtszunahme, Adipositas, Hyperglykämien und Dyslipidämien sowie einen Diabetes mellitus Typ 2.

In einer Metaanalyse (81 Studien ausgewertet) von Allison et al. [2] wurden Gewichtsänderungen innerhalb der ersten zehn Behandlungswochen mit den weltweit gebräuchlichsten Neuroleptika mit verschiedenen mathematischen Verfahren abgeschätzt. Für die clozapinbehandelten Patienten wurde eine Gewichtszunahme von 4,5 kg in zehn Wochen errechnet und für die olanzapintherapierten von 4,2 kg im Gegensatz zu 1,1 kg unter der Behandlung mit Haloperidol und 2,1 kg unter Risperidon (s. Abb. 3).

Vielversprechend scheint unter den neuesten Neuroleptika Aripiprazol zu sein, das bei Schizophrenie nur zu geringen Gewichtsveränderungen führen soll. Doch ist die Studienlage zur Gewichtsentwicklung unter dieser Therapie noch spärlich [8].

Aber auch ohne klinisch signifikante Gewichtszunahme ist z. B. unter der Therapie mit dem atypischen Neuroleptikum Clozapin das Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes erhöht. Das Risiko, unter Neuroleptikabehandlung einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln, wird für die verschiedenen Medikamente im Vergleich zur allgemeinen Versichertenpopulation in Abb. 4 in Anlehnung an eine Arbeit von Buse et al. [4] dargestellt.

Depressionscreening empfiehlt sich bei jedem Diabetiker

Bei Diabetikern sollte immer daran gedacht werden, dass sie zusätzlich eine affektive Störung haben könnten, am häufigsten eine depressive Erkrankung. Screeningfragen der Depression sind: „Fühlen Sie sich oft herabgestimmt, depressiv oder hoffnungslos?“ und „Haben sie häufig kein Interesse oder keine Freude daran, etwas zu tun oder zu unternehmen, was Ihnen früher einmal Freude bereitet hat?“. Wenn der Patient diese Fragen bejaht, kann anhand der ICD-10-Kriterien die Diagnose einer Depression erhärtet werden.

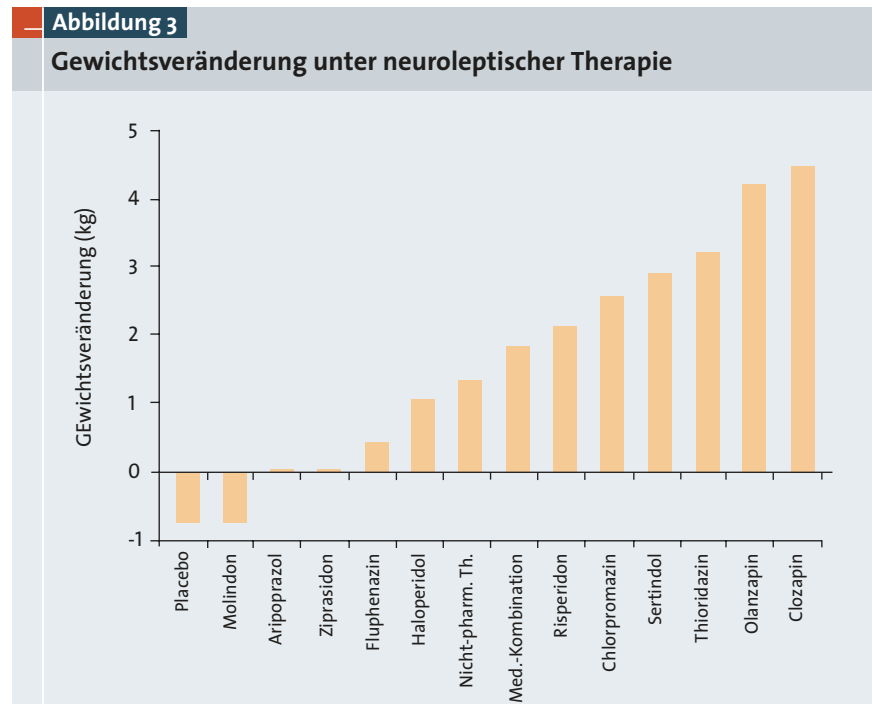
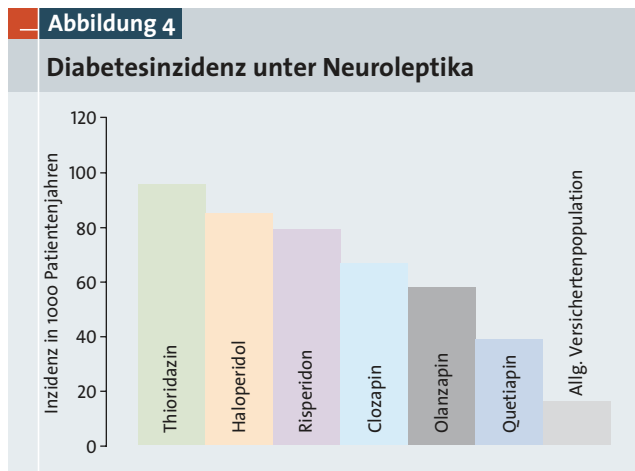


Abb. 3 Vorhersagewerte errechnet für eine Therapiedauer von zehn Wochen nach meta-analytischer Auswertung zur Gewichtsveränderung [mod. nach 2 und 8].



◀ **Abb. 4 Jährliche Diabetesinzidenz in spezifischen Kohorten nach [4]. Thioridazin-, Haloperidol-, Risperidon-, Clozapin- und Olanzapinbehandlung gehen mit einer Inzidenz von über 50 von 1000 Patientenjahren einher.**

legenden Daten empfiehlt sich in der klinischen Praxis bei Patienten unter längerfristiger Psychopharmakotherapie ein regelmäßiges Monitoring in Bezug auf die Entwicklung von Symptomen eines metabolischen Syndroms.

Kürzlich hat die American Diabetes Association (ADA) Empfehlungen für Patienten unter Therapie mit Antipsychotika der zweiten Generation veröffentlicht [1]. Neben dem Gewicht und dem daraus errechenbaren BMI empfiehlt sich die Messung des Bauchumfangs als Indikator für die viszerale Adipositas, die Messung des Blutdrucks, des Nüchternblutglukosespiegels und des Lipidprofils. Eine Beschränkung dieser Empfehlung auf bestimmte moderne Antipsychotika ist jedoch nicht sinnvoll, weil sowohl ältere Antipsychotika als auch viele Psychopharmaka anderer Substanzklassen ähnliche Effekte haben. Das bedeutet, dass alle Patienten, die Psychopharmaka erhalten, regelmäßig bezüglich ihres Körpergewichtes und ihres Blutzuckers überwacht werden sollten (für detailliertere Empfehlungen siehe [7]).

ICD-10-Kriterien, die zu den depressiven Symptomen gehören:

Der Patient leidet unter einer gedrückten Stimmung und einer Verminderung von Antrieb und Aktivität; seine Fähigkeit zu Freude, das Interesse und die Konzentration sind vermindert. Ausgeprägte Müdigkeit kann nach jeder kleinsten Anstrengung auftreten. Der Schlaf ist meist gestört, der Appetit vermindert. Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen sind beeinträchtigt. Es kommen Schuldgefühle oder Gedanken über eigene Wertlosigkeit vor. Die gedrückte Stimmung verändert sich von Tag zu Tag wenig, reagiert nicht auf Lebensumstände und kann von Interessenverlust oder Verlust der Freude, Früherwachen, Morgentief, deutlicher psychomotorischer Hemmung, Agi-

tiertheit, Appetitverlust, Gewichts- und Libidoverlust begleitet sein.

Umgekehrt sollte bei einem depressiven Patienten stets daran gedacht werden, dass er ein erhöhtes Risiko hat, Diabetiker zu sein oder zu werden. Depressive sollten regelmäßige Gewichts- und Blutzuckerkontrollen und bei entsprechenden Auffälligkeiten einen OGTT erhalten.

Unter Psychopharmaka: regelmäßige Gewichts- und Blutzuckerkontrolle!

Während in den letzten Jahren gerade zum Glukosestoffwechsel unter Psychopharmaka-Therapie weltweit viele Untersuchungen durchgeführt wurde, ist zur Hyperlipidämie, Hyperurikämie und Hypertonie sehr wenig bekannt. Unabhängig vom Fehlen dieser grund-

Literatur bei den Verfassern

Anschrift der Verfasser:

Dr. med. Hubertus Himmerich, Prof. Dr. med. Ludwig Schaaf, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Kraepelinstr. 10, D-80804 München, E-Mail: himmerich@mpipsykl.mpg.de, schaaf@mpipsykl.mpg.de

Summary | MMW Fortschr. Med. 2006 June 29;148(26), xx-xx

Affektive Störungen bei Diabetes

Affektive Störungen erhöhen das Risiko für das Auftreten eines Typ-2-Diabetes, und das Vorliegen eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes kann mit dazu beitragen, dass ein Patient eine affektive Erkrankung entwickelt. Obwohl Antidepressiva zu Gewichtszunahme führen können, scheinen bestimmte Antidepressiva und Verhaltenstherapie bei Patienten, die an einer Depression und einem Typ-2-Diabetes leiden, die Blutzuckereinstellung zu verbessern. Verschiedene Neuroleptika wirken sich dagegen ungünstig auf die Gewichtsentwicklung und den Kohlenhydratstoffwechsel aus. Bei Diabetikern sollte der Arzt daher besonders

hellhörig für affektive Symptome sein, und bei psychisch kranken Patienten sollte er nicht zuletzt wegen einer potenziell diabetogenen psychopharmakologischen Therapie auf metabolische Auffälligkeiten achten.

Schlüsselwörter: Diabetes – Affektive Störung – Depression – Antidepressiva – Neuroleptika

Affective Disorders and Diabetes

Affective disorders increase the risk for the occurrence of type 2 diabetes, and the presence of type 1 or type 2 diabetes may contribute to the development of an affective disorder. Certain antide-

pressants and behavioral therapy seem to improve blood sugar levels in patients suffering from depression and type 2 diabetes, although these antidepressants may lead to weight gain. However, some antipsychotics unfavorably affect weight development and carbohydrate metabolism. In diabetic patients, the physician should be particularly alert to affective symptoms, and in mentally ill patients, he should look out for metabolic changes that may be caused by diabetogenic psychopharmacological medication.

Keywords: Diabetes – Affective disorder – Depression – Antidepressants – Neuroleptics