



Zentraleuropäische Diabetesgesellschaft
Central European Diabetes Association

Föderation der Internationalen Donau-Symposia über Diabetes mellitus
Federation of International Danube-Symposia on Diabetes mellitus

Inflammation und Depressionsrisiko bei Patienten mit Diabetes: Update von der Jahrestagung der FID in Prag 2017



C. Herder

Vom 22. bis 24. Juni 2017 fand der 12. Kongress der Zentraleuropäischen Diabetesgesellschaft (32. Internationales Donausymposium über Diabetes mellitus) in Prag statt. Dieser Artikel zur Interaktion von Inflammation und depressiver Symptomatik bei Patienten mit Diabetes stellt ein Beispiel für die wissenschaftlichen Inhalte der Tagung dar, bei der es nicht nur zahlreiche Vorträge und Posterpräsentationen zum Themenschwerpunkt „Diabetische Komplikationen“ gab, sondern auch zu den Themen „Neue Aspekte der Insulinwirkung“, „Antidiabetische Wirkstoffe in der modernen Behandlung des Diabetes“ und „Fortschritte in der Diabetes-Technologie“.

Inflammation – ein neuer Risikofaktor für Depression

Klinische und epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass es eine bidirektionale Beziehung zwischen einer geringgradigen, aber chronischen Aktivierung des Immunsystems („subklinische Entzündung“) und depressiven Symptomen sowie klinisch manifester Depression gibt. Angesichts der Tatsache, dass depressive Symptome und Depression eine häufige Komorbidität sowohl des Typ-1-Diabetes als auch des Typ-2-Diabetes darstellen, ist es überr-

schend, dass die Bedeutung der subklinischen Inflammation in diesem Kontext bislang kaum untersucht ist. In einem gemeinsamen Projekt, das auf der FID-Tagung in Prag vorgestellt wurde, ging daher ein Team aus dem Deutschen Diabetes-Zentrum (DDZ) in Düsseldorf und dem Forschungsinstitut Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM) der Hypothese nach, dass Biomarker der subklinischen Inflammation mit depressiven Symptomen bei Patienten mit Diabetes zusammenhängen.

Studiendesign

Die Basis für diese Studie bildeten 389 Patientinnen und Patienten mit Typ-1-Diabetes und einer Diabetesdauer von 15 ± 11 Jahren sowie 204 Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes und einer Diabetesdauer von 13 ± 8 Jahren, die alle eine depressive Symptomatik aufwiesen. Depressive Symptome wurden durch die folgenden drei Fragebögen erfasst: CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression), PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) und WHO-5 (5-item World Health Organization Well-Being Index). Zudem wurden bei allen Studienteilnehmern die Serumkonzentrationen von sechs Biomarkern der subklinischen Inflammation bestimmt. C-reaktives Protein (CRP) wurde als Biomarker der Akute-Phase-Reaktion erfasst. Interleukin (IL)-6 und IL-18 stellen proinflammatorische Zytokine dar, IL-1-Rezeptorantagonist (IL-1RA) wirkt als antiinflammatorischer Gegenspieler. MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1, auch CC-chemokine ligand 2 [CCL2]) repräsentiert die Gruppe der

Chemokine, Adiponektin ist als antiinflammatorisches Adipokin aus dem Fettgewebe bekannt. Die Assoziationen zwischen diesen Biomarkern und den drei oben genannten Fragebögen wurde mittels multipler linearer Regressionsmodelle untersucht, die für eine Vielzahl von Störgrößen (Confounder) adjustiert worden waren.

CRP, IL-18, IL-1RA, Adiponektin und Depression

Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes waren Serumkonzentrationen von IL-1RA mit zwei der Depressionsscores assoziiert (CES-D, PHQ-9). CRP-Spiegel zeigten eine positive Assoziation mit einem reduzierten Wohlbefinden (WHO-5). Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes waren IL-18 und IL-1RA mit erhöhter Depressivität assoziiert (IL-18 mit PHQ-9 und WHO-5, IL-1RA mit CES-D und WHO-5). Für CRP wurde eine positive Assoziation mit dem PHQ-9-Score gefunden, und für Adiponektin gab es eine inverse Assoziation mit dem PHQ-9-Score. Für beide Diabetestypen galt, dass Serumkonzentrationen von IL-6 und MCP-1/CCL2 nicht mit depressiven Symptomen zusammenhängen. Zusammenfassend weisen die Daten darauf hin, dass es spezifische Assoziationen einzelner Biomarker der subklinischen Inflammation mit depressiven Symptomen bei Patienten mit Diabetes gibt und keine allgemeine Immunaktivierung. Diese Immunprofile überlappen mit den Risikofaktoren für andere diabetische Komplikationen und könnten erklären, über welche Mechanismen Depression mit makro- und mikrovask-

kulären Komplikationen assoziiert ist. Zudem zeigt der methodologische Ansatz der Studie, dass die untersuchten Assoziationen in ihrer Ausprägung zum Teil von der Wahl des Instruments abhängen, mit dem Depressivität erfasst wird. Diese Daten wurden kürzlich in *Translational Psychiatry* publiziert (1).

Unterschiede zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes

Die Befunde weisen auch auf Unterschiede zwischen Typ-1-Diabetes und Typ-2-Diabetes bezüglich ihrer Assoziation von Inflammation und depressiven Symptomen hin. Sie bestätigen damit Daten aus der Deutschen Diabetes-Studie (2, 3). Es ist zwar bekannt, dass sich Typ-1-Diabetes und Typ-2-Diabetes in der Qualität und Quantität der Immunaktivierung unterscheiden. Allerdings sind bisher kaum das Ausmaß und die Ursache der Unterschiede zwischen beiden Diabetestypen im Hinblick auf die Rolle von Entzündungsprozessen bei der Entwicklung diabetischer Komplikationen verstanden.

Ausblick: longitudinale Analysen

Die dargestellten Ergebnisse stammen aus einer Querschnittstudie und können daher nicht klären, in welcher Richtung sich Inflammation und Depression beeinflussen. Im Folgenden sollen daher weitere Studien klären, ob hohe Serumspiegel von proinflammatorischen Biomarkern bei Personen ohne Depression mit höherem Risiko für diese Komorbidität des Diabetes einhergehen oder bei Patienten mit einer Depression ein erhöhtes Risiko für Non-Response unter antidepressiver Therapie anzeigen. Insgesamt ist die Datenlage zu diesen Fragestellungen immer noch unzureichend, so dass hier konkreter Forschungsbedarf besteht. Falls auch in longitudinalen Analysen Assoziationen zwischen Inflammation und Depression gefunden werden, stellt sich die Frage, ob zum Beispiel entzündungshemmende Therapieansätze in die Behandlungsoptionen bei Patienten mit Diabetes und Depression aufgenommen werden könnten.

Nächste FID-Tagung im Juni 2018

Die nächste FID-Jahrestagung wird vom 14. bis 16. Juni 2018 in Krakau von Professor Dr. Tomasz Klupa organisiert. Informationen zu Tagungsort und Programm gibt es unter <https://donau2018.jordan.pl>.

*Prof. Dr. Christian Herder
Institut für Klinische Diabetologie
Deutsches Diabetes-Zentrum
Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Auf'm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf
und
Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD)
Ingolstädter Landstraße 1
85764 München-Neuherberg*

- 1) Herder C, Schmitt A, Budden F, Reimer A, Kulzer B, Roden M, Haak T, Hermanns N: Association between pro- and anti-inflammatory cytokines and depressive symptoms in patients with diabetes – potential differences by diabetes type and depression scores. *Transl Psychiatry* 2017; 7: 1
- 2) Szendroedi J, Saxena A, Weber KS, Strassburger K, Herder C, Burkart V, Nowotny B, Icks A, Kuss O, Ziegler D, Al-Hasani H, Müsigg K, Roden M; GDS Group: Cohort profile: the German Diabetes Study (GDS). *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 59
- 3) Herder C, Fürstos JF, Nowotny B, Begun A, Strassburger K, Müsigg K, Szendroedi J, Icks A, Roden M; GDS Group: Associations between inflammation-related biomarkers and depressive symptoms in individuals with recently diagnosed type 1 and type 2 diabetes. *Brain Behav Immun* 2017; 61: 137-145