

# Einfluss von Depression und Antidepressiva auf Adipositas, metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2

Christian Otte, Berlin

Depression einerseits und Adipositas, metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) andererseits zählen aufgrund ihrer Häufigkeit und ihrer großen Krankheitsbürde zu den dringenden Gesundheitsproblemen weltweit. Zahlreiche longitudinale Studien zeigen, dass eine Depression im Verlauf ein unabhängiger Risikofaktor für das Neuauftreten von Adipositas, metabolischem Syndrom und T2DM ist. Da umgekehrt auch die metabolischen Erkrankungen das Auftreten einer Depression begünstigen, kommt es hier häufig zu einem Teufelskreis. Zudem führen viele Antidepressiva zu einer Gewichtszunahme und einem ungünstigen metabolischen Risikoprofil, aber es gibt wichtige und klinisch relevante diesbezügliche Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen.

In dieser Übersichtsarbeit soll die Evidenz zur Assoziation zwischen Depression und metabolischen Erkrankungen dargestellt, aber vor allem der Zusammenhang zwischen Antidepressiva und metabolischem Risikoprofil diskutiert werden. Zudem wird die aktuelle Evidenz zur antidepressiven Pharmakotherapie bei depressiven Patienten mit komorbider Adipositas, metabolischem Syndrom und T2DM vorgestellt.

**Schlüsselwörter:** Depression, Antidepressiva, Adipositas, metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus Typ 2

*Psychopharmakotherapie 2017;24:204–10.*

Die Depression gehört aufgrund ihrer hohen Lebenszeitprävalenz von etwa 15 % und ihrer erheblichen Krankheitsbürde zu den drängendsten Gesundheitsproblemen in der Medizin [31, 32, 34, 52]. Gemäß der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist die Depression unter allen medizinischen Erkrankungen weltweit die zweithäufigste Ursache chronischer Beeinträchtigung gemessen als „years lived with disability“ [32]. In Deutschland hat kürzlich die „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS-1) des Robert-Koch-Instituts gezeigt, dass die 12-Monats-Prävalenz der Depression bei 6 % liegt (Frauen: 8,1 %; Männer 3,8 %) [9]. Gründe für diese hohe Krankheitslast sind neben dem häufig frühen Beginn der Krankheit eine hohe Rückfallrate sowie ein oft chronischer Verlauf der Erkrankung [34, 56]. Metaanalysen longitudinaler Studien haben zudem gezeigt, dass die Depression ein unabhängiger Risikofaktor für das Neuauftre-

ten von Adipositas [27], metabolischem Syndrom [35] und Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) ist [15, 41, 50]. Zudem gibt es zahlreiche Hinweise darauf, dass bei depressiven Patienten eine komorbide Adipositas häufiger zu Therapieresistenz und geringerem Ansprechen auf die Therapie mit Antidepressiva führt [10, 21, 24, 37, 51, 55].

Eine Adipositas (Body-Mass-Index [BMI]  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) findet sich laut DEGS-1-Studie in Deutschland bei 24 % der Männer und bei 23 % der Frauen [30, 48]. Weltweit ist die Adipositas gemäß der Global Burden of Disease Study der WHO verantwortlich für jährlich 3,4 Millionen Tote und verursacht insgesamt 4 % der gesamten chronischen Beeinträchtigung durch medizinische Erkrankungen, gemessen als sogenannte „disability-adjusted life years“ [33]. Zudem erhöht Adipositas nicht nur das Risiko für die Entstehung des metabolischen Syndroms und T2DM, sondern auch für kardiovasku-

läre und zerebrovaskuläre Erkrankungen [18]. In Deutschland leiden gut 7 % der erwachsenen Bevölkerung unter Diabetes mellitus und 65 % zeigen entweder erhöhte Cholesterinwerte oder werden diesbezüglich ärztlich behandelt [17, 45].

Die gesundheitspolitische Bedeutung sowohl der Depression als auch der metabolischen Erkrankungen wird noch dadurch erhöht, dass die jeweils eine Erkrankung das Risiko für das Auftreten der jeweils anderen Erkrankung(en) im Sinne einer bidirektionalen Assoziation erhöht [15, 27, 35]. Da sowohl die Depression [24, 53] als auch die metabolischen Erkrankungen Risikofaktoren für kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen darstellen, potenziert sich

---

Prof. Dr. Christian Otte, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin, E-Mail: christian.otte@charite.de

das Risiko durch die einzelnen Erkrankungen.

Daher ist die erfolgreiche Behandlung der Depression von großer Wichtigkeit, zumal gezeigt wurde, dass vor allem diejenigen depressiven Patienten das höchste kardio- und zerebrovaskuläre Risiko aufweisen, die nicht auf eine antidepressive Behandlung ansprechen [14, 46]. Andererseits führen viele der derzeit eingesetzten Antidepressiva zu einer Gewichtserhöhung und weisen ein ungünstiges metabolisches Risikoprofil auf [26, 43, 47]. Glücklicherweise gibt es aber mehrere Substanzen, die gewichtsneutral sind oder sogar mit einer Gewichtsabnahme assoziiert sind [3, 47].

In dieser Übersichtsarbeit soll zum einen die Evidenz zur Assoziation zwischen Depression und metabolischen Erkrankungen dargestellt werden, zum anderen aber vor allem der Zusammenhang zwischen Antidepressiva und metabolischem Risikoprofil diskutiert werden. Zudem wird die aktuelle Evidenz zur antidepressiven Pharmakotherapie bei depressiven Patienten mit komorbider Adipositas, metabolischem Syndrom und T2DM vorgestellt.

## Zusammenhang zwischen Depression und Adipositas, metabolischem Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2

### Depression und Adipositas

In einer Metaanalyse longitudinaler Kohorten-Studien wurde der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Depression zur Baseline und neu auftretender Adipositas ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) im Verlauf untersucht. Die insgesamt 15 Studien mit mehr als 58 000 Teilnehmern zeigten dabei ein deutlich erhöhtes Risiko (Odds-Ratio [OR] 1,56; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,33–1,87) für das Neuauftreten von Adipositas bei zur Baseline vorliegender Depression [27].

Interessanterweise war dies ein sehr konsistenter Befund. So gab es keine Geschlechts- oder Alterseffekte, die Länge des Follow-up spielte keine Rol-

le, ebensowenig wie die Erfassung der Depression (Selbststrating vs. Fremdrating) oder der Kontinent, auf dem die Studie stattfand. Dies spricht insgesamt für einen sehr robusten Zusammenhang zwischen Depression und im Verlauf neu auftretender Adipositas. Die mögliche Rolle einer antidepressiven Medikation wurde in dieser Metaanalyse nicht untersucht. Daher ist nicht auszuschließen, dass auch ungünstige Effekte von Antidepressiva bei einigen Patienten zur Entwicklung einer Adipositas beigetragen haben.

### Depression und metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom ist definiert als eine Risikokonstellation, in der mehrere metabolische und kardiovaskuläre Risikofaktoren parallel auftreten müssen. Es existieren jedoch unterschiedliche Definitionen des metabolischen Syndroms. Am häufigsten benutzt wird derzeit diejenige eines amerikanischen Expertengremiums des National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) [16]. Demnach müssen mindestens drei der folgenden fünf Kriterien erfüllt sein:

- Viszerale Adipositas (Bauchumfang von  $> 102 \text{ cm}$  bei Männern oder  $> 88 \text{ cm}$  bei Frauen)
- Serumtriglyceride von  $> 150 \text{ mg/dl}$  ( $> 1,7 \text{ mmol/l}$ ) oder bereits eingeleitete Therapie zur Senkung der Triglyceride
- HDL-Cholesterol  $< 40 \text{ mg/dl}$  ( $< 1,05 \text{ mmol/l}$ ) bei Männern bzw.  $< 50 \text{ mg/dl}$  ( $1,25 \text{ mmol/l}$ ) bei Frauen
- Blutdruck  $\geq 130/85 \text{ mmHg}$  oder bereits eingeleitete antihypertensive Therapie
- Nüchternblutzucker  $\geq 100 \text{ mg/dl}$  ( $5,6 \text{ mmol/l}$ ) oder Vorliegen von Diabetes mellitus Typ 2

Pan et al. zeigten in einer Metaanalyse [35], dass in querschnittlichen Studien depressive Patienten ein erhöhtes Risiko für ein komorbides metabolisches Syndrom aufwiesen (OR 1,42; 95%-KI 1,28–1,57). Berücksichtigte man lediglich die longitudinalen Kohorten-Studien, so war Depression zur Baseline

ebenfalls assoziiert mit einem erhöhten Auftreten des metabolischen Syndroms im Verlauf (OR 1,52; 95%-KI 1,20–1,91).

### Depression und Diabetes mellitus

#### Typ 2 (T2DM)

Auch zum Zusammenhang zwischen Depression und T2DM liegen Metaanalysen vor. Querschnittliche Studien mit mehr als 150 000 depressiven Patienten zeigten eine erhöhte Rate an komorbidem T2DM (relatives Risiko [RR] 1,49; 95%-KI 1,29–1,72) verglichen mit einer Kontrollgruppe aus der Allgemeinbevölkerung [50]. Die Punktprävalenz des T2DM betrug bei depressiven Patienten in dieser Metaanalyse 8,7%. In anderen Worten muss man also davon ausgehen, dass bei fast jedem zehnten depressiven Patienten mit einem komorbiden T2DM zu rechnen ist.

Wurden nur longitudinale Kohorten-Studien eingeschlossen, zeigte sich in einer Metaanalyse von 23 Studien mit über 420 000 Teilnehmern und einem mittleren Verlauf von acht Jahren ebenfalls ein erhöhtes Risiko für depressive Patienten, ein T2DM zu entwickeln (adjustiertes RR 1,38; 95%-KI 1,23–1,55) [41]. Interessanterweise gab es keinen relevanten Unterschied zwischen depressiven Patienten, die Antidepressiva einnahmen (RR 1,68; 95%-KI 1,17–2,40), und Teilnehmern mit unbehandelter Depression (RR 1,56; 95%-KI 0,92–2,65). Darüber hinaus wurden hier vornehmlich Studien eingeschlossen, die per Selbstauskunft depressive Symptome abfragten (und nicht das Vorliegen einer DSM- oder ICD-Diagnose einer depressiven Störung), sodass hier die Effekte einer Depression möglicherweise eher unterschätzt wurden.

### Antidepressiva und Gewichtszunahme, metabolisches Syndrom und T2DM

Der Zusammenhang zwischen der Einnahme bestimmter antidepressiver Medikation und einer Gewichtszunahme ist gut belegt [47]. Wichtig ist es jedoch zu betonen, dass eine Gewichtszunahme in der Depressionsbehandlung nicht au-

tomatisch eine Nebenwirkung darstellt, sondern beispielsweise nach ausgeprägtem Gewichtsverlust in der depressiven Episode auch ein Indikator für eine erfolgreiche antidepressive Therapie sein kann. Zudem unterscheiden sich die einzelnen Substanzen hinsichtlich ihres gewichtssteigernden Potenzials erheblich und es gibt mehrere Substanzen, für die eine gewichtsneutrale Wirkung gezeigt wurde bzw. im Verlauf sogar eher eine Gewichtsreduktion.

So zeigten kürzlich Salvi et al. [43] überzeugend, dass die Gewichtszunahme durch eine antidepressive Substanz stark mit deren anti-histaminergem Wirkung korreliert. Dies wurde zuvor auch bereits für antipsychotische Präparate gezeigt [22].

Hinsichtlich einzelner Substanzen zeigte eine Metaanalyse aus 2010 [47], dass sowohl Mirtazapin als auch Amitriptylin sowohl kurzfristig (innerhalb von 12 Wochen) als auch langfristig (> 12 Wochen) mit einer signifikanten Gewichtszunahme assoziiert war. Dies entspricht auch der klinischen Erfahrung. Die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) waren kurzfristig eher mit Gewichtsabnahme assoziiert, vermutlich Ausdruck der häufigen initialen gastrointestinalen Nebenwirkungen. Langfristig war aber insbesondere Paroxetin mit einer ausgeprägten Gewichtszunahme assoziiert und auch Citalopram schien in dieser Hinsicht bei sehr großer Standardabweichung eher ungünstige Effekte zu haben [47]. Als einziges Antidepressivum war in dieser Metaanalyse Bupropion langfristig mit einer Gewichtsabnahme von im Mittel 2 kg Körpergewicht assoziiert. Allerdings waren zum damaligen Zeitpunkt nicht alle in Deutschland verfügbaren Antidepressiva in diese Metaanalyse eingeschlossen. So zeigte sich auch für den Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Milnacipran eine langfristige Gewichtsabnahme von etwa einem Kilogramm Körpergewicht sowohl nach sechs als auch nach zwölf Monaten [3].

Das multimodale serotonerge Antidepressivum Vortioxetin, das in Deutsch-

land zwar zugelassen, aber nicht mehr erstattungsfähig ist, zeigte in Kurzzeitstudien keine signifikante Gewichtszunahme im Vergleich zu Placebo und in Langzeitstudien, bei denen es keine Placebo-Bedingung gab, eine geringfügige Gewichtszunahme von 0,7 kg Körpergewicht [5].

Hinsichtlich des Melatonin-Rezeptoragonisten und selektiven Serotonin-Rezeptoragonisten Agomelatin zeigte eine kürzlich von Laux et al. publizierte gepoolte Analyse [25] von vier nichtinterventionellen Studien, dass sich das Körpergewicht und der Body-Mass-Index im Rahmen einer Agomelatin-Behandlung über 24 Wochen nicht signifikant veränderten.

Zusammenfassend gibt es also Evidenz für zwei derzeit in Deutschland eingesetzte Präparate (Bupropion und Milnacipran), dass sie mit einer Gewichtsabnahme auch über einen längeren Zeitraum assoziiert sind [3, 45]. Dagegen führen insbesondere die Trizyklika, Mirtazapin, aber auch Paroxetin und mit Einschränkungen Citalopram zu einer Gewichtszunahme [47]. Zu dieser Schlussfolgerung kommt auch eine kürzlich erschienene narrative Übersichtsarbeit zum Thema Antidepressiva und Adipositas [26].

### Antidepressiva und metabolisches Syndrom

Aufgrund der beschriebenen Gewichtszunahme durch einige Antidepressiva ist es naheliegend anzunehmen, dass diese auch das Auftreten des metabolischen Syndroms erhöhen können. Allerdings ist die diesbezügliche Datenlage heterogen und es liegen nur wenige Studien vor, die zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen kommen [4, 12, 19, 23, 39, 49]. Da auch die Depression selbst das Risiko eines metabolischen Syndroms erhöht, muss immer auch die Möglichkeit der „Konfundierung durch die Indikation“ („confounding by indication“) beachtet werden. Darunter versteht man, dass die Erkrankung selbst (hier: Depression) und nicht die Behandlung der Erkrankung (hier: Antidepressiva) die Ursache des Outcome (hier: Neuaufreten metabolisches Syn-

drom) ist. Zudem lassen zahlreiche Limitationen der einzelnen Studien (u. a. keine Differenzierung der einzelnen Antidepressivagruppen, querschnittliches Design, Adjustierung für nur wenige konfundierende Variablen) nur begrenzt Rückschlüsse auf kausale Zusammenhänge zu.

### Antidepressiva und Diabetes mellitus Typ 2

Auch zum Zusammenhang zwischen Antidepressiva und dem Neuaufreten eines T2DM sind nur schwer Aussagen zur Kausalität möglich. Diese Thematik ist auch ein gutes Beispiel dafür, wie kritisch man Metaanalysen betrachten muss und zu welchen vorläufigen Schlüssen diese führen können. Denn es gibt eine Metaanalyse von acht nicht-interventionellen Kohortenstudien aus dem Jahr 2013, die zeigt, dass Antidepressiva mit einem erhöhten Auftreten von T2DM assoziiert waren (Hazard-Ratio 1,19; 95%-KI 1,08–1,32) [7]. Unter den bereits genannten Limitationen, die auch bei dieser Metaanalyse zu beachten sind, ist vermutlich die wichtigste, dass nur drei der acht Studien für das Vorliegen einer Depression kontrollierten und daher davon auszugehen ist, dass die Ergebnisse durch Konfundierung durch die Indikation stark beeinflusst sind. Zudem wurde nicht zwischen verschiedenen Medikamentengruppen unterschieden.

Beobachtungsstudien sind also aus verschiedenen Gründen nicht geeignet, um verlässlich die Kausalität des Zusammenhangs zwischen Antidepressiva-Einnahme und dem Neuaufreten eines metabolischen Syndroms oder eines T2DM zu prüfen. Wie Penninx [36] kürzlich überzeugend ausführte, wäre dazu eine extrem große, sehr teure und ethisch fragwürdige randomisierte, kontrollierte Langzeitstudie notwendig. Daher ist es zumindest beruhigend, dass eine weitere Metaanalyse von fünf randomisierten, kontrollierten Studien bei depressiven T2DM-Patienten gezeigt hat, dass SSRI nicht nur antidepressiv bei diesen Patienten wirkten, sondern auch zu einer moderat verbesser-

ten glykämischen Kontrolle (gemessen durch HbA<sub>1c</sub>) führten [6].

## Behandlung der Depression bei Adipositas, metabolischem Syndrom und T2DM

### Behandlung der Depression bei Adipositas

Es liegen sowohl für die Depression als auch für die Adipositas S3-Leitlinien für die Behandlung vor [13, 54]. Allerdings gibt es in keiner der beiden Leitlinien konkrete Hinweise für das Vorgehen, wenn Depression und Adipositas komorbid vorliegen. Beide Leitlinien empfehlen Psychotherapie für die jeweilige Erkrankung, die Adipositas-Leitlinie spezifisch Verhaltenstherapie [13, 54]. Ebenso wird körperliche Aktivität von beiden Leitlinien für die jeweilige Erkrankung empfohlen [13, 54]. Daher ist es für die Komorbidität beider Erkrankungen naheliegend, sowohl Psychotherapie (v.a. Verhaltenstherapie) als auch körperliche Aktivität zu empfehlen.

Hinsichtlich der Pharmakotherapie gibt es keine spezifischen Vorschläge für das Vorgehen, wenn beide Erkrankungen komorbid vorliegen. Die Leitlinie Depression empfiehlt, bei gleichzeitig vorliegender Essstörung besonders auf die mögliche Nebenwirkung der Gewichtszunahme zu achten, und benennt dabei explizit Mirtazapin, Mianserin und die trizyklischen Antidepressiva als problematisch [13].

Berücksichtigt man im Umkehrschluss die vorliegende empirische Evidenz für die jeweiligen Antidepressiva hinsichtlich der Gewichtsentwicklung, dann liegt die Empfehlung nahe, bei Depression und komorbider Adipositas vornehmlich die beiden Antidepressiva einzusetzen, für die eine Gewichtsabnahme, auch in der Langzeitbehandlung, gezeigt wurde, nämlich Bupropion und Milnacipran [3, 47]. Allerdings ist bei diesen beiden Substanzen auf eine mögliche Erhöhung des Blutdrucks zu achten. Mögliche Alternativen wären gewichtsneutrale Präparate wie Agomelatine, Duloxetin, Escitalopram, Sertralin, Venlafaxin oder Vortioxetin.

### Behandlung der Depression bei metabolischem Syndrom

Hier gelten die oben genannten Empfehlungen zu Depression und Adipositas, da es keine spezifische Leitlinie zum metabolischen Syndrom gibt und die Leitlinie Depression keine Angaben zur Behandlung der Depression und komorbiden metabolischem Syndrom macht.

### Behandlung der Depression bei T2DM

Während die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) zu Diabetes mellitus keine spezifische Aussage zu Behandlung der Depression macht [8], widmet die Leitlinie Depression der Komorbidität beider Erkrankungen einen eigenen Abschnitt. So soll eine Psychotherapie zur Depressionsbehandlung und zur Verbesserung des allgemeinen Funktionsniveaus angeboten werden [13]. Ebenso wie für die Komorbidität zwischen Depression und Adipositas ist auch bei Komorbidität Depression und T2DM körperliche Aktivität sinnvoll und empfehlenswert [8, 13].

Hinsichtlich der Pharmakotherapie wird von trizyklischen Antidepressiva, Mirtazapin und Mianserin aufgrund der ausgeprägten Gewichtszunahme abgeraten. Als erste Wahl hingegen werden SSRI empfohlen. Grundlage dafür sind eine quantitative Metaanalyse und ein narrativer systematischer Review [6, 40]. **Baumeister et al.** schlossen in einem Cochrane-Review fünf methodisch hochwertige randomisierte, kontrollierte Studien ein und zeigten metaanalytisch, dass SSRI mit einem moderaten Effekt auf depressive Symptome wirkten (Standardized mean difference [SMD]  $-0,39$ ; 95%-KI  $-0,64$  bis  $-0,13$ ) und deutlich häufiger zu einer Remission der Depression führten (Odds-Ratio 2,52; 95%-KI 1,11–5,75). Zudem führte die SSRI-Behandlung zu einer signifikanten Reduktion der HbA<sub>1c</sub>-Werte im Vergleich zu Placebo (SMD  $-0,38$ ; 95%-KI  $-0,64$  bis  $-0,12$ ). Auch eine narrative Übersichtsarbeit kam zu der Empfehlung, in der medikamentösen Behandlung der Depression bei T2DM primär SSRI einzusetzen [40]. Diese Empfehlung wird auch

durch eine kontrollierte Studie unterstützt, in der kognitive Verhaltenstherapie mit Sertralin verglichen wurde. Nach 12 Wochen zeigte Sertralin eine signifikant bessere antidepressive Wirkung, während es keine Unterschiede im HbA<sub>1c</sub> zwischen den beiden Gruppen gab [38].

Liegt neben der Depression auch eine schmerzhafte diabetische Polyneuropathie vor, empfiehlt die NVL Depression, trizyklische Antidepressiva oder den SNRI Duloxetin anzubieten. Allerdings wird hier ebenso explizit auf die mögliche Gewichtszunahme und eine verschlechterte glykämische Kontrolle unter trizyklischen Antidepressiva hingewiesen. Da der SNRI Milnacipran in den USA auch für die Behandlung der Fibromyalgie zugelassen und auch laut Cochrane-Analyse wirksam ist [11], darf auch hier eine Wirksamkeit hinsichtlich einer Schmerzsymptomatik erwartet werden. Dies gilt ebenso für Venlafaxin [42], allerdings gibt es für Venlafaxin keine diesbezügliche Zulassung.

Neben den SSRI liegen einzelne Studien unterschiedlichen Designs bei Patienten mit Depression und komorbidem T2DM mit positivem Outcome vor für Agomelatine, Bupropion und Milnacipran [1, 2, 20, 29, 44], die daher auch als Behandlungsalternative infrage kommen, falls eine Therapie mit SSRI aus Wirksamkeits- oder Verträglichkeitsgründen nicht infrage kommt oder abgebrochen wird. Die Therapieempfehlungen für die einzelnen Präparate sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

## Diskussion

Zusammenfassend gibt es durch mehrere Metaanalysen eine eindeutige Evidenz dafür, dass eine Depression das Neuaufreten sowohl von Adipositas und metabolischem Syndrom als auch eines T2DM erhöht [15, 27, 41, 50]. Weniger eindeutig sind die Daten zum Zusammenhang zwischen Antidepressiva und den metabolischen Erkrankungen, da zum einen häufig nicht zwischen verschiedenen Antidepressivaklassen unterschieden wurde und

Tab. 1. Einfluss von Antidepressiva auf Gewichtsentwicklung und Eignung bei Adipositas, metabolischem Syndrom oder Diabetes mellitus Typ 2

Substanz	Wirkung auf Gewicht	Eignung bei Adipositas oder metabolischem Syndrom	Eignung bei Diabetes mellitus Typ 2	Bemerkungen/Referenzen
Agomelatin	Neutral	+	+	Kang et al. 2015
Amitriptylin	Ausgeprägte Gewichtszunahme	--	--	NVL Depression
Bupropion	Eher Gewichtsabnahme	++	+	Serretti et al. 2010 Roopan et al. 2016
Citalopram	Gewichtszunahme	-	-	Serretti et al. 2010
Doxepin	Ausgeprägte Gewichtszunahme	--	--	NVL Depression
Duloxetin	Neutral	+	+	NVL Depression*
Escitalopram	Neutral	+	+	Serretti et al. 2010
Fluoxetin	Neutral	+	+	Serretti et al. 2010
Milnacipran	Eher Gewichtsabnahme	++	+	Abrahamian 2009, 2012
Mirtazapin	Ausgeprägte Gewichtszunahme	--	-	Serretti et al. 2010; NVL Depression
Paroxetin	Häufig Gewichtszunahme	--	-	Serretti et al. 2010
Sertralin	Neutral	+	++	Serretti et al. 2010; Baumeister et al. 2014, Roopan et al. 2016
Trazodon	Neutral	+	0	
Trimipramin	Ausgeprägte Gewichtszunahme	--	--	NVL Depression
Venlafaxin	Neutral	+	+	Rowbotham et al. 2014
Vortioxetin	Neutral	+	+	Baldwin et al. 2016

--: eindeutig nicht geeignet, z.T. ausdrückliches Abraten von Gebrauch in NVL; -: eher nicht geeignet; 0 = neutral oder keine Daten; +: eher geeignet;

++: ausdrücklich geeignet, z.T. ausdrückliche Empfehlung in NVL

Modifiziert nach und basierend auf Einzelstudien, Metaanalysen, Fachinformationen, NVL Depression und Benkert/Hippius, Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie, 11. Auflage, Springer Verlag;

NVL: Nationale Versorgungsleitlinie, \*Zulassung für diabetische Neuropathie

zum anderen das Problem des „confounding by indication“ methodisch schwer lösbar ist.

Berücksichtigt man die vorliegende empirische Evidenz für die jeweiligen Antidepressiva hinsichtlich der Gewichtsentwicklung, so liegt die Empfehlung nahe, bei Depression und komorbider Adipositas bzw. komorbidem metabolischem Syndrom vornehmlich die beiden Antidepressiva einzusetzen, für die eine Gewichtsabnahme, auch in der Langzeitbehandlung, gezeigt wurde, nämlich Bupropion und Milnacipran [3, 47]. Allerdings ist bei diesen beiden Substanzen auf eine mögliche Erhöhung des Blutdrucks zu achten. Mögliche Alternativen wären gewichtsneutrale Präparate wie Agomelatin, Duloxetin, Escitalopram, Sertralin, Venlafaxin oder Vortioxetin.

Vermieden werden sollten trizyklische Antidepressiva, Mirtazapin und Mian-

serin. Unter den SSRI ist Paroxetin mit der größten Gewichtszunahme assoziiert.

Bei Depression und komorbidem T2DM sind SSRI Mittel der ersten Wahl. Unter diesen ist die Evidenz für Sertralin besonders gut, da mehrere große gut kontrollierte Studien vorliegen, die dieses Präparat explizit bei T2DM-Patienten untersucht haben. Dabei wurde unter anderem in einer Studie gezeigt, dass Sertralin einer kognitiven Verhaltenstherapie überlegen war [38] und in einer anderen, dass Sertralin auch die Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens einer Depression im Vergleich zu Placebo deutlich senkte [28]. **Liegt eine schmerzhaft diabetische Polyneuropathie vor, sollte laut NVL Depression Duloxetin angeboten werden, da die ebenfalls wirksamen trizyklischen Antidepressiva mit einer Gewichtszunahme und schlechte-**

ren glykämischen Kontrollen assoziiert sind. Auch eine Wirksamkeit der anderen SNRI ist zu erwarten.

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass aufgrund der hohen Prävalenzraten eine Komorbidität zwischen Depression und metabolischen Erkrankungen ein tägliches Phänomen der klinischen Praxis ist. Die Depression selbst wirkt sich ungünstig auf den Krankheitsverlauf bzw. die Neuentstehung metabolischer Erkrankungen aus. Zudem kann eine antidepressive Medikation hier zusätzlich potenzielle unerwünschte Effekte ausüben. Daher ist eine gute Gesamtbehandlung der Depression inklusive sorgfältiger Auswahl eines Antidepressivums unter Abwägung von potenziellen Nutzen und Risiken unabdingbar, um zu einer Verringerung der Krankheitsbürde depressiver Patienten mit komorbiden metabolischen Erkrankungen zu kommen.

**Interessenkonflikterklärung**

CO gibt an, dass er Beratungs- und Vortragshonorare von Lundbeck und Neuraxpharm erhalten hat.

**Impact of major depression and antidepressants on obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus**

Major depressive disorder (MDD) on the one hand and obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus (T2DM) on the other hand are major public health problems due to their high prevalence rates and their high burden of disease. Numerous longitudinal studies have shown that MDD is an independent risk factor for the development of obesity, metabolic syndrome, and T2DM. In turn, these metabolic diseases increase the risk for depression, which often leads to a vicious circle. Moreover, many antidepressants are associated with weight gain and an unfavorable metabolic risk profile. However, there are important and clinically relevant differences between the several classes of antidepressants.

In this narrative review, we will provide an overview on the association between MDD and antidepressants and metabolic disorders. Furthermore, we will discuss the current evidence which antidepressants should be used (and not used) in MDD with comorbid obesity, metabolic syndrome, and T2DM.

*Key words:* Depression, antidepressants, obesity, metabolic syndrom, diabetes mellitus type 2

**Literatur**

1. Abrahamian H, Hofmann P, Kinzl J, Toplak H. Diabetes mellitus and comorbid depression: improvement of both diseases with milnacipran. A replication study (results of the Austrian Major Depression Diabetes Mellitus study group). *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012;8:355–60.
2. Abrahamian H, Hofmann P, Prager R, Toplak H. Diabetes mellitus and co-morbid depression: treatment with milnacipran results in significant improvement of both diseases (results from the Austrian MDD study group). *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009;5:261–6.
3. Arnold LM, Palmer RH, Hufford MR, Chen W. Effect of milnacipran on body weight in patients with fibromyalgia. *Int J Gen Med* 2012;5:879–87.
4. Azevedo Da Silva M, Balkau B, Roussel R, Tichet J, et al. Longitudinal association of antidepressant medication use with metabolic syndrome: Results of a 9-year follow-up of the D.E.S.I.R. cohort study. *Psychoneuroendocrinology* 2016;74:34–45.
5. Baldwin DS, Chrones L, Florea I, Nielsen R, et al. The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *J Psychopharmacol* 2016;30:242–52.
6. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabet Med* 2014;31:773–86.
7. Bhattacharjee S, Bhattacharya R, Kelley GA, Sambamoorthi U. Antidepressant use

and new-onset diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29:273–84.

8. Bundesärztekammer (BÄK) KrBk, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. Available from: <http://www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de>; DOI: 10.6101/AZQ/0002132014 (Zugriff am 12.07.2017).
9. Busch MA, Maske UE, Ryl L, Schlack R, et al. [Prevalence of depressive symptoms and diagnosed depression among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56:733–9.
10. Capuron L, Lasselin J, Castanon N. Role of adiposity-driven inflammation in depressive morbidity. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42:115–28.
11. Cording M, Derry S, Phillips T, Moore RA, et al. Milnacipran for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(10):CD008244.
12. Corruble E, El Asmar K, Trabado S, Verstuyft C, et al. Treating major depressive episodes with antidepressants can induce or worsen metabolic syndrome: results of the METAD-AP cohort. *World Psychiatry* 2015;14:366–7.
13. DGPPN BK, KBV, AWMF, AkdÄ, BpTK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung. Available from: <http://www.depression.versorgungsleitlinien.de>; 2015 (Zugriff am 12.07.2017).
14. Gilsanz P, Kubzansky LD, Tchetgen EJ, Wang Q, et al. Changes in depressive symptoms and subsequent risk of stroke in the cardiovascular health study. *Stroke* 2017;48:43–8.
15. Golden SH, Lazo M, Carnethon M, Bertoni AG, et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA* 2008;299:2751–9.
16. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227–39.
17. Heidemann C, DuY, Schubert I, Rathmann W, et al. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt* 2013;56:668–77.
18. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med* 2017;376:254–66.
19. Hiles SA, Revesz D, Lamers F, Giltay E, et al. Bidirectional prospective associations of metabolic syndrome components with depression, anxiety, and antidepressant use. *Depress Anxiety* 2016;33:754–64.
20. Kang R, He Y, Yan Y, Li Z, et al. Comparison of paroxetine and agomelatine in depressed

type 2 diabetes mellitus patients: a double-blind, randomized, clinical trial. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:1307–11.

21. Kloiber S, Ising M, Reppermund S, Horstmann S, et al. Overweight and obesity affect treatment response in major depression. *Biol Psychiatry* 2007;62:321.
22. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:519–26.
23. Kuehl LK, Muhtz C, Hinkelmann K, Dettenborn L, et al. Association between major depression and cardiovascular risk: the role of antidepressant medication. *Psychopharmacology (Berl)* 2016;233:3289–95.
24. Kuehl LK, Penninx BW, Otte C. [Depression: risk factor for cardiovascular disease]. *Nervenarzt* 2012;83:1379–84.
25. Laux G, Barthel B, Hajak G, Lemke M, et al. Pooled analysis of four non-interventional studies: Effectiveness and tolerability of the antidepressant agomelatine in daily practice. *Adv Ther* 2017;34:895–914.
26. Lee SH, Paz-Filho G, Mastronardi C, Licinio J, et al. Is increased antidepressant exposure a contributory factor to the obesity pandemic? *Transl Psychiatry* 2016;6:e759.
27. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:220–9.
28. Lustman PJ, Clouse RE, Nix BD, Freedland KE, et al. Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63: 521–9.
29. Lustman PJ, Williams MM, Sayuk GS, Nix BD, et al. Factors influencing glycemic control in type 2 diabetes during acute- and maintenance-phase treatment of major depressive disorder with bupropion. *Diabetes Care* 2007;30:459–66.
30. Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, et al. [Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56:786–94.
31. Mousavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007;370:851.
32. Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, Ozgoren AA, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet* 2015;386:2145–91.
33. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:766–81.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

34. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16065.
35. Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care* 2012;35:1171–80.
36. Penninx BW. Depression and cardiovascular disease: Epidemiological evidence on their linking mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;74:277–86.
37. Penninx BWJH, Milaneschi Y, Lamers F, Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med* 2013;11:129.
38. Petrak F, Herpertz S, Albus C, Hermanns N, et al. Cognitive behavioral therapy versus sertraline in patients with depression and poorly controlled diabetes: The Diabetes and Depression (DAD) Study: A randomized controlled multicenter trial. *Diabetes Care* 2015;38:767–75.
39. Pyykkonen AJ, Raikkonen K, Tuomi T, Eriksson JG, et al. Association between depressive symptoms and metabolic syndrome is not explained by antidepressant medication: results from the PPP-Botnia Study. *Ann Med* 2012;44:279–88.
40. Roopan S, Larsen ER. Use of antidepressants in patients with depression and comorbid diabetes mellitus: a systematic review. *Acta Neuropsychiatr* 2017;29:127–39.
41. Rotella F, Mannucci E. Depression as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of longitudinal studies. *J Clin Psychiatry* 2013;74:31–7.
42. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110:697–706.
43. Salvi V, Mencacci C, Barone-Adesi F. H1-histamine receptor affinity predicts weight gain with antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:1673–7.
44. Sayuk GS, Gott BM, Nix BD, Lustman PJ. Improvement in sexual functioning in patients with type 2 diabetes and depression treated with bupropion. *Diabetes Care* 2011;34:332–4.
45. Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H, Schienkiewitz A, et al. Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 2013;56:661–7.
46. Scherrer JF, Chrusciel T, Garfield LD, Freedland KE, et al. Treatment-resistant and insufficiently treated depression and all-cause mortality following myocardial infarction. *Br J Psychiatry* 2012;200:137–42.
47. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1259–72.
48. Truthmann J, Mensink GB, Bösby-Westphal A, Scheidt-Nave C, et al. Metabolic health in relation to body size: Changes in prevalence over time between 1997–99 and 2008–11 in Germany. *PLoS One* 2016;11:e0167159.
49. van Reedt Dortland AK, Giltay EJ, van Veen T, Zitman FG, et al. Metabolic syndrome abnormalities are associated with severity of anxiety and depression and with tricyclic antidepressant use. *Acta Psychiatr Scand* 2010;122:30–9.
50. Vancampfort D, Mitchell AJ, De Hert M, Sienaert P, et al. Type 2 diabetes in patients with major depressive disorder: A meta-analysis of prevalence estimates and predictors. *Depress Anxiety* 2015;32:763–73.
51. Vogelzangs N, Beekman AT, van Reedt Dortland AK, Schoevers RA, et al. Inflammatory and metabolic dysregulation and the 2-year course of depressive disorders in antidepressant users. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:1624–34.
52. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163–96.
53. Whooley MA, Wong JM. Depression and cardiovascular disorders. *Annu Rev Clin Psychol* 2013;9:327–54.
54. Wirth A, Wabitsch M, Hauner H. The prevention and treatment of obesity. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:705–13.
55. Woo YS, Seo HJ, McIntyre RS, Bahk WM. Obesity and its potential effects on antidepressant treatment outcomes in patients with depressive disorders: A literature review. *Int J Mol Sci* 2016;17:80.
56. Zajecka J, Kornstein SG, Blier P. Residual symptoms in major depressive disorder: prevalence, effects, and management. *J Clin Psychiatry* 2013;74:407–14.