

# **Diabetes gerelateerde complicaties ten gevolge van comorbide depressie bij patiënten met diabetes mellitus: Een systematische review**

Eindscriptie Bacheloropleiding Klinische Gezondheidspsychologie

Departement Psychologie en Gezondheid, Medische Gezondheidspsychologie,  
Universiteit van Tilburg

Auteur: Ariana Nawzad

ANR: 227076

Begeleider: Corinne Stoop

Datum: Juni 2013

Aantal woorden samenvatting: 138

Aantal woorden verslag: 7803

## **Abstract**

*Objective:* The purpose of this review is to study the relationship between depression and diabetic complications using the most recent studies. It is expected that comorbid depression in patients with diabetes is associated with diabetic complications.

*Method:* To find literature three scientific databases are used, namely PubMed, Science Direct and MEDLINE. The following search strategy was used: 'depression AND diabetes AND (complications OR cardiovascular disease OR retinopathy OR nephropathy OR neuropathy OR diabetic foot).

*Results:* The results of the 23 studies show that depression is significantly associated with micro- and macrovascular complications.

*Conclusions:* Diabetic patients with comorbid depression have a higher risk of developing or worsening of micro- and macrovascular complications compared with diabetic patients without depression.

*Keywords:* diabetes, depression, complications, cardiovascular disease, microvascular complications, macrovascular complications.

## **Samenvatting**

*Doelstelling:* Het doel van deze review is het bestuderen van de relatie tussen depressie en diabetes gerelateerde complicaties aan de hand van de meest recente studies. Er wordt verwacht dat comorbide depressie bij patiënten met diabetes geassocieerd is met diabetes gerelateerde complicaties.

*Methode:* Om literatuur te vinden, is er gebruik gemaakt van drie wetenschappelijke databases, namelijk PubMed, ScienceDirect en MEDLINE. De volgende zoekstrategie is gebruikt: 'diabetes AND depression AND (complications OR cardiovascular disease OR retinopathy OR nephropathy OR neuropathy OR diabetic foot)'.  
'

*Resultaten:* De resultaten van de 23 studies laten zien dat depressie significant geassocieerd is met micro- en macrovasculaire complicaties.

*Conclusie:* Diabetische patiënten met comorbide depressie hebben een hoger risico op het ontwikkelen of verergeren van micro- en macrovasculaire complicaties vergeleken met diabetische patiënten zonder depressie.

*Trefwoorden:* Diabetes, depressie, complicaties, hart- en vaatziekten, microvasculaire complicaties, macrovasculaire complicaties.

## Inhoudsopgave

1. Inleiding.....	4
2. Methode.....	7
2.1 Zoekstrategie.....	7
2.2 Inclusiecriteria.....	7
2.3 Kwaliteitscriteria.....	8
3. Resultaten.....	9
3.1 Beschrijving van literatuurselectie.....	9
3.2 Macrovasculaire complicaties.....	9
3.2.1 Hart- en vaatziekten.....	9
3.3 Microvasculaire complicaties.....	11
3.3.1 Seksueel disfunctioneren.....	11
3.3.2 Retinopathie en neuropathie.....	13
3.3.3 Diabetische voet.....	15
3.4 Micro- en macrovasculaire complicaties.....	17
4. Discussie.....	18
5. Literatuurlijst.....	21
6. Bijlagen.....	25

## 1. Inleiding

Diabetes mellitus, ook wel suikerziekte genoemd, en depressie zijn aandoeningen die vaak samen voorkomen. Uit een studie blijkt dat diabetes de kans op depressie verdubbeld en dat ongeveer dertig procent van de patiënten met diabetes comorbide depressie hebben (Anderson, Lustman, Clouse, de Groot, & Freedland, 2000). Comorbide depressie bij patiënten met diabetes kan invloed hebben op diabetes gerelateerde complicaties. In hoeverre depressie geassocieerd is met diabetes gerelateerde complicaties, wordt in deze systematische review onderzocht. Daarbij wordt gebruik gemaakt van de meest recente studies die na de meta-analyse van De Groot, Anderson, Freedland, Clouse en Lustman (2001) zijn verschenen.

In 2011 hadden in de Verenigde Staten ongeveer 25,8 miljoen mensen de diagnose diabetes mellitus (Renn, Feliciano, & Segal, 2011). Diabetes kent twee vormen, namelijk type 1 diabetes en type 2 diabetes. Diabetes type 1 is een auto-immuunziekte. Dat betekent dat het eigen afweersysteem de cellen vernietigt die insuline aanmaken. Insuline is een hormoon dat geproduceerd wordt in de alvleesklier. Insuline zorgt ervoor dat cellen in de lever, spieren en vet glucose opnemen uit het bloed en opslaan als glycogeen. Bij type 1 diabetes kan er dus sprake zijn van een tekort aan insuline waardoor de cellen in de lever, spieren en vet weinig of geen glucose opnemen. Het gevolg hiervan is dat het bloedsuikerspiegel stijgt. Zowel genetische factoren als omgevingsfactoren kunnen een rol spelen bij het ontstaan van type 1 diabetes (Charbonnel, 2005).

Type 2 diabetes is de meest voorkomende vorm van diabetes. Bij deze vorm van diabetes is het lichaam resistent geworden voor insuline en reageert het dus niet meer goed op insuline. Daarnaast kan er sprake zijn van weinig insulineproductie. Zoals bij type 1 diabetes nemen de cellen in de lever, spieren en vet weinig of geen glucose op. De kans op type 2 diabetes neemt toe met de leeftijd (Charbonnel, 2005). Risicofactoren voor het ontwikkelen van type 2 diabetes zijn een gebrek aan lichamelijke activiteiten, ongezond dieet, erfelijke aanleg en obesitas (Renn et al., 2011; Schwarz, Schwarz, Bornstein, & Schulze, 2005).

Een depressieve stoornis wordt volgens DSM-IV-TR (2000) gekenmerkt door het last hebben van een depressieve stemming of een verlies van interesse gedurende minstens twee maanden en gaat samen met minimaal vier additionele klachten van depressie. Voorbeelden van deze klachten zijn: een veranderd eetpatroon, insomnie of hypersomnie, weinig energie of vermoeidheid, lage zelfwaarde, moeite hebben met concentreren of met het maken van beslissingen en gevoelens van hopeloosheid.

Depressie is vaak geassocieerd met een verminderd zelfzorggedrag zoals

therapieontrouw, weinig lichaamsbeweging, obesitas, roken en ongezond eten (Katon et al., 2004; Lin et al., 2004). Zelfzorggedrag speelt een belangrijke rol bij patiënten met diabetes. Comorbide depressie bij patiënten met diabetes is geassocieerd met weinig lichaamsbeweging, slechte naleving van dieet en niet stoppen met roken vergeleken met patiënten die alleen diabetes hebben. Een gebrek aan zelfzorg kan het ontstaan van diabetes gerelateerde complicaties versnellen (Katon et al., 2010). Bovendien heeft de meta-analyse van Lustman, Anderson, Freedland, De Groot en Carney (2000) een statistisch significante associatie gevonden tussen depressie en hyperglycaemie (hoge bloedsuikerspiegel) bij zowel patiënten met type 1 diabetes als patiënten met type 2 diabetes. Chronische hyperglycaemie is een voorspeller van het ontstaan en verergering van diabetes gerelateerde complicaties (Leslie, 1999).

Diabetes gerelateerde complicaties zijn de eventuele bijkomende gevolgen van diabetes. Deze complicaties kunnen onderverdeeld worden in microvasculaire en macrovasculaire complicaties. Microvasculaire complicaties ontstaan door schade aan de kleine bloedvaten en macrovasculaire complicaties ontstaan door schade aan grote bloedvaten (Kaul, Tarr, Ahmad, Kohner, & Chibber, 2012). Voorbeelden van microvasculaire complicaties zijn retinopathie (oogaandoening), nefropathie (nieraandoening), neuropathie (zenuwschade), seksueel disfunctioneren en diabetische voet (voetproblemen). Hart- en vaatziekten behoren tot de macrovasculaire complicaties (Charbonnel, 2005).

De meta-analyse van De Groot et al. (2001) toont aan dat de prevalentie van fysieke diabetes gerelateerde complicaties bij patiënten met diabetes en depressie hoger is dan bij de patiënten die alleen diabetes hebben. Volgens deze meta-analyse zijn depressieve symptomen geassocieerd met diabetes gerelateerde complicaties zoals hart- en vaatziekten, neuropathie, nefropathie, retinopathie en seksueel disfunctioneren. Bovendien blijkt dat seksueel disfunctioneren bij deze patiënten vaker voorkomt dan bijvoorbeeld retinopathie. Tot slot blijkt uit de meta-analyse dat een toename van depressieve symptomen geassocieerd is met een toename in de ernst of het aantal diabetes gerelateerde complicaties. Al met al concludeert deze meta-analyse dat depressie geassocieerd is met diabetes gerelateerde complicaties. Echter, de meta-analyse heeft geen uitspraken kunnen doen over de relatie tussen depressie en het ontwikkelen of verergeren van diabetes gerelateerde complicaties, omdat de meta-analyse alleen uit cross-sectionele studies bestond. Om de relatie tussen depressie en diabetes gerelateerde complicaties beter in kaart te brengen, zijn naast cross-sectionele studies ook longitudinale studies nodig.

Sinds 2001 is er geen review meer verschenen over dit onderwerp, maar er zijn wel veel recente en longitudinale onderzoeken verschenen op het gebied van dit onderwerp. In deze review wordt geprobeerd een overzicht te geven van deze recente onderzoeken. Daarbij wordt antwoord gegeven op de volgende vraag: In hoeverre hangt comorbide depressie bij diabetes samen met diabetes gerelateerde complicaties? Er wordt verwacht dat comorbide depressie bij patiënten met diabetes geassocieerd is met diabetes gerelateerde complicaties.

## 2. Methode

### 2.1 Zoekstrategie

Voor het zoeken naar literatuur is gebruik gemaakt van de volgende databases: PubMed, ScienceDirect en MEDLINE. Referenties die in de gevonden artikelen staan en die nuttig zijn voor deze review kunnen ook gebruikt worden.

In de zoekmachines PubMed, ScienceDirect en MEDLINE is de volgende zoekstrategie gebruikt om antwoord te geven op de onderzoeksvraag: ‘diabetes AND depression AND (complications OR cardiovascular disease OR retinopathy OR nephropathy OR neuropathy OR diabetic foot)’. Deze zoekterm leverde in de database ScienceDirect heel veel hits op, waardoor de zoekstrategie in deze database beperkt werd tot tijdschriften, Engelse taal en publicatiejaar 2000 tot heden. Bij de databases PubMed en MEDLINE zijn er twee filters gebruikt, namelijk publicatiejaar 2000 tot heden en Engelse taal. PubMed leverde in totaal 2431 hits op, ScienceDirect 1468 hits en MEDLINE 1978 hits.

### 2.2 Inclusiecriteria

Uit de gevonden studies werden die studies geselecteerd die relevant waren voor de review. Dit werd gedaan door globaal te kijken naar de titel en naar de abstract van de gevonden studies. Voor het opstellen van de inclusiecriteria om relevante studies te selecteren, is gebruik gemaakt van de PICO methode. De afkorting P staat voor personen, in dit geval patiënten met diabetes en comorbide depressie. De afkorting I staat voor interventie, wat in deze review niet van toepassing is. De afkorting C staat voor controle groep wat in deze review ook niet van toepassing is. Ten slotte staat de afkorting O voor uitkomst. In deze review is fysieke diabetes gerelateerde complicaties (hart- en vaatziekten, retinopathie, nefropathie, neuropathie, seksueel disfunctioneren en diabetische voet) de uitkomst.

De studies die gebruikt werden voor de review moesten aan de volgende inclusiecriteria voldoen: studies die over diabetes gaan, comorbide depressie en diabetes gerelateerde complicaties zoals hart- en vaatziekten, retinopathie, nefropathie, neuropathie, seksueel disfunctioneren en diabetische voet. Daarnaast werden alleen die studies geselecteerd die een steekproefgrootte van meer dan vijftig participanten hadden. De volledige teksten van de geselecteerde studies werden gelezen om te bepalen of de geselecteerde studies voldoen aan de vooropgestelde eisen. Alleen studies die over comorbide depressie, diabetes en de fysieke diabetes gerelateerde complicaties gingen, werden gebruikt voor deze review.

### *2.3 Kwaliteitscriteria*

De studies die in de review zijn inbegrepen, zijn beoordeeld op kwaliteit. De kwaliteit van een studie kan beïnvloed worden door eventuele vertekeningen van onderzoeksresultaten. De kwaliteit van de inbegrepen studies zijn beoordeeld aan de hand van drie kwaliteitscriteria. Deze criteria zijn drop-outs, beschrijving van de onderzoekspopulatie en follow-up periode. Een studie heeft aan de drop-outs criterium voldaan als 80% of meer van de deelnemers deel hebben genomen aan het volledig onderzoek. Als gedurende het onderzoek veel participanten uitvallen, kan dit leiden tot vertekeningen van de onderzoeksresultaten. Onder de uitvallers kunnen bijvoorbeeld participanten zitten die een belangrijke bijdrage zouden kunnen leveren aan een onderzoek.

Daarnaast heeft een studie aan het tweede criterium voldaan als de setting duidelijk en objectief beschreven is. De setting van een studie is duidelijk en objectief beschreven wanneer bijvoorbeeld beschreven wordt hoe de participanten benaderd zijn en onder welke omstandigheden. Wanneer participanten bijvoorbeeld in een lawaaierige omgeving een vragenlijst invullen, zal dit tot andere resultaten kunnen leiden dan wanneer participanten in een rustige omgeving een vragenlijst invullen. Het laatstgenoemde kan dus ook tot vertekeningen leiden. Tot slot hebben studies aan de follow-up criterium voldaan wanneer de studies een follow-up periode van ten minste 6 maanden hebben. Om uitspraak te kunnen doen over de relatie tussen depressie en de ontwikkeling of verergering van diabetes gerelateerde complicaties, is het belangrijk om participanten gedurende een langere periode te volgen.



### **3. Resultaten**

#### *3.1 Beschrijving van de literatuurselectie*

In figuur 1 is te zien dat na het verwijderen van duplicaten, het literatuuronderzoek 2275 artikelen heeft opgeleverd. Na het screenen van de titels en de abstracten van deze 2275 artikelen, zijn er 791 ‘full-text’ artikelen overgebleven. Deze artikelen zijn vervolgens globaal doorgenomen om artikelen te selecteren die antwoord geven op de onderzoeksvraag. In totaal zijn er 23 artikelen gevonden die een antwoord geven op de onderzoeksvraag. De kenmerken van deze studies zijn te vinden in tabel 1. De onderzoeksresultaten van de 23 artikelen worden hieronder beschreven, in de hoofdstukken ‘macrovasculaire complicaties’, ‘microvasculaire complicaties’ en ‘micro- en macrovasculaire complicaties’.

#### *3.2 Macrovasculaire complicaties*

##### *3.2.1 Hart- en vaatziekten*

In totaal hebben vijf artikelen gekeken naar de samenhang tussen depressie en hart- en vaatziekten bij patiënten met diabetes, waarvan twee longitudinale studies, twee cross-sectionele studies en één case-control studie (tabel 1). De studie van Alvarez et al. (2013) was een case-control studie. Aan deze studie hebben 61 participanten deelgenomen. De studie liet zien dat 21 patiënten (34%) een depressieve stoornis hadden en 40 patiënten (66%) hadden geen depressieve stoornis. Hart- en vaatziekten kwamen vaker voor bij patiënten met type 2 diabetes en een depressieve stoornis dan bij patiënten met type 2 diabetes die geen depressieve stoornis hadden (38% voor de depressieve groep versus 15% voor de niet-depressieve groep).

Daarnaast bleek uit een longitudinale studie met een follow-up periode van tien jaar dat depressieve symptomen bij patiënten met type 1 diabetes significant geassocieerd was met het ontstaan van alle vormen van hart- en vaatziekten. Deze associatie werd verklaard door de volgende mediators: hypertensie, insuline gevoeligheid, hartslag variabiliteit, roken, neuropathie, nefropathie en fibrinogeen. Het baseline onderzoek uit deze studie had betrekking op 525 mannen en vrouwen met type 1 diabetes die geen hart- en vaatziekten hadden. Eerst werd er onderzocht of deze patiënten depressieve symptomen hadden. Patiënten met type 1 diabetes en depressieve symptomen, bleken binnen tien jaar meer kans te hebben op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. Patiënten met de minst aantal depressieve symptomen bleken minder kans te hebben op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten gedurende die tien jaar (Kinder, Kamarck, Baum, & Orchard, 2002).

Een andere longitudinale studie met een steekproefgrootte van 345949 participanten en een follow-up periode van zeven jaar liet zien dat patiënten met alleen type 2 diabetes of patiënten met alleen depressie 30% verhoogd risico hadden op het krijgen van hart- en vaatziekten. Daarnaast hadden patiënten met type 2 diabetes en een depressieve stoornis 82% verhoogd kans op het krijgen van hart- en vaatziekten gedurende zeven jaar vergeleken met patiënten zonder type 2 diabetes en zonder depressieve stoornis. Bij het uitvoeren van de statistische analyses is gecontroleerd voor de volgende variabelen: socio-demografische gegevens en cardiovasculaire risicofactoren zoals hypertensie en obesitas (Scherrer et al., 2011).

Uit de cross-sectionele studie van Katon et al. (2004), met een steekproefgrootte van 4225 participanten, bleek dat 71% van de participanten met diabetes hart- en vaatziekten had. 14.2% van deze patiënten had ook een depressieve stoornis. Echter, 10.6% van de diabetische patiënten zonder hart- en vaatziekten had een depressieve stoornis. Verder blijkt uit de studie dat patiënten met een depressieve stoornis significant meer cardiovasculaire risicofactoren hadden. Dit gold zowel voor diabetische patiënten met hart- en vaatziekten als diabetische patiënten zonder hart- en vaatziekten, ook na controle voor socio-demografische gegevens en klinische status zoals diabetesduur en behandeling. Deze cardiovasculaire risicofactoren zijn roken, weinig bewegen, hypertensie, HbA1c niveau, BMI en micro- en macroalbuminurie. Er bleek dat diabetische patiënten zonder hart- en vaatziekten maar wel met een depressieve stoornis roken, overgewicht hebben, weinig bewegen, een hoge geglyceerd hemoglobine (HbA1c) niveau hebben en vaker microalbuminurie hebben vergeleken met diabetische patiënten zonder een depressieve stoornis en zonder hart- en vaatziekten. Bovendien bleek uit de studie dat patiënten met diabetes, depressieve stoornis en hart- en vaatziekten meer kans hebben op overgewicht, roken, een hoge triglyceride niveau en weinig lichaamsbeweging vergeleken met patiënten met diabetes en hart- en vaatziekten alleen.

In tegenstelling tot de studie van Katon et al. (2004) laat de studie van Labad et al. (2010) zien dat cardiovasculaire risicofactoren niet gerelateerd zijn aan depressie. Het onderzoek van Labad et al. (2010) had een steekproefgrootte van 1066 participanten en het was een cross-sectionele studie. Ook deze studie liet zien dat hart- en vaatziekten positief gerelateerd zijn aan depressieve symptomen.

### *3.3 Microvasculaire complicaties*

#### *3.3.1 Seksueel disfunctioneren*

Zes studies hebben de relaties tussen depressie en seksueel disfunctioneren onderzocht. Drie van deze studies waren case-control studies, twee studies waren longitudinaal en één studie was cross-sectioneel. Het onderzoek van Enzlin et al. (2002) was een case-control studie die betrekking had op 242 vrouwelijke participanten. Ongeveer 40% van deze vrouwen had type 1 diabetes en de overige 60% had geen type 1 diabetes (controlegroep). De controlegroep bestond uit gezonde participanten. De studie liet zien dat vrouwen met type 1 diabetes significant vaker seksueel disfunctioneren rapporteerden (27%) dan de vrouwen in de controlegroep (15%). Vrouwen met diabetes rapporteerden ook meer depressieve symptomen dan de controlegroep. Op basis van een cutoff score van 16 op de BDI vragenlijst, bleek dat 24% van de vrouwen met diabetes depressief was en in de controlegroep was dat 11% van de vrouwen. Logistische regressieanalyse toonde aan dat depressieve klachten significant bijdroeg aan het rapporteren van seksueel disfunctioneren.

Ook de case-control studie van Tagliabue et al. (2011) en de cross-sectionele studie van Nowosielski, Drosdzol, Sipiński, Kowalczyk en Skrzypulec (2010) toonden aan dat depressie significant samenhangt met seksueel disfunctioneren (tabel 1). Depressieve symptomen waren significant geassocieerd met seksueel disfunctioneren bij zowel vrouwen met type 1 diabetes als vrouwen met type 2 diabetes.

De studie van Mezones-Holguin et al. (2008) heeft ook soortgelijke resultaten gevonden. Dit onderzoek was ook een case-control studie en had betrekking op 72 postmenopauzale vrouwen. 50% van deze vrouwen had type 2 diabetes en de overige 50% had geen diabetes, de zogenaamde controlegroep. De studie liet zien dat postmenopauzale vrouwen met diabetes meer depressieve klachten hadden, relatief minder geslachtsgemeenschap per maand hadden en een verslechterd huwelijksrelatie hadden vergeleken met de controlegroep. Uit de resultaten van de studie bleek ook dat de risico op seksueel disfunctioneren duidelijk gerelateerd was aan het hebben van diabetes en depressie. Na controle voor depressie, aantal jaren scholing, echtelijke relatie en leeftijd, bleek diabetes significant de belangrijkste risicofactor te zijn voor het ontwikkelen van seksueel disfunctioneren (tabel 1).

De longitudinale studie van Enzlin et al. (2009) met een follow-up periode van tien jaar en een steekproefgrootte van 424 vrouwelijke participanten liet ook zien dat depressie

samenhangt met seksueel disfunctioneren. Uit de univariate analyses bleek dat seksueel disfunctioneren positief geassocieerd was met leeftijd, burgerlijke staat, menopauze en depressie. Echter, uit de multivariaatanalyse bleek alleen depressie en burgerlijke staat geassocieerd te zijn met seksueel disfunctioneren. Vrouwen met type 1 diabetes die depressief waren, bleken gedurende tien jaar 2.08 keer meer kans te hebben op seksueel disfunctioneren vergeleken met de vrouwen met type 1 diabetes die niet depressief waren.

Seksuele problemen komen ook bij mannen met diabetes voor. Het longitudinaal onderzoek van Enzlin, Mathieu, Van den Bruel, Vanderschueren en Demyttenaere (2003) bestond uit 192 participanten waarvan 95 mannen. Het onderzoek had een follow-up periode van twee jaar. Uit het onderzoek bleek dat 27% van de vrouwen en 22% van de mannen met type 1 diabetes seksueel disfunctioneren hadden. Vrouwen met en zonder seksueel disfunctioneren rapporteerden meer depressieve symptomen dan mannen met en zonder seksueel disfunctioneren. Bij de mannen bleek seksueel disfunctioneren gerelateerd te zijn aan leeftijd, BMI, diabetesduur en diabetes gerelateerde complicaties terwijl dit niet het geval was bij de vrouwen. Bij de vrouwen bleek seksueel disfunctioneren gerelateerd te zijn aan depressie en kwaliteit van de partnerrelatie.

### 3.3.2 Retinopathie en neuropathie

De relatie tussen depressie en retinopathie bij patiënten met diabetes is in vier studies onderzocht. Daarnaast zijn er twee studies geweest die zowel retinopathie als neuropathie onderzocht hebben. Het longitudinaal onderzoek van Roy, Roy en Affouf (2007) met een steekproefgrootte van 483 participanten liet zien dat patiënten met type 1 diabetes en depressieve symptomen gedurende zes jaar significant drie keer meer kans hadden op progressie van retinopathie vergeleken met type 1 patiënten zonder depressieve symptomen.

Uit een recente studie van Sieu et al. (2011) bleek ook dat er een associatie bestaat tussen depressie en retinopathie bij patiënten met diabetes. Gedurende een follow-up periode van zes jaar 22.9% van de patiënten met een depressieve stoornis ontwikkelde diabetische retinopathie vergeleken met 19.7% van de patiënten zonder een depressieve stoornis. Uit de resultaten bleek ook dat de risico op diabetische retinopathie met maximaal 15% zou stijgen voor elke significante toename van de ernst van de depressieve symptomen (5-punt verhoging van de PHQ-9 score). Tevens was de tijd tot het ontwikkelen van diabetische retinopathie ook significant geassocieerd met depressie. Patiënten met type 2 diabetes en een depressieve stoornis ontwikkelden eerder retinopathie vergeleken met de patiënten zonder een depressieve stoornis.

Twee studies (Nguyen et al., 2008, 2010) hebben de relatie tussen depressie en retinale arteriolaire kaliber en retinale venulaire kaliber onderzocht. Retinale arteriolaire kaliber is een maat voor de vernauwing van slagaders die bloed toevoeren naar de retina van het oog. Retinale venulaire kaliber is een maat voor de vernauwing van aders die bloed afvoeren uit de retina. De cross-sectionele studie van Nguyen et al. (2008) bestond uit 99 participanten. 34 patiënten hadden diabetes en een depressieve stoornis, 27 patiënten hadden alleen diabetes en 38 participanten hadden geen diabetes en geen depressieve stoornis (controlegroep). Na controle voor leeftijd en geslacht bleek uit de studie dat er sprake was van een significante toename van retinale arteriolaire en venulaire kaliber bij patiënten met type 2 diabetes en een depressieve stoornis vergeleken met de controlegroep en de patiënten met alleen depressie. Patiënten met diabetes en depressie hadden een retinale arteriolaire en venulaire kaliber van 145,3  $\mu\text{m}$  en 211,2  $\mu\text{m}$  respectievelijk, de patiënten zonder depressie hadden een retinale arteriolaire en venulaire kaliber van 139,2  $\mu\text{m}$  en 206,2  $\mu\text{m}$  respectievelijk en de controlegroep had een retinale arteriolaire en venulaire kaliber van 132,6  $\mu\text{m}$  en 196,2  $\mu\text{m}$  respectievelijk. Echter, na verdere controle voor onder andere diabetesduur, systolische bloeddruk, roken en hemoglobine A1c bleek verschillen in retinale vasculaire kaliber niet

meer significant te zijn voor de drie groepen (tabel 1).

Bovendien bleek uit de case-control studie van Nguyen et al. (2010) dat na controle voor leeftijd en geslacht de patiënten met type 2 diabetes en een depressieve stoornis significant hogere retinale arteriolaire en venulaire kaliber hadden dan patiënten met type 2 diabetes zonder depressieve stoornis en de controlegroep (tabel 1). Echter, na verdere controle voor diabetesduur, systolische bloeddruk, roken en serum glucoseconcentratie bleek deze associatie niet meer significant te zijn voor de retinale venulaire kaliber maar wel voor de retinale arteriolaire kaliber. Verder liet de studie zien dat bij patiënten met diabetes en depressie vaker retinopathie (56%) voorkwam dan bij patiënten met diabetes zonder depressie (51%) en gezonde controles (9%).

De recente longitudinale studie van Hirai, Tielsch en Klein (2012) heeft zowel retinopathie als neuropathie bij type 1 diabetes bestudeerd. De studie bestond uit 484 participanten en had een follow-up periode van 25 jaar. Gedurende de 25 jaar bleek depressieve symptomen bij patiënten met type 1 diabetes niet significant geassocieerd te zijn met het ontwikkelen van retinopathie wanneer er gecontroleerd werd voor variabelen zoals geslacht, roken, werkloosheid, neuropathie en nefropathie. Echter, neuropathie was wel significant geassocieerd met depressieve symptomen, zelfs na controle voor de variabelen geslacht, roken, werkloosheid en nefropathie.

De cross-sectionele studie van Yoshida, Hirai, Suzuki, Awata en Oka (2009) die uit 129 patiënten met type 1 en type 2 diabetes bestond, liet zien dat microvasculaire complicaties zoals diabetische retinopathie en/of neuropathie bij patiënten met type 1 diabetes of type 2 diabetes significant geassocieerd waren met een depressieve stoornis. Deze resultaten werden ook gevonden na controle voor leeftijd, geslacht, type diabetes, diabetesduur, hemoglobine A1c en de aanwezigheid van nefropathie. Na controle voor deze variabelen bleek met name neuropathie geassocieerd te zijn met depressie.

### 3.3.3 Diabetische voet

In totaal zijn er vier longitudinale studies gedaan om de relatie tussen depressie en diabetische voet te onderzoeken. De studie van Monami et al. (2008) had een steekproefgrootte van 80 participanten en een follow-up periode van zes maanden. Depressie werd in deze studie gemeten met de ‘Geriatric Depression Scale’ (GDS vragenlijst). Een score van tien of hoger op de GDS vragenlijst duidt op het hebben van depressieve symptomen. Uit de resultaten van deze studie bleek dat type 2 patiënten met een voetzweer en een lage score op de GDS vragenlijst (score lager dan tien) binnen zes maanden geen last meer hadden van voetzweren in tegenstelling tot de patiënten die hoog scoorden op de GDS vragenlijst ( $6.0 \pm 4.2$  versus  $16.1 \pm 6.1$ ;  $P = 0,005$ ). Patiënten met een GDS score tien of hoger hadden een hoger risico om niet te genezen binnen zes maanden dan patiënten met een GDS score lager dan tien (30.2% versus 10.8%;  $P = 0.034$ ;  $RR = 3.57$  en  $95\% \text{ CI} = 1.05\text{--}12.2$ ). Bovendien bleek na controle voor leeftijd en geslacht, herhaling van zweren en de mate van genezing significant geassocieerd te zijn met het hebben van depressieve symptomen.

Een andere longitudinale studie, namelijk de studie van Gonzalez et al. (2010) ging over het ontwikkelen van een voetzweer gedurende een follow-up periode van twee jaar bij 333 patiënten met type 1 diabetes of type 2 diabetes. De studie liet zien dat gedurende deze follow-up periode ongeveer 63 patiënten een voetzweer kregen. Patiënten met een voorgeschiedenis van voetzweren hadden meer dan vier maal hoger risico om later weer een voetzweer te krijgen vergeleken met patiënten zonder een voorgeschiedenis van voetzweren. Ook bij deze associatie speelde depressie een rol. Depressie, leeftijd en een voorgeschiedenis van voetzweren waren significant geassocieerd met het krijgen van een voetzweer gedurende de twee jaar. Daarnaast was er ook een significante interactie-effect gevonden tussen depressie en een voorgeschiedenis van voetzweren. Deze relatie was onafhankelijk van leeftijd, geslacht, diabetesduur, nefropathie, retinopathie en macrovasculaire complicaties. Tot slot liet de studie zien dat depressie significant geassocieerd was met een verhoogd risico op het ontwikkelen van de eerste voetzweer.

Soortgelijke resultaten waren ook terug te zien in het longitudinaal onderzoek van Williams et al. (2010). Deze studie bestond uit 3474 participanten en had een follow-up periode van ongeveer vier jaar. Uit de resultaten van deze studie bleek dat patiënten met type 2 diabetes en een depressieve stoornis twee maal een hoger risico hadden op het ontwikkelen van voetzweren vergeleken met patiënten zonder een depressieve stoornis. Na controle voor socio-demografische gegevens, diabetesduur, insulinegebruik, aantal diabetes gerelateerde

complicaties, BMI en roken bleef deze associatie significant. Echter, er was geen significante associatie gevonden tussen minor depressie en het ontwikkelen van voetzweren, ook niet na controle voor bovengenoemde variabelen.

Naast voetzweren kunnen patiënten met diabetes ook te maken krijgen met beenamputatie. Een recente studie van Williams et al. (2011) met een steekproefgrootte van 531973 liet zien dat veteranen met diabetes en gediagnosticeerde depressie gedurende vier jaar 15% hoger risico hadden op beenamputatie (minor amputatie) en 38% hoger risico hadden op major amputatie vergeleken met patiënten zonder de diagnose depressie. Echter, na controle voor demografische gegevens, insulinegebruik, medische conditie, mentale conditie en cardiovasculaire risicofactoren bleek geen significante associatie meer te bestaan tussen depressie en minor amputatie.



### *3.4 Micro- en macrovasculaire complicaties*

Twee longitudinale studies hebben bij patiënten met diabetes en depressie zowel microvasculaire complicaties als macrovasculaire complicaties onderzocht. Een van deze studies is de studie van Lin et al. (2010). Gedurende een follow-up periode van vijf jaar had 14.3% (533 van 3723) van de patiënten met type 2 diabetes microvasculaire complicaties ontwikkeld, waarvan 13.3% (394 van 2965) van de patiënten geen depressie had, 18.7% (59 van 315) van de patiënten minor depressie had en 18.1% (80 van 443) van de patiënten een depressieve stoornis had. Daarnaast had 24.0% (893 van de 3.723) van de patiënten macrovasculaire complicaties, waarvan 23,7% (702 van 2965) van de patiënten geen depressie had, 25.7% (81 van 315) van de patiënten minor depressie had en 24,8% (110 van 443) van de patiënten een depressieve stoornis had. Verder bleek uit de studie dat micro- en macrovasculaire complicaties significant geassocieerd waren met depressieve stoornis na controle voor eerdere complicaties, demografische gegevens en zelfzorgvariabelen.

De longitudinale studie van Black, Markides en Ray (2003) heeft ook een positief effect gevonden. Deze studie had een follow-up periode van zeven jaar en bestond uit 2830 participanten. De studie laat zien dat bij 35% van de patiënten met diabetes macrovasculaire complicaties zijn gevonden die eerst niet aanwezig waren tijdens het baseline onderzoek. Daarnaast had 14% van de patiënten nieuwe microvasculaire complicaties ontwikkeld. 44% van de patiënten met diabetes en depressieve symptomen had macrovasculaire complicaties ontwikkeld vergeleken met 30 % van de diabetische patiënten zonder depressieve symptomen. 43% van de patiënten met diabetes en depressieve symptomen had microvasculaire complicaties ontwikkeld vergeleken met 36% van de diabetische patiënten zonder depressieve symptomen. Patiënten met zowel diabetes als depressieve symptomen hadden gedurende zeven jaar significant een hoger risico op micro- en macrovasculaire complicaties vergeleken met patiënten zonder depressieve symptomen.

#### 4. Discussie

Deze review bestudeerde de relatie tussen depressie en diabetes gerelateerde complicaties. Uit de resultaten van de 23 inbegrepen onderzoeken blijkt over het algemeen dat er een positieve relatie bestaat tussen comorbide depressie en het ontwikkelen van micro- en macrovasculaire complicaties bij patiënten met type 1 en type 2 diabetes. Zowel type 1 als type 2 patiënten met een depressieve stoornis of depressieve symptomen hebben een groter kans op het krijgen van hart- en vaatziekten, neuropathie, nefropathie, retinopathie, seksueel disfunctioneren en diabetische voet vergeleken met diabetische patiënten zonder een depressieve stoornis of depressieve symptomen.

Vrijwel alle studies hebben gekeken of er na controle voor verschillende variabelen nog sprake was van een significante associatie tussen depressie en diabetes gerelateerde complicaties. Studies zoals Hirai et al. (2012) en Williams et al. (2011) hebben laten zien dat depressie niet geassocieerd is met microvasculaire complicaties zoals retinopathie en diabetische voet na controle voor verschillende variabelen. De andere studies laten degelijk zien dat er sprake is van een significante associatie tussen depressie en diabetes gerelateerde complicaties, zelfs na controle voor verschillende variabelen. Wat wel opvalt, is het feit dat de verschillende studies niet gecontroleerd hebben voor dezelfde variabelen. De ene studie controleert bijvoorbeeld wel voor de variabele 'insulinegebruik' en de andere studie niet. Zo zijn er meerdere variabelen die niet terug komen in elke studie. Dit zou eventueel tot de verschillende onderzoeksresultaten hebben geleiden.

Een ander punt dat opvalt, is de resultaten van de studie van Enzlin et al. (2003). Uit de resultaten blijkt dat depressie alleen bij vrouwen gerelateerd is aan seksueel disfunctioneren. Bij de mannen blijkt seksueel disfunctioneren niet gerelateerd te zijn aan depressie, maar wel aan leeftijd, BMI, diabetesduur en diabetes gerelateerde complicaties. Of dat daadwerkelijk zo is, kan niet geconcludeerd worden in deze thesis. De andere inbegrepen studies die de relatie tussen depressie en seksueel disfunctioneren bestudeerd hebben, hebben alleen betrekking op vrouwelijke participanten. De relatie tussen depressie en seksueel disfunctioneren bij mannen met diabetes moet dus nog onderzocht worden.

De inbegrepen studies zijn beoordeeld op kwaliteit zoals de follow-up periode, beschrijving van de onderzoekspopulatie en drop-outs (tabel 2). Uit tabel 2 is te zien dat niet alle studies aan al de drie criteria hebben voldaan. Dit is een duidelijk minpunt van de review. Slechts vier van de drieëntwintig studies hebben voldaan aan al de drie criteria. Daarnaast hebben twee studies niet aan alle criteria voldaan. Bij de studies met niet voldoende kwaliteit

kan er sprake zijn van vertekeningen van de onderzoeksresultaten en dus bias. Afwezigheid van vertekeningen kunnen leiden tot betrouwbare onderzoeksresultaten. Uit tabel 2 is bijvoorbeeld te zien dat vier studies niet aan de tweede criterium (onderzoekspopulatie beschrijven) hebben voldaan. Het is niet duidelijk hoe de participanten in deze studies zijn benaderd en onder welke omstandigheden. Het is bijvoorbeeld niet te achterhalen waar de participanten de verschillende vragenlijsten hebben ingevuld. Het beantwoorden van een vragenlijst in een lawaaiëring omgeving kan bijvoorbeeld leiden tot afleiding en eventueel ook tot concentratieproblemen. Dit kan op zijn beurt leiden tot onbetrouwbare onderzoeksresultaten. Bovendien kan een duidelijke en objectieve beschrijving van de setting replicerbaarheid van het onderzoek garanderen.

Er is ook wat te zeggen over het criterium 'drop-outs'. Uit tabel 2 is te zien dat zes studies niet voldaan hebben aan dit criterium. Uitvallers kunnen ook leiden tot vertekeningen van onderzoeksresultaten. Wanneer het aantal uitvallers groot is, in dit geval groter dan 20% van de totale steekproefgrootte, kan dit tot verloren resultaten leiden. Vooral bij longitudinale studies kunnen uitvallers grote effecten hebben op de onderzoeksresultaten. Als bijvoorbeeld na de eerste meting meer dan 20% van de totale steekproefgrootte uitvalt, kan dit leiden tot vertekeningen van de gegevens van de rest van de steekproef.

Er zijn ook positieve punten te benoemen. In tegenstelling tot de review van De Groot et al. (2001), bestaat de huidige review voornamelijk uit longitudinale studies (tabel 1). Een longitudinale onderzoeksdesign heeft veel voordelen. Bij longitudinale studies kunnen onder andere uitspraken worden gedaan over statistische verbanden, veranderingen die bij het individu plaatsvinden in de loop der tijd en oorzaak-gevolg relatie. Daarnaast wordt ook automatisch gecontroleerd voor factoren die niet zijn meegenomen in het onderzoek maar die wel constant blijven in de loop der tijd. Om te kijken of depressie invloed heeft op het ontwikkelen of verergeren van diabetes gerelateerde complicaties, is het toepassen van een longitudinaal onderzoeksdesign de beste alternatief. Aangezien de follow-up periodes van de longitudinale studies lang genoeg zijn (tabel 1), kan er over het onderwerp causale uitspraken worden gedaan.

Een andere positief punt is het feit dat de verschillende onderzoeksdesign ongeveer dezelfde resultaten hebben gevonden. De case-control studies, de cross-sectionele studies en de longitudinale studies hebben laten zien dat depressieve stoornis en depressieve symptomen significant geassocieerd zijn met het ontwikkelen van diabetes gerelateerde complicaties. Bovendien maakte voor de resultaten ook niet uit of de patiënten een depressieve stoornis

hadden of depressieve symptomen.

In de meta-analyse van De Groot et al. (2001) zijn alleen studies inbegrepen met een cross-sectioneel onderzoeksdesign. Deze studies hadden ook betrekking op zowel depressieve symptomen als depressieve stoornis. Omdat de inbegrepen studies niet longitudinaal van aard waren, heeft de studie van De Groot et al. (2001) geen causale uitspraken kunnen doen over de relatie tussen depressie, diabetes gerelateerde complicaties en de mogelijke mechanismen die hierbij een rol spelen. Wat betreft de relatie tussen depressie en diabetes gerelateerde complicaties, heeft de huidige review dezelfde resultaten gevonden als de meta-analyse van De Groot et al. (2001). Bovendien heeft de huidige review ook laten zien dat depressie de ontwikkeling en verergering van diabetes gerelateerde complicaties tot gevolg heeft. Over het algemeen hebben patiënten met diabetes en comorbide depressie een groter risico op het ontwikkelen of verergeren van hart- en vaatziekten, neuropathie, nefropathie, retinopathie, diabetische voet en seksueel disfunctioneren vergeleken met diabetische patiënten zonder depressie. De meta-analyse van De Groot et al. (2001) heeft geen uitspraak kunnen doen over de relatie tussen depressie en de ontwikkeling of verergering van diabetes gerelateerde complicaties. Door welke fysiologische mechanismen deze associaties plaatsvinden, is nog onduidelijk. Dit zou een mogelijk onderwerp zijn voor verder onderzoek.

Zoals uit deze review geconcludeerd wordt, leidt depressie tot het ontstaan of verergering van diabetes gerelateerde complicatie. Om de kans op diabetes gerelateerde complicaties te verminderen is het van groot belang diabetische patiënten goed te behandelen en voor te lichten over de gevolgen van depressie. Artsen kunnen bijvoorbeeld bij de diagnose van diabetes de patiënten voor te lichten over de gevolgen van depressie op diabetes gerelateerde complicatie. Als patiënten al depressieve symptomen of depressieve stoornis hebben, kan een psycholoog een belangrijke rol spelen in het verminderen of verdwijnen van depressieve klachten.

## 5. Literatuurlijst

- Alvarez, A., Faccioli, J., Guinzbourg, M., Castex, M. M., Bayón, C., Masson, W., . . . Bluro, I. (2013). Endocrine and inflammatory profiles in type 2 diabetic patients with and without major depressive disorder. *BMC Research Notes*, *6*(1), 61
- Anderson, R. J., Lustman, P. J., Clouse, R. E., de Groot, M., & Freedland, K. E. (2000). Prevalence of depression in adults with diabetes: A systematic review. *Diabetes*, *49*, A64.
- 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.
- Charbonnel, B. (2005). What a psychiatrist needs to know about diabetes. *European Psychiatry*, *20*, 330-334.
- 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.
- DSM-IV-TR (2000). *Diagnostic and Statistical manual of mental disorders*, (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Enzlin, P., Mathieu, C., Van den Bruel, A., Bosteels, J., Vanderschueren, D., & Demyttenaere, K. (2002). Sexual dysfunction in women with type 1 diabetes: A controlled study. *Diabetes Care*, *25*(4), 672-677.
- Enzlin, P., Mathieu, C., Van den Bruel, A., Vanderschueren, D., & Demyttenaere, K. (2003). Prevalence and predictors of sexual dysfunction in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, *26*(2), 409-414.
- Enzlin, P., Rosen, R., Wiegel, M., Brown, J., Wessells, H., Gatcomb, P., . . . Cleary, P. A. (2009). Sexual dysfunction in women with type 1 diabetes: long-term findings from the DCCT/ EDIC study cohort. *Diabetes Care*, *32*(5), 780-785.
- Gonzalez, J.S., Vileikyte, L., Ulbrecht, J. S., Rubin, R. R., Garrow, A. P., Delgado, C., . . . Peyrot, M. (2010). Depression predicts first but not recurrent diabetic foot ulcers. *Diabetologia*, *53*(10), 2241-2248.
- Hirai, F.E., Tielsch, J. M., Klein, B. E., & Klein, R. (2012). Relationship between retinopathy severity, visual impairment and depression in persons with long-term type 1 diabetes. *Ophthalmic Epidemiology*, *19*(4), 196-203.
- Katon, W., Von Korff, M., Ciechanowski, P., Russo, J., Lin, E., Simon, G., . . . Young, B.

- (2004). Behavioral and clinical factors associated with depression among individuals with diabetes. *Diabetes Care*, 27(4), 914-920.
- Katon, W.J., Lin, E. H., Russo, J., Von Korff, M., Ciechanowski, P., Simon, G., . . . Young, B. (2004). Cardiac risk factors in patients with diabetes mellitus and major depression. *Journal of General Internal Medicine*, 19(12), 1192-1199.
- Katon, W. J., Russo, J. E., Lin, E. H. B., Heckbert, S. R., Ciechanowski, P., Ludman, E., . . . Von Korff, M. (2010). The relationship between changes in depression symptoms and changes in health risk behaviors in patients with diabetes. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25, 466-475.
- Kaul, K., Tarr, J. M., Ahmad, S. I., Kohner, E. M., & Chibber, R. (2012). Introduction to diabetes mellitus. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 771, 1-11.
- Kinder, L.S., Kamarck, T. W., Baum, A., & Orchard, T. J. (2002). Depressive symptomatology and coronary heart disease in Type I diabetes mellitus: A study of possible mechanisms. *Health Psychology*, 21(6), 542-552.
- Labad, J., Price, J. F., Strachan, M. W., Fowkes, F. G., Ding, J., Deary, I. J., . . . Reynolds, R. M. (2010). Symptoms of depression but not anxiety are associated with central obesity and cardiovascular disease in people with type 2 diabetes: The Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetologia*, 53(3), 467-471.
- Leslie, R. D. (1999). United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): what now or so what? *Diabetes Metabolism and Research Review*, 15(1), 65-71.
- Lin, E. H. B., Katon, W., Von Korff, M., Rutter, C., Simon, G. E., Oliver, M., . . . Young, B. (2004). Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. *Diabetes Care*, 27(9), 2154-2160.
- Lin, E. H. B, Rutter, C. M., Katon, W., Heckbert, S. R., Ciechanowski, P., Oliver, M. M., . . . Von Korff, M. (2010). Depression and Advanced Complications of Diabetes - A prospective cohort study. *Diabetes Care*, 33(2), 264-269.
- Lustman, P. J., Anderson, R. J., Freedland, K. E., de Groot, M., & Carney, R. M. (2000). Depression and poor glycemic control: A meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care*, 23(7), 934-942.
- Mezones-Holguin, E., Blümel, J. E., Huezo, M., Vargas, R., Castro, J., Córdova, W., . . . Castelo-Branco, C. (2008). Impact of diabetes mellitus on the sexuality of Peruvian postmenopausal. *Gynecological Endocrinology*, 24(8), 470-474.

- Monami, M., Longo, R., Desideri, C.M., Masotti, G., Marchionni, N., & Mannucci, E. (2008). The diabetic person beyond a foot ulcer: healing, recurrence, and depressive symptoms. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 98(2), 130-136.
- Nguyen, T.T., Wong, T. Y., Islam, F. M., Hubbard, L., Miller, J., Haroon, E., . . . Kumar, A. (2008). Is depression associated with microvascular disease in patients with type 2 diabetes? *Depression and Anxiety*, 25(11), E158-E162.
- Nguyen, T.T., Wong, T. Y., Islam, F. M., Hubbard, L., Ajilore, O., Haroon, E., . . . Kumar, A. (2010). Evidence of early retinal microvascular changes in patients with type 2 diabetes and depression. *Psychosomatic Medicine*, 72(6), 535-538.
- Nowosielski, K., Drosdzol, A., Sipiński, A., Kowalczyk, R., & Skrzypulec, V. (2010). Diabetes mellitus and sexuality--does it really matter? *The Journal of Sexual Medicine*, 7(2 Pt 1), 723-735.
- Renn, B. N., Feliciano, L., & Segal, D.L. (2011). The bidirectional relationship of depression and diabetes: A systematic review. *Clinical Psychology Review*, 31(8), 1239-1246.
- Roy, S. M., Roy, A., & Affouf, M. (2007). Depression is a risk factor for poor glycemc control and retinopathy in African-Americans with type 1 diabetes. *Psychosomatic medicine*, 69(6), 537-542.
- Scherrer, J.F., Garfield, L. D., Chrusciel, T., Hauptman, P. J., Carney, R. M., Freedland, K. E., . . . Lustman, P. J. (2011). Increased risk of myocardial infarction in depressed patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 34(8), 1729-1734.
- Schwarz, P.E.H., Schwarz, J., Bornstein, S. R., & Schulze, J. (2005). Prevention of type 2 diabetes: what challenges do we have to address? *Journal of Public Health*, 13(6), 303-308.
- Sieu, N., Katon, W., Lin, E. H., Russo, J., Ludman, E., & Ciechanowski, P. (2011). Depression and incident diabetic retinopathy: a prospective cohort study. *General Hospital Psychiatry*, 33(5), 429-435.
- Tagliabue, M., Gottero, C., Zuffranieri, M., Negro, M., Carletto, S., Picci, R. L., . . . Ostacoli, L. (2011). Sexual function in women with type 1 diabetes matched with a control group: depressive and psychosocial aspects. *The Journal of Sexual Medicine*, 8(6), 1694-1700.
- Williams, L.H., Rutter, C. M., Katon, W. J., Reiber, G. E., Ciechanowski, P., Heckbert, S. R., . . . Von Korff, M. (2010). Depression and incident diabetic foot ulcers: a prospective cohort study. *The American Journal of Medicine*, 123(8), 748-754.

Williams, L.H., Miller, D. R., Fincke, G., Lafrance, J. P., Etzioni, R., Maynard, C., . . .

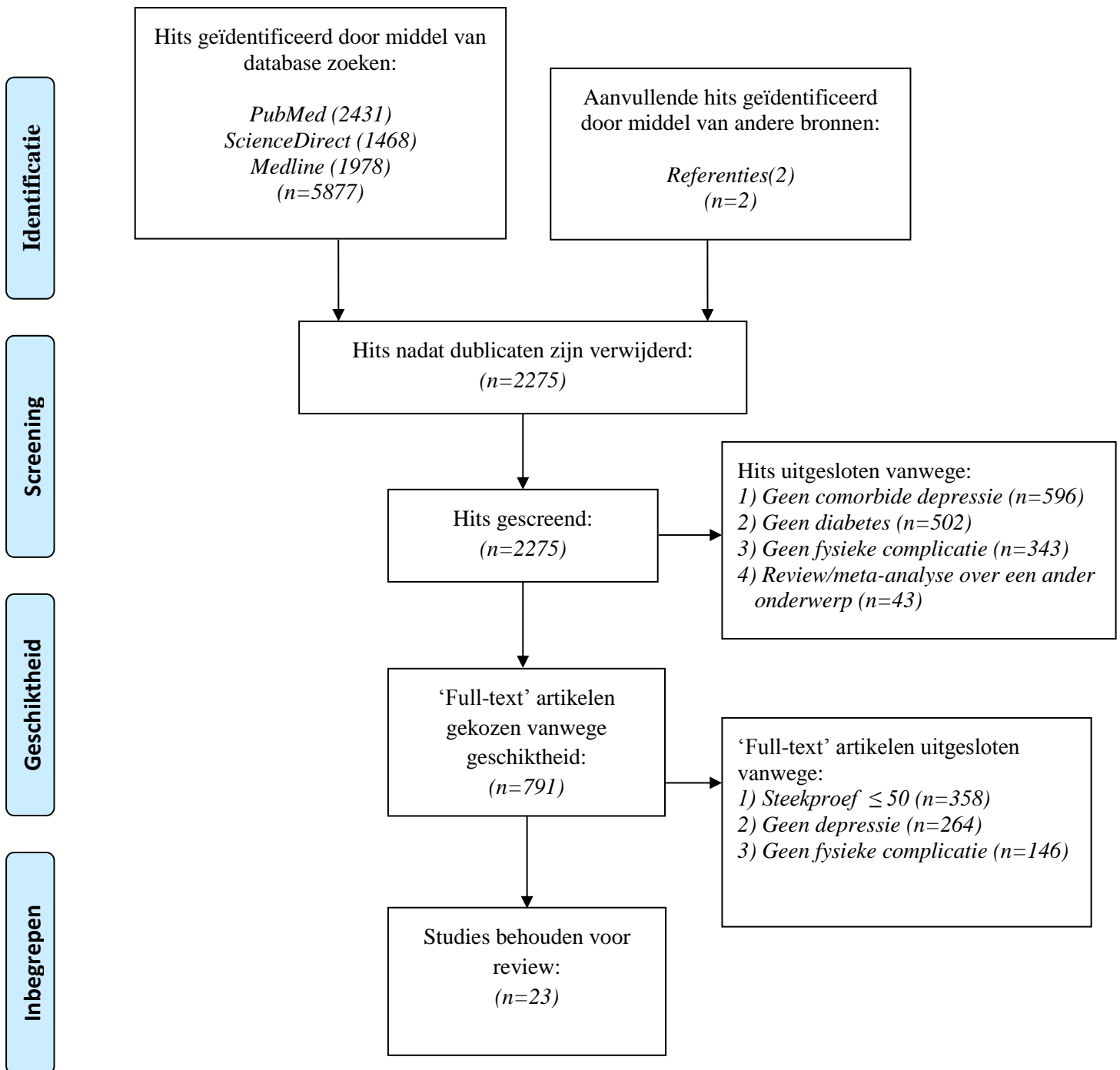
Reiber, G. E. (2011). Depression and incident lower limb amputations in veterans with diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 25(3), 175-182.

Yoshida, S., Hirai, M., Suzuki, S., Awata, S., & Oka, Y. (2009). Neuropathy is associated with depression independently of health-related quality of life in Japanese patients with diabetes. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 63(1), 65-72.



## 6. Bijlage

Figuur 1: Flow Diagram



Tabel 1: Kenmerken van de studies die inbegrepen zijn in de review

Auteur	Design	Type diabetes	Steekproefgrootte	Soort complicatie	Methode om depressie te meten	Uitkomst
Kinder et al. (2002)	Longitudinale studie  Follow-up periode: 10 jaar	Type 1	N = 525 → 50% vrouwen	Hart- en vaatziekten	BDI	Depressieve symptomen was significant geassocieerd met het ontstaan van HVZ (HR = 1.29 en 95% CI = 1.08-1.54).
Enzlin et al. (2002)	Case-control studie	Type 1	N = 242 vrouwen  40% vrouwelijke patiënten met diabetes en 60% vrouwen zonder diabetes (controlegroep)	Seksueel disfunctioneren	BDI	Vrouwen met seksuele problemen rapporteerden significant meer depressieve symptomen vergeleken met vrouwen zonder seksuele problemen (z = -4.7).  Vrouwen met diabetes en vrouwen in de controlegroep die seksueel disfunctioneren rapporteerden, rapporteerden significant meer depressieve symptomen dan vrouwen zonder seksueel disfunctioneren (z = -2.5 versus z = -3.8).  Logistische regressieanalyse toonde aan dat depressieve klachten significant bijdraagt aan het rapporteren van seksueel disfunctioneren (OR = 4.738 en 95% CI = 1.948-11.525).

Tabel 1: Vervolg

Auteur	Design	Type diabetes	Steekproefgrootte	Soort complicatie	Methode om depressie te meten	Uitkomst
Black et al. (2003)	Longitudinale studie  Follow-up periode: 7 jaar	Type 1 en type 2	N = 2830 → 58.6% vrouwen	Macrovasculaire complicatie (hart- en vaatziekten) en microvasculaire complicatie (nefropathie, neuropathie, diabetische voet en retinopathie)	1. Center for Epidemiologic Study of Depression (depressieve symptomen)  2. Composite International Diagnostic Interview Depression Module (depressieve stoornis)	Patiënten met zowel diabetes als depressieve symptomen hadden significant een hoger risico op micro- en macrovasculaire complicaties vergeleken met patiënten zonder depressieve symptomen (HR = 1.56 en 95% CI = 1.21-2.00).
Enzlin et al. (2003)	Longitudinale studie  Follow-up periode: 2 jaar	Type 1	N = 192 → 50.5% vrouwen	Seksueel disfunctioneren	BDI	Bij vrouwen was een associatie gevonden tussen depressieve symptomen en seksueel disfunctioneren ( $X^2 = 11.7$ ; $P = 0.002$ ). Echter, bij mannen was deze associatie niet gevonden ( $X^2 = 2.9$ ; $P = 0.12$ ).  Bij mannen was diabetes gerelateerde complicaties (OR = 8.0 en 95% CI = 2.0-31.8) en leeftijd (OR = 10.0 en 95% CI = 2.0-48.8) significante predictoren voor seksueel disfunctioneren. Bij vrouwen was depressie een significante predictor voor seksueel disfunctioneren (OR = 6.0 en 95% CI = 2.0-18.0).

Tabel 1: Vervolg

Auteur	Design	Type diabetes	Steekproefgrootte	Soort complicatie	Methode om depressie te meten	Uitkomst
Katon et al. (2004)	Cross-sectionele studie	Type 1 en type 2	N = 4225 → 49% vrouwen	Hart- en vaatziekten	PHQ-9	<p>Patiënten met een depressieve stoornis hadden 2 maal meer kans op 4 of meer cardiovasculaire risicofactoren vergeleken met patiënten zonder een depressieve stoornis (32% versus 15% voor de patiënten zonder HVZ en 36% versus 19% voor de patiënten met HVZ).</p> <p>En voor de patiënten met 3 of meer cardiovasculaire risicofactoren was dit als volgt: 62.5% versus 38.4% voor de patiënten zonder HVZ en 61.3% versus 45.0% voor de patiënten met HVZ.</p> <p>De ANCOVA analyse voor patiënten zonder HVZ toonde een significante depressieve effect van: <math>F(1,2906) = 49.97</math> versus <math>F(1,1163) = 15.58</math> voor de patiënten met HVZ.</p>
Roy et al. (2007)	Longitudinale studie  Follow-up periode: 6 jaar	Type 1	N = 483 → 58.8% vrouwen	Retinopathie	BDI	<p>Patiënten met een hoge BDI score zowel tijdens het baseline onderzoek als het follow-up onderzoek, vertoonden significante progressie van retinopathie (OR = 2.44 en 95% CI = 1.01-5.88) vergeleken met patiënten zonder depressieve symptomen.</p>

Tabel 1: Vervolg

Auteur	Design	Type diabetes	Steekproefgrootte	Soort complicatie	Methode om depressie te meten	Uitkomst
Monami et al. (2008)	Cohort studie  Follow-up periode: 6 maanden	Type 2	N = 80 → 56.3 % vrouwen	Diabetische voet	Geriatric Depression Scale	Met de Cox regressieanalyse bleek na controle voor geslacht en leeftijd sprake te zijn van een significante associatie tussen depressieve symptomen (GDS $\geq 10$ ), lagere genezingspercentage van voetzweer (OR = 2.004 en 95% CI = 1.131-3.542) en herhaling van zweren (OR = 4.995 en 95% CI = 3.015-13.987).  Patiënten met GDS scores $\geq 10$ (51,9%) vertoonden significant hogere incidentie van voetzweer dan de rest van de steekproef (74.1% versus 44.4%; P = 0.027; RR = 3.55; 95% CI = 1.13-11.25).
Nguyen et al. (2008)	Cross-sectionele studie	Type 2	N = 99 → 77% vrouwen  34.3% patiënten met depressieve stoornis, 27.3% patiënten zonder depressieve stoornis en 38.4% participanten zonder diabetes en depressieve stoornis (controlegroep).	Retinopathie	1. Gebruik DSM-IV criteria  2. Hamilton scale  3. Mattis Dementia Score	Na controle voor leeftijd en geslacht hadden patiënten met diabetes en depressie significant een hogere retinale arteriolaire en venulaire kaliber (145.3 $\mu\text{m}$ en 211.2 $\mu\text{m}$ respectievelijk; P = 0.008) dan de patiënten zonder depressie (139.2 $\mu\text{m}$ en 206.2 $\mu\text{m}$ respectievelijk; P = 0.013) en de controlegroep (132.6 $\mu\text{m}$ en 196.2 $\mu\text{m}$ respectievelijk; P = 0.003).

Tabel 1: Vervolg

Auteur	Design	Type diabetes	Steekproefgrootte	Soort complicatie	Methode om depressie te meten	Uitkomst
						<p>Na verdere controle voor diabetesduur, systolische bloeddruk, roken en hemoglobine A1c waren de resultaten niet meer significant. Patiënten met diabetes en depressie hadden een retinale arteriolaire en venulaire kaliber van 140.3 <math>\mu\text{m}</math> en 209.9 <math>\mu\text{m}</math> respectievelijk (<math>P = 0.49</math>), de patiënten zonder depressie 135.7 <math>\mu\text{m}</math> en 208.7 <math>\mu\text{m}</math> respectievelijk (<math>P = 0.34</math>) en de controlegroep 133.1 <math>\mu\text{m}</math> en 214.2 <math>\mu\text{m}</math> respectievelijk (<math>P = 0.28</math>).</p>

Tabel 1: Vervolg

Auteur	Design	Type diabetes	Steekproefgrootte	Soort complicatie	Methode om depressie te meten	Uitkomst
Mezones-Holguin et al. (2008)	Case-control studie	Type 2	N = 72 vrouwen  50% postmenopauzale vrouwen met diabetes en 50% postmenopauzale vrouwen zonder diabetes (controlegroep)	Seksueel disfunctioneren	BDI	Seksueel disfunctioneren is significant gerelateerd aan diabetes [(OR = 6.8 en 95% CI = 2.2-22.5); (P<0.0001)] en depressieve symptomen [(OR = 6.0 en 95% CI = 1.4-30.4); (P<0.005)].  Na controle voor depressie, aantal jaren scholing, echtelijke relatie en leeftijd, bleek diabetes significant de belangrijkste risicofactor te zijn voor seksueel disfunctioneren (OR = 6.2 en 95% CI = 2.0-19.6).
Enzlin et al. (2009)	Longitudinale studie  Follow-up periode: 10 jaar	Type 1	N = 424 vrouwen	Seksueel disfunctioneren	1. Zelfrapportage van het gebruik van antidepressiva en/of behandeling bij psycholoog voor depressieve symptomen.  2. Klinische depressie gebaseerd op DSM-IV.	Vrouwen met type 1 diabetes die depressief waren, bleken 2.08 keer meer kans te hebben op seksueel disfunctioneren dan vrouwen die niet depressief waren (OR = 2.08 en 95% CI = 1.27-3.42).  Uit multivariaatanalyse bleek dat depressie en burgerlijke staat significant geassocieerd te zijn met seksueel disfunctioneren (OR = 2.47 en 95% CI = 1.31-4.66).

Tabel 1: vervolg

Auteur	Design	Type diabetes	Steekproefgrootte	Soort complicatie	Methode om depressie te meten	Uitkomst
Yoshida et al. (2009)	Cross-sectionele studie	Type 1 en type 2	N = 129 → 45% vrouwen  18.6% type 1 patiënten en 81.4% type 2 patiënten	Neuropathie en retinopathie	1. Zung's Self-Rating Depression Scale  2. Diagnostisch interview door een psychiater (DSM-IV).	De aanwezigheid van neuropathie en/of retinopathie was significant geassocieerd met depressieve stoornis (OR = 2.81 en 95% CI = 1.13-6.98). Met name neuropathie was geassocieerd met een depressieve stoornis (OR = 3.10 en 95% CI = 1.17-8.22).
Gonzalez et al. (2010)	Longitudinale studie  Follow-up periode: 2 jaar	Type 1 en type 2	N = 333 → 29.4% vrouwen  73% type 2 diabetes	Diabetische voet	The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	Elke standaarddeviatie toename in depressie symptomen was significant geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van de eerste voetzweer (HR = 1.68 en 95% CI = 1.20-2.35).
Labad et al. (2010)	Cross-sectionele studie	Type 2	N = 1066 → 48.7% vrouwen	Hart- en vaatziekten	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	HVZ was gerelateerd aan depressieve symptomen ( $R^2 = 0.263$ en 95% CI = 0.532 - 0.657).
Lin et al. (2010)	Cohort studie  Follow-up periode: 5 jaar	Type 2	N = 3723 → 47.9% Vrouwen	Macrovasculaire complicatie (hart- en vaatziekten) en microvasculaire complicatie (nefropathie, diabetische voet en retinopathie)	PHQ-9	Na controle voor eerdere complicaties, demografische gegevens en zelfzorgvariabelen werd depressieve stoornis significant geassocieerd met hoger risico op microvasculaire complicaties (HR = 1.36 en 95% CI = 1.05-1.75) en macrovasculaire complicaties (HR = 1.24 en 95% CI = 1.0-1.54).



Tabel 1: Vervolg

Auteur	Design	Type diabetes	Steekproefgrootte	Soort complicatie	Methode om depressie te meten	Uitkomst
Nguyen et al. (2010)	Case-control studie	Type 2	N = 146 → 68.5% vrouwen  29% patiënten met depressieve stoornis, 34% patiënten zonder depressieve stoornis en 37% gezonde participanten zonder diabetes of depressieve stoornis (controlegroep).	Retinopathie	1. Gestructureerd psychiatrisch interview (DSM-IV)  2. Hamilton Depression Rating Scale	Patiënten met diabetes en depressie hadden significant grotere arteriolaire en venulaire kalibers [147.7 $\mu\text{m}$ (P = 0.002) en 215.7 $\mu\text{m}$ (P = 0.02) respectievelijk] dan patiënten met diabetes zonder depressie [143.3 $\mu\text{m}$ (P = 0.002) en 213,9 $\mu\text{m}$ (P = 0.02) respectievelijk] en de controlegroep [135.8 $\mu\text{m}$ (P = 0.002) en 202.5 $\mu\text{m}$ (P = 0.02) respectievelijk]. Na verdere controle voor diabetesduur, systolische bloeddruk, roken en serum glucoseconcentratie bleek deze associatie niet meer significant te zijn voor de retinale venulaire kaliber (P = 0.10).
Williams et al. (2010)	Cohort studie  Follow-up periode: 4.1 jaar	Type 2	N = 3474 → 48% vrouwen	Diabetische voet	PHQ-9	Patiënten met een depressieve stoornis hadden 2 maal een hoger risico op het ontwikkelen van voetzweren vergeleken met patiënten zonder een depressieve stoornis (HR = 2.00 en 95% CI = 1.24-3.25). Echter, er was geen significante associatie gevonden tussen minor depressie en het ontwikkelen van voetzweren (HR = 1.37 en 95% CI = 0.77-2.44).
Nowosielski et al. (2010)	Cross-sectionele studie	Type 1 en type 2	N = 264 vrouwen	Seksueel disfunctioneren	BDI	Depressieve symptomen waren significant geassocieerd met seksueel disfunctioneren bij vrouwen met diabetes (OR= 3.57 95% CI = 2.56-5.37).

Tabel 1: Vervolg

Auteur	Design	Type diabetes	Steekproefgrootte	Soort complicatie	Methode om depressie te meten	Uitkomst
Tagliabue et al. (2011)	Case-control studie	Type 1	N = 77 vrouwen	Seksueel disfunctioneren	Self-Rating Depression Scale (SRDS)	Depressieve symptomen waren significante voorspellers van seksueel disfunctioneren bij patiënten met diabetes (OR = 1.082 en 95% CI = 1.028-1.140).
Scherrer et al. (2011)	Longitudinale studie  Follow-up periode: 7 jaar	Type 2	N = 345949 → 11.7% vrouwen	Hart- en vaatziekten	Diagnose door een psychiater met behulp van DSM-IV	Na controle voor socio-demografische gegevens, bleken patiënten met type 2 diabetes en depressieve stoornis meer kans te hebben op HVZ vergeleken met type 2 patiënten zonder depressieve stoornis (HR = 1.82 en 95% CI = 1.69-1.97).  Patiënten die alleen depressieve stoornis of alleen type 2 diabetes hadden, hadden ongeveer dezelfde verhoogd risico op het krijgen van HVZ als patiënten zonder depressie en type 2 diabetes (HR = 1.29 en 95% CI = 1.22-1.37; HR = 1.33 en 95% CI = 1.27-1.40 respectievelijk).
Sieu et al. (2011)	Cohort studie  Follow-up periode: 6 jaar	Type 2	N = 2355 → 47.8% vrouwen	Retinopathie	PHQ-9	Over een follow-up periode van 6 jaar werd de ernst van depressie (depressieve stoornis) significant geassocieerd met een verhoogd risico op retinopathie (OR = 1.026 en 95% CI = 1.002-1.051) en evenals de tijd tot incident retinopathie (HR = 1.025 en 95% CI 1.009-1.041).

Tabel 1: Vervolg

<b>Auteur</b>	<b>Design</b>	<b>Type diabetes</b>	<b>Steekproefgrootte</b>	<b>Soort complicatie</b>	<b>Methode om depressie te meten</b>	<b>Uitkomst</b>
Williams et al. (2011)	Cohort studie Follow-up periode: 4 jaar	Type 1 en type 2	N = 531973 → 2.6% vrouwen	Diabetische voet	1. Diagnose door een psycholoog/psychiater  2. Gebruik van antidepressiva	Gediagnosticeerde depressie werd significant geassocieerd met major amputaties (HR = 1.33 en 95% CI = 1.15-1.55) maar niet met minor amputaties na controle voor enkele factoren (HR = 1.01 en 95% CI = 0.90-1.13).
Hirai et al. (2012)	Longitudinale studie Follow-up periode: 25 jaar	Type 1	N = 484 → 51.5% vrouwen	Retinopathie en neuropathie	1. The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)  2. Gebruik van antidepressiva	Depressieve symptomen was niet significant geassocieerd met het ontwikkelen van retinopathie wanneer gecontroleerd werd voor andere factoren zoals werkloosheid en geslacht (OR = 1.22 en 95% CI = 0.68-2.17).  Neuropathie was wel significant geassocieerd met depressieve symptomen (OR = 2.83 en 95% CI = 1.61-4.97).

Tabel 1: Vervolg

Auteur	Design	Type diabetes	Steekproefgrootte	Soort complicatie	Methode om depressie te meten	Uitkomst
Alvarez et al. (2013)	Case-control studie	Type 2	N = 61 → 50.8% vrouwen  34% patiënten met depressie en 66% patiënten zonder depressie (controlegroep).	Hart- en vaatziekten	1. Diagnose door een psychiater en een psycholoog met behulp van DSM-IV.  2. Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D17).  3. Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.).  4. BDI	Er is een significant hogere prevalentie van HVZ gevonden bij patiënten met type 2 diabetes en depressieve stoornis vergeleken met patiënten die geen depressieve stoornis hebben (38% voor de depressieve groep versus 15% voor niet-depressieve groep). Vergeleken met de niet-depressieve groep, hadden patiënten in de depressieve groep een 3,5 maal groter OR.

BDI = Beck Depression Inventory; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9; HR = hazard ratio; HVZ = hart- en vaatziekten; OR = Odds Ratio; RR= Relative Risk

Tabel 2: Kwaliteitsbeoordeling

	A. Follow-up periode	B. Drop-outs	C. Onderzoekspopulatie Beschrijven
<b>Auteur</b>			
Kinder et al. (2002)	+	+	+
Enzlin et al. (2002)	*	+	+
Black et al. (2003)	+	?	+
Enzlin et al. (2003)	+	+	+
Katon et al. (2004)	*	-	+
Roy et al. (2007)	+	+	+
Monami et al. (2008)	+	?	+
Nguyen et al. (2008)	*	?	-
Mezones-Holguin et al. (2008)	*	-	+
Enzlin et al. (2009)	+	+	+
Yoshida et al. (2009)	*	-	-
Gonzalez et al. (2010)	+	-	-
Labad et al. (2010)	*	?	+
Lin et al. (2010)	+	+	-
Nguyen et al. (2010)	*	?	+
Williams et al. (2010)	+	-	+
Nowosielski et al. (2010)	*	?	+
Tagliabue et al. (2011)	*	+	+
Scherrer et al. (2011)	+	?	+
Sieu et al. (2011)	+	-	+
Williams et al. (2011)	+	?	+
Hirai et al. (2012)	+	?	+
Alvarez et al. (2013)	*	?	+

A = Aan criterium voldaan indien follow-up periode tenminste 6 maanden is geweest.

B = Aan criterium voldaan indien 80% of meer van de deelnemers deel hebben genomen aan het volledig onderzoek.

C = Aan criterium is voldaan indien de setting van de studie duidelijk en objectief is beschreven.

+ → Aan kwaliteitscriterium voldaan

- → Niet aan kwaliteitscriterium voldaan

? → Onduidelijk

\* → Niet van toepassing