

**BRUK AV LEGEMIDLER
MOT DIABETES OG DEPRESJON I 2004 OG 2009**

Prevalens, sambruk, og risiko

Av

Ida Cathrin Rosenlund Schwensen



Masteroppgave for mastergraden i farmasi

Senter for Farmasi

Institutt for Klinisk Medisin

Universitet i Bergen

November 2012

Forord

Denne oppgaven ble utført ved Institutt for Klinisk Medisin ved Universitet i Bergen, i samarbeid med MoodNet (Regionalt Nettverk for forskning på stemningslidelser).

Først vil jeg takke min veileder dr. Reidun Lisbet Skeide Kjome for tiden og arbeidet du la ned for å løse meg trygt gjennom, uvurderlig oppmuntring når jeg trengte det, tålmodighet til å svare på spørsmål og gode tilbakemeldinger. Veileder dr. Øivind Hundal for gode innspill, inspirerende samtaler, oppmuntring og for muligheten til å få et lærerikt innblikk bak psykiatriens lukkede dører. Takk til professor Anders Lund som biveileder i starten av prosjektet.

Jeg vil også takke Thomas Røraas for god hjelp med datasettet og statistiske beregninger, og Ronny Nordvik ved it-avdelingen for hjelp med behandling av store mengder data.

Jeg vil også takke Senter for Farmasi for pengestøtte til kurs i SPSS og støtte til å reise på International Diabetes Federations konferanse i Dubai. Det var et meget lærerikt opphold, som jeg er takknemlig for å ha fått muligheten til å delta på.

Så ville jeg takke mine gode venner Lise og Marianne. Gode råd og samtaler, gjennomlesning og tips til forbedring, faglig input, skyss hjem fra skolen sene kvelder og utskriftsmuligheter i periodene jeg skrev i Oslo. Dere har utvilsomt vært en stor støtte for meg. Kjell Erik for varme, veldig god mat og bøllete avbrekk fra skolearbeidet.

Sist men ikke minst vil jeg takke de mest betydningsfulle personene i livet mitt. Verdens beste mamma, og verdens beste mormor.



Ida C R Schwensen,

Bergen, 13. november 2012

Sammendrag

Farmakoepidemiologi er læren om legemiddelbruk i samfunnet. Ved hjelp av statistikk kan vi se nærmere på hvordan legemidler brukes av befolkningen og om det finnes et mønster i denne bruken. Diabetes og depresjon er begge store sykdomsgrupper som rammer folk over hele verden. I senere tid har forskning vist en mulig sammenheng mellom disse.

Denne oppgaven vil bruke farmakoepidemiologiske metoder og beskrive bruk av legemidler mot diabetes, bruk av legemidler mot depresjon, og sambruk av legemidler mot diabetes og depresjon i den norske befolkningen. I tillegg til å beskrive prevalens vil det presenteres odds ratio for å bruke antidepressiva hos personer som bruker legemidler mot diabetes, sammenlignet med den øvrige befolkning. Vi vil undersøke om risikoen er ulik mellom kvinner og menn, og hvordan den er i de ulikebehandlingsgruppene, og finne ut om behandlingsregime har betydning for en eventuell risiko. Til slutt vil vi å se om det har skjedd en endring i risiko fra 2004 til 2009.

Datamateriale er hentet fra Det norske reseptregisteret, som får informasjon om alle ekspederinger av reseptpliktige legemidler fra alle apotek i Norge. Informasjon ble hentet ut for 2004 og 2009 om alle ekspederinger på legemiddelgruppene A10 (antidiabetika) og N06A (antidepressiva). Dataene fra reseptregisteret inneholder informasjon om brukernes kjønn og fødselsår. Tilsvarende informasjon om den øvrige befolkningen ble hentet fra Statistisk sentralbyrå. Prevalens og odds ratio ble regnet ut for undergrupper av behandlingsregimer, kjønn og alder.

Vi fant en økning i prevalens av bruk av antidiabetika fra 23,9 (2004) til 32,8 (2009) per tusen innbyggere, mens prevalens i bruk av antidepressiva falt fra 55,9 (2004) til 53,6 (2009). Det var flest menn som brukte antidiabetika, mens det var dobbelt så mange kvinner som menn som brukte antidepressiva. Prevalens for sambruk av antidiabetika og antidepressiva gikk opp fra 2,9 i 2004 til 3,4 i 2009. Analysene for risiko viste at det er 2,4 ganger så stor sjanse for å bruke antidepressiva hvis man bruker antidiabetika enn den øvrige befolkningen. Risikoen var høyest blant de yngste aldersgruppene, høyere blant menn enn kvinner. Vi fant ingen endring i odds ratio fra 2004 til 2009, til tross for en økning i prevalens av sambruk av legemidler mot diabetes og depresjon.

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Sammendrag	4
1 Introduksjon	8
1.1 Diabetes	8
1.1.1 Type 1-diabetes	10
1.1.2 Type 2-diabetes	10
1.1.3 Diabetes og livskvalitet	13
1.2 Depresjon.....	14
1.3 Sammenheng mellom diabetes og depresjon.....	17
1.4 Farmakoepidemiologi og reseptregisteret	21
2 Formål.....	23
3 Materiale og metode.....	24
3.1 Studiemateriale fra det norske reseptregisteret.....	24
3.2 Studiepopulasjon	25
3.3 Analyser og statistikk	27
4 Resultater.....	29
4.1 Bruk av legemidler mot diabetes i 2004 og 2009	29
4.2 Depresjon.....	35
4.3 Depresjon og diabetes	37
4.4 Kort oppsummering av resultater	45
5 Diskusjon.....	46
5.1 Metodediskusjon	46
5.2 Diskusjon resultater.....	49
5.3 Videre studier	55
6 Konklusjon	57
Referanser	58

Forkortelser og forklaringer

A10A	Insulin og analoger, legemidler mot diabetes
A10B	Blodglukosesenkende midler ekskl. insulin, legemidler i hovedsak mot diabetes
ATC-koder	Eng. Anatomic-therapeutic-chemical classification system
BDNF	Eng. Brain- derived neurotropic factor
BMI	Eng. Body mass index, kroppsmasseindex
ECT	Eng. Electroconvulsive therapy, elektrokonvulsiv terapi
FHI	Folkehelseinstituttet
GAD	Eng. Generalized Anxiety Disorder, generalisert angstlidelse
HPA	eng. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis.
HUNT	Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag
IRS-1	Insulinreseptorsubstrat-1
KI	Konfidensintervall
MAOI	Eng. Monoamine Oxidase Inhibitor, monoaminoksidasehemmer
N03A	Antiepileptika. Brukes mot epilepsi, smerter og i behandling av bipolar lidelse
N05A N01	Litium. Brukes i behandling av bipolar lidelse
N06A	Antidepressiva, men brukes også mot andre lidelser som for eksempel bipolar lidelse
OCD	Eng. Obsessive-Compulsive Disorder, tvangstanker
ODIN	Eng. Outcome of Depression International Network
OR	Odds ratio
PCOS	Polycystisk ovariesyndrom
PIR	Psykologisk insulinresistens
SNOMED	Systematisk nomenklatur i medisin
SNRI	Eng. Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor, selektiv noradrenalin reopptakshemmer
SNS	Det sympatiske nervesystem
SSRI	Eng. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, selektiv seretonin reopptakshemmer
SU	Sulfonylurea
TCA	Tricyclic antidepressant, trisyklisk antidepressiva.
WHO	Eng. World Health Organization, Verdens helseorganisasjon

1 Introduksjon

Flere studier har dokumentert en sammenheng mellom diabetes og depresjon (1-4). Denne sammenhengen er av interesse for både diabetespasienter, deprimerte pasienter og helsepersonell som skal behandle dem. I denne oppgaven brukes data fra det norske reseptregisteret til å studere sammenhengen mellom depresjon og diabetes i et farmakoepidemiologisk perspektiv.

1.1 Diabetes

Diabetes mellitus er et stort og økende problem, ikke bare i Norge, men også på verdensbasis(5-7). Det er om lag 285 millioner som lider av diabetes i verden i dag (8). Tall fra verdens helseorganisasjon (WHO) anslår at det i 2004 var omkring 3,4 millioner dødsfall knyttet til diabetes. De spår også dødsfall vil dobles mellom 2005 og 2030 (5). I Norge anslår Diabetesforbundet antall diabetikere i dag til å være 375 00, og at omkring 175 00 av disse er udiagnostiserte (6, 8). Folkehelseinstituttet (FHI) rapporterte at det i 2011 var 156 000 hjemmeboende personer som mottok medikamentell behandling for diabetes (9). En studie gjort av Strøm et al på bakgrunn av informasjon fra reseptregisteret viste at 2,6 % alle menn og 2,2 % av alle kvinner mottok medikamentell behandling for diabetes (10).

Diabetes mellitus er en kronisk metabolsk sykdom karakterisert ved forhøyet blodglukose (hyperglykemi), som skyldes manglende produksjon av insulin eller resistens mot insulin i kroppens vev. Diabetes deles ofte inn følgende hovedkategorier; type 1-diabetes, type 2-diabetes, og svangerskapsdiabetes (5).

Farene ved hyperglykemi

Hyperglykemi kan føre til både akutte og alvorlige senkomplikasjoner. Ketoacidose er en akutt tilstand som kan oppstå på grunn av insulinmangel, og er vanligere blant type 1-diabetikere enn type 2-diabetikere. Tilstanden er forårsaket av økt nedbrytning av fettsyrer som fører til dannelse av ketonstoffer. Resultatet av denne reaksjonen kan være dehydrering og koma hvis ikke vedkommende får rask behandling (11). Et hovedformål ved diabetes behandling er å unngå makro- og mikrovaskulære senkomplikasjoner, som kan ramme både

type 1- og type2-diabetikere. Vedvarende hyperglykemi over tid, og store variasjoner i blodglukose øker sjansen for senkomplikasjoner (12).

Makrovaskulær sykdom innebærer høyt blodtrykk, åreforkalkninger og hjerte-karsykdommer som hjerteinfarkt, angina, hjerneslag og dårlig blodsirkulasjon i bena, og er utbredt blant diabetikere (13, 14). Det er vist at forhøyet risiko for makrovaskulær sykdom er knyttet til hyperglykemi, høyt blodtrykk, høyt nivå av triglyserider og proteiner i urinen (12). Studier har vist at pasienter som bruker insulin, og særlig yngre personer, har en mangedoblet høyere sjanse for å få hjerte karsykdommer enn friske personer (15, 16). Tilleggsbehandling, som blodtrykksenkende medisiner, kan være nødvendig for å begrense risikoen for utvikling av senkomplikasjoner (17). I Norge er insidensen for hjerte karsykdommer er på vei ned, men forholdet mellom den øvrige populasjonen og personer med diabetes forblir uendret (14).

De viktigste former for mikrovaskulær sykdom som rammer diabetespasienter er nefropati, retinopati og nevropati. Diabetespasienter utgjør 15 % av alle pasienter med nyresvikt (18). Nyresvikt er en senkomplikasjon som det er viktig å være på vakt etter, særlig med tanke på justering av medikamentell behandling (12, 13). Flere av legemidlene brukt mot type-2 diabetes krever monitorering og forsiktighet hos pasienter med problemer med enten lever eller nyre (12).

Retinopati, ødeleggelse av øyets netthinne, er også forbundet med diabetes. Diabetisk retinopati er den største årsaken til blindhet blant befolkningen under 65 år (12).

Andre senkomplikasjoner er nevropatisk fot og autonom nevropati. Begge tilstander kan medføre smerter som kan kreve behandling. Diabetes pasienter har også en sterkt forhøyet risiko for amputasjoner (19, 20) Nevropatisk fot kan også være en bivirkning av statiner (12).

Eretil dysfunksjon rammer så mange som 35-50 % av alle menn med diabetes, og kan være et resultat av både nevropati, dårlig blodforsyning til penis på grunn av trange blodårer (åreforkalkning, arteriosklerose), og / eller blodtrykksenkende legemidler (21, 22).

Pasienter med diabetes har også en overhyppighet av andre, ikke-relaterte sykdommer som kreft (23) og depresjon (24).

1.1.1 Type 1-diabetes

Type 1-diabetes, også kjent som insulinavhengig-diabetes, kjennetegnes av en autoimmun ødeleggelse av betacellene i bukspyttkjertelen (25). Årsaken til denne autoimmun reaksjonen er ikke kjent, og kan forårsakes av ulike faktorer, som for eksempel defekte T-celler (26).

Type 1-diabetes er ikke arvelig i særlig grad (8). Type 1-diabetes kan oppstå i alle aldre, men debuterer det som regel før fylte 30 år. Ødeleggelsen av betacellene er irreversibel og gjør derfor denne typen diabetes til en kronisk sykdom som krever insulinbehandling livet ut (27). Diabetesforbundet i Norge anslår at det er om lag 25 000 med type 1-diabetes i Norge (28).

Utviklingen av type 1 diabetes går som regel fort hos unge mennesker, og kan påvises gjennom symptomer som hyperglykemi, hyppig vannlating, vekttap, tørste, slapphet, redusert allmenntilstand og infeksjoner (12).

Behandling

Type 1 diabetes behandles ved at pasienten får insulin. Denne må settes jevnlig hver dag livet ut, og er helt nødvendig for overlevelse. Insulintypene deles inn i: langtidsvirkende, hurtigvirkende og insuliner med middels lang virketid. Pasienten må selv ta ansvar for å overvåke sin egen tilstand. Ved hjelp av egenmålingsapparat måles blodsukkeret for å kunne tilpasse insulindosene. Insulin settes gjerne etter måltider og / eller til faste tider av døgnet (12).

1.1.2 Type 2-diabetes

Type 2-diabetes, også kjent som insulinuavhengig-diabetes, kjennetegnes av insulinresistens (en tilstand der kroppens celler reagerer ikke på insulin slik de skal), og at betacellenes produksjon ikke klarer å kompensere for dette. Årsakene til type 2-diabetes er både livstilsbetinget og genetiske (11). Livsstils-problemer som overvekt, lite fysisk aktivitet og stress øker risikoen for sykdommen (27).

Type 2-diabetes kan også oppstå i alle aldre, men er vanligst blant personer over 40 år (29). Det anslås at det hvert år er et sted mellom 5000-6000 nye tilfeller med type 2-diabetes, og i løpet av de siste femti årene har antallet type 2-diabetikere firedobles. I dag antar Diabetesforbundet at det er omkring 350 000 nordmenn med type 2-diabetes, men halvparten

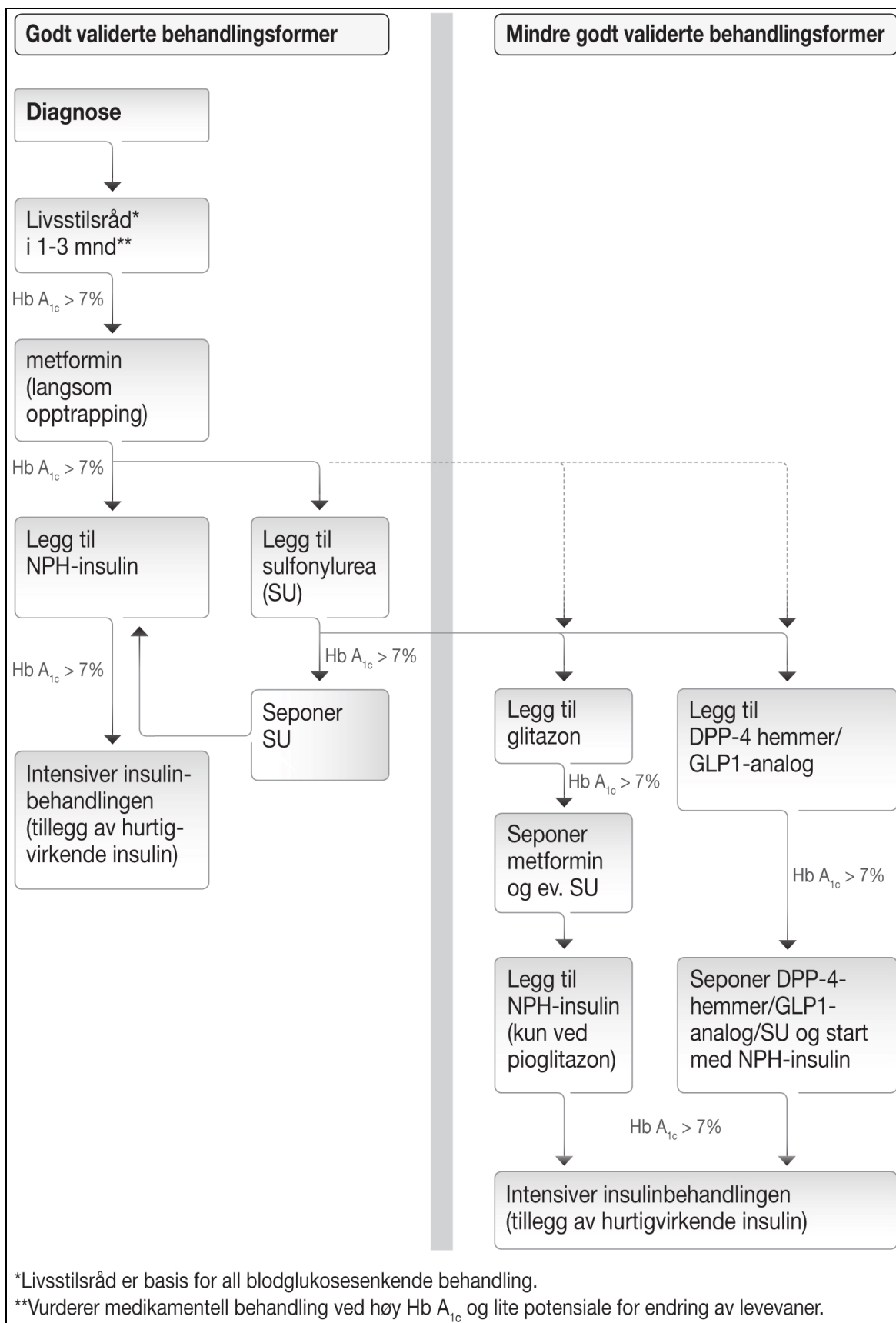
av disse er udiagnostisert. Omkring 70 % av pasientene behandles med legemidler (29). De resterende 30 % kontrollerer sin diabetes med kosthold og livsstil (29).

Behandling

For pasienter med type 2-diabetes anbefales kosthold- og livsstilsendringer før man begynner med medikamentell behandling. Hos noen pasienter er dette tilstrekkelig behandling, men for de fleste vil det være nødvendig å trappe opp til medikamentell behandling etter hver som sykdommen utvikler seg. Figur 1 viser behandlingstreet for type 2-diabetes som anbefales i de norske nasjonale retningslinjer for forebygging, diagnostikk og behandling av diabetes (12)

Disse angir metformin som førstevalget ved medikamentell behandling av type 2-diabetes. (12, 30). Hvis ikke denne har tilstrekkelig effekt kan man legge til insulin eller sulfonylureaderviatere (SU). Kombinasjonsbehandling med SU og metformin har en additiv effekt (12).

En rekke andre antidiabetika er tilgjengelig, som glitazoner, gliptiner, kretinmimetika og alfaglukosehemmere, og brukes i behandlingen av type 2-diabetes, men er mindre godt validerte behandlingsformer (12).



Figur 1: Behandlings-tre for type 2-diabetes. Figuren er hentet fra retningslinjene for diabetes «Diabetes – forebygging, diagnostikk og behandling» (12).

Psykologisk insulin resistens

Ser man på kolonnen for «godt validerte behandlingsformer» fra de norske retningslinjene (Figur 1) (12) anbefales insulin som andre eller tredje trinnet i medikamentstigen. Likevel vegrer mange pasienter og helsepersonell seg for å starte opp insulinbehandling (31-33).

Psykologisk insulin resistens (PIR) er begrepet som brukes om personers vegring for å starte med insulinbehandling (34). I en stor undersøkelse gjort blant type 2-diabetikere var det 27 % som avsto insulinbehandling i starten (32). Det er flere mulige årsaker til at personer vegrer seg for å begynne med insulin. Behandlingen som inneholder nåler og injeksjoner kan virke avskrekkende på mange (34). PIR sees ofte hos pasienter som er generelt ukomfortable med å ta medisiner (33). Andre tolker det at de må begynne på insulin som et tegn på at de har mislykkes i å ta vare på egen helse og tap av kontroll over eget liv (34). En annen undersøkelse målte forskjeller i helsepersonells holdninger til oppstart av insulin og viste at også disse kan bidra til at insulinbehandling ikke startes opp med en gang behovet er tilstede (31).

1.1.3 Diabetes og livskvalitet

Flere studier viser at det er en sammenheng mellom diabetes og svekket livskvalitet (2, 35-37). Det finnes flere skalaer som måler livskvalitet blant personer med diabetes. På grunn av ulik gjennomsnittsalder for type 1- og type 2-diabetes er det ikke alltid like enkelt å sammenligne de to. Blant yngre personer spiller som regel det sosiale en større rolle enn for eldre grupper. Jacobson et al (36) fant at personer med type 1-diabetes ser ut til å skåre dårligere på livskvalitet enn de med type 2-diabetes. Dette henger trolig sammen med at det ble observert færre komplikasjoner blant personene med type 2-diabetes (36).

Den samme studien fant at type 2-diabetikere som brukte insulin hadde lavere livskvalitet og opplevde en større innvirkning av sykdommen sin enn de som ikke brukte insulin (36). I midlertidig ser det ut til at personer som bruker orale antidiabetika har flere bekymringer rundt sykdommen sin enn de som er kostholds-regulert eller har startet med insulin (36).

Det er flere variabler som spiller inn på livskvaliteten. En studie gjort på pasienter med diabetes viste at kvinner, enslige, eldre, lavere utdannede og personer med mange diabetiske komplikasjoner hadde lavere livskvalitet (37). Med unntak av komplikasjonene er dette dog risikofaktorer man ser igjen hos ikke-diabetiske personer.

I en review-artikkel fra 2005 om diabetes og livskvalitet i de nordiske landene ble det påpekt at diabetikere med komorbide lidelser hadde en dårligere livskvalitet enn de med kun diabetes. Diabetikere med kardiovaskulære problemer utmerker seg som en gruppe med lavere livskvalitet enn øvrige diabetikere (35). Man ser også at diabetikere med komplikasjoner i større grad lider av depresjon (2).

1.2 Depresjon

Hva er depresjon?

Depresjon er en sammensatt diagnosegruppe (38). WHO anslår at 121 millioner mennesker lider av depresjon og anser tilstanden som en av de ledene årsakene til uførhet (39).

Nedstemthet og manglende interesse og glede over aktiviteter og tidligere interesser, samt tretthet og lavt energinivå står sentralt for diagnostiseringen (38). Pasienten må ha minst to av disse symptomene for at det kan klassifiseres som en depressiv episode (40). Stemningsleiet forandrer seg lite fra dag til dag og det kreves en varighet på minst to uker for at diagnosen skal kunne stilles (41). Det er også en rekke andre symptomer som spiller inn og er med på å avgjøre alvorlighetsgrad for diagnosen. Konsentrasjonsvansker, nedsatt selvfølelse / selvtillit, skyldfølelse, pessimisme, beslutningsvegring og initiativløshet, selvmordstanker/-planer, søvnforstyrrelser, endret appetitt, angst og psykomotorisk retardasjon eller agitasjon er listet opp som symptomer det er vanlig å se hos deprimerte pasienter (38).

Det er viktig å understreke at de diagnostiske kriteriene for de fleste affektive lidelser er valgt av praktiske årsaker for å gjøre det mulig å identifisere dem. I blåboka fra 1999, SNOMED (Systematisk nomenklatur i medisin), som gir en oversikt av det diagnostiske kodeverket ICD-10, påpekes det at: *«Forholdet mellom etiologi, symptomer, underliggende biokjemiske prosesser, respons på behandling og utfall av affektive lidelser[stemningslidelser] er ennå ikke tilstrekkelig kjent til at de kan klassifiseres på en måte som kan allment godkjennes.»* (41).

Årsaker

De fysiologiske årsakene til depresjon er omstridt og et tema det forskes mye på (42-46). Det er en heterogen lidelse med mange ulike kliniske sykdomsbilder. Depresjon har etter all sannsynlighet mange mulige årsaker. I en meta-analyse gjort av Sullivan et al konkluderes det med at depresjon er en kompleks lidelse som ikke forårsakes av arv eller miljø alene, men

heller en kombinasjon av de to (47). De eksakte årsakene er enda ikke kjent, men det er flere hypoteser (42, 48-52). Å beskrive dem i detalj er utenfor denne oppgavens formål, men de viktigste nevnes kort her:

Monoaminhypotesen ble oppdaget på begynnelsen av 1960tallet og er den mest kjente av depresjonshypotesene. Den baserer seg på at depresjon forårsakes av lave konsentrasjoner av monoaminer i den synaptiske kløften mellom nevroner i hjernen. Hypotesen forklarer effekten av antidepressiva, men ikke lange tiden det tar før medisinene virker (48).

Kortekoreseptorhypotesen ser på HPA-aksen (eng.hypothalamic-pituitary-adrenal axis) der stress induserer en kaskade av faktorer som frigjøres fra de ulike stedene på aksen. Disse resulterer i utslipp av glukokortikosteroider som er ment å ha negativ feedback. Denne hypotesen stemmer overens med funn som viser forhøyede nivå av kortikosteroider hos deprimerte pasienter (49).

BDNF (eng. brain derived neurotropic factor) *hypotesen* kan sees i sammenheng med kortekoreseptorhypotesen da nivåene med BDNF minker som et resultat av stress. BDNF er viktig for utviklingen og overlevelse for hjerneceller (53). Denne hypotesen støttes av funn gjort av Videbech, som viser at bruk av antidepressiva øker nivåene av BDNF (50).

Astroglia-diabetes-hypotesen er per dags dato ikke en allment anerkjent hypotese, men kan kaste lys over sammenhengen som sees mellom diabetes og depresjon. Den foreslår et cerebralt hypoglykometabolsk syndrom som forårsakes av en misregulering av glukosemetabolismen i hjernen, og baserer seg på astroglia-cytenes unike posisjon til å regulere signaloverføringer (51, 52).

Utbredelse

Folkehelseinstituttet (FHI) rapporterer at så mange som seks til tolv prosent av befolkningen som har depresjon til en hver tid i Norge (54). En omfattende rapport fra Outcome of Depression International Network (ODIN) kartla prevalensen av depresjon for landlige og urbane områder i ulike land i Europa, blant annet Norge. Tallene viste at flere kvinner enn menn er rammet av episoder av depresjon og at prevalensen var høyere i byene enn på landet, både for Norge og andre land (55). Det anslås at 10 % av menn og 24 % av kvinner som bor i

urbane strøk vil oppleve depresjon i løpt av livet (56). Det er svært mange personer som har ubehandlet / udiagnostisert depresjon (57).

Klassifisering av depresjon

ICD-10, kodeverket for spesialisthelsetjenesten, deler depresjon i tre hovedkategorier; depressiv episode, tilbakevendende depressiv lidelse og vedvarende affektive lidelser (dystymi). Depressiv episode og tilbakevendende depressiv lidelse er begge delt opp i mild, moderat, alvorlig uten psykotiske symptomer og alvorlig med psykotiske symptomer, samt andre spesifiserte – og andre uspesifiserte lidelser. Tilbakevendende depressiv lidelse har også en underkategori for remisjon (41). Det er disse klassifiseringene man tar utgangspunkt i når behandling skal velges. Grad av depresjon er glidende og det er viktig at pasienten er med på å bestemme behandling (38).

Bipolar lidelse er også en affektiv lidelse der depressive episoder inngår. Denne klassifiseres dog som en separat lidelse, og det er viktig å holde disse to adskilt (41).

Behandling

Ikke-medikamentelle tiltak:

Ikke-medikamentelle tiltak er viktig i behandling av depresjon. Det er mange metoder å velge mellom, som råd mot søvnproblemer, angstmestring, selvhjelpsprogram, kognitiv terapi osv. (38). Ved mild til moderat depresjon har flere ikke-medikamentelle tiltak vist seg vel så effektive som legemidler, og medisiner har ikke vært nødvendig for å få vedkommende frisk (58). Elektrokonvulsiv terapi (ECT) er en ikke-medikamentell behandling som brukes ved alvorlige depresjoner som vanskelig lar seg behandle med medisiner (59).

Medikamentell behandling av depresjon

For mange personer med depresjon er det aktuelt å bruke legemidler, i stedet for, eller helst i tillegg til, de ikke-medikamentelle tiltak. For pasienter som har hatt episoder med depresjon tidligere og for pasienter med somatisk sykdom eller andre psykiske lidelser vil medikamentell behandling vurderes på et tidligere tidspunkt enn hos dem som opplever sine første depressive symptomer (38).

De viktigste medikamentene som brukes i behandlingen av depresjon er selektive seretonin reopptakshemmere (SSRI) selektive noradrenalin reopptakshemmere (SNRI),

monoaminoksidasehemmere (MAOI) og trisykliske antidepressiva (TCA). Tabell 1 viser anbefalt behandlingsstige (60).

Tabell 1: Valg av behandling ved depresjon. Ved samtlige behandlingstrinn anbefales psykoterapi som en mulig del av behandlingen (60).

Alvorlighetsgrad	Trinn	Behandling	Kommentar
Alvorlig	1.valg	ECT	Innleggelse er nødvendig
Alvorlig, moderat og mild	1.valg	SSRI eller SNRI	Ved mild depresjon anbefales ikke-medikamentelle tiltak i første omgang.
Alvorlig, moderat og mild	2.valg	Bytte til TCA eller kombinasjonsbehandling	Ikke SSRI sammen med MAO-hemmer. Fare for seretonerget syndrom.
Alvorlig og moderat	3.valg	MAO-hemmer	
Mild	3.valg	Johannes-urt*	Vær oppmerksom på interaksjoner.
Moderat	4.valg	ECT	Innleggelse er nødvendig

*Johannes-urt selges reseptfritt i apotek, og myndigheter fraråder at det brukes av barn og unge (61).

1.3 Sammenheng mellom diabetes og depresjon

Flere studier har vist en sammenheng mellom diabetes og depresjon (2-4, 62). Koblingen mellom disse er bidireksjonal, og flere artikler peker på en mulig fysiologisk sammenheng (50, 62-64).

I en review artikkel fra 2008 summerer Katon (65) opp en rekke aspekter ved studier på komorbid diabetes og depresjon. Enkelte undersøkelser skiller type 1- og type 2-diabetes, andre ser på diabetes mellitus som en samlet lidelse. Inklusjonskriterier og hvordan informasjon om symptomer og diagnose for depresjon blir samlet inn varierer (65).

Bevismengden for den bidireksjonale sammenhengen mellom diabetes og depresjon vokser stadig, både i henhold til prevalens og fysiologiske sammenhenger mellom de to lidelsene (50, 64, 65).

Kronisk sykdom og depresjon

Det er naturlig å tenke at sammenhengen mellom diabetes og depresjon kan ha bakgrunn i at det å få, eller leve med en kronisk lidelse kan være en påkjenning som kan lede til depresjon

(35, 66). Det er ingen tvil om at det er flere kroniske lidelser som øker sjansen for utvikling av depressiv lidelse (66). Depresjon kombinert med andre kroniske lidelser kan resultere i et større tap av helse enn kronisk sykdom alene (66). Personer med depresjon og en kronisk lidelse har en større sjanse for å tilbringe mer tid på legevakt og sykehus, samt høyere risiko for depresjon enn friske individer (46). Personer som lider av sykdommer som kreft, kronisk lungesykdom og hjerte-karsykdom er vist å ha større risiko for depresjon enn personer uten de samme lidelsene (67). Risiko for depresjon er faktisk vist å være dobbelt så stor blant personer med diabetes, enn personer uten diabetes (46).

Diabetes fører til depresjon

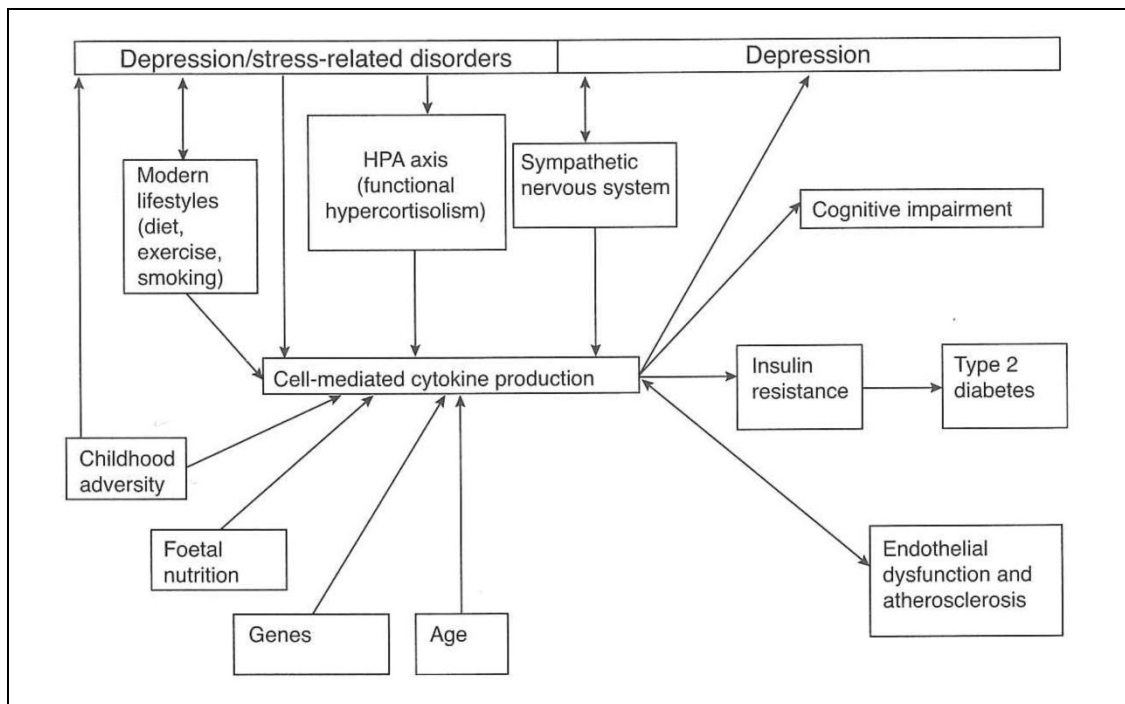
Det er mange studier som har sett nærmere på utviklingen av depresjon blant diabetiske pasienter (2, 3, 46, 67, 68). En studie viste at nesten halvparten av pasientene med diabetes også led av depresjon (2). I en review artikkel gjort av Eaton (63) ble det foreslått at type 1-diabetes er den primære lidelsen i komorbid sammenheng mellom type 1-diabetes og depresjon (63). En annen studie (3) viste at type 2-diabetes var assosiert med depressive symptomer (3).

Årsakene er ikke stadfestet, men det er gjort funn som peker i retning av dårlig regulert blodsukker (2, 3). Resultater har vist en signifikant sammenheng mellom dårlig blodsukkerkontroll og depresjon (2), og personer med høy skår for depresjon har en høyere sjanse for å være blant personene med dårligst blodsukkerkontroll enn ikke-deprimerte diabetikere (3). Bedrede glukoseverdier har vist en positiv effekt på depressive symptomer (3). Det er også vist en signifikant sammenheng mellom diabetiske senkomplikasjoner og depresjon.

Dog ikke alle studier støtter opp om disse funnene. I studien av Polsky et al (67) fant de ingens noen sammenheng mellom diabetes og depresjon (67).

Biokjemiske hypoteser for sammenheng mellom diabetes og depresjon

Siden flere studier har vist fysiologiske tegn som går igjen hos pasienter med både diabetes og depresjon (2, 3) har tanken om at sammenhengen ikke bare har sin bakgrunn i det psykologiske, men trolig også fysiologiske årsaker / knutepunkter, fått grobunn (44, 50, 64).



Figur 2: Diagram over teoretiske mekanismer for sammenhengen mellom depresjon og diabetes. Figuren er hentet fra kapittelet: «Pathogenesis of depression-diabetes link» i boken «Diabetes and Depression» og kapittelet skrevet av Khalida Ismail (69).

Figur 2 viser depresjon og diabetes sett i sammenheng med flere faktorer som bidrar til utviklingen av begge sykdommer, og mulige mekanismer for hvordan disse henger sammen. Jeg vil gå inn på noen, men ikke alle, faktorene i avsnittene under.

HPA-aksen som utløser stressreaksjoner i kroppen er knyttet til det sympatiske nervesystemet (SNS). Sympatisk aktivitet fører til økt puls, økt respirasjon og utslipp av adrenalin og noradrenalin (70, 71) Utvikling av diabetiske senkomplikasjoner, som hjertekarsykdommer påvirkes av SNS (70). HPA og SNS som link mellom diabetes og depresjon er et felt det er forsket lite på (69). Det er verdt å merke seg at personer med depresjon har en større risiko for hjertekarsykdommer enn ikke-deprimerte personer (72).

I 1991 la Smith frem en hypotese om makrofag induert depresjon (45), som går ut på utslipp av pro-inflammatoriske cytokiner som en akutt-respons på stimulans fra omgivelsene (45). Disse virker inhibitorisk på antiinflammatoriske cytokiner. Studier har påvist lave nivå av anti-inflammatoriske cytokiner hos overvektige og type 2-diabetikere (73, 74). Denne

cytokinproduksjonen stimuleres av HPA, og har igjen en feedback effekt, som fører til økt nivå av kortisol i blodet (45)

En review artikkel fra Talbot og Newman (44) anså det som usannsynlig at depresjon er årsak til type 2-diabetes, selv om depresjon ser ut til å øke risikoen for diabetes (44). De mente de biokjemiske faktorene ved depresjon trolig ikke har noen årsakssammenheng med utviklingen av diabetes, men kan bidra til risikoen for tilbakevendende episoder og forlenget periode med depresjon (44). Det vises også til felles faktorer, som at risikoen for depresjon eller diabetes øker om sykdommen allerede finnes i familien (44).

Depresjon som fører til diabetes

Som flere av undersøkelsene for fysiologiske sammenheng mellom diabetes og depresjon antyder er det ikke bare diabetes som kan føre til depresjon (50). Flere studier utforsker også muligheten for at depresjon kan føre til diabetes (63, 75-78).

Flere studier viser til depressive symptomer i forkant av diabetes type-2 (4, 63, 77, 78). Det er funnet en sammenheng for depresjon som utløser diabetes selv etter å ha korrigert for en rekke mulige konfunderende faktorer som BMI / overvekt (78), røyking, fritid, fysisk aktivitet, andre kroniske sykdommer, familiær diabetes (77), samt alkoholinntak og inflammasjoner (4). I midlertidig viser Carnethon (75) at personer uten høyere utdanning enn videregående skole (high school education) som rapporterte et høyere antall symptomer på depresjon hadde større risiko for å utvikle diabetes (75).

Det har også vært forsket på om bruk av antidepressiva kan være årsak til diabetes. Studier viser at personer som brukte en kombinasjonsbehandling av SSRI og TCA hadde en større sjanse for å ha/få diabetes (1, 76). Det er foreslått at dette kan være forårsaket av vektøkningen man kan se ved bruk av disse legemidlene (76). Carnethon et al. viste derimot ingen sammenheng mellom bruk av antidepressiva og diabetes (4). En mulig mekanisme for antidepressiva som fører til diabetes, kan være at SSRIs aktiverer insulinreseptorsubstrat-1 (IRS-1), som fører til insulinresistens (79).

Det er påvist at depresjon kan føre til en forverring av diabetes (80). En studie viste at særlig type 1-diabetikere med dystymi hadde dårligere glykemisk kontroll enn type 1-diabetikere med korte depressive perioder (80).

1.4 Farmakoepidemiologi og reseptregisteret

Reseptregisteret ble 1. januar 2004 opprettet etter lang tids ønske om mer detaljert informasjon om legemiddelforbruket i Norge (81, 82).

Databasen inneholder informasjon om alle uthentede legemidler på resept i Norge. Koblet opp mot apotekenes datasystem samles informasjon om legemiddelbrukeren, legemiddelet, forskriveren og apoteket automatisk og gir en grundig oversikt over legemiddelbruken og utviklingen av denne (83), samtidig som det åpner for muligheten til å koble reseptregisteret opp mot andre databaser (84).

Reseptregisteret egner seg godt som datagrunnlag for farmakoepidemiologiske studier, og kan knyttes opp mot andre helseregistre i Norge hvis ønskelig (10, 62, 82, 85, 86).

Farmakoepidemiologi er studier som omhandler bruken og effektene av legemidler i store populasjoner. Farmakoepidemiologi låner fra både farmakologi, som er læren om effekten av legemidler, og fra epidemiologi, som er studien av distribusjon og årsaker til sykdom i en populasjon (87).

Farmakoepidemiologi kan gi oss nyttig informasjon om evt. nytter eller skadevirkninger av ulike legemidler, samt undersøke mulige bivirkninger ved interaksjoner. Slike undersøkelser kan være svært nyttige før markedsføring av et nytt legemiddel så vel som for legemidler som har vært på markedet i mange år. Farmakoepidemiologi spiller en svært viktig rolle i forbindelse med legemiddelsikkerhet og – kostnader (87).

De fleste farmakoepidemiologiske studiene er deskriptive der man måler prevalens (antall pasienter ved et gitt tidspunkt) eller insidens (antall nye tilfeller) (88). Flere slike studier er blitt gjort på bakgrunn av materiale fra reseptregisteret.

Farmakoepidemiologi sørger for statistiske målinger som kan si noe om forbruksnivå og peke på sammenhenger mellom lidelser, legemidler og bivirkninger. Årsaken og mekanismene til

disse resultatene derimot kan ikke forklares ved hjelp av farmakoepidemiologi. Vi kan for eksempel dokumentere statistisk at en sykdom opptrer hyppigere ved en annen bestemt lidelse, men *hvorfor* disse to har en sammenheng må forklares av andre undersøkelser.

2 Formål

Formålet med oppgaven er å undersøke prevalensen av legemiddelbruk mot diabetes, legemiddelbruk mot depresjon, og sambruk av legemidler mot diabetes og depresjon, i den norske befolkningen i 2004 og i 2009. For disse to årene vil vi se på prevalensen i hele befolkningen samlet og etter behandlingsregime, og hvordan prevalensen fordeler seg mellom kjønn, og mellom aldersgrupper.

Vi vil undersøke risiko for å bruke antidepressiva hos personer som bruker legemidler mot diabetes, sammenlignet med den øvrige befolkning. Vi vil bruke oddsratio til å se om denne risikoen er ulik mellom menn og kvinner og hvordan den er i de ulike aldersgruppene, og om behandlingsregime har betydning. Videre ønsker vi å se om det har skjedd en endring i risiko fra 2004 til 2009.

3 Materiale og metode

3.1 Studiemateriale fra det norske reseptregisteret

Datamaterialet fra 2004 og 2009 ble hentet inn fra Reseptregisteret. Reseptregisteret får informasjon fra alle landets apotek ved alle ekspedisjoner av reseptpliktige legemidler. Det registreres informasjon om pasient, forskriver, legemiddel og apoteket der legemiddelet ble utlevert (84). I denne oppgaven benyttes kun opplysninger om pasient og legemiddel.

Pasienten

Siden 2004 må alle som henter reseptpliktige medisiner på apotek oppgi sitt 11-sifrede personnummer. Når data overføres til Reseptregisteret omgjøres dette i en pseudonymiseringsprosess, slik at pasienten ikke er direkte identifiserbar, men samme person kan følges over tid. Pseudonymiseringen foretas på en slik måte at ingen har tilgang til både pseudonymiseringsnummer, helseopplysninger og personens identitet. Reseptregisteret samler informasjon om pasientens kjønn, fødselsår og bostedskommune (84).

I denne oppgaven benyttes kun opplysninger om pasientens alder og kjønn.

Legemiddelet

Reseptregisteret samler inn opplysninger om legemiddelets ATC-kode, varenummer, hvor mange pakker som er utlevert, utleveringsmengde, hvilket refusjonspunkt (hvis det er snakk om refusjonsresept), om det er utført generisk bytte og dato for kjøp.

I denne oppgaven benyttet opplysningene om legemiddelets ATC-kode og når det er hentet ut. Alle resepter, både refusjonsresepter og vanlige resepter, er inkludert.

ATC-koder

ATC kodene (fra engelsk; Anatomical Therapeutic Chemical classification system) er et klassifiserings system basert på de anatomiske virkestedene for legemiddelet, dets terapeutiske effekt og dets kjemiske struktur. ATC klassifiserer virkestoffene ned til et substansnivå i et hierarkisk system (89).

ACT-koder inkludert i datasettet fra Reseptregisteret:

ATC-kodene for datasettet i denne oppgaven inkluderer

- A10A: Insulin og analoger
- A10B: Blodglukosesenkende midler ekskl. insulin
- N03A: Antiepileptika
- N05A N01: Litium
- N06A: Antidepressiva

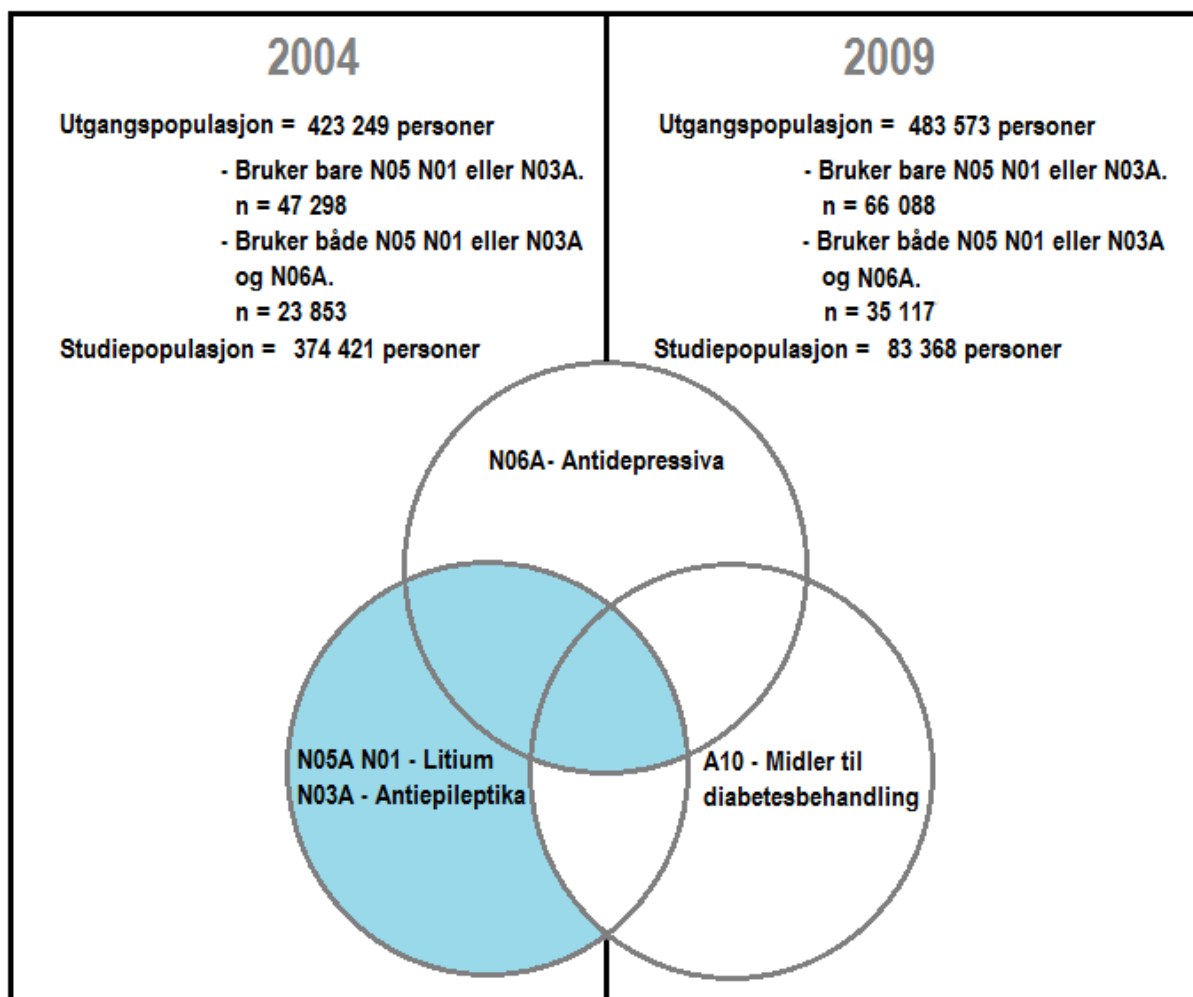
Ved å inkludere all legemidler i A10A og A10B inkluderes alle pasienter som behandles medikamentelt for diabetes i Norge.

N06A brukes hovedsakelig til behandling av depresjon. Ved å inkludere alle legemidler i N06A inkluderes alle pasienter som er som er medikamentelt behandling for depresjon. N06A brukes også sammen med legemidler fra N03A eller N05A N01 i behandling av bipolar lidelse. Data om bruken av legemidlene i gruppe N03A og N05A N01 ble hentet for å kunne utelukke personer som behandles for bipolar lidelse fra gruppen som mottar antidepressiva alene mot depresjon (90).

3.2 Studiepopulasjon

Informasjonen fra reseptregisteret ble mottatt som text-filer og overført til statistikkprogrammet SPSS Statistics 19. Filene inneholdt informasjon for hver enkelt ekspedering. Ekspederinger uten registrert ID-nummer ble også fjernet for å hindre at personer ble telt flere ganger. Filen ble så aggregert på person.

Personer som brukte legemidler fra både N06A og N03A og/-eller N05A N01 ble ekskludert. Personer som hverken stod på antidepressiva (N06A) eller antidiabetika (A10) ble også fjernet. Figur 3 gir en oversikt over utvalgsprosessen.



Figur 3: Utvelgelse av studiepopulasjon for 2004 og 2009. Hvor mange personer datasettet inneholdt til å starte med, hvilke grupper som ble eliminert, hvor mange personer de utgjorde og hvor mange personer som var igjen til slutt. Området merket med lyseblått representerer personene som ble fjernet.

Brukerne ble inndelt inn i 3 hovedgrupper; personer som kun brukte legemidler mot diabetes, personer som kun brukte legemidler mot depresjon og personer som brukte legemidler mot både diabetes og depresjon. Personer som brukte legemidler mot diabetes, ble så delt inn i tre grupper etter behandlingsregime; personer som kun brukte A10A, personer som kun brukte A10B og personer som brukte både A10A og A10B.

For å kunne se på aldersfordelingen, ble brukerne delt inn i aldersgrupper på 10 år. Ettersom aldergruppen 0-9 år ikke inneholdt noen personer som brukte både A10 og N06A, ble denne gruppen slått sammen med aldergruppen 10-19 år. Alle personer 80 år eller eldre ble samlet i en gruppe (80+) for å samsvare med aldersfordelingen brukt av statistisk sentralbyrå.

Brukerne av disse legemidlene er i denne oppgaven brukt som et mål på sykdom. Det er likevel viktig å understreke at dette ikke gir reelle tall på hvem som lider av diabetes og-/eller depresjon ettersom det er mange personer med disse lidelsene som ikke mottar legemiddelbehandling. For enkelthetsskyld vil likevel betegnelsene «diabetikere» / «person med diabetes» og «person med depresjon» tidvis brukes i stedet for «person som blir behandlet medikamentelt for diabetes» og «person som blir behandlet medikamentelt for depresjon».

3.3 Analyser og statistikk

Prevalens blant brukere

Prevalens ble beregnet som antall brukere/1000 innbyggere. Data på alders og kjønnsfordeling i den generelle befolkningen ble hentet fra hjemmesidene til statistisk sentralbyrå (91, 92).

Odds ratio med konfidensintervall.

Odds ratio (OR) blir brukt for å sammenligne prevalensen av depresjon blant personer med diabetes med prevalensen av depresjon i befolkningen uten diabetes. I tillegg til å se på total OR ble det også regnet ut egne OR og konfidensintervall for menn og kvinner, og for de forskjellige aldersgruppene for både 2004 og 2009. For å undersøke om det var forskjeller mellom de ulike behandlingsregimene for diabetes og risikoen for også å stå på legemidler mot depresjon ble egne OR'er regnet ut for personer som brukte kun A10A, kun A10B og for personer som brukte både A10A og A10B.

Tabell 2 viser hvordan ulike personer klassifiseres etter bruk av antidiabetika og bruk av antidepressiva, for å videre kunne beregne OR. Konfidensintervall ble brukt til å vurdere signifikante forskjeller i OR. Ikke-overlappende konfidensintervallene ble tolket som statistisk signifikante forskjeller.

Tabell 2: De ulike gruppene personer vi beregner OR ut i fra.

		Bruker antidepressiva	
		Ja	Nei
Bruker Antidiabetika	Ja	a	b
	Nei	c	d

For å regne ut OR ble følgende formel brukt:

$$OR = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$$

For å regne konfidensintervaller må vi være sikre på at OR ikke blir 0 eller ∞ dersom a, b, c eller d er 0. Derfor brukes en estimator på 0,5.

$$\overline{OR} = \frac{(a + 0.5) \cdot (d + 0.5)}{(b + 0.5) \cdot (c + 0.5)}$$

Standardfeilen estimeres som:

$$\hat{S} \left(\log \left(\overline{OR} \right) \right) = \left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d} \right)^{\frac{1}{2}}$$

Ut fra dette kan man regne ut 1-alpha konfidensintervall:

$$\log \left(\overline{OR} \right) \pm Z_{\alpha/2} \cdot \hat{S} \left(\log \left(\overline{OR} \right) \right)$$

Z er $(1-\alpha/2) \times 100$ % percentilen.

Alpha = 0,05 gir Z=1,96 (97,5 % percentilen til en standard normalfordeling) og et $(1-\alpha) \times 100$ % = 95 % KI.

Ved å ta antilogaritmen til denne får man et konservativt (noe bredt) konfidensintervall for OR.

4 Resultater

4.1 Bruk av legemidler mot diabetes i 2004 og 2009

I 2004 brukte 109 223 personer legemidler mot diabetes, hvorav 46,6 % av dem var kvinner. Forekomsten av medikamentelt behandlet diabetes var 23,9/1000 innbyggere (tabell 3a). I 2009 var forekomsten steget til 29,7/1000 innbyggere – 142 749 personer brukte legemidler mot diabetes, hvorav 45 % av dem var kvinner (tabell 3b). Hvis man tar høyde for befolkningsveksten i samme periode er det en økning på 0,6 % i forekomsten av diabetes i den norske befolkningen.

Fra 2004 til 2009 var det en liten, men statistisk signifikant forskjell i gjennomsnittsalderen til kvinner og menn med diabetes. I 2004 var gjennomsnittsalderen for kvinner som bruker legemidler mot diabetes 62,3 år (62,2 – 62,5), mens den i 2009 hadde sunket til 61,9 år (61,8-62,0). For menn var gjennomsnittsalderen 59,7 år (59,6 – 59,9) i 2004. Denne steg til 60,4 år (60,3 – 60,5) i 2009.

Tabell 3a og 3b viser antall brukere av legemidler mot diabetes, totalt, og delt på alder, kjønn og behandlingsregime, i henholdsvis 2004 og 2009. Prevalensen for bruk av diabeteslegemidler er sterkt økende med alder, men stigningen flater noe ut for gruppen på 80+ både i 2004 og i 2009.

Både i 2004 og 2009 brukte flere menn enn kvinner legemidler mot diabetes med noen få unntak blant de yngre aldersgruppene.

Personene som blir behandlet for diabetes deles i tre kategorier etter behandling. Personer som kun bruker insulin, blir i det følgende omtalt som «bruker kun A10A». De som kun bruker blodglukosesenkende midler utenom insulin, «bruker kun A10B». Og de som bruker begge deler er heretter kalt «bruker både A10A og A10B».

Bruker kun A10A

I 2004 utgjorde A10A-brukere 29,0 % av personene som brukte legemidler mot diabetes. I 2009 hadde prosentandelen sunket til 23,5 %.

Gjennomsnittsalderen i 2004 var for kvinner 52,6 år (52,2 – 53,0) og sank til 51,1 år (50,7 – 51,5) i 2009. For menn som brukte A10A var gjennomsnittsalderen 49,8 år (49,5 – 50,1) og sank til 47,8 år (49,5 – 50,1) i 2009.

Også for undergruppen av brukere av legemidler mot diabetes er prevalens økende med alder (tabell 3a og 3b) til og med aldersgruppen 70-79 år. Det kommer tydelig frem at de fleste av de yngre brukerne av legemidler mot diabetes er å finne i denne behandlingsgruppen. Det er generelt flere menn enn kvinner som bruker legemidler i gruppe A10A både i 2004 og 2009. Sammenligner man 2004 og 2009 ser man at det ikke er særlig økning i prevalensen av personer som kun bruker A10A (6,9 % i 2004 mot 7 % i 2009).

Bruker kun A10B

Brukere av A10B utgjorde 58,0 % av personer som brukte A10-legemidler i 2004. I 2009 var andelen steget til 64,0 %.

I 2004 var gjennomsnittsalderen for A10B-brukende kvinner 66,3 år (66,1 – 66,5), over 10 over 10 år høyere enn for kvinnene som brukte A10A. Denne sank til 65,0 år (64,9 – 65,2) i 2009. Samme tendensen kunne sees hos menn, der gjennomsnittsalderen 64,4 år (64,3 – 64,6) i 2004 og sank til 63,0 år (63,8 – 64,1) i 2009.

Også i denne behandlingsgruppen er prevalensen av bruk økende med alder opp til 70-79 år (tabell 3a og 3b). Denne behandlingsgruppen skiller seg noe fra de øvrige ved at det er flere kvinner enn menn i de yngste aldersgruppene før det snur i 30 – 40års alderen da A10B-bruk blant menn ser ut til å øke kraftig. Sammenlignet med gruppen av A10A-brukere er økningen i prevalens med alder brattere blant brukerne av A10B. Fra 2004 til 2009 er det en generell økning i brukere av A10B, særlig i de eldste aldersgruppene.

Tabell 3a: Antall og forekomst av brukere av A10 (midler til diabetesbehandling) fordelt på aldersgrupper og kjønn, samlet og fordelt på behandlingsgrupper (bruker kun A10A, bruker kun A10B og bruker både A10A og A10B) i 2004.

			Alder								
			Total	0-19 år	20-29 år	30-39 år	40-49 år	50-59 år	60-69 år	70-79 år	80 +
A10 samlet	Kvinner	Antall brukere	50895	1416	2121	3728	4631	7842	9360	11674	10123
		Befolkningsgrunnlag	2308408	579814	282270	342824	314186	292487	191876	166390	138561
		Brukere per 1000 innbyggere	22,0	2,4	7,5	10,9	14,7	26,8	48,8	70,2	73,1
	Menn	Antall brukere	58328	1587	1742	3906	6681	12703	13420	11864	6425
		Befolkningsgrunnlag	2269049	610542	288619	355589	324867	302936	183099	132772	70625
		Brukere per 1000 innbyggere	25,7	2,6	6,0	11,0	20,6	41,9	73,3	89,4	91,0
	Total	Antall brukere	109223	3003	3863	7634	11312	20545	22780	23538	16548
		Befolkningsgrunnlag	4577457	1190356	570889	698413	639053	595423	374975	299162	209186
		Brukere per 1000 innbyggere	23,9	2,5	6,8	10,9	17,7	34,5	60,8	78,7	79,1
Kun A10A	Kvinner	Antall brukere	14052	1299	1310	1968	1661	1827	1805	2204	1978
		Befolkningsgrunnlag	2308408	579814	282270	342824	314186	292487	191876	166390	138561
		Brukere per 1000 innbyggere	6,1	2,2	4,6	5,7	5,3	6,2	9,4	13,2	14,3
	Menn	Antall brukere	17594	1560	1604	2619	2629	3016	2632	2349	1185
		Befolkningsgrunnlag	2269049	610542	288619	355589	324867	302936	183099	132772	70625
		Brukere per 1000 innbyggere	7,8	2,6	5,6	7,4	8,1	10,0	14,4	17,7	16,8
	Total	Antall brukere	31646	2859	2914	4587	4290	4843	4437	4553	3163
		Befolkningsgrunnlag	4577457	1190356	570889	698413	639053	595423	374975	299162	209186
		Brukere per 1000 innbyggere	6,9	2,4	5,1	6,6	6,7	8,1	11,8	15,2	15,1
Kun A10B	Kvinner	Antall brukere	30444	109	749	1514	2417	4724	6012	7734	7185
		Befolkningsgrunnlag	2308408	579814	282270	342824	314186	292487	191876	166390	138561
		Brukere per 1000 innbyggere	13,2	0,2	2,7	4,4	7,7	16,2	31,3	46,5	51,9
	Menn	Antall brukere	33807	22	99	1000	3319	7875	8802	8027	4663
		Befolkningsgrunnlag	2269049	610542	288619	355589	324867	302936	183099	132772	70625

		Brukere per 1000 innbyggere	14,9	0,0	0,3	2,8	10,2	26,0	48,1	60,5	66,0
Total		Antall brukere	64251	131	848	2514	5736	12599	14814	15761	11848
		Befolkningsgrunnlag	4577457	1190356	570889	698413	639053	595423	374975	299162	209186
		Brukere per 1000 innbyggere	14,0	0,1	1,5	3,6	9,0	21,2	39,5	52,7	56,6
Kvinner		Antall brukere	6399	8	62	246	553	1291	1543	1736	960
		Befolkningsgrunnlag	2308408	579814	282270	342824	314186	292487	191876	166390	138561
		Brukere per 1000 innbyggere	2,8	0,0	0,2	0,7	1,8	4,4	8,0	10,4	6,9
Både A10A og A10B	Menn	Antall brukere	6927	5	39	287	733	1812	1986	1488	577
		Befolkningsgrunnlag	2269049	610542	288619	355589	324867	302936	183099	132772	70625
		Brukere per 1000 innbyggere	3,1	0,0	0,1	0,8	2,3	6,0	10,8	11,2	8,2
Total		Antall brukere	13326	13	101	533	1286	3103	3529	3224	1537
		Befolkningsgrunnlag	4577457	1190356	570889	698413	639053	595423	374975	299162	209186
		Brukere per 1000 innbyggere	2,9	0,0	0,2	0,8	2,0	5,2	9,4	10,8	7,3

Tabell 3b: Antall og forekomst av brukere av A10 (midler til diabetesbehandling) fordelt på aldersgrupper og kjønn, samlet og fordelt på behandlingsgrupper (bruker kun A10A, bruker kun A10B og bruker både A10A og A10B) i 2009.

			Alder								
			Total	0-19 år	20-29 år	30-39 år	40-49 år	50-59 år	60-69 år	70-79 år	80 +
A10 samlet	Kvinner	Antall brukere	64231	1690	2544	4369	6488	9860	14462	13243	11575
		Befolkningsgrunnlag	2404199	600255	293319	333648	334386	299129	243723	156812	142927
		Brukere per 1000 innbyggere	26,7	2,8	8,7	13,1	19,4	33,0	59,3	84,5	81,0
	Menn	Antall brukere	78518	1838	2079	4026	9324	15790	22285	14956	8220
		Befolkningsgrunnlag	2395053	631175	304001	348036	353875	308955	241907	130400	76704
		Brukere per 1000 innbyggere	32,8	2,9	6,8	11,6	26,3	51,1	92,1	114,7	107,2
	Total	Antall brukere	142749	3528	4623	8395	15812	25650	36747	28199	19795
		Befolkningsgrunnlag	4799252	1231430	597320	681684	688261	608084	485630	287212	219631
		Brukere per 1000 innbyggere	29,7	2,9	7,7	12,3	23,0	42,2	75,7	98,2	90,1
Kun A10A	Kvinner	Antall brukere	14544	1574	1415	1934	2036	1789	1970	1936	1890
		Befolkningsgrunnlag	2404199	600255	293319	333648	334386	299129	243723	156812	142927
		Brukere per 1000 innbyggere	6,0	2,6	4,8	5,8	6,1	6,0	8,1	12,3	13,2
	Menn	Antall brukere	19049	1795	1836	2525	3085	2929	3158	2356	1365
		Befolkningsgrunnlag	2395053	631175	304001	348036	353875	308955	241907	130400	76704
		Brukere per 1000 innbyggere	8,0	2,8	6,0	7,3	8,7	9,5	13,1	18,1	17,8
	Total	Antall brukere	33593	3369	3251	4459	5121	4718	5128	4292	3255
		Befolkningsgrunnlag	4799252	1231430	597320	681684	688261	608084	485630	287212	219631
		Brukere per 1000 innbyggere	7,0	2,7	5,4	6,5	7,4	7,8	10,6	14,9	14,8
Kun A10B	Kvinner	Antall brukere	41839	95	1054	2137	3757	6667	10291	9398	8440
		Befolkningsgrunnlag	2404199	600255	293319	333648	334386	299129	243723	156812	142927
		Brukere per 1000 innbyggere	17,4	0,2	3,6	6,4	11,2	22,3	42,2	59,9	59,1
	Menn	Antall brukere	49529	33	196	1193	5168	10688	15735	10592	5924
		Befolkningsgrunnlag	2395053	631175	304001	348036	353875	308955	241907	130400	76704

		Brukere per 1000 innbyggere	20,7	0,1	0,6	3,4	14,6	34,6	65,0	81,2	77,2
Total		Antall brukere	91368	128	1250	3330	8925	17355	26026	19990	14364
		Befolkningsgrunnlag	4799252	1231430	597320	681684	688261	608084	485630	287212	219631
		Brukere per 1000 innbyggere	19,0	0,1	2,1	4,9	13,0	28,5	53,6	69,6	65,4
Kvinner		Antall brukere	7848	21	75	298	695	1404	2201	1909	1245
		Befolkningsgrunnlag	2404199	600255	293319	333648	334386	299129	243723	156812	142927
		Brukere per 1000 innbyggere	3,3	0,0	0,3	0,9	2,1	4,7	9,0	12,2	8,7
Både A10A og A10B	Menn	Antall brukere	9940	10	47	308	1071	2173	3392	2008	931
		Befolkningsgrunnlag	2395053	631175	304001	348036	353875	308955	241907	130400	76704
		Brukere per 1000 innbyggere	4,2	0,0	0,2	0,9	3,0	7,0	14,0	15,4	12,1
Total		Antall brukere	17788	31	122	606	1766	3577	5593	3917	2176
		Befolkningsgrunnlag	4799252	1231430	597320	681684	688261	608084	485630	287212	219631
		Brukere per 1000 innbyggere	3,7	0,0	0,2	0,9	2,6	5,9	11,5	13,6	9,9

4.2 Depresjon

Pasienter som bruker legemidler fra ATC-gruppen N06A, men ikke fra N03A eller N05A N01 omtales herunder som personer som bruker antidepressiva / legemidler mot depresjon eller deprimerte pasienter.

Tabell 4a og 4b gir en oversikt over antall personer som bruker antidepressiva, befolkningsgrunnlag og prevalens/1000 innbyggere, totalt og fordelt på kjønns- og aldersgrupper, i henholdsvis 2004 (tabell 4a) og i 2009 (tabell 4b).

I 2004 var det 255 969 personer som brukte legemidler i behandling av depresjon, 66,3 % av dem var kvinner. Dette gir en forekomst på 55,9 brukere/1000 innbyggere (tabell 4a). I 2009 var det 257 121 personer som kun brukte legemidler i behandling av depresjon, 65,8 % av dem var kvinner. Forekomsten er på 53,6 brukere/1000 innbyggere (tabell 4b). Utviklingen i forekomsten av personer som behandles for depresjon med legemidler viser en nedgang på 0,2 % når vi tar høyde for befolkningsvekst.

I 2004 var gjennomsnittsalderen for kvinner som brukte antidepressiva 61,9 år (61,7 – 62,1). Denne gikk ned til 55,2 år (55,1 – 55,3) i 2009. For menn var gjennomsnittsalderen 51,2 år (51,1 – 51,3) i 2004 og 51,8 år (51,7 – 51,9) i 2009.

Det er tydelig at bruk av antidepressiva er sterkt økende med alder, og at den største økningen er å se fra den yngste aldersgruppen til personer i tyveårene (tabell 4a og 4b). Blant brukere av antidepressiva er det kvinnene som ligger øverst i antall brukere blant 1000 innbyggere, flere steder med nær dobbelt så mange brukere enn menn. Fra 2004 til 2009 sees en nedgang i forekomst av N06A-brukere. Det meste av denne nedgangen skjer hos kvinner i aldersgruppene 30 – 69 år.

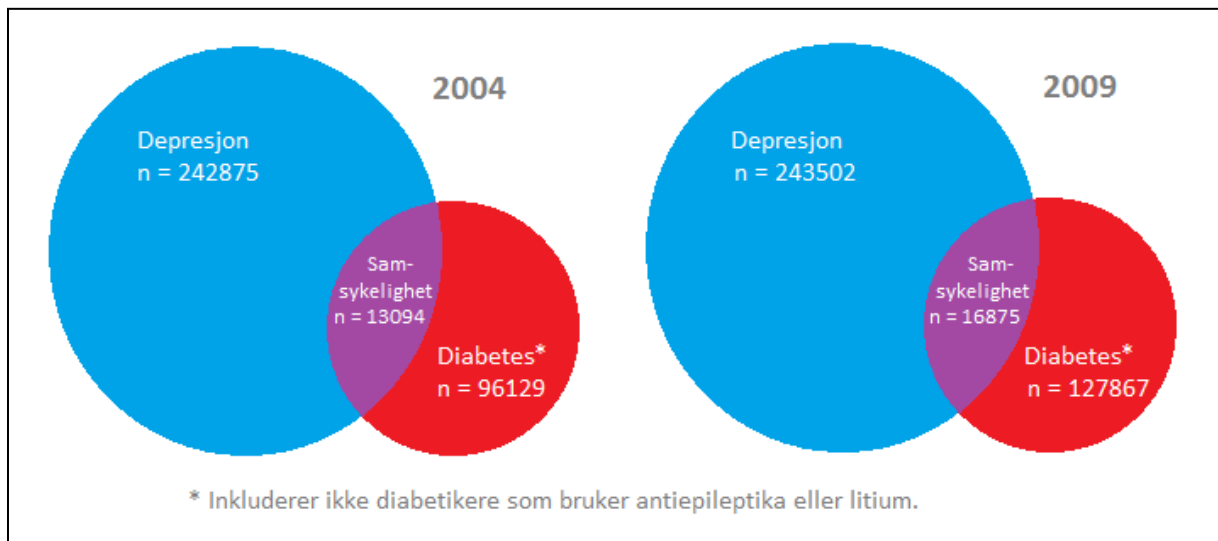
Tabell 4a: Antall og forekomst av personer som brukte antidepressiva, N06A i befolkningen i 2004. Tall vises for hver aldersgruppe for kvinner, menn og det totale antall brukere.

		Alder								
		Total	0-19 år	20-29 år	30-39 år	40-49 år	50-59 år	60-69 år	70-79 år	80 +
Kvinner	Antall brukere	169819	2816	12716	23965	30813	34365	23841	21391	19912
	Befolkningsgrunnlag	2308408	579814	282270	342824	314186	292487	191876	166390	138561
	Brukere per 1000 innbyggere	73,6	4,9	45,0	69,9	98,1	117,5	124,3	128,6	143,7
Menn	Antall brukere	86150	1564	8360	14826	16794	18144	10849	8985	6628
	Befolkningsgrunnlag	2269049	610542	288619	355589	324867	302936	183099	132772	70625
	Brukere per 1000 innbyggere	38,0	2,6	29,0	41,7	51,7	59,9	59,3	67,7	93,8
Total	Antall brukere	255969	4380	21076	38791	47607	52509	34690	30376	26540
	Befolkningsgrunnlag	4577457	1190356	570889	698413	639053	595423	374975	299162	209186
	Brukere per 1000 innbyggere	55,9	3,7	36,9	55,5	74,5	88,2	92,5	101,5	126,9

Tabell 4b: Antall og forekomst av personer som brukte antidepressiva, N06A i befolkningen i 2009. Tall vises for hver aldersgruppe for kvinner, menn og det totale antall brukere.

		Alder								
		Total	0-19 år	20-29 år	30-39 år	40-49 år	50-59 år	60-69 år	70-79 år	80 +
Kvinner	Antall brukere	169312	3010	13479	20721	29960	32352	28278	20646	20866
	Befolkningsgrunnlag	2404199	600255	293319	333648	334386	299129	243723	156812	142927
	Brukere per 1000 innbyggere	70,4	5,0	46,0	62,1	89,6	108,2	116,0	131,7	146,0
Menn	Antall brukere	87809	1786	8593	13504	17001	17267	13978	8585	7095
	Befolkningsgrunnlag	2395053	631175	304001	348036	353875	308955	241907	130400	76704
	Brukere per 1000 innbyggere	36,7	2,8	28,3	38,8	48,0	55,9	57,8	65,8	92,5
Total	Antall brukere	257121	4796	22072	34225	46961	49619	42256	29231	27961
	Befolkningsgrunnlag	4799252	1231430	597320	681684	688261	608084	485630	287212	219631
	Brukere per 1000 innbyggere	53,6	3,9	37,0	50,2	68,2	81,6	87,0	101,8	127,3

4.3 Depresjon og diabetes



Figur 4: Viser det totale antall personer som bruker legemidler mot diabetes, mot depresjon, samt antall av personer som bruker legemidler for begge tilstander, i 2004 og 2009.

Figur 4 viser antallet personer behandlet for diabetes, antall personer behandlet for depresjon, og overlappet mellom sykdomsgruppene, i 2004 og 2009.

I 2004 var det 13 094 personer som brukte legemidler i behandlingen av både diabetes og depresjon, svarende til en prevalens på 2,9 brukere/1000 innbyggere (tabell 5a). Av disse var 60,8 % kvinner. I 2009 var det 16 502 som mottok medikamentell behandling for både depresjon og diabetes. Kvinneandelen var 59,8 %, og prevalensen var nå 3,4 brukere/1000 innbyggere (tabell 5b). Det er 3 408 flere mennesker som bruker legemidler for begge lidelsene i 2009 enn i 2004, men når man tar høyde for befolkningsvekst ser man en nedgang på 0,4 % i prevalensen av personer som bruker legemidler for både diabetes og depresjon (tabell 5a og 5b).

Gjennomsnittsalderen for kvinner som brukte legemidler fra N06A og A10 var 64,6 år (64,2 – 64,9) i 2004 og 64,3 år (63,9 – 64,6) i 2009. For menn var gjennomsnittsalderen 61,8 år (61,4 – 62,2) i 2004 og 62,4 år (62,1 – 62,8) i 2009. Prevalens øker med alder, men ser også her ut til å flate ut for pasienter i aldersgruppe 80+.

Prevalensen for bruk av legemidler mot både depresjon og diabetes er lav (tabell 5a og 5b) sammenlignet med bruk av legemidler mot diabetes og depresjon hver for seg. Slik som

andelen kvinner var høyere blant de som brukte antidepressiva er det også andelen kvinner høyere i denne gruppen brukere.

Tabell 5a: Antall og forekomst av personer som brukte legemidler fra gruppene A10 og N06A i 2004, totalt og fordelt på alder og kjønn.

		Alder								
		Total	0-19 år	20-29 år	30-39 år	40-49 år	50-59 år	60-69 år	70-79 år	80 +
Kvinner	Antall brukere	7969	22	168	468	838	1478	1471	1845	1679
	Befolkningsgrunnlag	2308408	579814	282270	342824	314186	292487	191876	166390	138561
	Brukere per 1000 innbyggere	3,5	0,0	0,6	1,4	2,7	5,1	7,7	11,1	12,1
Menn	Antall brukere	5125	14	80	276	680	1266	1045	1098	666
	Befolkningsgrunnlag	2269049	610542	288619	355589	324867	302936	183099	132772	70625
	Brukere per 1000 innbyggere	2,3	0,0	0,3	0,8	2,1	4,2	5,7	8,3	9,4
Total	Antall brukere	13094	36	248	744	1518	2744	2516	2943	2345
	Befolkningsgrunnlag	4577457	1190356	570889	698413	639053	595423	374975	299162	209186
	Brukere per 1000 innbyggere	2,9	0,0	0,4	1,1	2,4	4,6	6,7	9,8	11,2

Tabell 5b: Antall og forekomst av personer som brukte legemidler fra gruppene A10 og N06A i 2009, totalt og fordelt på alder og kjønn.

		Alder								
		Total	0-19 år	20-29 år	30-39 år	40-49 år	50-59 år	60-69 år	70-79 år	80 +
Kvinner	Antall brukere	9861	27	196	482	1111	1783	2297	2053	1912
	Befolkningsgrunnlag	2404199	600255	293319	333648	334386	299129	243723	156812	142927
	Brukere per 1000 innbyggere	4,1	0,0	0,7	1,4	3,3	6,0	9,4	13,1	13,4
Menn	Antall brukere	6641	14	79	294	821	1527	1792	1266	848
	Befolkningsgrunnlag	2395053	631175	304001	348036	353875	308955	241907	130400	76704
	Brukere per 1000 innbyggere	2,8	0,0	0,3	0,8	2,3	4,9	7,4	9,7	11,1
Total	Antall brukere	16502	41	275	776	1932	3310	4089	3319	2760
	Befolkningsgrunnlag	4799252	1231430	597320	681684	688261	608084	485630	287212	219631
	Brukere per 1000 innbyggere	3,4	0,0	0,5	1,1	2,8	5,4	8,4	11,6	12,6

Odds ratio for bruken av antidepressiva blant diabetikere sammenlignet med ikke-diabetikere

En ser en signifikant forhøyet risiko for å få behandling mot depresjon hos pasienter med diabetes, sammenlignet med personer som ikke har diabetes. OR for å motta behandling for depresjon hvis du har diabetes sammenlignet med hvis du ikke har diabetes er 2,4 i både 2004 og 2009. Tabell 6a og 6b viser OR for å bruke antidepressiva blant personer som bruker antidiabetika sammenlignet med personer som ikke bruker antidiabetika fordelt på kjønn og alder. En ser at det er høyest OR for personer i aldersgruppen 0-19, men til gjengjeld er det få personer i denne gruppen og et bredt konfidensintervall. OR faller med alder, og i de eldre aldersgruppene nærmer den seg 1.

Depresjon og behandlingsregime blant diabetikere

Tabell 7a og 7b viser en generell høyere OR for menn enn for kvinner i de ulike behandlingsgruppene. Overordnet sett er OR er høyere i de yngre aldersgruppene og lavere i de eldste aldersgruppene.

OR for å bli behandlet for depresjon hvis man brukte insulin sammenlignet med den delen av befolkningen som ikke hadde diabetes var 1,8 i 2004 og 1,7 i 2009 (ingen signifikant forskjell).

I 2004 var det 10,1 % av de som kun brukte A10A som også brukte legemidler i behandling av depresjon. Samme gruppe i 2009 var på 9,1 %. For gruppen som brukte A10A ser man at OR er noe høyere for menn enn for kvinner totalt sett. Denne forskjellen kommer hovedsakelig fra aldersgruppe 70-79 år både i 2004 (tabell 7a) og 2009 (tabell 7b). Det er også en signifikant forskjell mellom kvinner og menn for aldersgruppen 50-59 år i 2009.

Av de som kun brukte A10B legemidler mot diabetes var det 12,3 % som også brukte legemidler mot depresjon i 2004 og 12,0 % i 2009. OR for å bli behandlet med antidepressiva gitt behandlingen med legemidler fra gruppe A10B var 2,2 både i 2004 og 2009. Også i denne behandlingsgruppen er det en signifikant høyere OR for bruk av antidepressiva hos menn enn hos kvinner, både i 2004 og 2009. OR for de som kun bruker A10B er også signifikant høyere enn for de som kun bruker A10A.

Blant de som brukte både A10A og A10B legemidler mot diabetes var det henholdsvis 15 % i 2004 og 14 % i 2009 som også brukte legemidler i behandling av depresjon. Personer som bruker både A10A og A10B i behandlingen av diabetes har signifikant høyere OR for å bruke antidepressiva enn de som kun står på en av delene. I 2004 var denne på 2,7 i 2004 og 2,8 i 2009 (ingen signifikant forskjell). Hos denne gruppen var det ingen forskjell på menn og kvinner når man ser på alle aldersgrupper under ett, men menn hadde en signifikant høyere OR enn kvinner i aldersgruppen 70-79 år både i 2004 (tabell 7a) og 2009 (tabell 7b). Fra 2004 (tabell 7a) til 2009 (tabell 7b) sees en utvikling i enkelte aldersgrupper: OR er først synkende i aldersgruppen 20-29 år, så økende i aldersgruppen 60-69 år og til slutt, synkende igjen i aldersgruppen 80 +.

Tabell 6a: Odds ratio for å bruke antidepressiva blant personer som brukte legemidler fra gruppene A10 sammenlignet med person som ikke bruker A10, fordelt på kjønn og alder i 2004.

		Alder								
		Total	0 - 19 år	20-29 år	30-39 år	40-49 år	50-59 år	60-69 år	70-79 år	80 +
Kvinner	OR	2,4	3,3	1,8	1,9	2,1	1,8	1,3	1,3	1,2
	CI nedre	2,35	2,18	1,57	1,75	1,91	1,68	1,26	1,23	1,14
	CI øvre	2,46	5,07	2,16	2,13	2,22	1,88	1,41	1,37	1,27
Menn	OR	2,5	3,5	1,6	1,8	2,1	1,8	1,4	1,5	1,1
	CI nedre	2,46	2,13	1,30	1,56	1,96	1,69	1,29	1,37	1,04
	CI øvre	2,61	6,12	2,04	2,00	2,30	1,90	1,47	1,56	1,23

Tabell 6b: Odds ratio for å bruke antidepressiva blant personer som brukte legemidler fra gruppene A10 sammenlignet med person som ikke bruker A10, fordelt på kjønn og alder i 2009.

		Alder								
		Total	0-19 år	20-29 år	30-39 år	40-49 år	50-59 år	60-69 år	70-79 år	80 +
Kvinner	OR	2,5	3,2	1,7	1,9	2,1	1,9	1,5	1,2	1,2
	CI nedre	2,43	2,25	1,51	1,72	2,01	1,77	1,41	1,17	1,11
	CI øvre	2,54	4,84	2,02	2,09	2,29	1,97	1,55	1,30	1,24
Menn	OR	2,5	2,7	1,4	2,0	2,0	1,9	1,5	1,4	1,1
	CI nedre	2,48	1,66	1,09	1,75	1,82	1,79	1,41	1,28	1,06
	CI øvre	2,61	4,77	1,72	2,23	2,11	1,99	1,57	1,45	1,24

Tabell 7a. Odds ratio for å bruke antidepressiva blant personer som bruker ulike behandlingsregimer av A10 sammenlignet med personer som ikke bruker A10, fordelt på kjønn og alder, for 2004.

			Alder								
			Total	0 - 19 år	20-29 år	30-39 år	40-49 år	50-59 år	60-69 år	70-79 år	80 +
Kun A10A	Kvinner	OR	1,7	2,9	1,4	1,4	1,4	1,2	1,2	1,2	1,2
		CI nedre	1,66	1,84	1,16	1,21	1,26	1,07	1,05	1,08	1,08
		CI øvre	1,83	4,68	1,79	1,62	1,64	1,37	1,35	1,35	1,36
	Menn	OR	2,0	3,3	1,4	1,3	1,6	1,5	1,4	1,7	1,2
		CI nedre	1,93	1,96	1,13	1,14	1,43	1,37	1,25	1,48	0,97
		CI øvre	2,16	5,86	1,83	1,59	1,88	1,76	1,65	1,92	1,40
Kun A10B	Kvinner	OR	2,1	7,6	1,9	2,0	1,8	1,5	1,1	1,1	0,9
		CI nedre	2,02	3,13	1,53	1,70	1,67	1,37	1,02	1,01	0,88
		CI øvre	2,15	23,03	2,51	2,26	2,04	1,59	1,17	1,15	1,01
	Menn	OR	2,4	17,9	2,1	2,3	2,1	1,6	1,3	1,2	1,0
		CI nedre	2,29	3,53	0,97	1,87	1,86	1,48	1,16	1,14	0,90
		CI øvre	2,47	194,37	5,04	2,83	2,32	1,73	1,36	1,35	1,09
Både A10 og A10B	Kvinner	OR	2,6		4,2	2,5	1,9	1,8	1,4	1,3	1,4
		CI nedre	2,43		2,32	1,82	1,54	1,58	1,21	1,15	1,20
		CI øvre	2,75		7,98	3,44	2,32	2,03	1,56	1,46	1,63
	Menn	OR	2,9		5,2	2,2	2,3	2,1	1,5	1,8	1,4
		CI nedre	2,71		2,36	1,51	1,87	1,79	1,26	1,50	1,09
		CI øvre	3,15		13,16	3,32	2,91	2,37	1,73	2,07	1,77

Tabell 7b: Odds ratio for å bruke antidepressiva blant personer som brukerulike behandlingsregimer av A10 sammenlignet med personer som ikke bruker A10, fordelt på kjønn og alder, for 2009.

			Alder								
			Total	0-19 år	20-29 år	30-39 år	40-49 år	50-59 år	60-69 år	70-79 år	80 +
A10A	Kvinner	OR	1,6	2,4	1,2	1,3	1,3	1,2	1,2	1,2	1,0
		CI nedre	1,55	1,57	0,98	1,11	1,19	1,09	1,09	1,07	0,93
		CI øvre	1,72	3,89	1,53	1,53	1,54	1,41	1,40	1,36	1,18
	Menn	OR	2,0	2,6	1,1	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,4
		CI nedre	1,90	1,54	0,88	1,15	1,27	1,43	1,38	1,40	1,19
		CI øvre	2,12	4,60	1,47	1,63	1,68	1,85	1,78	1,85	1,64
A10B	Kvinner	OR	2,2	14,8	2,1	2,0	1,9	1,6	1,2	1,0	1,0
		CI nedre	2,15	7,29	1,72	1,73	1,80	1,48	1,17	0,97	0,92
		CI øvre	2,27	33,90	2,57	2,23	2,11	1,68	1,31	1,09	1,04
	Menn	OR	2,4	10,8	2,3	2,5	1,9	1,7	1,3	1,2	1,0
		CI nedre	2,32	2,17	1,36	2,05	1,76	1,58	1,27	1,11	0,93
		CI øvre	2,47	116,31	4,18	3,01	2,13	1,81	1,43	1,29	1,11
Både A10A og A10B	Kvinner	OR	2,6	9,5	2,5	2,3	2,3	1,9	1,5	1,2	1,2
		CI nedre	2,45	1,88	1,33	1,72	1,90	1,64	1,34	1,10	1,05
		CI øvre	2,75	103,86	5,30	3,23	2,71	2,10	1,66	1,40	1,39
	Menn	OR	2,9		4,4	3,3	2,3	2,2	1,7	1,7	1,1
		CI nedre	2,76		2,03	2,39	1,87	1,93	1,51	1,48	0,88
		CI øvre	3,14		11,11	4,62	2,74	2,50	1,92	1,98	1,36

4.4 Kort oppsummering av resultater

Prevalens for bruk av legemidler mot diabetes øker med alder og noe flere menn enn kvinner bruker disse legemidlene. Prevalens for bruk av kun A10B og bruk av både A10A og A10B er økende fra 2004 til 2009, mens en ikke ser en økning i prevalens av personer som bruker kun A10A.

Prevalens av bruk av antidepressiva er sterkt økende med alder, og langt flere kvinner enn menn bruker disse legemidlene. Fra 2004 til 2009 kan man se en nedgang i bruk av antidepressiva, og gjennomsnittsalderen for bruk av antidepressiva blant kvinner har sunket med fem år fra 2004 til 2009.

Flest kvinner bruker av legemidler fra både A10 og N06A, også her er prevalens av bruk økende med alder. Fra 2004 til 2009 er det en økning i prevalensen av bruk av disse legemidlene sammen.

OR for bruk av antidepressiva når man bruker et legemiddel mot diabetes er 2,4. OR er høyere blant menn enn kvinner, og synker med alder. Med noen få unntak er det liten eller ingen forskjell mellom kjønnene.. Det er signifikant forskjell i OR for diabetes mellom behandlingsgruppene. Odds ratio er høyest blant de som bruker både A10A og A10B, og minst blant de som kun bruker A10A. Det var ingen endring i OR fra 2004 til 2009. Andelen personer som bruker antidepressiva er høyest blant personer som bruker både A10A og A10B, og lavest blant personer som kun bruker A10A.

5 Diskusjon

5.1 Metodediskusjon

Reseptregisteret er en trygg og troverdig kilde for data vedrørende legemiddelbruk i Norge, og er blitt brukt som datagrunnlag for flere norske studier om legemiddelbruk. (10, 62, 85, 86). Det er en stor styrke ved datagrunnlaget vårt at studiepopulasjonen innbefatter hele Norges befolkning. Alle hjemmeboende personer som henter ut legemidler på resept i Norge blir registrert i reseptregisteret, og det er ikke mulig å reservere seg mot dette. Dette bidrar til at studien får høy ekstern validitet, dvs. at resultatene kan forventes å være representative for den populasjonen man ønsker å beskrive. Likevel er det noen forbehold som vil omtales nærmere i de følgende avsnitt.

Kjøp vs. bruk

Tallene i denne oppgaven representerer hvor mange personer som har hentet legemidler, innenfor de gitte legemiddelgruppene, på apotek. Tallene kan ikke si noe om pasienten bruker legemiddelet. Undersøkelser (93) har vist så mange som 30 % av pasienter med depresjon slutter å ta medisinene sine i løpet av den første måneden med behandling, mens opp mot 50 % av brukerne slutter med behandlingen i vedlikeholdsfasen. Dette vil gi et skjevt bilde på hvem som faktisk er faste brukere av antidepressiva. Dette vil i midlertidig ikke ha så mye å si for våre analyser, siden personer som har hentet ut legemiddel mot depresjon en gang nødvendigvis må ha fått diagnosen depresjon.

Personer som har insulinavhengig diabetes er avhengig av å ta medisinene sine for å overleve og vi kan derfor være ganske sikker på at de tar medisinen de henter. Personer med type 2-diabetes er ikke like avhengig av sine legemidler alt ettersom hvor alvorlig / fremskreden diabetes de har. En kan også tenke seg at for personer med diabetes som tar en del medisiner fra før, vil det kunne føles vanskelig å skulle ta enda flere medisiner, og at disse derfor unngår behandling mot depresjon.

Utleveringslister fra apoteket regnes for å være mer pålitelige kilder til epidemiologiske studier av legemiddelbruk enn medisinske journaler (85). I motsetning til medisinske journaler kan man med større sannsynlighet anta at pasienten kommer til å bruke legemidlene forskrevet av legen når de hentes ut ved et apotek.

Manglende brukere

Reseptregisteret ble opprettet 1.januar 2004. Innføring av fødselsnumre på resepter skjedde høsten 2003, men manglet likevel på noen av reseptene i oppstartsåret. Omtrent 4,4 % av alle resepter på legemidler mot diabetes manglet personnummer i 2004 (10). Ekspedisjoner som manglet fødselsnummer ble ekskludert fra våre tall. Det kan derfor være noen brukere som ikke har kommet med i tallene våre fra 2004. Imidlertid vil dette kun påvirke våre data dersom personnummeret manglet for alle pasientens resepter på diabeteslegemidler og/eller depresjonslegemidler det gjeldende år.

Materialet fra reseptregisteret omfatter ikke personer som mottar sin behandling ved sykehus eller institusjon. For at dette skal påvirke våre resultater, må pasienten være innlagt hele innsamlingsåret, og ikke hente noen resepter selv. Dette vil sannsynligvis ha størst betydning for resultatene våre i de eldste aldersgruppene, der noen av pasientene vil være sykehjemsbeboere. Det er naturlig å anta at hjemmeboende personer er friskere enn de som er på sykehus eller institusjon, og dette vil kunne medføre en viss seleksjonsbias i materialet vårt. I følge retningslinjene for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten regnes TCA (tricycliske antidepressiva) for å være mer effektive ved dype, alvorlige depresjoner hos hospitaliserte pasienter. Det er derfor mulig at det er færre TCA-brukere i datagrunnlaget enn det virkelig er. Selv om denne oppgaven ikke skiller på behandlingstyper innen depresjon kan disse pasientene bidra til avvik i resultatene (38).

”Feildiagnostisering”

Ettersom vi bruker legemiddelbruk som indikator for diagnose, kan det tenkes at vi har inkludert pasienter i datamaterialet vårt som diabetikere eller personer med depresjon, som egentlig ikke lider av disse sykdommene.

Våre data viser en overvekt av kvinner som blir behandlet for diabetes i aldersgruppene 0-49 år. Det kan tenkes at noen av disse kvinnene egentlig er under behandling for polycystisk ovarie syndrom (PCOS), som rammer kvinner i fertil alder og behandles med metformin. En studie gjort av Ekerhovd i 2005 hevdet at over 5 % av kvinner i fertil har PCOS (94). Vi har ikke mulighet for å skille mellom pasienter med diabetes og pasienter med PCOS i våre data. Imidlertid er det mange kvinner som lider av PCOS som også har diabetes (95).

Foruten behandlingskrevende forstyrrelser i stemningsleie ved psykisk lidelse, som depresjon og bipolarlidelse, finnes det flere refusjonsgodkjente indikasjoner for bruk av antidepressiva. Disse pasientene kan misoppfattes som personer som lider av depresjon, når de i realiteten bruker legemidlene mot andre plager og lidelser. Ulike former for angst, slik som panikklidelse, sosiale fobier og generalisert angst lidelse (GAD) er blant de mest vanlige refusjonsberettigede indikasjonene for behandling, men antidepressiva benyttes også mot tvangstanker, bulimi, narkolepsi og forsøksvis ved behandling mot sengevæting. Vi ekskluderte pasienter som brukte både antidepressiva og antiepileptika og / eller litium, for å ekskludere personer som har bipolar lidelse. For å kunne eliminere flere feilkilder fra datagrunnlaget kunne man ekskludert pasienter som brukte både antidepressiva og benzodiazepiner ettersom disse personene trolig behandles for angstrelaterte lidelser, men da hadde vi også fjernet personer med depresjon som også slet med innsovningsvansker. Det er som kjent ikke uvanlig at depresjon kan føre til søvnforstyrrelser (38)

Antidepressiva brukes også i behandling av sterke, kroniske smerter, herunder symptomatisk behandling av kroniske smerter ved perifer diabetisk nevropati med betydelig redusert livskvalitet og funksjonsevne (90). Per i dag er legemiddelet duloksetin (Cymbalta ®) kun godkjent for refusjon mot smerter knyttet til perifer diabetisk nevropati, og ikke godkjent for behandling mot depresjon. Dette refusjonspunktet trådte i kraft 1. mars 2009 (90), og omfatter derfor kun datagrunnlaget for 2009. Ved gjennomgang av hvilke punkter legemiddelet var forskrevet for i 2009, var de fleste skrevet ut enten utenfor refusjonsordningen (hvit resept), eller ekspedert med en forhåndsgodkjenning for en annen indikasjon. Hvilken indikasjon legemiddelet var forhåndsgodkjent for kommer ikke frem av informasjonen fra reseptregisteret, men siden de færreste ekspederingene var for kroniske smerter knyttet til perifer diabetisk nevropati er det liten grunn til å tro at disse har nevneverdig påvirkning på resultatene.

Andre mulige feilkilder

I retningslinjene for behandling av depresjon anbefales det tidlig medikamentell behandling hos både personer som før har hatt depresjon, og hos personer med somatisk sykdom eller andre psykiske lidelser (38). I praksis vil det si at det er en lavere terskel for å behandle personer med diabetes (og andre somatiske sykdommer) enn ellers friske personer.

Undersøkelser som bruker legemiddelbruk som et mål på sykdom, slik som undersøkelsene gjort i denne oppgaven, vil derfor kunne gi et feilaktig bilde av andelen personer som har

depresjon blant personer med diabetes sammenlignet med andelen som har depresjon blant friske personer.

På samme måte vil det at personer med diabetes er hyppigere hos legen enn friske personer medføre en større sjanse for at andre komorbide lidelser blir oppdaget. Personer som mottar behandling for sin depresjon vil også ha en større sjanse for at evt. komorbide lidelser blir oppdaget enn en frisk person som ikke går til legen like ofte.

Det er også viktig å påpeke at mange personer, både blant de med diabetes og med depresjon, ikke mottar behandling for sin lidelse og derfor faller utenfor datagrunnlaget for denne oppgaven. Omkring 30 % av alle personer med type 2-diabetes kontrollerer sin tilstand gjennom kosthold og livsstil (29). Det finnes også svært mange personer med udiagnostisert og ubehandlet depresjon (57) og så mange som halvparten av de med diabetes er udiagnostisert (6).

5.2 Diskusjon resultater

Resultatene i denne oppgaven viser tydelig at personer som behandles medikamentelt for diabetes har en høyere risiko for å bruke legemidler mot depresjon enn personer som ikke bruker midler mot diabetes. Dette stemmer overens med det som oftest er rapportert i litteraturen. (1-4, 46, 62, 63, 65, 76-78).

Felles årsaker

Det finnes mange mulige forklaringer for resultatene som viser at risikoen for bruk av antidepressiva er større om du også bruker legemidler mot diabetes. En mulig forklaring er at risikofaktorer som fører til depresjon også er risikofaktorer som kan føre til diabetes (96-99).

Det kan være naturlig å tenke at høy BMI kan ha sammenheng med lav selvfølelse og gjøre personen sårbar for depresjon. Fedme er årsak til både depresjon og diabetes (96). Rapporter og studier (100-102) viser at fedme er et økende problem på verdensbasis. Samtidig er det viktig å påpeke at våre tall ikke viste noen utvikling i odds ratio fra 2004 til 2009. Studien gjort av Carpenter i 2002 (100) viste at kvinner med høy BMI hadde større sjanse for depresjon og selvmord enn menn. I midlertidig har en studie fra 2009 (97) funnet at fedme ikke trenger å være årsaksfaktor til depresjon. Studien viste at BMI ikke nødvendigvis er

knyttet til depresjon, psykologisk nød (distress) eller selvmordstanker, men faktisk kan virke beskyttende for enkelte (97).

Som vist ved figuren over sammenheng mellom diabetes og depresjon (figur 2), er stress også en felles, dog indirekte, faktor for utvikling av diabetes (49) (98, 99). Dette henger også godt sammen med hypotesen for utvikling av depresjon, som viser stress som utløsende faktor for en kaskade av reaksjoner som skapes via HPA-aksen (49).

Depresjon fører til diabetes, eller diabetes fører til depresjon

I vår studie kan vi ikke skille hva som kom først av diabetes og depresjon hos de ulike legemiddelbrukerne. I midlertidig har andre studier (1, 64, 76, 79, 103) tatt for seg problemstillinger knyttet opp mot dette.

Ved depresjon er symptomene blant annet endret appetitt, tiltaksløshet, tretthet og lavt energinivå (38) Det er ikke usannsynlig at kostholdsendringer er svært vanlig. Manglende overskudd og lyst til å lage mat kan resultere i et dårlig kosthold basert på mat med høyt fettinnhold og mye karbohydrater. Et dårlig kosthold i seg selv kan øke risikoen for overvekt og type 2 diabetes. En meta-analyse av Blaine fra 2012 viste at depresjon kan føre til overvekt blant unge personer (103) Schweiger sin studie publisert i 2008 (64) foreslo at overspising var en kompensasjonsmekanisme for å øke glukosetilgangen i hjernen hos enkelte deprimerte pasienter (64).

En av de viktigste symptomene på depresjon er også manglende lyst til å delta på / være i aktivitet. Man kan derfor tenke seg at depresjon kan føre til mye stillesitting og muligens økt vekt grunnet lite fysisk aktivitet, som igjen kan lede til type 2 diabetes. Studien av Kawakami et al (77) viste derimot en økt risiko for diabetes blant personer med depressive symptomer uavhengig av blant annet overvekt, fysisk aktivitet og familiær diabetes (77)

En studie gjort av Andersohn (76) viste at langtidsbruk av antidepressiva gir økt risiko for diabetes. Bruk av TCA og SSRIer spesielt ser ut til å ha en sammenheng med prevalens av diabetes sammenlignet med andre antidepressiva (1, 76). Vektøkning ved bruk av antidepressiva har vært foreslått som årsak til denne sammenhengen (76). Ser vi på tabellen over behandling av depresjon (tabell 1) ser vi at nettopp SSRI og TCA tidlig anbefales i behandling av depresjon. Det er ennå ikke mulig å konkludere med en sammenheng mellom

bruk av legemidlene og utvikling av diabetes, men at mange bruker nettopp disse legemidlene kan være mulig årsak til den høye OR vi ser i resultatene. Levkovitz utførte en studie (79) for å undersøke en mulig virkningsmekanisme for sammenhengen mellom bruk av antidepressiva og diabetesforekomst. Studien konkluderte med at antidepressiva induserer insulinresistens i celler ved aktivisering av insulinreseptorsubstrat1 (IRS1) (79).

Som nevnt kan også diabetes i egenskap av å være en kronisk lidelse, virke belastende og i så måte være en risikofaktor for utvikling av depresjon (2, 46, 66).

Ulike behandlingsregimer og risiko for depresjon.

I denne oppgaven deles pasientgruppene inn etter hvilken behandling de mottar. Resultatene viser at det er en signifikant forskjell i OR mellom personer som er på ulike behandlingsregimer for sin diabetes. Andelen antidepressiva-brukere blant de ulike behandlingsgruppene var lavest blant personene som kun brukte A10A (10,1 % i 2004 og 9,1 % i 2009), høyere for personene som kun brukte A10B (12,3 % i 2004 og 12,0 % i 2009) og høyest for pasientene som brukte både A10A og A10B (15 % i 2004 og 14 % i 2009).

Det er vanskelig å si noe om alvorlighetsgrad av sykdommen eller slå fast hvilken diagnose de ulike personene har fått ut fra datagrunnlaget i vår studie. Personer med type 1-diabetes vil være i gruppen som er behandlet med kun insulin, men det er også mulig at det vil være noen personer med fremskreden type 2-diabetes i denne gruppen. En kan dog anta at flertallet i denne gruppen lider av type 1-diabetes. Vi fant at personer som bruker kun insulin er behandlingsgruppen som har lavest risiko for også å bruke antidepressiva, mens risikoen var høyere for personene som kun brukte A10B. Det står noe i motsetning til funn gjort av Jacobsen et al (36), der det ble observert færre komplikasjoner blant personer med type 2-diabetes enn hos dem med type 1-diabetes, og at personer med type 1-diabetes oppnådde lavere skår på livskvalitet (36).

I midlertidig kan det være en forklaring at type 2-diabetes ofte er knyttet til livstil, overvekt og mangel på fysisk aktivitet (27). Dette er også faktorer som spiller inn for depresjon selv hos de uten diabetes (96, 104). Det er også vist at personer med diabetes oppnår bedret livskvalitet ved fysisk aktivitet (37).

Resultatene i denne oppgaven viser at personer som bruker både A10A og A10B har den høyeste risikoen for også å bruke legemidler mot depresjon. Disse resultatene kan muligens forklares av en økt fremskreden tilstand med flere komplikasjoner og derfor også en økt risiko for depresjon (2, 105). Det er i midlertidig ikke nødvendigvis sikkert at pasienter som bruker både A10A og A10B har mer fremskreden eller dårligere kontrollert diabetes enn dem som kun bruker legemidler fra A10B. Ser vi på behandlingstreet fra introduksjonskapittelet (figur 1), ser vi at insulin introduseres som et foretrukket alternativ tidlig i behandlingsrekken. Hos personer som ikke kan kontrollere sin type 2-diabetes med metformin alene anbefales å starte med enten SU eller insulin (12). Likevel er det mange pasienter, og leger, som vegrer seg for å starte opp insulinbehandling, og velger derfor en av de mindre godt validerte behandlingsformene (31, 32). PIR (psykologisk insulinresistens) er en veldig viktig årsak til at det er vanskelig å vurdere alvorlighetsgrad av diabetes ut ifra behandlingen pasientene mottar. En person som kun bruker A10B kan godt ha mer fremskreden og / eller dårligere regulert diabetes enn personer som bruker både A10A og A10B. Dersom en skulle ha sett nærmere på dette ville det vært nyttig å ha et mål for pasientens sykdom, for eksempel langtidsblodsukker (HbA1c).

Lav etterlevelse ved komorbiditet kan være en mulig årsak til at diabetikere med depresjon har dårligere blodsukkerkontroll enn diabetikere uten depresjon. Studien gjort av Lin et al (106) viste at personer med både diabetes og depresjon hadde dårligere etterlevelse for behandling av diabetes, høyt blodtrykk og høyt kolesterol. Forskerne knyttet dette opp mot at atferdsendringer, som fysisk aktivitet, sunt kosthold og røykeslutt krever motivasjon og overskudd (106). En person med diabetes som opplever å få depresjon vil muligens få større problemer med å kontrollere blodsukkeret, og derfor ha større risiko for å måtte starte med insulinbehandling. Dette kan gi en mulig forklaring på at personer som bruker både A10A og A10B har en høyere risiko for å bruke antidepressiva i tillegg.

Studier viser at personlighetstrekk kan spille inn i forhold til egenomsorg og ansvar for blodsukkerkontroll (106-108). Det kan antyde at personligheter som er mer utsatt for depresjon er de samme personlighetene som viser dårligere evne til å monitorere og behandle egen diabetes (107). En annen studie viser at pasienter med depresjon og komorbid lidelse har tre ganger så stor sjanse som ikke-deprimerte pasienter for dårlig etterlevelse (108). Dårlig adherence for blodtrykk- og kolesterolmedisiner er også assosiert med depresjon hos pasienter med diabetes (106).

Aldersgruppene og risiko for depresjon

Stordals artikkel basert på HUNT-studien (109) viste at prevalens av depresjon er stigende i aldersgruppene hos både kvinner og menn frem til 60-69 år da man ser en nedgang for de eldre aldersgruppene (109). Våre resultater viser også at prevalens av både bruk av diabeteslegemidler og antidepressiva øker med alder. At bruk av legemidler mot diabetes øker med alder er forventet, ettersom diabetes er en kronisk sykdom og nye tilfeller legges til for hver aldersgruppe.

Den høyeste OR i hver behandlingsgruppe finner vi i aldersgruppen 0-19 år, både hos menn og kvinner i 2004 og 2009. Det er få personer i de ulike gruppene mellom 0-19 år og konfidensintervallene er brede, og tallene er derfor beheftet med stor usikkerhet. Likevel er det ikke urimelig at unge mennesker, kanskje særlig personer i tenårene, kan oppleve sin sykdom som en ekstra tung bølge da de er i en periode av livet hvor de har et ønske om ikke å skille seg for mye ut. Personer som har utviklet type 2-diabetes i en så ung alder kan nok oppleve dette som særlig vanskelig. Man kan tenke seg at type 2-diabetes kan oppleves som særlig vanskelig da unge personer med denne diagnosen ofte er overvektige.

Ser man på alle aldersgruppene under ett er OR i hovedsak synkende med alder fra 30år og utover, med forhøyet OR for aldersgruppen 0-19 år.

At de eldre aldersgruppene har lavere OR enn yngre kan tyde på at det å få diabetes som godt voksen/eldre er mindre psykisk belastende enn det er for yngre mennesker. En annen mulighet er at den øvrige befolkningen, som tidligere ikke har hatt noen særlig grad av kronisk sykdom eller andre plager, opplever at de i større grad går til legen for aldersrelaterte plager. Hyppigere legebesøk øker sjansen for å avdekke depressive symptomer som ellers trolig ikke vært grunn nok til å gå til legen alene.

Kjønn og risiko for depresjon

Resultatene viser stor forskjell i prevalens av bruk av antidepressiva mellom kvinner og menn. Det er dobbelt så mange kvinner som menn som mottar behandling mot depresjon. Dette gjenspeiles i det som er funnet i andre studier om depresjon, blant annet ODIN og Kringelen (55, 56). Derimot viser resultatene at det er flere menn enn kvinner som bruker legemidler mot diabetes. Dette stemmer også godt overens med tidligere publiserte tall (6,

10). Med tanke på den høye prevalensen av bruk av antidepressiva var det forventet at flere kvinner enn menn som bruker legemidler mot diabetes som også brukte antidepressiva.

Vi fant en signifikant forskjell mellom kvinner og menn i de aller fleste behandlingsgruppene (unntagen blant personer som bruker både A10A og A10B i 2009).

Menn med diabetes hadde høyere risiko for å stå på antidepressiva enn kvinner med diabetes.

Menn går mindre til lege enn kvinner, og snakker generelt mindre om psykiske plager til venner og kjente (110, 111). Og at diabetes fører til hyppigere legebesøk også øker sjansen for at man oppdager depresjon er større enn hos menn ellers i befolkningen (112). En studie utført i Sverige (111) viste at menn i større grad undervurderte risikoen for senkomplikasjoner og hypoglykemi enn kvinner. Til gjengjeld følte menn diabetesen som en større påkjenning og begrensing i forhold til personlig frihet (111). Erekttil dysfunksjon er en senkomplikasjon ved diabetes som kan sees hos mange menn med diabetes (21, 22). På grunn av effekten dette kan ha på samlivet kan erekttil dysfunksjon i seg selv være en indirekte årsak til depresjon (12).

Utvikling i risiko fra 2004 til 2009

Denne oppgaves resultater viser at det er en økning i prevalens av diabetes fra 23,9 i 2004 til 29,7 i 2009. Dette stemmer godt overens med tallene fra WHO og FHI som viser at prevalens av diabetes er et økende problem (5-7, 9). Økningen sees i alle behandlingsregimene for diabetes.

Flere studier har vist at bruk av antidepressiva er økende (113, 114). Andre har vist at bruk av antidepressiva ikke nødvendigvis er det riktige behandlingsvalget blant eldre (115). Det er derfor mulig at leger sjeldnere behandler eldre med antidepressiva. Resultatene i denne oppgaven viser at det har vært en svak nedgang i prevalens av bruk av antidepressiva fra 2004 til 2009, og at nedgangen var i hovedsak forårsaket av en nedgang i bruk blant de eldste aldersgruppene.

Prevalensen av personer som bruker både A10 og N06A økte med 0,5 personer/1000 innbyggere fra 2004 (2,9) til 2009 (3,4). Dette er som forventet ettersom antall brukere av legemidler mot diabetes også har steget.

OR gir i denne oppgaven et uttrykk for forholdet mellom risikoen for å bruke antidepressiva blant personer med som bruker legemidler mot diabetes, og risikoen for bruk av antidepressiva blant personer som ikke bruker legemidler mot diabetes. For at denne skal endre seg må man ha en endring i en av disse gruppene. Ettersom personer som ikke bruker legemidler mot diabetes representerer en stor og heterogen gruppe individer, er det mest sannsynlig at en endring i OR vil ha sin bakgrunn i gruppen med diabetes, eventuelt at flere personer med depresjon utvikler diabetes enn tidligere.

Komplikasjoner blir ofte sett på som en stor risikofaktor for depresjon hos personer med diabetes (2, 105). En kan tenke seg at dårligere opplæring og oppfølging av personer med ny-diagnostisert diabetes kunne resultert i dårlig blodglukosekontroll og øket antall personer med komplikasjoner. Dårlig økonomi så mange personer ikke har råd til medisinene som kontrollerer blodglukose kunne også vært mulige årsaker til økt antall komplikasjoner og økt antall tilfeller av depresjon blant personer med diabetes. Holdningsendring blant leger som forskriver legemidler kunne også hatt innvirkning på OR. Man kan også snu disse årsakene på hodet og sett en forbedring i antall komplikasjoner som ville resultert i en lavere OR.

Som forventet viste OR dog ingen endring fra 2004 til 2009. Forholdene i Norge er stabile, og vi ser ingen årsaker til at personer med diabetes plutselig skulle få dårligere opplæring, oppfølging, eller tilgang på medisiner.

Endringer i fødselsvekt, ernæring i fosterlivet ville trolig også kunne gitt endret OR, men denne oppgaven har ikke egnet perspektiv eller datagrunnlag for å kunne vurdere dette. Faktorer som livsstil, BMI og kosthold faller også utenfor denne oppgaves vurderingsgrunnlag.

5.3 Videre studier

En del av undersøkelsene gjort i denne oppgaven hadde vært interessante å følge over en lengre tidsperiode enn det som er mulig med data fra reseptregisteret per i dag. Kahlid Ismail påpekte i sitt kapittel i boken «Depression and diabetes» at korrelasjon mellom lav fødselsvekt og depresjon var et forskningsområde med behov for mer oppmerksomhet. Derimot er det dokumentert at lav og høy fødselsvekt er en risikofaktor for utvikling av diabetes (99, 116). Det ville vært interessant å kunne koble data fra reseptregisteret opp mot

data fra norsk fødselsregister for å se på fødselsvekt mot risiko for diabetes, depresjon og komorbiditet om en tjue års tid.

I en undersøkelse gjort av Sullivan (117) observerte man at vektøkning varierte ut ifra hva slags depresjon pasienten hadde. Typisk depresjon var knyttet til dårlig matlyst og vekttap. Atypisk depresjon var knyttet til økt appetitt, mye søvn og vektøkning (117). Dette forteller at ulike depresjon får ulike konsekvenser for kroppen, og medfører muligens ulik risiko for komorbide lidelser. En artikkel skrevet av Gold (118) beskrev at ved en typisk depresjon blir nervesystemet med HPA-aksen stimulert. Ved en atypisk depresjon skjer det motsatte, og HPA-aksen hemmes (118). Ulike fysiologiske mekanismer ved ulike depresjon åpner for muligheten for at det er enkelte typer depresjoner som øker sjansen for diabetes, eller andre komorbide sykdommer. I videre studier hadde det vært interessant å se på prevalensen av ulike typer depresjon blant personer med diabetes.

I senere studier kunne det også være spennende å koble data fra reseptregisteret mot kilder som kunne gi informasjon om hva slags diagnose pasienten hadde fått legemidlene sine for. På den måten kunne man skilt mellom de ulike typene diabetes og lettere eliminert pasientgrupper som mottok antidepressiva for andre indikasjoner enn depresjon. Data for langtidsblodsukker (HbA1c) til de ulike personene med diabetes hadde vært nyttig for å kunne si noe om hvor godt regulert diabetespasientene var, noe som kunne vært interessant å vurdere i forhold til risiko for depresjon, en problemstilling som er høst relevant for komorbiditet mellom disse to lidelsene. Andre parametere som BMI, livsstil og kosthold kunne vært nyttig for å gi et mer nyansert bilde av personer med diabetes. Muligvis vil det relativt nystartede diabetesregisteret kunne gi tilgang til noe av denne informasjonen.

6 Konklusjon

Vi fant at prevalensen/1000 innbyggere av bruk av diabetes legemidler var 23,9 i 2004 og 32,8 i 2009. Det var flest menn som brukte legemidler mot diabetes. Prevalensen/1000 innbyggere av bruk av legemidler mot depresjon var 55,9 i 2004 og 53,6 i 2009. Dobbelte så mange kvinner som menn som brukte legemidler mot depresjon. Prevalens økte med alder for både bruk av diabeteslegemidler og antidepressiva. Prevalensen/1000 innbyggere av sambruken av legemidler mot depresjon og diabetes var 2,9 i 2004 og 3,4 i 2009.

Risiko for å bli behandlet for depresjon er signifikant forhøyet når man er behandlet for diabetes, 2,5 ganger det man ser i den øvrige befolkning. Risikoen for bruk av antidepressiva blant personer som brukte legemidler mot diabetes var høyest blant den yngste aldersgruppen på 0-19 år og sank deretter med økende alder. OR var høyere blant menn enn kvinner. Den var høyest for personer som brukte både legemidler fra A10A og A10B (2,9), og lavest for personer som kun brukte legemidler fra A10A (1,6).

Til tross for en økning i prevalens av sambruk av legemidler mot diabetes og depresjon, fant vi ingen endring i OR fra 2004 til 2009. Dette var som forventet, ettersom forholdene for de to pasientgruppene er å anse som stabile i Norge. Det var derfor ingen grunn til å tro at det skulle vært noen endring i risiko for komorbiditet av de to sykdommene.

Dataene gir informasjon om personer som har hentet legemidler mot diabetes og antidepressiva på norske apotek i 2004 og 2009. Det er en styrke ved denne studien at den innbefatter tall fra legemiddelbruk i hele Norges befolkning og bruker en datakilde som anses som pålitelig. I videre studier som skal undersøke forholdet mellom diabetes og depresjon kunne det være nyttig å koble data fra reseptregisteret med data som gir mer informasjon om type diabetes, type depresjon og hvis mulig et mål for diabetesregulering, som langtidsblodsukker (HbA1c).

Referanser

1. Christensson A-C. Relationship between diabetes mellitus and depressive disorder in the Norwegian population. [Master thesis] Bergen: Senter For Farmasi, 2009. 84 s.
2. Tovilla-Zarate C, Juarez-Rojop I, Peralta Jimenez Y, Jimenez MA, Vazquez S, Bermudez-Ocana D, et al. Prevalence of anxiety and depression among outpatients with type 2 diabetes in the Mexican population. PloS one. 2012 May;7(5):e36887.
3. Kontoangelos K, Raptis AE, Papageorgiou CC, Papadimitriou GN, Rabavilas AD, Dimitriadis G, et al. The association of the metabolic profile in diabetes mellitus type 2 patients with obsessive-compulsive symptomatology and depressive symptomatology: New insights. Int J Psychiatry Clin Pract. Epub ahead of print. 2012
4. Carnethon MR, Biggs ML, Barzilay JI, Smith NL, Vaccarino V, Bertoni AG, et al. Longitudinal association between depressive symptoms and incident type 2 diabetes mellitus in older adults - The cardiovascular health study. Arch Intern Med. 2007 Apr 23;167(8):802-7.
5. Factsheet – Diabetes [Webpage]: World Health Organisation; 2011 [cited 2012 12-01], Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> .
6. Stene LC, Midthjell K, Jenum AK, Skeie S, Birkeland KI, Lund E, et al. [Prevalence of diabetes mellitus in Norway]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2004 Jun;124(11):1511-4.
7. Midthjell K, Kruger O, Holmen J, Tverdal A, Claudi T, Bjorndal A, et al. Rapid changes in the prevalence of obesity and known diabetes in an adult Norwegian population. The Nord-Trondelag Health Surveys: 1984-1986 and 1995-1997. Diabetes care. 1999 Nov;22(11):1813-20.
8. Om diabetes. [webpage]. Diabetesforeningen; 2012[cited 2012 21.05]; Available from: http://www.diabetes.no/no/Om_diabetes/ .
9. Helsetilstanden i Norge/faktaark - Diabetes. [Webpage] Oslo: The Norwegian Institute of Public Health; 2011 [cited 2012-01-11] Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5799&MainArea_5661=5799:0:15,2394:1:0:0:::0:0&MainLeft_5799=5544:70814::1:5800:4:::0:0.
10. Strøm H, Engeland A, Eriksen E, Sakshaug S, Rønning M. Hvor mange og hvem behandles medikamentelt for diabetes mellitus? Tidsskr Nor Legeforen. 2006 Mar;126(6)768-70.

11. Walker R, Whittlesea C. Clinical pharmacology and therapeutics. Fourth ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. 795 s.
12. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer. Diabetes. Forebygging, diagnostikk og behandling. Oslo: Helsedirektoratet; 2009.
13. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2012. Diabetes care. 2012 Jan;35 Suppl 1:S11-63.
14. Dale AC, Vatten LJ, Nilsen TI, Midthjell K, Wiseth R. Secular decline in mortality from coronary heart disease in adults with diabetes mellitus: cohort study. BMJ. 2008 Jul;337:a236.
15. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. Diabetologia. 2003 Jun;46(6):760-5.
16. Mortality in diabetes. [webpage], Brussels. International Diabetes Federation; 2011 [cited 2012-06-11] Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/mortality/>.
17. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ. 1998 Sep 12;317(7160):703-13.
18. Handlingsplan for forebygging og behandling av kronisk nyresykdom (2011-2015). In: Helsedirektoratet, editor.: Helsedirektoratet. p. 117.
19. Kapelrud H. [Lower-limb amputations and diabetes]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2006 Sep 7;126(17):2261-3.
20. Amputasjoner ved diabetes i Norge In: Helsedirektoratet, editor. (tabell)
21. Seftel AD, Sun P, Swindle R. The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction. J Urol. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2341-5.
22. Fedele D, Coscelli C, Cucinotta D, Forti G, Santeusanio F, Viaggi S, et al. Incidence of erectile dysfunction in Italian men with diabetes. J Urol. 2001 Oct;166(4):1368-71.
23. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. Diabetes care. 2010 Jul;33(7):1674-85.

24. Eaton WW, Armenian H, Gallo J, Pratt L, Ford DE. Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. *Diabetes care*. 1996 Oct;19(10):1097-102.
25. Lægehåndbogen - Diabetes Type 1. [Webpage]: Danmark. Danske rægioner; 2012 [cited 2012 12.01.24]; Den danske legehåndbogen. Available from: <http://laegehaandbogen.dk/endokrinologi/tilstande-og-sygdomme/type-1-diabetes-1173.html>.
26. Kukreja A, Cost G, Marker J, Zhang C, Sun Z, Lin-Su K, et al. Multiple immuno-regulatory defects in type-1 diabetes. *J Clin Invest*. 2002 Jan;109(1):131-40.
27. Norsk Legemiddel Handbok - Diabetes. [Webpage] Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk Legemiddelhåndbok; 2012 [cited 2012 12.01.21]; Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/søker/diabetes/4549#i4552>.
28. Diabetesforeningen. Type 1-diabetes. [Webpage], Oslo: Diabetesforeningen; 2011 [cited 2011 28.11]; Available from: <http://www.diabetes.no/Type+1-diabetes.9UFRnQ3O.ips>.
29. Diabetesforbundet -type 2 diabetes. [Webpage], Oslo: Diabetesforbundet; 2012 [12.05.16]; Available from: <http://www.diabetes.no/Type+2-diabetes.9UFRnQ4P.ips>.
30. ATC-register. [webpage], Oslo: Felleskatalogen AS; 2012 [cited 2012 28.02.2012]; Available from: <http://www.felleskatalogen.no/medisin/atc-register/A10B>.
31. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, et al. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes care*. 2005 Nov;28(11):2673-9.
32. UKPDS Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ*. 1995 Jan;310 (6972):83-8.
33. Polonsky WH, Hajos TR, Dain MP, Snoek FJ. Are patients with type 2 diabetes reluctant to start insulin therapy? An examination of the scope and underpinnings of psychological insulin resistance in a large, international population. *Curr Med Res Opin*. 2011 Jun;27(6):1169-74.
34. Polonsky W, Jackson R. What's so tough about taking insulin? Addressing the problem of psychological insulin resistance in type 2 diabetes. *Clinical Diabetes*. 2004;22(3) 147-50.
35. Wandell PE. Quality of life of patients with diabetes mellitus. An overview of research in primary health care in the Nordic countries. *Scand J Prim Health Care*. 2005 Jun;23(2):68-74.

36. Jacobson AM, de Groot M, Samson JA. The evaluation of two measures of quality of life in patients with type I and type II diabetes. *Diabetes care*. 1994 Apr;17(4):267-74.
37. Glasgow RE, Ruggiero L, Eakin EG, Dryfoos J, Chobanian L. Quality of life and associated characteristics in a large national sample of adults with diabetes. *Diabetes care*. 1997 Apr;20(4):562-7.
38. Helsedirektoratet. Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten. Oslo: Helsedirektoratet; 2009.
39. Factsheet - Depression [webpage]: World Health Organisation; 2011 [cited 2012 01.26], Available from: http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/.
40. Norsk Legemiddelhåndbok - depresjon. [Webpage] Oslo: Foreningen for utgivelse av norsk legehåndbok; 2012 [cited 2012 12.01.26.]; Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/søker/depresjon/8564>.
41. Blåboka: SNOMED [Webpage]. Oslo: Kompetansesenter for IT i helse og sosialsektoren; 1999 [cited 2012 06.24]. Available from: <http://finnkode.kith.no>.
42. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med*. 2008 Jan 3;358(1):55-68.
43. Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. Genetic risk, number of previous depressive episodes, and stressful life events in predicting onset of major depression. *Am J Psychiatry*. 2001 Apr;158(4):582-6.
44. Talbot F, Nouwen A. A review of the relationship between depression and diabetes in adults: is there a link? *Diabetes care*. 2000 Oct;23(10):1556-62.
45. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses*. 1991 Aug;35(4):298-306.
46. Egede LE. Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007 Sep-Oct;29(5):409-16.
47. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000 Oct;157(10):1552-62.
48. Hirschfeld RM. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J Clin psychiatry*. 2000;61 Suppl 6:4-6.

49. Jerold s. Meyer LFQ. Psychopharmacology - drugs, the brain, and behavior. 2nd. ed. Sunderland: Sinauer Associates I, 2005. 555 s.
50. Videbeck P. PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta psychiatr Scand.* 2000 Jan;101(1):11-20.
51. Hundal O. Major depressive disorder viewed as a dysfunction in astroglial bioenergetics. *Med Hypotheses.* 2007;68(2):370-7.
52. Ransom B, Behar T, Nedergaard M. New roles for astrocytes (stars at last). *Trends Neurosci.* 2003 Oct;26(10):520-2.
53. Sandler M. Neurotrophins: possible role in affective disorders. *Hum Psychopharmacol.* 2001 Jan;16(1):61-4.
54. Depresjon - faktaark. [webpage] Oslo: Helsedirektoratet; 2008 [cited 2012 01.26] Available from:
http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5648&MainArea_5661=5648:0:15,29:17:1:0:0::0:0&MainLeft_5648=5544:41924::1:5647:9:::0:0.
55. Ayuso-Mateos JL, Vazquez-Barquero JL, Dowrick C, Lehtinen V, Dalgard OS, Casey P, et al. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Br J Psychiatry.* 2001 Oct;179:308-16.
56. Kringlen E, Torgersen S, Cramer V. A Norwegian psychiatric epidemiological study. *Am J Psychiatry.* 2001 Jul;158(7):1091-8.
57. Hirschfeld RM, Keller MB, Panico S, Arons BS, Barlow D, Davidoff F, et al. The National Depressive and Manic-Depressive Association consensus statement on the undertreatment of depression. *JAMA.* 1997 Jan;277(4):333-40.
58. Dimidjian S, Hollon SD, Dobson KS, Schmaling KB, Kohlenberg RJ, Addis ME, et al. Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression. *J Consult Clin Psychol.* 2006 Aug;74(4):658-70.
59. Farmakoterapi ved unipolar depresjon hos voksne og eldre - Terapianbefaling. [webpage] Oslo: Statens Legemiddelverk; 2004 [cited: 12.07.01] Available from:
<http://www.legemiddelverket.no/upload/30751/Depresjon%20voksne%20siste.pdf>.

60. BMJ - BestPractice; Depression [database on the Internet]. BMJ. Available from: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/55/treatment.html>.
61. Hoyland HK. [Use of Saint Johns wort against mild depression]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2011 May;131(8):837-9.
62. Berge LI, Riise T, Fasmer OB, Lund A, Oedegaard KJ, Hundal O. Risk of depression in diabetes is highest for young persons using oral anti-diabetic agents. Diabet Med. 2012 Apr;29(4):509-14.
63. Eaton WW. Epidemiologic evidence on the comorbidity of depression and diabetes. J Psychosom Res. 2002 Oct;53(4):903-6.
64. Schweiger U, Greggersen W, Rudolf S, Pusch M, Menzel T, Winn S, et al. Disturbed glucose disposal in patients with major depression; application of the glucose clamp technique. Psychosom Med. 2008 Feb;70(2):170-6.
65. Katon WJ. The comorbidity of diabetes mellitus and depression. Am J Med. 2008 Nov;121(11 Suppl 2):S8-15.
66. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. Lancet. 2007 Sep 8;370(9590):851-8.
67. Polsky D, Doshi JA, Marcus S, Oslin D, Rothbard A, Thomas N, et al. Long-term risk for depressive symptoms after a medical diagnosis. Arch Intern Med. 2005 Jun 13;165(11):1260-6.
68. van den Akker M, Schuurman A, Metsemakers J, Buntinx F. Is depression related to subsequent diabetes mellitus? Acta Psychiatr Scand. 2004 Sep;110(3):178-83.
69. Katon WMM, Sartorius N. Depression and Diabetes. 1st ed. Oxford: Association WP, editor: Wiley-Blackwell; 2010. 180 s.
70. Brotman DJ, Golden SH, Wittstein IS. The cardiovascular toll of stress. Lancet. 2007 Sep 22;370(9592):1089-100.
71. Rang D, Ritter, Flower. Rang and Dale's Pharmacology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. 829 s.
72. Park JE, Lee JE. Cardiovascular disease risk factors and depression in Korean women: results from the fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. Psychiatry Res. 2011 Dec 30;190(2-3):232-9.

73. Fernandez-Real JM, Pickup JC. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2008 Jan;19(1):10-6.
74. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes care.* 2004 Mar;27(3):813-23.
75. Carnethon MR, Kinder LS, Fair JM, Stafford RS, Fortmann SP. Symptoms of depression as a risk factor for incident diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992. *Am J Epidemiol.* 2003 Sep;158(5):416-23.
76. Andersohn F, Schade R, Suissa S, Garbe E. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry.* 2009 May;166(5):591-8.
77. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes care.* 1999 Jul;22(7):1071-6.
78. Arroyo C, Hu FB, Ryan LM, Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, et al. Depressive symptoms and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes care.* 2004 Jan;27(1):129-33.
79. Levkovitz Y, Ben-Shushan G, Hershkovitz A, Isaac R, Gil-Ad I, Shvartsman D, et al. Antidepressants induce cellular insulin resistance by activation of IRS-1 kinases. *Mol Cell Neurosci.* 2007 Nov;36(3):305-12.
80. de Groot M, Jacobson AM, Samson JA, Welch G. Glycemic control and major depression in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Psychosom Res.* 1999 May;46(5):425-35.
81. Furu K, Skurtveit S, Strøm H, Rønning M. Reseptregisteret 2004–2009 – en kilde til informasjon 2010: NFT 2010 Des; 12:29-30
82. Strøm H. Reseptbasert legemiddelregister: Et viktig verktøy for å oppnå detaljert legemiddelstatistikk. *Norsk Epidemiologi.* 2004;14(1):53-5.
83. Fjellstad V. Viktig kilde til informasjon om befolkningens legemiddelbruk 2009: NFT 2009 Mai;5: 7-8.
84. Furu K, Wettermark B, Andersen M, Martikainen JE, Almarsdottir AB, Sorensen HT. The Nordic countries as a cohort for pharmacoepidemiological research. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010 Feb;106(2):86-94.

85. Johannessen Landmark C, Larsson PG, Rytter E, Johannessen SI. Antiepileptic drugs in epilepsy and other disorders--a population-based study of prescriptions. *Epilepsy Res.* 2009 Nov;87(1):31-9.
86. Kjosavik SR, Ruths S, Hunskaar S. Psychotropic drug use in the Norwegian general population in 2005: data from the Norwegian Prescription Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 Jul;18(7):572-8.
87. Strom BL. What is pharmacoepidemiology? *Textbook of Pharmacoepidemiology*: John Wiley & Sons; 2006.
88. . 2002;7(3):254-75 Juul S. *Epidemiologi og evidens*. 2. utgave. København: Munksgaard; 2012. 293 s.
89. ATC/DDD klassifikasjonssystemet [Webpage]. Oslo. Folkehelseinstituttet; 2007 [cited 2011 01.03]: Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainArea_5661&MainArea_5661=5631:0:15,2677:1:0:0:::0:0.
90. Refusjonsøk: N06A. [Database]: Statens Legemiddelverk; 2012 [cited 2012 10.21]; Available from: http://www.slv.no/custom/templates/Refusjonsliste_67589.aspx.
91. Statistisk årbok 2008 [webpage]. Oslo. Statistisk sentralbyrå; 2008 [cited 2012 09.20]; Available from: <http://www.ssb.no/aarbok/2008/tab/tab-061.html>.
92. Statistisk årbok 2012 [Webpage]. Oslo. Statistisk sentralbyrå; 2012 [cited 2012 09.20]; Available from: <http://www.ssb.no/aarbok/tab/tab-062.html>.
93. Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2002 Mar;105(3):164-72.
94. Ekerhovd E. Polycystisk ovariesyndrom. 2005;125:2351-4.
95. Gebel E. A syndrome of their own: PCOS and its links to diabetes in women. *Diabetes Forecast.* 2012 Sep;65(9):32, 4.
96. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Mar;67(3):220-9.

97. Goldney RD, Dunn KI, Air TM, Dal Grande E, Taylor AW. Relationships between body mass index, mental health, and suicidal ideation: population perspective using two methods. *Aust N Z J Psychiatry*. 2009 Jul;43(7):652-8.
98. Speaker KJ, Fleshner M. Interleukin-1 beta: a potential link between stress and the development of visceral obesity. *BMC Physiol*. 2012 Jun;12:8.
99. Katon W, Maj M, Sartorius N. *Depression and Diabetes*. 1st ed. Assosiation WP, editor: Wiley-Blackwell; 2010. 180 p.
100. Carpenter KM, Hasin DS, Allison DB, Faith MS. Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: results from a general population study. *Am J Public Health*. 2000 Feb;90(2):251-7.
101. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011 Feb 12;377(9765):557-67.
102. Overvekt og fedme hos voksne [Webpage]. Oslo. Folkehelseinstituttet; 2011 [cited: 2011 01.03]; Available from:
http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5648&MainArea_5661=5648:0:15,2917:1:0:0:::0:0&MainLeft_5648=5544:44465::1:5647:30:::0:0.
103. Blaine B. Does depression cause obesity?: A meta-analysis of longitudinal studies of depression and weight control. *J Health Psychol*. 2008 Nov;13(8):1190-7.
104. Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, Clark CG, Chambless HO. Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. *Am J Prev Med*. 2005 Jan;28(1):1-8.
105. Bajaj S, Agarwal SK, Varma A, Singh VK. Association of depression and its relation with complications in newly diagnosed type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Sep;16(5):759-63.
106. Lin EH, Katon W, Von Korff M, Rutter C, Simon GE, Oliver M, et al. Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. *Diabetes care*. 2004 Sep;27(9):2154-60.
107. Lane JD, McCaskill CC, Williams PG, Parekh PI, Feinglos MN, Surwit RS. Personality correlates of glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2000 Sep;23(9):1321-5.

108. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med.* 2000 Jul 24;160(14):2101-7.
109. Stordal E, Bjartveit Kruger M, Dahl NH, Kruger O, Mykletun A, Dahl AA. Depression in relation to age and gender in the general population: the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *Acta Psychiatrica Scand.* 2001 Sep;104(3):210-6.
110. Brownhill S, Wilhelm K, Barclay L, Schmied V. 'Big build': hidden depression in men. *The Aust N Z J Psychiatry.* 2005 Oct;39(10):921-31.
111. Gafvels C, Lithner F, Borjeson B. Living with diabetes: relationship to gender, duration and complications. A survey in northern Sweden. *Diabet Med.* 1993 Oct;10(8):768-73.
112. Kessler RC, Brown RL, Broman CL. Sex differences in psychiatric help-seeking: evidence from four large-scale surveys. *J Health Soc Behav.* 1981 Mar;22(1):49-64.
113. Hunkeler EM, Fireman B, Lee J, Diamond R, Hamilton J, He CX, et al. Trends in use of antidepressants, lithium, and anticonvulsants in Kaiser Permanente-insured youths, 1994-2003. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005 Feb;15(1):26-37.
114. Solhaug HI, Romuld EB, Romild U, Stordal E. Increased prevalence of depression in cohorts of the elderly: an 11-year follow-up in the general population - the HUNT study. *Int Psychogeriatr.* 2012 Jan;24(1):151-8.
115. Iden KR, Hjørleifsson S, Ruths S. Treatment decisions on antidepressants in nursing homes: a qualitative study. *Scand J Prim Health Care.* 2011 Dec;29(4):252-6.
116. Wei JN, Sung FC, Li CY, Chang CH, Lin RS, Lin CC, et al. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in taiwan. *Diabetes care.* 2003 Feb;26(2):343-8.
117. Sullivan PF, Prescott CA, Kendler KS. The subtypes of major depression in a twin registry. *J Affect Disord.* 2002 Apr;68(2-3):273-84.
118. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry.*

