



Der herzkranke Diabetiker
Stiftung in der Deutschen Diabetes-Stiftung

Stiftung in der
Deutschen
Diabetes-Stiftung

Kognitive Störung und Demenz als Folge von Diabetes: Gespenst oder Realität?



E. B. Ringelstein

Problemstellung und methodische Aspekte

Nach dem bisherigen Kenntnisstand ist Diabetes mellitus Typ 2, die große Volkskrankheit der Jetztzeit, mit kognitiven Leistungsstörungen, mit kognitivem Abbau (d.h. Verschlimmerung zerebraler Leistungsstörungen) und schließlich auch mit der multimodalen Ausprägung kognitiver Störungen, der Demenz, assoziiert, aber die direkte Kausalität ist noch nicht eindeutig belegt. Um einen assoziativen Zusammenhang von kognitiver Störung und Diabetes mellitus zu belegen, werden meistens epidemiologische Querschnittsuntersuchungen durchgeführt. Wird ein solcher Zusammenhang als statistisch signifikante Assoziation auch in Langzeitverlaufsstudien entdeckt, ist die Wahrscheinlichkeit einer Kausalität, d.h. einer direkten Verursachung der kognitiven Störung durch den Diabetes, wahrscheinlich, aber immer noch nicht endgültig bewiesen. Erst wenn prospektive Interventionsstudien einen klaren Zusammenhang zeigen, gilt die Kausalität als bewiesen. Solche Interventionsstudien sind sehr aufwändig und langdauernd. Könnte z. B. gezeigt werden, dass die Güte der Einstellung eines Diabetes das Ausmaß der kognitiven Störung direkt beeinflusst, d.h. könnte diese Störung durch

eine aggressive oder weniger aggressive Behandlung des Diabetes unmittelbar modifiziert werden, wäre die Kausalität belegt.

Wie ist ein Zusammenhang zwischen Diabetes und Kognition erklärbar?

Zunächst hat die Glukosekonzentration im Serum als solche einen unmittelbaren Einfluss auf kognitive Leistungen (1, 2). Kurzfristig auftretende, hohe Blutzuckerkonzentrationen führen zu Verstimmung und einer Gedächtnisstörung, was überwiegend auf osmotische Veränderungen der Neurone und der Glia zurückgeführt wird.

Eine chronische Erhöhung des Blutzuckers begünstigt eine zerebrale Mikroangiopathie, also eine atherosklerotische Verschlusskrankheit kleinster Hirnarterien, partiell analog zu den Veränderungen an der Retina des Auges im Sinne der diabetischen Retinopathie (3). In der kürzlich publizierte 12-jährigen australischen Longitudinalstudie (Australian Diabetes Obesity and Lifestyle Study; AusDiab) waren schon erhöhte Blutglukosewerte (selbst ohne HbA_{1c}-Anstieg) mit einer schlechteren kognitiven Funktion im späteren Leben assoziiert (2).

Biessels et al. (4) haben alle einschlägigen Arbeiten bis 2006 analysiert. Danach besteht kein Zweifel an einem erhöhten Risiko für kognitive Störungen durch Diabetes mellitus. Eine Begünstigung von Demenz durch Diabetes mellitus Typ 2 wäre über die vaskuläre Hirnschädigung erklärbar, die ihrerseits die Alzheimer-Krankheit begünstigt und beschleunigt (5). Cukierman

et al. (6) konnten ein 2- bis 3-fach erhöhtes Demenzrisiko bei Diabetikern ermitteln. Mehrere pathogenetische Faktoren des Diabetes mellitus, die alle in die Richtung einer kognitiven Beeinträchtigung wirken, könnten diesen Zusammenhang verständlich machen (Abbildung 1).

Unklar bleibt jedoch die Einwirkung des Insulins selbst im Gehirn und inwieweit Hypoglykämien mittel- und langfristig die Kognition beeinträchtigen. In der 18-jährigen Studie DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)/EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) (7) zeigte sich bei Typ-1-Diabetikern kein nachhaltiger negativer Effekt der Hypoglykämien auf kognitive Leistungen, wohl aber ein Zusammenhang von erhöhtem HbA_{1c}-Wert und psychomotorischer Verlangsamung. In der mehrjährigen Verlaufsstudie von Bruce et al. (8) bewirkten kognitive Einschränkungen zwar eine Vernachlässigung der Blutzuckereinstellung und damit Hypoglykämien, aber umgekehrt ergaben sich keine Hinweise, dass Hypoglykämien die Kognition beeinträchtigten. Dieser Befund wurde in der Studie von Whitmer et al. (9) relativiert. In dieser 27-jährigen Longitudinalstudie mit über 16 000 älteren Diabetikern zeigte sich eine klare Abhängigkeit der Kognition von der Anzahl schwerer Hypoglykämien, sogar nach einem Dosis-Wirkungs-Prinzip. In der Metaanalyse von 19 Longitudinalstudien hatten über 6 000 Diabetiker im Verlauf ein 1,5-fach erhöhtes Risiko einer Alzheimer-Demenz und ein 2,4-fach höheres Risiko einer vaskulären Demenzform (10).

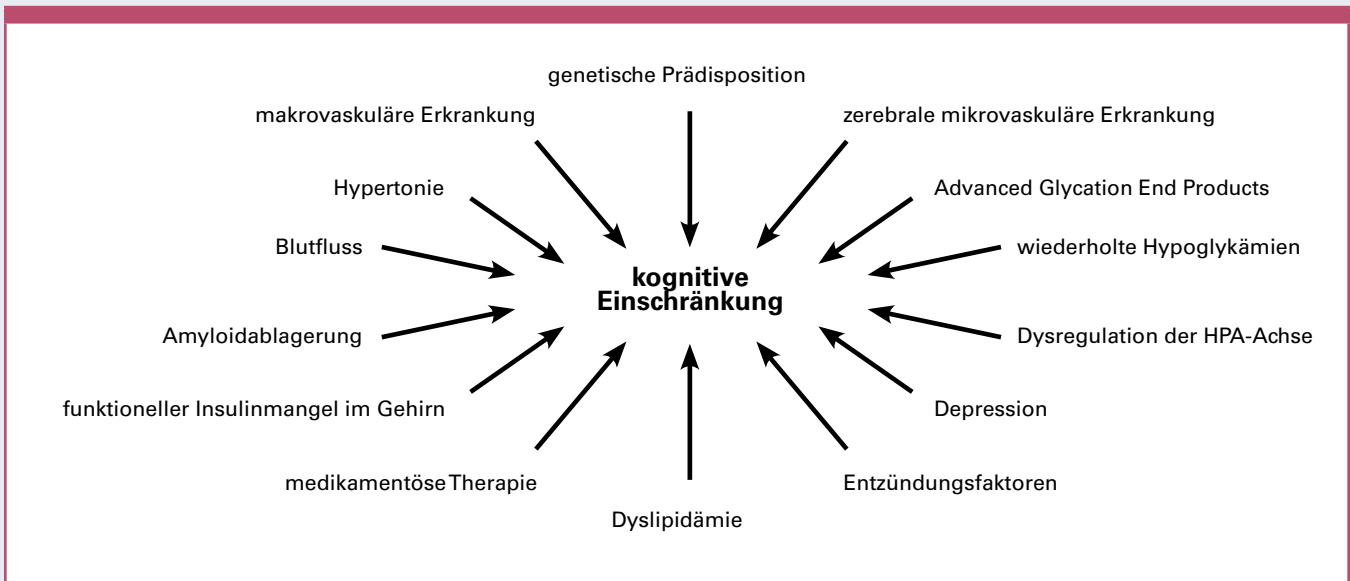


Abb. 1: Mögliche Ursachen kognitiver Störungen durch Typ-2-Diabetes (mod. nach [1]).

In der Interventionsstudie ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) (11) wurden mehr als 11 000 Typ-2-Diabetiker über 5 Jahre einschließlich neuropsychologischer Testverfahren untersucht. Schlussendlich konnte keine der therapeutischen Interventionen (Ziel-HbA_{1c} < 6,5 %) das Risiko für kognitiven Abbau oder Demenz erklären, was auf Fehler im Studienkonzept zurückgeführt wird. In einer Substudie von ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), der ACCORD-MIND (Memory in Diabetes)-Studie (12), wurden 3 000 Patienten nachverfolgt. Ein höherer HbA_{1c}-Wert war mit schlechterer kognitiver Leistung in allen vier benutzten neuropsychologischen Testverfahren assoziiert.

Die zerebrale Mikroangiopathie (hervorgerufen durch die Hyperinsulinämie und Hyperglykämie) verursacht ischämische Läsionen der weißen Substanz mit Leitungsstörungen und ischämische neuronale Schädigungen. Dieser Krankheitsmechanismus wird durch die Arbeiten von Ding et al. (13) an Typ-1-Diabetikern unterstützt, wonach die diabetische Angiopathie der Retina mit reduzierter Aufmerksamkeitsleistung und Intelligenzminderung einhergeht. Dieselben Autoren haben die Edinburgh Type 2 Diabetes Study (ET2DS) zum Zusammenhang von diabetischer Retinopathie und kognitivem Aufbau als populationsbasierte

Longitudinalstudie genutzt (14). Auch nach Korrektur der Ergebnisse bezüglich der prämorbidem Sprachleistung, des Merkmals depressive Verstimmung, kardiovaskulärer Risikofaktoren oder soziodemographischer Variablen blieb die Assoziation der Retinopathie mit der kognitiven Leistungseinschränkung der Patienten weiter signifikant. Das Ausmaß der zerebralen Mikroangiopathie (und die damit einhergehende kognitive Beeinträchtigung) spiegelt sich somit offenbar in dem Ausmaß der retinalen Endorganschädigung wider. Eine weitere potentiell schädliche Rolle wird den Advanced Glycation End Products (AGEs) zugesprochen, da diese Bestandteil der Alzheimer-Plaques und -fibrillen sind und unter dem Verdacht stehen, diese Plaquebildung zu beschleunigen.

In der Literatur finden sich Hinweise, dass die Hyperinsulinämie als solche kognitive Leistungen direkt beeinträchtigt (15). Ein erhöhtes C-Peptid im Plasma war mit einem verstärkten kognitiven Abbau Jahre später assoziiert. In der Studie REFLECT-2 (Rosiglitazone [Extended Release Tablets] As Adjunctive Therapy For Subjects With Mild To Moderate Alzheimer's Disease) (2009), einer Interventionsstudie mit Rosiglitazon bei Patienten mit Morbus Alzheimer, ergab sich allerdings kein Vorteil für die Verumgruppe (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00348309>) (16).

Zusammenfassung

Die vorgelegten Studien sprechen überzeugend für einen Zusammenhang kognitiver Störungen oder gar Demenz mit Diabetes Typ 2, aber die genauen Mechanismen des Zusammenhangs, oder gar eine Kausalität, sind letztlich noch nicht eindeutig geklärt bzw. bewiesen. Die stärksten Kofaktoren einer diabetogenen kognitiven Störung sind die makro- und mikrovaskulären Folgeerkrankungen des Diabetes, verstärkt durch die Folgen einer arteriellen Hypertonie. Eine akute Hyperglykämie wirkt überwiegend über osmotische Verschiebungen im Hirngewebe passager kognitiv beeinträchtigend. Die Assoziation der mikroangiopathischen retinalen Endorganschädigung des Gehirns und der Retina durch chronische Hyperglykämie mit kognitiver Dysfunktion ist gut belegt und konnte in großen Longitudinalstudien wiederholt bestätigt werden. Die Bedeutung der Hypoglykämie für die Hirnfunktion ist immer noch nicht eindeutig geklärt, offenbar besteht eine bidirektionale Abhängigkeit.

Besonders große Hoffnungen sind an die Verwendung von Antidiabetika geknüpft, die die Hyperglykämie langfristig verbessern, ohne gleichzeitig Hypoglykämien hervorzurufen. Von deren Langzeitstudien wird eine endgültige Bestätigung eines kausalen Zusammenhangs erwartet.

Prof. em. Dr. Dr. h. c. E. Bernd Ringelstein
Kuratorium Stiftung DHD
Ehemaliger Direktor der Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster
Soerser Weg 33
52070 Aachen
E-Mail: ringels@uni-muenster.de

- 1) Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ; HYVET Study Group: Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-1898
- 1) Strachan MWJ: The brain as a target ongoing in type 2 diabetes: exploring the link with cognitive impairment and dementia. *Diabet Med* 2011; 28: 141-147
- 2) Anstey KJ, Sargent-Cox K, Eramudugolla R, Magliano DJ, Shaw JE: Association of cognitive function with glucose tolerance and trajectories of glucose tolerance over 12 years in the AusDiab study. *Alzheimers Res Ther* 2015; 7: 48-59
- 3) Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM: Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol* 2008; 7: 184-190
- 4) Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P: Risk of dementia in diabetes: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006; 5: 64-74
- 5) Biessels GJ, Strachan MW, Visseren FL, Kappelle LJ, Whitmer RA: Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 246-255
- 6) Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD: Cognitive decline and dementia in diabetes – systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005; 48: 2460-2469
- 7) Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, Waberski B, Burwood A, Weinger K, Bayless M, Dahms W, Harth J: Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007; 356: 1842-1852
- 8) Bruce DG, Davis WA, Casey GP, Clarnette RM, Brown SG, Jacobs IG, Almeida OP, Davis TM: Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2009; 52: 1808-1815
- 9) Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV: Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301: 1565-1572
- 10) Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H: Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J* 2012; 42: 484-491
- 11) de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, Anderson C, Dufouil C, Pillai A, Cooper M, Grobbee DE, Hackett M, Hamet P, Heller SR, Lisheng L, MacMahon S, Mancia G, Neal B, Pan CY, Patel A, Poulter N, Travert F, Woodward M; ADVANCE Collaborative group: Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia* 2009; 52: 2326-2336
- 12) Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, Lazar RM, Lovato L, Miller ME, Coker LH, Murray A, Sullivan MD, Marcovina SM, Launer LJ; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Memory in Diabetes (ACCORD-MIND) Investigators: Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Memory in Diabetes (ACCORD-MIND) trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 221-226
- 13) Ding J, Patton N, Deary IJ, Strachan MW, Fowkes FG, Mitchell RJ, Price JF: Retinal microvascular abnormalities and cognitive dysfunction: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 1017-1025
- 14) Ding J, Strachan MW, Reynolds RM, Frier BM, Deary IJ, Fowkes FG, Lee AJ, McKnight J, Halpin P, Swa K, Price JF; Edinburgh Type 2 Diabetes Study Investigators: Diabetic retinopathy and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes* 2010; 59: 2883-2889
- 15) Okereke OI, Pollak MN, Hu FB, Hankinson SE, Selkoe DJ, Grodstein F: Plasma C-peptide levels and rates of cognitive decline in older, community-dwelling women without diabetes. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33: 455-461
- 16) Harrington C, Sawchak S, Chiang C, Davies J, Donovan C, Saunders AM, Irizarry M, Jeter B, Zvartau-Hind M, van Dyck CH, Gold M: Rosiglitazone does not improve cognition or global function when used as adjunctive therapy to AChE inhibitors in mild-to-moderate Alzheimer's disease: two phase 3 studies. *Curr Alzheimer Res* 2011; 8: 592-606