

Diabetes und Demenz

Diabetes als Risikofaktor für Demenz

Die Prävalenz sowohl von Demenz als auch von Diabetes Typ 2 bei über 70-Jährigen beträgt je etwa 15%. Beide Erkrankungen zeigen mit steigendem Alter eine deutliche Zunahme, und es gibt mehrere Zusammenhänge zwischen ihnen. Die häufigsten Formen von Demenz sind Alzheimer-Krankheit und vaskuläre Demenz; häufig sind es Mischformen dieser beiden. Bei Diabetes kommt besonders die vaskuläre Form gehäuft vor.

Allerdings ist auch die Prävalenz von Alzheimer-Krankheit bei Diabetes Typ 1 erhöht, wobei die Odds Ratios in epidemiologischen Studien tiefer waren als für vaskuläre Demenz (1). Bei Diabetes Typ 2 war in einer grossen retrospektiven Studie aus England die Demenz vom Alzheimer Typ nicht signifikant erhöht (2).

Ein wichtiger Aspekt ist die Rolle von Diabetes als vaskulärer Risikofaktor, der wie andere (z.B. Hypertonie und Dyslipidämie) für eine Abnahme kognitiver Fähigkeiten und für Demenz verantwortlich gemacht wurde (3).

Es gibt Hinweise dafür, dass auch ältere Personen mit Typ-2-Diabetes ohne Demenz gehäuft beeinträchtigte Hirnfunktionen und Anzeichen einer verminderten Kognition haben. Neuropathologische und Bildgebungsstudien ergaben Hinweise auf ein relativ gehäuftes Vorkommen von Hirnatrophie und subklinischen

Infarkten. Einer Demenz geht oft eine Stufe voran, bei der zwar objektive Hinweise auf eine kognitive Dysfunktion oder Gedächtnisbeschwerden vorliegen, aber alle übrigen mentalen Funktionen intakt sind. Dies wird als milde kognitive Beeinträchtigung (Mild Cognitive Impairment, MCI) bezeichnet. Viele Patienten mit MCI entwickeln später eine Demenz, und die Koexistenz mit Diabetes erhöht das Risiko einer Progression. Es sind alle Domänen der Kognition betroffen, insbesondere kognitive Geschwindigkeit, mentale Flexibilität und Gedächtnis.

In den letzten Jahren wurden mehrere prospektive und retrospektive Studien publiziert, die zeigten, dass die Prävalenz von ausgeprägter Demenz bei Personen mit Diabetes Typ 2 etwa doppelt so hoch ist wie bei Nicht-Diabetikern. Abb. 1 zeigt die Abnahme kognitiver Fähigkeiten und die Inzidenz von Demenz mit zunehmendem Alter bei Personen mit Diabetes

und bei Nichtdiabetikern (4).

Das Risiko für Demenz steigt in Abhängigkeit von Alter, ethnischer Zugehörigkeit, Bildung, Vorhandensein von Depression, mikro- oder makrovaskulären Komplikationen und Diabetesdauer (7). Kürzlich wurde ein Risiko-Score validiert, der es erlaubt, das Demenzrisiko von Patienten mit Typ-2-Diabetes zu berechnen (5).

Es gibt mehrere Faktoren, die zum erhöhten Risiko für Demenz bei Patienten mit Typ 2-Diabetes beitragen können (Abb. 2).

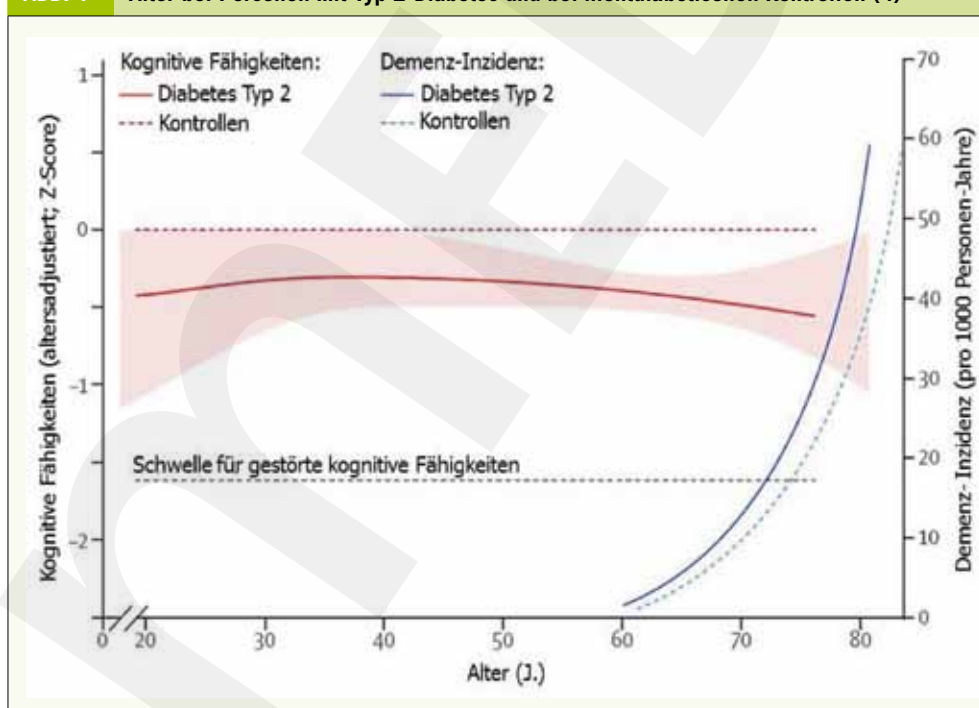
Personen mit Diabetes haben gehäuft mikrovaskuläre Pathologien, die das Auftreten von vaskulärer oder gemischter Demenz begünstigen. Bei einer gleichzeitigen Hypertonie steigt das Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen und damit das Risiko für Demenz zusätzlich (5). Eine



Prof. Dr. med. Ulrich Keller
Basel

ABB. 1

Abnahme kognitiver Fähigkeiten und Inzidenz von Demenz mit zunehmendem Alter bei Personen mit Typ 2-Diabetes und bei nichtdiabetischen Kontrollen (4)



chronische Hyperglykämie, die sich in einem erhöhten Hämoglobin (Hb)A1c niederschlägt, geht einher mit verminderter kognitiver Leistungsfähigkeit (6). Mehrere Gründe können für diesen Zusammenhang verantwortlich sein - mikrovaskuläre Veränderungen, verminderte synaptische Plastizität, oxidativer Stress oder die Anhäufung von «Advanced Glycation Endproducts».

Es gibt auch einen deutlichen Zusammenhang zwischen Höhe der postprandialen Hyperglykämie bei Diabetes und dem Risiko für Demenz. Auf der anderen Seite erhöhen auch gehäufte schwere Hypoglykämien das Risiko für Demenz (siehe unten). Eine Insulinresistenz bei Diabetes Typ 2 ist mit erhöhten Konzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen assoziiert worden. Eine chronische Entzündung wurde mit beeinträchtigter Kognition bei Typ 2-Diabetes in Zusammenhang gebracht (6), möglicherweise durch eine Verminderung der Glukoseaufnahme und des Blutflusses im Gehirn.

Diabetes Typ 2 geht einher mit einer relativ gesteigerten Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse; präliminäre Daten zeigten, dass ein Hemmer der Cortisolsynthese, Carbenoxolon, günstige Wirkungen auf die Kognition bei Patienten mit Diabetes hat (7). Bisher gibt es keine eindeutige Evidenz dafür, dass die Beachtung von Lebensstilfaktoren oder die Behandlungsform des Diabetes das Risiko für die Entwicklung einer Demenz vermindert. Es wurde postuliert, dass eine frühe, aggressive Therapie von Prädiabetes und/oder assoziierten Risikofaktoren einen günstigen Einfluss auf eine demenzielle Entwicklung haben könnte (4).

Auch bezüglich der Frage, ob bestimmte Antidiabetica das Demenzrisiko erhöhen oder verringern, gibt es keine eindeutigen klinischen Befunde (8).

Basierend auf tierexperimentellen Daten gab es grosse Hoffnungen, dass bestimmte Klassen von Diabetes-Medikamenten, insbesondere GLP-1-Analoga (9) und Glitazone, die Insulinresistenz verringern, sich positiv auf die Kognition auswirken. Nasales Insulin konnte die kognitive Funktion bei Patienten mit Demenz verbessern (10). Weitere Studien müssen jedoch durchgeführt werden, um zu prüfen, ob dieser Effekt klinisch relevant ist.

Bei Diabetes Typ 1 sind die Zusammenhänge weniger klar; die Faktoren Hypertonie, chronische Entzündung und Insulinresistenz spielen – wenn überhaupt – kaum eine spezifische Rolle.

Ein erniedrigter Vitamin B₁₂-Spiegel kann zu einer Abnahme kognitiver Fähigkeiten führen (11). Es gibt Hinweise bei Nichtdiabetikern, dass eine Supplementation von Vitamin B₁₂ bei Probanden mit erniedrigten Serumspiegeln eine günstige Wirkung auf kognitive Fähigkeiten hat (12). Bei Diabetikern unter Langzeittherapie mit Metformin sind in fast 10% erniedrigte Vitamin B₁₂-Serumkonzentrationen (<150 pmol/l) gefunden worden (13). **Es ist deshalb wichtig, bei einer Langzeittherapie mit Metformin den Vitamin B₁₂-Spiegel zu überwachen.**

Eine demenzielle Entwicklung kann die Diabeseinstellung verschlechtern und damit das Risiko einer Zunahme der Demenz weiter begünstigen, im Sinne eines «Teufelskreises» (Abb. 3).

Hypoglykämien als Auslöser einer Demenz?

Das Risiko für schwere oder tödliche Hypoglykämien mit oralen Antidiabetika oder Insulin steigt mit zunehmendem Alter (14). Gründe dafür sind eine verminderte Wahrnehmung von hypoglykämischen Warnsymptomen, eine geringere Sekretion von Glukagon, dem wichtigsten Gegenregulationshormon, und ungenügende

ABB. 2

Faktoren, die die Entwicklung einer Demenz bei Personen mit Diabetes Typ 2 begünstigen können



ABB. 3

«Teufelskreis» zwischen Diabetes und Demenz



Gegenmassnahmen bei drohender Hypoglykämie bei älteren Diabetikern (15).

Es ist bekannt, dass eine akute Hypoglykämie kognitive Fähigkeiten vermindert; allerdings sind die Langzeitwirkungen wiederholter Hypoglykämien auf kognitive Funktionen nicht sicher geklärt. Bei jüngeren Patienten mit Typ-1-Diabetes gibt es keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit schwerer Hypoglykämien und kognitiver Dysfunktion im Langzeit-Follow-up (16). Bei älteren Typ-2-Diabetikern ist die Situation jedoch anders; rezidivierende Hypoglykämien können wahrscheinlich langfristig negative Folgen auf kognitive Fähigkeiten haben. Dies zeigten mehrere Studien: Whitmer et al fanden bei einer grossen Kohorte von Personen mit Typ 2 Diabetes einen Zusammenhang zwischen der Häu-

figkeit schwerer Hypoglykämien und Inzidenz von Demenz, auch nach Anpassungen für Komorbiditäten und HbA1c-Werten (17). Zwei prospektive Studien bei älteren Patienten mit Diabetes zeigten ebenfalls, dass schwere Hypoglykämien das Risiko für Demenz erhöhten (18, 19). In der Edinburgh Diabetes-Studie wurde bei älteren Patienten mit Typ-2-Diabetes die kognitive Funktion zu Beginn der Studie und nach 4 Jahren beurteilt; es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Abnahme der kognitiven Funktionen und der Anzahl selbst berichteter schwerer Hypoglykämien (20). Diese Befunde sind im Gegensatz zu den Ergebnissen von prospektiven randomisierten Studien (ACCORD und ADVANCE-Studie). Diese zeigten, dass eine intensive Therapie mit dem Ziel von normoglykämischen Blutzuckerwerten zwar zu mehr Hypoglykämien führte, nicht aber zu einem Rückgang kognitiver Fähigkeiten im Vergleich zur Standardtherapie (21). Darüber hinaus zeigte die ACCORD-MIND MRI Studie, dass schwere Hypoglykämien das Auftreten von morphologischen Anomalien im Hirn von Patienten mit Diabetes nicht beschleunigten (22). Es ist denkbar, dass diese Studien von zu kurzer Dauer waren oder die Unterschiede in der Hypoglykämiehäufigkeit zu gering, um einen Effekt nachzuweisen. Auch ist denkbar, dass weniger mikrovaskuläre Komplikationen in Folge der tieferen Blutzuckerwerte die negativen Folgen der Hypoglykämien aufwogen.

Zusammengefasst lassen diese Daten zwar nicht eindeutig beweisen, aber doch vermuten, dass wiederholte und schwere Hypoglykämien zu progressiver kognitiver Beeinträchtigung bei Typ 2-Diabetes führen können.

Hierfür sind mehrere Gründe denkbar. Erstens kann eine schwere Hypoglykämie zu neuronalem Zelltod führen, der bei älteren Patienten wegen der beschränkten neuronalen Plastizität gravierendere Auswirkungen hat als bei Jüngeren. Eine Hypoglykämie erhöht zudem die Plättchenaggregation und führt zu vermehrter Fibrinogenbildung, was zur Entstehung oder Progression von vaskulären Komplikationen führen könnte.

Bei der Interpretation dieser Befunde muss auch eine «Reverse Causation» (umgekehrter Zusammenhang von Ursache und Wirkung) in Betracht gezogen werden. Damit ist gemeint, dass nicht nur Hypoglykämien eine dementielle Entwicklung fördern können, sondern dass Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen vermehrt für schwere Hypoglykämien anfällig sind.

Demenz erhöht das Risiko für schwere Hypoglykämien

Das Vorliegen einer kognitiven Dysfunktion erhöht das Risiko für schwere Hypoglykämien. In der ADVANCE-Studie hatten Patienten mit Typ 2 Diabetes und tiefen Ausgangswerten von kognitiven Scores ein erhöhtes Risiko für schwere Hypoglykämien innerhalb von 5 Jahren (23). Auch in der Freemantle-Studie (24), der Edinburgh-Studie (20) und der «Health Aging and Body Composition»-Studie (18) hatten Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung oder Demenz wesentlich vermehrt schwere Hypoglykämien im Follow-up. In der ACCORD-, der ORIGIN- und der

VADT-Studie korrelierten tiefe Ausgangs-Scores kognitiver Funktionen mit dem Auftreten von klinisch signifikanten Hypoglykämien bei mehrjähriger Nachbeobachtung (25–27). Somit haben Diabetiker mit demenziellen Symptomen ein erhöhtes Risiko für schwere Hypoglykämien.

Praktische Konsequenzen

Wegen der Häufigkeit des gemeinsamen Vorkommens von Demenz und Typ 2 Diabetes sollte besonders bei älteren Personen ein Screening nach kognitiven Störungen in Betracht gezogen werden (28). Ein solches hat Konsequenzen bezüglich Hypoglykämierisiko, Befähigung zur Selbstkontrolle und Korrektheit der Durchführung der Therapie (29). Bei Hinweisen für Demenz wird ein ausgedehntes geriatrisches Assessment empfohlen; geeignet für das Screening sind Tests wie der Mini Mental Test, das Montreal Cognitive Assessment (MOCA) oder der Mini-Cog. Eine Bestimmung von Vitamin B12 im Serum ist insbesondere bei langdauernder Metforminbehandlung angezeigt. Zudem ist es von Vorteil, wenn vermehrt Angehörige oder Betreuer in die Behandlung des Diabetes miteinbezogen werden. Es sollten Therapien mit geringem Hypoglykämierisiko eingesetzt (28) und kein zu aggressives Therapieziel formuliert werden.

Prof. Dr. med. Ulrich Keller

FMH Endokrinologie-Diabetologie
Missionsstrasse 24, 4055 Basel
ulrich.keller@unibas.ch

+ Interessenkonflikt: Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Diabetiker haben gehäuft kognitive Störungen bis hin zur Demenz, v.a. bei zunehmendem Alter. Besonders betroffen ist die vaskuläre Form der Demenz. Grund hierfür sind hauptsächlich mikro- und makrovaskuläre Pathologien
- ◆ Gehäufte Hypoglykämien sind bei Typ 2 Diabetes mit gestörten kognitiven Funktionen assoziiert worden – ob wiederholte Hypoglykämien für die Entwicklung einer Demenz verantwortlich sein können, ist nicht eindeutig geklärt. Diabetiker mit Anzeichen einer demenziellen Entwicklung entwickeln vermehrt schwere Hypoglykämien
- ◆ Es ist gegenwärtig nicht klar, ob bestimmte Behandlungsformen des Diabetes die Entwicklung einer Demenz verhindern. Diabetiker mit Hinweisen für eine demenzielle Entwicklung sollten abgeklärt werden und sie sollten eine Therapieform mit geringem Hypoglykämierisiko erhalten

Referenzen

- Ninomiya T. Diabetes Mellitus and Dementia. *Curr Diab Rep* (Internet). 2014 May (cited 2016 Apr 9);14(5). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11892-014-0487-z>
- Smolina K, Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of dementia in patients hospitalised with type 1 and type 2 diabetes in England, 1998–2011: a retrospective national record linkage cohort study. *Diabetologia*. 2015 May;58(5):942–50.
- van den Berg E, Kloppenborg RP, Kessels RPC, Kappelle LJ, Biessels GJ. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. 2009 May;1792(5):470–81.
- 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(3):246–55.
- Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ, Huang ES, Katon WJ, Minkoff JR, et al. Risk score for prediction of 10 year dementia risk in individuals with type 2 diabetes: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(3):183–90.
- Strachan MWJ, Reynolds RM, Marioni RE, Price JF. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Feb;7(2):108–14.
- Sandeep TC, Yau JLW, MacLulich AMJ, Noble J, Deary IJ, Walker BR, et al. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase inhibition improves cognitive function in healthy elderly men and type 2 diabetics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Apr 27;101(17):6734–9.
- Kravitz E, Schmeidler J, Schnaider Beerli M. Type 2 Diabetes and Cognitive Compromise: Potential Roles of Diabetes-Related Therapies. *Endocr Neuropsychiatr Disord*. 2013 Sep;42(3):489–501.
- Li Y, Duffy KB, Ottinger MA, Ray B, Bailey JA, Holloway HW, et al. GLP-1 receptor stimulation reduces amyloid- β peptide accumulation and cytotoxicity in cellular and animal models of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(4):1205–19.
- Zhang H, Hao Y, Manor B, Novak P, Milberg W, Zhang J, et al. Intranasal Insulin Enhanced Resting-State Functional Connectivity of Hippocampal Regions in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2015 Mar;64(3):1025–34.
- Ko be T, Witte AV, Schnelle A, Grittner U, Tesky VA, Pantel J, et al. Vitamin B-12 concentration, memory performance, and hippocampal structure in patients with mild cognitive impairment. *Am J Clin Nutr*. 2016 Apr 1;103(4):1045–54.
- Walker JG, Batterham PJ, Mackinnon AJ, Jorm AF, Hickie I, Fenech M, et al. Oral folic acid and vitamin B-12 supplementation to prevent cognitive decline in community-dwelling older adults with depressive symptoms—the Beyond Ageing Project: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2012 Jan 1;95(1):194–203.
- de Groot-Kamphuis DM, van Dijk PR, Groenier KH, Houweling ST, Bilo HJG, Kleefstra N. Vitamin B12 deficiency and the lack of its consequences in type 2 diabetes patients using metformin. *BYDUREON Geeft Contin Glykemische Controle Met Slechts Een Sc Inject Week1*. 2013;386.
- Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med*. 1997 Aug 11;157(15):1681–6.
- Bremer JP, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Schmid S, Schultes B. Hypoglycemia Unawareness in Older Compared With Middle-Aged Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Aug 1;32(8):1513–7.
- Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, Waberski B, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1842–52.
- Whitmer RA. Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA*. 2009 Apr 15;301(15):1565.
- Yaffe K. Association Between Hypoglycemia and Dementia in a Biracial Cohort of Older Adults With Diabetes Mellitus. *JAMA Intern Med*. 2013 Jul 22;173(14):1300.
- Lin C-H, Sheu WH-H. Hypoglycaemic episodes and risk of dementia in diabetes mellitus: 7-year follow-up study. *J Intern Med*. 2013 Jan;273(1):102–10.
- Feinkohl I, Aung PP, Keller M, Robertson CM, Morling JR, McLachlan S, et al. Severe Hypoglycemia and Cognitive Decline in Older People With Type 2 Diabetes: The Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2014 Feb 1;37(2):507–15.
- Points E, Group AC, others. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–72.
- Zhang Z, Lovato J, Battapady H, Davatzikos C, Gerstein HC, Ismail-Beigi F, et al. Effect of Hypoglycemia on Brain Structure in People With Type 2 Diabetes: Epidemiological Analysis of the ACCORD-MIND MRI Trial. *Diabetes Care*. 2014 Dec;37(12):3279–85.
- for the ADVANCE Collaborative group, de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, Anderson C, Dufouil C, et al. 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 Nov;52(11):2328–36.
- Bruce DG, Davis WA, Casey GP, Clarnette RM, Brown SGA, Jacobs IG, et al. Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2009 Sep;52(9):1808–15.
- Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM, et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol*. 2011;10(11):969–77.
- Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, Williamson JD, Lazar RM, Cukierman-Yaffee T, et al. Poor Cognitive Function and Risk of Severe Hypoglycemia in Type 2 Diabetes: Post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. *Diabetes Care*. 2012 Apr 1;35(4):787–93.
- Predictors of Nonsevere and Severe Hypoglycemia During Glucose-Lowering Treatment With Insulin Glargine or Standard Drugs in the ORIGIN Trial. *Diabetes Care*. 2015 Jan;38(1):22–8.
- Sinclair AJ, Hillson R, Bayer AJ, a National Expert Working Group. Diabetes and dementia in older people: a Best Clinical Practice Statement by a multidisciplinary National Expert Working Group. *Diabet Med*. 2014 Sep;31(9):1024–31.
- Feil DG, Zhu CW, Sultzer DL. The relationship between cognitive impairment and diabetes self-management in a population-based community sample of older adults with Type 2 diabetes. *J Behav Med*. 2012 Apr;35(2):190–9.