Aus dem Deutschen Diabetes-Zentrum
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Institut für Klinische Diabetologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Michael Roden

Untersuchung zu dem Vorliegen kognitiver Defizite bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Eva-Maria Gössmann
2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:
Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachter: Prof. Dr. med. Karsten Müssig
Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Thomas Meißner

Für meine Eltern

Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht.

Als Originalarbeit:

van Gemert T, Wölwer W, Weber K, Hoyer A, Strassburger K, Bohnau NT, Brüggen MA, Ovelgönne K, Gössmann EM, Burkart V, Szendroedi J, Roden M, Müssig K, GDS Group.

Cognitive Function Is Impaired in Patients with Recently Diagnosed Type 2 Diabetes, but Not Type 1 Diabetes. J Diabetes Res. 2018 Aug 9;2018:1470476. doi: 10.1155/2018/1470476. eCollection 2018.

Als Posterbeitrag auf dem Symposium der Medical Research School Düsseldorf am 09.05.2018:

Gössmann EM, Hoyer A, Wölwer W, Müssig K.

Untersuchung zu dem Vorliegen kognitiver Defizite bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus und Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko.

Zusammenfassung

Epidemiologische Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen Typ-2 Diabetes mellitus (T2DM) und kognitiven Defiziten hin, wobei die meisten Studien Patienten im höheren Alter und fortgeschrittenem Krankheitsverlauf untersuchten.

Diese Arbeit ging der Frage nach, ob kognitive Defizite bereits kurz nach der Diagnose der Diabetes-Erkrankung und/oder schon im prädiabetischen Stadium (Risikopersonen) vorliegen.

In dieser Querschnittsstudie wurde das Vorliegen kognitiver Defizite bei Patienten mit neu diagnostiziertem T2DM (n = 83) und bei Personen mit Prädiabetes (n = 21) mittels einer umfangreichen Testbatterie untersucht. Zudem wurde der Einfluss klinischer Faktoren (Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Nüchternglukose, HbA1c, Insulinsensitivität, kristalline Intelligenz) auf die Kognition anhand von Regressionsmodellen in der Gruppe der Patienten mit T2DM evaluiert.

Im Vergleich mit normativen Daten zeigten die Patienten mit T2DM (Alter 53 ± 9 Jahre, BMI 32,2 ± 6,1 kg/m², HbA1c 6,5 ± 0,9 %) schlechtere Ergebnisse in den Domänen verbales Gedächtnis und Lernen (Verbal-Memory-Test; p = 0,002), Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Symbol-Coding-Test; p = 0,020) sowie sozialer Kognition (Pictures-of-Facial-Affect Test; p <0,001). Die Personen mit Prädiabetes (Alter 54 ± 9 Jahre, BMI 35,4 ± 6,9 kg/m², HbA1c 5,6 ± 0,3 %) zeigten dagegen Einschränkungen im Bereich der motorischen Fähigkeiten (p = 0,035) und in der sozialen Kognition (Pictures-of-Facial-Affect Test; p = 0,006). Im direkten Gruppenvergleich lagen die motorischen Fähigkeiten der Personen mit Prädiabetes unter denen der Patienten mit T2DM (Token-Motor-Task; p = 0,026).

Bei der Regressionsanalyse gab es bei den Patienten mit T2DM eine Assoziation zwischen den kognitiven Leistungen und dem Alter (Symbol-Coding-Test, TMT-A, TMT-B), Geschlecht (Verbal-Fluency-Test), HbA1c (TMT-A) und Nüchternglukose (TMT-A) (alle p <0,05).

Die Untersuchungen deuten darauf hin, dass bereits kurz nach der Diabetes-Diagnose einzelne kognitive Domänen beeinträchtigt sind, wie verbales Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Höhere HbA1c-Werte waren mit schlechteren Leistungen im Bereich der Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitung assoziiert. Hingegen bestehen bei den Personen mit Prädiabetes nur wenige Beeinträchtigungen in kognitiven Leistungen.

Abstract

Epidemiological studies indicate an association between type 2 diabetes mellitus (T2DM) and cognitive dysfunction, with most studies examining patients of older age and advanced disease.

This work analysed whether cognitive deficits exist in early states of T2DM and/or already in prediabetic stages.

In this cross-sectional study, the presence of cognitive deficits in patients with recently diagnosed T2DM (n = 83) and individuals with prediabetes (n = 21) was examined using a comprehensive test battery. In addition, the association between clinical parameters (age, gender, Body-Mass-Index, fasting glucose, HbA1c, insulin sensitivity, crystalline intelligence) and cognitive function was evaluated in the group of patients with T2DM using linear regression models.

Patients with T2DM (age 53 ± 9 years, BMI 32.2 ± 6.1 kg/m², HbA1c 6.5 ± 0.9%) showed poorer results in the domains of verbal memory and learning (Verbal Memory Test; $p = 0.002$), attention and information processing speed (symbol coding test; $p = 0.020$) and social cognition (Pictures-of-Facial-Affect Test; $p < 0.001$) compared to an age-matched norm sample. In contrast, the individuals with prediabetes (age 54 ± 9 years, BMI 35.4 ± 6.9 kg/m², HbA1c 5.6 ± 0.3%) showed impairments in the domain of motor skills (Token Motor Task; $p = 0.035$) and social cognition (Pictures-of-Facial-Affect Test; $p = 0.006$). Individuals with prediabetes scored lower in the area of motor skills compared to patients with T2DM ($p = 0.026$).

The regression analysis showed an association between certain cognitive test results and age (symbol coding test, TMT-A, TMT-B), gender (verbal fluency test), HbA1c (TMT-A) and fasting glucose (TMT-A) (all $p < 0.05$).

This study indicates that cognitive domains such as verbal memory, attention and information processing speed are already impaired in early states of T2DM. Higher HbA1c was associated with impairments in the domains of attention and information processing speed. On the other hand, there are only few deficits among the individuals with prediabetes.

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
<	kleiner als
>	größer als
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
AGE's	*Advanced Glycation Endproducts*
Aß	Beta-Amyloid
BACS	*Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*
BMI	*Body-Mass-Index*
d	Effektstärke, *Cohens d*
DDS	Deutsche Diabetes-Studie
DDZ	Deutsches Diabetes-Zentrum
ED	Erstdiagnose
g/dl	Gramm pro Deziliter
GDM	Gestationsdiabetes
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	*High Density Lipoprotein*
HOMA	*Homeostasis Model Assessment*
IDF	*International Diabetes Federation*
IFCC	*International Federation of Clinical Chemistry*
IFG	*Impaired Fasting Glucose*
IGT	*Impaired Glucose Tolerance*
kg/m^2	Kilogramm pro Quadratmeter
LADA	*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*
LDL	*Low Density Lipoprotein*
MCI	*Mild Cognitive Impairment*
$mg \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$	Milligramm pro Kilogramm pro Minute
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/mol	Millimol pro Mol
MMSE	*Mini-Mental-Status-Test*
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Test der Version B
n	Anzahl
NGSP	*National Glycohemoglobin Standardization Program*
o.g.	oben genannt
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
p	statistische Signifikanz
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit

PFA-Test	*Pictures-of-Facial-Affect Test*
PLIS	Prädiabetes Lebensstil-Interventions-Studie
ß	Regressionskoeffizient
T1DM	Typ-1-Diabetes mellitus
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TMT-A	*Trail-Making-Test-A*
TMT-B	*Trail-Making-Test-B*
V0	Basisuntersuchung/ Visite 0
vs.	Versus

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

1.1 Diabetes mellitus 1

1.1.1 Epidemiologie 1

1.1.2 Definition, Klassifikation und Diagnostik 2

1.1.3 Komplikationen und Folgeerkrankungen 5

1.2 Kognition 6

1.3 Kognitive Defizite bei Diabetes mellitus 7

1.3.1 Kognitive Defizite bei T2DM 7

1.3.2 Risikofaktoren für die Entwicklung kognitiver Defizite bei Patienten mit Diabetes mellitus 9

1.3.3 Kognitive Defizite bei Personen mit Prädiabetes 14

2 Fragestellung 15

3 Material und Methoden 16

3.1 Studiendesign 16

3.2 Patientenkollektiv 16

3.3 Material 18

3.3.1 BACS 18

3.3.2 TMT 20

3.3.3 MWT-B 21

3.3.4 PFA-Test 21

3.4 Laborwerte und klinische Parameter 22

3.5 Auswertung und Datenanalyse 23

4 Ergebnisse 24

4.1 Studienpopulation 24

4.2 Kognitive Testergebnisse der Patienten mit T2DM und der Personen mit Prädiabetes 26

4.2.1 Kognitive Testergebnisse im Überblick 26

4.2.2 Kognitive Testergebnisse der einzelnen Subtests 27

4.3 Adjustierter Gruppenvergleich der kognitiven Testergebnisse zwischen Patienten mit T2DM und Personen mit Prädiabetes 29

4.4 Assoziationen zwischen klinischen Parametern und der kognitiven Funktion – eine Subgruppenanalyse bei Patienten mit T2DM 30

4.4.1 Demografische Einflussfaktoren 30

4.4.2 Kristalline Intelligenz als Einflussfaktor 31

4.4.3 Adipositas als Einflussfaktor 31

4.4.4 Metabolische Einflussfaktoren 31

5 Diskussion 35

5.1 Kognitive Defizite bei Patienten mit neu diagnostiziertem T2DM 35

5.2 Kognitive Defizite bei Personen mit Prädiabetes 39

5.3 Vergleich der kognitiven Funktionen bei Patienten mit T2DM und Risikopersonen für T2DM 41

5.4 Einflussfaktoren auf die Kognition – Subgruppenanalyse bei den Patienten mit T2DM 42

5.5 Limitationen und Stärken 48

5.6 Schlussfolgerung 49

Literaturverzeichnis 50

1 Einleitung

In der folgenden Arbeit soll das Vorliegen kognitiver Beeinträchtigungen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) und bei Menschen mit einem erhöhten Risiko für einen Diabetes mellitus näher untersucht werden. Es gibt eine Reihe von Forschungsarbeiten, die den Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und kognitiven Funktionseinschränkungen im Alter bzw. im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf untersucht haben [1-5]. Jedoch gibt es wenige Studien, die kognitive Defizite zu Beginn der Diabetes-Erkrankung [6, 7] und im prädiabetischen Stadium [8-10] analysiert haben.

Ziel dieser Arbeit ist es herauszufinden, ob kognitive Beeinträchtigungen bereits zu Beginn der Diabetes-Erkrankung vorliegen oder gar schon bei Menschen mit einem Prädiabetes. Erkenntnisse über die Entstehung und das Vorliegen kognitiver Defizite können von Bedeutung für Prävention, Früherkennung und Therapie sein. Aktuell werden bislang kognitive Beeinträchtigungen in der Diabetes-Therapie noch nicht hinreichend berücksichtigt. In Anbetracht der steigenden Inzidenz des T2DM in der Gesamtbevölkerung gewinnen diese Faktoren jedoch mehr und mehr an Bedeutung.

1.1 Diabetes mellitus

1.1.1 Epidemiologie

Diabetes mellitus ist angesichts seiner steigenden Prävalenz von zunehmender Bedeutung für das Gesundheitssystem. Laut dem Diabetes-Atlas der *International Diabetes Federation (IDF)* lag die Diabetes-Prävalenz im Jahr 2019 weltweit bei ca. 463 Millionen (Alter 20-79 Jahre), also 9,3% der Bevölkerung. Es wird geschätzt, dass bis zum Jahre 2045 die Anzahl an Diabetes-Erkrankungen weltweit bis auf 700 Millionen ansteigen wird [11]. In Deutschland haben ca. 9,5 Millionen Menschen einen Diabetes mellitus [11]. Die Zunahme der Anzahl Betroffener beruht vor allem auf einer Zunahme der Patienten mit T2DM. Veränderte Lebensgewohnheiten wie die Häufung von Bewegungsmangel und Übergewicht, aber auch die Alterung der Gesellschaft tragen unter anderem dazu bei. Laut Statistischem Bundesamt wird der Anteil der älteren Bevölkerung (65 Jahre und älter) in Deutschland von gegenwärtig 21% auf 29% im Jahr 2030 ansteigen [12].

Darüber hinaus wird eine hohe Dunkelziffer an nicht-diagnostiziertem Diabetes angenommen. In Deutschland wird die Dunkelziffer des Diabetes mellitus auf ca. 4,5 Millionen Menschen geschätzt [11]. Vor allem bei Patienten mit T2DM kann die Erkrankung lange unentdeckt bleiben und so frühzeitig zu Folgeerkrankungen führen. Der Diabetes mellitus ist zudem mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden [11].

1.1.2 Definition, Klassifikation und Diagnostik

Diabetes mellitus bezeichnet Stoffwechselerkrankungen, deren gemeinsames Merkmal die chronische Hyperglykämie darstellt. Hervorgerufen wird die Hyperglykämie durch eine gestörte Insulinsekretion (Typ-1-Diabetes), eine verminderte Insulinsensitivität (Typ-2-Diabetes) oder durch eine Kombination von beidem. [13]

Die ätiologische Klassifikation des Diabetes mellitus nach dem *Expert Commitee der American Diabetes Association* unterscheidet folgende Hauptgruppen [14]:

1. Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) (ca. 5-10%)
   - immunologisch
   - idiopathisch
2. Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) (ca. 90%)
3. Andere spezifische Diabetesformen
   - Genetische Defekte der ß-Zellfunktion: *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY)
   - Genetische Defekte der Insulinwirkung
   - Erkrankungen des exokrinen Pankreas (z.B. Pankreatitis, Trauma, Neoplasien)
   - Endokrinopathien (z.B. Cushing-Syndrom)
   - Infektionen
   - Medikamentös-chemisch induziert
   - Genetische Syndrome, die mit einem Diabetes assoziiert sind (z.B. Down-, Turner-, Klinefelter-Syndrom)
4. Gestationsdiabetes

Während sich der T1DM vor allem im Kindes- und Jugendalter manifestiert und häufig akut beginnt, tritt der T2DM dagegen im mittleren bis späten Erwachsenenalter auf und ist charakterisiert durch einen meist schleichenden Beginn mit unspezifischen Symptomen. [13]

Ursächlich ist beim T1DM eine ß-Zelldestruktion der Langerhans-Inseln des endokrinen Pankreas mit der Folge eines absoluten Insulinmangels, der eine lebenslange Insulinsubstitution erfordert. Die Destruktion wird meistens immunologisch durch Auto-Antikörper vermittelt. Erst ab einem Untergang von 80% der ß-Zellen zeigen sich die ersten klinischen Symptome. Eine Sonderform des spät-manifesten T1DM im Erwachsenenalter ist der *Latent Autoimmune Diabetes in Adults* (LADA). Der T1DM ist im Vergleich zum T2DM häufiger mit Blutglukose-Schwankungen und schweren Hypoglykämien behaftet. Zudem bestimmen vaskuläre Folgeerkrankungen den Krankheitsverlauf. Viele Patienten mit T1DM zeigen nach 10-15 Jahren mikrovaskuläre Komplikationen, wie die diabetische Nephropathie und Retinopathie. [13, 15]

Der häufigere T2DM beruht auf einer Kombination aus peripherer Insulinresistenz und einer inadäquaten Insulinsekretion, welches zu einem relativen Insulinmangel führt. Häufig geht dem T2DM eine jahrelange Phase mit erhöhter Nüchternglukose (*impaired fasting glucose*, IFG) und/oder gestörter Glukosetoleranz (*impaired glucose tolerance*, IGT) voraus, die als Prädiabetes bezeichnet werden. Nach aktuellen Schätzungen entwickeln bis zu 70 % der Personen mit einer IFG oder IGT im Verlauf einen manifesten Diabetes [16]. Der T2DM und der Prädiabetes sind beide häufig mit dem metabolischen Syndrom vergesellschaftet, das sich aus stammbetonter Adipositas und mindestens zwei der Kriterien Dyslipidämie, arterieller Hypertonie und Hyperglykämie zusammensetzt (IDF-Kriterien 2005, [17]). Eine Adipositas gilt als ein wesentlicher Faktor, die Insulinresistenz zu verstärken. Die Therapie des T2DM beruht auf einem multimodalen Behandlungskonzept bestehend aus Lebensstilinterventionen (Änderung der Ernährungsgewohnheiten, Bewegung), oralen Antidiabetika und/oder einer Insulintherapie. [13, 15]

In Tabelle 1 sind die diagnostischen Kriterien des Diabetes mellitus dargestellt.

	Nüchtern-Plasma-Glukose	2-h-Wert im oGTT	HbA1c
Normalbefund	<100 mg/dl (< 5,6 mmol/l)	<140 mg/dl (< 7,8 mmol/l)	<5,7% (< 39 mmol/mol Hb)
Gestörte Glukosehomöostase	100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) abnorme Nüchternglukose (IFG)	140-199 mg/dl (7,8-11,0mmol/l) gestörte Glukosetoleranz (IGT)	5,7-6,4% (39-48 mmol/mol Hb)
Diabetes mellitus	≥126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l)	≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)	≥6,5% (≥ 48 mmol/mol Hb)

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien für einen Diabetes mellitus. Grenzwerte im venösen Plasma (nach der *American Diabetes Association* [14] und Deutschen Diabetes Gesellschaft [18]).
Hb: Hämoglobin; IFG: *Impaired Fasting Glucose*; IGT: *Impaired Glucose Tolerance*; oGTT: oraler Glukosetoleranztest

Als weitere Diabetesform bezeichnet der Gestationsdiabetes dagegen eine Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft mittels eines oralen Glukosetoleranz-Test (oGTT) diagnostiziert wird. Gemäß der S3-Leitlinie „Gestationsdiabetes mellitus“ wird allen Schwangeren empfohlen in der 24.-28. Schwangerschaftswoche einen oGTT durchführen zu lassen. Die diagnostischen Kriterien des Gestationsdiabetes bei Durchführung eines 75-g-oralen Glukosetoleranztest sind in Tabelle 2 abgebildet. [13, 19]
Die Prävalenz des Gestationsdiabetes lag im Jahr 2017 bei 5,97% (40.450 Fälle) in Deutschland [20]. Dabei ist ein jährlicher Anstieg der Fälle zu verzeichnen [20]. Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen beruhen auf einem relativen Insulinmangel, da sich in der zweiten Schwangerschaftshälfte eine physiologische Insulinresistenz entwickelt [19]. Durch die unzureichende Kompensation der Insulinresistenz entsteht eine Hyperglykämie in der Schwangerschaft. Aufgrund dieser typischen Veränderungen und dem Vorliegen von Übergewicht bei einem Großteil der betroffenen Schwangeren stellt der Gestationsdiabetes eine Variante des Prä-Typ-2-Diabetes dar, der durch eine gestörte Glukosetoleranz und erhöhte Glukosespiegel gekennzeichnet ist. [13, 19]

Nach der Schwangerschaft normalisieren sich die Glukosewerte in den meisten Fällen wieder. Jedoch entwickeln 35-60% der Frauen mit einem Gestationsdiabetes innerhalb von zehn Jahren einen T2DM, das einem sieben- bis zehnfach erhöhten Risiko im Vergleich zu glukosetoleranten Schwangeren entspricht [20]. Frauen mit Gestationsdiabetes stellen demnach ebenfalls eine Risikogruppe für einen T2DM dar.

Zeitpunkt **24+0 - 27+6 SSW**	**Nüchtern-Plasma-Glukose**	**1-h-Wert im oGTT**	**2-h-Wert im oGTT**
Gestationsdiabetes	≥ 92 mg/dl	≥ 180 mg/dl	≥ 153 mg/dl

Tabelle 2: Diagnostische Kriterien für einen Gestationsdiabetes. Grenzwerte im venösen Plasma bei Durchführung eines 75-g-oralen Glukosetoleranztest (nach der *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*, IADPSG). [19, 21]
oGTT: oraler Glukosetoleranztest; SSW: Schwangerschaftswoche

1.1.3 Komplikationen und Folgeerkrankungen

Diabetes mellitus ist mit zahlreichen Komplikationen und langfristigen Schäden assoziiert. Neben den akuten Stoffwechselentgleisungen wie schweren Hypoglykämien, der diabetischen Ketoazidose (meist T1DM) und dem hyperosmolaren Koma (meist T2DM), zählen zu den Langzeitkomplikationen die Makro- und Mikroangiopathien. [15]

Zu den makrovaskulären Komplikationen gehören die Arteriosklerose mit erhöhtem Risiko für Myokardinfarkt und Schlaganfall sowie die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Menschen mit Diabetes, besonders in Verbindung mit arterieller Hypertonie, gelten als Hochrisikogruppe für kardiovaskuläre Erkrankungen mit einem 2- bis 4-fach erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Bereits in den Vorstadien des T2DM besteht ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen [22] und Langzeitkomplikationen [16]. Ursächlich ist vermutlich die Häufung von Insulinresistenz und den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren schon in den prädiabetischen Stadien. [15]

Mikrovaskuläre Komplikationen sind diabetesspezifisch und betreffen die kleinen Gefäße von Auge, Niere, Nervensystem und Gefäßsystem. Folgen können eine diabetische Retinopathie mit drohender Erblindung, die diabetische Nephropathie mit

Glomerulosklerose und Nierenfunktionseinschränkungen sowie eine sensomotorische oder autonome Neuropathie sein. [15]
Das Risiko, mikro- und makrovaskuläre Komplikationen zu entwickeln, steigt mit der Erkrankungsdauer und mit der Höhe der Blutglukose- und HbA1c-Werte [23]. Die Hyperglykämie stellt somit einen zentralen Risikofaktor dar. Prognostisch bedeutsam sind deshalb eine optimale Einstellung der Blutglukosewerte und die Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Hypertonie und Dyslipidämie.
Als weitere Komplikation wird in der Literatur vermehrt über kognitive Beeinträchtigungen bei Patienten mit Diabetes mellitus berichtet [1-5], auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

1.2 Kognition

Der Begriff Kognition (lat. cognitio = „Erkennen“) bezeichnet einen Sammelbegriff für höhere Hirnleistungen eines Individuums, die mit dem Erkennen und der Informationsverarbeitung zusammenhängen. Zwischen einem Umweltreiz und der menschlichen Reaktion laufen zahlreiche kognitive Vorgänge ab. Dazu gehören basale kognitive Prozesse wie Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Lernen, Sprache und exekutive Funktionen. Diese werden in der angloamerikanischen Literatur auch als "Neurokognition" bezeichnet. Die exekutiven Funktionen beinhalten komplexe kognitive Bereiche wie Handlungsplanung, Problemlösungen, Flexibilität des Denkens und das Arbeitsgedächtnis. [24, 25]
Darüber hinaus werden in neuerer Zeit auch sogenannte "soziale Kognitionen" betrachtet: diese sind definiert als kognitive Prozesse, die der sozialen Interaktion zugrunde liegen und umfassen u.a. die soziale Wahrnehmung, die Affektdekodierung und die sogenannte "Theory of Mind" [26].

Beeinträchtigte kognitive Funktionen zeigen sich in einer Minderung der geistigen Leistungsfähigkeit unterschiedlicher Ausprägung. Die Aufnahme, Verarbeitung, Speicherung und der Abruf von Informationen können gehemmt sein. Dadurch können Gedächtnisprobleme, Lernschwierigkeiten oder auch Probleme beim Lösen von komplexen Aufgaben entstehen. [24, 25]

1.3 Kognitive Defizite bei Diabetes mellitus

Folgen des Diabetes mellitus sind nach neuen Erkenntnissen pathologische Veränderungen des zentralen Nervensystems mit Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit. Eine kognitive Funktionseinschränkung wird in der Literatur sowohl für einen T1DM [27-30] als auch für einen T2DM [1-5, 31] beschrieben. Darüber hinaus wird bei Patienten mit Diabetes mellitus ein 50-100% erhöhtes Risiko für Demenz, einschließlich vaskulärer und Alzheimer-Demenz, im Vergleich zur Normalbevölkerung angenommen [32]. Die Ätiologie ist jedoch bisher ungeklärt. Unterstützt wird die Annahme diabetes-assoziierter kognitiver Beeinträchtigungen durch neue Erkenntnisse aus bildgebenden Verfahren, die auf neurodegenerative Prozesse und zerebrale Veränderungen bei Patienten mit Diabetes hindeuten [33, 34]. Einige wenige Studien zeigen, dass auch Personen mit Prädiabetes und/oder metabolischem Syndrom bereits ein erhöhtes Risiko aufweisen, leichte kognitive Beeinträchtigungen aber auch eine Demenz zu entwickeln [8, 35].

1.3.1 Kognitive Defizite bei T2DM

In einer Reihe von Querschnitts- und Longitudinalstudien wird beschrieben, dass es einen bedeutsamen Zusammenhang zwischen T2DM und kognitiven Funktionseinschränkungen bei älteren Patientenkollektiven gibt [8, 34, 36-38]. Dabei wurden unterschiedliche neuropsychologische Testverfahren, angefangen von einfachen globalen kognitiven Tests wie dem Mini-Mental-Status-Test (MMSE) bis hin zu umfangreichen Testbatterien gewählt, um die kognitive Leistung zu beurteilen.
Mehrere Reviews betrachten die bisherigen Studien systematisch [8, 34, 36, 37]. Verschiedene kognitive Domänen können betroffen sein. Bei den Patienten mit T2DM werden vorrangig Beeinträchtigungen in basalen kognitiven Prozessen („Neurokognition“), insbesondere des verbalen Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, der psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit und der exekutiven Funktionen beschrieben [8, 38]. Mögliche Beeinträchtigungen in sozial-kognitiven Prozessen sind bislang kaum untersucht.
Es werden passagere kognitive Funktionseinschränkungen im Rahmen von Hypoglykämien und Hyperglykämien von leichten kognitiven Störungen (*mild cognitive impairment, MCI*) und Demenz unterschieden [39]. Eine passagere kognitive Beeinträchtigung wird in Studien bei Patienten mit Diabetes mellitus in allen

Altersgruppen im Rahmen von Hypoglykämien mit Blutglukosewerten < 60 mg/dl und Hyperglykämien mit Blutglukosewerten > 250 mg/dl beschrieben [39]. Patienten mit T1DM sind häufiger von Blutglukoseschwankungen betroffen als Patienten mit T2DM.
Der Begriff *MCI* beschreibt andauernde leichte Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit, wie z.B. Gedächtnisstörungen, Lernschwierigkeiten und Konzentrationsstörungen, die die Aktivitäten des alltäglichen Lebens nicht beeinträchtigen [39, 40]. Die Ausprägung der Symptome ist nicht so stark, dass die Diagnose einer Demenz oder eines Delirs gestellt werden kann. Davon abzugrenzen ist die Demenz, bei der kognitive Beeinträchtigungen zu Einschränkungen der Alltagsfunktionen führen. Die Prävalenz von MCI in der Allgemeinbevölkerung zeigte in epidemiologischen Studien eine weite Spanne und reichte von 3-19% bei den > 65-Jährigen [39]. In einigen epidemiologischen Studien wurde bei den Patienten mit T2DM ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen eines MCI beschrieben [40, 41]. Eine Metaanalyse von Cheng et al. zeigte in zwei Studien, die den Zusammenhang zwischen MCI und T2DM untersuchten und zusammen betrachtet 393 Teilnehmer umfassten, ein um 20% erhöhtes gepooltes Risiko für das Vorliegen eines MCI bei Patienten mit T2DM im Vergleich zu stoffwechselgesunden Personen [40, 41]. Patienten mit T2DM scheinen ein erhöhtes Risiko zu haben, dass ein MCI in eine Demenz übergeht [40].
Risikofaktoren für die Entwicklung kognitiver Beeinträchtigungen bei Patienten mit T2DM werden in Kapitel 1.3.2 beschrieben.
In den letzten Jahren wurden kognitive Beeinträchtigungen bei Patienten mit Diabetes mellitus und hierfür entsprechende Empfehlungen mit in die Leitlinien aufgenommen [39]. Es ist für die betroffenen Patienten und ihre Angehörigen von großer Wichtigkeit, dass kognitive Defizite frühzeitig erkannt werden, um Fehler im Diabetesmanagement (z.B. unvollständige Medikamenteneinnahme, Fehler im Ernährungsmanagement, wie das Auslassen von Mahlzeiten oder die Aufnahme großer Mengen von einfachen Kohlenhydraten, oder Fehldosierungen bei der Insulintherapie) und folglich Blutglukoseschwankungen zu vermeiden [39]. Für die Risikogruppen (v.a. Patienten mit T2DM im Alter > 65 Jahre mit langer Diabetesdauer oder kardiovaskulären Risikofaktoren) werden Screeninginstrumente diskutiert [39, 40]. Insbesondere geht es darum, eine Demenz, die alltägliche Funktionen einschränkt, frühzeitig zu detektieren.

Es stellt sich die Frage, wann im Krankheitsverlauf die kognitiven Beeinträchtigungen entstehen. In einigen longitudinalen Studien zeigen sich zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung bei Patienten mit T2DM keine Leistungsminderungen, in der Folgeuntersuchung jedoch schon [42, 43]. Demgegenüber konnten in einer Longitudinalstudie der Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group, die über vier Jahre verlief, kognitive Defizite sowohl in der Eingangs- als auch in der Folgeuntersuchung nachgewiesen werden [44]. Der Großteil der vorliegenden Studien bei T2DM, die einen positiven Zusammenhang schildern, untersuchte ältere Personen mit Diabetes, die häufig einen langen Krankheitsverlauf und/oder weitere Komplikationen aufwiesen.

1.3.2 Risikofaktoren für die Entwicklung kognitiver Defizite bei Patienten mit Diabetes mellitus

Die zugrunde liegenden Mechanismen für Diabetes-assoziierte kognitive Beeinträchtigungen sind aktueller Gegenstand der Forschung. Es werden verschiedene Risikofaktoren diskutiert, die möglicherweise eine wichtige Rolle spielen. Vermutet wird ein multifaktorielles Geschehen (Abb. 1). Als bedeutungsvolle Risikofaktoren für kognitive Defizite bei Patienten mit Diabetes mellitus werden in der Literatur vorrangig chronische Hyperglykämien, eine erhöhte Insulinresistenz, mikrovaskuläre Komplikationen und eine lange Krankheitsdauer diskutiert [32, 34]. Der T2DM wird vorwiegend im höheren Lebensalter diagnostiziert. Begleitend bestehen häufig weitere Komorbiditäten wie eine arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Adipositas, Schlaganfall und Depression. Es ist unzureichend geklärt, inwiefern diese Faktoren ebenfalls einen Einfluss auf kognitive Beeinträchtigungen haben.

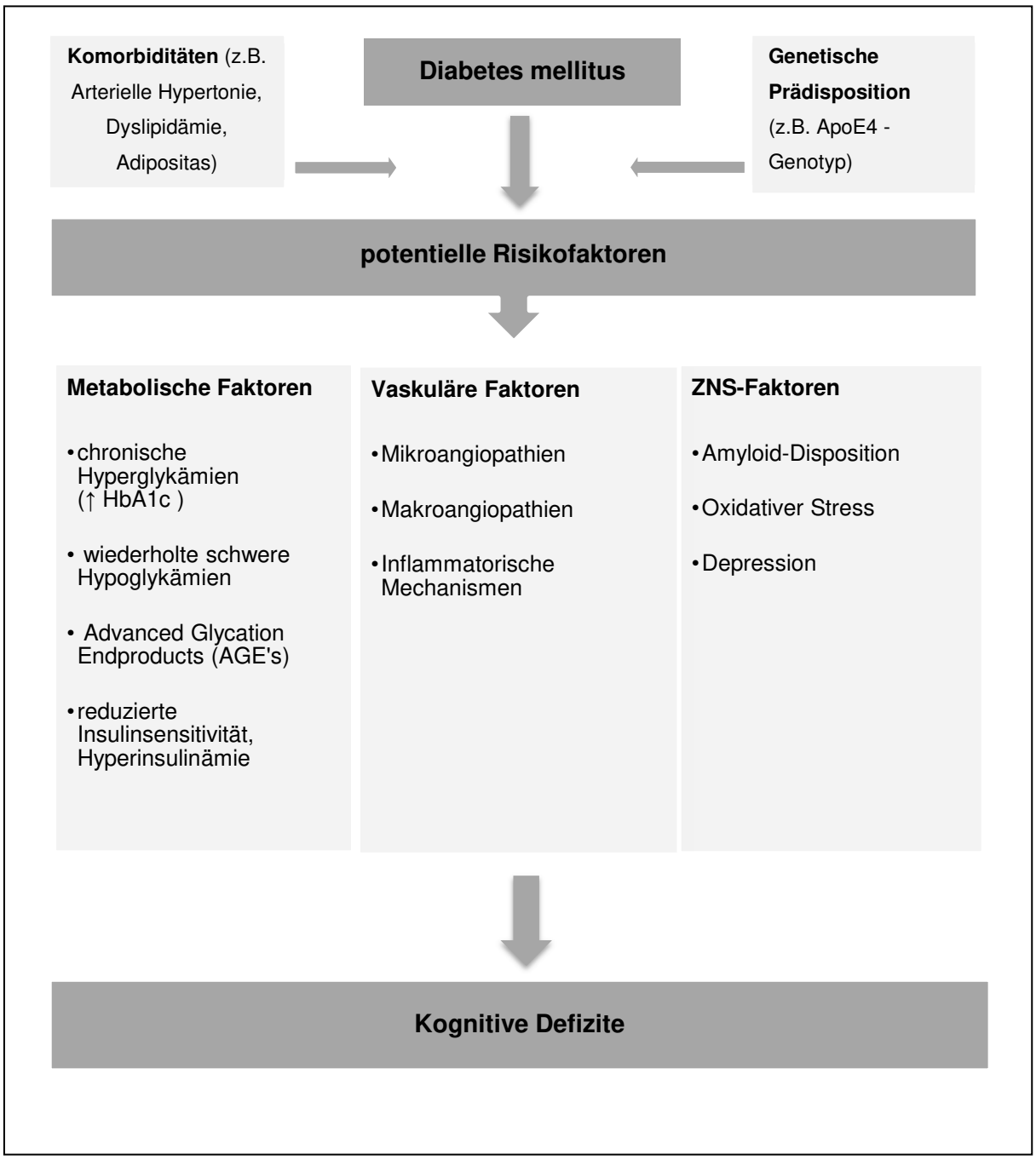

Abb. 1: Potentielle Risikofaktoren für die Entwicklung kognitiver Defizite bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus. In der Literatur werden mögliche Risikofaktoren diskutiert, die an der Entwicklung kognitiver Defizite bei Patienten mit T2DM beteiligt sind und hier schematisch aufgeführt werden. Angelehnt an [32, 34]**.**
ApoE4: Apolipoprotein E4

Chronische Hyperglykämien

Die Hyperglykämie gilt als zentraler Risikofaktor für die bisher bekannten Folgeschäden des Diabetes mellitus. Hyperglykämien können sich ebenfalls negativ auf Hirnfunktionen auswirken. Hohe HbA1c-Werte, ein Marker für chronische Hyperglykämien, sind bei Patienten mit Diabetes mellitus mit einer schlechteren Gedächtnisleistung [4, 45-48] und Veränderungen des Hippocampus assoziiert [45, 49]. Auch bei Stoffwechselgesunden zeigen höhere Blutglukosespiegel in einer Querschnittsstudie einen negativen Einfluss auf die kognitive Funktion [45]. In einer großen Querschnittsstudie, die 3000 Teilnehmer mit T2DM in einem mittleren Alter von 62,5 Jahren umfasste und einen Teilpfad der ACCORD-MIND-Studie darstellte, zeigte sich eine Assoziation zwischen einem erhöhten HbA1c und kognitiven Defiziten in allen vier durchgeführten Tests [47]. In keinem der Tests bestand eine Assoziation zu der Nüchternglukose. Demgegenüber korrelierte in der Zutphen Studie eine erhöhte Nüchternglukose mit schlechteren kognitiven Testresultaten, gemessen anhand des MMSE-Tests [50]. Ebenfalls ging ein erhöhter HbA1c-Wert mit einem beschleunigten kognitiven Abbau bei Patienten mit Diabetes in einer Longitudinalstudie der Rancho Bernado Studien-Kohorte einher. Jedoch konnte dieser Zusammenhang nur für Frauen im Verbal-Fluency-Test nachgewiesen werden [4]. Es existieren aber auch Publikationen, die keinen Zusammenhang zwischen HbA1c und kognitiver Funktion ergaben [44].

Das HbA1c stellt einen modifizierbaren Einflussfaktor dar. Patienten mit Diabetes mellitus profitierten in einigen Studien von einer besseren Einstellung der Blutglukosespiegel hinsichtlich der kognitiven Funktionen [51-53]. Eine intensivierte Diabetestherapie (medikamentöse Therapie beginnend mit zwei oder mehr Antidiabetika, Ziel HbA1c < 6,0%) zeigte jedoch keinen Vorteil gegenüber einer konventionellen Therapie (Ziel HbA1c 7,0-7,9%) hinsichtlich der Entwicklung von kognitiven Defiziten [54].

Des Weiteren besteht die Annahme, dass erhöhte Glukosespiegel mit einer erhöhten Demenz-Inzidenz vergesellschaftet sind. Dieser Zusammenhang zeigte sich unter anderem in einer großen Longitudinalstudie über 6,8 Jahre mit 2067 Teilnehmern in einem mittleren Alter von 76 Jahren [55].

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Hyperglykämien möglicherweise einen zentralen Risikofaktor bei der Entwicklung funktioneller und struktureller Veränderungen des Gehirns darstellen.

Bezüglich der zugrunde liegenden Pathomechanismen gibt es verschiedene Ansätze. Es wird angenommen, dass hohe Glukosewerte durch die Bildung von oxidativem Stress direkt toxisch auf das Gehirn wirken [32, 56, 57]. Bei chronisch hohen Glukose-Werten werden ausserdem vermehrt *Advanced Glycation Endproducts* (AGE's) gebildet. Der toxische Effekt der AGE's wird zum Einen direkt durch oxidativen Stress und die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies hervorgerufen. Zum Anderen werden durch die Aktivierung von Mikrogliazellen Entzündungsprozesse ausgelöst, die Neurone schädigen [32, 56, 57]. Eine vermehrte Bildung von senilen Plaques, eine Alzheimer-typische Veränderung, wird möglicherweise auch durch die Glykation von ß-Amyloid und τ-Protein gefördert [57].
Darüber hinaus können erhöhte Glukosespiegel das Gehirn indirekt schädigen. Über Glukose-vermittelte Prozesse entstehen mikrovaskuläre Veränderungen. Diese behindern die zerebrale Mikrozirkulation und können zu schleichenden Ischämien und Mikroinfarkten führen, die möglicherweise Strukturveränderungen und kognitive Beeinträchtigungen hervorrufen [32].
Zusammenfassend vermitteln chronische Hyperglykämien vermutlich insbesondere über oxidativen Stress, einer Ansammlung von AGE's und mikrovaskulären Veränderungen einen toxischen Effekt auf das neuronale Gewebe und begünstigen auf diese Weise die Entwicklung kognitiver Beeinträchtigungen bei Patienten mit Diabetes.

Reduzierte Insulinsensitivität und Hyperinsulinämie

Eine reduzierte Insulinsensitivität und die dadurch bedingte kompensatorische Hyperinsulinämie tragen vermutlich ebenfalls zu der Entwicklung kognitiver Defizite, einschließlich Demenz bei [50, 57-60].
Es wurde lange Zeit vermutet, dass Insulin nur eine periphere Funktion aufweist. Insulin reguliert jedoch auch zentralnervöse Funktionen [32, 56]. Im Bereich des Kortex und Hippocampus, der eine wichtige Rolle für Gedächtnis und Lernen besitzt, sind zahlreiche Insulinrezeptoren vorhanden [61]. Es wird angenommen, dass Insulin demzufolge in die kognitiven Funktionen des Gehirns integriert ist. Insulin wird über einen sättigbaren Transporter über die Blut-Hirn-Schranke in das ZNS befördert [62]. Im ZNS wird Insulin von dem *Insulin Degrading Enzyme* abgebaut, das auch für den Abbau von Beta-Amyloid (Aß) verantwortlich ist [57, 63]. Bei hohen Insulinspiegeln konkurriert Insulin, das eine höhere Affinität besitzt, mit Aß um das Enzym (kompetitive

Hemmung). Es kommt zu einem reduzierten Abbau von Aß und folglich zu einer Ansammlung des Proteins im ZNS [57, 63]. Aß führt zur Bildung von Amyloid-Plaques, Eiweißablagerungen der weißen Substanz, die für die Alzheimer-Demenz kennzeichnend sind. Neurodegenerative Prozesse werden somit möglicherweise durch eine Insulinresistenz und Hyperinsulinämie gefördert. Außerdem wird im höheren Alter eine Veränderung der Insulinsignalkaskade im Gehirn beschrieben; diese scheint bei älteren Menschen mit Demenz noch deutlicher ausgeprägt zu sein [32]. Die zerebrale Insulinwirkung am Hippocampus ist durch eine veränderte Rezeptordichte gestört [32]. All diese Prozesse bilden möglicherweise die Grundlage für kognitive Funktionseinschränkungen bei Patienten mit erhöhter Insulinresistenz.

Adipositas

Epidemiologische Untersuchungen weisen darauf hin, dass es einen Zusammenhang zwischen Adipositas und kognitiven Defiziten gibt. So wurden in einem Review sechs Studien systematisch betrachtet, die den genannten Zusammenhang untersuchten [8]. Adipositas war in einer von drei Querschnittsstudien und zwei von drei Longitudinalstudien mit einer signifikant reduzierten kognitiven Leistung assoziiert [8]. Die Adipositas wurde überwiegend anhand des BMI bestimmt, in einzelnen Studien auch anhand des Taille-Hüftumfangs. Betroffen war mehrheitlich die kognitive Flexibilität, gefolgt von Wahrnehmung, Gedächtnis sowie der Verarbeitungsgeschwindigkeit [8]. Die genannten Studien adjustierten für Alter, Geschlecht und Bildungsgrad sowie teilweise auch für kardiovaskuläre Risikofaktoren wie z.B. T2DM, arterielle Hypertonie und Dyslipidämie.

In einer langjährigen prospektiven Studie über einen Beobachtungszeitraum von 27 Jahren konnte sogar bei Personen mittleren Alters mit Adipositas ein erhöhtes Risiko für das spätere Auftreten von Demenz nachgewiesen werden [64].

Verschiedene Studien konnten somit auch Adipositas als unabhängigen Risikofaktor für kognitive Funktionseinschränkungen identifizieren.

Lange Krankheitsdauer

Fraglich ist, zu welchem Zeitpunkt kognitive Defizite im Krankheitsverlauf des Diabetes entstehen. Langzeitkomplikationen, wie die Mikroangiopathien, entwickeln sich überwiegend im späteren Krankheitsverlauf bedingt durch eine schlechte Stoffwechseleinstellung. Es liegen epidemiologische Langzeitbeobachtungen vor, die

beschrieben, dass das Auftreten kognitiver Defizite bei Patienten mit T2DM ebenfalls mit einer langen Krankheitsdauer korrelierte [1, 3, 29]. Vermutlich wird die Assoziation einer langen Krankheitsdauer mit kognitiven Defiziten über die HbA1c-Spiegel moduliert [65]. In der beschriebenen Studie bestanden zwischen hohen HbA1c-Werten sowie langer Krankheitsdauer Assoziationen mit kognitiven Defiziten. Wohingegen sich bei niedrigen HbA1c-Werten und langer Diabetesdauer keine Assoziation mit kognitiven Defiziten zeigte. Es gibt aber auch Untersuchungen, die keinen Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und einem erhöhten Risiko für kognitive Leistungsminderungen beschrieben [32]. Auch mögliche Verzerrungen der Ergebnisse durch bereits vor der Diabetes-Diagnose vorhandene kognitive Defizite bei Personen mit Prädiabetes müssen in Betracht gezogen werden.

1.3.3 Kognitive Defizite bei Personen mit Prädiabetes

Für ein multifaktorielles Geschehen spricht weiterhin, dass auch bei Personen mit Prädiabetes bereits ein erhöhtes Risiko für kognitive Funktionseinschränkungen beschrieben wurde [8-10, 35]. Bei dem Prädiabetes liegen eine gestörte Glukosetoleranz und/oder eine erhöhte Nüchternglukose vor, sodass die Körpergewebe über einen längeren Zeitraum erhöhten Glukosespiegeln und erhöhten Insulinkonzentrationen ausgesetzt sind. Zusätzlich kann begleitend eine Adipositas mit reduzierter Insulinsensitivität und gesteigerter Inflammation vorliegen. Es sind demzufolge bereits im prädiabetischen Stadium einige der oben genannten Risikofaktoren für Diabetes-assoziierte kognitive Defizite vorhanden. Jedoch zeigten nicht alle Studien, dass Personen mit Prädiabetes eine schlechtere kognitive Leistungsfähigkeit haben als Gesunde [2, 66, 67].
In welchem Ausmaß kognitive Defizite bereits im prädiabetischen Stadium vorliegen, wird kontrovers diskutiert. Deshalb sollen in dieser Arbeit die Personen mit Prädiabetes mit untersucht und mit den Patienten mit T2DM verglichen werden.

2 Fragestellung

In den vorausgegangenen Studien wird dargelegt, dass Diabetes mellitus zu kognitiven Beeinträchtigungen führen kann. Hinsichtlich des Vorliegens kognitiver Leistungsminderungen bei Personen mit erhöhtem Diabetesrisiko liegen widersprüchliche Daten vor. Der Großteil der Studien bei Patienten mit Diabetes umfasst ältere Bevölkerungsschichten und/oder Patienten mit langem Krankheitsverlauf. Es liegen bisher wenige Studien vor, die kognitive Leistungen bei Patienten mit T2DM zu Beginn ihrer Erkrankung oder bei Personen im prädiabetischen Stadium untersuchten.

Ziel dieser Untersuchung ist es, mithilfe einer umfangreichen Testbatterie zu überprüfen, ob und in welchem Ausmaß bei Patienten mit neu diagnostiziertem T2DM und Personen mit Prädiabetes bereits kognitive Defizite vorliegen. Des Weiteren werden mögliche Risikofaktoren anhand klinischer Untersuchungen erfasst und in Korrelation gesetzt. Diese Erkenntnisse sind von wesentlichem Interesse für die Risikobewertung und können zu dem Verständnis über die Entstehung kognitiver Defizite bei Patienten mit T2DM und bei Risikopersonen für einen T2DM beitragen.

Die zu prüfenden Fragen sind im Einzelnen:

1) Liegen bei Patienten mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes (Erstdiagnose < 1 Jahr) kognitive Defizite vor? Falls ja, welche kognitiven Domänen sind besonders betroffen?
2) Liegen bei Personen mit erhöhtem Risiko für einen T2DM (= Personen mit Prädiabetes) bereits kognitive Defizite vor?
3) Bestehen Unterschiede im Gruppenvergleich zwischen Patienten mit neu diagnostiziertem T2DM und Personen mit Prädiabetes hinsichtlich kognitiver Funktionseinschränkungen?
4) Korrelieren bestimmte Risikofaktoren wie die Nüchternglukose, der HbA1c-Wert, die Insulinresistenz, BMI und Alter mit kognitiven Funktionseinschränkungen?

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die Datenerhebung wurde am Deutschen Diabetes-Zentrum (DDZ) in Düsseldorf im Zeitraum von Juni 2013 bis September 2014 durchgeführt. Insgesamt wurden 104 Probanden untersucht, davon 83 Patienten mit neu diagnostiziertem T2DM und 21 Personen mit Prädiabetes (Risikopersonen für T2DM). Die Personen wurden im Rahmen zwei verschiedener Studien des DDZ rekrutiert, wie die Abb. 2 zeigt. Das Ethikvotum der Studien und die schriftliche Einverständniserklärung der Probanden liegen vor. Die Studiennummer der Deutschen Diabetes-Studie (DDS) lautet 4508 (früher 2478) und die der Prädiabetes-Lebensstil-Interventionsstudie (PLIS) 4025.

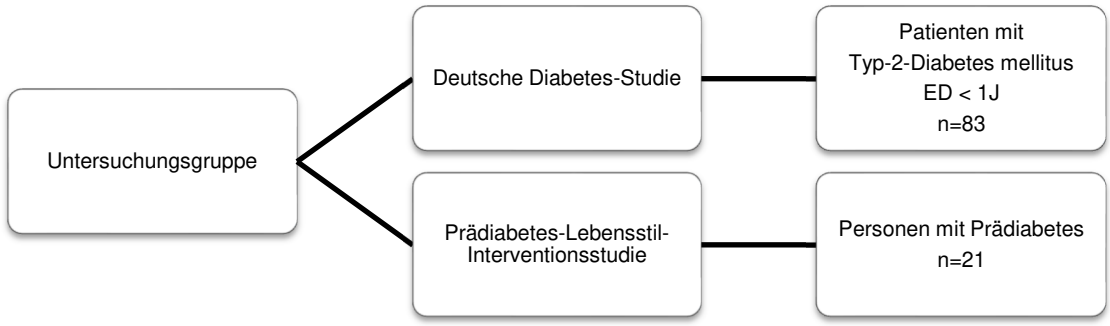

Abb. 2: Studienzugehörigkeit der Probanden.
Die Patienten mit Diabetesdiagnose innerhalb des letzten Jahres wurden über die Deutsche Diabetes-Studie rekrutiert. Über die Prädiabetes-Lebensstil-Interventionsstudie wurden die Risikopersonen für einen T2DM akquiriert.
ED: Erstdiagnose; J: Jahr; n: Anzahl Personen.

3.2 Patientenkollektiv

Patienten mit T2DM aus der Deutschen Diabetes-Studie

Im Rahmen der DDS werden Patienten mit neu diagnostiziertem T1DM und T2DM im Alter von 18-69 Jahren innerhalb der ersten zwölf Monate nach Diagnosestellung eingeschlossen. In der prospektiven Studie werden die Teilnehmer über einen Zeitraum von zehn Jahren beobachtet und der Krankheitsverlauf einschließlich des

Auftretens von Folgeerkrankungen dokumentiert. Ziel der Studie ist die Risikobewertung von Diabetes-assoziierten Komplikationen und Folgeerkrankungen und die Verbesserung einer gezielten Therapie. Klinische Untersuchungen erfolgen zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung im ersten Jahr sowie bei den Folgeuntersuchungen nach fünf und zehn Jahren. Ausgeschlossen aus der DDS sind Personen unter Immunsuppression, mit malignen Erkrankungen, psychiatrischen Erkrankungen, Suchterkrankungen, schwerer Herzinsuffizienz, schwerer Nierenfunktionsstörung sowie Frauen in der Schwangerschaft.
Für diese Arbeit wurden nur die Patienten mit T2DM einbezogen. Die kognitive Testung erfolgte bei den 83 Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung (V0).

Personen mit Prädiabetes aus der Prädiabetes Lebensstil-Interventionsstudie

Die PLIS-Studie ist eine prospektive, randomisierte, multizentrische Interventionsstudie, in die Risikopersonen für einen T2DM eingeschlossen werden. Die Studie untersucht den Einfluss von zwei unterschiedlichen Lebensstilinterventionen auf den Glukosestoffwechsel mit der Frage, ob eine intensivierte Lebensstilintervention einer konventionellen Lebensstilintervention überlegen ist. Die Teilnehmer erhalten eine Ernährungs- und Bewegungsberatung über ein Jahr, sowie diverse metabolische Untersuchungen. Als Einschlusskriterium gilt eine gestörte Nüchternglukose (*impaired fasting glucose, IFG*) von 100-125 mg/dl und/oder eine pathologische Glukosetoleranz (*impaired glucose tolerance, IFG*) mit einem 2h-Wert von 140-199 mg/dl im oGTT. Zu den Ausschlusskriterien gehören ein bestehender T1DM oder T2DM, schwerwiegende Erkrankungen (z.B. eine symptomatische koronare Herzerkrankung oder eine Anämie mit einem Hämoglobin < 10 g/dl), konsumierende Erkrankungen, schwere Leber- oder Nierenerkrankungen, systemische Infektionen, schwere psychiatrische Erkrankungen, Drogenabusus, Glukokortikoid-Therapie und Schwangerschaft.
Der kognitive Test erfolgte bei den 21 eingeschlossenen Personen mit Prädiabetes zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung (V0).

3.3 Material

Die zusammengestellte Testbatterie bestand aus dem *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia* (BACS), dem *Trail-Making-Test-A* und *-B* (TMT-A/ -B), dem Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) und dem *Pictures-of-Facial-Affect Test* (PFA). Die aufgeführten Tests evaluieren kognitive Leistungsbereiche wie das verbale Gedächtnis und Lernen, das Arbeitsgedächtnis, motorische Fertigkeiten, Wortflüssigkeit, Schnelligkeit, exekutive Funktionen, die soziale Kognition und das allgemeine Intelligenzniveau. Die kognitive Testung dauerte je nach Leistung des Patienten ca. 45-60 Minuten. Durchgeführt wurde die kognitive Testung durch vier verschiedene Untersucher, die vor Studienbeginn durch Mitarbeiter der Klinik für Psychiatrie des LVR-Klinikums Düsseldorf angeleitet und hinsichtlich einer standardisierten Testdurchführung geschult wurden. Im Folgenden werden die Testbestandteile im Detail und in ihrer Reihenfolge, in der sie durchgeführt wurden, erläutert.

3.3.1 BACS

Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia ist eine etablierte kognitive Testbatterie, die von Keefe et al. des Duke University Medical Center in den USA entwickelt und im weiteren Verlauf standardisiert und normiert wurde [68, 69]. BACS erfasst kognitive Prozesse, die bei Menschen mit Diabetes mellitus in vergleichbarem Umfang beeinträchtigt sind, wie bei den während der Testkonstruktion primär adressierten Menschen mit einer Schizophrenie [68, 70]. Zudem liegen für alle Subtests einheitlich erhobene altersgestufte Normdaten für Menschen zwischen 20-79 Jahren sowie eine deutsche Übersetzung vor, die von Sachs validiert wurde [71]. In dieser Untersuchung wurde die deutschsprachige Version verwendet.
Insgesamt besteht BACS aus sechs Subtests:

- Verbal-Memory-Test: Es wird dem Probanden eine Liste mit 15 Wörtern vorgelesen, die semantisch unabhängig voneinander sind. Die Testperson soll sich die Wörter merken und anschließend wiedergeben. Dabei ist die Reihenfolge irrelevant. Der Durchlauf wird fünf Mal wiederholt. Als Messgröße dient die Gesamtzahl der wiedergegebenen Wörter. Der Subtest erfasst den Leistungsbereich verbales Gedächtnis und Lernen. (Punktzahl: 0-75)

- Digit-Sequencing-Task: Bei dieser Aufgabe werden dem Versuchsteilnehmer eine Ziffernfolge mit zunehmender Länge vorgelesen, die anschließend sortiert von der kleinsten zur größten Zahl wiederholt werden sollen. Der Rohwert ist die Anzahl der korrekten Zahlenfolgen (Items). Hierbei wird die Funktion des Arbeitsgedächtnisses erfasst. (Punktzahl: 0-28)
- Verbal-Fluency-Test
  a) Semantic-Fluency-Test: Bei diesem Subtest wird dem Probanden eine Kategorie vorgegeben (hier „Tiere“). Die Aufgabe besteht darin, innerhalb von 60 Sekunden alle Begriffe zu nennen, die ihm zu dieser Kategorie einfallen. Messgröße ist die Anzahl der genannten Wörter, die zu der Kategorie gehören.
  b) Letter-Fluency-Test: In zwei Durchgängen wird der Testperson ein Buchstabe aus dem Alphabet („F“, „S“) vorgegeben und sie wird aufgefordert, innerhalb von 60 Sekunden möglichst viele Wörter zu nennen, die mit diesem Buchstaben beginnen. Eigennamen und Wörter, die denselben Wortstamm besitzen (z.B. Sandkasten, Sandburg, Sandsack), werden nicht gezählt. Messgröße ist die Anzahl der richtig genannten Wörter.

     Sowohl der *Semantic-Fluency-Test* als auch der *Letter-Fluency-Test* evaluieren die Wortflüssigkeit.
- Token-Motor-Task: Bei diesem Test soll der Proband 100 Spielmarken, die auf dem Tisch liegen, so schnell wie möglich wieder zurück in ein Gefäß legen. Dafür stehen ihm 60 Sekunden zur Verfügung. Es darf mit jeder Hand nur eine Marke aufgehoben werden, anschließend müssen beide Marken gleichzeitig in das Gefäß gelegt werden. Es werden die korrekt in das Gefäß gelegten Marken gemessen. Marken, die nicht gleichzeitig in das Gefäß gelegt wurden, werden nicht gezählt. Dieser Test beurteilt die motorischen Fertigkeiten. (Punktzahl: 0-100)
- Symbol-Coding-Test: Bei diesem Test sind Symbole spezifisch einer Zahl von eins bis neun zugeordnet. Dem Probanden stehen 90 Sekunden zur Verfügung, in der er möglichst vielen Symbolen die entsprechenden Zahlen zuordnen soll. Der Messwert ist die Anzahl der richtig zugeordneten Zahlen. Dieser Subtest beurteilt die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung und die Aufmerksamkeit der Testperson. (Punktzahl: 0-110)

- Tower-of-London-Test: Bei dem *Tower-of-London-Test* werden dem Probanden zwei Bilder gleichzeitig gezeigt (Bild A und Bild B). Auf den Bildern sind drei Pflöcke mit drei farbigen Bällen (rot, blau, grün) abgebildet. Die Bälle sind auf beiden Bildern unterschiedlich angeordnet. Die Testperson soll nun die geringste Anzahl an benötigten Zügen ermitteln, die nötig sind, damit Bild A die identische Ballanordnung wie Bild B zeigt. Sind alle Antworten korrekt, erhält der Proband zwei zusätzliche Einzelaufgaben (Items). Die Messgröße ist die Anzahl richtig beantworteter Items. Dieser Test prüft die exekutiven Funktionen, das logische Denken und das Problemlösen. (Punktzahl: 0-22)

Für alle sechs Subtests wird in der Auswertung ein Einzelergebnis berechnet sowie zusätzlich für alle gemeinsam ein *BACS-Composite-Score*. Die Normierung (Z-Skala) erfolgt alters- und geschlechtsadaptiert.

3.3.2 TMT

Der *Trail-Making-Test* (TMT) [72] besteht aus zwei Teilen, der Version A (TMT-A) und der Version B (TMT-B). Mit diesem Testverfahren werden die kognitiven Domänen Aufmerksamkeit, visuomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit und die exekutiven Funktionen erfasst.

Die Aufgabe beim TMT-A besteht darin, die Zahlen von 1-25 in aufsteigender Reihenfolge möglichst schnell auf einem Papier mit einem Stift miteinander zu verbinden. Der TMT-B stellt eine komplexere Version da. Hier sind zusätzlich zu den Zahlen 1-13 die Buchstaben A-L abgebildet. Der Versuchsteilnehmer wird aufgefordert, Zahlen und Buchstaben alternierend miteinander zu verbinden, jeweils in numerisch als auch alphabetisch aufsteigender Reihenfolge (z.B. 1-A-2-B…). Während der Testdurchführung wird die benötigte Zeit gemessen. Tritt ein Fehler auf, macht der Versuchsleiter den Teilnehmer direkt darauf aufmerksam und der Teilnehmer muss ihn korrigieren. Daraus ergibt sich, dass Fehler indirekt durch eine längere Bearbeitungszeit gemessen werden. Ein Testabbruch erfolgt nach spätestens 3 Minuten (TMT-A) bzw. 5 Minuten (TMT-B), wenn der Test nicht erfolgreich absolviert wurde. Die benötigte Zeit in Sekunden bildet den Testrohwert. Eine Normierung erfolgt an Altersgruppen adaptiert.

3.3.3 MWT-B

Anschließend folgt der Mehrfachwahl-Wortschatz-Test in der Version B (MWT-B) [73], der die kristalline Intelligenz erfasst. Die kristalline Intelligenz beschreibt nach dem Intelligenzmodell von Cattell das Faktenwissen und Fähigkeiten, die der Mensch im Laufe seines Lebens erlernt, und hängt damit unmittelbar mit der Bildung des Menschen zusammen [74]. Der Test wird als Schätzgröße für die prämorbide Intelligenz verwendet.

In dem Test soll der Proband aus einer Reihe mit fünf Wörtern, von denen ein Wort real in der deutschen Sprache existiert und vier Wörter fiktive Neukonstruktionen sind, das existierende Wort ermitteln und markieren.

Bsp. 1. Nale – Sahe – Nase – Nesa – Sehna

Insgesamt gibt es 37 Items, wobei der Schwierigkeitsgrad im Verlauf kontinuierlich zunimmt. Die Bearbeitungszeit dauert ca. fünf Minuten bei psychiatrisch gesunden Personen. Pro richtig markiertem Wort wird ein Punkt verteilt (Punktzahl: 0-37). Aus den Rohwerten können anschließend, anhand einer repräsentativen Normstichprobe deutschsprachiger Erwachsener im Alter von 20-64 Jahren, Standardnormen (IQ-Werte, T-Werte) ermittelt werden.

3.3.4 PFA-Test

Der Pictures-of-Facial-Affect (PFA) Test beurteilt die Fähigkeit, emotionale Gesichtsausdrücke zu erkennen und zu benennen.

Der Teilnehmer bekommt Bilder mit Gesichtern vorgelegt, die unterschiedliche Emotionen zeigen. Diesen Bildern soll der Teilnehmer eine von den sechs Basisemotionen „fröhlich“, „ängstlich“, „traurig“, „ärgerlich“, „überrascht“ oder „angeekelt“ zuordnen. Wenn das Gesicht keiner Emotion zugeordnet werden kann, soll dieses mit „unbeteiligt“ benannt werden. Insgesamt besteht der Test aus 28 Bildern, die jede Kategorie viermal zeigt. Für jede korrekt zugeordnete Emotion gibt es einen Punkt. (Punktzahl: 0-28)

Die mimische Affektdekodierung gibt Aufschluss über die soziale Kognition. Die Bilder entstammen der standardisierten und normierten Bildserie „Pictures of Facial Affect“ von Ekman und Friesen [75] und sind in Ermangelung eingeführter Tests im deutschsprachigen Raum nach folgenden Kriterien selbst ausgewählt worden:

- gleiche Anzahl der Geschlechter bei den Darstellern

- gleiche Darsteller für alle Emotionen
- möglichst hohe Erkennungsrate bei gesunden Kontrollpersonen über alle Emotionen bei dem gleichen Darsteller

Tabelle 3 gibt eine Übersicht, welche kognitiven Domänen durch welches Messinstrument erfasst und geprüft werden.

Kognitive Domäne	**Test**
Gedächtnis:	
Verbales Gedächtnis	Verbal-Memory-Test
Arbeitsgedächtnis	Digit-Sequencing-Task
Lernen	Verbal-Memory-Test
Wortflüssigkeit	Verbal-Fluency-Test
Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung	Symbol-Coding-Test TMT-A/ -B
Aufmerksamkeit	Symbol-Coding-Test TMT-A/ -B
Motorische Geschwindigkeit	Token-Motor-Task
Exekutive Funktionen	Tower-of-London-Test TMT-A/ -B
Affektdekodierung	PFA-Test
Kristalline Intelligenz	MWT-B

Tabelle 3: Übersicht der neuropsychologischen Tests und den untersuchten kognitiven Domänen.
Die neuropsychologischen Tests beurteilen verschiedene kognitive Teilbereiche. Die Tabelle gibt eine Übersicht, welche kognitive Domäne durch welchen Test erfasst und geprüft wird. Angelehnt an [69]. MWT-B: Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest; PFA: Pictures-of-Facial-Affect-Test; TMT-A: Trail-Making-Test-A; TMT-B: Trail-Making-Test-B.

3.4 Laborwerte und klinische Parameter

Die in dieser Arbeit verwendeten Laborparameter wurden bei der Basisuntersuchung (V0) im Rahmen der DDS und der PLIS durch die Mitarbeiter des Deutschen Diabetes-Zentrums Düsseldorf erhoben. Es wurden folgende Werte aus der Datenbank entnommen: Nüchternglukose, HbA1c, M-Wert (Insulinsensitivität), Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride, BMI, Blutdruckwerte.
Der M-Wert wurde im Deutschen Diabetes-Zentrum mithilfe des hyperinsulinämisch-euglykämischen Clamp-Tests erhoben [76, 77].

3.5 Auswertung und Datenanalyse

Die Datenauswertung erfolgte unter Konsultation des Instituts für Epidemiologie und Biometrie des Deutschen Diabetes-Zentrums Düsseldorf. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mithilfe des Software-Programms SAS® 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

Die Rohwerte der BACS-Testbatterie sowie des TMT-A/-B, des MWT-B und des PFA-Test wurden in Normwerte (T-Skala, Z-Skala) transformiert. Anschließend erfolgte ein Normwertvergleich. Dabei wurden die Werte der Patienten mit T2DM und der Personen mit Prädiabetes mit den normativen Daten der BACS-Testbatterie [69, 71] sowie des TMT-A/-B, des MWT-B und des PFA-Tests verglichen. Eine Kontrollgruppe stand zum Testzeitpunkt nicht zur Verfügung.

Darüber hinaus wurden die Daten durch Gruppenvergleiche und Regressionsanalysen systematisch betrachtet.

Bei den beiden Gruppen die miteinander verglichen wurden (Patienten mit T2DM vs. Personen mit Prädiabetes), handelte es sich um zwei unabhängige Stichproben. Sowohl bei dem Normwertvergleich als auch bei dem Gruppenvergleich diente der t-Test für unverbundene Stichproben als Signifikanztest zum statistischen Nachweis von Unterschieden hinsichtlich der kognitiven Testergebnisse. Ein statistisch signifikanter Unterschied lag vor, wenn der p-Wert kleiner als das festgelegte Signifikanzniveau $\alpha = 0{,}05$ war [78].

Anhand multipler linearer Regressionsmodelle wurde anschließend die Assoziation zwischen klinischen Variablen (Alter, Geschlecht, BMI, Nüchternglukose, HbA1c, Insulinsensitivität, kristalliner Intelligenz) und den kognitiven Testergebnissen untersucht. Der Effekt wurde mithilfe des Regressionskoeffizienten ß beurteilt. Anhand des Vorzeichens ließ sich beurteilen, ob ein positiver oder negativer Zusammenhang bestand. Wenn die Einflussvariable um eine Einheit zunahm, bedeutete dies, dass sich das Testergebnis um den Faktor ß verändert. Zusätzlich wurde ein t-Test mit dem Signifikanzniveau $\alpha = 0{,}05$ durchgeführt um zu analysieren, ob es sich um einen signifikanten Effekt handelte.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Die zu vergleichenden Studiengruppen setzten sich aus 83 Patienten mit T2DM und 21 Personen mit Prädiabetes zusammen. Die Altersstruktur mit einem durchschnittlichen Alter von 53 ± 9 Jahren bei den Patienten mit manifestem T2DM und 54 ± 9 Jahren bei den Personen mit Prädiabetes (p = 0,852) war ähnlich. Die Gruppe der Patienten mit T2DM bestand zu 64% aus Männern. Wohingegen in der Gruppe der Personen mit Prädiabetes der Anteil an Frauen mit 62% überwog (p = 0,032).

Bei den Patienten mit T2DM betrug die Dauer seit der Diabetesdiagnose im Durchschnitt annähernd 6 Monate (168 ± 98 Tage). Die Mehrheit der Patienten mit T2DM wurde nicht-medikamentös behandelt. Orale Antidiabetika erhielten 24% der Patienten und bei 5% war eine Insulin-Therapie notwendig. In der Gruppe der Personen mit Prädiabetes erhielt keiner der Patienten eine medikamentöse glukosesenkende Therapie. Die metabolischen Parameter wie Nüchternglukose und HbA1c zeigten sich bei den Patienten mit T2DM im Durchschnitt erhöht (Nüchternglukose 130 mg/dl, HbA1c 6,5 % bzw. 47,2 mmol/mol) im Vergleich mit den Personen mit Prädiabetes, bei denen HbA1c bei 5,6% bzw. 34,1 mmol/mol und Nüchternglukose bei 102 mg/dl lagen (beide p < 0,0001). Bei der Gruppe der Patienten mit T2DM wurde zusätzlich der M-Wert zur Berechnung der Insulinsensitivität bestimmt. Dieser lag im Durchschnitt bei 6 mg · kg^{-1} · min^{-1}. Insgesamt ergab sich hieraus eine sehr gute metabolische Einstellung der Patienten mit T2DM in unserem Patientenkollektiv.

Bei Berücksichtigung häufiger Komorbiditäten des T2DM zeigten sich die klassischen Komponenten eines metabolischen Syndroms. Beide Untersuchungsgruppen besaßen im Mittel eine adipöse Konstitution, wobei die Personen mit Prädiabetes (BMI 35,4 ± 6,9 kg/m^2) im Vergleich zu den bereits betroffenen Patienten mit T2DM (BMI 32,2 ± 6,1 kg/m^2) höhere BMI-Werte aufwiesen (p = 0,044). Im Labor wurde bei beiden Gruppen eine Dyslipidämie mit erhöhten Cholesterin-Werten beobachtet. Die Blutdruckwerte zeigten sich zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung bei den Personen mit Prädiabetes (systolisch 141 ± 13 mmHg) gegenüber den Werten der Patienten mit T2DM (systolisch 124 ± 16 mmHg) im Mittel erhöht (p < 0,0001).

Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die Charakteristika der Patienten mit T2DM und der Personen im prädiabetischen Stadium.

Parameter	**Patienten mit T2DM**	**Personen mit Prädiabetes**	**p**
Anzahl (n)	83	21	-
Männlich (n/%)	53 (64%)	8 (38%)	**0,032**
Alter (Jahre)	53 ± 9	54 ± 9	0,852
BMI (kg/m²)	32,2 ± 6,1	35,4 ± 6,9	**0,044**
Dauer seit Diabetes Erstdiagnose (Tage)	168 ± 98	-	-
Diabetes-Medikation (n [%]) -Keine -Orale Antidiabetika -Insulin-Therapie	 61 (73%) 20 (24%) 4 (5%)	 21 (100%) - -	-
HbA1c in (%) in (mmol/mol)	 6,5 ± 0,9 47,2 ± 10,2	 5,6 ± 0,3 34,1 ± 3,1	 **<0,0001** **<0,0001**
Nüchternglukose (mg/dl)	130 ± 23	102 ± 8	**<0,0001**
M-Wert (mg · kg-1 · min-1)	6,0 ± 2,4	-	**-**
Blutdruck (mmHg) systolisch diastolisch	 124 ± 16 68 ± 9	 141 ± 13 85 ± 10	 **<0,0001** **<0,0001**
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	205 ± 46	217 ± 40	0,289
LDL-Cholesterin (mg/dl)	134 ± 35	150 ± 44	0,088
HDL-Cholesterin (mg/dl)	45 ± 11	51 ± 17	0,057
Triglyceride (mg/dl)	181 ± 272	168 ± 62	0,831

Tabelle 4: Charakteristika der Probanden.

Angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung. Signifikante Unterschiede sind fettgedruckt. Referenzbereiche: HbA1c nach NGSP 3,9-6,1 %; HbA1c nach IFCC 20-42 mmol/mol; Nüchternglukose < 100 mg/dl; Cholesterin 91-200 mg/dl; HDL-Cholesterin > 55 mg/dl; LDL-Cholesterin < 150 mg/dl; Triglyceride 0-200 mg/dl.
Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; n: Anzahl Personen; T2DM: Typ-2-Diabetes.

4.2 Kognitive Testergebnisse der Patienten mit T2DM und der Personen mit Prädiabetes

4.2.1 Kognitive Testergebnisse im Überblick

In Tabelle 5 werden die kognitiven Testergebnisse der Teilnehmer bezogen auf die Normalbevölkerung dargestellt (Normwertvergleich). Hierbei handelt es sich zunächst um deskriptive Daten ohne Adjustierung.

Test	Patienten mit T2DM (n = 83)		Personen mit Prädiabetes (n = 21)		Gruppen-vergleich
		p_1		p_1	p_2
BACS-Composite-Score	-0,09 ± 0,97	0,402	-0,19 ± 0,90	0,343	0,669
Verbal-Memory-Test	-0,37 ± 1,05	**0,002**	-0,13 ± 1,09	0,595	0,352
Digit-Sequencing-Task	-0,12 ± 1,08	0,308	0,23 ± 0,71	0,156	0,161
Verbal-Fluency-Test	-0,09 ± 1,11	0,450	-0,15 ± 1,0	0,495	0,823
Symbol-Coding-Test	-0,27 ± 1,02	**0,020**	-0,22 ± 0,99	0,313	0,864
Tower-of-London-Test	0,15 ± 0,86	0,107	-0,10 ± 1,05	0,682	0,261
TMT-A	-0,01 ± 1,11	0,961	0,08 ± 0,85	0,684	0,753
TMT-B	0,16 ± 1,03	0,172	0,00 ± 0,92	1,0	0,527
MWT-B	1,28 ± 0,99	**<0,0001**	1,43 ± 0,84	**<0,0001**	0,533
PFA-Test	-0,58 ± 1,06	**<0,0001**	-0,54 ± 0,80	**0,006**	0,864

Tabelle 5: Kognitive Testergebnisse von den Patienten mit T2DM und den Personen mit Prädiabetes.

Angegeben sind die standardisierten z-Werte mit Mittelwert ± Standardabweichung; signifikante Unterschiede sind fettgedruckt; p_1 im Vergleich mit normativen Daten; p_2 im Gruppenvergleich zwischen Patienten mit T2DM und Personen mit Prädiabetes.
Die Ergebnisse der Token-Motor-Task sind separat in Abb. 3 dargestellt.
Bei einem Patienten mit T2DM konnten nicht alle Tests durchgeführt werden, sodass bei folgenden kognitiven Tests n = 82 gilt: Verbal-Fluency-Test, Digit-Sequencing-Test, BACS-Composite-Score, TMT-B, MWT-B, PFA-Test.
BACS: Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; MWT-B: Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest; n: Anzahl; PFA: Pictures-of-Facial-Affect-Test; TMT-A: Trail-Making-Test-A; TMT-B: Trail-Making-Test-B; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus.

4.2.2 Kognitive Testergebnisse der einzelnen Subtests

BACS-Subtests

Bei den Patienten mit T2DM zeigte sich im Leistungsbereich verbales Gedächtnis und Lernen, gemessen anhand des *Verbal-Memory-Tests*, ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu normativen Daten ($p = 0,002$). Des Weiteren erzielten die Patienten mit T2DM in dem Subtest *Symbol-Coding*, der die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung und Aufmerksamkeit beurteilt, schlechtere Ergebnisse als die Normalbevölkerung ($p = 0,020$).

Die Patienten mit T2DM zeigten hingegen eine bessere Leistung bezogen auf normative Daten bei dem motorischen Test ($p = 0,005$). Bei den Personen mit Prädiabetes bestand in demselben Test eine schlechtere Leistung verglichen mit der Normalbevölkerung ($p = 0,035$). Im direkten Gruppenvergleich lagen die motorischen Fähigkeiten der Risikopersonen auch unter denen der Patienten mit T2DM ($p = 0,005$) (Abb. 3).

In den übrigen kognitiven Tests der BACS-Testbatterie ergaben sich keine weiteren Unterschiede weder beim Vergleich mit normativen Daten noch beim Gruppenvergleich zwischen den Personen mit Prädiabetes und den Patienten mit T2DM (alle $p > 0,05$).

BACS-Composite-Score

Die Gesamtergebnisse der BACS-Testbatterie zeigten weder bei den Patienten mit T2DM noch bei den Personen mit Prädiabetes Unterschiede im Vergleich zur Normalbevölkerung. Im Gruppenvergleich ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Patienten mit T2DM und den Personen mit Prädiabetes. (alle $p > 0,05$)

TMT-A und TMT-B

Hinsichtlich der visuomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie der Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen, gemessen anhand des *Trail-Making-Test-A* und *-B*, konnten keine Unterschiede bei den beiden Untersuchungsgruppen festgestellt werden, weder im Vergleich mit normativen Daten noch im Vergleich zwischen Patienten mit T2DM und Personen mit Prädiabetes (alle $p > 0,05$).

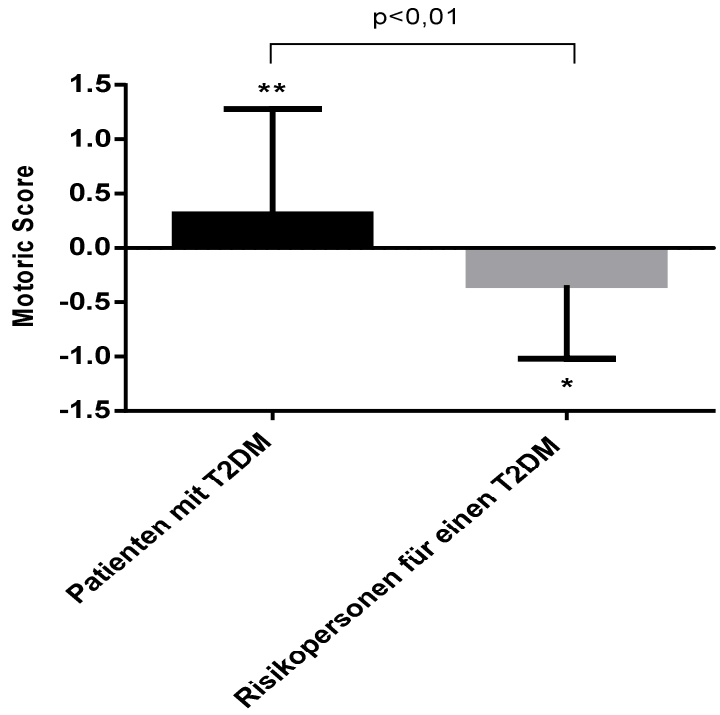

Abb. 3: Motoric Score im Token-Motor-Task bei Patienten mit T2DM und Personen mit Prädiabetes (Risikopersonen für einen T2DM) .

Dargestellt sind die standardisierten z-Werte mit Mittelwert und Standardabweichung; * $p < 0,05$ im Vergleich mit normativen Daten; ** $p < 0,01$ im Vergleich mit normativen Daten.
T2DM: Typ-2-Diabetes.

MWT-B

Sowohl die Patienten mit einem T2DM als auch die Personen mit Prädiabetes zeigten beim MWT-B Test eine bessere Leistung im Vergleich zu der Normstichprobe deutschsprachiger Erwachsener (beide $p = <0,0001$). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das allgemeine Intelligenzniveau in den beiden Untersuchungsgruppen höher lag als in der Allgemeinbevölkerung.

PFA-Test

Im Bereich der sozialen Kognition, die durch den Pictures-of-Facial-Affect-Test untersucht wird, erzielten beide Untersuchungsgruppen schlechtere Ergebnisse im Vergleich mit normativen Daten (beide $p < 0,01$; Tabelle 5). Im Gruppenvergleich ergab sich zwischen den Patienten mit T2DM und den Personen mit Prädiabetes kein Unterschied ($p = 0,864$).

4.3 Adjustierter Gruppenvergleich der kognitiven Testergebnisse zwischen Patienten mit T2DM und Personen mit Prädiabetes

Tabelle 6 zeigt den Vergleich der kognitiven Testergebnisse zwischen Patienten mit T2DM und Personen mit Prädiabetes nach Adjustierung für potentielle Einflussfaktoren. Aufgelistet werden alle Subtests.

Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, BMI, kristalline Intelligenz, Nüchternglukose und HbA1c ergab sich im direkten Gruppenvergleich in der Mehrheit der kognitiven Tests kein signifikanter Unterschied. Ein Unterschied im direkten adjustierten Gruppenvergleich fand sich im Bereich der motorischen Fähigkeiten (p = 0,026). Die Patienten mit T2DM zeigten eine bessere motorische Leistung gegenüber den Personen mit Prädiabetes.

	Patienten mit T2DM vs. Prädiabetes	
	ß [95%-KI]	p
BACS-Composite-Score	0,640 [-0,236; 1,516]	0,150
Verbal-Memory-Test	-0,128 [-1,129; 0,872]	0,800
Digit-Sequencing-Task	-0,058 [-1,020; 0,903]	0,904
Verbal-Fluency-Test	0,567 [-0,432; 1,566]	0,263
Symbol-Coding-Test	0,472 [-0,456; 1,401]	0,315
Token-Motor-Task	1,041 [0,126; 1,956]	**0,026**
Tower-of-London-Test	0,465 [-0,452; 1,381]	0,317
TMT-A	-0,253 [-1,271; 0,765]	0,623
TMT-B	0,825 [-0,155; 1,806]	0,098
PFA-Test	0,537 [-0,464; 1,539]	0,289

Tabelle 6: Gruppenvergleich der kognitiven Testergebnisse zwischen Patienten mit T2DM und Personen mit Prädiabetes.

Angegeben sind der Regressionskoeffizient ß mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI) und der p-Wert. Daten adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, kristalline Intelligenz, Nüchternglukose und HbA1c. BACS: Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; PFA: Pictures-of-Facial-Affect-Test; TMT-A: Trail-Making-Test-A; TMT-B: Trail-Making-Test-B.

4.4 Assoziationen zwischen klinischen Parametern und der kognitiven Funktion – eine Subgruppenanalyse bei Patienten mit T2DM

Für die Datenanalyse wurden multiple lineare Regressionsmodelle gerechnet, um einen möglichen Zusammenhang zwischen den kognitiven Testergebnissen und klinischen Einflussfaktoren zu untersuchen. Es wurden die Variablen Alter, Geschlecht, BMI, Nüchternglukose, HbA1c, Insulinsensitivität und das Ergebnis im MWT-B als Maß für die kristalline Intelligenz untersucht. Für jeden kognitiven Test wurde ein lineares Regressionsmodell mit dem Testergebnis als abhängige Variable und den zuvor genannten Faktoren als unabhängige Variable erstellt und analysiert.
Die lineare Regressionsanalyse wurde lediglich für die Patienten mit T2DM (n = 83) durchgeführt, da die Fallzahl bei den Personen mit Prädiabetes (n = 21) zu gering war.

Tabelle 7 und Tabelle 8 zeigen die Ergebnisse der linearen Regressionsmodelle bei den Patienten mit T2DM.

4.4.1 Demografische Einflussfaktoren

Alter

Ein Zusammenhang zwischen dem Alter und dem kognitiven Testergebnis zeigte sich bei den Patienten mit T2DM in dem Symbol-Coding-Test ($p = 0,023$) sowie dem TMT-A- ($p = 0,030$) und TMT-B-Test ($p = 0,014$). Je älter die Patienten mit T2DM waren, desto schlechter war ihre Leistung in den drei Subtests, die die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, die Aufmerksamkeit und die exekutiven Funktionen beurteilten. Mit jedem zusätzlichen Jahr des Patientenalters sank das Ergebnis im Symbol-Coding-Test im Mittel um 0,029 Einheiten, im TMT-A um 0,033 Einheiten und im TMT-B um 0,035 Einheiten.

Geschlecht

Bei den Patienten mit T2DM erzielten Männer signifikant schlechtere Ergebnisse als Frauen im Bereich der Wortflüssigkeit gemessen anhand des Verbal-Fluency-Tests ($p = 0,023$).

4.4.2 Kristalline Intelligenz als Einflussfaktor

MWT-B

Es konnte bei den Patienten mit T2DM ein Zusammenhang zwischen der Leistung im MWT-B-Test, der die kristalline Intelligenz erfasst, und zahlreichen kognitiven Tests nachgewiesen werden. Je höher die IQ-Punktzahl im MWT-B-Test war, desto höher lag das erzielte Ergebnis im Verbal-Memory- ($p = <0,001$), Verbal-Fluency- ($p = 0,032$) und Symbol-Coding-Test ($p = <0,001$) sowie im BACS-Composite-Score ($p = <0,001$).

4.4.3 Adipositas als Einflussfaktor

BMI

Hohe BMI-Werte gingen in der vorliegenden Untersuchung nicht mit einer schlechteren kognitiven Leistung in der Gruppe der Patienten mit T2DM einher (alle $p > 0,05$).

4.4.4 Metabolische Einflussfaktoren

Nüchternglukose

Ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Nüchternglukose und der kognitiven Funktion zeigte sich im TMT-A-Test bei den Patienten mit T2DM ($p= 0,008$). Je höher die Nüchternglukose bei den Patienten mit T2DM war, desto bessere Ergebnisse erzielten sie im TMT-A-Test. Bei den übrigen Subtests ergaben sich keine Zusammenhänge zwischen den Resultaten der kognitiven Testungen und der Nüchternglukose (alle $p > 0,05$).

HbA1c

Das HbA1c als Langzeitmarker für die Qualität der Stoffwechseleinstellung zeigte einen Zusammenhang mit dem Ergebnis im TMT-A-Test bei den Patienten mit T2DM ($p = 0,019$). Je höher der HbA1c bei den Patienten mit T2DM war, desto schlechter war ihre Leistung im TMT-A-Test. Assoziationen zwischen der kognitiven Leistung in den weiteren Tests und der Höhe des HbA1c zeigten sich nicht (alle $p > 0,05$).

Insulinsensitivität

In der Untersuchungsgruppe der Patienten mit T2DM konnte kein Zusammenhang zwischen der Insulinsensitivität (M-Wert) und den Resultaten in den kognitiven Tests nachgewiesen werden (alle $p > 0,05$).

	Alter			Geschlecht [a]			BMI		
Test	ß	95%-KI	p	ß	95%-KI	p	ß	95%-KI	p
Verbal-Memory-Test	-0,004	-0,031; 0,023	0,771	0,038	-0,468; 0,544	0,881	-0,026	-0,069; -0,017	0,234
Verbal-Fluency-Test	-0,0004	-0,030; 0,029	0,976	**-0,628**	**-1,168; -0,088**	**0,023**	-0,040	-0,086; - 0,006	0,091
Token-Motor-Task	0,004	-0,023; 0,030	0,778	0,084	-0,409; 0,576	0,736	0,003	-0,039; 0,046	0,871
Symbol-Coding-Test	**-0,029**	**-0,054; -0,004**	**0,023**	0,246	-0,218; 0,710	0,294	0,005	-0,035; 0,044	0,818
Tower-of-London-Test	-0,014	-0,039; 0,010	0,248	0,001	-0,456; 0,458	0,996	0,005	-0,034; 0,044	0,814
Digit-Sequencing-Task	0,027	-0,001; 0,056	0,062	0,140	-0,395; 0,675	0,604	-0,010	-0,055; 0,036	0,669
BACS-Composite-Score	-0,003	-0,028; 0,022	0,806	-0,057	-0523; 0,408	0,806	-0,015	-0,055; -0,024	0,449
TMT-A	**-0,033**	**-0,062; -0,003**	**0,030**	-0,202	-0,746; 0,342	0,462	-0,001	-0,047; 0,046	0,980
TMT-B	**-0,035**	**-0,063; -0,007**	**0,014**	-0,303	-0,819; 0,212	0,244	0,001	-0,043; 0,045	0,956
PFA-Test	-0,024	-0,052; 0,005	0,099	-0,426	-0,948; 0,096	0,108	-0,035	-0,080; 0,009	0,120

Tabelle 7: Zusammenhänge zwischen den kognitiven Testergebnissen und Alter, Geschlecht sowie BMI bei Patienten mit T2DM

Angegeben sind der Regressionskoeffizient ß mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI) und der p-Wert. Signifikante Zusammenhänge sind fettgedruckt. [a] Die Variable Geschlecht steht für das männliche Geschlecht. Das weibliche Geschlecht fungiert als Referenz 0.
BACS: Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; BMI: Body-Mass-Index; PFA: Pictures-of-Facial-Affect Test; TMT-A: Trail-Making-Test-A; TMT-B: Trail-Making-Test-B.

	Nüchternglukose			HbA1c			Insulinsensitivität (M-Wert)			MWT-B		
Test	ß	95%-KI	p	ß	95%-KI	p	ß	95%-KI	p	ß	95%-KI	p
Verbal-Memory-Test	-0,001	-0,014; 0,011	0,836	0,072	-0,238; 0,382	0,643	0,016	-0,095; 0,126	0,777	**0,443**	**0,208; 0,679**	**0,0004**
Verbal-Fluency-Test	-0,002	-0,015; 0,012	0,822	-0,019	-0,350; 0,311	0,908	0,011	-0,107; 0,129	0,853	**0,276**	**0,025; 0,528**	**0,032**
Token-Motor-Task	-0,006	-0,018; 0,006	0,323	0,140	-0,162; 0,442	0,357	-0,027	-0,135; 0,080	0,617	0,106	-0,124; 0,335	0,361
Symbol-Coding-Test	0,006	-0,005; 0,018	0,295	-0,111	-0,395; 0,174	0,440	0,017	-0,085; 0,118	0,745	**0,403**	**0,187; 0,619**	**0,0004**
Tower-of-London-Test	-0,004	-0,015; 0,008	0,521	0,188	-0,092; 0,468	0,185	0,004	-0,095; 0,104	0,932	0,134	-0,079; 0,346	0,214
Digit-Sequencing-Task	0,008	-0,005; 0,021	0,237	-0,071	-0,396; 0,254	0,664	0,037	-0,079; 0,153	0,526	0,204	-0,045; 0,453	0,106
BACS-Composite-Score	0,0003	-0,011; 0,012	0,966	0,044	-0,238; 0,327	0,756	0,014	-0,086; 0,115	0,779	**0,411**	**0,195; 0,628**	**0,0003**
TMT-A	**0,019**	**0,005; 0,032**	**0,008**	**-0,403**	**-0,736; -0,069**	**0,019**	0,044	-0,075; 0,163	0,462	0,061	-0,192; 0,315	0,630
TMT-B	0,004	-0,009; 0,017	0,576	-0,047	-0,363; 0,269	0,766	-0,026	-0,138; 0,087	0,648	0,174	-0,066; 0,414	0,153
PFA-Test	-0,010	-0,023; 0,003	0,129	-0,164	-0,482; 0,154	0,306	-0,103	-0,217; 0,010	0,074	0,050	-0,199; 0,299	0,690

Tabelle 8: Zusammenhänge zwischen den kognitiven Testergebnissen und Nüchternglukose, HbA1c, Insulinsensitivität sowie MWT-B bei Patienten mit T2DM

Angegeben sind der Regressionskoeffizient ß mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI) und der p-Wert. Signifikante Zusammenhänge sind fettgedruckt. BACS: Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; MWT-B: Mehrfachwahl-Wortschatz-Test der Version B; PFA: Pictures-of-Facial-Affect Test; TMT-A: Trail-Making-Test-A; TMT-B: Trail-Making-Test-B.

5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, das Vorhandensein kognitiver Defizite zu Beginn der Diabetes-Erkrankung und in prädiabetischen Stadien zu untersuchen. Hierzu wurden n = 83 Patienten mit einem neu diagnostizierten T2DM (Erstdiagnose < 1 Jahr) und n = 21 Personen mit Prädiabetes mittels einer umfangreichen Testbatterie untersucht. Nachfolgend wurde ein Vergleich von der jeweiligen Gruppe mit normativen Daten sowie ein Gruppenvergleich zwischen den Patienten mit T2DM und den Personen mit Prädiabetes durchgeführt. Zudem wurde der Einfluss klinischer Faktoren (Alter, Geschlecht, BMI, Nüchternglukose, HbA1c, Insulinsensitivität, kristalline Intelligenz) auf die Kognition in einer Subgruppenanalyse bei den Patienten mit T2DM analysiert.

5.1 Kognitive Defizite bei Patienten mit neu diagnostiziertem T2DM

Die Spannbreite der kognitiven Testverfahren, die in den bisherigen Studien gewählt wurden, variieren von einfachen kognitiven Tests wie dem Mini-Mental-Status-Test (MMSE) bis hin zu ausführlichen Testverfahren. Dies macht den Vergleich der erfolgten Studien untereinander schwierig. In der vorliegenden Arbeit wurde die BACS-Testbatterie als Messinstrument verwendet, da sie sehr umfangreich ist und eine gute Sensitivität besitzt, um zwischen Patienten mit kognitiven Funktionseinschränkungen und Personen ohne kognitive Beeinträchtigungen unterscheiden zu können [68, 79]. Die BACS-Testbatterie hat zudem eine gute Retest-Reliabilität [68, 79]. Wir ergänzten den Test um die TMT-A, TMT-B und PFA-Tests, um eine umfangreiche Darstellung verschiedener kognitiver Domänen, inklusive einzelner Komponenten sozialer Kognitionen, abbilden zu können.

Die ersten klinischen Studien, die kognitive Defizite bei Patienten mit T2DM untersuchten, gehen bis in die 80er Jahre zurück. Perlmutter veröffentlichte 1984 eine der ersten Querschnittsstudien, in der sich bei einer kleinen Kohorte von Patienten mit T2DM (n = 140) kognitive Beeinträchtigungen im Vergleich zu Personen ohne Diabetes mellitus (n = 38) zeigten. Die Vielzahl der in den letzten Jahren veröffentlichten Querschnitts- und Longitudinalstudien sehen einen bedeutsamen Zusammenhang

zwischen kognitiven Funktionseinschränkungen und T2DM. Dies wird in mehreren Reviews zusammenfassend betrachtet [8, 34, 36, 80].

In einem aktuellen *Systematic Review* von Van den Berg et al. zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem T2DM und einer geringeren Leistung in einer oder mehrerer kognitiver Domänen bei 13 von 20 Querschnittsstudien sowie fünf von sieben Longitudinalstudien [8]. Defizite konnten in allen kognitiven Domänen nachgewiesen werden, wobei insbesondere die Bereiche Gedächtnis, Aufmerksamkeit, mentale Flexibilität und kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit am einheitlichsten beeinträchtigt waren. Bei allen betrachteten Studien erfolgte eine Adjustierung hinsichtlich Alter, Geschlecht und Bildungsgrad.

In einer Metaanalyse von Palta et al., die 24 Querschnitts- sowie Longitudinalstudien einschloss, wurde erstmals versucht, die kognitiven Defizite bei Patienten mit T2DM zu quantifizieren [38]. Hierbei wurden zudem die einzelnen kognitiven Domänen differenziert betrachtet [38]. Es zeigten sich niedrige bis moderate Effektstärken (Cohen's d) für folgende Domänen: motorische Funktion (3 Studien; n = 2374; d = -0,36), exekutive Funktion (12 Studien; n = 1784; d = -0,33), Verarbeitungsgeschwindigkeit (16 Studien; n = 3076; d = -0,33), verbales Gedächtnis (15 Studien; n = 4608; d = -0,28) und visuelles Gedächtnis (6 Studien; n = 1754; d = -0,26) [38]. Die Domäne der motorischen Geschwindigkeit war demnach in der Metaanalyse am stärksten betroffen, während die Aufmerksamkeit am geringsten beeinträchtigt war [38]. Ähnliche Ergebnisse finden sich in der Meta-Analyse von Monette et al. [81].

Zusammenfassend lässt sich aus den bisher veröffentlichten Metaanalysen und *Systematic Reviews* ableiten, dass bei den Patienten mit T2DM verglichen mit Personen ohne Diabetes mellitus vorrangig eine Beeinträchtigung der kognitiven Domänen Gedächtnis (v.a. verbales Gedächtnis), der psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit und der exekutiven Funktionen mit Effektstärken (Cohen's d) von -0,2 bis -0,5 beschrieben wird [8, 38, 80, 81]. Der überwiegende Anteil der Studien bezieht sich auf ein Patientenkollektiv mittleren oder höheren Alters.

Die Beobachtung, dass in der vorliegenden Arbeit bei den Patienten mit neu diagnostiziertem T2DM schlechtere Ergebnisse im Bereich des verbalen Gedächtnis, der Aufmerksamkeit und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit vorlagen, lässt vermuten, dass die kognitiven Defizite schon frühzeitig beginnen können. Die hierbei

betroffenen kognitiven Domänen stimmen mit früheren Arbeiten überein. Allerdings konnten nicht in allen Subtests kognitive Leistungseinschränkungen bei den Patienten mit T2DM nachgewiesen werden. Die Patienten mit T2DM zeigten im Bereich der motorischen Fertigkeiten in der vorliegenden Arbeit eine bessere Leistung verglichen mit normativen Daten, welches den bisher veröffentlichten Studienergebnissen widerspricht [38]. Möglicherweise war bei den Patienten der vorliegenden Arbeit, die eine bessere motorische Leistung zeigten, kurz nach Diagnosestellung noch keine Beeinträchtigung sichtbar. Möglicherweise ist bei längerer Beobachtung eine Abnahme der motorischen Leistung zu beobachten. Denkbar wäre außerdem eine Verzerrung der Ergebnisse durch eine unterschiedliche Testleitung bei der Durchführung der *Token-Motor-Task (*Korrigieren vs. Nichtkorrigieren bei marginalen Unterschieden, Erlauben vs. Nichterlauben des Wegziehens der Tokens zur Tischkante), da es zeitweise mehrere verschiedene Untersucher gab. Ein weiterer Diskussionspunkt ist, dass sich aus statistischer Sicht durch multiples Testen die Irrtumswahrscheinlichkeit erhöht. Aufgrund der fehlenden Alpha-Adjustierung kann in der vorliegenden Arbeit bei dem motorischen Test auch eine zufällig aufgetretene statistische Signifikanz nicht ausgeschlossen werden.

In der vorliegenden Arbeit betrug die Dauer seit der Diabetes-Diagnose im Durchschnitt sechs Monate zum Testzeitpunkt. Neben wenigen anderen Studien stehen hiermit Daten über kognitive Defizite zu einem frühen Zeitpunkt der Diabeteserkrankung zur Verfügung. In der vorliegenden Arbeit lag bei den Patienten mit T2DM das durchschnittliche Alter bei 53 ± 9 Jahren und ist damit jünger als die Kollektive aus den meisten bisher veröffentlichten Studien [38]. Dies kann Unterschiede der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu früheren Arbeiten erklären, da aktuelle Querschnittstudien bereits ergaben, dass die Studien mit älteren Bevölkerungsgruppen (durchschnittliches Alter > 65 Jahre) größere Effektstärken bezüglich kognitiver Defizite zeigten als die Studien mit jüngeren Populationen [8]. Tatsächlich beschrieb die Metaanalyse von Palta et al. hauptsächlich Studien mit einem Durchschnittsalter der Patienten von > 65 Jahren [38], sodass die Ergebnisse unter Umständen nur begrenzt auf jüngere Patienten übertragbar sind. Die Krankheitsdauer wird in der Metaanalyse von Palta et al. nicht näher beschrieben [38], sodass eine Bewertung von neu diagnostizierten Patienten mit T2DM in diesem Fall nicht differenziert vorgenommen werden kann.

Zu den wenigen Studien, die auch Patienten mit T2DM im Frühstadium untersucht haben, gehört zum einen die ADDITION (*Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen Detected Diabetes in Primary Care*) - Studie aus den Niederlanden [6]. In dieser Studie zeigten die Patienten mit T2DM drei bis vier Jahre nach Diabetes-Erstdiagnose ebenfalls schlechtere Ergebnisse im Bereich des Gedächtnis verglichen mit der Kontrollgruppe. In dieser Studie erfolgte zusätzlich eine Untersuchung möglicher Risikofaktoren. Dabei bestand eine inverse Assoziation zwischen makrovaskulären Ereignissen und Rauchen in der Vorgeschichte der Patienten mit T2DM und den kognitiven Funktionen. Ähnlich wie in der vorliegenden Untersuchung wurde ebenfalls eine umfangreiche Testbatterie verwendet (90 Minuten/Test, sechs kognitive Domänen). Das Patientenkollektiv war in dieser Studie allerdings älter mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren verglichen mit dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit (Alter 53 ± 9 Jahre).

In der „Maastricht Aging Study“, einer Follow-Up-Studie über zwölf Jahre, wurden Ergebnisse über den kognitiven Abbau bei Patienten mit kürzlich diagnostiziertem T2DM präsentiert [7]. Es fanden sich bei den Patienten, die während des Beobachtungszeitraums neu an einem Diabetes mellitus Typ-2 erkrankten, bereits erste Anzeichen für eine kognitive Verschlechterung im Bereich der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Patienten mit einem bestehendem T2DM zu Beginn der Studie zeigten während des Beobachtungszeitraumes über zwölf Jahre neben einem beschleunigten Abbau im Bereich der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit zusätzlich einen beschleunigten Abbau im Bereich der exekutiven Funktionen und in Teilbereichen des verbalen Gedächtnisses verglichen mit einer Kontrollgruppe [7]. Die betroffenen Teilbereiche stimmten zum Teil mit den betroffenen Domänen in der vorliegenden Arbeit überein, in der ebenfalls das verbale Gedächtnis und die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit betroffen waren. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass bei der genannten Follow-Up-Studie die Diabetes-Diagnose auf einem Selbstreport beruhte. Methodische Unterschiede in der Erhebung der Diabetes-Diagnose können neben unterschiedlichen kognitiven Testverfahren ebenfalls Analysen beeinflussen. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer zuverlässigen Diagnosesicherung, um eine Verzerrung der Studienergebnisse zu verhindern. In der vorliegenden Arbeit erfolgte eine umfangreiche metabolische Phänotypisierung der Patienten mit T2DM mit Bestimmung der Nüchternglukose und des HbA1c, sodass die Diabetes-Diagnose laborchemisch gesichert vorlag. Insgesamt

ließ sich aus den Werten eine sehr gute metabolische Einstellung unseres Patientenkollektivs ermitteln. Diese Daten konnten bei einem Selbstreport durch die Patienten nicht erhoben werden.

Zusammenfassend konnten somit, analog zur vorliegenden Literatur, in der vorliegenden Untersuchung bei Patienten mit neu diagnostizierten T2DM kognitive Defizite in einzelnen Teilbereichen nachgewiesen werden. In den zuvor genannten Reviews und Metaanalysen zeigten sich dagegen kognitive Einschränkungen in nahezu allen Bereichen. Mögliche erklärende Faktoren für diese Diskrepanz sind das Krankheitsstadium (Erstdiagnose <1 Jahr), die gute metabolische Einstellung und das relativ junge Patientenkollektiv in der vorliegenden Arbeit.

5.2 Kognitive Defizite bei Personen mit Prädiabetes

Bei den Personen mit Prädiabetes ließen sich in der vorliegenden Untersuchung nahezu keine Auffälligkeiten im Bereich der kognitiven Funktionen nachweisen. Eine Leistungsminderung ließ sich lediglich in dem Token-Motor-Task feststellen, sodass die Ergebnisse auf beeinträchtigte motorische Fertigkeiten bei den Personen mit Prädiabetes hindeuten. In der Literatur gibt es diesbezüglich kaum Hinweise.
Lamport et al. befasste sich in einem *Systematic Review* mit dem Zusammenhang zwischen einer gestörten Glukosetoleranz (IGT) bzw. erhöhter Nüchternglukose (IFG) und kognitiven Leistungsminderungen [82]. Die Studien hierzu sind kontrovers. Die Ergebnisse aus der Übersichtsarbeit von Lamport deuten aber daraufhin, dass eine gestörte Glukosetoleranz mit kognitiven Defiziten assoziiert ist, wobei das verbale Gedächtnis am häufigsten betroffen war [82]. Die Defizite in anderen kognitiven Domänen waren schwach ausgeprägt. Insgesamt wurden in dem *Systematic Review* zwölf Studien näher betrachtet [82]. In den vier Querschnittstudien, die den Zusammenhang zwischen einer IGT und kognitiven Defiziten untersuchten, konnte keine Assoziation zwischen einer gestörten Glukosetoleranz und kognitiven Defiziten nachgewiesen werden [82]. In zwei von den Querschnittstudien wurde der MMSE Test verwendet, der aus der Sicht von Lamport et al. und anderen Autoren möglicherweise nicht sensitiv genug ist, um milde kognitive Defizite bei Personen mit Prädiabetes und Menschen mit Diabetes aufzudecken, da er normalerweise für die Diagnostik bei Demenz-Erkrankten mit höhergradigen Defiziten verwendet wird [40, 82]. Auch in den anderen beiden Querschnittsstudien, die den MMSE-Test um weitere Subtests

erweiterten, konnten keine kognitiven Defizite bei den Personen mit einer gestörten Glukosetoleranz nachgewiesen werden [82]. Eine kognitive Funktionseinschränkung ließ sich dagegen in einer von fünf Longitudinalstudien nachweisen [82]. Die Teilnehmer mit einer IGT zeigten über einen Beobachtungszeitraum von 3,5 Jahren eine reduzierte Leistung im MMSE-Test und eine Beeinträchtigung des verbalen Gedächtnisses. Sowohl zum Zeitpunkt der Baseline- als auch bei der Follow-Up-Untersuchung lag eine gestörte Glukosetoleranz vor, die mittels eines oGTT erhoben wurde. Von den zwölf Studien, die den Zusammenhang zwischen IGT/IFG und kognitiven Defiziten untersuchten, lag das Alter in elf Studien bei > 54 Jahren und nur in einer Studie wurden Personen mittleren Alters zwischen 40 - 54 Jahren getestet [82]. Es besteht somit ein Bedarf an Forschungsarbeiten bei jüngeren Kollektiven. In der vorliegenden Untersuchung lag das durchschnittliche Alter der getesteten Personen mit Prädiabetes bei 54 ± 9 Jahren und umfasst damit ein vergleichsweise junges Kollektiv. Alle Probanden aus der vorliegenden Untersuchung wurden mittels eines oGTT oder Bestimmung der Nüchternglukose phänotypisiert. Die BACS-Testbatterie mit ihrer Erweiterung um mehrere Subtests ermöglichte eine umfangreiche Testung der kognitiven Funktionen. Dennoch ließen sich in der vorliegenden Untersuchung nahezu keine kognitiven Defizite detektieren. Der Mangel an signifikanten Ergebnissen in der vorliegenden Arbeit liegt möglicherweise an der kleinen Fallzahl der Personen mit Prädiabetes (n = 21), die in diesem Fall limitierend sein könnte, diskrete Unterschiede zu erkennen. Ebenfalls zu berücksichtigen ist, dass das abgeschätzte Intelligenzniveau, gemessen anhand des MWT-B Test, in unserer Untersuchungsgruppe höher lag als in der Allgemeinbevölkerung und somit zu besseren Ergebnissen geführt haben könnte.

Ein weiteres *Systematic Review* von Van den Berg et al. kam zu ähnlichen Erkenntnissen [8]. Es wurden dieselben Studien betrachtet wie bei Lamport et al. Das *Review* von Van den Berg et al. verdeutlichte nochmals die Diskrepanz der Daten. Die Autoren berichteten, dass Personen mit einer IGT in einer Querschnittsstudie eine bessere Leistung als die gesunden Kontrollen zeigten [8]. Eine andere Studie zeigte hingegen, dass die Personen mit einer IGT in den kognitiven Tests eine schlechtere Leistung aufwiesen als die gesunden Kontrollen und als die Patienten mit T2DM, die sich nach Adjustierung an multiple Faktoren (Alter, Bildungsgrad, BMI, Depression,

Medikation mit Östrogenen, Hypertonie) jedoch als nicht mehr signifikant herausstellte [8].

In Zusammenschau der bisher veröffentlichten Studien und systematischen Übersichtsarbeiten lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse zum aktuellen Zeitpunkt keine eindeutige Schlussfolgerung in Bezug auf kognitive Defizite bei Personen im prädiabetischen Stadium zulassen. Daher werden weitere Forschungsarbeiten zu diesem Thema benötigt.

5.3 Vergleich der kognitiven Funktionen bei Patienten mit T2DM und Risikopersonen für T2DM

Im direkten Gruppenvergleich ergab sich in der Mehrheit der kognitiven Tests kein Unterschied zwischen den Patienten mit einem T2DM und den Personen mit Prädiabetes. Es erfolgte dabei eine Adjustierung für das Alter, Geschlecht, BMI, kristalline Intelligenz und die metabolischen Komponenten wie Nüchternglukose und HbA1c. Als einzige Auffälligkeit zeigte sich nach Adjustierung weiterhin ein Unterschied im Bereich der motorischen Fertigkeiten. Die Patienten mit T2DM zeigten überraschenderweise eine bessere motorische Leistung gegenüber den Personen mit Prädiabetes. Da die Fallzahl der Personen mit Prädiabetes relativ klein war (n = 21), besteht allerdings eine limitierte Aussagekraft. Zudem muss der Aspekt einer möglicherweise unterschiedlichen Testleitung diskutiert werden (siehe auch Diskussion Kapitel 5.1). Die Teilnehmer der PLIS-Studie wurden von zwei verschiedenen Testleitern untersucht, während die Teilnehmer der DDS-Studie zeitweise von sechs verschiedenen Testleitern getestet wurden. Bei der Token-Motor-Task ist es wichtig, dass der Proband die Marken mit beiden Händen gleichzeitig vom Tisch aufnimmt und sie gleichzeitig in das Gefäß legt. Andernfalls wird der Teilnehmer korrigiert und die Marke zählt nicht. Womöglich differierte die Toleranzgrenze der Testleiter in diesem Fall (Korrigieren vs Nichtkorrigieren bei marginalen Unterschieden). Eine höhere Toleranzgrenze würde folglich in besseren Ergebnissen resultieren.
In der Literatur fanden sich keine Studien, die Patienten mit T2DM und Personen mit Prädiabetes direkt miteinander verglichen. Daher konnte in diesem Fall kein Vergleich zu bisherigen Veröffentlichungen gezogen werden.

5.4 Einflussfaktoren auf die Kognition – Subgruppenanalyse bei den Patienten mit T2DM

Alter

Mit zunehmendem Alter erhöht sich bekanntlich das Risiko für kognitive Funktionseinschränkungen und demenzielle Erkrankungen. Ein Zusammenhang zwischen dem Alter und dem kognitiven Testergebnis zeigte sich in der vorliegenden Arbeit, trotz Verwendung altersnormierter z-Werte, bei den Patienten mit T2DM in dem Symbol-Coding-Test sowie dem TMT-A- und TMT-B-Test, die die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, die Aufmerksamkeit und die exekutiven Funktionen beurteilten. Dies deutet auf eine übernormal altersabhängige Beeinträchtigung hin. Die drei kognitiven Tests messen alle die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Für diese ist in der Literatur mit der stärkste Effekt für alters- oder krankheitsbedingte kognitive Beeinträchtigungen bekannt [83-85].

In der vorliegenden Arbeit lag bei den Patienten mit T2DM das mittlere Alter bei 53 ± 9 Jahren. In einem Review von Biessels et al. wurde beschrieben, dass Diabetes-assoziierte kognitive Defizite in allen Altersgruppen möglich sind, jedoch leichte kognitive Defizite (MCI, *mild cognitive impairment*) und Demenz nur selten bei Personen mit einem Alter von weniger als 60-65 Jahren beobachtet werden [80].

Geschlecht

In der Gruppe der Patienten mit T2DM waren anteilmäßig mehr Männer. In der Datenanalyse wurde untersucht, ob das Geschlecht einen Einfluss auf die kognitiven Testergebnisse hat. In der vorliegenden Untersuchung zeigten die Männer mit T2DM im Bereich der Wortflüssigkeit (*Verbal-Fluency-Test*), trotz Verwendung geschlechtsnormierter z-Werte, schlechtere Ergebnisse als die Frauen. Die übrigen Subtests ergaben keinen Geschlechterunterschied. Dies deutet auf eine übernormal geschlechtsabhängige Beeinträchtigung bei Männern im Bereich der Wortflüssigkeit hin.

In der Literatur gibt es einzelne Studien, die ebenfalls über geschlechterspezifische Unterschiede berichteten [86]. In einer großen Kohortenstudie zeigten beispielsweise Männer eine höhere Prävalenz an kognitiven Beeinträchtigungen im Vergleich zu Frauen, wobei der größte Unterschied im Bereich des verbalen Lernens und Gedächtnisses lag [86]. Es ist unklar inwieweit Faktoren, wie z.B. der unterschiedliche Lebensstil (wie Rauchen, Alkoholkonsum) sowie unterschiedliche Risikoprofile (wie

kardiovaskuläre Erkrankungen) bei Männern und Frauen diesen Unterschied beeinflussen. In der genannten Studie ließ sich die erhöhte Prävalenz bei Männern durch die unterschiedlichen Risikoprofile nicht erklären. Diskutiert wird zudem ein protektiver Effekt von Östrogenen [87]. Bei Männern mit Adipositas wurden hingegen erniedrigte Testosteronspiegel mit einer erhöhten Vulnerabilität für kognitive Defizite in Verbindung gebracht [88].
In der Mehrheit der Studien gab es jedoch keine eindeutigen Belege für geschlechterspezifische Unterschiede in den kognitiven Fähigkeiten bei Patienten mit T2DM.

Intelligenzniveau (MWT-B)

Das allgemeine Intelligenzniveau wurde in der vorliegenden Arbeit anhand des MWT-B Test erhoben. In der vorliegenden Arbeit zeigten sowohl die Patienten mit einem T2DM als auch die Personen mit einem Prädiabetes in der deskriptiven Datenauswertung eine bessere Leistung im MWT-B Test verglichen mit den Normwerten deutschsprachiger Erwachsener. Nachfolgend lag in der Regressionsanalyse eine positive Assoziation zwischen dem Ergebnis im MWT-B Test und zahlreichen kognitiven Subtests vor. Daraus ergeben sich Hinweise, dass das allgemeine Intelligenzniveau in dem Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit höher lag als in der Allgemeinbevölkerung und somit möglicherweise bessere Ergebnisse in den kognitiven Tests erzielt wurden. Denkbar wäre daher, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die tatsächlichen kognitiven Beeinträchtigungen bei Patienten mit T2DM oder einem erhöhtem Diabetesrisiko unterschätzen.

Adipositas (BMI)

In der Literatur konnte in mehreren Querschnittsstudien [89-92] und Longitudinalstudien [93, 94] ein erhöhtes Risiko für kognitive Defizite bei Personen mit Adipositas nachgewiesen werden. Diese Beobachtung konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. In der vorliegenden Arbeit bestanden keine Assoziationen zwischen BMI und den kognitiven Funktionen bei den Patienten mit T2DM.
Die Unterschiede beruhen möglicherweise auf den unterschiedlichen Studienpopulationen. Bei Betrachtung der Studien, die eine Assoziation zwischen kognitiven Defiziten und Adipositas nachweisen konnten, war die Fallzahl der

untersuchten Personen deutlich größer [8] verglichen mit dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit. Zudem wurden in dem *Systematic Review* von van den Berg et al. eher milde Effektgrößen (-0,2 bis 0,1) für eine Assoziation zwischen kognitiven Defiziten und Adipositas ermittelt [8]. Die Fallzahl der vorliegenden Arbeit war möglicherweise limitierend, um kleine Unterschiede zu erfassen. Im Einklang mit dieser Annahme war in der Originalarbeit von van Gemert et al., die ebenfalls Daten vom DDZ in Düsseldorf analysierte, bei einem größeren Kollektiv an Patienten mit neu diagnostiziertem T2DM ein höherer BMI mit signifikant schlechteren Ergebnissen im *Verbal-Memory-Test* assoziiert [95].

Grundsätzlich wurde in den bisherigen Studien beschrieben, dass ein höherer BMI am häufigsten mit kognitiven Einschränkungen in den Bereichen der exekutiven Funktionen, des Gedächtnisses und der Verarbeitungsgeschwindigkeit assoziiert war [8]. Ein Zusammenhang konnte dabei in allen Altersgruppen nachgewiesen werden, wobei die Studienkollektive mittleren Alters am einheitlichsten einen Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und Adipositas aufwiesen [8]. In den meisten Studien wurde die Adipositas anhand des BMI-Wertes definiert, vereinzelt auch anhand des Taillen-Hüft-Umfangs. Es wird diskutiert, bei älteren Personen den Taillen-Hüft-Umfang als Indikator für die Adipositas zu nutzen, da im Alter der Anteil der Muskelmasse ab- sowie das Körperfett zunimmt. Somit würde die Adipositas im Alter durch den BMI möglicherweise nicht adäquat erfasst. Zudem wird diskutiert, ob Adipositas als eigenständiger Faktor das Risiko für kognitive Defizite erhöht, oder ob die mit der Adipositas vergesellschafteten Komorbiditäten (arterielle Hypertonie, Dyslipidämie etc.) den Zusammenhang vermitteln.

In der Literatur sind die Ergebnisse nicht einheitlich. In der Framingham Studie, einer Longitudinalstudie bei älteren Personen mit Folgeuntersuchungen nach vier bis sechs Jahren, konnte nur bei den Männern eine Assoziation zwischen BMI und kognitiven Defiziten nachgewiesen werden [96]. In einer anderen großen Querschnittsstudie bei älteren Personen war eine Adipositas hingegen mit besseren kognitiven Leistungen assoziiert [97].

Aufgrund der heterogenen Studienlage lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt keine eindeutige Aussage über den Zusammenhang zwischen Adipositas und kognitiven Funktionseinschränkungen treffen.

Hyperglykämien (HbA1c und Nüchternglukose)

Die vorliegende Arbeit deutet daraufhin, dass chronische Hyperglykämien bei Patienten mit T2DM mit kognitiven Funktionseinschränkungen assoziiert sind. Betroffen waren in der vorliegenden Untersuchung die Leistungsbereiche der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit. Hohe HbA1c-Werte waren mit einer schlechteren Leistung im TMT-A Test assoziiert. Der Regressionsfaktor wies dabei auf einen relativ hohen Einfluss hin (ß = - 0,403). Hingegen war eine höhere Nüchternglukose mit einer besseren Leistung im TMT-A-Test assoziiert. Der Regressionsfaktor war mit ß = 0,019 jedoch relativ gering.

Die Beobachtungen der vorliegenden Arbeit stehen im Einklang mit den Ergebnissen vorausgegangener Untersuchungen. In mehreren epidemiologischen Studien konnte ebenfalls bei Patienten mit T2DM ein Zusammenhang zwischen chronischen Hyperglykämien und kognitiven Defiziten [45, 47-49] bzw. einem beschleunigten kognitiven Abbau [4, 98] nachgewiesen werden. In einem umfangreichen *Systematic Review* von Geijselaers et al. wurden 32 Querschnittsstudien und acht Longitudinalstudien eingeschlossen, die den Zusammenhang zwischen kognitiven Funktionen und dem HbA1c untersuchten [58]. Dabei konnte bei 15 von 32 Querschnittstudien eine negative Assoziation zwischen dem HbA1c-Wert und kognitiven Funktionen nachgewiesen werden [58]. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen zeigte sich dabei in sechs von 16 Querschnittstudien eine negative Assoziation zwischen der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und dem HbA1c [58]. Weitere kognitive Bereiche, die eine Assoziation mit dem HbA1c aufwiesen, umfassten die exekutiven Funktionen und Aufmerksamkeit sowie das Gedächtnis [58]. Bei der Mehrheit der Studien lag der HbA1c im Durchschnitt bei über 7%, wohin gegen der mittlere HbA1c-Wert in der vorliegenden Untersuchung mit 6,5% ± 0,9 niedriger lag. In den 32 Querschnittsstudien lag das durchschnittliche Alter bei der Mehrheit der Teilnehmer deutlich über 60 Jahren. Die vorliegende Arbeit liefert somit neue Ergebnisse bezüglich einer Assoziation zwischen dem HbA1c und kognitiven Funktionen bei Patienten mit T2DM im mittleren Alter und Diagnosestellung innerhalb des letzten Jahres.

In den acht Longitudinalstudien, die in dem *Systematic Review* von Geisjselaers et al. näher betrachtet wurden, zeigte sich in zwei Longitudinalstudien eine Assoziation zwischen hohen HbA1c-Werten und einem beschleunigten kognitiven Abbau bei

Patienten mit T2DM [58]. Interessanterweise wurden in einer Longitudinalstudie ebenfalls Patienten mit neu diagnostiziertem T2DM untersucht. In diesem Fall waren erhöhte HbA1c-Werte lediglich mit einem beschleunigten Abbau im Bereich des logischen Denkens assoziiert [98]. Andere Autoren berichteten darüber hinaus über ein erhöhtes Risiko für Demenz bei höheren HbA1c-Werten [55].

Bezüglich der Nüchternglukose sind die Ergebnisse in der Literatur weniger einheitlich. In dem *Systematic Review* von Geijselaers et al. wurden 19 Querschnittstudien und vier Longitudinalstudien eingeschlossen, die den Zusammenhang zwischen der Nüchternglukose und kognitiven Funktionen untersuchten [58]. Die Mehrheit der Querschnittsstudien zeigte keine Assoziation zwischen Nüchternglukose und Kognition. Vier Studien beschrieben einen Zusammenhang. Hierbei zeigte sich sowohl eine positive Assoziation, wie es in der vorliegenden Untersuchung zu sehen war, als auch eine negative Assoziation zwischen der Nüchternglukose und kognitiven Funktionen [58]. Ursachen für die Diskrepanz der Ergebnisse können durch die unterschiedlichen Studienpopulationen (z.B. Fallzahlen, metabolische Stoffwechseleinstellung) bedingt sein oder auch in der Messmethodik liegen. Bei den Studienkollektiven aus dem *Systematic Review* von Geijselaers et al. lagen die Werte der mittleren Nüchternglukose in einem Bereich von 6,4-10,4 mmol/l [58]. In der vorliegenden Arbeit war bei den Patienten mit T2DM die mittlere Nüchternglukose mit 130 ± 23 mg/dl (= 7,2 ± 1,3 mmol/l) niedriger als in den meisten Studien des *Systematic Review* [58]. Hinsichtlich der Messung der Nüchternglukose bestanden Unterschiede in den Studien. Häufig lag nur eine einmalige Messung der Nüchternglukose vor oder es war unklar, ob die Nüchternglukose zum gleichen Zeitpunkt wie die kognitive Testung erfolgte [58].

Darüber hinaus zeigte sich in einer Metaanalyse von Mansur et al. ein Zusammenhang zwischen chronischen Hyperglykämien und kognitiven Defiziten [99]. Höhere HbA1c-Werte waren mit signifikanten Einschränkungen im Bereich der Verarbeitungsgeschwindigkeit und des Arbeitsgedächtnisses sowie der exekutiven Funktionen assoziiert [99].
Das HbA1c stellt einen modifizierbaren Risikofaktor dar. In einigen Studien profitierten Patienten mit T2DM von einer besseren Einstellung der Blutglukosespiegel. Dabei führte eine bessere Einstellung der Blutglukosespiegel zu besseren Testergebnissen

[51-53] und einem langsameren kognitiven Abbau [53]. Eine intensivierte Therapie erbrachte bisher keinen eindeutigen Vorteil gegenüber einer konventionellen Diabetestherapie [54]. In der Studie handelte es sich bei der intensivierten Diabetestherapie um eine medikamentöse Therapie beginnend mit zwei oder mehr Antidiabetika mit einem Ziel-HbA1c von <6,0% gegenüber der konventionellen Therapie mit einem Ziel-HbA1c von 7,0%-7,9%.

Zusammenfassend stützen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Annahme, dass chronische Hyperglykämien mit kognitiven Leistungsminderungen assoziiert sind.

Reduzierte Insulinsensitivität und Hyperinsulinämie

Eine verminderte Insulinsensitivität bzw. erhöhte Insulinresistenz und die damit verbundene Hyperinsulinämie spielen in der Pathologie des T2DM eine zentrale Rolle und können dem Diabetes bereits Jahre vorausgehen. In der Einleitung wurden bereits mögliche Pathomechanismen diskutiert, wie Insulin einen Einfluss auf cerebrale Funktionen haben kann. In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich keine Assoziation zwischen der Insulinsensitivität und den Resultaten in den kognitiven Tests bei den Patienten mit T2DM. Die Insulinsensitivität (M-Wert) wurde in dieser Arbeit mit dem hyperinsulinämisch-euglykämischen Clamp-Test, dem aktuellen Goldstandard der Verfahren, ermittelt [76]. Da das Messverfahren aufwendig ist, verwendeten andere, insbesondere große epidemiologische Studien als Parameter häufig den HOMA-Index (Homeostasis Model Assessment) oder die Plasma-Nüchterninsulin-Konzentration, um die Insulinresistenz bzw. eine Hyperinsulinämie abschätzen zu können [58].

Der Zusammenhang zwischen einer Insulinresistenz/ Hyperinsulinämie und kognitiven Funktionen wird kontrovers diskutiert. Die Mehrheit der epidemiologischen Studien konnte ebenso, wie in der vorliegenden Arbeit, keine Assoziation ermitteln [58]. Demgegenüber zeigten einige wenige Querschnitts- und Longitudinalstudien eine Assoziation zwischen kognitiven Beeinträchtigungen und einem erhöhten HOMA-Index sowie einer erhöhten Nüchtern-Plasmainsulin-Konzentration [58]. In zwei vorausgegangen Untersuchungen, die ebenfalls einen euglykämischen Clamp-Test zur Messung der Insulinresistenz verwendeten, zeigte sich ebenso eine Assoziation zwischen Insulinsensitivität und kognitiven Leistungen. In einer Studie war eine erhöhte Insulinresistenz mit einer geringeren Leistung im MMSE-Test bei nicht-

dementen älteren Patienten mit T2DM assoziiert [100]. In der anderen Studie, einer 12-wöchigen Interventionsstudie mit körperlicher Aktivität (Training mind. 45 Minuten/Tag, vier Tage/Woche über 12 Wochen), waren Verbesserungen der Insulinsensitivität mit einer besseren Gedächtnisfunktion bei älteren Patienten mit T2DM assoziiert [101]. In beiden Studien war die Fallzahl (n = 16 bzw. n = 13) jedoch gering. In der vorliegenden Untersuchung war die Fallzahl zwar größer, die Krankheitsdauer und das durchschnittliche Alter jedoch geringer, was den fehlenden Nachweis von kognitiven Defiziten bedingen könnte.
Die Diskrepanz der Studienergebnisse liegt somit möglichweise an den methodischen Unterschieden zur Bestimmung der Insulinresistenz sowie an den unterschiedlichen Studienpopulationen.

5.5 Limitationen und Stärken

Die vorliegende Studie weist einzelne Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten.
Eine Limitation der Studie ist das Studiendesign mit der Erhebung von Querschnittsdaten. Es wurden Daten verwendet, die zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung bei den Probanden der DDS und der PLIS erhoben worden sind. Da es sich bei den beiden Studien jedoch um Longitudinalstudien handelt, bei der Folgeuntersuchungen geplant sind, können die vorgestellten Untersuchungsergebnisse die Grundlage für weitere longitudinale Erhebungen bilden.
Eine weitere Limitation besteht in dem Fehlen einer Kontrollgruppe, welche zum Zeitpunkt der Testerhebung nicht zur Verfügung stand. Die kognitiven Testergebnisse der Patienten mit T2DM und Personen mit Prädiabetes wurden daher mit normativen Daten verglichen. Diese Normen beruhen für die sechs BACS-Subtests auf der gleichen Normstichprobe, für alle anderen Testverfahren aber auf jeweils unterschiedlichen eigenen Normstichproben, welches die Vergleichbarkeit der resultierenden z-Werte beeinträchtigt. Bei der Betrachtung der kognitiven Testergebnisse erfolgte aufgrund des Studiendesigns eine deskriptive Analyse. Die fehlende Alpha-Adjustierung bei der multiplen statistischen Testung kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben. Die Subgruppenanalyse bezüglich potentieller Einflussfaktoren auf die kognitiven Testergebnisse wurde nur bei der Gruppe der Patienten mit T2DM durchgeführt. Bei den Personen mit Prädiabetes

musste aufgrund der begrenzten Fallzahl auf eine Regressionsanalyse verzichtet werden.
Zuletzt ist noch die fehlende Verblindung des Testpersonals bei der kognitiven Testung der Patienten mit T2DM und den Personen mit Prädiabetes zu nennen.

Hingegen lassen sich folgende Stärken der Arbeit hervorheben: Im Rahmen der DDS erfolgte bei den Patienten mit T2DM eine umfangreiche metabolische Charakterisierung. Es standen neben dem HbA1c und der Nüchternglukose weitere Parameter wie die Insulinsensitivität zur Verfügung. Die Patienten mit neu diagnostiziertem T2DM wurden innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung eingeschlossen und getestet, wodurch Daten zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung erhoben wurden. Eine weitere Stärke ist die Verwendung einer umfangreichen standardisierten Testbatterie. Mit dieser konnten, im Gegensatz zu dem häufig verwendeten MMSE-Test in vorherigen Studien, multiple kognitive Domänen getestet und analysiert werden.

5.6 Schlussfolgerung

Kognitive Funktionseinschränkungen werden bisher in der Therapie des T2DM noch nicht hinreichend berücksichtigt. Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit deuten jedoch darauf hin, dass bereits kurz nach Diagnose eines T2DM einzelne kognitive Funktionseinschränkungen vorliegen. Zudem zeigten höhere HbA1c-Werte in der vorliegenden Arbeit eine Assoziation mit Beeinträchtigungen in einzelnen Leistungsbereichen. Zur Prävention und Früherkennung sollte daher frühzeitig auf kognitive Funktionseinschränkungen bei Patienten mit T2DM geachtet werden. Screeningverfahren für kognitive Defizite sollten diskutiert werden. Weiterhin ist, wie auch bei den anderen Diabetes-assoziierten Folgeerkrankungen, eine gute metabolische Einstellung der Blutglukosewerte erforderlich.
In longitudinalen Studien sollte die mögliche Entwicklung von kognitiven Funktionseinschränkungen bei Patienten mit T2DM im weiteren Krankheitsverlauf untersucht werden.

Literaturverzeichnis

1. Elias, P.K., et al., *NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance.* Diabetes Care, 1997. **20**(9): p. 1388-95.
2. Fontbonne, A., et al., *Changes in cognitive abilities over a 4-year period are unfavorably affected in elderly diabetic subjects: results of the Epidemiology of Vascular Aging Study.* Diabetes Care, 2001. **24**(2): p. 366-70.
3. Gregg, E.W., et al., *Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group.* Arch Intern Med, 2000. **160**(2): p. 174-80.
4. Kanaya, A.M., et al., *Change in cognitive function by glucose tolerance status in older adults: a 4-year prospective study of the Rancho Bernardo study cohort.* Arch Intern Med, 2004. **164**(12): p. 1327-33.
5. Ott, A., et al., *Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study.* Neurology, 1999. **53**(9): p. 1937-42.
6. Ruis, C., et al., *Cognition in the early stage of type 2 diabetes.* Diabetes care, 2009. **32**(7): p. 1261-1265.
7. Spauwen, P.J.J., et al., *Effects of type 2 diabetes on 12-year cognitive change: results from the Maastricht Aging Study.* Diabetes care, 2013. **36**(6): p. 1554-1561.
8. van den Berg, E., et al., *Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition.* Biochim Biophys Acta, 2009. **1792**(5): p. 470-81.
9. Messier, C., et al., *Effect of age and glucoregulation on cognitive performance.* J Clin Exp Neuropsychol, 2010. **32**(8): p. 809-21.
10. Yaffe, K., et al., *Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women.* Neurology, 2004. **63**(4): p. 658-63.
11. *International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas*. 9th ed. 2019, Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.
12. Nowossadeck, E., *Demografische Alterung und Folgen für das Gesundheitswesen*. 2012, Robert Koch-Institut.
13. Allolio, B. and H.M. Schulte, *Praktische Endokrinologie*. 2010: Elsevier, Urban&FischerVerlag.
14. American Diabetes, A., *Diagnosis and classification of diabetes mellitus.* Diabetes Care, 2014. **37 Suppl 1**(Supplement 1): p. S81-90.
15. Häring, H.-U., et al., *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 2011: Georg Thieme Verlag.
16. Nathan, D.M., et al., *Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance: Implications for care.* Diabetes Care, 2007. **30**(3): p. 753-759.
17. Alberti, K.G.M.M., P. Zimmet, and J. Shaw, *The metabolic syndrome—a new worldwide definition.* The Lancet. **366**(9491): p. 1059-1062.
18. Nauck, M., et al., *Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2020.* Diabetologie und Stoffwechsel, 2020. **15**(S 01): p. S9-S17.
19. Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG), D.G.f.G.u.G.e.V.D., *S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 2. Auflage.* 2018.
20. Schäfer-Graf, U., et al., *Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Praxisempfehlung – Kurzfassung der S3-Leitlinie (AWMF-Registernummer: 057-008).* Diabetologie und Stoffwechsel, 2020. **15**(S 01): p. S101-S111.

21. International Association of Diabetes Pregnancy Study Groups Consensus Panel, et al., *International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy.* Diabetes Care, 2010. **33**(3): p. 676-82.
22. Haffner, S.M., et al., *Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes?* JAMA, 1990. **263**(21): p. 2893-2898.
23. Stratton, I.M., et al., *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study.* BMJ, 2000. **321**(7258): p. 405-12.
24. Hänsel, F., *Sportpsychologie*. Springer-Lehrbuch. 2016, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg Imprint: Springer.
25. *Stangl, W. (2021). Kognition. Lexikon für Psychologie und Pädagogik. https://lexikon.stangl.eu/240/kognition/ (2021-07-01).*
26. Förstl, H.H., *Theory of Mind : Neurobiologie und Psychologie sozialen Verhaltens* 2., überarb. u. aktual. Aufl. 2012: Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg
27. Ferguson, S.C., et al., *Cognitive ability and brain structure in type 1 diabetes: relation to microangiopathy and preceding severe hypoglycemia.* Diabetes, 2003. **52**(1): p. 149-56.
28. Langan, S.J., et al., *Cumulative cognitive impairment following recurrent severe hypoglycaemia in adult patients with insulin-treated diabetes mellitus.* Diabetologia, 1991. **34**(5): p. 337-44.
29. Ryan, C.M., M.O. Geckle, and T.J. Orchard, *Cognitive efficiency declines over time in adults with Type 1 diabetes: effects of micro- and macrovascular complications.* Diabetologia, 2003. **46**(7): p. 940-8.
30. Brands, A.M., et al., *The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis.* Diabetes Care, 2005. **28**(3): p. 726-35.
31. Koekkoek, P.S., et al., *Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care.* Lancet Neurol, 2015. **14**(3): p. 329-40.
32. Biessels, G.J., et al., *Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review.* Lancet Neurol, 2006. **5**(1): p. 64-74.
33. Lee, J.H., et al., *Neurocognitive changes and their neural correlates in patients with type 2 diabetes mellitus.* Endocrinol Metab (Seoul), 2014. **29**(2): p. 112-21.
34. McCrimmon, R.J., C.M. Ryan, and B.M. Frier, *Diabetes and cognitive dysfunction.* Lancet, 2012. **379**(9833): p. 2291-9.
35. S. Roriz-Filho, J., et al., *(Pre)diabetes, brain aging, and cognition.* Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, 2009. **1792**(5): p. 432-443.
36. Stewart, R. and D. Liolitsa, *Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia.* Diabet Med, 1999. **16**(2): p. 93-112.
37. Strachan, M.W., et al., *Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly.* Nat Rev Endocrinol, 2011. **7**(2): p. 108-14.
38. Palta, P., et al., *Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains.* J Int Neuropsychol Soc, 2014. **20**(3): p. 278-91.
39. Kulzer, B., et al., *Psychosoziales und Diabetes (Teil 1).* Diabetologie und Stoffwechsel, 2013. **8**(03): p. 198-242.
40. Biessels, G.J. and R.A. Whitmer, *Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines.* Diabetologia, 2020. **63**(1): p. 3-9.

41. Cheng, G., et al., *Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies.* Intern Med J, 2012. **42**(5): p. 484-91.
42. Hassing, L.B., et al., *Type 2 diabetes mellitus contributes to cognitive decline in old age: a longitudinal population-based study.* J Int Neuropsychol Soc, 2004. **10**(4): p. 599-607.
43. Moheet, A., S. Mangia, and E.R. Seaquist, *Impact of diabetes on cognitive function and brain structure.* Ann N Y Acad Sci, 2015. **1353**: p. 60-71.
44. van den Berg, E., et al., *A 4 year follow-up study of cognitive functioning in patients with type 2 diabetes mellitus.* Diabetologia, 2010. **53**(1): p. 58-65.
45. Kerti, L., et al., *Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure.* Neurology, 2013. **81**(20): p. 1746-52.
46. Perlmuter, L.C., et al., *Decreased cognitive function in aging non-insulin-dependent diabetic patients.* Am J Med, 1984. **77**(6): p. 1043-8.
47. Cukierman-Yaffe, T., et al., *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**(2): p. 221-6.
48. Umegaki, H., et al., *Glucose control levels, ischaemic brain lesions, and hyperinsulinaemia were associated with cognitive dysfunction in diabetic elderly.* Age Ageing, 2008. **37**(4): p. 458-61.
49. Manschot, S.M., et al., *Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes.* Diabetologia, 2007. **50**(11): p. 2388-97.
50. Kalmijn, S., et al., *Glucose intolerance, hyperinsulinaemia and cognitive function in a general population of elderly men.* Diabetologia, 1995. **38**(9): p. 1096-102.
51. Naor, M., et al., *Cognitive function in elderly non-insulin-dependent diabetic patients before and after inpatient treatment for metabolic control.* J Diabetes Complications, 1997. **11**(1): p. 40-6.
52. Meneilly, G.S., et al., *The effect of improved glycemic control on cognitive functions in the elderly patient with diabetes.* J Gerontol, 1993. **48**(4): p. M117-21.
53. Luchsinger, J.A., et al., *Improved diabetes control in the elderly delays global cognitive decline.* J Nutr Health Aging, 2011. **15**(6): p. 445-9.
54. Launer, L.J., 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): p. 969-77.
55. Crane, P.K., et al., *Glucose levels and risk of dementia.* N Engl J Med, 2013. **369**(6): p. 540-8.
56. Umegaki, H., *Type 2 diabetes as a risk factor for cognitive impairment: current insights.* Clin Interv Aging, 2014. **9**: p. 1011-9.
57. Fatke, B. and H. Förstl, *Diabetes mellitus and dementia.* Der Diabetologe, 2013. **9**(3): p. 217-225.
58. Geijselaers, S.L., et al., *Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2015. **3**(1): p. 75-89.
59. Feinkohl, I., et al., *The impact of diabetes on cognitive decline: potential vascular, metabolic, and psychosocial risk factors.* Alzheimer's Research & Therapy, 2015. **7**(1): p. 46.

60. Luchsinger, J.A., et al., *Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease.* Neurology, 2004. **63**(7): p. 1187-92.
61. Zhao, W.Q., et al., *Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory.* Eur J Pharmacol, 2004. **490**(1-3): p. 71-81.
62. Banks, W.A., *The source of cerebral insulin.* Eur J Pharmacol, 2004. **490**(1-3): p. 5-12.
63. Craft, S. and G.S. Watson, *Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms.* Lancet Neurol, 2004. **3**(3): p. 169-78.
64. Whitmer, R.A., et al., *Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study.* Bmj, 2005. **330**(7504): p. 1360.
65. West, R.K., et al., *The association of duration of type 2 diabetes with cognitive performance is modulated by long-term glycemic control.* Am J Geriatr Psychiatry, 2014. **22**(10): p. 1055-9.
66. Lindeman, R.D., et al., *A biethnic community survey of cognition in participants with type 2 diabetes, impaired glucose tolerance, and normal glucose tolerance: the New Mexico Elder Health Survey.* Diabetes Care, 2001. **24**(9): p. 1567-72.
67. Kumari, M. and M. Marmot, *Diabetes and cognitive function in a middle-aged cohort: findings from the Whitehall II study.* Neurology, 2005. **65**(10): p. 1597-603.
68. Keefe, R.S., et al., *The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery.* Schizophr Res, 2004. **68**(2-3): p. 283-97.
69. Keefe, R.S., et al., *Norms and standardization of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS).* Schizophr Res, 2008. **102**(1-3): p. 108-15.
70. Heinrichs, R.W. and K.K. Zakzanis, *Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence.* Neuropsychology, 1998. **12**(3): p. 426-45.
71. Sachs, G., et al., *Validation of the German version of the brief assessment of cognition in Schizophrenia (BACS) - preliminary results.* Eur Psychiatry, 2011. **26**(2): p. 74-7.
72. Reitan, R.M., *VALIDITY OF THE TRAIL MAKING TEST AS AN INDICATOR OF ORGANIC BRAIN DAMAGE.* Perceptual and Motor Skills, 1958. **8**(3): p. 271-276.
73. Lehrl, *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B*. 2005, Balingen: Spitta Verlag.
74. *Stangl, W. (2020). Kristalline Intelligenz. Lexikon für Psychologie und Pädagogik. https://lexikon.stangl.eu/3974/kristalline-intelligenz/ (2020-11-01)*.
75. Ekman, P. and W.V. Friesen, *Pictures of Facial Affect.* Consulting Psychologists Press, Palo Alto, CA., 1976.
76. Szendroedi, J., et al., *Cohort profile: the German Diabetes Study (GDS).* Cardiovasc Diabetol, 2016. **15**: p. 59.
77. DeFronzo, R.A., J.D. Tobin, and R. Andres, *Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance.* Am J Physiol, 1979. **237**(3): p. E214-23.
78. Lange, S. and R. Bender, *Was ist ein Signifikanztest? Allgemeine Aspekte.* Dtsch med Wochenschr, 2007. **132**(S 01): p. e19-e21.
79. Sachs, G. and H.P. Volz, *Neurokognition und Affektregulierung bei schizophrenen Psychosen: Neuropsychologie, Bildgebung, Testdiagnostik und Behandlung*. 2018: Schattauer.
80. Biessels, G.J. and F. Despa, *Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications.* Nat Rev Endocrinol, 2018. **14**(10): p. 591-604.

81. Monette, M.C., A. Baird, and D.L. Jackson, *A meta-analysis of cognitive functioning in nondemented adults with type 2 diabetes mellitus.* Can J Diabetes, 2014. **38**(6): p. 401-8.
82. Lamport, D.J., et al., *Impairments in glucose tolerance can have a negative impact on cognitive function: a systematic research review.* Neurosci Biobehav Rev, 2009. **33**(3): p. 394-413.
83. Salthouse, T.A., *The processing-speed theory of adult age differences in cognition.* Psychol Rev, 1996. **103**(3): p. 403-28.
84. Baum, K., et al., *Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit–alter Hut oder aktuelles Konstrukt? Ein konzeptionelles Review.* Zeitschrift für Neuropsychologie, 2018.
85. Dickinson, D., M.E. Ramsey, and J.M. Gold, *Overlooking the Obvious: A Meta-analytic Comparison of Digit Symbol Coding Tasks and Other Cognitive Measures in Schizophrenia.* Archives of General Psychiatry, 2007. **64**(5): p. 532-542.
86. Espeland, M.A., et al., *Sex-related differences in the prevalence of cognitive impairment among overweight and obese adults with type 2 diabetes.* Alzheimers Dement, 2018. **14**(9): p. 1184-1192.
87. Garcia-Segura, L.M., I. Azcoitia, and L.L. DonCarlos, *Neuroprotection by estradiol.* Prog Neurobiol, 2001. **63**(1): p. 29-60.
88. Asih, P.R., et al., *Multiple Mechanisms Linking Type 2 Diabetes and Alzheimer's Disease: Testosterone as a Modifier.* J Alzheimers Dis, 2017. **59**(2): p. 445-466.
89. Dik, M.G., et al., *Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals.* Diabetes Care, 2007. **30**(10): p. 2655-60.
90. Gunstad, J., et al., *Elevated body mass index is associated with executive dysfunction in otherwise healthy adults.* Compr Psychiatry, 2007. **48**(1): p. 57-61.
91. Sabia, S., et al., *Body mass index over the adult life course and cognition in late midlife: the Whitehall II Cohort Study.* Am J Clin Nutr, 2009. **89**(2): p. 601-7.
92. Fergenbaum, J.H., et al., *Obesity and lowered cognitive performance in a Canadian First Nations population.* Obesity (Silver Spring), 2009. **17**(10): p. 1957-63.
93. Wolf, P.A., et al., *Relation of obesity to cognitive function: importance of central obesity and synergistic influence of concomitant hypertension. The Framingham Heart Study.* Curr Alzheimer Res, 2007. **4**(2): p. 111-6.
94. Cournot, M., et al., *Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women.* Neurology, 2006. **67**(7): p. 1208-14.
95. van Gemert, T. and W. Wolwer, *Cognitive Function Is Impaired in Patients with Recently Diagnosed Type 2 Diabetes, but Not Type 1 Diabetes.* 2018. **2018**: p. 1470476.
96. Elias, M.F., et al., *Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study.* Int J Obes Relat Metab Disord, 2003. **27**(2): p. 260-8.
97. Kuo, H.K., et al., *Cognitive function in normal-weight, overweight, and obese older adults: an analysis of the Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly cohort.* J Am Geriatr Soc, 2006. **54**(1): p. 97-103.
98. Tuligenga, R.H., et al., *Midlife type 2 diabetes and poor glycaemic control as risk factors for cognitive decline in early old age: a post-hoc analysis of the Whitehall II cohort study.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2014. **2**(3): p. 228-35.

99. Mansur, R.B., et al., *Determinants of cognitive function in individuals with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis.* Ann Clin Psychiatry, 2018. **30**(1): p. 38-50.
100. Suzuki, M., et al., *Association between insulin resistance and cognitive function in elderly diabetic patients.* Geriatrics & Gerontology International, 2006. **6**(4): p. 254-259.
101. Yanagawa, M., et al., *Association between improvements in insulin resistance and changes in cognitive function in elderly diabetic patients with normal cognitive function.* Geriatr Gerontol Int, 2011. **11**(3): p. 341-7.

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater und Betreuer Prof. Dr. med. Karsten Müssig, der mir das Thema für meine Dissertation zur Verfügung gestellt hat. Ich danke ihm für seine tatkräftige Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit und Beantwortung all meiner Fragen.

Prof. Dr. phil. Wolfgang Wölwer danke ich für die Zusammenarbeit mit der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des LVR-Klinikum Düsseldorf. Ich danke ihm für die Zusammenstellung der Testbatterie und seine wertvollen Ratschläge.

Annika Hoyer aus dem Institut für Biometrie und Epidemiologie des Deutschen Diabetes-Zentrums danke ich außerordentlich für die Kooperation und die Hilfe bei der statistischen Datenauswertung.

Ein Dank geht außerdem an Katharina Weber und die Mitarbeiter des Deutschen Diabetes-Zentrums, die für die Betreuung der Studien (PLIS, DDS) verantwortlich waren und die immer freundlich und hilfsbereit während der Testung der Probanden zur Verfügung standen.

Zuletzt möchte ich mich von Herzen bei meiner Familie, meinem Freund und meinen Freunden bedanken, die mich jederzeit während meines Studium und der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben, mit motivierenden Worten zur Seite standen und jederzeit ein offenes Ohr hatten.